

# 백서 식도의 균일한 소작을 위한 스텐트기반 비가역적 전기천공법 개발

김승희<sup>1,2</sup>, 강전민<sup>1</sup>, 김형식<sup>3</sup>, 이상수<sup>2</sup>, 박정훈<sup>1\*</sup>

서울아산병원 의공학연구소<sup>1</sup>, 서울아산병원 소화기내과<sup>2</sup>, 건국대학교 메카트로닉스공학과<sup>3</sup>

## Image-guided Stent-directed Irreversible Electroporation for Circumferential Ablation in the Rat Esophagus

Song Hee Kim<sup>1,2</sup>, Jeon Min Kang<sup>1</sup>, Hyung-Sik Kim<sup>3</sup>, Sang Soo Lee<sup>2</sup>, Jung-Hoon Park<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Biomedical Engineering Research Center, Asan Institute for Life Sciences, Asan Medical Center, Korea

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Korea

<sup>3</sup>Department of Biomedical Mechatronics Engineering, Konkuk University, Korea

\*jhparkz@amc.seoul.kr

### Abstract

Irreversible electroporation (IRE) has been established as an alternative to thermal ablation for unresectable tumors and is postulated to have a lower thermal damage sparing on the surrounding structures, which results in more rapid tissue regeneration. Novel therapeutic strategies to treat endoluminal malignancies in the digestive system have been investigated extensively for localized treatment, but each comes with its own limitations in their application in clinical trials. Here we developed a new image-guided stent-directed IRE device and to study its efficacy and safety in a rat esophageal model.

### 1. 연구 배경

비가역적 전기천공법(IRE)은 고전압 전기 펄스를 사용하여 세포막에 영구적인 나노 기공을 유발하여 세포사멸을 초래하는 국소 조직절제 기술이며, 절제할 수 없는 종양, 특히 중요한 혈관 구조 근처에 있는 종양에 대한 열 절제의 대안으로 확립되었다. 초기 임상 시험에서 IRE는 간, 췌장, 전립선, 신장 및 폐와 같은 장기의 고형 악성 종양 절제에 중점을 두었다[1, 2]. 최근에는 식도, 위, 소장, 결장을 포함한 위장관에서 IRE의 유효성과 안전성이 조사되었지만 사용된 전극의 IRE 선량범위가 적절하지 않고, IRE로 유발된 연속조직학적 평가와 같은 몇 가지 제한사항을 확인하여 소화관에 적합하지 않다고 설명했다[3-5].

악성 폐쇄 장애를 치료하기 위해 카테터 또는 풍선 기반 전극을 사용한 관내 절제 기술이 조사되었다[6-9]. 그러나 심한 해부학적 만곡이나 상대적으로 큰 내경 도관 병변으로 인해 전극이 표적 조직과 충분히 접촉하지 않으며 치료 효과가 미미할 수 있다. 따라서 우리는 속이 빈 비혈관 관강장치에서 IRE 치료를 위해 전기에너지를 전달할 수 있도록 니티놀 와이어 편조 기술을 사용하여 새로운 스텐트 기반 전극(SE)을 개발하였다. 새로 개발된 자체 확장형 금속 스텐트 기반 전극이 소화관 내벽에 완전히 부착됨으로써 IRE의 효과는 최대화하고, 니티놀 와이어의 교차 구조로 IRE 유발 열 효과를 최소화하여 소화관에 치료 효과를 향상시킬 수 있다는 가설을 세웠다. 중재적 접근, 후속 식도조영술, 일련의 총체적 및 조직학적 변화가 있는 영상 유도 IRE 절차를 포함한 생체 내 쥐 식도 모델에 연구는 IRE 치료 후 시스템뿐만 아니라 일련의 조직반응 등 새로 개발된 스텐트 유도 IRE의 효과와 안전성을 입증했다.

### 2. 연구 방법

실험에 사용된 양극성 스텐트기반 전극(SE)은 IRE 후 회수 및 제거를 위해 전달 시스템에 고정된 양쪽 끝과 함께 절연 분리되어 13mm 떨어져 있는 한 쌍의 전극(양극과 음극)으

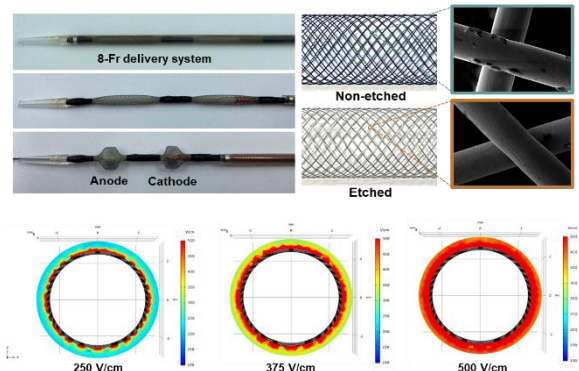
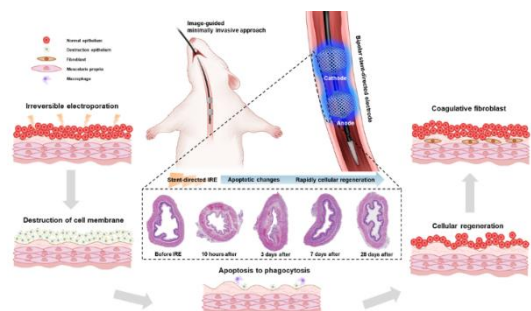


그림 1. 양극성 스텐트 기반 전극(SE)의 특성 및 시뮬레이션

로 구성되어 있다. 완전히 확장되었을 때 각 SE의 직경은 5mm, 길이는 3mm이다. 쥐 식도에 대한 최적의 전기장 강도를 검증하기 위해 유한요소분석이 수행되었다.

IRE 절차동안 SE는 형광투시 유도하에 입을 통해 흉부 중부 식도에 삽입되었다. IRE의 전기장 강도는 전계강도: 250 V/cm, 펄스 폭: 100  $\mu$ s, 펄스 간격: 2,000  $\mu$ s, 펄스 지연: 2,000  $\mu$ s, 펄스 수: 90 pulses로 설정되었다. IRE가 수행된 후 완전히 확장된 SE는 전달 시스템으로 다시 회수되어 제거되었다. 50마리의 쥐 중 40마리가 스텐트유도 IRE를 받았고 절차 후 10시간, 3일, 7일, 28일에 무작위로 희생되었다. 나머

그림 2. 스텐트기반 비가역적 전기천공(IRE) 시스템 개략도. 10마리는 가짜 절차를 받은 대조군으로 사용되었다. 모든 쥐는 심장 박동수를 포함한 심전도(ECG)를 지속적으로 모니터링하여 스텐트 유도 IRE 절차 동안 심장 안전성을 조사했다. 스텐트 유도 IRE의 결과는 후속 식도조영술과 조직학적 반응에 의해 평가되었다. 결과는 Mann-Whitney U-test를 사용하여 비교분석 되었다.



### 3. 연구 결과

SE는 다중 니티놀 와이어를 사용하는 편조 기술로 성공적으로 제조되었다. 플라즈마 에칭 공정 후의 SEM 이미지의 분석은 형태학적으로 니티놀 와이어 표면의 균열이 크게 감소한 것으로 나타났다. 축 단면도의 전계 분포는 시뮬레이션된 깊이의 침투가 250V/cm의 전계강도에서 0.204mm, 375V/cm에서 0.315mm, 500V/cm에서 0.374mm임을 보여주었다(그림 1). 깊이 침투 및 온도에 따라 250V/cm의 전계강도를 생체 내 쥐 식도에서 측정하였다.

형광투시 유도하에 따른 스텐트 기반 IRE는 절차 관련 합병증 없이 모든 쥐에서 기술적으로 성공적이었다. IRE를 적용한 결과 모든 쥐에서 약한 근육 수축이 관찰되었다. 평균 심박수는 IRE 직후 221±19에서 158±32 BPM으로 급격히 떨어졌고 IRE 후 180초에서 점차적으로 222±9 BPM으로 회복되었다. 심박수는 시술 직후 급격히 떨어졌다가 점차 회복되었다(그림 3). 후속 식도조영술은 평균 전체 식도 직경이 IRE 후 10시간과 3일째에 차이가 없었으나 7일( $p=0.001$ ), 28( $p=0.035$ )일째에 가짜 대조군 그룹과 비교했을 때 유의하게 작아졌다. 그러나 중앙 부분의 직경은 3일째에 가짜 대조군 그룹의 직경에 비해 상당히 감소하였다( $p<0.001$ ). 중앙 부분의 이러한 변화는 7일째( $p<0.001$ )에서 유지되었지만, 점차적으로 개선되었다(그림 4).

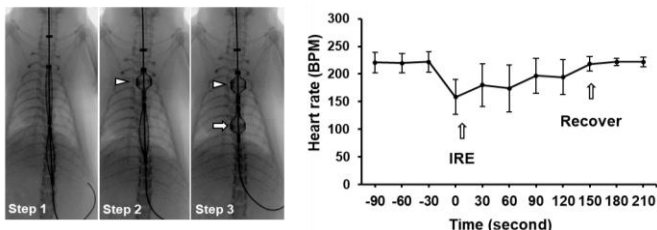


그림 3. IRE의 기술적 단계 및 절자 전후의 쥐 심전도 변화

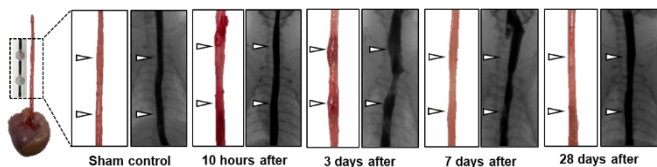


그림 4. IRE 치료에 대한 연속적인 식도 및 방사선 사진

세포사멸 마커인 TUNEL 및 Caspase-3 양성 침착과 점막하 조직의 두께는 가짜 대조군과 비교하여 IRE 후 10시간 및 3일째에 유의하게 증가했다( $p<0.001$ ). 이러한 변화는 점차 감소하여 28일째 가짜 대조군과 유사했다. 콜라겐 침착을 수반하는 상피층의 두께는 10시간 및 3일째에 유의하게 감소했다( $p<0.001$ ). 그러나 가짜 대조군과 비교하여 7일째에 유의하게 증가했다( $p<0.05$ ). 열 충격 마커인 HSP70 양성 침착은 IRE 후 10시간째에 약간 증가했고( $p=0.015$ ), 가짜 대조군에 비해 3일, 7일, 28일째에는 통계적 차이가 없었다. 또한, 세포 재생 마커인 Ki67의 양성 침착은 가짜 대조군과 비교하여 3일 및 7일에 유의하게 증가했다( $p<0.001$ )(그림 5).

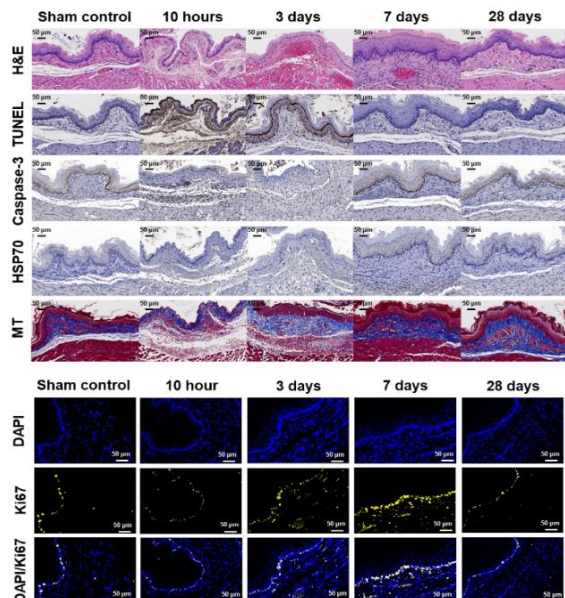


그림 5. 조직병리학적 대표 이미지

### 4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (2022R1C1003205). 또한, 본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호: RS-2020-KD000079)

### 5.참고 문헌

- [1] Rubinsky, Boris. "Irreversible electroporation in medicine." *Technology in cancer research & treatment* vol. 6,4 (2007): 255-60.
- [2] Rubinsky, Boris et al. "Irreversible electroporation: a new ablation modality—clinical implications." *Technology in cancer research & treatment* vol. 6,1 (2007): 37-48.
- [3] Jeon, Han Jo et al. "Feasibility and effectiveness of endoscopic irreversible electroporation for the upper gastrointestinal tract: an experimental animal study." *Scientific reports* vol. 11,1 (2021): 15353.
- [4] Luo, Xiaomei et al. "The Effects of Irreversible Electroporation on the Colon in a Porcine Model." *PloS one* vol. 11,12 (2016) e0167275.
- [5] Phillips, M A et al. "Irreversible electroporation on the small intestine." *British journal of cancer* vol. 106,3 (2012): 490-5.
- [6] Inoue T, Ito K, et al. Novel balloon catheter-based endobiliary radiofrequency ablation system: Ex-vivo experimental study. *Dig Endosc* 2020; 32: 974-978.
- [7] Sharma VK, Wang KK, et al. Balloon-based, circumferential, endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: 1-year follow-up of 100 patients. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 185-195.
- [8] Steel AW, Postgate AJ, et al. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 149-153.
- [9] Auriemma F, De Luca L, et al. Radiofrequency and malignant biliary strictures: An update. *World J Gastrointest Endosc* 2019; 11: 95-102.