

·非血管介入 Non-vascular intervention·

不可逆电穿孔消融治疗胰腺癌的安全性及
近期疗效观察

牛立志, 曾健滢, 张怡滢, 梁冰, 周亮, 方刚, 李书英, 李忠海,
李蓉蓉, 陈继冰, 李朝龙, 王建南, 李海波, 穆峰, 徐克成

【摘要】 目的 使用不可逆电穿孔(IRE)消融技术治疗不可手术切除性局部进展胰腺癌,观察该技术治疗胰腺癌的安全性和疗效。方法 前瞻性观察 IRE 消融术后 30 d 内不良反应并按照 mRECIST 标准评价术后(30±7) d 客观疗效。结果 共 12 例患者接受治疗,IRE 手术均顺利完成,术后 30 d 内不良反应有穿刺点疼痛(5 例,占 41.7%)、恶心呕吐(3 例,占 25.0%)、咳嗽、术后低血糖、低钾血症、胃壁和十二指肠水肿各 2 例,占 16.7%、胃潴留、发热及胸闷气促各 1 例,8.3%,经对症治疗好转,未见治疗相关性大出血、胆漏或胰漏等严重并发症。术后 24 h、7 d 血液淀粉酶与术前相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后(30±7) d 评价效果:完全缓解(CR)1 例,部分缓解(PR)9 例,稳定(SD)2 例,肿瘤缓解率(CR+PR)为 83.3%。结论 IRE 消融治疗不可手术切除性胰腺癌,不良反应轻,安全性高,近期疗效显著。远期疗效有待进一步观察。

【关键词】 不可逆电穿孔;胰腺癌;近期疗效

中图分类号:R735.8 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-03-0225-06

Irreversible electroporation ablation therapy for pancreatic adenocarcinoma: observation of its safety and short-term effect NIU Li-zhi, ZENG Jian-ying, ZHANG Yi-shi, LIANG Bing, ZHOU Liang, FANG Gang, LI Shu-ying, LI Zhong-hai, LI Rong-rong, CHEN Ji-bing, LI Chao-long, WANG Jian-nan, LI Hai-bo, MU Feng, XU Ke-cheng. Fuda Cancer Hospital, School of Medicine, Ji'nan University, Guangzhou, Guangdong Province 510665, China

Corresponding author: XU Ke-cheng, E-mail: kzgdo-01@163.com

【Abstract】 Objective To treat unresectable locally - advanced pancreatic cancer with irreversible electroporation (IRE) ablation technique, and to evaluate its safety and short-term efficacy. **Methods** The adverse reactions, which occurred within 30 days after IRE, were recorded, and the postoperative objective curative effect (30±7 days after IRE) was evaluated with modified RECIST criteria. **Results** A total of 12 patients received IRE therapy, and the procedure was successfully accomplished in all patients. The adverse reactions occurring within 30 days after IRE included pain at puncturing site ($n=5$, 41.7%), nausea and vomiting ($n=3$, 25%), cough ($n=2$, 16.7%), postoperative hypoglycemia ($n=2$, 16.7%), hypokalemia ($n=2$, 16.7%), edema of gastric and duodenal wall ($n=2$, 16.7%), gastric retention ($n=1$, 8.3%), fever ($n=1$, 8.3%), chest tightness and shortness of breath ($n=1$, 8.3%). After symptomatic treatment these symptoms were improved, and no severe IRE - related complications, such as massive hemorrhage, bile leakage or pancreatic leakage, occurred. The serum amylase levels measured at 24 hours and 7 days after IRE were not significantly different with preoperative levels ($P>0.05$). Evaluation of curative effects made at (30±7) days after IRE showed that complete response (CR) was achieved in one patient, partial response (PR) in 9 patients and

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.03.010

基金项目:广州市天河区科技计划项目(201504KW007)

作者单位:510665 广州暨南大学医学院附属复大肿瘤医院(牛立志、张怡滢、梁冰、周亮、方刚、李书英、李忠海、李蓉蓉、李朝龙、王建南、李海波、穆峰、徐克成)、广州复大肿瘤研究所(曾健滢、陈继冰)

通信作者:徐克成 E-mail: kzgdo-01@163.com

stable disease (SD) in 2 patients, with the tumor remission rate (CR+PR) being 83.3%. **Conclusion** For the treatment of inoperable pancreatic cancer, irreversible electroporation ablation is highly safe with mild adverse reaction and obvious short-term efficacy, although its long-term effect needs to be further clarified. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 225-230)

【Key words】 irreversible electroporation; pancreatic cancer; short-term effect.

胰腺癌是预后严重的肿瘤之一,5 年生存率为 7%^[1], 仅 10%~20%胰腺癌可行根治性手术切除^[2]。对失去手术机会的局部晚期胰腺癌患者,目前临床多采用放疗和化疗,使部分胰腺癌患者肿瘤“降期”甚至可以手术切除,但总体疗效不满意^[3-4]。其他局部疗法如射频、微波和冷冻等传统热力学消融对胰腺周围组织结构损伤大,可引起胰漏、胆漏等并发症^[5]。不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)消融技术是一种不依赖热量形式的新兴肿瘤消融技术。其利用微创电极传递毫秒级电脉冲^[6],形成外来电场改变细胞膜磷脂双分子层的跨膜电位,使细胞膜进行重排,细胞表面出现很多纳米级孔隙,导致细胞膜渗透压升高,当脉冲能超过某个电场阈值时,造成不可逆的细胞损伤,引起细胞凋亡^[7-8],并具有限制细胞外基质损伤和保护大血管及胆管结构的特点,因此,IRE 技术可能是治疗邻近或包绕腹腔干、门静脉及胆总管等重要管腔等不可切除胰腺癌一种重要的选择。自 2015 年 7 月 2 日起,我们对 12 例接受 IRE 治疗的不可切除性局部进展性胰腺癌患者进行前瞻性研究,重点观察 IRE 治疗安全性及近期疗效。

1 材料与方法

接受 IRE 消融治疗的患者均经病理确诊为胰腺腺癌。研究不设对照组。本研究获得医院学术伦理委员会审查并批准,术前签署知情同意书。

1.1 材料

1.1.1 入组标准 ①术前经组织学或细胞学检查确诊为胰腺恶性肿瘤;②临床分期为Ⅲ期或Ⅱ期,不适合或不愿接受外科手术;③无远端转移;④预期寿命至少达 12 周,并能够接受长期随访;⑤PS≤2。

1.1.2 排除标准 ①严重凝血不良;②不能耐受全身麻醉;③术前评估不能完全消融;④严重心功能或肝肾功能不全;⑤严重心律失常(心率>120 次/min、<60 次/min、多发性室性早搏或房颤);⑥心脏负荷测试发现可诱导的心肌缺血或不可控心绞痛;⑦安装心脏起搏器;⑧术前 2 个月内曾发生心肌梗死;⑨术前接受诱导化疗后局部肿瘤直径进展

>30%。

1.2 方法

根据增强 CT 和(或)MR 和(或)PET-CT 检查结果拟定消融范围。

1.2.1 麻醉用药及心电同步技术 患者术前充分准备肠道,诱导麻醉使用依托咪酯 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 在患者入睡后静脉注射,待依托咪酯注射完毕后再次注入余量;或者罗库溴铵 0.6~1 mg/kg。经口明视下置入口鼻两用加固型气管导管,容量控制通气,动脉穿刺置管测压。术中维持用药: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。为防止因电流刺激引起的肌肉强烈收缩及其电极移位,IRE 术中需给予患者足量肌肉松弛剂,当肌颤搐抑制 90%以上视为达到肌肉松弛深度,确保肌肉完全松弛才可释放电脉冲。所有患者在 IRE 治疗术中均采用心电同步技术,即利用心电同步仪监测患者的 R 波斜率并将信号发送到脉冲发生器,经过 0.05 s 的延迟后发射高电压脉冲,使得脉冲都处于心肌收缩的绝对不应期内,以避免心律不齐的发生。

1.2.2 IRE 手术方法 IRE 手术采用 IRE 肿瘤治疗系统(NanoKnife™ System,型号 HVP01,美国 Angio-Dynamics 公司)施行,主要配置包括释放高压电流的发生器(释放直流电脉冲范围 25~45 A,上限为 48 A)、心电同步器(The AccuSyneR synchronizer Device),15 cm 脉冲启动主电极(型号 20400103),15 cm 脉冲标准电极(型号 20400104)。术式包括经皮消融及开腹消融。经皮消融时,通过 IRE 消融术前治疗计划决定电极数量、插针方式及术中参数。开腹消融术时,利用术中超声确认胰腺肿瘤的不可切除性、再次确认肿瘤大小并连续监测术中血管、血流情况。术中使用主电极 1 支,标准电极 1~2 支,使用电极间隔板(20400301)固定电极针尖距为 1.0~2.0 cm,电极有效暴露距离为 1.5~2.0 cm。通过 CT 定位,联合超声(型号 IU22,飞利浦公司)和(或)

MAXIO V2 图像引导穿刺工具定位系统(Perfint Healthcare 私营有限责任公司)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。机载软件可视模拟 IRE 消融范围,利用心电同步器在心房/心室收缩期以外的心动周期发射脉冲。在顺利输出 1 组测试脉冲后,继续输出余下脉冲完成一次循环。每次消融时长 1~2 min。如评估肿瘤因体积过大不能一次消融,则对肿瘤分区进行多次消融,消融结束后,通过实时的电阻或电流变化,结合术中超声及 CT 确认消融成功^[9]。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,给予抑制胰液分泌、抗感染,护胃、脱水消肿药物及静脉营养支持治疗。

1.2.3 安全性评价 ①术中血流动力学检查:记录患者入室基线血压收缩压、心率,IRE 术中最高收缩压、心率。②血液学检查:IRE 治疗前、治疗后 24 h、7 d 进行血清淀粉酶检查;③术后不良反应:记录 IRE 术中及术后 30 d 内所有不良反应,监测并评估有无发生脏器损伤如胆漏、大血管出血,胰漏、血管栓塞或肠穿孔等临床症状,必要时行影像学观察以确诊,并参照不良反应分级标准(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.0)对不良反应分级^[10]。

1.2.4 疗效评价 ①入组患者在 IRE 术前,术后即刻、7 d 及术后(30 \pm 7 d)内给予增强 CT 检查并应用 mRECIST 标准评价疗效^[11];CR 为所有靶病灶动脉期强化消失;PR 指同基线相比,所有靶病灶存活肿瘤最大径总和缩小 30%以上;PD 指靶病灶存活肿瘤最大径总和增加 20%以上或出现新病灶;SD 指病灶缩小未达 PR 或增加未至 PD。结果由 2 名放射科副主任医师独立阅片评价,如果意见有分歧时,予集体阅片并达成共识。肿瘤缓解率(response rate, RR)为达到 CR 加 PR 患者数目之和占病例总数百分比。②肿瘤标志物 CA19-9 改变:患者于 IRE 术前、术后 7 d 及术后 1 个月测定血清 CA19-9^[12],诊断标准以 CA19-9>39 U/ml 为阳性。

1.3 统计方法

数据采用 Prism 5.0 软件(美国 GraphPad 公司)进行统计学处理,正态分布数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用配对 *t* 检验对比术前与术后血清

淀粉酶、CA19-9 统计学差异, $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况及术中参数

自 2015 年 7 月 2 日至 2015 年 9 月 30 日,共 12 例患者接受 IRE 治疗,男 9 例,女 3 例。活检标本经病理检查确诊均为胰腺腺癌。患者中有糖尿病、高血压、慢性胆囊炎各 2 例。肝硬化,伴肝囊肿各 1 例,IRE 术前曾接受化疗 6 例。IRE 术前曾接受手术探查 4 例,其中 3 例行胆肠吻合、胃肠吻合术。术前因黄疸行 ERCP 3 例、鼻胆管引流 1 例,放置胆管支架 2 例。12 例患者均为不可手术切除性胰腺癌患者,一般资料见表 1。

表 1 患者一般资料 (n=12)

分类	数值
性别/例	
男/女	9/3
年龄/岁($\bar{x} \pm s$)	55.5 \pm 13.8(49~75)
肿瘤大小/cm($\bar{x} \pm s$)	4.3 \pm 1.9(2.4~7.4)
术前 PS 评分($\bar{x} \pm s$)	0.9 \pm 0.7(0~2)
分期 II/III/例	3/9
肿瘤位置	
胰头/胰颈体	8/4
不可手术切除原因	
肿瘤包绕大血管	10
肿瘤包绕胆总管、胰管	2

IRE 途径:CT 引导下经皮 IRE 消融 7 例,开腹 IRE 消融 5 例,其中 3 例同时接受胃肠吻合、胃空肠吻合、空肠造瘘术。12 例患者共接受 IRE 消融 66 次。消融参数见表 2。

表 2 IRE 消融不可切除性胰腺癌术中参数 (n=12)

参数	均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)	范围
术程时间/min	108.6 \pm 48.9	25~173
消融次数/次	7.0 \pm 3.7	2~16
电极暴露距离/cm	1.8 \pm 0.6	1.5~2.0
平均电场强度/V/cm	1 437.7 \pm 381.6	1 200~1 500
术中平均电压/V	2 462.3 \pm 623.1	1 725~3 000
IRE 探针数量/支	2.0 \pm 0.4	2~3
平均针间距/cm	1.6 \pm 0.4	1.0~2.0
脉宽/ μs	72.6 \pm 18.0	70~90

2.2 安全性评估

2.2.1 术中血流动力学改变 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,使心率控制在 60~120 次/min。所有患者均未见严重心律失常。IRE 术中释放电脉冲时,患者收缩压及心率

均瞬时上升,当电脉冲释放结束后,收缩压及心率随即下降恢复至原来水平,呈一过性改变(表 3)。3 例患者 IRE 术中出现偶发室性早搏。

表 3 IRE 术中血流动力学改变 (n=12)

参数	均值±标准差($\bar{x} \pm s$)
基线收缩压/mmHg	124.2±15.8(102~157)
术中最高收缩压/mmHg	145.7±11.5(131~168)
基线心率/(次/min)	78.7±7.4(71~84)
术中最高心率/(次/min)	89.1±6.0(80~99)

2.2.2 术后不良反应 术中及术后未见患者出现 IRE 治疗胰腺癌相关的心率不齐、胆漏、大血管出血、深静脉血栓或胰漏等严重并发症。所有患者在术后 30 d 内出现不良反应(见表 4)。反应程度均在 1~2 级以内,经一般支持对症治疗后均得到缓解。无一例患者在术后 1 个月内死亡。

2.2.3 血清淀粉酶结果 所有患者皆接受术前、术后 24 h 和术后 7 d 血清淀粉酶(正常值:0~220 U/L)检查。术前患者血清淀粉酶均值为(32.1±17.7) U/L(95%CI 19.4~44.7),术后 24 h、7 d 血清淀粉酶均值分别为 67.0±76.2 U/L(95%CI 12.5~121.5)、(48.6±

表 4 术后 30 d 内不良反应 (n=12)

术后不良反应	例数/%	分级
穿刺点疼痛	5(41.7)	1
恶心呕吐	3(25.0)	1
咳嗽	2(16.7)	1
术后低血糖	2(16.7)	2
低钾血症	2(16.7)	1
胃壁、十二指肠水肿	2(16.7)	1~2
胃潴留	1(8.3)	2
发热	1(8.3)	1
胸闷气促	1(8.3)	1

45.8) U/L(95%CI 15.8~81.4)。术前、后血清淀粉酶均未超出正常值范围。术前、术后 24 h、7 d 血清淀粉酶值相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

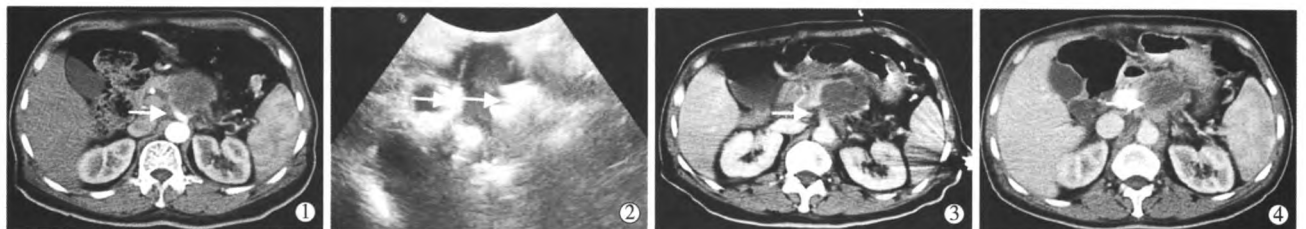
2.3 肿瘤学反应

2.3.1 术后 CT 检查 IRE 术后立即、24 h 复查 CT,可见消融区域多个直径 1~3 mm 气泡影暗区。术后 7 d 增强扫描示 CT 气泡影消失,灶区边缘强化,界限较前清晰,2 例患者病灶范围较前略增大。术后 30 d 增强 CT 复查示病灶强化区域较前缩小。12 例患者术后(30±7) d 获得 CR 1 例、PR 9 例、SD 2 例,肿瘤缓解率(CR+PR)为 83.3%(图 1、2)。



①术前 MR 示肿瘤邻近十二指肠受压,肿块包绕邻近胆总管、胰管,肿瘤大小为 2.8 cm×2.3 cm;②术中 CT 示肿瘤中心插入电极及标准电极各一支,电极距离为 2.0 cm;③术后 30 d CT 增强扫描示病灶中心无强化,范围较前略缩小

图 1 胰头部肿瘤 IRE 消融术前、后影像学改变



①术前 CT 增强示肿瘤包绕腹腔干、脾动、静脉、肠系膜动静脉,肿瘤大小为 5.6 cm×4.6 cm;②术中超声示 2 支电极消融时针道区出现气泡,呈现高回声;③术后 24 h 增强 CT 示肿瘤中心小气泡影,肿瘤边缘强化;④术后 30 d CT 增强扫描示肿瘤大小为 4.8 cm×4.0 cm

图 2 胰体部肿瘤 IRE 消融术前、后影像学改变

2.3.2 CA19-9 检测结果 10/12 例患者术前筛查 CA19-9 结果阳性,患者术前血清 CA19-9 均值为 944.4 U/ml(95%CI 102.4~1 787),术后 7d、1 个月均值分别为 1 102 U/ml(95%CI 269.8~1 935)、892.5 U/ml(95%CI 45.59~1 739)。与术前相比,术后 7 d 血清 CA19-9 略有升高,1 个月时呈下降趋势,但统计学差

异不显著($P=0.4306, P=0.8571$)。

3 讨论

胰腺癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,早期诊断困难,患者就诊时已多属晚期,手术切除率低^[2]。对于失去手术机会的胰腺癌患者,放、化疗是

标准治疗方法,但中位生存期仅 6~11 个月^[13-14]。对这类患者进行局部微创消融治疗,从而减轻肿瘤负荷,并使部分患者获得二次手术机会,是目前可采用的治疗策略。然而射频消融、微波消融及冷冻消融等局部消融方法均易因热/冷吸除效应难以实现大血管旁瘤区的完全消融,且易损伤消融区内的血管、胰管、胆管及神经等^[15]。

IRE 是一种软组织肿瘤消融新技术,该技术利用高压直流电在细胞膜上产生多个纳米级微孔,不可逆地破坏细胞内外平衡,诱导细胞凋亡^[16-17]。2012 年 4 月美国 FDA 批准 IRE 消融在临床治疗软组织肿瘤。中国食品药品监督管理局于 2015 年 6 月 18 日正式批准美国 NanoKnife™ System 设备应用于临床治疗胰腺肿瘤。IRE 技术主要具有以下几个特点:①与热消融技术(如射频、微波和冷冻消融)不同,IRE 无须热能,不受热吸除效应的影响^[18];②IRE 诱导细胞凋亡的同时,胶原纤维和其它结缔组织成分未发生变性,因此不易损伤大血管、胆管^[19]和神经等重要组织结构;③IRE 消融彻底,消融边界清晰,可准确判断和评估疗效;④治疗时间短,可在较短时间内对靶区进行多次和(或)分区消融;⑤由于 IRE 能够诱导细胞凋亡,而凋亡细胞可被单核-巨噬系统识别,使凋亡细胞通过细胞吞噬作用以非炎症的方式清除,因此,术后局部炎症反应轻微。

现 IRE 消融技术已应用于治疗肝癌^[20-21]、肺癌^[22-23]和肾癌^[24-25],特别对胰腺癌产生了令人鼓舞的效果^[26-27]。Bagla 等^[28]首次报道使用 IRE 消融技术经皮治疗 1 例不可手术切除性胰腺肿瘤,随访 6 个月时 MRI 检查证明局部无残留并且 CA19-9 水平下降。近年,Dunki-Jacobs 等^[9]对 65 例诊断为进展性胰腺癌接受 IRE 的患者的局部复发率及无瘤生存期进行前瞻性评估,结果显示,其中 48 例经 IRE 治疗后无局部复发,无局部复发的患者无瘤生存期显著高于局部复发患者(12.6 个月 vs 5.5 个月, $P=0.03$)。Martin 等^[29]对 200 例Ⅲ期进展性胰腺癌并接受 IRE 治疗的患者进行多中心前瞻性评估,其中包括联合切除术 50 例。所有患者均接受术前诱导化疗,有 52% 的患者术前(平均 6 个月)同时接受放化疗,随访 29 个月时 6 例发生局部复发,平均总生存期为 24.9 个月。

我院正式开展 IRE 治疗不可手术切除性局部进展性胰腺癌的前瞻性研究。主要研究目的着重于临床观察使用 IRE 治疗胰腺癌的安全性与有效性的探索。对安全性结果观察发现,12 例胰腺癌患者均

对 IRE 治疗耐受良好,术后不良反应的发生率低,程度轻,经支持治疗及简单对症治疗后可好转。术后 24 h 血清淀粉酶无显著升高,无一例发生胰腺炎,与 Martin^[27]报道的实验及临床结果一致。3 例患者 IRE 术中出现偶发室早可能与电流刺激及应激反应有关。然而,术后 30 d 内均未见 IRE 治疗胰腺癌相关的胆漏、大血管出血、深静脉血栓或胰漏等严重并发症。由此可见,IRE 技术确实能有效存留胰腺肿瘤周围血管、胰管等组织结构且术中、术后安全性较好。

本次入组患者术后 1 个月增强 CT 提示获得(CR+PR)缓解率为 83.3%。大部分患者以 PR 为主,与 Martin 等^[29]报道 IRE 术后随访 29 个月局部复发率为 3%(共 200 例)相比,考虑部分原因为消融区周围存在炎症反应,需长期跟踪随访以求获得局部复发率和生存期结果。同时,术后 7 d、1 个月 CA19-9 与术前相比无统计学差异,考虑入组患者为进展期胰腺肿瘤,IRE 消融可有效控制局部病灶而非根治手段,需要结合术前诱导化疗及术后辅助化疗等多学科治疗手段以进一步延长患者生存期。

综上所述,IRE 疗法治疗局部进展性胰腺癌安全、有效,值得向临床推广,但本研究 12 例患者数量少,随访时间短,主要研究目的仅着重于临床观察使用的安全性和近期疗效探索。

[参 考 文 献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65: 5-29.
- [2] Baron TH, Kozarek RA. Preoperative biliary stents in pancreatic cancer proceed with caution[J]. N Engl J Med, 2010, 362: 170-172.
- [3] Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer[J]. BMC Cancer, 2008, 8: 1-11.
- [4] Wolff RA. Chemotherapy for pancreatic cancer: from metastatic disease to adjuvant therapy[J]. Cancer J, 2007, 13: 175-184.
- [5] 吕少诚, 顾万清, 梁雨荣, 等. 不同外科治疗策略在晚期胰腺癌中的疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95: 89-92.
- [6] Bower M, Sherwood L, Li Y, et al. Irreversible electroporation of the pancreas: definitive local therapy without systemic effects[J]. J Surg Oncol, 2011, 104: 22-28.
- [7] Neal RE 2nd, Garcia PA, Robertson JL, et al. Experimental characterization of intrapulse tissue conductivity changes for electroporation[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2011, 2011: 5581-5584.
- [8] Long G, Bakos G, Shires PK, et al. Histological and finite element

- analysis of cell death due to irreversible electroporation [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2014; 13: 561-569.
- [9] Dunki-Jacobs EM, Philips P, Martin RC. Evaluation of resistance as a measure of successful tumor ablation during irreversible electroporation of the pancreas [J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 218: 179-187.
- [10] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13: 176-181.
- [11] Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix JA, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100: 698-711.
- [12] 唐 葵, 涂苏林, 梁颖清, 等. 2 项肿瘤标志物检测在氩氦刀冷冻治疗晚期胰腺癌中的作用 [J]. *检验医学与临床*, 2013, 10: 2646-2647.
- [13] Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19: 1592-1599.
- [14] Wilkowski R, Boeck S, Ostermaier S, et al. Chemoradiotherapy with concurrent gemcitabine and cisplatin with or without sequential chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs chemoradiotherapy with concurrent 5-fluorouracil in patients with locally advanced pancreatic cancer: a multi-centre randomised phase II study [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101: 1853-1859.
- [15] 朱宝华. 胰腺癌射频消融治疗 [J]. *中外健康文摘*, 2012, 9: 212.
- [16] Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation [J]. *Ann Biomed Eng*, 2005, 33: 223-231.
- [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] 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.
- [19] 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.
- [20] Ball C, Thomson KR, Kavnoudias H. Irreversible electroporation: a new challenge in “out of operating theater” anesthesia [J]. *Anesth Analg*, 2010, 110: 1305-1309.
- [21] Kasivisvanathan V, Thapar A, Oskrochi Y, et al. Irreversible electroporation for focal ablation at the porta hepatis [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35: 1531-1534.
- [22] Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ, et al. Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans [J]. *J Vas Interv Radiol*, 2011, 22: 611-621.
- [23] Fanta J, Horak P, Marvan J, et al. The NanoKnife and two successful cases of intracavitary irreversible electroporation of main bronchus tumours [J]. *Rozhl Chir*, 2012, 91: 625-630.
- [24] Pech M, Janitzky A, Wendler JJ, et al. Irreversible electroporation of renal cell carcinoma: a first-in-man phase I clinical study [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34: 132-138.
- [25] Wendler JJ, Pech M, Porsch M, et al. Urinary tract effects after multifocal nonthermal irreversible electroporation of the kidney: acute and chronic monitoring by magnetic resonance imaging, intravenous urography and urinary cytology [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35: 921-926.
- [26] Narayanan G, Hosein PJ, Arora GA, et al. Percutaneous irreversible electroporation for downstaging and control of unresectable pancreatic adenocarcinoma [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23: 1613-1621.
- [27] Martin RC. Irreversible electroporation of locally advanced pancreatic head adenocarcinoma [J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17: 1850-1856.
- [28] Bagla S, Papadouris D. Percutaneous irreversible electroporation of surgically unresectable pancreatic cancer: a case report [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23: 142-145.
- [29] Martin RC, Kwon D, Chalikonda S, et al. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy [J]. *Ann Surg*, 2015, 262: 486-494.

(收稿日期:2015-09-30)

(本文编辑:俞瑞纲)