

纳米刀消融肝脏恶性肿瘤的有效性与安全性研究

赵 猛¹, 王振光^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院核医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年11月21日; 录用日期: 2023年12月14日; 发布日期: 2023年12月25日

摘要

目的: 本研究通过与射频消融做比较, 评估纳米刀消融肝脏恶性肿瘤的有效性与安全性。方法: 组织收集我院2019年4月~2019年11月不适合手术切除的肝脏恶性肿瘤患者40例, 随机分为试验组和对照组各20例, 试验组行全麻下纳米刀消融, 对照组行局麻射频消融。本研究消融术后立刻做增强CT进行评估, 并在术后1周、3个月通过增强MR进行观察随访, 以肿瘤消融成功率为有效性的主要评价指标, 以3个月肿瘤复发率、肿瘤消融时间、手术并发症等为次要评价指标, 以不良反应发生率、实验室检查结果为安全性评价指标, 对其临床有效性及安全性进行评价。采用非劣效检验, 非劣效界值为10%。结果: 所有手术均顺利完成, 两组患者在基本资料方面不存在明显差异。试验组消融成功率 p_r 为91.7% (22/24), 对照组 p_c 为96.2% (25/26), 试验组消融成功率非劣于对照组($H > -10\%$)。3个月后复查动态增强MR, 试验组复发率为8.33% (2/24), 对照组为7.69% (2/26), 两组差异亦无统计学意义($P > 0.05$), 无失访病例。平均消融时间分别为13 min (6~17 min)、17 min (10~28 min), 两组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应发生率及实验室检查结果比较无明显差异($P > 0.05$), 不良反应主要为发热、腹痛、恶心呕吐及转氨酶一过性升高, 经积极对症治疗后均好转。结论: 纳米刀消融创伤小、安全、有效, 不劣于射频消融术, 是肝脏恶性肿瘤的有效治疗模式。

关键词

纳米刀, 射频消融, 肝肿瘤

Study on the Efficacy and Safety of Nanoknife Ablation for Liver Malignant Tumors

Meng Zhao¹, Zhenguang Wang^{2*}

*通讯作者。

¹School of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Nuclear Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Nov. 21st, 2023; accepted: Dec. 14th, 2023; published: Dec. 25th, 2023

Abstract

Objective: This study evaluates the effectiveness and safety of nanoknife ablation for liver malignant tumors by comparing it with radiofrequency ablation. **Method:** 40 patients with liver malignant tumors who were not suitable for surgical resection in our hospital from April 2019 to November 2019 were collected and randomly divided into an experimental group and a control group of 20 cases each. The experimental group received nanoknife ablation under general anesthesia, while the control group received radiofrequency ablation under local anesthesia. In this study, enhanced CT was performed immediately after ablation for evaluation, and enhanced MR imaging was used for observation and follow-up at 1 week and 3 months after surgery. The success rate of tumor ablation was the main evaluation indicator for effectiveness, and the 3-month tumor recurrence rate, tumor ablation time, surgical complications, etc. were secondary evaluation indicators. The incidence of adverse reactions and laboratory test results were used as safety evaluation indicators to evaluate its clinical efficacy and safety. Using non inferiority testing, the non inferiority threshold is 10%. **Result:** All surgeries were successfully completed, and there was no significant difference in basic information between the two groups of patients. The success rate of ablation in the experimental group $p_T = 91.7\%$ (22/24), control group p_C was 96.2% (25/26), and the success rate of ablation in the experimental group was not inferior to that in the control group ($H > -10\%$). After 3 months of follow-up with dynamic enhanced MR imaging, the recurrence rate in the experimental group was 8.33% (2/24) and 7.69% (2/26) in the control group. There was no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$), and there were no lost cases. The average ablation time was 13 minutes (6~17 minutes) and 17 minutes (10~28 minutes), respectively, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions and laboratory test results between the two groups ($P > 0.05$). The main adverse reactions were fever, abdominal pain, nausea and vomiting, and transient elevation of transaminases. After active symptomatic treatment, all improved. **Conclusion:** Nanoknife ablation is minimally invasive, safe, and effective, not inferior to radiofrequency ablation, and is an effective treatment mode for liver malignant tumors.

Keywords

Nanoknife, Radiofrequency Ablation, Liver Tumors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝脏恶性肿瘤分为原发性和继发性(转移性)两种,其中原发性肝癌(简称肝癌)分别居我国恶性肿瘤发病率和病死率的第四位和第三位[1],外科手术切除是治疗肝癌首选和最有效的方法,但因其早期缺乏典型症状,约有80%~90%的患者确诊时已失去外科手术机会[2]。近年来兴起的影像导引下的局部热消融技

术(如射频消融), 因其微创及确切的疗效, 已被临床广泛证实, 对瘤体较小而又不能或不宜手术切除者, 可以获得较好的临床效果[3] [4]。然而, 由于“热沉效应”的影响, 导致热消融技术在高位部位(靠近胆管及动静脉)的肝癌治疗中受到了较大的限制[5], Seror 等[6]的研究报告中显示, 通过射频消融治疗靠近肝脏大血管的肝脏恶性肿瘤的局部复发率为 48%到 58%。而最新的纳米刀(不可逆电穿孔)消融技术因其不依赖高热, 可作为热消融技术的重要补充和替代方法[7] [8], 黄凯文应用纳米刀技术消融 35 个高危部位的病灶, 针道邻近的血管及胆管仍正常, 消融成功率达 91.4%, 局部复发率仅为 6.2% [9]。本研究通过与射频消融做比较, 评估纳米刀消融肝脏恶性肿瘤的有效性与安全性, 为临床推广该技术提供依据。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

组织收集我院 2019 年 4 月~2019 年 11 月不适合外科手术切除的肝脏恶性肿瘤患者 40 例, 随机分为试验组(20 例)和对照组(20 例), 试验组行全麻纳米刀消融, 对照组行局麻射频消融。

2.2. 入组标准

患者相关资料诊断为肝脏恶性肿瘤; 年龄在 18~75 岁之间, 性别不受限制; 肿瘤的最大截面直径 ≤ 4 cm, 病灶数目 ≤ 3 个; 患者体力状况评分 ≤ 2 分; 预计生存时间 > 6 个月; 患者自愿签订相关手术知情同意书。

2.3. 排除标准

术前评估肿瘤不能完全消融; 伴有菌血症、毒血症等相关感染性疾病; 严重的凝血功能不良者; 安装心脏起搏器或除颤器的患者; 患有心律失常或癫痫病史的患者; 近期内发生过急性心梗的患者。

2.4. 仪器设备

射频组织消融系统: 美国 Covidien llc 射频治疗仪; 纳米刀消融仪: 天津市鹰泰利安康医疗科技有限责任公司; CT: 美国 GE16 排螺旋 CT, 孔径 75 cm, 扫描层厚 5 mm; MR: 美国 GE3.0MR 扫描机。

2.5. 治疗方法

纳米刀消融术: 纳米刀消融采用天津市鹰泰利安康医疗科技有限责任公司的消融系统, 主要配置包括释放高压电流的发生器、心电同步仪、脉冲探针。患者取仰卧位, 全身麻醉后, 右上腹壁皮肤区域放置体外定位器, 根据术前增强 CT 和 MR 行 CT 扫描确定皮肤穿刺点及进针路径。穿刺点区域皮肤碘伏消毒, 铺孔巾, 2%利多卡因局部浸润麻醉, 手术尖刀片在穿刺点位置作一 2 mm 小切口。调整消融针暴露深度 2.0 cm, 在 CT 导向下经穿刺点将 2 根消融针分别经皮肤穿刺平行进入肝内肿瘤组织边缘, 两针间距 2.0 cm, 复查 CT, 确认进针位置良好。连接不可逆电穿孔消融仪, 行消融治疗, 消融电压为 3000 V, 共行 20 组消融。术毕拔针, 即刻增强 CT 复扫示消融区呈低密度改变, 范围可, 肺内无渗出、肝包膜下无出血, 胸腔无气胸及出血。之后给予穿刺点消毒、加压、包扎。患者术中、术后未诉明显不适, 术后平车安返麻醉复苏室, 给予抗感染、护胃、保肝、营养补液等对症支持治疗。

射频消融术: 射频消融采用美国 Covidien llc 射频治疗仪, 手术开始前先通过患者的增强 CT 和 MR 等相关资料综合分析, 然后确定消融针的安全进针路径, 要尽量避开大血管、胆管、胆囊等高危部位, 患者先常规局部麻醉, 在 CT 的引导下将消融针穿刺到位后, 调整好功率和时间, 对肿瘤进行多点位和多角度的组合消融, 确保消融完全, 手术结束时要边退针边消融针道, 减少针道种植的可能性, 术后安全返回病房后行常规对症治疗。

2.6. 术后随访

术后 1 周、3 个月通过增强 MR 进行观察随访, 以肿瘤消融成功率为有效性的主要评价指标, 以 3 个月肿瘤复发率、肿瘤消融时间、手术并发症等为次要评价指标, 以不良反应发生率、实验室检查结果为安全性评价指标。

2.7. 并发症与安全性

详细观察和及时记录所有相关患者的术中及术后 30 天内的各种副作用和并发症的产生情况。副作用主要为发热、腹痛、恶心呕吐及转氨酶一过性升高等情况。并发症主要表现为肝脓肿、肝衰竭、严重出血等比较危重的情况。

2.8. 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件, 计数资料用百分比表示, 比较采用卡方检验, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 比较采用 t 检验, 两组比较采用 log-rank 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。消融成功率采用非劣效检验, 对应的假设检验为: $H_0: p_T - p_C \leq -\Delta$, $H_1: p_T - p_C > -\Delta$, 公式中的 p_T 代表试验组的肿瘤成功率, p_C 代表对照组的消融成功率, Δ 代表非劣效界值(在此取正值 10%)。

3. 结果

3.1. 患者分组统计分析

入组患者共计 40 例, 男 33 例, 女 7 例, 年龄 43~70 岁。试验组和对照组各 20 例, 患者在基本资料方面的统计结果可见表 1, 没有统计学差异($P > 0.05$), 具有可对比性。

Table 1. Basic data analysis of grouped patients

表 1. 分组患者基本资料分析

统计类别	试验组 (n = 20)	对照组 (n = 20)	χ^2/t	P
性别	男	16	$\chi^2 = 0.05$	> 0.05
	女	4		
年龄(岁)	58.1 ± 7.77	56.4 ± 7.65	$t = 28.34$	> 0.05
病灶数目	1.2 ± 0.41	1.2 ± 0.43	$t = -0.227$	> 0.05
肿瘤最大径	27.3 ± 6.1	28.1 ± 7.4	$t = -0.448$	> 0.05
ECOG 评分	1.5 ± 0.31	1.5 ± 0.33	$t = -0.232$	> 0.05

3.2. 有效性主要评价指标

试验组总病灶数 24 个, 消融成功 22 个, 消融成功率 p_T 为 91.7% (22/24), 对照组总病灶数 26 个, 消融成功 25 个, 消融成功率 p_C 为 96.2% (25/26), 试验组消融成功率非劣于对照组 ($p_T - p_C > 10\%$)。

3.3. 有效性次要评价指标

3 个月后复查动态增强 MR, 试验组复发率为 8.33% (2/24), 对照组为 7.69% (2/26), 两组差异无统计学意义($P > 0.05$), 无失访病例。平均消融时间分别为 13 min (6~17 min)、17 min (10~28 min), 两组差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

Table 2. Analysis of effectiveness evaluation indicators**表 2.** 有效性评价指标分析

统计类别	总病灶数	消融成功病灶数	消融成功率	复发率	平均消融时间(min)
试验组	24	22	91.7% (22/24)	8.33% (2/24)	13
对照组	26	25	96.2% (25/26)	7.69% (2/26)	17
P (H)			H > 10%	P > 0.05	P < 0.05

3.4. 安全性评价指标

两组患者均顺利完成手术, 但均有不同程度的不良反应发生, 主要为发热、腹痛、恶心呕吐及转氨酶一过性升高, 经积极对症治疗后均好转, 具体数据见表 3, 其实验检查结果比较也无明显差异($P > 0.05$)。

Table 3. Safety evaluation indicators**表 3.** 安全性评价指标

统计类别	发热	腹痛	恶心呕吐	转氨酶一过性升高
试验组	2	4	2	2
对照组	1	3	2	3

4. 讨论

纳米刀是一种最新的局部非热性消融技术, 其原理为肿瘤细胞在高频脉冲电场作用下, 细胞膜会出现纳米级别的孔隙, 这些孔隙在电场去除后并不会自动闭合, 进而引起细胞内环境的紊乱, 引起细胞凋亡并最终导致细胞死亡, 而血管、胆管及神经等主要结构成分为纤维组织, 缺乏磷脂双分子层, 理论上纳米刀不会对此类脉管支架组织及细胞外基质产生严重破坏[9]。

纳米刀最早于 2015 年被应用治疗前列腺癌[10], 后来被广泛应用于肝癌、肺癌、胰腺癌及肾癌的治疗上[11], 且被证明安全有效、不良反应可控、无热沉反应影响, 对病灶附近血管有很好的保护作用。来自德国的一项前瞻性临床试验的研究结果表明: 所有病灶均位于门静脉或肝静脉旁, 术后平均随访 24 个月, 技术成功率为 93%, 局部复发率为 5%, 除 5 例患者发生轻微胆汁淤积外, 未见严重并发症[12]。即使是对于肝功能较差的患者, 纳米刀治疗成功率仍可达 100%, 随访至 180 d, 局部复发率仅为 3%, 且纳米刀消融后并发症发生率及住院时间远低于 MWA 治疗组, 显示出微创、耐受性好的优点[13]。这些临床数据表明了纳米刀消融治疗位于高危部位的肝内肿瘤病灶是安全有效的。

本研究结果显示, 两组患者均顺利完成手术, 但均有不同程度的不良反应发生, 主要为发热、腹痛、恶心呕吐及转氨酶一过性升高, 经积极相关治疗之后都有好转, 纳米刀消融术后 30 天内, 患者也都没有出现肝脓肿、肝衰竭、严重出血等比较危重的并发症, 这些结果数据也再次证明了纳米刀消融治疗高危部位的肝脏肿瘤病灶是安全有效的。

纳米刀组术后一周消融成功率为 91.7% (22/24), 与 Kingham 等[14]报道的结果(98.1%)相比成功率略低, 可能原因为患者随访时间较短, 而国外入组评估时间为术后 6 个月或更长[15]。Cheung 等[16]报道的 11 例肝细胞癌患者 18 个肿瘤, 其中 14 个肿瘤在 18 个月复查时 93% 获得消融, 评价标准为 RECIST 标准[17]。

本研究的局限性在于入组患者较少, 且随访时间短, 只是重点观察了 IRE 消融的安全性及短期疗效, 有待延长随访时间以评估长期疗效。

综上所述, 纳米刀消融创伤小、安全、有效, 不劣于射频消融术, 是肝脏恶性肿瘤的有效治疗模式。

参考文献

- [1] Sagnelli, E., Macera, M., Russo, A., *et al.* (2020) Epidemiological and Etiological Variations in Hepatocellular Carcinoma. *Infection*, **48**, 7-17. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01345-y>
- [2] 魏颖恬, 肖越勇, 王忠敏, 等. 影像学引导下不可逆电穿孔消融治疗肝脏恶性肿瘤专家共识(2022版) [J]. 中国介入影像与治疗学, 2022, 19(5): 257-262.
- [3] Yang, J.D. and Heimbach, J.K. (2020) New Advances in the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma. *BMJ*, **371**, m3544. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3544>
- [4] Arellano, R.S. (2020) What's New in Percutaneous Ablative Strategies for Hepatocellular Carcinoma and Colorectal Hepatic Metastases? 2020 Update. *Current Oncology Reports*, **22**, 105. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00967-y>
- [5] 戴子浩, 廖俊彬, 林满霞, 等. 纳米刀治疗原发性肝癌研究进展[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2019, 8(2): 91-95.
- [6] Seror, O., N'Kontchou, G., Muhammad, M., *et al.* (2007) The Impact of Large Vessel Proximity on Effectiveness of Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: A Controlled Study. *Journal of Radiology*, **88**, 1157-1164. (In French)
- [7] Sutter, O., Calvo, J., N'Kontchou, G., *et al.* (2017) Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Not Amenable to Thermal Ablation Techniques: A Retrospective Single-Center Case Series. *Radiology*, **284**, 877-886. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161413>
- [8] Distelmaier, M., Barabasch, A., Heil, P., *et al.* (2017) Midterm Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation of Malignant Liver Tumors Located Close to Major Portal or Hepatic Veins. *Radiology*, **285**, 1023-1031. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161561>
- [9] 黄凯文. 履险如夷之纳米刀肝癌消融[J]. 肝癌电子杂志, 2015, 2(2): 36-41.
- [10] Onik, G. and Rubinsky, B. (2010) Irreversible Electroporation: First Patient Experience Focal Therapy of Prostate Cancer (Irreversible Electroporation). Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-05420-4_10
- [11] 陆健, 黄蔚, 王忠敏, 等. 影像引导经皮不可逆电穿孔消融治疗肾细胞癌 4 例[J]. 介入放射学杂志, 2018(27): 443-446.
- [12] Distelmaier, M., Barabasch, A., Heil, P., *et al.* (2017) Midterm Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation of Malignant Liver Tumors Located Close to Major Portal or Hepatic Veins. *Radiology*, **285**, 1023-1031. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161561>
- [13] Bhutiani, N., Philips, P., Scoggins, C.R., *et al.* (2016) Evaluation of Tolerability and Efficacy of Irreversible Electroporation (IRE) in Treatment of Child-Pugh B (7/8) Hepatocellular Carcinoma (HCC). *HPB*, **18**, 593-599. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.03.609>
- [14] Kingham, T.P., Karkar, A.M., D'Angelica, M.I., *et al.* (2012) Ablation of Perivascular Hepatic Malignant Tumors with Irreversible Electroporation. *Journal of the American College of Surgeons*, **215**, 379-387. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.04.029>
- [15] 牛立志, 刘桂凤, 曾健滢, 等. 肝恶性肿瘤不可逆电穿孔消融的安全性和近期疗效[J]. 中华放射学杂志, 2016, 50(7): 526-530.
- [16] Cheung, W., Kavnoudias, H., Roberts, S., *et al.* (2013) Irreversible Electroporation for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Initial Experience and Review of Safety and Outcomes. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **12**, 233-241. <https://doi.org/10.7785/tcrt.2012.500317>
- [17] Therasse, P., Arbuck, S.G., Eisenhauer, E.A., *et al.* (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute*, **92**, 205-216. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.3.205>