

· 基础与实验研究 ·

Comparison on efficacy and safety of cryoablation and microwave ablation for treating rabbit VX2 paravertebral tumors

SONG Zhenzhen, ZHAO Yanfen, LIU Zhu, LI Bing*

(Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy and safety of cryoablation (CA) and microwave ablation (MWA) for treating rabbit VX2 paravertebral tumors. **Methods** Forty-eight New Zealand rabbits were selected to establish models of VX2 paravertebral tumor. The rabbits were then randomly divided into CA group ($n=24$) and MWA group ($n=24$). The complete ablation rates, survival rates, Bristol rabbit pain scale (BRPS) scores and incidence of complications were compared between groups. **Results** The complete ablation rate and 21-day survival rate of CA group was 91.67% (22/24) and 33.33% (8/24), both better than those of MWA group (66.67% [16/24] and 16.67% [4/24]), respectively (both $P<0.05$). BRPS scores of 4 h, 1 day, 4 days, 7 days and 14 days after treatment of CA group were all lower than those of MWA group (all $P<0.001$), and BRPS scores of both groups at the above time points were all lower than that before treatments (all $P<0.05$). The incidence of complications in CA group (3/24, 12.50%) was lower than in MWA group (8/24, 33.33%) ($P<0.05$). **Conclusion** The efficacy and safety of CA were both better than those of MWA for treating rabbit VX2 paravertebral tumors.

[Keywords] ablation techniques; rabbits; animal experimentation; paravertebral tumor

DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2024.04.011

对比冷冻消融与微波消融治疗兔 VX2 椎旁肿瘤的有效性及其安全性

宋珍珍, 赵艳芬, 刘 祝, 李 兵*

(川北医学院附属医院放射介入科, 四川 南充 637000)

[摘要] **目的** 对比冷冻消融(CA)与微波消融(MWA)治疗兔 VX2 椎旁肿瘤的有效性及其安全性。**方法** 选取 48 只新西兰大白兔建立 VX2 椎旁肿瘤模型并随机分为 CA 组($n=24$)及 MWA 组($n=24$), 比较组间完全消融率、生存率、布里斯托尔兔疼痛量表(BRPS)评分及并发症发生率。**结果** CA 组完全消融率及治疗后 21 天生存率分别为 91.67%(22/24)及 33.33%(8/24), 均高于 MWA 组[66.67%(16/24)及 16.67%(4/24)](P 均 <0.05)。CA 组治疗后 4 h、1 天、4 天、7 天及 14 天 BRPS 评分均低于 MWA 组(P 均 <0.001); 2 组上述时间点 BRPS 评分均低于治疗前(P 均 <0.05)。CA 组并发症发生率(3/24, 12.50%)低于 MWA 组(8/24, 33.33%)($P<0.05$)。**结论** CA 治疗兔 VX2 椎旁肿瘤的安全性及其有效性均优于 MWA。

[关键词] 消融技术; 兔; 动物实验; 椎旁肿瘤

[中图分类号] R-332; R815 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2024)04-0237-05

[基金项目] 国家临床重点专科建设项目(川卫医政函[2023]87号)。

[第一作者] 宋珍珍(1992—), 女, 山东济宁人, 在读硕士, 医师。研究方向: 肿瘤影像学诊断及 CT 介入治疗。E-mail: songzz8808@163.com

[通信作者] 李兵, 川北医学院附属医院放射介入科, 637000。E-mail: cbylb@qq.com

[收稿日期] 2023-12-21 **[修回日期]** 2024-01-25

脊柱及椎旁为晚期肺癌、甲状腺癌及乳腺癌等恶性肿瘤的常见转移部位。由于骨皮层、骨膜及软组织富含感觉神经末梢,椎旁转移癌多表现为剧烈难治性疼痛、肌肉痉挛及运动功能障碍甚至瘫痪^[1-2]。目前冷冻消融(cryoablation, CA)及微波消融(microwave ablation, MWA)均已在临床广泛开展,有研究^[3-4]认为以之治疗椎旁肿瘤可能损伤毗邻的硬膜囊及神经,引起下肢功能障碍等严重并发症。本研究对比CA与MWA治疗兔 VX2 椎旁肿瘤的有效性及其安全性。

1 材料与方法

1.1 实验动物 4~6月龄雄性新西兰大白兔48只,体质量2.5~3.5 kg,由川北医学院动物实验中心提供,均具备健康检疫合格证书;雄性VX2荷瘤兔2只,体质量分别为2.5及2.6 kg,由杭州华曙生物科技有限公司提供。

1.2 建立VX2椎旁肿瘤模型 将取自荷瘤兔的VX2肿瘤组织切为1 mm³组织块,经研磨、过滤后制成肿瘤混悬液;于CT引导下将0.1~0.2 ml肿瘤混悬液注入实验兔L2椎体中心外旁5 mm处竖脊肌内,以实验兔无运动障碍或行动异常、布里斯托尔兔疼痛量表(Bristol rabbit pain scale, BRPS)^[5]评分 ≥ 5 ,以及7天后MRI显示椎旁1.5~2.0 cm单发局灶性结节且无皮下转移为兔VX2椎旁肿瘤模型建立成功。

将48只模型兔随机均分为CA组($n=24$)及MWA组($n=24$)。本研究经川北医学院动物伦理委员会批准[NSMC伦理动物审(2023)067号]。

1.3 消融治疗 以Philips MX16螺旋CT机为引导设备。消融设备包括冷冻治疗仪(上海导向医疗系统有限公司,AT-2008-11)及微波多功能治疗仪(江苏康友医疗器械有限公司,KY-2000)。由2名具有5年以上相关经验的医师行CA或MWA。经耳缘静脉注射3%戊巴比妥钠1 ml/kg体质量麻醉动物,之后将其以

俯卧或仰卧位保定于自制实验操作台,根据治疗前CT所示病灶位置及大小设计穿刺路径并模拟消融范围,尽量使之不累及硬膜囊。

1.3.1 CA 于CT引导下沿预设穿刺路径以17G冷冻消融针(靶向刀,上海导向医疗系统有限公司)逐步进针至针尖超过肿瘤边缘0.5 cm;采用冷冻-复温-冷冻模式(CA 6~12 min、复温3 min)进行消融,期间每隔3 min以CT扫描观察冰球范围,直至冰球覆盖整个肿瘤;记录消融时间及温度。消融结束后复温、拔针,即刻行CT扫描,观察消融效果及有无出血等并发症。见图1。

1.3.2 MWA 于CT引导下沿预设穿刺路径将微波消融针刺入肿瘤内,根据肿瘤大小、形状调整消融功率(25~35 W)及时间(4~6 min),适当调整布针,以完全覆盖肿瘤为准;完成消融后复查CT扫描,观察消融效果及有无出血等并发症。见图2。

1.4 观察指标 治疗后观察21天,记录肿瘤兔生存时间及并发症。分别于治疗后1、7及14天采用Siemens Area 3.0T MR仪、动物实验专用线圈行MR检查,扫描序列及参数见表1;由2名具有5年以上工作经验的影像科医师共同阅片,根据改良实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)^[6]评估治疗效果,以消融区弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)无弥散受限、增强扫描未见强化为完全消融,否则为未完全消融。分别于治疗前及治疗后4 h、1天、4天、7天及14天行BRPS评分。

1.5 统计学分析 采用SPSS 26.0统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示正态分布计量资料,行 t 检验;以频数表示计数资料,行 χ^2 检验。构建Kaplan-Meier生存曲线,以log-rank检验比较生存率的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

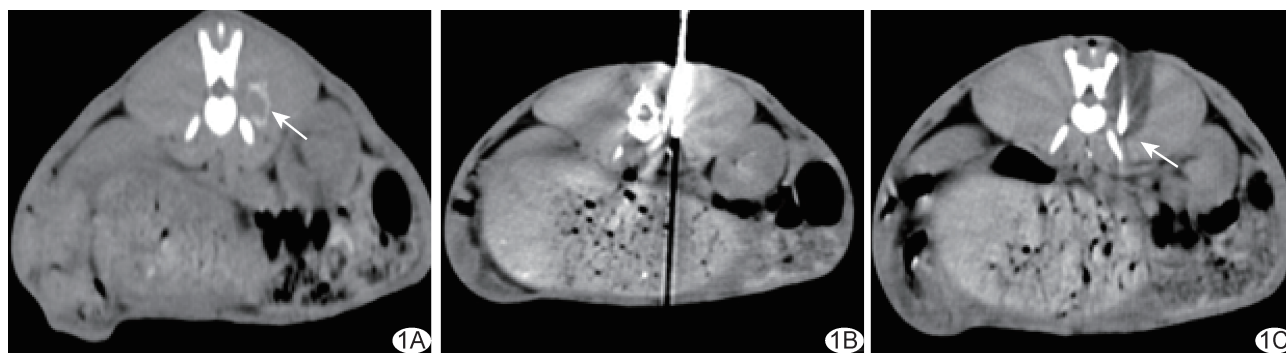


图1 CA治疗兔VX2椎旁肿瘤 A.轴位平扫CT图示椎旁右侧肿瘤(箭);B.将CA针刺入靶区;C.完成消融后复查轴位平扫CT图示冰球完全覆盖病灶(箭),与硬膜囊相邻而未覆盖

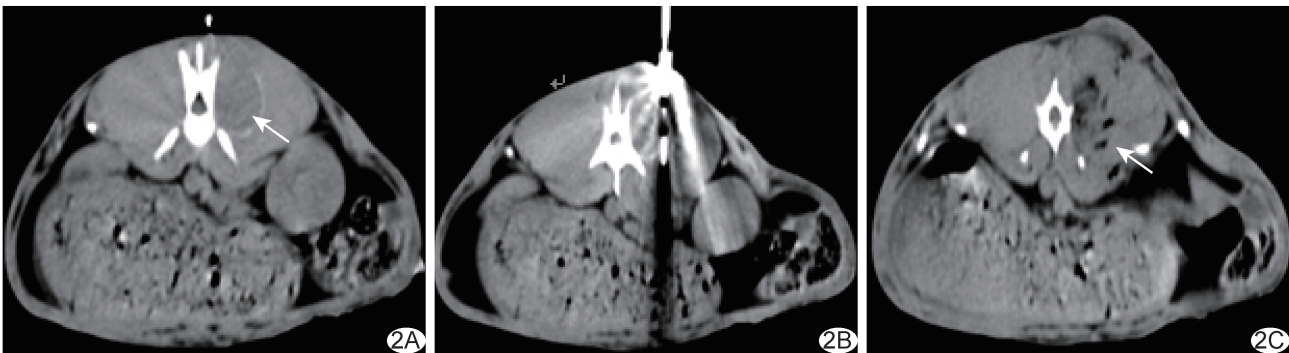


图 2 MWA 治疗兔 VX2 椎旁肿瘤 A. 轴位平扫 CT 图示椎旁右侧肿瘤(箭); B. 将 MWA 针刺入靶区; C. 完成消融后复查轴位平扫 CT 图示肿瘤密度减低, 内见气泡形成(箭)

表 1 MR 扫描序列及参数

序列	方位	TE(ms)	TR(ms)	层厚及层间距(mm)	NEX	FA(°)	FOV(mm)
T1WI VIBE Dixon	轴位	22.0	720	3.0	4	10	230×230
HASTE T2WI FS	矢状位	110.0	3 000	2.0	4	120	260×211
HASTE T2WI FS	轴位	98.0	3 000	3.0	4	120	180×180
DWI	轴位	50.0	3 000	3.0	2	90	230×230
T1WI VIBE Dixon C+	轴位	5.0	10	2.0	4	10	260×211

注: VIBE: 容积内插屏气检查(volumetric interpolated breath-hold examination); HASTE: 半傅里叶采集单次激发快速自旋回波(half-Fourier acquired single shot turbo spin-echo); FS: 脂肪抑制(fat suppression)

2 结果

2.1 有效性 2 组均成功完成消融治疗, 技术成功率均为 100%(24/24)。CA 组消融时间长于、完全消融率高于 MWA 组(P 均 <0.05); 2 组肿瘤最大径、肿瘤面积及肿瘤边缘与硬膜囊距离差异均无统计学意义

(P 均 >0.05)。见图 3、4 及表 2。

消融治疗后观察 21 天, CA 组中位生存时间 19.0 天、累积生存率 33.33%(8/24), MWA 组中位生存时间 15.0 天、生存率 16.67%(4/24)。组间累积生存率差异有统计学意义($\chi^2=5.642, P=0.018$)。见图 5。

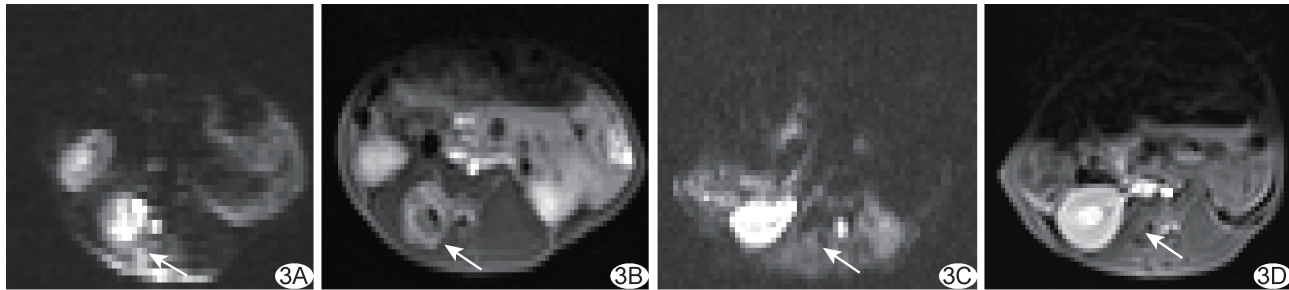


图 3 CA 治疗兔椎旁右侧 VX2 肿瘤 A、B. 治疗前轴位 MR DWI 示病灶呈高信号(A), 增强后病灶轻-中度强化, 中心坏死部分未见强化(B); C、D. 治疗后轴位 MR DWI 示消融区呈等信号(C), 增强后未见强化 (箭示病灶)

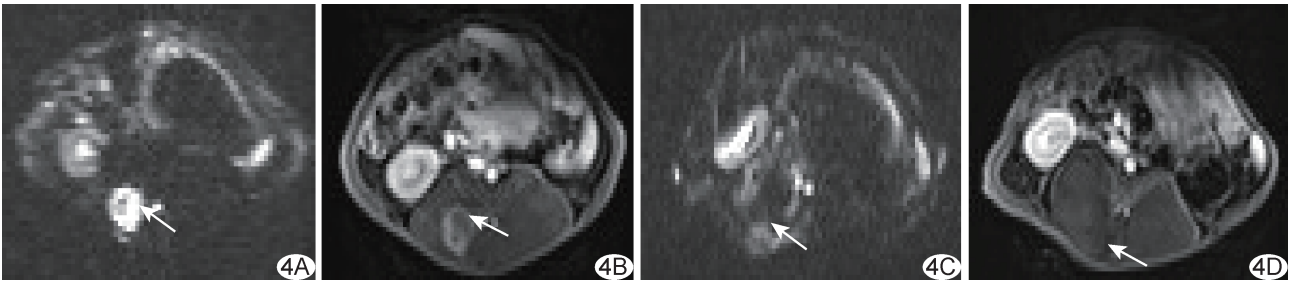


图 4 MWA 治疗兔椎旁右侧 VX2 肿瘤 A、B. 治疗前轴位 MR DWI 示病灶呈高信号(A), 增强后病灶呈轻-中度强化(B); C、D. 治疗后轴位 MR DWI 示消融区呈混杂低信号、周围混杂稍高信号(C), 增强后未见强化(D) (箭示病灶)

表 2 48 只兔 VX2 椎旁肿瘤治疗前 CT 所见及消融治疗效果比较

组别	肿瘤最大径(cm)	肿瘤面积(cm ²)	肿瘤边缘与硬膜囊 距离(mm)	消融时间(min)	消融效果(只)	
					完全消融	未完全消融
CA 组(n=24)	1.83±0.23	2.51±0.16	2.82±0.54	42.63±2.34	22	2
MWA 组(n=24)	1.79±0.36	2.47±0.15	2.77±0.56	28.27±3.35	16	8
t/χ ² 值	0.872	0.782	0.344	18.217	4.547	
P 值	0.395	0.452	0.720	<0.001	0.033	

3.2 安全性 治疗后 4 h、1 天、4 天、7 天及 14 天,CA 组 BRPS 评分均低于 MWA 组(P 均 <0.001);2 组上述时间点 BRPS 评分均低于治疗前(P 均 <0.05)。见表 3。

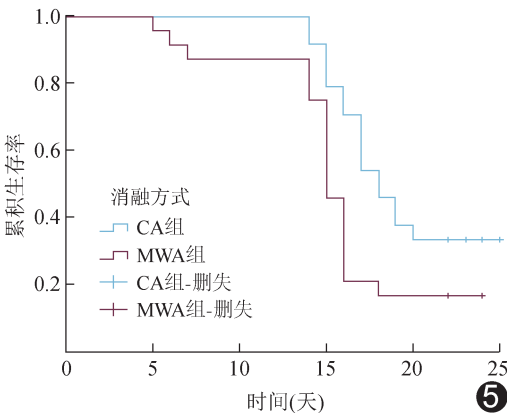


图 5 CA 组与 MWA 组 Kaplan-Meier 生存曲线

治疗后观察 21 天,CA 组 3 只出现并发症(3/24, 12.50%),其中 1 只出血、2 只皮肤损伤;MWA 组 8 只出现并发症(8/24,33.33%),包括皮肤损伤 2 只、下肢感觉障碍 3 只及死亡 3 只。CA 组并发症发生率低于 MWA 组($\chi^2=4.000,P=0.046$)。

3 讨论

消融治疗椎旁肿瘤易引起脊髓及神经损伤等严重并发症。本研究建立兔 VX2 椎旁肿瘤模型,对比观察 CA 与 MWA 治疗椎旁肿瘤的有效性及安全性。

MWA 消融范围大、治疗时间短,但操作过程中仅凭消融区密度减低及产生气泡难以准确评估消融边

缘;为避免发生严重并发症,往往不得不远离关键结构、以低功率及短时间等方式进行消融,存在消融不完全等问题^[7]。CA 可精准监测消融边界,当冰球边缘将触及硬膜囊时,可通过降低消融功率、控制冰球大小来降低脊髓及神经损伤风险、提升消融效果^[8]。本研究 CA 组完全消融率(22/24,91.67%)及观察期累积生存率(8/24,33.33%)均高于 MWA 组[66.67%(16/24)及 16.67%(4/24)],提示 CA 治疗兔 VX2 椎旁肿瘤更有效;但 CA 组治疗时间较长,主要原因在于其采用冷冻-复温-冷冻模式,一旦调整消融针位置,即需等待冰球解冻^[8]。

BRPS 为基于 6 个观察项目(举止、运动、姿势、耳、眼及梳理)和 4 种疼痛程度(0~3)制定的兔综合疼痛量表,评分 ≥ 5 即应酌情予以镇痛干预。本研究发现 2 组治疗后 4 h、1 天、4 天、7 天及 14 天 BRPS 评分均低于治疗前。分析原因,治疗 4 天内疼痛迅速缓解为 CA 及 MWA 破坏局部感觉神经、阻断疼痛传导所致,而治疗后 7 天及 14 天 BRPS 评分缓慢下降则更可能与肿瘤体积缩小、肿瘤细胞破坏,导致神经压迫减轻及神经刺激相关细胞因子受抑制等因素有关^[9-10]。本研究 CA 组治疗后 BRPS 评分均低于 MWA 组,主要原因在于 CA 的极低温度可被视为“麻醉剂”,可在减轻治疗期间疼痛感、冷却血管、减少组织水肿的同时抑制受损组织释放致痛因子^[11-12]。

并发症为选择消融治疗方式的重要影响因素。本研究 2 组皮肤损伤发生率均为 8.33%(2/24),分析原因如下:消融时未以温水袋保护兔皮肤;椎旁肿瘤位置

表 3 48 只兔 VX2 椎旁肿瘤消融治疗前、后 BRPS 评分比较

组别	治疗前	治疗后				
		4 h	1 天	4 天	7 天	14 天
CA 组(n=24)	8.87±1.07	4.45±0.64*	3.46±0.78*	2.82±0.58*	2.68±0.38*	2.60±0.43*
MWA 组(n=24)	8.95±1.15	4.83±0.81*	4.16±0.47*	3.64±0.56*	3.17±0.56*	3.03±0.29*
t 值	-0.998	-4.513	-9.467	-5.524	-4.992	-4.528
P 值	0.325	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:*,与治疗前比较 $P<0.05$

浅表时,消融区温度易传至皮肤表面^[13]。MWA 组 6 只发生严重并发症(下肢感觉障碍及死亡各 3 只),可能与消融范围控制不当并损伤脊髓及神经根有关^[14-15];而 CA 组未见严重并发症,提示其有利于控制消融区范围、减少非目标区域损伤。

综上所述,CA 治疗兔 VX2 椎旁肿瘤的安全性及有效性均优于 MWA。但本研究样本量有限,观察时间较短,有待进一步完善。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:宋珍珍研究实施、统计分析、撰写和修改文章;赵艳芬研究实施、统计分析;刘祝研究实施;李兵研究设计和实施、修改文章、经费支持。

[参考文献]

- [1] 孙建业, 伦俊杰, 胡效坤, 等. 椎体成形术联合调强放射治疗脊柱转移瘤疗效[J]. 中国介入影像与治疗学, 2019, 16(11): 676-681.
- [2] SGALAMBRO F, ZUGARO L, BRUNO F. Interventional radiology in the management of metastases and bone tumors[J]. J Clin Med, 2022, 11(12): 3265.
- [3] PAPALEXIS N, SAVARESE L G, PETA G, et al. The new ice age of musculoskeletal intervention: Role of percutaneous cryoablation in bone and soft tissue tumors[J]. Curr Oncol, 2023, 30(7): 6744-6770.
- [4] YAO Y, ZHU X, ZHANG N. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for treating spinal metastases[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(25): e34092.
- [5] BENATO L, MURRELL J, ROONEY N. Determining a cut-off point for intervention analgesia in rabbits using the Bristol rabbit pain scale[J]. Vet Rec, 2023, 193(5): e2995.
- [6] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [7] SAGOO N S, HAIDER A S, ROWE S E, et al. Microwave ablation as a treatment for spinal metastatic tumors: A systematic review[J]. World Neurosurg, 2021, 148: 15-23.
- [8] BERTOLOTTI L, BAZZOCOCHI M V, IEMMA E, et al. Radiofrequency ablation, cryoablation, and microwave ablation for the treatment of small renal masses: Efficacy and complications[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(3): 388.
- [9] MANTYH P W, CLOHISY D R, KOLTZENBURG M, et al. Molecular mechanisms of cancer pain[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(3): 201-209.
- [10] JENNINGS J W, PROLOGO J D, GARNON J, et al. Cryoablation for palliation of painful bone metastases: The motion multicenter study[J]. Radiol Imaging Cancer, 2021, 3(2): e200101.
- [11] ALLAF M E, VARKARAKIS I M, BHAYANI S B, et al. Pain control requirements for percutaneous ablation of renal tumors: Cryoablation versus radiofrequency ablation: Initial observations[J]. Radiology, 2005, 237(1): 366-370.
- [12] KHANMOHAMMADI S, NOROOZI A, YEKANINEJAD M S, et al. Cryoablation for the palliation of painful bone metastasis: A systematic review [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2023, 46(11): 1469-1482.
- [13] AULOGE P, GARNON J, ROBINSON J M, et al. Percutaneous cryoablation for advanced and refractory extra-abdominal desmoid tumors[J]. Int J Clin Oncol, 2021, 26(6): 1147-1158.
- [14] YAO Y, ZHU X, ZHANG N, et al. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for treating spinal metastases [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(25): e34092.
- [15] PHILIP A, GUPTA S, AHRAR K, et al. A spectrum of nerve injury after thermal ablation: A report of four cases and review of the literature [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36(5): 1427-1435.