

Irreversibele elektroporatie

EEN NIEUWE VORM VAN BEELDGESTUURDE TUMORABLATIE

Hester J. Scheffer, Karin Nielsen, Aukje A.J.M van Tilborg, Jenny M. Vieveen, M. Petrousjka van den Tol en Martijn R. Meijerink

Irreversibele elektroporatie (IRE) is een nieuwe, niet-thermische, beeldgestuurde tumorablatietechniek. Door de toediening van meerdere hoog-voltage elektrische pulsen ontstaan er gaten in de celmembraan, waardoor cellen hun homeostatische eigenschappen verliezen en doodgaan. Het voordeel boven andere lokale ablatieve technieken is dat IRE selectief de cellen vernietigt, terwijl de extracellulaire matrixstructuur intact blijft. Het anatomisch raamwerk waar kwetsbare structuren zoals galwegen, bloedvaten, ureters en zenuwen hun vorm en stevigheid aan ontlenuen, blijft hierdoor gespaard tijdens IRE. Hierdoor kunnen tumoren die vlakbij deze kwetsbare structuren liggen veilig geablateerd worden. Zowel wereldwijd als in Nederland lopen er verschillende klinische studies naar de veiligheid en effectiviteit van IRE voor centrale levertumoren en pancreastumoren, die vanwege hun anatomische ligging ongeschikt zijn voor de huidige lokale behandelingen (chirurgische resectie, radiotherapie en thermische ablatie). Hoewel de langetermijnresultaten nog onbekend zijn lijkt de toekomst van IRE veelbelovend. Voor de multidisciplinaire behandeling van kanker is IRE mogelijk een waardevolle toevoeging.

WELKE TECHNIEK?

Irreversibele elektroporatie (IRE) is een nieuwe techniek voor de beeldgestuurde ablatie van solide tumoren. De techniek maakt gebruik van elektrische energie: door de toediening van meerdere korte stroomstoten van zeer hoog voltage aan tumorweefsel wordt de bestaande membraanpotential van cellen ontworpen. Hierdoor ontstaan kleine defecten (nano-poriën) in de celmembraan. De cel verliest hierdoor haar homeostatische eigenschappen, wat leidt tot celdood.

IRE kan zowel percutaan als laparotomisch verricht worden onder algehele narcose. Met al dan niet intraoperatieve echografie of CT worden eerst de exacte tumorafmetingen bepaald. Hiermee wordt de grootte van de gewenste ablatiezone bepaald en het aantal (2-6) en de positie van de elektroden nauwkeurig berekend (figuur 1 en 2). De elektroden worden echo- of CT-geleid gepositioneerd met een onderlinge afstand van 1,5-2 cm. Vervolgens worden per elektrodepaar 70 korte pulsen (90 μ s) van 2500-3000 Volt gegeven. Er wordt gestreefd naar een stroomsterkte van 20-50 Ampère. Als hieraan niet voldaan wordt, worden de elektrische parameters aangepast. De ablatie kan realtime vervolgd worden met echografie; er is direct een hypo-echogene zone zichtbaar, die goed overeenkomt met de uiteindelijke histologische ablatiezone. Wanneer deze zone niet de gehele tumor inclusief een tumorvrije marge omvat, worden de elektroden gerepositioneerd. Follow-up vindt doorgaans plaats met driemaandelijks een (PET-)CT- of

VU medisch centrum, Amsterdam

Afd. Radiologie: drs. H.J. Scheffer, arts-onderzoeker;

drs. A.A.J.M van Tilborg, arts-assistent;

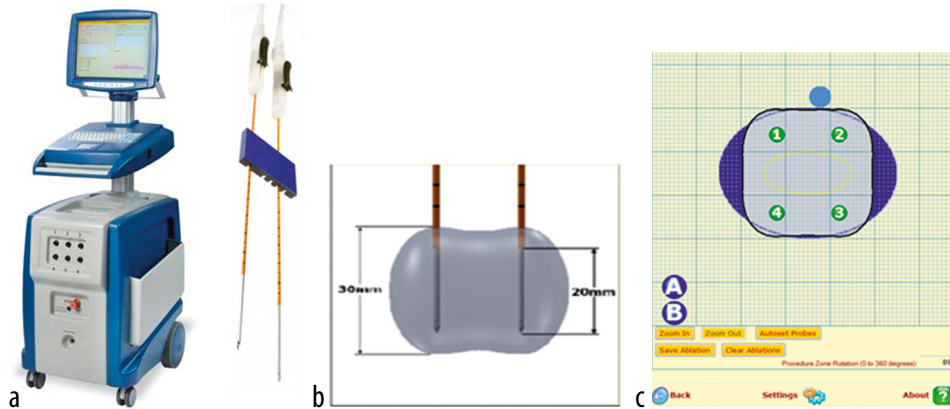
dr. M.R. Meijerink, interventieradioloog.

Afd. Chirurgie: drs. K. Nielsen, arts-onderzoeker;

dr. M.P. van den Tol, chirurg.

Afd. Anesthesiologie: drs. J.M. Vieveen, anesthesioloog.

Contactpersoon: dr. M.R. Meijerink (mr.meijerink@vumc.nl).

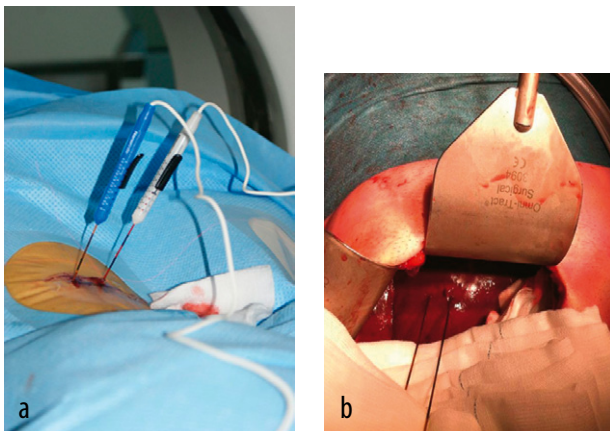


FIGUUR 1 (a) Het systeem voor irreversibele elektroporatie met generator en elektroden; (b en c) planning positionering van de elektroden en gewenste ablatiezone.

een MRI-scan

WAAROM IS ER BEHOEFTE AAN EEN NIEUWE TECHNIEK?

De laatste 2 decennia heeft de beeldgestuurde tumorablatie zich explosief ontwikkeld. Inmiddels zijn er verschillende methoden beschikbaar die het mogelijk maken om niet-resectabele tumoren in opzet curatief te behandelen (tabel 1). Ook in de palliatieve setting kent deze therapievorm indicaties. Vooral thermische ablatietechnieken zoals radiofrequente ablatie (RFA), 'microwave' ablatie (MWA), cryoablatie en 'high-intensity focused ultrasound' (HIFU) worden veel toegepast voor lokale behandeling van primaire en secundaire lever-, long- en niertumoren.



FIGUUR 2 Irreversibele elektroporatie via (a) de percutane procedure en (b) de laparotomische procedure.

Voor sommige niet-resectabele tumoren is, vanwege hun ligging, ook thermische ablatie echter ongeschikt. Dit komt omdat de warmte niet alleen het tumorweefsel destrueert, maar ook het gezonde weefsel hieromheen. Kwetsbare structuren die in of vlakbij de tumor liggen, zoals vaten, galwegen en zenuwen, kunnen hierdoor beschadigen, wat kan leiden tot ernstige complicaties. Daarnaast is de kans op een onvolledige ablatie groter voor tumoren nabij grote bloedvaten vanwege het 'heat-sink'-effect: het stromende bloed heeft een koelend effect op het weefsel, waardoor warmteverlies optreedt tijdens de ablatie.¹

WELK PROBLEEM WORDT HIERMEE OPGELOST?

In preklinische studies is aangetoond dat IRE volledige celdood induceert waarbij de extracellulaire matrix, die celarm is en vooral bestaat uit collageen en elastisch bindweefsel, relatief intact blijft. Vaatwanden, galwegen en zenuwen die hun stevigheid en vorm ontleen aan de extracellulaire matrix blijven hierdoor gespaard tijdens IRE. In tegenstelling tot thermische ablatie maakt het behoud van het bindweefsel het mogelijk om tumoren die rondom deze kwetsbare structuren liggen veilig te ableren.² Daarnaast is er geen heat-sinkeffect omdat IRE niet op warmte maar op elektrische energie berust. Hierdoor kunnen tumoren nabij grote vaten ook effectief geableerd worden.

WELKE INDICATIES?

IRE is in algemene zin goedgekeurd als ablatietechniek voor solide tumoren. Maar aangezien klinische resultaten voor tumoren buiten de lever en het pancreas ontbreken, is de techniek voornamelijk alleen geïndiceerd bij de behandeling van primaire en secundaire levertumo-

TABEL 1 Overzicht van beeldgestuurde technieken voor de lokale behandeling van tumoren

techniek	mechanisme	voordelen	nadelen
radiotherapie stereotactische radiotherapie (SABR) brachytherapie	ioniserende straling	niet invasief, geschikt voor veel tumorsoorten	stralingsschade aan omliggende structuren; maximale dosis per orgaan
chemische ablatie percutane ethanolinjectie (PEI) percutane zuur('acid')injectie (PAI)	chemische destructie	goedkoop, eenvoudig	onvoorspelbare verdeling; weinig effectief voor tumoren > 2 cm
thermische ablatie laserablatie (LITT) radiofrequente ablatie (RFA) 'microwave' ablatie (MWA) 'high intensity focused ultrasound' (HIFU)	verbranden met radiofrequente energie, laser-, micro- of ultrageluidsgolven	effectief bij lever-, long- en niertumoren	thermische schade aan omliggende structuren; meer kans op recidief nabij bloedvaten door heat-sink
cryoablatie	bevriezen tumor	effectief bij kleine tumoren	minder effectief dan RFA; cryo-shocksyndroom
elektrische ablatie irreversibele elektroporatie (IRE)	destructie celmembraan door elektrische energie	minder schade omliggend weefsel, geen 'heat-sink'	plaatsen naalden relatief complex; effectiviteit nog niet bewezen

ren die vanwege hun anatomische ligging nabij kwetsbaar weefsel niet in aanmerking komen voor chirurgische resectie of thermische ablatie. Ook voor behandeling van lokaal gevorderd pancreascarcinoom ('locally advanced pancreatic carcinoma'; LAPC) lijkt IRE van waarde. Indicaties worden in multidisciplinair overleg gesteld.

WAT IS ER BEKEND OVER DE EFFECTIVITEIT?

Er zijn verschillende studies gepubliceerd naar de effectiviteit van IRE voor centrale levertumoren (tabel 2).³⁻⁷ Volledige remissie na een follow-up variërend van 3-18 maanden was 55-93% (93-100% voor tumoren < 3 cm). Bij patiënten met pancreaskanker werd een langere overleving gesuggereerd na open IRE in combinatie met chemoradiatie (n = 54) dan na chemoradiatie alleen (n = 85) (20 vs. 13 maanden), bij verder grotendeels overeenkomende patiënt- en tumorkarakteristieken in beide groepen. Daarnaast werd een significante vermindering van pijn gezien.⁸ Na percutane IRE bij LAPC werd eveneens goede lokale tumorcontrole gezien (n = 14) (figuur 3).⁹ Langetermijnresultaten zijn echter nog onbekend.

HOE MOEILIK IS DE TECHNIEK TE LEREN?

Het CT- of echogeleid plaatsen van de naalden is vergelijkbaar met thermische ablatie, maar omdat er meerdere naalden parallel met een onderlinge afstand van 1,5-2,0 cm geplaatst moeten worden, vereist dit enige oefening. Voor een interventieradioloog die ruime erva-

ring heeft met conventionele tumorablatie zijn onze inziens enkele ablaties onder supervisie voldoende om de techniek zelfstandig uit te kunnen voeren.

TOEKOMSTVERWACHTING

In de geneeskunde is een trend waarneembaar naar behandeling van solide tumoren met beeldgestuurde, minder invasieve percutane behandelmethoden. Gezien de hoopgevende vroege resultaten uit klinische studies zal het gebruik van IRE de komende jaren waarschijnlijk verder toenemen. Wereldwijd lopen er meerdere fase II- en III-studies naar IRE voor lever-, pancreas-, nier- en prostaattumoren. Deze studies zullen uitwijzen of IRE daadwerkelijk een plaats verdient in de multidisciplinaire behandeling van kanker.

WAAR IN NEDERLAND?

De verwachting is dat IRE de komende jaren alleen beschikbaar zal zijn in de academische ziekenhuizen met een team van specialisten dat uitgebreide ervaring heeft met het betreffende doelorgaan. Het VUmc is een jaar geleden gestart met de behandeling. De resultaten van de COLDFIRE-I-trial, een 'ablate-and-resect'-studie van 10 patiënten met resectabele colorectale levermetastasen, zullen binnenkort gepresenteerd worden. De enige IRE-gerelateerde complicatie was een tijdelijke benigne aritmie. Daarnaast zijn 21 patiënten behandeld voor tumoren in pancreas, lever, nier en kleine bekken. De voorlopige resultaten tonen weinig complicaties en veelbelovende lokale effectiviteit op de

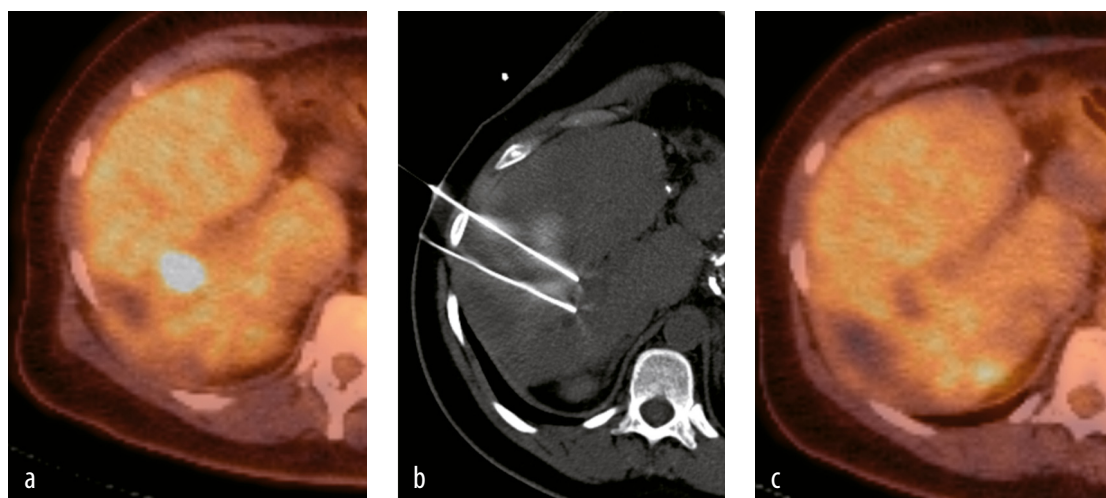
TABEL 2 Overzicht van gepubliceerde studies naar de effectiviteit van irreversibele elektroporatie voor levertumoren

eerste auteur, jaartal	aantal patiënten	aantal tumoren	mediane grootte ; cm (spreiding)	tumortype; (n)	follow-up in maanden	volledige remissie; %
Cannon, 2012 ³	44	48	2,5 (1,1-5,0)	HCC (14)	6	94,6
				CRLM (20)	12	59,5
				overig (10)		
Cheung, 2013 ⁴	11	18	1,9 (1-6,1)	HCC (11)	18	72,0
Kingham, 2012 ⁵	28	54	1,0 (0,5-5,0)	HCC (2)	6	92,6
				CRLM (21)		
				overig (5)		
Silk, 2013 ⁶	11	22	3,0 (1,0-4,7)	CRLM (9)	9	54,5
				overig(2)		
Thomson, 2011 ⁷	13	45	2,8 (1,0-8,8)	CRLM (6)	3	66,7
				overig (7)		
totaal	107	187		HCC (27)		
				CRLM (56)		
				overig (24)		

HCC = hepatocellulair carcinoom; CRLM = colorectale levermetastase.

korte termijn. Momenteel lopen er 2 studies naar de veiligheid en effectiviteit van percutane IRE voor centrale colorectale levermetastasen (COLDFIRE-II-trial) en voor LAPC (PANFIRE-trial). Op het gebied van behandeling en onderzoek bij patiënten met lever- en

pancreastumoren zijn het VUmc, AMC (Amsterdam) en LUMC (Leiden) voornemens om nauwgezet te gaan samenwerken.



FIGUUR 3 Irreversibele elektroporatie (IRE) van een colorectale levermetastase nabij de rechter V. portae en de centrale galwegen. (a) PET-CT-scan voor IRE met centraal de afwijking met fluorodeoxyglucose(FDG)-activiteit; (b) CT-scan tijdens de IRE-procedure met de elektroden gepositioneerd aan de rand van de tumor; (c) PET-CT-scan 6 maanden na IRE waarop geen lokale FDG-activiteit meer waarneembaar is.

Bijdragen in de rubriek Nieuwe technieken gaan over technische mogelijkheden binnen de geneeskunde die nieuw zijn, zodat er nog niet veel bewijs is, maar waarbij de beschikbare feiten toch zo interessant zijn, dat lezers de informatie nuttig zullen vinden. Of de beschreven technieken na verder onderzoek uiteindelijk tot de gangbare medische praktijk zullen gaan behoren, zal moeten blijken.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 15 januari 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7176

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation. Multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg.* 2005;242:158-71.
- 2 Charpentier KP, Wolf F, Noble L, Winn B, Resnick M, Dupuy DE. Irreversible electroporation of the liver and liver hilum in swine. *HPB.* 2011;13:168-73.
- 3 Cannon R, Ellis S, Hayes D, Narayanan G, Martin RCG II. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol.* 2013;107:544-9.
- 4 Cheung W, Kavnaudias H, Roberts S, Szkandera B, Thomson KR. Irreversible electroporation for unresectable hepatocellular carcinoma: Initial experience and review of safety and outcomes. *Technol Cancer Res Treat.* 2013;12:233-41.
- 5 Kingham TP, Karkar AM, D'Angelica MI, et al. Ablation of perivascular hepatic malignant tumors with irreversible electroporation. *J Am Coll Surg.* 2012;215:379-87.
- 6 Silk MT, Wimmer T, Lee KS, et al. Percutaneous ablation of peribiliary tumors with irreversible electroporation. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25:112-8.
- 7 Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ, et al. Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22:611-21.
- 8 Martin II RCG, McFarland K, Ellis S, Velanovich V. Irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer: potential improved survival. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(Suppl 3):S443-9.
- 9 Narayanan G, Hosein PJ, Arora G, et al. Percutaneous irreversible electroporation for downstaging and control of unresectable pancreatic adenocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23:1613-21.