

·综述 General review·

不可逆电穿孔消融治疗前列腺癌进展

刘树鹏, 秦子淋, 陈继冰, 牛立志

【摘要】 前列腺癌治疗方法有手术、放疗、化疗、内分泌治疗及局部微创消融等。上述数种疗法或因并发症较多或因患者依从性差等影响了治疗的开展,但局部微创消融因其不良反应少等原因受到重视,其中又以不可逆电穿孔消融最为引人注目。作为一种新兴的局部微创消融方法,其具有创伤小,不损伤尿道、直肠、大血管、神经血管束、神经及术后无勃起功能障碍等优良特点。目前已有多个国家及地区开展此类治疗并取得近中期满意疗效。本文就不可逆电穿孔消融的原理及近期在前列腺癌治疗中的应用作一综述。

【关键词】 前列腺癌; 不可逆电穿孔; 消融

中图分类号: R711.3 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2018)-04-0386-04

Latest developments in irreversible electroporation ablation for the treatment of prostate cancer LIU Shupeng, QIN Zilin, CHEN Jibing, NIU Lizhi. First Clinical Medical College of Jinan University, Guangzhou, Guangdong Province 510632, China

Corresponding author: NIU Lizhi, E-mail: 438557407@qq.com

【Abstract】 In clinical practice there are a lot of treatments for prostate cancer, such as surgery, radiation therapy, chemotherapy, endocrine therapy, local minimally-invasive ablation, etc. As these therapies carry certain complications, or as patients have poor compliance, the clinical use of these therapies is restricted. Recently, local minimally-invasive ablation technique, especially the irreversible electroporation ablation treatment, has become most noticeable therapy. Being an emerging local minimally-invasive ablation method, irreversible electroporation ablation treatment has lots of advantages such as minimal trauma, no damage to the urethra, rectum, large vessels, neurovascular bundles and nerves, and no sequela of postoperative erectile dysfunction. At present, many countries and regions in the world have carried out irreversible electroporation ablation treatment, and short-to-middle term satisfactory results have been obtained. In this paper, the principles of irreversible electroporation ablation and its recent applications in the treatment of prostate cancer are reviewed. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 386-389)

【Key words】 prostate cancer; irreversible electroporation; ablation

前列腺癌是常见的男性肿瘤。随着人均寿命的延长和诊断技术的提高,比如广泛的前列腺特异抗原(PSA)筛查、影像技术的进步等,前列腺癌的发病率逐年上升^[1]。前列腺癌主要的治疗方法有手术根治性治疗、放射治疗、化学疗法、内分泌治疗及局部冷/热消融等微创治疗。但是,目前前列腺癌的手术治疗和放射治疗等存在明显的并发症^[2],包括尿道

损伤、直肠损伤及术后勃起功能障碍等。局部微创消融治疗如冷/热消融,高强度聚焦超声(HIFU)刀,不可逆电穿孔消融(IRE)等相对手术来讲并发症要少,特别是当需要消融的肿瘤靠近尿道,直肠或者前列腺旁的神经血管束等结构时^[3]。IRE是一种非冷/热消融技术,应用微小消融电极在肿瘤区域释放一系列的高压低频的脉冲,在细胞膜上形成不可逆的穿孔,使得细胞内外物质自由流动,从而导致细胞内物质紊乱,进而导致细胞凋亡的消融方法^[4]。根据目前的研究结果^[5],这种非冷/热消融方法导致肿瘤坏死,并且对主要的血管,神经血管束,尿道,直肠,神经等都没有损伤,不会限制消融的范围,因此

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.04.022

作者单位: 510632 广州 暨南大学第一临床医学院(刘树鹏); 暨南大学附属广州复大肿瘤医院(刘树鹏、秦子淋、陈继冰、牛立志); 暨南大学医学院(秦子淋)

通信作者: 牛立志 E-mail: 438557407@qq.com

是一种可推广的治疗方法。本文对 IRE 的设备组成, 参数设置及手术流程, IRE 在前列腺癌临床前研究, 临床应用及治疗效果等作一综述。

1 IRE 简介

1.1 设备组成

目前全球唯一商用的 IRE 设备是由 Angiodynamics 公司生产的 NanoKnife 系统, 通过 CE 及 FDA 认证应用于组织的消融。NanoKnife 系统平台包含一个低能量的激发系统, 一个电脑系统及治疗软件^[6]。此系统最高可连接 6 个 19 G 消融电极, 外包一个可伸缩的绝缘鞘套, 通过调整鞘套而改变消融电极的长度。

1.2 参数设置

通过 IRE 治疗系统的软件平台可调整多个参数, 包括电场强度, 脉冲个数, 脉冲宽度, 电极的个数, 电极的间距, 有效电极暴露长度等。当参数输入到控制平台后, 会显示一个垂直于消融电极并显示消融范围的平面图形。除非有明显的要求, 大多数肿瘤消融治疗研究所设置的参数都是类似的。目前 NanoKnife 系统平台主要的参数设置为: 电场强度 1 500~3 000 V/cm, 脉冲个数 70~90 个, 脉冲宽度 70~90 μ s, 电极间距 1.5~2 cm, 电极暴露长度 1.5~2 cm^[7-10]。

1.3 手术流程

为了避免高强度电脉冲引起的不良反应, 需要注意: ①为预防严重的肌肉收缩, IRE 治疗需要气管插管全麻并完全的肌肉松弛; ②电脉冲会潜在地导致心律失常, 严重程度是根据消融部位与心脏的距离而决定的。因此, 脉冲的节律需与心电节律同步。NanoKnife 系统平台上有一个协同装置可确保这种同步。

前列腺癌 IRE 在国外主要作为一个日间手术开展^[10]。患者全麻并肌肉完全松弛成功后, 首先取截石位消毒铺巾, 留置导尿管并排空尿液, 注射 50 mL 无菌水(主要减少导电性)。通过经会阴或直肠超声引导置入 19 G 消融电极(Angiodynamics, Queensbury, NY, USA)。电极与前列腺邻近主要结构的距离必须大于 5 mm, 电极之间的距离必须在 15~20 mm(预防消融不完全或者单针消融)。根据肿瘤大小决定电极针尖暴露范围, 大约 15~20 mm。通过超声明确电极位置后, 设置电场强度, NanoKnife 系统开始根据置入的电极数量, 间距和针尖暴露情况计算消融的电流情况。为达到肿瘤的

完全消融并减少发热损伤, 理想的电流范围是 20~40A。术后根据情况留置导尿管约 3~5 d 时间。

2 临床前研究

根据 IRE 的工作原理, 其具有潜在的不损伤结缔组织和邻近重要的结构, 例如神经血管束, 血管, 胆道等。因此, IRE 相比其他的局部消融方法更适合前列腺肿瘤的消融治疗^[11-13]。2007 年, Onik 等^[13]在狗的前列腺肿瘤中做了研究, 结果显示消融区组织完全坏死, 消融区与非消融区界限清晰。尿道, 血管, 直肠和神经等虽然暴露于高电场中, 但结构没有损伤。2013 年, Kim 等^[14]应用大鼠前列腺癌模型做 IRE 消融, 后续再取活检及 MR 扫描观察。结果显示消融组织出现中心区及外周区且界限明显。中心区出现明显调亡并且在消融后 24 h 达高峰, 此后逐渐减低。减低原因可能是调亡细胞自然降解或被吞噬。MR 检查结果与活检结果相同。Tsivian 等^[11]评估了 IRE 在狗双侧前列腺模型中勃起功能, 不良反应及对周围组织的损伤等的结果。病理结果分析显示所有的 12 只狗均无勃起功能障碍, 主要的动静脉及周围组织都未见明显的损伤。不仅如此, 2 周后的病理组织检查提示另外 6 只狗也没有损伤血管及导致血栓形成, 消融区域主要是胶原组织形成。神经血管束也没有明显的损伤。值得注意的是, IRE 引起的热效应可以通过计算电脉冲量等控制, 这是消融中独特的^[15]。而且, 冷/热消融等局部消融方案有热吸除效应。例如当靠近主要大血管, 尿道等位置消融时, 热吸除效应会导致难以精确控制肿瘤的消融范围^[7, 16]。肿瘤多种消融后的病理组织分析提示在消融区和非消融区间有一个过渡区, 而 IRE 治疗后消融区和非消融区间的界限清楚, 为目标肿瘤的精确消融提供了可能。通过 MR 和或强化超声可显示如此与众不同的界限。近期的一项研究显示, 通过 MR 和增强超声计算出得结果和前列腺癌根治术后病理组织检查得出的结果相近^[17]。

总结以上动物实验研究结果, 可以看出 IRE 消融具有如下特点: ①高组织选择性, 治疗区内的重要结构损伤小; ②消融区与未消融区之间界限清晰; ③无热吸处效应, 无热损伤; ④治疗时间短; ⑤实时监测治疗变化。

3 临床应用

动物实验的成功为临床应用开辟路径, 特别是 IRE 对周围血管, 神经的损伤极小。这对需要控制肿

瘤且保留勃起功能的前列腺癌患者更为适应。

3.1 适应证及禁忌证

做好术前评估对于肿瘤的治疗意义重大,并且是能完全消融肿瘤的基础。适应证^[10,18-20]:①病理确认的前列腺癌;②前列腺区域外没有其他转移;③病理分期 T1~T3aNOMO;④血清 PSA \leq 15 ng/mL;⑤期望寿命大于 10 年。禁忌证^[10,18-20]:①严重心肺功能障碍或心律失常;②凝血功能障碍;③不适合于麻醉的患者;④安装有起搏器;⑤尿道有金属支架。

3.2 疗效评价

患者疗效评价一般通过术后的随访及复查。主要评估指标包括术后并发症,血清 PSA 水平,多参数 MR 及术后前列腺活检等^[10]。并发症:应用 Clavien-Dindo 分级系统^[21],主要包括血尿,排尿困难,尿道狭窄,尿潴留,尿失禁,尿道感染等。血清 PSA 水平:术后第 1 年每 3 个月行 1 次 PSA 检查,包括总 PSA 及游离 PSA。多参数 MRI(mpMRI):术后一周行增强 MR 检查明日肿瘤消融范围及坏死情况,术后 6 个月行 mpMRI 检查(包含动态增强扫描,弥散加权影像)。术后前列腺活检:包括经会阴模板引导活检(TTMB),经直肠超声引导活检等,用

来评估组织病理上的效果。

4 临床疗效总结

4.1 并发症

目前 IRE 治疗引起的并发症较少(见表 1),且大多数经短暂治疗后可恢复,集中表现在短暂的血尿,排尿困难,尿潴留,尿失禁,术后感染等。Valerio 等^[22]研究显示术后并发症包括中度的血尿 14.7%,排尿困难 17.6%,拔除尿管困难 5.8%和尿道感染 14.7%。术后随访 6 个月也没有明显并发症。van den Bos 等^[20]报道在中短期的随访中只有少数暂时性的不良反应并且在 1 个月内痊愈。Ting 等^[10]报道术后 6 个月内随访的 18 例患者中,100%无并发症。Murray 等^[8]报道的 30 例中,急性尿潴留 10%,附睾炎和尿道狭窄 6%,全部病例没有直肠损伤。Tomihama 等^[23]报道了 3%患者有短暂的排尿困难,13%有短暂的尿潴留,11%有短暂的尿失禁,3%术后感染。IRE 治疗的近期并发症少,相对于手术治疗,减少患者住院时间及花费,患者术后生活质量、治疗满意度也明显提高。

表 1 目前已发表临床研究结果及手术放疗对勃起功能的影响的结果

研究人员	病例数	血尿	排尿困难	尿道感染	尿潴留	尿失禁	尿道狭窄	勃起功能障碍	治疗有效率
Neal 等	2	—	—	—	—	—	—	—	100.0%
Onik 等	16	—	—	—	—	—	—	—	93.7%
Valerio 等	34	14.7%	17.6%	14.7%	—	—	—	5.0%	—
Van den Bos 等	16	—	—	—	—	—	—	—	100.0%
Ting 等	32	—	—	—	—	—	—	无变化	76.1%
Murray 等	30	—	—	6.0%	10.0%	—	6.0%	—	75.0%
Tomihama 等	130	—	3.0%	3.0%	13.0%	11.0%	—	4.0%	—
手术(2 年后)	1 164	—	—	—	—	—	—	78.8%	—
放疗(2 年后)	491	—	—	—	—	—	—	60.8%	—

4.2 勃起功能评

对于多数中青年男性患者,保留勃起功能仍相当重要。术后随访勃起功能通过性功能调查问卷(Impotence Questionnaire, IIEF-5)^[24]来评估,结果是令人惊喜的。Valerio 等^[22]的治疗结果显示 95%(19/20)患者没有勃起功能障碍。Ting 等^[10]报道了治疗前,治疗后 3 周,治疗后 6 周及治疗后 6 个月,患者的勃起功能率分别为 44%,38%,47%和 56%。Murray 等^[8]报道了所有患者勃起功能与术前相同。Tomihama 等^[23]则报道了 5 例(4%)勃起功能障碍。

4.3 临床疗效分析

国外多个中心研究结果显示 IRE 消融肿瘤效果良好,消融区域的肿瘤完全消融,未消融区及邻近消融区可能存在残留。Ting 等^[10]研究了 21 例患

者术后 7 个月的经会阴活检结果,所有患者消融区都未发现肿瘤残留或复发,76.1%患者未消融区无明显肿瘤存在,19%在邻近消融区域有肿瘤残余。Neal 等^[18]研究结果显示,术后病理前列腺肿瘤内没有前列腺癌组织残留,仅有消融电极周围组织坏死和炎性浸润以及相邻的间质纤维化反应,以及新生的前列腺导管表皮。Onik 等^[19]报道术后 3 周的活检病理,93.7%患者消融区域未见肿瘤组织残余或活性残留。1 例患者在消融区域外发现一个微小的病灶。van den Bos 等^[20]报道病理结果显示消融区纤维化形成,不伴未消融的正常前列腺组织坏死。在消融区没有观察到跳跃的病灶,不管距离电极范围近或远,肿瘤的坏死程度都相同。总之,局限性前列腺癌近中期临床治疗效果显著,但是未消融区或者邻

近组织存在残留,提示需扩大肿瘤消融范围。

5 展望

IRE 消融治疗作为一种新的局部消融方法,在前列腺癌治疗上有广阔的前景。特别是针对主要的血管、神经血管束、尿道、直肠、神经等都没有损伤,不会限制消融的范围。目前动物实验及临床研究提示中短期效果明显,近期并发症少,对前列腺周围组织损伤少,保存男性勃起功能等特征。但目前缺乏大型临床对比实验,限制其临床推广。进一步的随机对照研究更能进一步证实 IRE 消融治疗的疗效。因此,欧洲泌尿外科协会临床研究协作组(the Clinical Research Office of the Endourological Society, CROES)正在全世界范围内召集 10 个临床研究中心进行前列腺癌 IRE 消融治疗的第一个随机对照试验(证据等级 2b)(NCT01835977)。该研究将征集 200 个患者,随机分配到 IRE 消融治疗组和其他方式的消融组。我们期待进一步结果的公布。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67: 7-30.
- [2] Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2013, 368: 436-445.
- [3] Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, et al. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: a systematic review[J]. Eur Urol, 2014, 66: 732-751.
- [4] Lee EW, Wong D, Prikhodko SV, et al. Electron microscopic demonstration and evaluation of irreversible electroporation-induced nanopores on hepatocyte membranes[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23: 107-113.
- [5] 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.
- [6] van den Bos W, de Bruin DM, Jurhill RR, et al. The correlation between the electrode configuration and histopathology of irreversible electroporation ablations in prostate cancer patients[J]. World J Urol, 2016, 34: 657-664.
- [7] Davalos RV, Mir IL, Rubinsky B, et al. Tissue ablation with irreversible electroporation[J]. Ann Biomed Eng, 2005, 33: 223-231.
- [8] Murray K, Musser J, Mashni J, et al. Irreversible electroporation (IRE) as a localized treatment for prostate cancer: a report on safety and outcomes[J]. J Urol, 2015, 193(4 Suppl): e964.
- [9] 梁 冰, 牛立志, 曾健澄, 等. 不可逆电穿孔消融兔胆囊侧脏病理学观察[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 320-324.
- [10] Ting F, Tran M, Bohm M, et al. Focal irreversible electroporation for prostate cancer: functional outcomes and short-term oncological control[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2016, 19: 46-52.
- [11] Tsivian M, Polascik TJ. Bilateral focal ablation of prostate tissue using low-energy direct current (LEDC): a preclinical canine study[J]. BJU Int, 2013, 112: 526-530.
- [12] Li W, Fan Q, Ji Z, et al. The effects of irreversible electroporation (IRE) on nerves[J]. Plos One, 2011, 6: e18831.
- [13] Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: implications for prostate ablation[J]. Technol Cancer Res Treat, 2007, 6: 295-300.
- [14] Kim HB, Sung CK, Baik KY, et al. Changes of apoptosis in tumor tissues with time after irreversible electroporation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 435: 651-656.
- [15] Aus G, Abbou CC, Pacik D, et al. EAU guidelines on prostate cancer[J]. Eur Urol, 2001, 40: 97-101.
- [16] Bertacchini C, Margotti PM, Bergamini E, et al. Design of an irreversible electroporation system for clinical use[J]. Technol Cancer Res Treat, 2007, 6: 313-320.
- [17] van den Bos W, de Bruin DM, van Randen A, et al. MRI and contrast-enhanced ultrasound imaging for evaluation of focal irreversible electroporation treatment: results from a phase I-II study in patients undergoing IRE followed by radical prostatectomy[J]. Eur Radiol, 2015, 26: 2252-2260.
- [18] Neal RE 2nd, Millar JL, Kavnoudias H, et al. In vivo characterization and numerical simulation of prostate properties for non-thermal irreversible electroporation ablation[J]. Prostate, 2014, 74: 458-468.
- [19] Onik G, Rubinsky B. First patient experience focal therapy of prostate cancer[A]. In Rubinski B ed. Irreversible Electroporation [M]. Berlin-Heidelberg: Springer, 2010: 235-247.
- [20] van den Bos W, de Bruin DM, Muller BG, et al. The safety and efficacy of irreversible electroporation for the ablation of prostate cancer: a multicentre prospective human in vivo pilot study protocol[J]. BMJ Open, 2014, 4: e006382.
- [21] Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience[J]. Ann Surg, 2009, 250: 187-196.
- [22] Valerio M, Stricker PD, Ahmed HU, et al. Initial assessment of safety and clinical feasibility of irreversible electroporation in the focal treatment of prostate cancer[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2014, 17: 343-347.
- [23] Tomihama RT, Gunther E, Kim D, et al. Irreversible electroporation treatment for prostate adenocarcinomas: a safety outcome study[J]. J Vasc Interv Radiol, 2015, 26(2 Suppl): S121-S122.
- [24] Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, et al. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer[J]. Urology, 2000, 56: 899-905.

(收稿日期:2017-07-20)

(本文编辑:俞瑞纲)