

专论——不可逆电穿孔技术在临床中的应用

编者按：NanoKInfe是一种新型的外科手术器械，其应用高压电脉冲致肿瘤细胞膜产生不可逆电穿孔，进而导致肿瘤细胞凋亡，达到切除肿瘤组织的目的。2011年，获得美国FDA批准，2015年，CFDA批准在中国市场上市，其适应症范围为肝肿瘤和胰腺肿瘤的消融。目前，在我国只有为数不多的几家三甲医院使用。然而，在中国，电穿孔和不可逆电穿孔研究已有20多年，我国有自主研发的基础和条件。本期专论介绍不可逆电穿孔技术的临床应用。鉴于该技术在腹部肿瘤治疗中有特异性，邀请朱金俊介绍这种技术在腹部肿瘤治疗中的应用。由于这项新技术不被人们所认知，尤其是对安全有效性的怀疑，故邀请岑泽南用Meta分析法系统对该技术在肝癌治疗中安全有效性进行回顾性分析。这项技术为舶来品，其中文命名并没有反映关键技术特征，故对其中文命名进行了讨论。

栏目主编：包家立



包家立，博士，教授，浙江大学医学院公共卫生系浙江省生物电磁学重点实验室生物物理与医学工程研究组PI，曾任浙江医科大学生物医学工程研究所副所长，浙江大学临床工程研究所副所长，具有美国HOPE基金会临床工程教育证书。本刊专家指导委员会委员，国家卫生与健康委员会全国生物医学工程专业“十三五”规划教材《临床工程学》主编，中国电子学会优秀科技工作者，中国电子学会生物电子学分会委员，中国计量测试学会医学计量分会副主任委员，浙江省生物信息学会常务理事，浙江省生物医学工程学会理事，浙江省仪器仪表学会理事，浙江省医学会医学工程分会常委。专长于医疗仪器、临床工程、医疗器械评估、电磁生物学、慢性病控制、药物释放控制等。主持过国家自然科学基金课题、国家重大科技专项子课题、国家标准等国家科研课题。获得过浙江省医学会医工事业突出贡献奖、中国仪器仪表学会科技进步奖、浙江省科技进步奖。参加过第三和第四次WHO全球医疗器械论坛（GFMD），并在第三次论坛的平行会议上作“中国的临床工程”发言。

不可逆电穿孔在腹部肿瘤治疗中的应用

朱金俊，包家立

浙江大学医学院 浙江省生物电磁学重点实验室 生物物理与医学工程研究组，浙江 杭州 310058

[摘要] 不可逆电穿孔（Irreversible Electroporation, IRE）是一种将肿瘤暴露于高压电脉冲下，通过电脉冲能量的非热效应，诱导细胞死亡的技术。该技术应用于肿瘤消融，与其他消融相比，具有对非目标组织的不损伤特点：如邻近大血管肿瘤消融，血管不受损伤。本文综述了IRE的原理、特性、特点，以及在肝癌、胰腺癌、前列腺癌消融治疗的临床应用，对临床应用提供借鉴意义。

[关键词] 不可逆电穿孔；肝癌；胰腺癌；前列腺癌

Application of Irreversible Electroporation in the Treatment of Abdominal Tumors

ZHU Jinjun, BAO Jiali

Research Group of Biophysics and Medical Engineering, Key Bioelectromagnetics Laboratory of Zhejiang Province,
School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang 310058, China

Abstract: Irreversible electroporation (IRE) is a technique in which tumors are exposed to high-voltage electrical impulses and cell death is induced by the non-thermal effects of the energy of the electrical impulse. This technique is used in tumor ablation, which has no damage to non-target tissues compared with other ablations, such as the ablation of tumor in adjacent large vessels, which does not damage blood vessels. This paper reviewed the principle, characteristics and clinical application of IRE in ablation of liver cancer, pancreatic cancer and prostate cancer.

Key words: irreversible electroporation; liver cancer; pancreatic cancer; prostate cancer

[中图分类号] R197.39

[文献标志码] A

doi: 10.3969/j.issn.1674-1633.2021.03.001

[文章编号] 1674-1633(2021)03-0006-05

引言

不可逆电穿孔 (Irreversible Electroporation, IRE) 是一种具有超短脉冲持续时间和高电场强度治疗肿瘤的新技术^[1-2]。肿瘤物理治疗主要有放射治疗、射频消融^[3]、微波消融^[4]、光热疗法^[5]、激光消融^[6]、冷冻治疗^[7]等, IRE为除上述之外的另一种癌症物理治疗方法^[8], 其可使治疗区域内细胞形成 IRE, 有效破坏癌细胞^[9]。在肿瘤物理消融治疗中, 血管和胆道内皮细胞等细胞成分也将受到不同程度的不可逆损伤。然而, 构成这些血管和胆管结构的细胞外基质可以保存其结构和功能的完整性, 有助于组织的快速再生^[10]。这使得 IRE 在理论上成为了一种安全的治疗选择, 治疗胆管和内脏血管附近的肿瘤。本研究回顾了现有的临床数据, 描述 IRE 的一般应用, 分别讨论 IRE 在肝癌、胰腺癌和前列腺癌治疗中的应用。

1 不可逆电穿孔

1.1 工作原理

电脉冲通过在细胞膜中形成新生孔洞, 以可逆或不可逆的方式渗透组织^[11]。其中可逆电穿孔是在脉冲电场作用下在细胞膜上形成的一种瞬态亲水孔^[12]。电脉冲引起了膜渗透性的变化的现象首先由 Neumann 等^[13]发现。电穿孔的电脉冲剂量较小, 只能导致细胞膜发生暂时的可逆性电击穿, 撤销电场后, 细胞膜逐渐恢复原来的形态, 细胞仍然存活。例如, 在一种新的癌症治疗方法中局部施加的脉冲电场可增强细胞膜的通透性, 从而使化疗药物在细胞内更多的积累, 从而导致局部进行性坏死^[14-16]。此外, 脉冲电场可以通过诱导电穿孔来破坏血脑屏障, 从而增加细胞外通道的通透性^[17-18]。

IRE 是指在高压脉冲电场作用下, 细胞膜产生了不可逆的孔洞的现象^[19]。IRE 是随着电脉冲剂量增加, 细胞膜出现不可恢复的破裂导致细胞死亡^[20-21]。这些电流的爆发可以通过破坏细胞壁的电势而穿透细胞膜, 或者“穿孔”, 如果稍微延长使用时间, 就会导致目标肿瘤细胞不可逆的电穿孔^[22-23]。

1.2 临床使用技术

在手术之前, 评估肿瘤的确切大小和几何形状, 以确定探针的数量和配置。尽管创建消融区域至少需要 2 个探针, 但通常需要多个探针来彻底消融肿瘤, 包括在所有方向上至少 5 mm 的无瘤边缘。IRE 需要在全身麻醉下进行。完全肌肉放松是强制性的, 以抵消由于电脉冲的传递而对骨骼肌的刺激, 并防止肌肉收缩后电极针的移动。在脉冲输送之前, 应通过确认完全肌肉松弛。建议将患者连接到外部除颤器, 以便在发生室性心律失常时进行快速干预。可以在开腹手术中使用术中超声或经皮使用对比增强计算机断层扫描或超声引导进行内镜检查。对于计算机断层扫

描引导的方法, 建议进行计算机断层透视检查, 以便了解针电极、目标病变及其周围结构。探针应相互平行插入, 以促进均匀的能量输送。

1.3 IRE 优势

可逆电穿孔技术是一种非热破坏细胞的技术^[19,24-25], 可在诱导细胞死亡的同时将有害的热效应降至最低。相比于其他消融手段, IRE 消融技术的优势是可应用于敏感结构附近, 例如应用于邻近大血管的肿瘤治疗^[26], 也可使有胆管和肝血管的肝门得以保留^[27-29]。对于癌症的理想局部治疗方法是只破坏癌细胞, 但同时保留或至少限制对周围重要结构的损伤。

2 肝癌治疗

中心位置的肝病变由于靠近主胆管和门静脉, 不适合切除或热消融。由于 IRE 能够保存这些结构, 其被认为是一种合适的消融手段^[30]。

一项对 129 名患者 (227 个肿瘤) 的肝 IRE 安全性的系统评估中显示, 总体并发症发生率为 16%^[25]。目前尚未有与肝癌 IRE 治疗相关的死亡的报道。穿刺相关并发症 (如气胸和出血) 很少遇到。施加的电场可能导致心律失常, 但心脏门控大大降低了这种风险。Deodhar 等^[31]的研究发现, 即使将针电极放置在心室内, 当电脉冲与 R 波同步传递时, 也没有看到持久的心律失常。很少发生血管相关的并发症 (如门静脉血栓形成)。也有研究表明, 在电穿孔过程中, 产生的热量是不可忽略的^[32], 尤其是在电极针周围^[33]。有研究显示, 肝 IRE 后的胆管发生损伤, 可能是由于与其中一根针电极直接接触而引起胆管热凝固所致^[34]。因此, 为避免损伤热敏结构, 建议针电极放置在距离胆管或大血管至少 5mm 处^[33]。

Cheng 等^[35]进行了 6 位患者的研究, 得出 100% 的有效率。Bhutiani 等^[36]进行了 30 位患者的研究, 得出 97% 的有效率。Niessen 等^[37]进行了 34 位患者的研究, 得出 74.8% 的有效率。由于肝 IRE 的异质性, 目前文献中肝 IRE 的疗效结果具有差异, 肝癌疗效的现有数据概述, 见表 1。

表1 肝癌治疗有效性

研究者 (年份)	病例数/例	机能障碍	中值年龄/年	中值肿瘤大小/cm	中值复查时间/月	有效性/%
Cannon等 ^[38] (2013)	44	48	60	2.5	12	59.5
Niessen等 ^[39] (2016)	34	65	59	2.4	13.9	74.8
Bhutiani等 ^[36] (2016)	30	30	61	3	6	97.0
Frühling等 ^[40] (2017)	30	38	63	2.4	22.3	65.8
Kingham等 ^[41] (2012)	28	65	51	1	6	93.8
Niessen等 ^[42] (2015)	25	48	59	1.7	6	70.8
Eller等 ^[43] (2015)	14	18	58	2	12.8	71.0
Eisele等 ^[44] (2014)	13	14	63	1.5	6	79.0
Cheung等 ^[45] (2013)	11	18	70	2	18	66.7
Cheng等 ^[35] (2015)	6	6	61	2.2	10	100.0

收稿日期: 2021-02-04

基金项目: 传染病防治国家科技重大专项课题 (2018ZX10301201-002)。

通信作者: 包家立, 教授, 主要研究方向为电磁健康、医疗器械学。

通信作者邮箱: baojl@zju.edu.cn

3 胰腺癌治疗

胰腺癌是最具侵袭性的癌症之一，总体5年生存率<5%^[46]。胰腺癌经IRE后经常会出现与胃肠道相关的并发症，如恶心、呕吐、腹泻、胃排空延迟、食欲不振、摄入量减少和腹痛。溃疡、穿孔或出血也有报道^[47-49]。Scheffer等^[50]报道，IRE后90 d内无患者死亡。总体而言，25名患者中有10名出现了23次不良事件。6名患者出现胃肠道并发症。两名患者需要临时鼻胃引流和放置鼻空肠饲管。两名患者在术后1 d淀粉酶和脂肪酶水平显著升高，内镜逆行胰胆管造影术显示壶腹区肿胀。一名患者出现胆管炎和感染的胆道瘤，需要经皮引流和经皮经肝胆管造影术引流。

Martin等^[49]进行了包括200名接受IRE治疗的局部进展的胰腺癌患者的研究，进行局部控制（n=150）和切缘强化联合切除（n=50），报告中位总生存期为24.9个月。目前大多文献中患者的中位总生存期在10~15个月左右^[48,51-52]。对所有报告生存结果的研究（不包括病例报告）的概述，见表2^[47-48,50-54]。

表2 胰腺癌治疗有效性汇总

研究者	病例数/例	中值年龄/年	中值尺寸	总生存期中位数/月	中值复查时间/月	局部复发率/%
Kluger等 ^[47] (2016)	50	66.5	3.0 cm	12	8.7	11
Narayanan等 ^[48] (2017)	50	62.5	3.2 cm	27	未说明	18
Belfiore等 ^[51] (2017)	29	68.5	94 cm ³	14	29	3
Scheffer等 ^[50] (2017)	25	61	4.0 cm	17	12	未说明
Mansson等 ^[53] (2016)	24	65	3.5 cm	17.9	未说明	58.3
Lambert等 ^[52] (2016)	21	68.2	3.9 cm	10.2	未说明	未说明
Marsanic等 ^[54] (2017)	7	NS	3.5 cm	未说明	7	0

4 前列腺癌治疗

IRE作为前列腺癌的非热疗法已经在临床实践中使用了许多年^[55]。数据支持IRE作为一种可行的治疗所有前列腺部分的方法，在生活质量影响方面没有显著差异^[56]。从形式上来说，IRE的风险和迄今为止建立的治疗局限性前列腺癌的程序之间没有根本区别^[57]。Van den Bos等^[58]将消融部位描述为比预期大两到三倍，并从前列腺囊扩散到神经血管束，这带来了压力性尿失禁和勃起功能障碍的相关风险。Neal等^[59]进行了IRE对于前列腺癌的消融研究，轻度血尿是唯一的术后副作用。组织病理学结果显示，在消融区内没有存活的前列腺癌细胞，但发生了局部组织坏死和炎性浸润。该治疗消融了一定体积的前列腺组织，而没有损伤邻近的结构。

IRE对前列腺肿瘤的消融是有效的，因为大多数男性在消融后6个月进行活检时没有发现任何残留癌症的迹象^[60]。IRE消融主要表现为腺结构纤维化、坏死和上皮

脱离。消融区域界限分明，显示出活组织和非活组织之间的清晰界限^[61]。一项研究对16名患前列腺癌的男性进行IRE消融^[62]，组织病理学分析显示消融区内无残留肿瘤或活组织。一系列研究都表明IRE可以有效地消融目标区域内的肿瘤。

5 未来与挑战

在IRE消融研究中，除一个肿瘤的最大直径大于3.5 cm外，所有肿瘤均小于3.5 cm^[36]。但如果直径3~4 cm的肿瘤用IRE消融，则完全消融率降低，复发的可能性增加^[42]。数值和实验结果表明，在治疗缺血再灌注期间，肝组织的异质性影响中场分布的均匀性，导致不均匀的细胞死亡^[63]。在垂直于电极的平面中，血管周围区域的电场强度增加，但在平行平面中，血管周围组织的电场强度显著降低。在肝脏中使用IRE仅限于大于3 cm的肿瘤，且手术时间有限。由于两个因素加上成本，阻止了IRE成为所有肝肿瘤消融的唯一确定模式。随着这项技术的不断发展，放射免疫疗法将日益成为大多数肝癌的消融治疗方法^[64]。IRE不仅是一种很有前途的外科组织消融技术，也是一种基因治疗技术。由于IRE消融术可能会留下完整的肿瘤抗原，这些发现促进了肿瘤消融术的临床研究，使用免疫刺激质粒进行局部根除和全身免疫治疗的结合^[65]。IRE-同基因NK免疫疗法的应用是一种新的、有前途的联合疗法^[66]。然而，仍然需要更大的临床试验来证实这些结论。IRE会引起肌肉收缩，H-FIRE似乎是减轻与传统IRE脉冲相关的肌肉收缩的有效技术^[67]。鉴于进展速度已成为治疗肝脏恶性肿瘤的可行消融技术，电穿孔可能是未来五年大多数患者首选的消融治疗方法。随着人们对IRE潜在应用的理解越来越广泛，技术越来越进步，应用也将变得越来越普遍。

[参考文献]

- [1] He L,Xiao D,Feng J,*et al*.Induction of apoptosis of liver cancer cells by nanosecond pulsed electric fields (nsPEFs)[J].*Med Oncol*,2017,34(2):24.
- [2] Chen X,Zhuang J,Kolb JF,*et al*.Long term survival of mice with hepatocellular carcinoma after pulse power ablation with nanosecond pulsed electric fields[J].*Technol Cancer Res T*,2012,11(1):83-93.
- [3] Jacobs A.Radiofrequency ablation for liver cancer[J].*Rad Technol*,2015,86(6):645-664.
- [4] Izzo F,Granata V,Grassi R,*et al*.Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: an update [J].*The Oncologist*, 2019,24(10):e990-e1005.
- [5] Sun T,Han J,Liu S,*et al*.Tailor-made semiconducting polymers for second near-infrared photothermal therapy of orthotopic liver cancer[J].*ACS nano*,2019,13(6):7345-7354.
- [6] Maintz D,Fischbach R,Schäfer N,*et al*.Local therapy of liver

- metastases of colorectal carcinomas. Laser therapy vs. direct current treatment in the rat model[J].*RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 2001,173(5):471-477.
- [7] Bhardwaj N, Gravante G, Strickland AD, et al. Cryotherapy of the liver: a histological review[J].*Cryobiology*, 2010, 61(1):1-9.
- [8] Liu Zg, Chen XH, Yu ZJ, et al. Recent progress in pulsed electric field ablation for liver cancer[J].*World J Gastroenterol*, 2020, 26(24):3421-3431.
- [9] Glybochko PV, Alyaev YG, Amosov AV, et al. Irreversible electroporation to treat prostate cancer (Nanoknife)[J].*Urologia*, 2016, (6):153-157.
- [10] Vogel JA, Van Veldhuisen E, Agnass P, et al. Time-dependent impact of irreversible electroporation on pancreas, liver, blood vessels and nerves: a systematic review of experimental studies[J].*PloS One*, 2016, 11(11):e0166987.
- [11] Ellis TL, Garcia PA, Rossmeisl JH, et al. Nonthermal irreversible electroporation for intracranial surgical applications. Laboratory investigation[J].*J Neurosurg*, 2011, 114(3):681-688.
- [12] Weaver JC, Harrison GI, Bliss JG, et al. Electroporation: high frequency of occurrence of a transient high-permeability state in erythrocytes and intact yeast[J].*FEBS letters*, 1988, 229(1):30-34.
- [13] Neumann E, Rosenheck K. Permeability changes induced by electric impulses in vesicular membranes[J].*J Membrane Biol*, 1972, 10(1):279-290.
- [14] Landstrom FJ, Nilsson CO, Crafoord S, et al. Electroporation therapy of skin cancer in the head and neck area [J].*Dermatol Surg*, 2010, 36(8):1245-1250.
- [15] Allegretti JP, Panje WR. Electroporation therapy for head and neck cancer including carotid artery involvement [J].*Laryngoscope*, 2001, 111(1):52-56.
- [16] De Bree R, Wessel I. Electrochemotherapy in the head and neck area: an addition to the treatment armamentarium [J].*Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 28(2):112-117.
- [17] Sharabi S, Bresler Y, Ravid O, et al. Transient blood-brain barrier disruption is induced by low pulsed electrical fields *in vitro*: an analysis of permeability and trans-endothelial electric resistivity[J].*Drug Deliv*, 2019, 26(1):459-469.
- [18] Sirav B, Seyhan N. Effects of GSM modulated radio-frequency electromagnetic radiation on permeability of blood-brain barrier in male & female rats[J].*J Chem Neuroanat*, 2016, 75(Pt B): 123-127.
- [19] Golberg A, Yarmush ML. Nonthermal irreversible electroporation: fundamentals, applications, and challenges[J].*IEEE Trans Biomed Eng*, 2013, 60(3):707-714.
- [20] Sale AJH, Hamilton WA. Effects of high electric fields on micro-organisms. 3. Lysis of erythrocytes and protoplasts[J].*BBA - Biomembranes*, 1968, 163(1):37-43.
- [21] Zimmerman A, Grand D, Charpentier KP. Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma: patient selection and perspectives[J].*J Hepatocell Carcino*, 2017, (4):49-58.
- [22] Lencioni R, Crocetti L, Narayanan G. Irreversible electroporation in the treatment of hepatocellular carcinoma[J].*Tech Vasc Interv Rad*, 2015, 18(3):135-139.
- [23] Nielsen K, Scheffer HJ, Vieveen JM, et al. Anaesthetic management during open and percutaneous irreversible electroporation [J].*Br J Anaesth*, 2014, 113(6):985-992.
- [24] Narayanan G. Irreversible Electroporation[J].*Semin Intervent Rad*, 2015, 32(4):349-355.
- [25] Scheffer HJ, Nielsen K, De Jong MC, et al. Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in the clinical setting: a systematic review of safety and efficacy[J].*J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25(7):997-1011.
- [26] Jiang C, Davalos RV, Bischof JC. A review of basic to clinical studies of irreversible electroporation therapy[J].*IEEE Trans Biomed Eng*, 2015, 62(1):4-20.
- [27] Maor E, Ivorra A, Leor J, et al. The effect of irreversible electroporation on blood vessels[J].*Technol Cancer Res T*, 2007, 6(4):307-312.
- [28] Charpentier KP, Wolf F, Noble L, et al. Irreversible electroporation of the liver and liver hilum in swine[J].*HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 2011, 13(3):168-173.
- [29] Deodhar A, Monette S, Single GW, et al. Renal tissue ablation with irreversible electroporation: preliminary results in a porcine model [J].*Urology*, 2011, 77(3):754-760.
- [30] Ruars AH, Vroomen L, Puijk RS, et al. Irreversible electroporation in hepatopancreaticobiliary tumours[J].*Can Assoc Radiol J*, 2018, 69(1):38-50.
- [31] Deodhar A, Dickfeld T, Single GW, et al. Irreversible electroporation near the heart: ventricular arrhythmias can be prevented with ECG synchronization[J].*AJR*, 2011, 196(3):W330-W335.
- [32] Davalos RV, Rubinsky B, Mir LM. Theoretical analysis of the thermal effects during *in vivo* tissue electroporation[J].*Bioelectrochemistry*, 2003, 61(1-2):99-107.
- [33] Van Den Bos W, Scheffer HJ, Vogel JA, et al. Thermal energy during irreversible electroporation and the influence of different ablation parameters[J].*JVIR*, 2016, 27(3):433-443.

- [34] Silk MT, Wimmer T, Lee KS, *et al.* Percutaneous ablation of peribiliary tumors with irreversible electroporation[J]. *JVIR*, 2014, 25(1): 112-118.
- [35] Cheng RG, Bhattacharya R, Yeh MM, *et al.* Irreversible electroporation can effectively ablate hepatocellular carcinoma to complete pathologic necrosis[J]. *JVIR*, 2015, 26(8): 1184-1188.
- [36] Bhutiani N, Philips P, Scoggins CR, *et al.* Evaluation of tolerability and efficacy of irreversible electroporation (IRE) in treatment of Child-Pugh B (7/8) hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 2016, 18(7): 593-599.
- [37] Niessen C, Thumann S, Beyer L, *et al.* Percutaneous irreversible electroporation: long-term survival analysis of 71 patients with inoperable malignant hepatic tumors[J]. *SCI REP-UK*, 2017, 7: 43687.
- [38] Cannon R, Ellis S, Hayes D, *et al.* Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(5): 544-549.
- [39] Niessen C, Beyer LP, Pregler B, *et al.* Percutaneous ablation of hepatic tumors using irreversible electroporation: a prospective safety and midterm efficacy study in 34 patients[J]. *JVIR*, 2016, 27(4): 480-486.
- [40] Fröhlinga P, Nilsson A, Duraja F, *et al.* Single-center nonrandomized clinical trial to assess the safety and efficacy of irreversible electroporation (IRE) ablation of liver tumors in humans: short to mid-term results[J]. *EJSO*, 2017, 43(4): 751-757.
- [41] Kingham TP, Karkar AM, D'Angelica MI, *et al.* Ablation of perivascular hepatic malignant tumors with irreversible electroporation[J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 215(3): 379-387.
- [42] Niessen C, Igl J, Pregler B, *et al.* Factors associated with short-term local recurrence of liver cancer after percutaneous ablation using irreversible electroporation: a prospective single-center study[J]. *JVIR*, 2015, 26(5): 694-702.
- [43] Eller A, Schmid A, Schmidt J, *et al.* Local control of perivascular malignant liver lesions using percutaneous irreversible electroporation: initial experiences[J]. *Cardiovasc Inter Rad*, 2015, 38(1): 152-159.
- [44] Eisele RM, Chopra SS, Glanemann M, *et al.* Risk of local failure after ultrasound guided irreversible electroporation of malignant liver tumors[J]. *Inter Med App Sci*, 2014, 6(4): 147-153.
- [45] Cheung W, Kavnoudias H, Roberts S, *et al.* Irreversible electroporation for unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience and review of safety and outcomes[J]. *Technol Cancer Res T*, 2013, 12(3): 233-241.
- [46] Hidalgo M. Pancreatic cancer[J]. *New Engl J Med*, 2010, 362(17): 1605-1617.
- [47] Kluger MD, Epelboym I, Schrope BA, *et al.* Single-institution experience with irreversible electroporation for T4 pancreatic cancer: first 50 patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(5): 1736-1743.
- [48] Narayanan G, Hosein PJ, Beulaygue IC, *et al.* Percutaneous image-guided irreversible electroporation for the treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma[J]. *JVIR*, 2017, 28(3): 342-348.
- [49] Martin RC, Kwon D, Chalikhonda S, *et al.* Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy[J]. *Ann Surg*, 2015, 262(3): 486-494.
- [50] Scheffer HJ, Vroomen LG, De Jong MC, *et al.* Ablation of locally advanced pancreatic cancer with percutaneous irreversible electroporation: results of the phase I/II PANFIRE study[J]. *Radiology*, 2017, 282(2): 585-597.
- [51] Belfiore G, Belfiore MP, Reginelli A, *et al.* Concurrent chemotherapy alone versus irreversible electroporation followed by chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(3): 38.
- [52] Lambert L, Horejs J, Krska Z, *et al.* Treatment of locally advanced pancreatic cancer by percutaneous and intraoperative irreversible electroporation: general hospital cancer center experience[J]. *Neoplasma*, 2016, 63: 269.
- [53] Mansson C, Brahmstaedt R, Nilsson A, *et al.* Percutaneous irreversible electroporation for treatment of locally advanced pancreatic cancer following chemotherapy or radiochemotherapy[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016: 1401-1406.
- [54] Marsanic P, Mellano A, Sottile A, *et al.* Irreversible electroporation as treatment of locally advanced and as margin accentuation in borderline resectable pancreatic adenocarcinoma[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2017, 55(7): 1123-1127.
- [55] Dong S, Wang H, Zhao Y, *et al.* First human trial of high-frequency irreversible electroporation therapy for prostate cancer[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17: 1533033818789692.
- [56] Scheltema MJ, Chang JI, Van Den Bos W, *et al.* Impact on genitourinary function and quality of life following focal irreversible electroporation of different prostate segments[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2018, 24(5): 268-275.
- [57] Wendler JJ, Ganzer R, Hadaschik B, *et al.* Why we should not routinely apply irreversible electroporation as an alternative curative treatment modality for localized prostate cancer at this stage[J]. *World J Urol*, 2017, 35(1): 11-20.
- [58] Van Den Bos W, De Bruin DM, Jurhill RR, *et al.* The correlation

下转第23页