

前列腺癌高频不可逆电穿孔局灶治疗的单中心回顾性研究*

闫志超¹ 王海峰¹ 杨启维¹ 何必民¹ 施震凯¹ 王帅东¹ 周海¹ 章嘉骏¹

[摘要] 目的:评价高频不可逆电穿孔(high-frequency irreversible electroporation, H-FIRE)局灶治疗局限性前列腺癌(prostate cancer, PCa)的安全性和短期内性功能保护及肿瘤控制效果。方法:收集上海市东方医院2022年9月1日—2024年4月1日期间,初始治疗方法为H-FIRE手术的PCa患者的信息,记录基线时性功能问卷结果、围术期不良事件、术后性功能问卷结果、术后总前列腺特异性抗原(total prostate-specific antigen, tPSA)、术后6个月活检穿刺及复发的结果,随后对术前术后结果进行比较。结果:共纳入77例患者,随访达到术后6个月的患者有44例(57.1%),此部分患者6个月时测定平均tPSA水平为(3.33±2.76) ng/mL,相较于术前的(9.42±5.34) ng/mL,平均下降了6.09 ng/mL,差异有统计学意义($P<0.0001$)。24例(54.5%, 24/44)患者术后6个月进行了前列腺穿刺活检复查,其中5例(20.8%, 5/24)穿刺结果提示复发,5例复发患者均选择二次H-FIRE手术。术后有6例(7.8%, 6/77)患者因尿管拔除较早导致出院后出现急性尿潴留,于门诊再次行留置导尿操作,并于1周后拔除;围术期未观察到其他Clavien-Dindo II级并发症。54例(70.1%, 54/77)患者高质量地完成了术前及术后1个月的功能问卷调查,此部分患者基线时尿垫使用率为0,术后1个月时1例(1.9%, 1/54)患者使用尿垫。术后1个月及6个月时,患者国际前列腺症状评分(IPSS)、生活质量指数(QOL)与基线相比差异无统计学意义。术后1个月国际勃起功能指数(IIEF-5)评分相较于于基线略微降低,差异有统计学意义($P=0.0169$),但于术后6个月逐渐回归基线水平。结论:H-FIRE治疗PCa在短期肿瘤控制方面表现良好,短期内可能有轻微的性功能方面的消极影响,但仍可以有效地保护患者的泌尿功能和生活质量,降低围术期并发症的发生概率。

[关键词] 高频不可逆电穿孔;局灶治疗;前列腺癌;功能结果;肿瘤控制结果

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.08.004

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Single-center retrospective study on high-frequency irreversible electroporation focal therapy for prostate cancer

YAN Zhichao WANG Haifeng YANG Qiwei HE Bimin SHI Zhenkai
WANG Shuaidong ZHOU Hai ZHANG Jiajun

(Department of Urology, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai, 200120, China)
Corresponding author: WANG Haifeng, E-mail: 446720864@qq.com

Abstract Objective: To evaluate the safety, short-term sexual function preservation, and tumor control effects of high-frequency irreversible electroporation(H-FIRE) in the treatment of localized prostate cancer(PCa). **Methods:** Data were collected from patients who underwent initial treatment with H-FIRE at Shanghai East Hospital from September 1st 2022 to April 1st 2024. Information on baseline sexual function questionnaire results, perioperative adverse events, postoperative sexual function questionnaire results, postoperative tPSA levels, postoperative 6-month biopsy results, and recurrence outcomes were recorded and compared before and after the procedure. **Results:** A total of 77 patients were included. Among them, 44 patients(57.1%) were completed the 6-month follow-up, with a statistically significant decrease in average tPSA levels from(9.42±5.34)ng/mL before surgery to (3.33±2.76) ng/mL after surgery($P<0.0001$). Twenty-four patients(54.5%, 24/44) underwent prostate biopsy at 6 months postoperatively, with 5 patients(20.8%, 5/24) showing signs of recurrence and subsequently choosing a second H-FIRE surgery. Six patients(7.8%, 6/77) experienced early postoperative urinary retention due to premature catheter removal, necessitating outpatient catheterization and removal after one week. No other Clavien-Dindo grade II complications were observed perioperatively. Fifty-four patients(70.1%, 54/77) were completed the preoperative and 1-month postoperative functional questionnaire assessments, with one patient

*基金项目:浦东新区卫生系统学科带头人(No:PWRd2020-17);浦东新区科技项目前列腺癌特色专病(No:PWZzb2022-04);浦东新区卫生健康委员会(No:SHDC12023107);上海申康医院发展中心(No:DFRC2020006)

¹同济大学附属东方医院泌尿外科(上海,200120)

通信作者:王海峰, E-mail:446720864@qq.com

引用本文:闫志超,王海峰,杨启维,等.前列腺癌高频不可逆电穿孔局灶治疗的单中心回顾性研究[J].临床泌尿外科杂志,2024,39(8):674-678. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.08.004.

(1.9%, 1/54) using pads at 1 month postoperatively compared to none at baseline. There was no statistically significant difference in the International Prostate Symptom Score(IPSS), Quality of Life(QOL) index, or IIEF-5 score at 1 and 6 months postoperatively compared to baseline, except for a slight decrease in the IIEF-5 score at 1 month($P=0.0169$), which gradually returned to baseline by 6 months postoperatively. **Conclusion:** H-FIRE for prostate cancer demonstrates good short-term tumor control outcomes with a slight negative impact on sexual function in the short term, while effectively preserving urinary function and quality of life and reducing the risk of perioperative complications.

Key words high-frequency irreversible electroporation; focal therapy; prostate cancer; functional results; tumor control outcomes

在世界范围内,局部前列腺癌(prostate cancer, PCa)的发病率逐年上升^[1]。随着血清前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)筛查和穿刺活检的普及,对低风险PCa的过度检测和治疗已经成为一个值得关注的问题^[2-4]。作为目前治疗局限性PCa的经典方案,根治性前列腺切除术或许可以获得最大的肿瘤效益,但术后尿失禁及性功能障碍的风险不能被忽视^[5-7],为了实现肿瘤控制结果与生活质量之间的平衡,建议对局部和局部晚期PCa生化复发风险相对较低的患者进行积极监测^[8],考虑到主动监测在我国接受度较低,局灶性治疗是一种良好的方法,其可以提供一定程度的肿瘤控制,同时很大程度上保留控尿和勃起功能^[9]。局灶治疗有多种能量平台,包括高强度聚焦超声、冷冻疗法、激光和光动力治疗^[10]。不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)是一种新型的局灶性治疗的能量平台,它可以在不产生热能的情况下破坏肿瘤细胞,从而尽量少地破坏附近的健康组织^[11]。初代IRE的一个主要限制是引起肌肉收缩,导致电极运动,最终导致电场的再分配,影响肿瘤消融的疗效^[12]。有文献报道局限性PCa患者在IRE后的肿瘤残留率可高达40%,复发率为5%~100%^[13],高频不可逆电穿孔(high-frequency irreversible electroporation, H-FIRE)可以减轻由肌肉收缩导致的电场的再分配,达到更好的消融效果和更少的残留灶。目前已有I期临床试验证明了H-FIRE在PCa患者中的肿瘤控制与安全性^[14],但临床关于H-FIRE的数据仍不足。因此本研究收集上海市东方医院使用H-FIRE治疗PCa的患者临床资料,旨在评估其安全性、短期内功能保护和肿瘤控制的结果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集上海市东方医院2022年9月—2024年4月期间,初始治疗为H-FIRE手术的PCa患者的信息,记录基线时性功能问卷结果、围术期不良事件、术后1个月及6个月性功能问卷结果、术后6个月tPSA、术后6个月活检穿刺及复发的结果,随后对术前术后结果进行比较。纳入标准:①年龄40~85岁;②总前列腺特异性抗原(total prostate-specific antigen, tPSA)水平 <20 ng/mL;③Gleason

评分 ≤ 8 分;④T2c期或以下的临床分期(根据直肠指诊定义);⑤通过模板引导的经会阴前列腺穿刺活检或靶向加模板引导的经会阴前列腺穿刺活检确诊PCa。排除标准:①既往进行PCa根治手术、放疗或者内分泌治疗的患者;②癫痫史;③心脏起搏器或L1腰椎和股骨中段之间的任何金属植入物;④其他恶性肿瘤个人史。

1.2 手术方法

1.2.1 术前准备 术前检查包括基线血清tPSA测定、前列腺多参数磁共振成像(mp-MRI)、经会阴前列腺穿刺活检。

1.2.2 H-FIRE流程 在全身麻醉下使用复合陡脉冲治疗器械进行。在双平面经直肠超声探头的引导下,通过5 mm近距离放射治疗模板网格将电极针植入目标病灶。在每个目标病灶的中心放置1根电极针;3~4个电极被放置在距离每个病灶中心0.5~2.0 cm处。见图1。

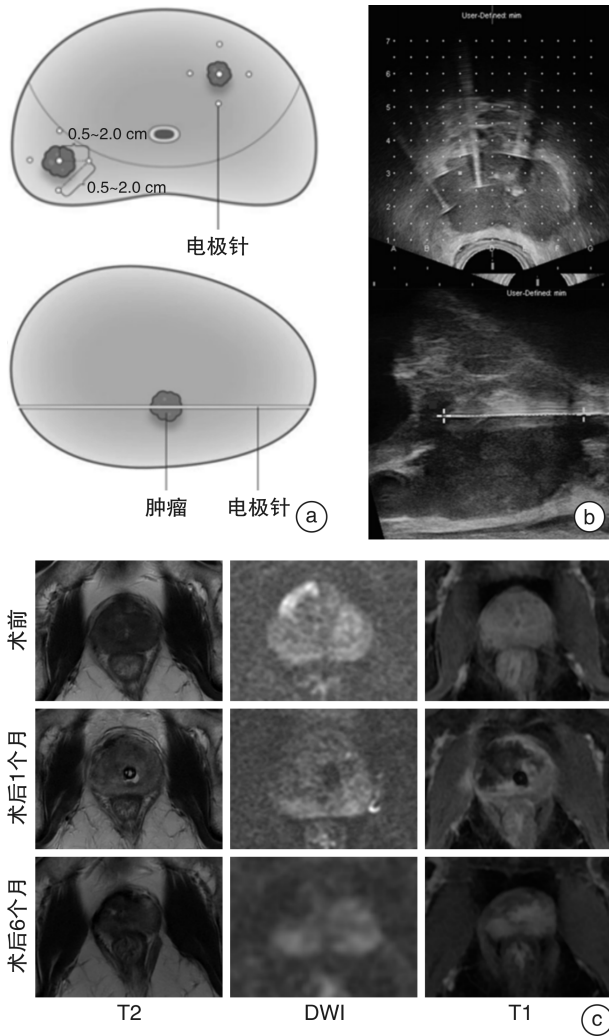
根据术后留置导尿的颜色及患者下尿路症状,留置导尿管2 d~1周,于门诊拔除导尿管。围术期并发症使用Clavien-Dindo并发症分级系统进行记录。

1.3 随访

随访包括功能随访和肿瘤控制随访。功能随访:在基线时和术后1、6个月时使用国际前列腺症状评分(IPSS)、国际勃起功能指数问卷(IIEF-5)、生活质量(QOL)评分表及尿垫使用情况问卷评估患者术前术后的功能状态和生活质量。肿瘤控制随访:术后1、3、6个月进行血清tPSA监测,用于评估患者的肿瘤控制情况。术后1、6个月时于门诊行mp-MRI(图1),评估肿瘤残留及复发的可能性。术后6个月时进行前列腺活检,采用靶向活检的方式。每个消融区域取样3次,然后进行区域系统模板引导活检和基于mp-MRI的疑似病变的靶向活检。针对术后活检中临床显著复发PCa的定义包括:Gleason评分为6分且核心病灶 ≥ 5 mm,或Gleason评分为7~10分。

1.4 统计学方法

使用Graphpad Prism 9.0软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较采用配对 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料采用例(%)表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。



a: 电极针放置示意图; b: 经直肠超声引导下置针; c: 目标病灶术前、消融后 1 个月和消融后 6 个月的 T2 加权(T2)、扩散加权(DWI)和 T1 对比磁共振横像。

图 1 H-FIRE 手术电极针放置及典型案例

2 结果

2.1 基线数据

排除既往接受过 PCa 治疗 (5 例)、tPSA > 20 ng/mL (9 例)、伴有其他肿瘤 (3 例)、Gleason 评分 > 8 分 (2 例) 的患者后, 77 例患者被纳入分析 (图 2、表 1)。患者平均年龄为 (68.6 ± 8.7) 岁, 治疗前平均 tPSA 为 (8.5 ± 4.8) ng/mL。所有患者均接受了 mp-MRI 检查及经会阴前列腺穿刺活检。

2.2 安全性

无术中并发症的报告。在围术期及术后随访期间, 15 例患者共发生 21 例次并发症。总的并发症发生率为 27.3% (表 2)。最常见的并发症为尿中白细胞水平升高 (13.0%, 10/77), 其次是尿潴留 (7.8%, 6/77)、长期肉眼血尿 (5.2%, 4/77)、尿路感染 (1.3%, 1/77)。有 6 例患者在术后早期因尿管拔除而出现急性尿潴留, 需要在门诊进行再次留置导尿操作, 并在 1 周后拔除, 可能与手术过程或

前列腺增生基础疾病相关。1 例尿路感染的患者口服抗生素后症状好转, 其余的并发症无须特殊处理。无围手术期严重并发症发生。

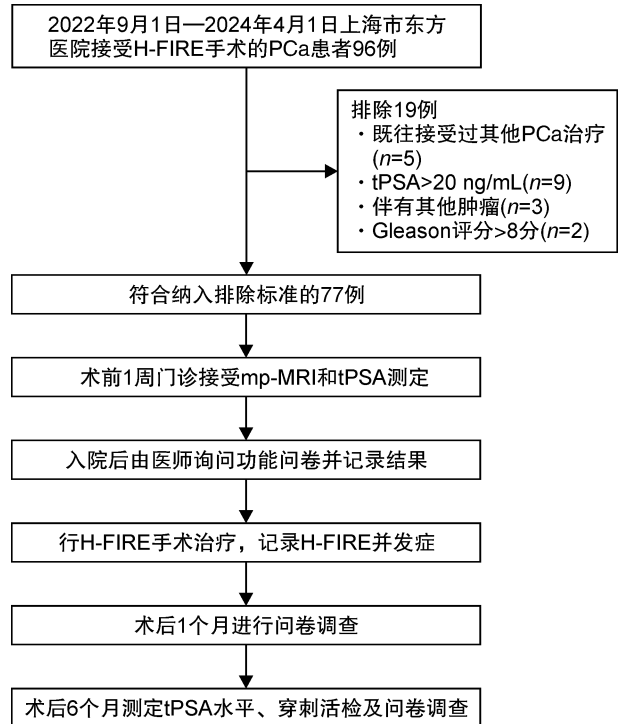


图 2 纳入与排除流程

表 1 77 患者基线数据

项目	结果
年龄/岁	68.6 ± 8.7
tPSA/(ng/L)	8.5 ± 4.8
ISUP 分级	
1 组	29(37.6)
2 组	22(28.6)
3 组	21(27.3)
4 组	5(6.5)
MRI PI-RADS 评分	
1~2 分	25(32.5)
3~5 分	52(67.5)
IPSS 评分/分	8(6,14)
IIEF-5 评分/分	7(1.5,14.5)
QOL 评分/分	1(1,2)
尿垫使用情况	0(0)

2.3 肿瘤控制

随访时间至 6 个月的 44 例患者中, 24 例 (54.5%) 患者于术后 6 个月接受了经会阴前列腺穿刺活检, 其余患者因个人原因拒绝穿刺活检, 其中 5 例穿刺病理结果提示复发, 穿刺中阳性比例为 20.8%。在 5 例复发患者中, 3 例患者 Gleason 评

分为3+3且病灶 ≥ 5 mm,1例患者 Gleason 评分为4+4,1例患者 Gleason 评分为4+3,均进行了二次 H-FIRE 手术,术后 tPSA 监测未观察到上升趋势。所有其他患者仍在积极的监测中。

2.4 功能结果

根据收集的数据,对77例患者进行基线和术后调查和评估。主要的结果总结见表2。

表2 术后随访数据
例(%), $\bar{X} \pm S, M(Q_1, Q_3)$

项目	结果
围术期结果(77例)	
并发症	
出现并发症患者数	15(19.5)
不良事件数	21(27.3)
Clavien-Dindo 分级	
I 级	14
II 级	7
III 级	0
事件类型	
尿中白细胞异常	10
尿潴留	6
长时间肉眼血尿	4
尿路感染	1
术后1个月随访结果(54例)	
IPSS 评分/分	8(6,13)
IIEF-5 评分/分	7(2,13)
QOL 评分/分	1(1,2)
尿垫使用情况	1(1.9)
术后6个月随访结果(44例)	
tPSA/(ng/L)	3.33 \pm 2.76
IPSS 评分/分	8(6,12)
IIEF-5 评分/分	6(0,15)
QOL 评分/分	1(1,2)
术后6个月活检(24例)	
有临床意义的 PCa	5(20.8)

2.4.1 问卷调查完成情况 共有54例(70.1%)患者完成了基线时和术后1个月时的问卷调查,44例(57.1%)患者完成术后6个月的问卷调查,部分患者未达术后6个月,此部分患者仍在积极的监测中。

2.4.2 性功能 在基线时,患者中位 IIEF-5 评分为7,术后1个月时相较基线有所下降,差异有统计学意义($P=0.0001$)。部分随访患者短期内出现了性交困难和性交信心下降的情况。但术后6个月时 IIEF-5 评分与基线比较差异无统计学意义($P=0.11$)。

2.4.3 尿垫使用情况 基线时尿垫使用率为0,但术后1个月有1例(1.9%,1/54)患者开始使用尿垫。

2.4.4 控尿功能 基线时患者中位 IPSS 评分为8分,术后1个月($P=0.48$)及6个月($P=0.73$)时保持在8分,前后无明显变化。

2.4.5 生活质量 基线时患者中位 QOL 评分为1分,术后1个月($P=0.78$)及6个月($P=0.16$)时保持在1分,前后无明显变化。

3 讨论

PCa 作为男性常见恶性肿瘤之一,对患者健康和生活质量造成严重影响。因此,寻找安全有效的治疗方法对于提高患者的治疗效果和生活质量至关重要。本研究旨在探索 H-FIRE 局灶治疗作为一种新型治疗手段,是否可以在提高 PCa 患者治疗效果的同时,减少系统性副作用,从而为患者带来更好的治疗效果和生活质量。传统治疗方法,如根治性手术等,在治疗 PCa 方面存在局限性,尤其是中低风险的 PCa,相比之下,H-FIRE 作为一种非热治疗平台,可以在不产生热能的情况下破坏肿瘤细胞,在对附近的健康组织产生最小的损伤的前提下,提供良好的肿瘤控制,此手术较大程度上保留患者的控尿及性功能,为 PCa 患者带来了新的治疗选择。

通过本研究可发现,H-FIRE 治疗对 PCa 的短期肿瘤控制表现良好,尽管术后6个月穿刺活检显示部分患者有病理复发的迹象,但影像学提示几乎所有的复发都靠近治疗区,使得二次行 H-FIRE 手术扩大消融治疗边缘可以有效处理残余病灶。此外,H-FIRE 手术在保护功能方面表现优异,几乎不影响患者的控尿功能和生活质量,尽管部分患者可能会在术后出现性功能下降,但随着时间的推移,性功能的消极影响逐渐降低,最终基本回归到基线水平。围术期极低的并发症发生率也证实了该手术的安全性。综上所述,这些研究结果为临床实践提供了宝贵的参考,有助于指导医生更好地进行 PCa 患者的治疗和术后管理。随着不断的研究和完善,H-FIRE 可能会成为治疗 PCa 的重要选择之一,为患者提供更好的治疗效果和更高的生活质量。

H-FIRE 在 PCa 治疗中的运用虽然表现出许多优势,但也存在一些不足之处,主要包括:①缺乏统一标准。H-FIRE 消融区域和安全裕度缺乏统一的标准,这增加了对术者手术经验的要求。缺乏统一标准可能导致在消融过程中出现误差,从而影响治疗效果和安全性。②缺乏实时反馈。目前的消融设备很难提供对术中消融区域的实时反馈。这使得术者在选择电极分布时面临挑战,难以准确控制消融区域,可能导致治疗效果的不确定性。为了克服这些局限性,未来的研究和技术发展可以朝以下方向努力:①制定统一标准。期望未来能够制定 H-FIRE 消融区域和安全裕度的统一标准,以降低手术操作的主观性,并提高治疗的一致性和可比性。②实现实时反馈。新技术的开发,使消融设备能够提供对术中消融区域的实时反馈。这将帮助术者更准确地选择电极分布,提高治疗的精准性和

安全性。通过以上措施的实施,可以降低 H-FIRE 手术的操作门槛,提高治疗效果和安全性,为 PCa 患者提供更可靠的治疗选择。

本研究具有以下局限性:①样本量有限。由于样本量相对较小,可能导致数据存在一定的偏倚,使研究结果的代表性受到影响。②随访时间短。本研究术后 1 个月的问卷随访和术后 6 个月的肿瘤结果随访时间较短,难以对中长期的治疗效果和功能影响进行准确评估。因此,对于 H-FIRE 手术对 PCa 患者长期肿瘤控制和生活质量的影响评估,需要更长时间的随访数据支持。③随访损失。本研究中随访损失较大,有 20 例(45.5%)患者在术后 6 个月未进行穿刺活检。这可能导致在术后 6 个月选择进行穿刺活检随访的患者往往是影像学或血清 PSA 结果不理想的患者,这可能使得穿刺阳性率偏高,从而影响实际复发概率的评估。总的来说,这些局限性在一定程度上影响了研究结果的可靠性和推广性。为了更全面准确地评估 H-FIRE 手术对 PCa 患者的长期效果,未来的研究需要增加样本量、延长随访时间,并采取有效措施减少随访损失,以提高研究结论的可信度和适用性。

伴随机器人技术、图像技术及人工智能技术的发展,临床医生对于 PCa 病灶的位置、病变组织边界和手术边界将有更加精准的把握,H-FIRE 手术的疗效随着布针范围的精确与优化有望得到进一步提升,而从 H-FIRE 治疗 PCa 的应用范围来看,与根治性治疗相比较,应进一步验证其作为早期、非转移性 PCa 的优先考虑治疗方案或无法耐受根治性治疗患者的替代治疗手段的可靠性。除此之外,H-FIRE 治疗在应用于根治性治疗后复发、晚期 PCa 姑息性减瘤等方面也具有探索价值。

综上所述,本研究的结果为 PCa 患者治疗提供了新的思路和选择。H-FIRE 局灶治疗可能成为一种有效、安全的治疗手段,特别适用于不能或不愿接受传统治疗方式的患者,为他们提供了新的治疗选项。这种治疗方法的应用可能为临床实践带来更多选择,提高 PCa 患者的治疗效果和生活质量,为临床提供新的治疗范式。与其他消融能量平台及一代 IRE 相比,H-FIRE 治疗 PCa 在短期肿瘤控制方面表现良好,有效保护患者的控尿功能、性功能,并降低围术期并发症的发生率。在未来的研究中,将进一步完善数据的收集和分析,扩大样本容量,延长随访时间,并结合更多的临床指标和生活质量评估工具,如肠功能总结评分等。这将有助于更全面、客观地评估 H-FIRE 手术的治疗效果及功能影响,为临床治疗提供更为可靠的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(6):1046-1055.
- [2] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(13):1320-1328.
- [3] Master VA, Chi T, Simko JP, et al. The independent impact of extended pattern biopsy on prostate cancer stage migration[J]. *J Urol*, 2005, 174(5):1789-1793; discussion 1793.
- [4] Ficarra V, Novara G, Ahlering T, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy[J]. *Eur Urol*, 2012, 62(3):418-430.
- [5] Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy[J]. *Eur Urol*, 2012, 62(3):405-417.
- [6] 罗程, 吴禹锲, 韩焱超, 等. 穿刺 Gleason 评分 6~7 分前列腺癌根治术后 ISUP 升级预测模型的建立与内部验证[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2023, 38(12):948-951.
- [7] 韩邦旻, 陈少岸. 前列腺癌局灶治疗的现状与展望[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2024, 39(1):6-10.
- [8] 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(4):732-751.
- [9] Hübner N, Shariat SF, Remzi M. Focal therapy of prostate cancer[J]. *Curr Opin Urol*, 2018, 28(6):550-554.
- [10] Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: implications for prostate ablation[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2007, 6(4):295-300.
- [11] 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(1):107-113.
- [12] Morozov A, Taratkin M, Barret E, et al. A systematic review of irreversible electroporation in localised prostate cancer treatment[J]. *Andrologia*, 2020, 52(10):e13789.
- [13] Ting F, Tran M, Böhm M, et al. Focal irreversible electroporation for prostate cancer: functional outcomes and short-term oncological control[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19(1):46-52.
- [14] Wang HF, Xue W, Yan WG, et al. Extended focal ablation of localized prostate cancer with high-frequency irreversible electroporation: a nonrandomized controlled trial[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(8):693-700.

(收稿日期:2024-05-31)