

©Borgis

*Michał Studniarek¹, Marek Durlik², Jerzy Siekiera³, Katarzyna Gwoździewicz¹, Katarzyna Skrobisz¹, Joanna Pieńkowska⁴, Tomasz Gorycki⁵, Stanisław Hać⁶

Wskazania, przeciwwskazania i ryzyko związane z zabiegiem nieodwracalnej elektroporacji (IRE) u chorych z gruczolakorakiem trzustki – opis trzech przypadków i przegląd piśmiennictwa

Indications, contraindications and a risk related to irreversible electroporation (IRE) of pancreatic cancer – report of three cases and review of the literature

¹Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Michał Studniarek

²Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa

Kierownik Kliniki: dr hab. med. Marek Durlik, prof. PAN

³Oddział Kliniczny Urologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Bydgoszcz

Kierownik Oddziału: dr med. Jerzy Siekiera

⁴II Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Zakładu: dr hab. med. Edyta Szurowska, prof. nadzw.

⁵Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej, Centrum Onkologii, Bydgoszcz

Kierownik Zakładu: dr med. Jadwiga Szabo-Moskal

⁶Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Zbigniew Śledziński

Słowa kluczowe

rak trzustki, nieodwracalna elektroporacja

Key words

pancreatic cancer, irreversible electroporation

Adres/address:

*Michał Studniarek

Zakład Radiologii GUMed

ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk

tel. +48 (58) 349-36-80, +48 501-231-531

mstud@gumed.edu.pl

Streszczenie

Celem pracy jest przeanalizowanie wskazań, przeciwwskazań i powikłań nieodwracalnej elektroporacji miejscowo zaawansowanego raka trzustki.

Przedstawiono trzy przypadki wykonania IRE w różnych sytuacjach klinicznych, kiedy zabieg zastosowano dla osiągnięcia indywidualnie określonego efektu.

W pierwszym przypadku wykonano śródoperacyjnie IRE raka trzustki T4 z przerzutem do wątroby (stadium IV), osiągając natychmiastowe i trwałe ustąpienie bólu oraz znaczącą redukcję wielkości guza utrzymującą się ponad 6 miesięcy. Przerzut do wątroby skutecznie zniszczono MWA.

W drugim przypadku zastosowano IRE w schyłkowym okresie choroby, po wyczerpaniu wszelkich możliwości leczenia onkologicznego, przy pełnym rozsiewie do węzłów chłonnych, jamy otrzewnej i wątroby, w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych, trudnych do opanowania mimo zewnątrzoponowej blokady na poziomie piersiowym kręgosłupa. Rozległa cytoredukcja (bez powikłań miejscowych) nie doprowadziła do zmniejszenia bólu, ale chora przeżyła kolejne 4 miesiące.

W trzecim przypadku IRE wykonano u chorego w stadium III choroby, w trakcie chemioterapii gemcytabiną, uzyskując zmniejszenie masy guza i zmianę charakteru bólu. W trakcie leczenia zaobserwowano spadek stężenia Ca¹⁹⁻⁹ z 11 000 do 150 U/ml.

Stwierdzono, że sugerowane wskazania ograniczające zastosowanie IRE wyłącznie do stadium III raka trzustki nie są odpowiednie.

Summary

The purpose of the paper is the analysis of indications, contraindications and complications of irreversible electroporation (IRE) of locally advanced pancreatic cancer.

Report of three cases is presented where IRE was performed in three different types of indications.

In the first case IRE was applied during laparotomy in stage IV pancreatic cancer (T4N0M1). Immediate resolution of severe abdominal pain was observed. Significant tumor volume reduction is present after 6 months observation. Simultaneously liver metastasis was successfully ablated using MWA 2.45 GHz.

In the second case IRE was performed in locally advanced PCa stage IV (liver, lymph nodes and peritoneal metastases) due to reduct severe abdominal pain, uncontrolled even with the use of extradural anesthesia with catheter place at the level of Th8. Huge cytoreduction was received with no local complications, but without reduction of pain. Patients has survived 4 months more.

In the third case IRE was performer in stage III of PCa, just after the fourth cycle of gemcytabine treatment. At the begining serum level of Ca19-9 was 11 000 U/ml, after three cycles of chemotherapy 1700 U/ml, and after IRE the Ca19-9 concentration was 150 U/ml.

Indications for IRE proposed in the literature and limited to stage III of localle advanced PCa should be changed.

WSTĘP

Rak trzustki jest nowotworem o fatalnym rokowaniu, z odsetkiem pięcioletnich przeżyć poniżej 5% (3,5-9%). Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2011 roku zanotowano 4448 zgonów (M = K) na raka trzustki, w tym ok. 90% u osób po 60. roku życia (1). Częstość zgonów wśród mężczyzn wynosi obecnie ok. 80/mln rocznie, a wśród kobiet ok. 50/mln. Podobną śmiertelność odnotowały pozostałe kraje Unii Europejskiej. W statystykach z lat 2010 i 2011 nowych zachorowań rejestruje się o 1/4 mniej niż liczba zgonów, co dowodzi całkowitej nieskuteczności współczesnej medycyny w leczeniu raka trzustki. Najczęściej przebieg choroby jest skryty, a rozpoznanie następuje w jej zaawansowanym stadium i zaledwie u 15-20% chorych możliwa jest resekcja guza (2). U pozostałych 80-85% naciekanie dużych naczyń i obecność odległych przerzutów oraz oporność na możliwe do zastosowania szeroko rozumiane leczenie onkologiczne pozwalają na przeżycie zaledwie kilku miesięcy. Sung-Sik i wsp. (3) przeanalizowali przeżycia chorych z rakiem trzustki w ich jednostce i stwierdzili 5-letnie przeżycie u 1,3% chorych (11 z 789 leczonych w latach 1985-1999, w tym 123 operowanych z intencją wyleczenia – dawniej R0). Pięcioletnie przeżycie u radykalnie zoperowanych chorych uzyskano u 12% pacjentów. W licznych publikacjach wyniki nie odbiegają znacząco od wyżej przytoczonych. Przebieg raka trzustki w późnym okresie jest bardzo szybki. Nie ma odpowiednich warunków do testowania nowych schematów leczenia i nowych chemioterapeutyków. Niektórzy autorzy donoszą o skuteczności nowych ChT (4), ale inni natychmiast reagują tonująco wobec tych doniesień (5). Podejmowano liczne próby lokalnej cytoredukcji dla uzyskania kontroli nad wzrostem guza. Testowano RFA, krioablację, MWA, LITT i HIFU. Doniesienia o skuteczności i częstości powikłań związanych z zastosowaną techniką są różnorodne i niejednoznaczne, od entuzjastycznych do bardzo krytycznych. Głównymi przyczynami słabych ocen są – od braku możliwości wykonania radykalnej ablacji nowotworu trzustki przez powikłania związane z termicznym uszkodzeniem naczyń i struktur przewodowych w polu trzustkowym, ostre krwotoczne i martwicze zapalenie trzustki, aż do wysokiej śmiertelności (6). Od 2005 roku pojawiają się doniesienia o nowej metodzie ablacji nowotworów, która nie jest związana z koagulacją termiczną. Jest to nieodwracalna elektroporacja (ang. *nonthermal irreversible electroporation* – NT IRE), wykorzystująca efekt trwałego wzrostu przepuszczalności błon komórkowych po zastosowaniu impulsów

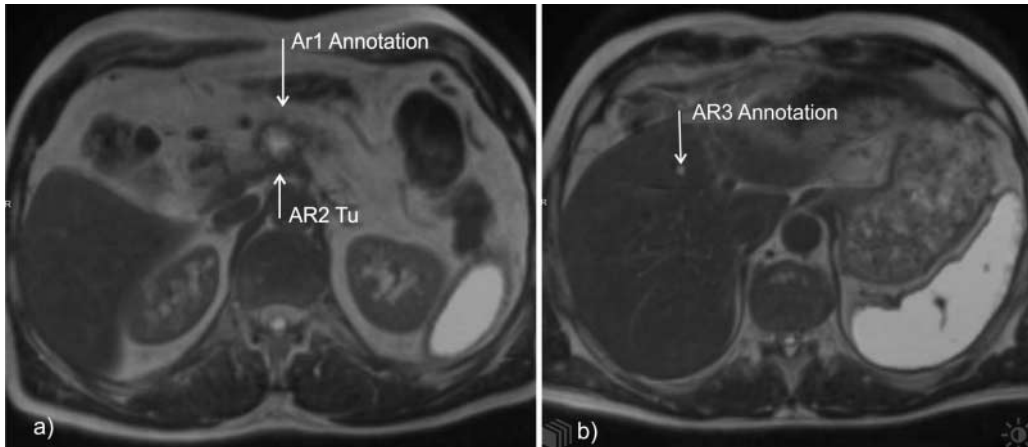
elektrycznych o wysokim gradiencie potencjału (prąd stały 1500 V/cm). Komórki tracą równowagę homeostatyczną i giną w wyniku mechanizmu zbliżonego do apoptozy (7). Nie dochodzi do uszkodzenia łącznotkankowego podścieliska, struktur tubularnych, naczyń i nerwów.

W kilku szpitalach w Polsce wykonano pierwsze zabiegi IRE zaawansowanych raków trzustki. W Szpitalu MSWiA w Warszawie oraz UCK w Gdańsku przeprowadzono zabiegi u 10 chorych z nowotworem trzustki w stadium III lub IV, jako metodę leczenia uzupełniającego w przebiegu standardowej terapii. Nie modyfikowano leczenia standardowego, ponieważ nie jest znana skuteczność nowej metody, nie wiadomo również, czy w jakimś sensie przewyższa leczenie chemiczne. Wszystkie zabiegi przedstawiane w niniejszej pracy wykonano po uzyskaniu zgody lokalnych Komisji Bioetycznych ds. Badań Naukowych.

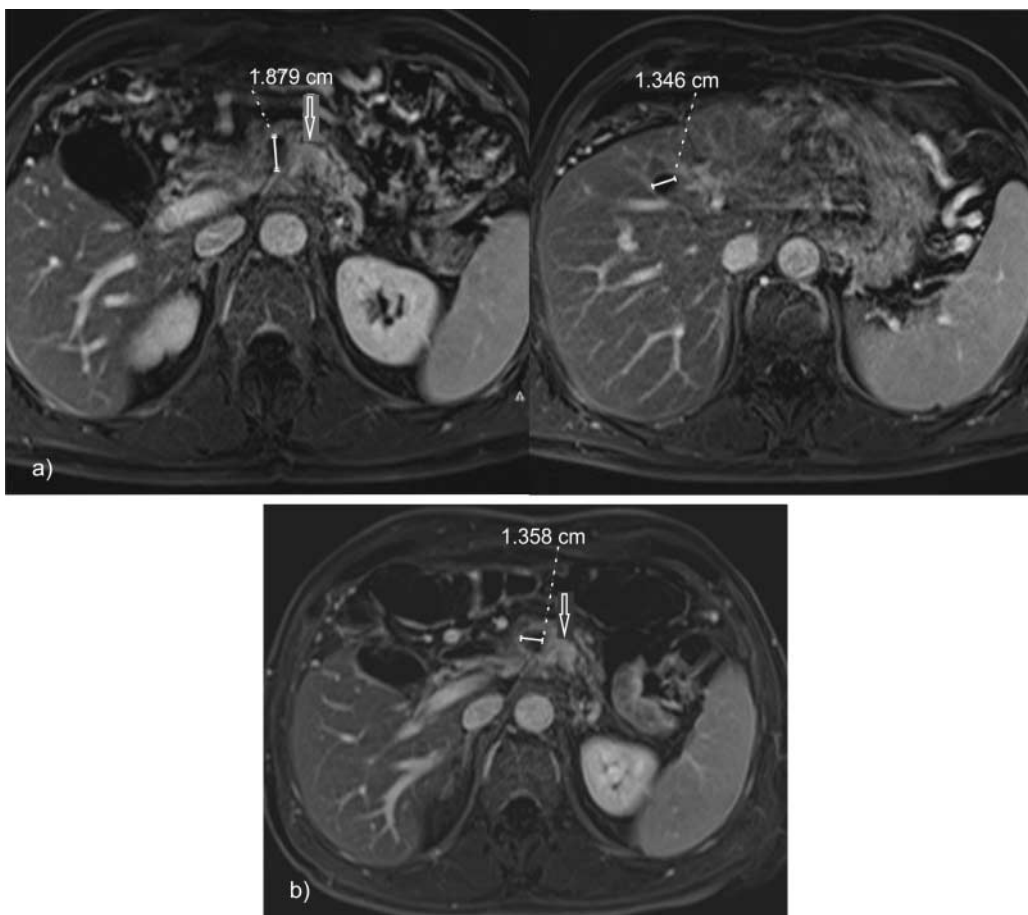
Celem niniejszego opracowania jest analiza przebiegu ablacji za pomocą IRE raka trzustki u trzech wybranych chorych w krańcowo różnych okolicznościach klinicznych i przegląd piśmiennictwa dotyczącego potencjalnych i praktycznych skutków użycia prądu stałego o wysokim napięciu i natężeniu. Nieliczne doniesienia naukowe definiują optymalne, zdaniem autorów, wskazania do tej eksperymentalnej metody leczenia oraz opisują wczesne i bardziej odległe wyniki leczenia.

PRZYPADK 1

Chory lat 66 z guzem trzonu trzustki w stadium IV, z naciekiem pnia trzewnego i początkowego odcinka tętnicy wątrobowej oraz niedrożnością żyły śledzionowej i MPD. Zmiana ogniskowa o średnicy 4,5 cm naciekająca otoczenie z silnymi bólami typowymi dla raka trzustki. Zweryfikowana biopsją gruboigłową jako gruczolakorak przewodowy. W badaniu MRI uwidoczniiono również 5 mm przerzut do segmentu IVb wątroby (ryc. 1a, b). W trakcie laparotomii potwierdzono brak możliwości resekcji guza i nieobecność innych zmian przerzutowych. Wykonano IRE zestawem sześciu elektrod wprowadzonych pod kontrolą śródoperacyjnej usg przy użyciu 6-igłowego stabilizatora, zakończoną cholecystektomią i MWA ogniska w wątrobie. Uzyskano praktycznie pełną ablację obu ognisk, z obecnością 7 mm resztkowej masy w miejscu nacieku obwodowej części MPD. Bezpośrednio po zabiegu ustąpiły dolegliwości bólowe. Chory rozpoczął ChT gemcytabiną. Po 6 miesiącach od zabiegu nie stwierdzono wznowy miejscowej ani rozsiewu odległego (ryc. 2a, b).



Ryc. 1. Przypadek 1. Fuzja obrazów MR w sekwencjach DWI i T2. a) Guz trzustki w stadium T4; b) przerzut do segmentu IV wątroby – stadium IV raka trzustki.

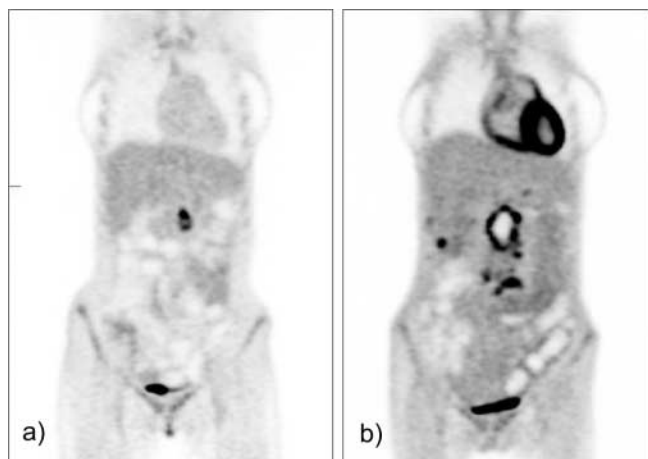


Ryc. 2. Przypadek 1. a) 3 miesiące po IRE. Obrazy MR 4 minuty po dożylnym podaniu środka kontrastującego w sekwencji T1 FS po subtrakcji: lewy – niewielka awaskularna poablacyjna strefa w trzustce (strzałka – poszerzony główny przewód trzustkowy), prawy – awaskularna strefa po ablacji mikrofalowej przerzutu do wątroby; b) 6 miesięcy po IRE (strzałka – poszerzony główny przewód trzustkowy). Bez cech wznowy.

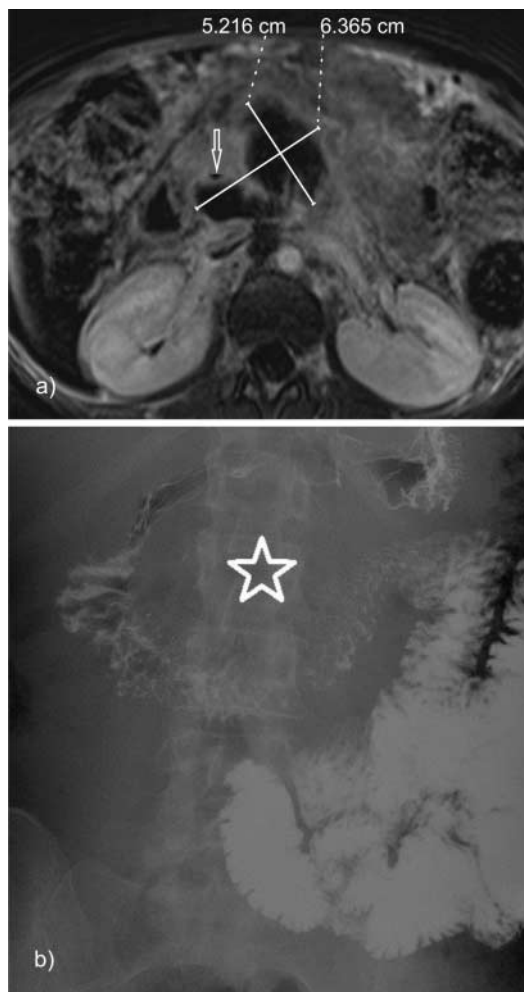
PRZYPADK 2

Chora lat 35 ze wznową gruczolakoraka trzonu trzustki w stadium IV, po obwodowej resekcji trzustki i guza T3N1M0 (stadium IIb) 12 miesięcy wcześniej. Po operacji przeprowadzono typową ChT, a po 7 miesiącach od operacji wykonano również RT w dawce radykalnej – praktycznie bez efektu. W momencie IRE stwierdzono rozległą wznowę miejscową o średnicy 4 cm, niedrożność żyły wrotnej, liczne przerzuty w wą-

trobie, jamie otrzewnej i węzłach chłonnych (ryc. 3a, b). Zabieg wykonano z powodu silnych dolegliwości bólowych w celu ich opanowania. Rozległa cytoredukcja wykonana została pod kontrolą przezskórnej usg, z wielokrotnym repozycjonowaniem użytego zestawu elektrod. Uzyskano obszar ablacji mierzący ponad 5 cm średnicy, który objął całą masę odrastającego guza w miejscu operacji (ryc. 4a, b). Nie uzyskano ustąpienia bólu. Chora zmarła 4 miesiące później.



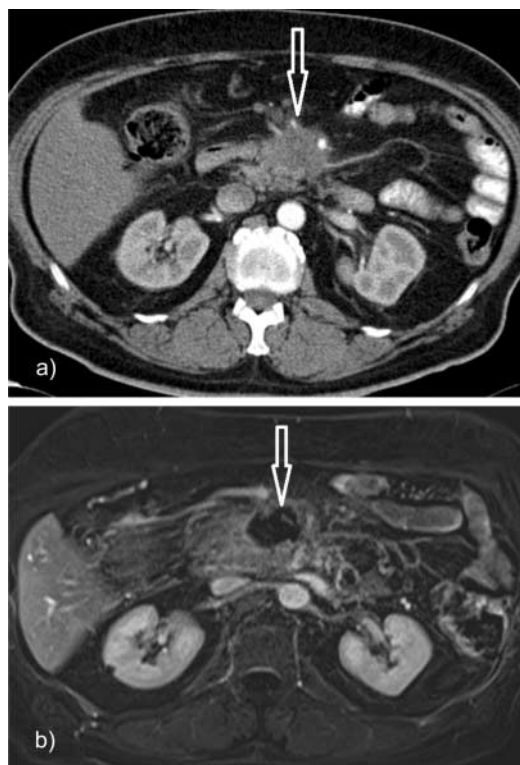
Ryc. 3. Przypadek 2. Obrazy 18F-FDG PET. a) 5 miesięcy po resekcji raka trzustki T3N1M0 i po pięciu cyklach chemioterapii standardowej – miejscowa wznova T4N0M0; b) 6 miesięcy później po radykalnej radioterapii – progresja miejscowej wznovy z rozsiawaniem do węzłów chłonnych, jamy otrzewnej i wątroby T4N2M1 (stadium IV).



Ryc. 4. Przypadek 2. 30 dni po wielosesyjnej ablacji IRE z intencją opanowania ciężkiego bólu. a) Obrazy MR 4 minuty po dożylnym podaniu środka kontrastującego w sekwencji T1 FS po subtrakcji; rozległa awaskularna strefa po ablacji – średnicy 7 cm (strzałka – proteza w PŻW); b) pasaż przewodu pokarmowego po podejrzeniu podnie drożności w miejscu wznovy – prawidłowy obraz górnego odcinka przewodu pokarmowego (położenie wznovy – gwiazdka).

PRZYPADEK 3

Chory lat 66 z gruczolakorakiem przewodowym trzonu trzustki w stadium III, z naciekiem pnia trzewnego i żyły śledzionowej, bez widocznych w TK i w MR przetworów do węzłów chłonnych ani do wątroby. Stężenie Ca19-9 wynosiło ponad 11 000 U/ml (ryc. 5a). Rozpoznanie postawiono na podstawie badania wycinka pobranego przezskórnie pod kontrolą usg. Wdrożono leczenie gemcytabiną (Ca19-9 stopniowy spadek do 250 U/ml, a następnie wzrost do 350 U/ml), a po czterech cyklach wykonano przezskórny IRE guza. Zestaw sześciu elektrod wprowadzono przezskórnie pod kontrolą skopii TK przy użyciu 6-igłowego stabilizatora. Uzyskano pełną ablację masy guza (ponowny spadek Ca19-9 150 U/ml). W badaniu kontrolnym po 30 dniach bez wznovy miejscowej (ryc. 5b), ale z rosnącymi dolegliwościami bólowymi o innym niż początkowo charakterze. Następne badanie zaplanowano 3 miesiące po IRE.



Ryc. 5. Przypadek 3. a) Obrazy CT po dożylnym podaniu środka kontrastującego – rak trzustki w stadium III (T4N0Mx). Początkowe stężenie Ca19-9 ponad 11 000 U/ml; b) obrazy MR 4 minuty po dożylnym podaniu środka kontrastującego w sekwencji T1 FS po subtrakcji; strefa awaskularna w badaniu kontrolnym 30 dni po zabiegu (strzałka).

OMÓWIENIE

W dotychczasowych publikacjach nieliczni autorzy starają się sprecyzować wskazania do IRE zaawansowanych postaci gruczolakoraka przewodowego trzustki. Zalecają wykonywanie zabiegu wyłącznie u chorych w stadium III, bez rozsiewu węzłowego, po 3-4-miesięcznej indukcyjnej chemioterapii. Martin i wsp. (8, 9) oceniając grupę 54 chorych leczonych

w tym stadium, uzyskali średni wzrost czasu przeżycia o 7 miesięcy w porównaniu do grupy leczonej identycznie, ale bez IRE. Za bezwzględne przeciwwskazania uznali średnicę guza ponad 5 cm, obecność przerzutów, progresję w trakcie ChT i aktywną chorobę wieńcową. Do kryteriów kwalifikacji włączyli również konieczność śródoperacyjnej weryfikacji stanu zaawansowania guza.

Kryteria kwalifikacji

1. Stadium III choroby, tj. T4N0M0, z guzem wielkości do 3,5 cm średnicy. Podstawą oceny jest trójfazowa tomografia komputerowa lub analogiczny protokół MRI oraz laparoskopowa weryfikacja nieobecności przerzutów niewidocznych w badaniach radiologicznych. Autorzy niniejszego opracowania uważają, że wielkość guza nie stanowi bezwzględnego kryterium, gdyż technika IRE umożliwia pokrycie polem działania znacznie większych obszarów dzięki możliwości repozycjonowania elektrod oraz możliwości powtarzania zabiegu. Możliwe jest również i praktykowane wykonanie termoablacji ognisk w wątrobie równocześnie z IRE (przypadek 1) albo w trakcie osobnych sesji terapeutycznych w późniejszym terminie. Przy dostępie przezskórnym można się liczyć z rozwojem obecnych, ale subdiagnostycznych przerzutów, które powinno się poddać dodatkowej ablacji lub resekcji, jeśli to możliwe.
2. Przeprowadzenie indukcyjnej 3-4-miesięcznej chemioterapii (ChT ew. ChRT). Taki schemat leczenia zastosowano u kolejnego chorego (przypadek 3). Stadium III choroby wyklucza obecność przerzutów, więc ten warunek wydaje się niedostatecznie uzasadniony. Ponieważ znaczna część chorych z rakiem trzustki nie reaguje na ChT ani ChRT (przypadek 2), 3-4-miesięczna zwłoka w opanowaniu lokalnej progresji jest mocno dyskusyjna. Niemniej współczesne onkologiczne leczenie w tym stadium opiera się na ChT lub ChRT i nie należy z niego rezygnować. Logiczne wydaje się wykonanie jak najwcześniej IRE, bez żadnej modyfikacji zaplanowanego i prowadzonego standardowego leczenia. IRE jest zabiegiem nieobciążającym, który można powtarzać. Ponadto przeprowadzenie IRE często skutkuje znacznym zmniejszeniem zapotrzebowania na leki przeciwbólowe (9-11). Takie wskazanie dotyczyło kolejnego prezentowanego przypadku (nr 2), w którym w stadium IV choroby nie było reakcji na leki analgetyczne i zdecydowano się na założenie cewnika zewnątrzoponowego w odcinku piersiowym kręgosłupa. Mimo że nie uzyskano oczekiwanego efektu po rozległej ablacji wznowy, zamiast wykorzystania efektu przeciwbólowego IRE w raku trzustki jest zasadny. U pierwszego chorego efekt przeciwbólowy wystąpił natychmiast po IRE i utrzymuje się przez kolejne 6 miesięcy.

Przeciwwskazania

1. Wielkość guza powyżej 5 cm. Nie powinno być traktowane jako przeciwwskazanie bezwzględne, gdyż indywidualna analiza może przemawiać za ew. innymi korzyściami niż tylko miejscowe zniszczenie masy nowotworu.
2. Stadium IV choroby. Obecność przerzutów odległych jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do IRE guza trzustki, ponieważ zabieg nie może wpłynąć na losy chorego, zwłaszcza wykonywany śródoperacyjnie. Jednakże są dwie sytuacje, gdy to przeciwwskazanie nie jest bezwzględne. Jeśli u chorego wykonywana jest operacja wytworzenia zespołów omijających, jednoczesowe wykonanie IRE może pozwolić na zmniejszenie nasilenia bólu (przypadek 1). Z tego powodu można zawsze rozważyć przeprowadzenie zabiegu techniką przezskórną, ponieważ nie opisano ciężkich powikłań po IRE, w przeciwieństwie do innych technik ablacji miejscowej (RFA, MWA, krioablacja, LITT, HIFU), gdzie pozabiegowa śmiertelność sięga 20%, a inne ciężkie powikłania martwiczo-krwotoczne nawet 30% (6). Nieliczne ogniska przerzutowe w wątrobie, niekwalifikujące się do radykalnej resekcji, mogą być skutecznie leczone ablacją termiczną.
3. Wzrost nowotworu o ponad 30% w trakcie terapii indukcyjnej. Brak reakcji na leczenie indukcyjne dowodzi jedynie nieskuteczności tego leczenia w konkretnym przypadku. Autorzy uważają, że ten warunek nie jest uzasadniony. Ponadto może dojść do przełamania oporności na chemioterapię dzięki wzrostowi przepuszczalności błon komórkowych dla cząstek wprowadzonych do przestrzeni międzykomórkowej nowotworu (12, 13).
4. Brak możliwości wykonania znieczulenia ogólnego ze zwiótczeniem. Zastosowanie silnych impulsów elektrycznych prądu stałego wywołuje trudne do skontrolowania skurcze mięśni, co może skutkować nie tylko zmianą pozycji elektrod, ale i poważnymi urazami. Znieczulenie ogólne ze zwiótczeniem jest przyjętym sposobem postępowania w leczeniu za pomocą IRE. Rozwiązaniem alternatywnym może się okazać zastosowanie prądu zmiennego za pomocą generatorów HF IRE (ang. *high frequency irreversible electroporation*) (14).
5. Niestabilna choroba wieńcowa i migotanie przedsionków. Impuls IRE jest zsynchronizowany z zapisem EKG, co w przypadku lokalizacji przysercowej zabezpiecza przed wyzwoleniem częstoskurczu lub migotania komór. Nie jest to przeciwwskazanie u pacjentów leczonych z powodu raka gruczołu krokowego (duża odległość od serca).
6. Obecność metalowych stentów w pobliżu lub w polu działania IRE (stenty żółciowe). Według Martina (9) prowadzi to do niekontrolowanego przepływu prądu i niepożądanych oparzeń oraz zmniejszenia skuteczności IRE. Takie protezy winny być usunięte przed zastosowaniem IRE.

POWIKŁANIA IRE

Nie opisano powikłań miejscowych związanych z zastosowaniem impulsów elektrycznych stosowanych w IRE w polu trzustkowym. Nie opisano ciężkich martwiczych czy krwotocznych zapaleń trzustki ani nagłych zgonów w okresie okołozabiegowym (11).

Konieczność wprowadzenia kilku elektrod w obszar guza i trzustki stwarza ryzyko wystąpienia powikłań miejscowych. Opisywane są: przemijający ból po zabiegu, kilkudniowy wzrost aktywności amylazy i lipazy (nie zarejestrowano klinicznych objawów zapalenia trzustki), niewielkie krwiaki i inne zbiorniki (żółć, sok trzustkowy), które nie wymagały interwencji chirurgicznej (9-11).

Na podstawie analizy dotychczasowych doświadczeń własnych i danych literaturowych autorzy proponują rozszerzenie wskazań do IRE w następujących okolicznościach:

1. Stadium Ib, IIa i IIb z wysokim stężeniem CA19-9 (ponad 1000). Wzrost stężenia Ca19-9 u chorych z rakiem trzustki jest skorelowany zarówno ze stopniem zaawansowania, jak i z całkowitym czasem przeżycia (Ca19-9 JCO 2006). Czas przeżycia pacjentów z Ca19-9 powyżej 1000 U/ml jest znacząco krótszy. Małe ogniska, niewypełniające kryterium stadium III, z wysokim stężeniem Ca19-9 powinny być traktowane jak niedoszacowane, dlatego jeśli nie zaobserwowano przerzutów odległych, można rozważyć zastosowanie IRE, jako leczenie wspomagające do ChT neoadiuwantowej przed planowaną resekcją guza.
2. Przed planowaną resekcją nowotworu trzustki z niskim stężeniem Ca19-9, w celu poszerzenia bezpiecznego marginesu resekcji poprzez ablację teoretycznie możliwych mikroprzerzutów w bezpośrednim sąsiedztwie guza. Mimo udanych resekcji raka trzustki z intencją wyleczenia u większości chorych dochodzi do miejscowej wznowy w nieodległym czasie, co może dowodzić obecności lokalnego rozsiewu drogami mikrokrążenia (mikrozatory nowotworowe). Ponieważ nie rejestruje się znaczących powikłań związanych z IRE, wydaje się, że możliwości jej zastosowania i ew. korzyści mogą mieć miejsce w każdym stadium choroby.
3. W momencie włączenia ChT. Autorzy spekulują, że oporność na leczenie chemiczne może zostać korzystnie zmodyfikowane poprzez wykorzystanie zarówno cytoredukcji za pomocą IRE, jak i umożliwienie lepszej penetracji chemioterapeutyku do komórek nowotworu dzięki efektowi odwracalnej elektroporacji występującej w strefie obwodowej do IRE. Do rozważenia jest wprowadzenie kolejnych chemioterapeutyków – bleomycyna, czy stosowana już cisplatyna, w oparciu o analizę efektu odwracalnej elektroporacji w kulturze komórkowej *in vitro* (12, 13) – jako leczenie prowadzące do zmniejszenia ilości leków przeciwbólowych niezbędnych dla kontrolowania objawów choroby.

Doskonalenie aparatury:

1. Wprowadzenie automatycznego sterowania parametrami impulsów terapeutycznych na podstawie pomiarów oporności tkankowej on-line. Wykonanie IRE wymaga interaktywnej obsługi w oparciu o podanie dokładnego położenia elektrod i ich rzeczywistych odległości od siebie po wkłuciu. Jest to warunek bardzo trudny do zrealizowania ze względu na niehomogenność tkanki nowotworowej i struktur otaczających, przez które zazwyczaj wprowadza się elektrody. Nierównoległość igieł, różna głębokość wkłucia i różne wzajemne odległości powodują nieskuteczność lub zmniejszoną skuteczność zabiegu, a często również automatyczne zablokowanie serii wyzwalanych impulsów z powodu przekroczenia dopuszczalnych natężeń prądu. Po ręcznym skorygowaniu wielkości napięcia zabieg może być kontynuowany, ale ten mechanizm interakcji znacznie wydłuża zabieg w znieczuleniu ogólnym. Konieczne jest zautomatyzowanie warunków ekspozycji w oparciu o dobór parametrów prądu na podstawie pomiarów oporu tkankowego w trakcie serii impulsów testowych i potem w trakcie całego procesu elektroporacji. Takie rozwiązanie techniczne wydaje się bardzo proste i wymaga jedynie uzupełnienia generatora o odpowiednie oprogramowanie.
2. Wprowadzenie wielowariantowych stabilizatorów położenia igieł-elektrod, aby nie dochodziło do ich dyslokacji w trakcie zabiegu – zwłaszcza wykonywanego śródoperacyjnie (doświadczenie własne).
3. Wprowadzenie generatorów wytwarzających prąd wysokiej częstotliwości, co powinno pozwolić na odstępianie od konieczności zwiotczania pacjentów do zabiegu (HF IRE) (14).
4. Badania nad doborem chemioterapeutyku pozwalającego na poszerzenie strefy działania zabiegu poprzez wykorzystanie współistnienia efektu odwracalnej elektroporacji w strefie obwodowej. Mogłaby to być np. bleomycyna lub cisplatyna (13).

PODSUMOWANIE

Podsumowując, nieodwracalna elektroporacja jest nową metodą lokalnej ablacji nowotworów pozbawioną efektu termicznego. Z jednej strony pozwala na zachowanie ważnych struktur naczyniowych i przewodowych w polu działania, a z drugiej dzięki nieobecności zjawiska *heat-sink*, wszystkie komórki w polu efektywnego działania są niszczone – również te przy naczyniach krwionośnych. Pierwsze doniesienia dowodzą korzystnego wpływu zabiegu na PFS, DPFS i OS u chorych z rakiem trzustki w stadium III. Konieczne są szersze badania kliniczne, ale również staranne zdefiniowanie kryteriów kwalifikacji do zabiegu w oparciu o przesłanki teoretyczne i pierwsze doświadczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W: Cancer in Poland in 2011, KRN 2013.
2. Sener S, Fremgen A, Menck H, Winchester D: Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. ACS 1999; 189(1): 1-7.
3. Sung-Sik H, Jin-Young J, Sun-Whe K et al.: Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. Pancreas 2006; 32(3): 271-275.
4. Von Hoff D, Ervin T, Arena F et al.: Increased survival in pancreatic cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcytabine. NEJM 2013; 369(18): 1691-1703.
5. Saltz L, Bach P: Albumin bound Paclitaxel plus Gemcytabine in pancreatic cancer. Correspondence and authors reply. NEJM 2014; 370(5): 478-480.
6. Ikuta S, Kurimoto A, Iida H et al.: Optimal combination of radiofrequency ablation with chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer. WJCO 2012; 3(1): 12-14.
7. Miller L, Leor J, Rubinsky B: Cancer cells ablation with irreversible electroporation. Technology in Cancer Research and Treatment 2005; 4: 1-6.
8. Martin R, McFarland K, Ellis S, Velanovich V: Irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer: Potential improved overall survival. Ann Surg Oncol 2013; 20(3): S443-449.
9. Martin R: Irreversible electroporation of locally advanced pancreatic head carcinoma. J Gastrointest Surg 2013; 17(10): 1850-1856.
10. Martin R, Phillips P, Ellis S et al.: Irreversible electroporation of unresectable soft tissue tumors with vascular invasion: effective palliation. BMC Cancer 2014; 14(540): 1-9.
11. Moir J, White S, French J et al.: Systematic review of irreversible electroporation in the treatment of advanced pancreatic cancer. EJSO 2014; 40: 1598-1604.
12. Mir L, Orłowski S, Belehradek J, Paoletti C: Electrochemotherapy potentiation of antitumour effect of bleomycin by local electric pulses. Eur J Cancer 1991; 27(1): 68-72.
13. Sersa G, Miklavcic D, Cemazar M et al.: Electrochemotherapy in treatment of tumours. Eur J Surg Oncol 2008; 34(2): 232-240.
14. Arena C, Sano M, Rossmel J et al.: High-frequency irreversible electroporation (H-FIRE) for non-thermal ablation without muscle contraction. BioMedical Engineering OnLine 2011; 10: 102.

otrzymano/received: 16.03.2015
zaakceptowano/accepted: 15.04.2015