

·非血管介入 Non-vascular intervention·

不可逆电穿孔消融肿瘤围手术期并发症分析

秦子淋, 牛立志, 梁冰, 周亮, 方刚, 钱伟, 朱玮冰, 徐炯源,
胡勇, 曾健滢, 陈继冰, 徐克成

【摘要】 目的 总结分析不可逆电穿孔消融多部位肿瘤在围手术期发生的并发症及处理。**方法** 对接受不可逆电穿孔术的 200 例肿瘤患者(胰腺肿瘤 71 例、肝肿瘤 64 例、其它肿瘤 65 例)在围手术期发生的并发症进行观察及统计,分析严重并发症发生的原因及其处理。**结果** 术中无一例死亡。术后严重并发症发生在胰腺和肝脏肿瘤消融,包括 3 例胰腺肿瘤术后 10、11、15 d 出现十二指肠动脉出血,2 例肝肿瘤术后 9 d 消化道出血和胆道感染性休克,经介入栓塞和/或血管结扎手术后和抗感染治疗得以控制。轻微并发症经过对症治疗均在 14 d 以内缓解。**结论** 不可逆电穿孔消融术全身性炎症反应少、术中、后不良反应可控,安全性较高。该疗法虽仍可能损伤胰腺肿瘤内或周边血管,但针对其原因进行改善,我们可以有效避免出现严重并发症。

【关键词】 不可逆电穿孔消融; 肿瘤; 围手术期; 不良反应

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-03-0223-05

Irreversible electroporation ablation of tumor: an analysis of perioperative complications QIN Zilin, NIU Lizhi, LIANG Bing, ZHOU Liang, FANG Gang, QIAN Wei, ZHU Weibing, XU Jiongyuan, HU Yong, ZENG Jianying, CHEN Jibing, XU Kecheng. Medical College of Ji'nan University, Guangzhou, Guangdong Province 510632, China

Corresponding author: NIU Lizhi, E-mail: 735101262@qq.com

【Abstract】 Objective To summarize and analyze the perioperative complications of irreversible electroporation (IRE) ablation in treating tumors at different locations and to discuss their managements. **Methods** A total of 200 patients with tumors, including pancreatic tumor ($n=71$), liver tumor ($n=64$) and other tumors ($n=65$), were enrolled in this study. All patients received IRE ablation treatment. The perioperative complications were recorded and the data were statistically analyzed. The causes of severe complications and the treatment of complications were discussed. **Results** None of the patients died during the course of IRE ablation procedure. Severe postoperative complications occurred in the patients with pancreatic tumor or liver tumor, including duodenal artery bleeding in 3 patients with pancreatic tumor, which occurred at 10 days, 11 days and 15 days after IRE ablation respectively, and gastrointestinal bleeding ($n=1$) and biliary septic shock ($n=1$) in 2 patients with liver tumor, which occurred at 9 days after IRE ablation, the clinical symptoms were controlled after interventional embolization and/or vascular ligation together with anti-infective therapy. All minor complications were relieved after symptomatic treatment within 14 days. **Conclusion** IRE ablation has less systemic inflammatory response, and both the intraoperative and postoperative adverse reactions can be easily controlled, besides, IRE ablation has higher clinical safety. Although IRE ablation procedure may damage the internal or peripheral vessels of the pancreatic tumor, this severe complications can be effectively avoided if proper measures are adopted based on the causes of complications. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 223-227)

【Key words】 irreversible electroporation ablation; tumor; perioperative period; adverse effect

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.03.007

作者单位: 510632 广州 暨南大学医学院(秦子淋);暨南大学附属广州复大肿瘤医院(牛立志、梁冰、周亮、方刚、钱伟、朱玮冰、徐炯源、胡勇、曾健滢、陈继冰、徐克成)

通信作者: 牛立志 E-mail: 735101262@qq.com

随着肿瘤发病率和死亡率的增加,肿瘤已成为严重威胁人类健康和生命的疾病之一。据统计,2015 年我国癌症新发病例约为 429.2 万人次,死亡病例约为 281.4 万人次^[1]。目前临床上有多种微创消融方法用于治疗良恶性肿瘤,目的是既可最大限度消融肿瘤,又不影响正常组织^[2-4]。近年来,不可逆电穿孔(irreversible electroporation,IRE)消融技术逐渐兴起^[5],利用微创电极针传递毫秒级电脉冲,作用于细胞膜磷脂双分子层,使细胞表面出现许多纳米级孔隙,当脉冲能超过某个电场阈值时,造成细胞的不可逆损伤,引起细胞凋亡并最终导致细胞死亡。为研究 IRE 消融多部位肿瘤在围手术期发生的不良反应及并发症,我们回顾性观察广州复大肿瘤医院 200 例恶性肿瘤患者应用 IRE 消融技术进行治疗,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 入选病例为 2015 年 7 月 2 日至 2017 年 6 月 1 日,在本院住院行 IRE 消融治疗的 200 例恶性肿瘤患者(胰腺癌 71 例、肝癌 64 例、肺癌 14 例、乳腺癌 11 例、结直肠癌 14 例、卵巢癌 9 例、舌癌 6 例、鼻咽癌 6 例、黑色素瘤 5 例),其中男 129 例,女 71 例,平均年龄为(56.4±12.1)岁,转移性肿瘤 71 例,原发性肿瘤 129 例,肿瘤直径 2.4~13.5 cm。

1.1.2 器材 IRE 治疗系统为美国 Angio Dynamics 公司生产的 NanoKnife™ System,型号 HVP01,主要配置包括发生器、心电同步器(The AccuSyneR synchronizer Device),15 cm 主电极和副电极(型号 20400103 和 20400104),电极间隔板(20400301)。CT 为德国西门子公司生产的 SOMATOM Definition 双源螺旋 CT,超声机为飞利浦公司生产的 IU22 超声机,穿刺工具定位系统系 PerfintHealthcare 私营有限责任公司生产的 MAXIO V2 图像引导穿刺工具定位系统。

1.2 方法

所有患者术前 8 h 禁食禁水,使用依托咪酯 0.3 mg/kg、瑞芬太尼 3~5 μg/kg(1.2~1.6 mg/h 泵注)、苯磺酸顺式阿曲库铵 0.1 mg/kg。1 mg 诱导麻醉;苯磺酸顺式阿曲库铵 2~6 mcg·kg⁻¹·min⁻¹泵注(诱导后即开始泵注)、瑞芬太尼 0.1~0.3 mcg·kg⁻¹·min⁻¹、异丙酚 60~100 μg·kg⁻¹·min⁻¹、七氟烷 0.8%~2%vol 吸入维持麻醉。为防止高压脉冲使患者出

现肌肉收缩,麻醉同时要给予足够的肌肉松弛剂。

治疗前应实施肿瘤靶区 CT 扫描,麻醉评估,肝肾功能、凝血机制及血生化检查。术式包括经皮消融及开腹消融。消融时,通过 IRE 消融术前治疗计划决定插针方式及术中参数。术中使用电极 2 支,尽量保持电极针平行,使用电极间隔板(20400301)固定,2 个电极针之间最大距离为 2.5 cm,电极暴露端为 1.5~2.5 cm。通过 CT 定位,联合超声和/或 MAXIO V2 图像引导穿刺工具定位系统引导,使电极探针经皮插入肿瘤距离边缘 0~5 mm 处,设置 IRE 发生器参数每组放电脉冲次数 10 次,脉宽 70~90 μs,放电组数 7~9 个。总脉冲数目为 70~90 次。平均电场强度为 1 200~1 500 V/cm。由于高压脉冲会影响体表心电图记录,所以此时应采用同步心电记录仪监测治疗。对于肿瘤较大或形态不规则者,可对肿瘤分区进行多次消融,确保消融范围能完全覆盖。术毕持续镇静,呼吸机辅助呼吸 2 h。患者留置胃管,转 ICU 接受心电监护过夜。监测体征平稳后转入普通病房,抗感染,护胃、脱水消肿药物及静脉营养支持治疗。

2 结果

所有患者均成功行 IRE 治疗,无一例死亡。

2.1 术中不良反应

本组 200 例患者术中心率紊乱 36 例(18.0%)、血压降低或血压急剧升高 52 例(26.0%)。对术中心率低于 60 次/min 的患者,我们给予阿托品 0.2 mg/次。当心率高于 120 次/min 时,则给予艾司洛尔 30 mg/次。

2.2 术后不良反应

统计 IRE 术后不良反应,并根据 Clavien-Dindo 并发症分级系统对其进行分级(表 1)。

2.2.1 轻微并发症 本组 200 例患者术后 30 d 内发生穿刺点疼痛,咳嗽、咯痰,胸腔积液,白细胞降低或增加,恶心呕吐,腹腔积液,腹胀,低血钾,转氨酶升高等轻微并发症(表 1),根据 Clavien-Dindo 并发症分级系统,以上并发症均为 I~II 级,且经对症治疗后均在 14 d 内缓解或消失。

2.2.2 严重并发症 严重并发症发生在胰腺和肝脏消融,包括 3 例胰腺肿瘤术后 10、11、15 d 出现胰十二指肠动脉出血,2 例肝肿瘤术后 9 d 消化道出血和胆道感染性休克,根据 Clavien-Dindo 并发症分级系统,以上并发症均为 IV 级。

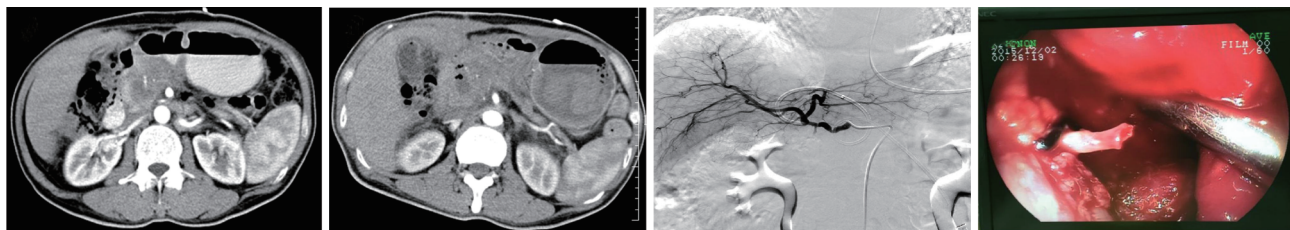
表 1 IRE 消融肿瘤术后并发症总结

不良反应	例数/n	百分比/%	分级
严重并发症			
十二指肠动脉破裂	3	1.5	IV
胆道感染性休克	1	0.5	IV
消化道出血	1	0.5	IV
轻微并发症			
穿刺点疼痛	92	46.0	I
咳嗽、咯痰	32	16.0	I
胸腔积液	29	14.5	II
白细胞降低或增加	23	13.0	I
恶心呕吐	19	9.5	I
腹腔积液	16	8.0	II
腹胀	16	8.0	I~II
低血钾	16	8.0	I~II
血清转氨酶升高	14	7.0	I
胃壁、十二指肠水肿、胃潴留	9	4.5	I~II
血压升高或下降	8	4.0	II
心率紊乱	4	2.0	I~II
血小板下降 4 例	4	2.0	I~II
尿血	4	2.0	II
胆道感染	3	1.5	II
血清淀粉酶升高	2	1.0	I~II

2.2.2.1 十二指肠动脉出血:范例。

例 1:患者男,60 岁。胰头癌,肿瘤大小为 4.7 cm×3.6 cm;IRE 治疗后 10 d,增强 CT 显示肿瘤消融后低密度液化坏死区,在胃和十二指肠处出现高密度影(图 1①②);腹腔动脉血管造影示胃十二指肠动脉开口 1 cm 处呈截断状,未见明显活动性出血征象(图 1③),注入少量明胶海绵粉,肠系膜上动脉及横结肠动脉、结肠右动脉造影未见明显出血征象。下午再次呕血,第 2 次行介入,所见同第 1 次,无效,急症手术探查见原胰腺肿瘤纳米刀消融区及周边粘连明显,胃、十二指肠、近段空肠腔内大量积血;胃镜下见幽门、十二指肠球部肿瘤侵犯并两处活动性喷射性出血,透壁缝扎出血处(图 1④)。术后出血停止后,好转出院。

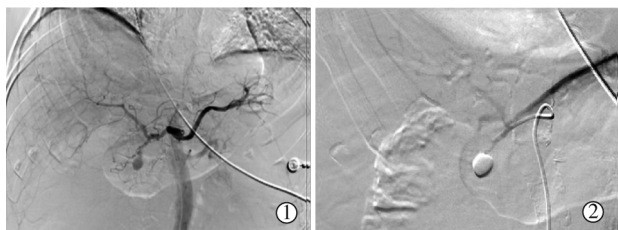
例 2:男,70 岁。胰头癌,肿瘤大小约 2.5 cm×3.0 cm,IRE 治疗后 11 d,出现呕血、血便 100 mL,予以制酸、止血及生长抑素对症治疗,次日昏迷,



注:①②胃和十二指肠处出现高密度影;③腹腔动脉血管造影未见明显出血;④十二指肠球部见喷射性出血透壁缝扎止血

图 1 例 1 并发十二指肠动脉出血处理过程

心率降至 46 次/min,即予胸外按压、肾上腺素静脉注射、气管插管、呼吸机辅助呼吸等治疗。介入治疗:腹腔动脉干插管造影见由胃十二指肠动脉对比剂外漏(图 2①),遂将微导管超选择至该出血动脉内造影证实后用明胶海绵颗粒进行栓塞,再行造影出血消失(图 2②)。术后禁食、口服冰盐水、生长抑素、控制血压等对症治疗。

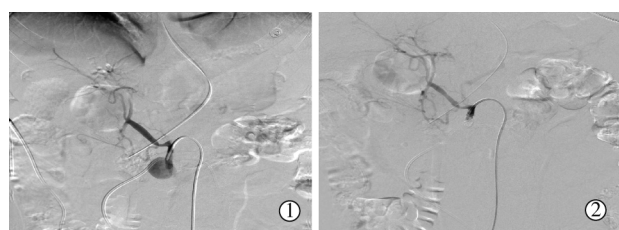


①腹腔动脉血管造影示胃十二指肠动脉对比剂外漏;②介入栓塞后再行造影出血消失

图 2 例 2 并发胃十二指肠动脉出血和处理

例 3:男,45 岁。胰腺癌,肿瘤大小约 4.0 cm×4.0 cm×3.0 cm,IRE 治疗后 15 d,出现呕血并解数次鲜红色血便,经止血、抑酸、输血等治疗,出血暂

停;下午再次解鲜红色血便,予输血、镇静,气管插管等治疗,并立即行介入治疗,介入术中见动脉期可见胃十二指肠动脉有大量对比剂外溢(图 3①)。胃十二指肠动脉给予明胶海绵粉 1 瓶栓塞,再将 RH 导管置于胃十二指肠动脉,置入弹射圈 8 mm 1 枚、2 mm 2 枚,术毕造影示对比剂无外溢(图 3②)。介入治疗后出血停止。



①腹腔动脉血管造影示胃十二指肠动脉对比剂外漏;②介入栓塞后再行造影示对比剂无外溢

图 3 胃十二指肠动脉出血和处理

2.2.2.2 消化道出血:患者男,45 岁。原发性肝癌,IRE 治疗后 9 d 发现消化道出血,插胃管后引流咖啡色胃液,经止血、护肝、制酸、抗感染等治疗,胃液

转为淡黄色,消化道出血停止。

2.2.2.3 胆道感染性休克:患者女,46 岁。肝门部胆管癌,IRE 治疗后 2 d 出现畏寒、高热,血培养见多重耐药鲍曼不动杆菌。经一系列扩容、抗生素、抗炎性氧自由基药物治疗;同时积极护肝及利胆治疗(可予熊去氧胆酸)及予静脉泵注氯化钾纠正低钾,加用人血免疫球蛋白抗感染,患者情况得到缓解。

3 讨论

IRE 是一种在 CT 或超声等影像技术引导下,开腹或经皮穿刺将电极直接插入肿瘤组织,造成不可逆的细胞损伤,引起细胞凋亡并最终导致细胞死亡^[6-7]。与其他局部消融治疗相比,IRE 不会产生热池效应影响疗效,对于靠近胆囊、胆管、肠道、尿道和神经等结构的肿瘤,可以避免造成相应结构损伤、穿孔等易引起相关的并发症,是一种有效的微创治疗方法^[8]。近年,随着对 IRE 技术的不断深入研究,IRE 所具有的非热细胞消融的特殊模式、不影响胶原等支撑结构、允许消融组织区域健康组织再生、无瘢痕形成等重要特性,已在肿瘤临床治疗中受到广泛重视,并形成了较为成熟的治疗手段^[9-16]。

据文献报道,IRE 对于肺脏的消融,可造成消融区弥漫性肺泡损伤致纤维化和炎性浸润。且与非消融区分界清晰,消融区内的血管保存完整,支气管无明显异常;对于肝脏,消融区与非消融区界限清晰,消融区内细胞完全坏死,无热吸除效应,血管及胆管保存完整;对于前列腺,消融不影响消融区内的尿道、血管、神经和直肠等^[17-22]。IRE 消融不同部位会出现不同程度不同类别的并发症。据 Scheffer 等^[23]统计,并发症的出现概率为 22%,消融肝脏出现并发症的概率为 11%~36%,平均为 16%;消融胰腺出现并发症的概率为 15%~29%,平均为 19%;消融肾脏出现并发症的概率为 17%~50%,平均为 36%;消融肺部出现并发症的概率为 50%。

本组 200 例肿瘤患者,5 例患者出现严重并发症,发生率为 2.5%,主要发生在胰腺和肝脏,包括十二指肠动脉出血、消化道出血和感染性休克。3 例胰腺消融病例出血,我们发现以下共同点:①术前均有十二指肠或胃受侵;②有血管受压或受侵;③均为动脉性出血;④均为术后 10 d 后出血。经过分析,我们认为导致其出血的原因有:①由于 IRE 过度消融也会造成热损伤,引起血管受损,形成动脉瘤;②穿刺可能直接导致血管损伤;③肿瘤侵犯十二指

肠,肿瘤消融后,血管暴露,易被胃液腐蚀,造成动脉出血。为避免出血,我们提出以下建议:①术前 CT 评估时,若发现肿瘤侵犯十二指肠时,不能行经皮穿刺消融;最好开腹手术,先行幽门断流及胃肠吻合术,以防止胃液腐蚀十二指肠。②避免过度消融:胰腺的电极暴露最好在 1~1.5 cm,每厘米电压从 1 200 V 开始,避免电压过高,电流超过 45 A,我们主动终止脉冲释放,避免电流过高,以防止热损伤;③由于胰腺的血管包裹在肿瘤组织中,多且走行复杂,穿刺易损伤血管,所以术中穿刺时采用超声实时引导,同时联合 CT 确认,最大可能减少对血管、胆管等重要组织的损伤;④术中和术后即刻采用增强 CT,能更精确的提供肿瘤消融范围;⑤IRE 消融术后 1 周,CT 检查是否有动脉瘤的形成,及时行动脉瘤栓塞,避免瘤体进一步扩大破裂出血。汲取了前 100 例患者的消融经验,后续 100 例患者并未出现出血等严重并发症。

本组患者中出现 1 例消化道大出血,主要为该患者术前有门静脉高压病症,消融后造成食管和胃连接处的静脉扩张,破裂引起严重的急性上消化道出血。Narayanan 等^[24]也认为有明显门静脉分支阻塞合并区域性门静脉曲张的患者多伴有门静脉高压性胃病,或造成消化道大出血。因此门静脉高压应作为 IRE 消融的相对禁忌证,避免出现术后消化道大出血。

本组患者中 4 例胆道感染,其中有 1 例患者出现严重的胆道感染性休克。出现胆道感染者均放了胆道支架,所以我们分析植入支架的患者进行消融时易造成胆道逆行感染。因此,对于这类患者,要做好充分的术前准备:清洁肠道、充分引流、放置胃管,使胃肠减压,促进胃肠道蠕动、口服广谱强力抗生素。

轻微并发症出现如穿刺点疼痛 92 例(46.0%)、咳嗽、咯痰 32 例(16.0%)、恶心呕吐 19 例(9.5%)、发热 31 例(15.5%)、腹腔积液 16 例(8.0%)、胸腔积液 29 例(14.5%)、腹胀 16 例(8.0%)、胃壁、十二指肠水肿、胃潴留 9 例(4.5%)等,以上症状均为 I~II 级,为术后常见原因导致的,经对症治疗后均在 14 d 内缓解或消失。

综上所述,IRE 消融术全身性炎性反应少、术中、后不良反应可控。安全性较高,该疗法虽仍可能损伤胰腺肿瘤内或周边血管,但针对其原因进行改善,我们可以有效避免出现严重并发症。

[参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [2] Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, et al. Systematic review of surgical resection vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19: 4106-4118.
- [3] Itoh S, Ikeda Y, Kawanaka H, et al. Efficacy of surgical microwave therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18: 3650-3656.
- [4] Mu F, Niu L, Li H, et al. Percutaneous comprehensive cryoablation for metastatic hepatocellular cancer[J]. Cryobiology, 2013, 66: 76-80.
- [5] Philips P, Hays D, Martin RC. Irreversible electroporation ablation(IRE) of unresectable soft tissue tumors: learning curve evaluation in the first 150 patients treated[J]. PLoS One, 2013, 8: e76260.
- [6] Jourabchi N, Beroukhi K, Tafti BA, et al. Irreversible electroporation (NanoKnife) in cancer treatment[J]. Gastrointest Interv, 2014, 3: 8-18.
- [7] Lee EW, Thai S, Kee ST. Irreversible electroporation: a novel image-guided cancer therapy[J]. Gut Liver, 2010, 4(Suppl 1): S99-S104.
- [8] Faroja M, Ahmed M, Appelbaum L, et al. Irreversible electroporation ablation: is all the damage nonthermal?[J]. Radiology, 2013, 266: 462-470.
- [9] Padia SA, Johnson GE, Yeung RS, et al. Irreversible electroporation in patients with hepatocellular carcinoma: immediate versus delayed findings at MR imaging[J]. Radiology, 2016, 278: 285-294.
- [10] Niessen C, Beyer LP, Pregler B, et al. Percutaneous ablation of hepatic tumors using irreversible electroporation: a prospective safety and midterm efficacy study in 34 patients[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27: 480-486.
- [11] Narayanan G, Doshi MH. Irreversible electroporation(IRE) in renal tumors[J]. Curr Urol Rep, 2016, 17: 15.
- [12] Lambert L, Horejs J, Krska Z, et al. Treatment of locally advanced pancreatic cancer by percutaneous and intraoperative irreversible electroporation: general hospital cancer center experience[J]. Neoplasma, 2016, 63: 269-273.
- [13] Granata V, de Lutio di Castelguidone E, Fusco R, et al. Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma: preliminary report on the diagnostic accuracy of magnetic resonance, computer tomography, and contrast-enhanced ultrasound in evaluation of the ablated area[J]. Radiol Med, 2016, 121: 122-131.
- [14] Scheffer HJ, Vroomen LG, de Jong MC, et al. Ablation of locally advanced pancreatic cancer with percutaneous irreversible electroporation: results of the phase I/II PANFIRE study[J]. Radiology, 2017, 282: 585-597.
- [15] Martin RC 2nd, Durham AN, Besselink MG, et al. Irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer: a call for standardization of energy delivery[J]. J Surg Oncol, 2016, 114: 865-871.
- [16] 孙 钢. 不可逆电穿孔技术消融肿瘤研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 277-281.
- [17] Charpentier KP, Wolf F, Noble L, et al. Irreversible electroporation of the pancreas in swine: a pilot study[J]. HPB(Oxford), 2010, 12: 348-351.
- [18] Dupuy DE, Aswad B, Ng T. Irreversible electroporation in a swine lung model[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011, 34: 391-395.
- [19] Deodhar A, Dickfeld T, Single GW, et al. Irreversible electroporation near the heart: ventricular arrhythmias can be prevented with ECG synchronization[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196: W330-W335.
- [20] Lee YJ, Lu DS, Osuagwu F, et al. Irreversible electroporation in porcine liver: short- and long-term effect on the hepatic veins and adjacent tissue by CT with pathological correlation[J]. Invest Radiol, 2012, 47: 671-675.
- [21] 梁 冰, 牛立志, 曾健滢, 等. 不可逆电穿孔消融兔胆囊侧肝脏病理学观察[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 320-324.
- [22] 秦子淋, 曾健滢, 牛立志. 不可逆电穿孔消融治疗肝恶性肿瘤现状[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 285-289.
- [23] Scheffer HJ, Nielsen K, de Jong MC, et al. Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in the clinical setting: a systematic review of safety and efficacy[J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25: 997-1011.
- [24] Narayanan G, Hosein PJ, Arora G, et al. Percutaneous irreversible electroporation for downstaging and control of unresectable pancreatic adenocarcinoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23: 1613-1621.

(收稿日期:2017-06-20)

(本文编辑:俞瑞纲)