IREVERZIBILNÍ ELEKTROPORACE (IRE) NÁDORŮ

IRREVERSIBLE ELECTROPORATION (IRE) OF TUMORS

původní práce

Josef Hořejš[1]
Zdeněk Krška[2]
David Hoskovec[2]
Lukáš Lambert[1]
Vladimír Černý[1]
Jiří Jahoda[1]
Luboš Petruželka[3]
Tomáš Krechler[4]
Petr Kříž[5]

[1]Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
[2]I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
[3]Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
[4]IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
[5]Klinika anesteziologie a resuscitace 1. LF UK a VFN, Praha

Přijato: 20. 4. 2015.

Korespondenční adresa:
MUDr. Josef Hořejš
Radiodiagnostická klinika
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: josef.horejs@vfn.cz

Podporováno grantem
IGA NT/ 13263-4.

Konflikt zájmů: žádný.

SOUHRN

Hořejš J, Krška Z, Hoskovec D, Lambert L, Černý V, Jahoda J, Petruželka L, Krechler T, Kříž P. Ireverzibilní elektroporace (IRE) nádorů

Cíl: Ukázat na možnosti a bezpečnost IRE v léčbě nádorů.

Metodika: Uvádíme soubor 23 nemocných s adenokarcinomem pankreatu, dvou nemocných se solitární jaterní metastázou kolorektálního karcinomu a jednoho adenokarcinomu solitární ledviny. Všichni byli léčeni pomocí IRE perkutánně pod CT kontrolou nebo při laparotomii s US asistencí.

Výsledky: IRE je bezpečná metoda, 30denní mortalita nulová. Umožňuje destrukci nádorů v lokalitách, kde ostatní ablační metody selhávají. U neresekabilních nádorů pankreatu však v naší sestavě nepřinesla významné prodloužení života. Průměrná doba přežití ve skupině nádorů pankreatu je 10 měsíců.

Závěr: IRE je bezpečná a užitečná ablační metoda zvláště pak nádorů umístěných u kritických struktur.

Klíčová slova: adenokarcinom pankreatu, ireversibilní elektroporace (IRE), radiofrekvenční ablace (RFA).

SUMMARY

Hořejš J, Krška Z, Hoskovec D, Lambert L, Černý V, Jahoda J, Petruželka L, Krechler T, Kříž P. Irreversible electroporation (IRE) of tumors

Aim: To show the safety and clinical usefulness of IRE.

Methods: A total of 23 pancreatic adenocarcinomas, two liver mets of colorectal carcinoma and 1 renal adenocarcinoma have undergone IRE percutaneously under CT control or during laparotomy with US guidance.

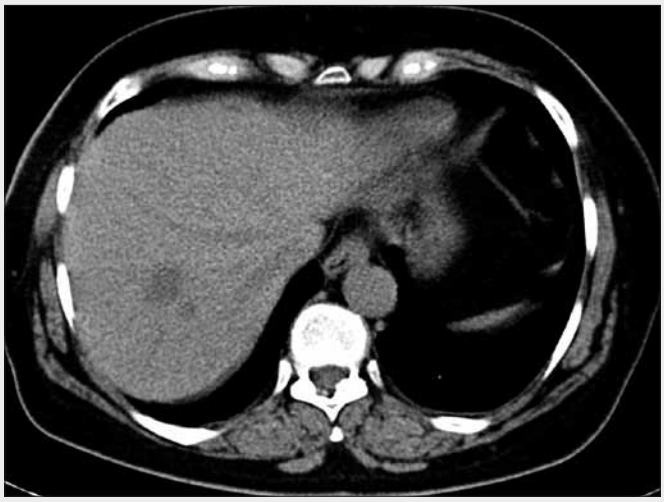
Results: IRE is safe method, 30 days mortality 0. There is no significant prolongation of survival in the group of unresectable pancreatic cancer. Survival in the group of pancreatic cancer is 10 months.

Conclusion: IRE is a safe and useful ablative method, especially with the tumors nearby critical structures.

Key words: irreversible electroporatin, pancreatic adenokarcinoma, radiofrequency ablation.

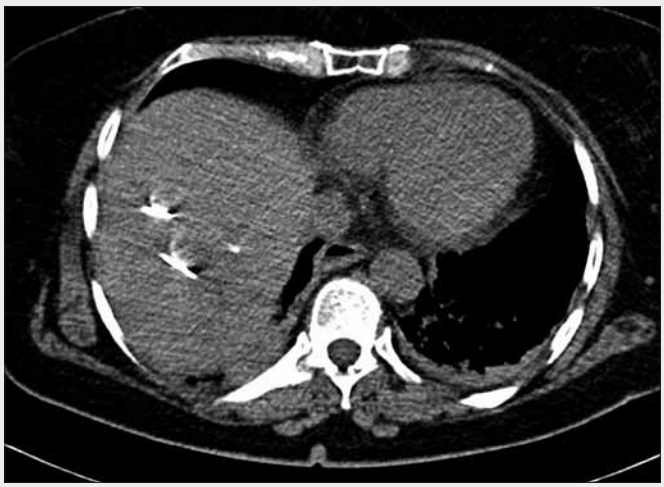
ÚVOD

Ireverzibilní elektroporace (IRE) je relativně nová ablační metoda používaná k destrukci patologických formací, většinou nádorů. Hlavní její výhodou proti radiofrekvenční (RFA) (1) a ostatním ablacím (mikrovlnná (2), kryo- (3) nebo laserová ablace) založených na termickém poškození tkáně s cílem vyvolat koagulační nekrózu (4), je minimální riziko termického poškození tkání, protože nedochází k tvorbě tepla, a tím nedochází k poškození kolagenní tkáně v oblasti ablace (cévy, nervy, žlučovody, močovody apod.), nevznikají termické nekrózy, a tak se snižuje riziko infekce (5, 6). Přístroj

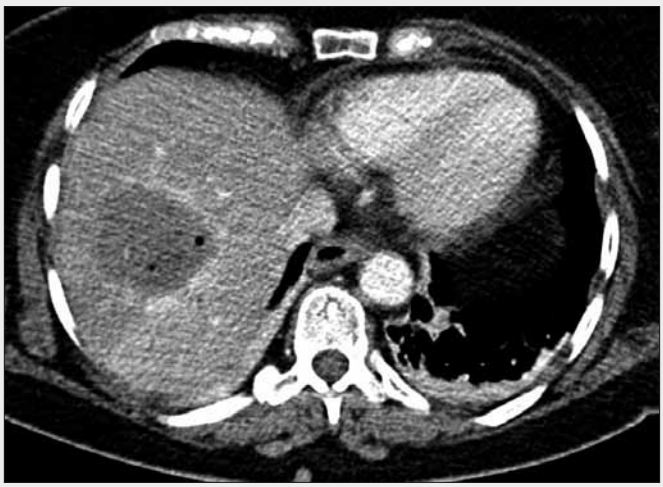


▲ Obr. 1

Obr. 1. ***CT jaterní metastázy CRC***
Obr. 1. ***CT of the liver metastasis of CRC***



▲ Obr. 2A



▲ Obr. 2B

Obr. 2A. ***CT se zavedenými elektrodami při IRE***
Obr. 2A. ***CT with electrodes during IRE***

Obr. 2B. ***CT okamžitě po výkonu***
Obr. 2B. ***CT immediately after IRE***

IRE (nanoknife) je složený z vysokoenergetického proudového generátoru, produkujícího vysokou voltáž 1500–3000 V s proudem 25–50 A, a 16 nebo 18 G unipolárních elektrod nabízených v délce 15 nebo 25 cm. Elektrické impulzy lze spouštět jak nožním spínačem, tak přímo na ovládacím pultu přístroje. Cílová tkáň je zasažena sérií mikrosekundových elektrických pulzů aplikovaných při počítačové simulaci stavu a aktuální odezvy, resp. rezistence destruované tkáně. Jakmile dojde k IRE, sníží se rezistence tkáně porušením funkce buněčné membrány. Tímto dynamickým fenoménem dochází k defektům v buněčné membráně nanometrové velikosti (odtud název nanoknife), které jsou v závislosti na velikosti pulzů a odolnosti tkáně reverzibilní nebo ireverzibilní (odtud IRE). Ve druhém případě pak dochází k buněčné smrti ztrátou homeostatických mechanismů (7). Počet zavedených elektrod je závislý především na velikosti ložiska, nicméně jejich postupným přesunem je možné provést výkon pouze se dvěma. Jejich umístění by mělo být rovnoběžné ve vzdálenosti kolem 15 mm. Výkon začíná 30sekundovým testem kvůli zjištění konduktivity, pokud tato není dostatečná, je nutné elektrody, resp. jejich vzdálenost upravit.

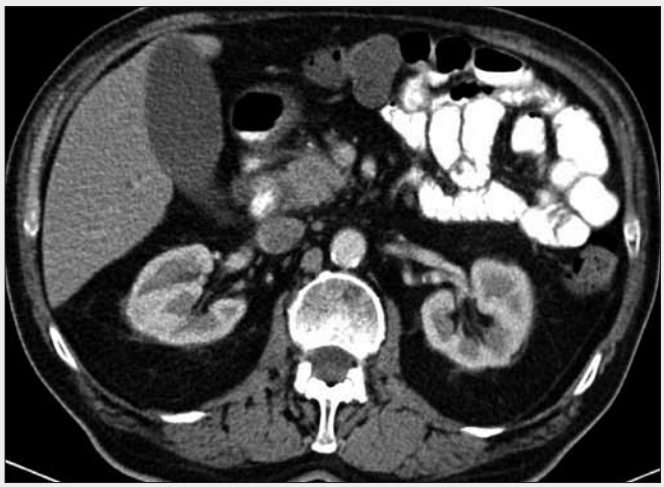
Současné možnosti léčby nemocných s radikálně neodstranitelným adenokarcinomem pankreatu jsou limitované. Radikální resekce je možná pouze v omezeném množství, protože pouze 15 % nemocných je v době diagnózy onemocnění resekabilních. Nicméně i u nich je medián přežití pouze 12–19 měsíců. Regionální lymfatické uzliny jsou totiž postižené ve více než 50 % a i proto dochází až u 80 % nemocných k lokální recidivě (8).

METODIKA A VÝSLEDKY

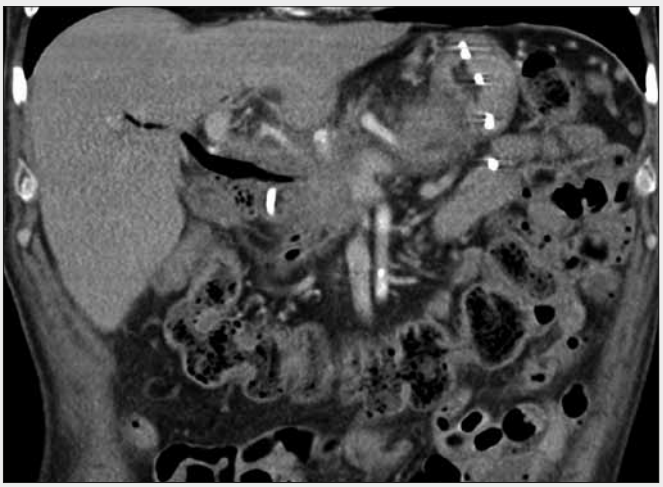
Prvním výkonem u nás byla v roce 2011 IRE jaterní metastázy kolorektálního karcinomu provedená perkutánně pod CT kontrolou. V roce 2012 jsme v rámci grantu IGA začali

▲ Obr. 3

Obr. 3. ***CT za 2 měsíc po výkonu***
Obr. 3. ***CT 2 months later***



▲ Obr. 4A



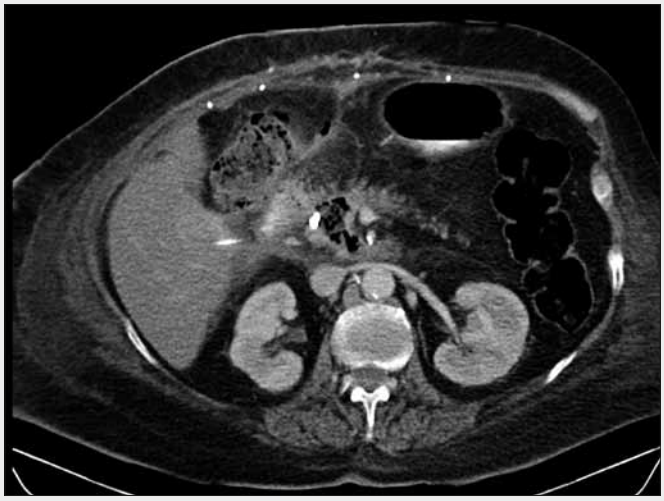
▲ Obr. 4B

Obr. 4A. ***CT nádoru hlavy pankreatu***
Obr. 4A. ***CT of the pancreatic head cancer***

Obr. 4B. ***CT za týden po IRE***
Obr. 4B. ***CT after IRE 1 week later***

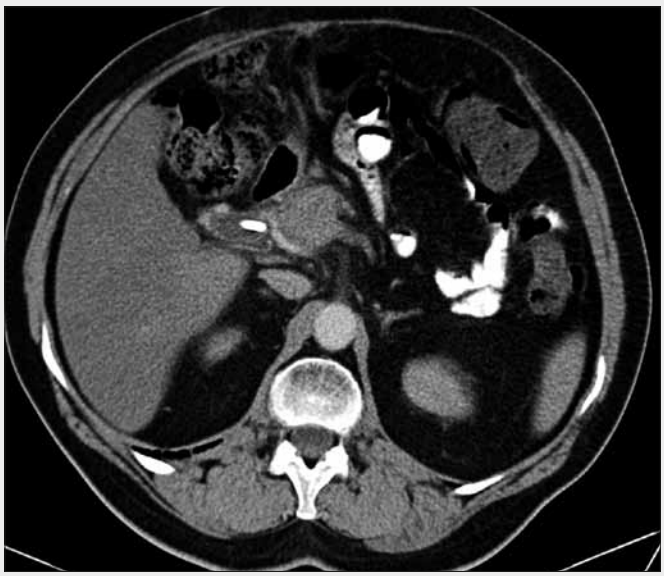
s elektroporací nemocných s neresekabilním adenokarcinomem pankreatu. Práce probíhá ve dvou větvích, jedna ve VFN Praha, druhá v ÚVN Praha – dohromady s plánovaným zařazením 80 nemocných. V této části uvádíme dosavadní výsledky ze skupiny VFN.

Do naší studie jsou zařazeni nemocní starší 18 let s karcinomem při stagingu T3–4, N2–3, M0, eventuálně s prorůstáním do okolních cév (a. coeliaca, a. hepatica, a. mesenterica superior) na základě rozhodnutí multioborového týmu, kteří nejsou indikovaní k provedení R0 resekce. V případě obstrukčního ikteru se zavedením drenáže žlučových cest. Podmínkou je rovněž podepsaný informovaný souhlas a nesmí být kontraindikace k celkové anestezii, která je podmínkou výkonu, či chemoterapii. V první fázi byla úvodní předablační chemoterapie aplikovaná všem nemocným, v další fázi jsme od ní upustili z etických důvodů. Chemoterapie je aplikovaná postablačně na základě indikace onkologa. Výkony byly prováděné v celkové anestezii pod ultrazvukovou kontrolou při laparotomii u 21 nemocných nebo perkutánně pod CT kontrolou u dvou nemocných. Předoperačně procházejí nemocní standardním vyšetřovacím postupem, tzn. CT, endosonografií s biopsií nebo perkutánní biopsií. Po výkonu jsou sledování podle klinického stavu a vždy po 3 měsících mají kontrolní CT spolu s náběrem hladiny onkomarkerů, KO a biochemie společně s vyplněním dotazníku kvality života. V této práci přinášíme výsledky 23 nemocných. Ve skupině VFN, kterou uvádíme, jsme udělali IRE nádoru pankreatu (9–11) u 21 nemocných otevřenou cestou při laparotomii s US asistencí a pouze dvou perkutánně pod CT kontrolou (11). Perkutánní přístup jsme volili pouze v případě pravděpodobnosti bezpečného zavedení elektrod. Za bezpečný považujeme přímý přístup, bez nutnosti průchodu elektrody přes okolní citlivé struktury nebo možnost transhepatického a s výhradou i transpulmonálního průchodu. Za relativně přijatelné pokládáme i transduodenální přístup. Pokud je v cestě příčný tračník nebo je nutná kombinace výše zmíněných přístupů,



▲ Obr. 5

▲ Obr. 6



▲ Obr. 7

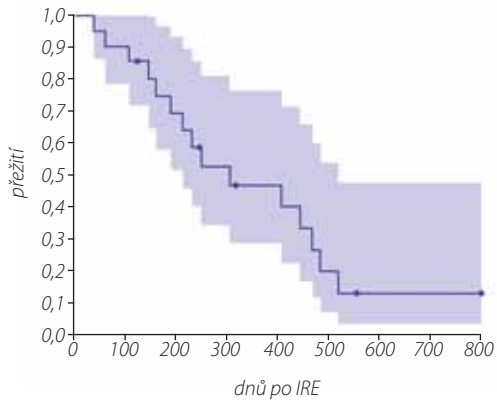
Obr. 5. ***CT jiného nemocného za 21 dnů po IRE***
Obr. 5. ***CT of the next patient 21 days after IRE***

Obr. 6. ***CT karcinomu pankreatu***
Obr. 6. ***CT of the pancreatic cancer***

Obr. 7. ***2 roky po IRE karcinomu pankreatu***
Obr. 7. ***2-years after IRE of the pancreatic cancer***

volíme IRE laparotomicky. Každá laparotomie je samozřejmě velký zásah do integrity organismu, nicméně na druhé straně dovoluje eventuální resekci, která byla podle předoperačních výsledků pochybná. Umožňuje i detailní ohledání okolí a v kombinaci s peroperačním ultrazvukem i nalezení jaterních metastáz, které, pokud jsou uložené na povrchu, často předoperačnímu zobrazení unikají. Určitou možností je i eventuální resekce patologických jaterních ložisek. Dále je pak výhodné palpační ohledání nádoru a cílené umístění elektrod. V jednom ze dvou perkutánních zákroků jsme museli pro aerogastrii vzniklou při intubaci volit nejen transhepatický a transpulmonální, ale i transgastrický přístup.

Během všech výkonů nedošlo k závažné komplikaci, nepočítáme-li pneumoperitoneum a malý pneumothorax při zmíněném perkutánním výkonu, bez nutnosti drenáže a explorativní laparotomie, a dvě peroperační poranění pankreatického vývodu při laparotomii. Velikost nádoru se pohybovala v rozmezí 2,5–5 cm s průměrem 4 cm. Průměrný věk nemocných byl 66,8 let v rozmezí 50–84. Celkem bylo operovaných 15 žen a osm mužů. Třicetidenní mortalita byla nulová. Průměrná doba přežití pak 10 měsíců, od 2 do 17 měsíců. Nejsou započítaní dva



Graf 1. ***Přežití nemocných po IRE***
Graph 1. ***Patients survival after IRE***

žijící nemocní, jeden přežívá 27 měsíců, druhý 10 měsíců. Jak je tedy zřejmé bez jakéhokoliv statistického zpracování, výkony nepřinesly významné prodloužení přežití v rámci dosud udá-

vaných údajů. Z pozdějších komplikací jsme zaznamenali 2krát poškození pankreatického vývodu, což mohlo být způsobeno peroperační manipulací. Jeden nemocný měl biliární píštěl. Poměrně častý byl v pozdějším období ascites (celkem devět nemocných) – většinou jako důsledek karcinózy peritonea – a v jednom případě byl doprovodným projevem jaterní cirhózy. Třikrát se objevil absces s jednou operační revizí. U pěti nemocných bylo nutné pooperační zavedení stentu do žlučovodů kvůli obstrukci. U obou jaterních výkonů došlo k dokonalé destrukci nádoru po dobu 3 let. U zmíněné první IRE u nás byla po 3 letech oblast metastázy resekovaná kvůli dalším jaterním ložiskům a viabilní nádorová tkáň nalezena nebyla. Nádor ledvin se po 5 měsících nepatrně zmenšil.

DISKUSE

IRE je vcelku bezpečnou metodou, protože postoperačních komplikací bylo málo. Zánětlivá komplikace u tří nemocných a u jedné biliární píštěl a dvě poškození pankreatického vývodu bez nutné revize. Výkon je poměrně technicky jednoduchý, ale finančně náročnější než ostatní ablace. Náklady na jeden zákrok přesahují 100 000 Kč, což je 2–3krát tolik než RFA či mikrovlnná ablace. Pojišťovna výkon nehradí. Nabízí však široké použití ve všech případech, kdy by radiofrekvenční nebo mikrovlnná či laserová ablace byly proveditelné jen s malou nadějí na destrukci nádorové tkáně bez poškození kruciálních struktur, hlavně v sousedství velkých cév a vývodů. To znamená především u hilových nádorů jater, pravé poloviny pankreatu a centrálně uložených tumorů ledvin (13). Je však s úspěchem použitelná i u nádorů prostaty, plic a dalších. Postprocedurální zobrazení je však problematické stejně jako u RFA. Pokusili jsme se o kontroly pomocí CEUS, což bylo při zobrazení efektu IRE u tumorů pankreatu nevýtěžné. Možnost je udělat MR nebo CT, ale ani tyto metody nejsou jednoznačné. Samozřejmě s výjimkou progrese onemocnění. Většinou však nádory pankreatu po IRE příliš nemění svou velikost a charakter, takže je hodnocení obtížné. Pokusili jsme se rovněž u tří nemocných stanovit efekt výkonu pomocí PET CT do 24 hodin po operaci, protože jinak má PET CT význam až po 3 i více měsících. I v těchto případech je problém v aktivitě na periferii ablace. V případě jaterních a ledvinných tumorů je schopnost zobrazovacích metod výrazně lepší, ale problémem je ložisko, které nemění svou velikost a významně ani charakter. Metoda je ovšem relativně nová, takže je možné, že budoucnost určité zlepšení přinese.

LITERATURA

1. **Pezzilli R, Serra C, Ricci C, et al.** Radiofrequency ablation for advanced ductal pancreatic carcinoma: is this approach beneficial for our patients? A systematic review. Pancreas 2011; 40: 163–165.
2. **Lygidakis NJ, Sharma SK, Papastratis P, et al.** Microwave ablation in locally advanced pancreatic carcinoma-a new look. Hepatogastroenterology 2007; 54: 1305–1310.
3. **Li J, Chen X, Yang H, et al.** Tumour cryoablation combined with palliative bypass surgery in the treatment of unresectable pancreatic cancer: a retrospective study of 142 patients. Postgrad Med J 2011; 87: 89–95.
4. **Válek V, Kala Z, Kiss I, et al.** Maligní ložiskové procesy jaterní. Praha: Grada Publishing 2006; 340–354.
5. **Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ, et al.** Investigation of safety of irreversible elektroporation in humans. J Vasc Interv Radiol 2011; 22: 611–621.
6. **Rubinsky B.** Irreversible electroporation in medicine. Medicine Technol. Cancer Res Treat 2007; 6(4): 307–312.
7. **Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B.** Tissue ablation with irreversible electroporation. Annals of Biomedical Engineering 2005; 33(2): 223–231.
8. **Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L.** Chirurgická onkologie. Praha: Grada Publishing 2014; 473–513.
9. **D'Onofrio M, Barbi E, Girelli R, et al.** Radiofrequency ablation of locally advanced pancreatic adenocarcinoma: an overview. World J Gastroenterol 2010; 16: 3478–3483.
10. **Bower M, Sherwood L, Li Y, Martin R.** Irreversible electroporation of the pankreas: definitive local therapy without systemic effect. J Surg Oncol 2011; 104: 22–28.
11. **Narayanan G, Hosein P, Arora G, et al.** Percutaneous irreversible electroporation for downstaging and control of unresectable pancreatic adenocarcinoma. J Vasc Interv Radiol 2012; 23: 1613–1621.
12. **Martin RC II, McFarland K, Ellis S, Velanovich V.** Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. J Am Coll Surg 2012; 215: 361–369.
13. **Pech M, Janitzky A, Wendler JJ, et al.** Irreversible electroporation of renal cell carcinoma: a first-in-man-phase I clinical study. Cardiovasc Intervent Radiol 2011; 34: 132–138.