

# 纳米刀联合DEB-TACE治疗高危部位肝细胞癌 1例并文献复习

赵猛<sup>1</sup>, 张伟<sup>2</sup>, 张浩<sup>2</sup>, 王振光<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院介入医学中心, 山东 青岛

<sup>3</sup>青岛大学附属医院核医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月26日

## 摘要

肝癌起病隐匿, 80%左右的患者确诊时已失去手术机会。而TACE、RFA和MWA等治疗方式因微创和临床疗效确切等优势, 已经成为肝癌治疗的重要选择。然而由于热沉效应及高温对消融范围内组织的破坏无选择性, 限制了热消融在临近大血管、胆管和重要器官等高危部位的肝癌治疗中的应用。本例患者经纳米刀联合DEB-TACE治疗后, 短期内肿瘤控制效果良好, 临近血管保存完好, 提示针对高危部位肝癌, 纳米刀联合DEB-TACE的综合治疗模式可能是有效和安全的新治疗方案, 为高危部位肝癌治疗提供新的方向。

## 关键词

纳米刀, 载药微球, 经导管肝动脉化疗栓塞, 肝细胞癌

## A Case Report and Literature Review of Nanoknife Combined with DEB-TACE in the Treatment of High-Risk Site Hepatocellular Carcinoma

Meng Zhao<sup>1</sup>, Wei Zhang<sup>2</sup>, Hao Zhang<sup>2</sup>, Zhenguang Wang<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Interventional Medical Center, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

\*通讯作者 Email: wangzhenguang@aliyun.com

文章引用: 赵猛, 张伟, 张浩, 王振光. 纳米刀联合 DEB-TACE 治疗高危部位肝细胞癌 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11964-11969. DOI: 10.12677/acm.2023.1371675

## Abstract

The onset of liver cancer is hidden, and about 80% of patients have lost the opportunity for surgery when diagnosed. TACE, RFA, and MWA have become important choices for the treatment of liver cancer due to their precise clinical efficacy and minimally invasive advantages. However, due to the heat sink effect and the non selective destruction of the tissue within the ablation range by high temperature, the application of thermal ablation in the treatment of liver cancer near high-risk areas such as Great vessels, bile ducts and important organs is limited. After the combination of nanoknife and DEB-TACE treatment, the tumor control effect of this patient was good in the short term, and the adjacent blood vessels are well preserved, indicating that the comprehensive treatment of nanoknife and DEB-TACE may be an effective new treatment plan for high-risk liver cancer, providing new ideas for the treatment of high-risk liver cancer.

## Keywords

Nanoknife, Drug-Eluting Beads, Transcathete Arterial Chemoembolization, Hepatocellular Carcinoma

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

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌最常见的病理类型(约占 91.5%), 近年来发病率逐步上升[1]。因肝癌起病隐匿, 80%左右的患者已失去手术机会[2]。而经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)和微波消融(microwave ablation, MWA)等方式因临床疗效确切及微创等优势, 已成为肝癌治疗的重要选择[3][4]。然而由于热沉效应及高温对消融范围内组织的破坏无选择性, 限制了热消融在临近大血管、胆管和重要器官等高危部位的肝癌治疗中的应用[5]。Lee 等[6]分析猪肝脏 IRE 消融后的范围、细胞死亡及安全性, 发现所有消融灶的平均最大直径为(3.61 ± 0.41) cm, 消融 14 d 后靶区与正常肝组织之间存在明显的分界, 消融灶内肝细胞发生凋亡而血管、胆管以及邻近的正常肝实质保持完整的结构, 且未见并发症。国内学者应用纳米刀前瞻性治疗 35 个位于主要胆管及门静脉旁 5 mm 内的肝癌病灶, 术后平均随访 22 个月, 消融区邻近的血管、胆管未见狭窄或栓塞, 也未见任何胆囊或胃肠道并发症, 消融成功率达 91.4%, 局部复发率仅为 6.2% [7]。而不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)消融俗称纳米刀, 因不依赖高热消除了热沉效应的影响, 特别适合消融临近大血管、胆管和重要器官等高危部位的肝癌[8][9]。根据《中国肝癌多学科综合治疗专家共识》, TACE 已经成为中晚期原发性肝癌治疗的首选方案[10], 近年来可载药微球(Drug-Eluting Beads, DEB)的出现, 进一步提高了肝癌 TACE 的治疗效果[11], 所以本病例采用纳米刀联合 DEB-TACE 的综合治疗方案。

患者女, 51 岁。因“查体发现肝占位 2 月余, 为求进一步治疗”入院。乙肝病史 25 年余, 规律服用恩替卡韦抗病毒治疗。无既往手术史。患者 2019 年 5 月于青岛市胶南人民医院健康查体, B 超提示: 肝占位。2019 年 7 月 5 日为进一步诊治转青岛大学附属医院门诊就诊, 上腹部 CT 动态增强扫描示: ① 肝

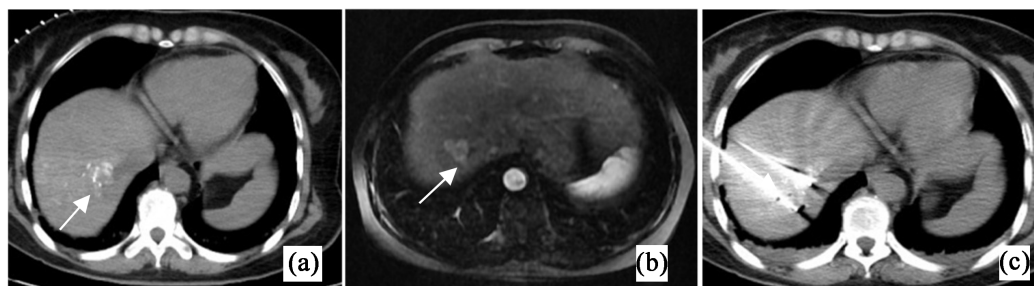
右后叶上段异常强化灶, 建议 MR 增强扫描进一步检查。② 肝硬化、脾大。③ 肝左外叶小囊肿。2019 年 7 月 26 日进一步检查肝脏特异性对比剂 MR 增强扫描示: ① 肝右后叶上段异常强化影(长径约 25 mm), 考虑恶性肿瘤(肝细胞癌)可能性大, 请结合临床。② 肝硬化、脾大。③ 肝左外叶小囊肿可能性大, 请结合临床。

2019 年 7 月 29 日于青岛大学附属医院介入医学中心入院后完善相关检查, 肿瘤标志物筛查示: AFP 48.72 ng/mL, CEA 0.88 ng/mL, CA19-9 5.60 U/mL, CA125 8.36 U/mL。肝脏肿瘤穿刺活检, 病理提示: 穿刺少许肝组织, 部分肝细胞异形增生, 可见核分裂像, 考虑肝细胞肝癌, 待免疫组化协助诊断。免疫组化示肿瘤细胞: Hepatocyte (+), GPC3 (+), Arginase-1 (+), HSP70 (+), GS (+), CD34 示肿瘤组织内肝窦毛细血管化, CD10 结合 HE 形态及免疫组化结果, 符合肝细胞肝癌(II 级)。余检查未见明显正常。

会诊后, 考虑患者肿瘤已侵犯肝静脉, 无手术切除指征, 因热沉效应等限制了 RFA 和 MWA 等热消融方式在此病例中的应用, 所以本病例采用纳米刀联合 DEB-TACE 的综合治疗方案。

简要治疗过程为: ① TACE: 常规准备后, 患者仰卧于 DSA 手术床。常规双侧股动脉区域消毒, 铺巾 2% 利多卡因局麻后, 采用改良版的 Seldinger 技术穿刺患者右股动脉, 并置入 5F 鞘。送 5F 肝导管至腹腔干、肝动脉造影, 见肝右叶肝顶部可见片状肿瘤染色, 肝右动脉参与供血, 门静脉间接造影主干显影可。透视下将微导管超选择至肿瘤供血动脉内应用雷替曲塞 2 mg + 奥沙利铂 100 mg 行动脉灌注化疗, 应用 1/2 支载有伊立替康 120 mg 的聚乙烯醇栓塞微球[蓝色型(1 mL 栓塞微球: 7 mL 生理氯化钠溶液)/70~150 $\mu$ m + 碘化油 3 mL 混合液行动脉化疗栓塞, 后造影显示栓塞适量, 退出导管、动脉鞘, 局部压迫 10 min, 加压包扎。患者术中未诉不适, 术后平车安返病房。在 TACE 治疗的 1~2 周内联合对病灶行 IRE 消融治疗。② 纳米刀消融: 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 TACE 后增强 CT (图 1(a))及增强 MR (图 1(b))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(图 1(c))。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(图 2(a))。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。

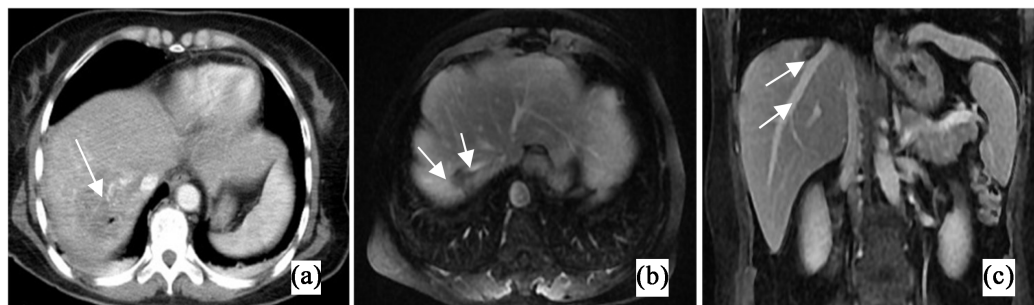
术后 1 个月复查上腹部 MR 动态增强(图 2(b))提示: 肝脏, 左侧腹膜肿瘤可见大片状低密度坏死区, 但肝脏肿瘤外周仍有少许强化灶。复查血结果提示: AFP 17.52 ng/mL, CEA 0.78 ng/mL, CA19-9 5.42 U/mL, CA125 7.25 U/mL。



**Figure 1.** (a) shows post TACE and pre IRE enhanced CT (arrow); (b) represents enhanced MR after TACE and before IRE (arrow); (c) represents the intraoperative image of IRE guided by CT (arrow)

**图 1.** (a)为 TACE 术后、IRE 术前增强 CT(箭头); (b)为 TACE 术后、IRE 术前增强 MR(箭头); (c)为 CT 引导下 IRE 术中图像(箭头)

术后每3个月复查上腹部MR动态增强,24个月后图像(图2(c))提示:肝右后叶上段见片状稍短T1信号影,边界欠清,长径约26mm,增强扫描未见明显强化,较前相比无明显变化。复查血结果示:AFP 4.63 ng/mL,CEA 0.64 ng/mL,CA19-9 4.32 U/mL,CA125 6.53 U/mL,肿瘤标志物均已降至正常范围。



**Figure 2.** (a) is immediately enhanced CT after IRE surgery; (b) represents one month post surgery enhancement of MR images showing no enhancement of the tumor and good display of hepatic veins (arrow); (c) shows no enhancement of the tumor and good display of hepatic veins on contrast-enhanced MR imaging at 24 months after surgery (arrow)

**图 2.** (a)为 IRE 术后即刻强化 CT; (b)为术后 1 个月增强 MR 图像显示肿瘤无强化、肝静脉显示良好(箭头); (c)为术后 24 个月增强 MR 显示肿瘤无强化、肝静脉显示良好(箭头)

## 2. 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[7]。纳米刀最早于2015年被应用治疗前列腺癌[12],后来被广泛应用于肝癌、肺癌、胰腺癌及肾癌的治疗上[13],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[9]。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180d,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[14]。这些临床数据初步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。本例患者肝脏肿瘤侵犯肝静脉,无手术切除指征,且因热沉效应限制了热消融在此病例中的应用,而应用纳米刀消融安全性高,术中、术后并发症安全可控,治疗效果显著。

可载药微球一方面可以栓塞肿瘤血管,另一方面可以使放化疗药物长时间作用于肿瘤内部。目前主要搭载药物为阿霉素等化疗药物,未来可与各类靶向药物或其他放射性药物等结合进行治疗[15]。DEB-TACE (Drug-eluting Beads TACE 或 D-TACE)中,加载了化疗药物的微球被超选择性送入肿瘤供血血管(肿瘤滋养血管)内,缓慢并可控性释放在肿瘤病灶组织内,起到双重治疗作用。D-TACE是肿瘤供血动脉栓塞与局部持续化疗的结合,改善了cTACE治疗肝癌的不足[16]。DEB-TACE治疗肝癌的作用特点:1)从微球中持续释放化疗药物,可达更远端的栓塞,使肿瘤内细胞毒性药物的局部浓度更高,并减低全身浓度,疗效和耐受性改善;2)产生标准化的栓塞效应;3)对cTACE抵抗患者产生临床应答。

近期研究显示TACE后再行IRE治疗可提高疗效,其原理可能是IRE过程中所包含的可逆电穿孔(reversible electroporation, RE),从而造成肿瘤内化疗药物浓度升高,进而达到最佳的组织内的细胞毒性,提高治疗有效率[17]。具体分子机制如下,20世纪50年代,有学者发现电场刺激可以诱发细胞膜的渗透性改变甚至裂解,被描述为“电穿孔”。研究认为电穿孔效应的原因是电场改变了细胞膜上的电化学势,

从而诱导了细胞膜脂质双层膜极化的不稳定性。根据电脉冲刺激的强度,其导致细胞膜的穿孔分为可逆及不可逆两种状态。前者常被应用于辅助化疗药物进入肿瘤细胞,是电化学治疗的基本原理,也是本治疗方案的理论依据[18]。

Bhutiani 等[19]对原位胰腺癌小鼠先给予吉西他滨化疗再行 IRE 消融,对照组单纯吉西他滨化疗,结果发现化疗——IRE 序贯治疗组胰腺组织中吉西他滨的浓度较单纯化疗组显著升高,达到了肝组织与血清的 5.52 和 5.96 倍。

Peter Isfort 等[20]对 DEB-TACE 是否增强 IRE 的局部效应——猪模型的影像学和组织病理学评估中发现:与单独使用 IRE 相比,IRE 联合 DEB-TACE 导致消融体积更大,可以增强 IRE 的局部疗效。本例患者中采用纳米刀消融前给予 DEB-TACE 治疗,在消融过程中可能提高了肿瘤内的化疗药物浓度,取得了理想的局部杀伤肿瘤效果,而且无明显肝肾和血液系统不良作用。后来复查上腹部 MR 动态增强显示肿瘤完全缓解,AFP 等肿瘤标志物明显下降,后继续复查标志物已降至正常范围。

本例患者经纳米刀联合 DEB-TACE 治疗后,中短期内肿瘤控制效果良好,临近血管保存完好,提示针对高危部位肝癌,纳米刀联合 DEB-TACE 的综合治疗模式可能是有效和安全的新治疗方案,为高危部位肝癌治疗提供新的方向。

## 参考文献

- [1] Zhang, S., Sun, K., Zheng, R., et al. (2020) Cancer Incidence and Mortality in China, 2015. *Journal of the National Cancer Center*, **1**, 2-11. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2020.12.001>
- [2] Zeng, H., Chen, W., Zheng, R., et al. (2018) Changing Cancer Survival in China during 2003-15: A Pooled Analysis of 17 Population-Based Cancer Registries. *The Lancet Global Health*, **6**, E555-E567. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30127-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30127-X)
- [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**, Article No. 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] Lee, E.W., Chen, C., Prieto, V.E., et al. (2010) Advanced Hepatic Ablation Technique for Creating Complete Cell Death: Irreversible Electroporation. *Radiology*, **255**, 426-433. <https://doi.org/10.1148/radiol.10090337>
- [7] 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.
- [8] 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>
- [9] 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>
- [10] 武中林, 谷铁树, 康一鹤, 等. 精准 TACE 在原发性肝癌中的应用[J]. 实用放射学杂志, 2016, 32(6): 933-937.
- [11] 赵倩, 颜志平. 载药微球经导管动脉化疗栓塞治疗肝癌研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(11): 1052-1056.
- [12] Onik, G. and Rubinsky, B. (2010) Irreversible Electroporation: First Patient Experience Focal Therapy of Prostate Cancer. In: Rubinsky, B., Ed., *Irreversible Electroporation*, Springer, Berlin, 235-247. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-05420-4\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-642-05420-4_10)
- [13] 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(5): 443-446.
- [14] 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>

- 
- [15] 李红, 尹芳, 罗贯虹, 等. CalliSpheres 载药脂微球联合 TACE 与传统 TACE 治疗肝癌疗效对比分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(2): 171-174.
- [16] Wu, B., Zhou, J., Ling, G.H., Zhu, D.Y. and Long, Q.Y. (2018) CalliSpheres Drug-Eluting Beads versus Lipiodol Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Short-Term Efficacy and Safety Study. *World Journal of Surgical Oncology*, **16**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1368-8>
- [17] 刘树鹏, 徐炯源, 冷尹, 等. 不可逆电穿孔消融联合化疗治疗肝胆管细胞癌 1 例[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(6): 530-532.
- [18] Davalos, R.V., Mir, I.L. and Rubinsky, B. (2005) Tissue Ablation with Irreversible Electroporation. *Annals of Biomedical Engineering*, **33**, 223-231. <https://doi.org/10.1007/s10439-005-8981-8>
- [19] Bhutiani, N., Agle, S., Li, Y., *et al.* (2016) Irreversible Electroporation Enhances Delivery of Gemcitabine to Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology*, **114**, 181-186. <https://doi.org/10.1002/jso.24288>
- [20] Peter, I., Philip, R., Hong-Sik, Na., *et al.* (2019) Does Drug-Eluting Bead TACE Enhance the Local Effect of IRE? Imaging and Histopathological Evaluation in a Porcine Model. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **42**, 880-885. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02181-1>