

# IRE στην αντιμετώπιση Όγκων της κοιλίας (Μη Θερμική Καταστροφή (Μη Αναστρέψιμη Ηλεκτροπόρωση, IRE)

## Μη αναστρέψιμη ηλεκτροπόρωση

Η μη αναστρέψιμη ηλεκτροπόρωση (IRE) αποτελεί μια καινοτόμο μέθοδο καταστροφής των όγκων. Στη μέθοδο IRE ένα σύντομο αλλά δυνατό ηλεκτρικό πεδίο μεγαλύτερο από 0,5 V/nm<sup>105</sup> (1,500-3,000 volts) εφαρμόζεται στη στοχευμένη περιοχή και προκαλεί μέσω δημιουργίας πόρων τελικά καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης και εν συνέχεια της κυτταρικής ομοιόστασης προκαλώντας το κυτταρικό θάνατο με το μηχανισμό της απόπτωσης και τελικά νέκρωση. Αυτή είναι η θεωρία πίσω από τον τρόπο δράσης της μεθόδου αν και φαίνεται ότι δεν συμμετέχει μόνο η απόπτωση στον κυτταρικό θάνατο.

Δηλαδή χρησιμοποιεί μη θερμική ηλεκτρική ενέργεια για να δημιουργήσει αμέτρητους μόνιμους νανοπόρους στη κυτταρική μεμβράνη προκειμένου να καταστρέψει το κύτταρο. Η καταστροφή της κυτταρικής ομοιόστασης οδηγεί στην απόπτωση οδηγώντας στη μόνιμη νέκρωση (κυτταρικό θάνατο) των καρκινικών κυττάρων.

The diagram illustrates the process of electroporation. It shows an electrical field (represented by a plus and minus sign) applied to a cell. Two types of damage are shown: Reversible Electroporation (RE) and Irreversible Electroporation (IRE). RE is characterized by a temporarily porous cell membrane, allowing for applications like Electro-genotherapy (EGT) and Electro-chemotherapy (ECT). IRE leads to complete tissue death through apoptosis or 'apoptosis-mimetic' necrosis, a process unique to the method and not necrosis as in thermal ablation or radiation. The NanoKnife™ logo is also present, indicating its use in IRE.

**Electroporation**

RE  
Reversible Electroporation

Cell membrane is temporarily "porated" allowing for possible applications in:

EGT  
Electro-genotherapy<sup>2</sup>

ECT  
Electro-chemotherapy<sup>2</sup>

Electrical Field

Cell

Two kinds of damage can occur

IRE  
Irreversible Electroporation

complete tissue death by means of apoptosis or "apoptosis-mimetic" necrosis<sup>1</sup>.  
(unique to the method: not necrosis as in thermal ablation or radiation)

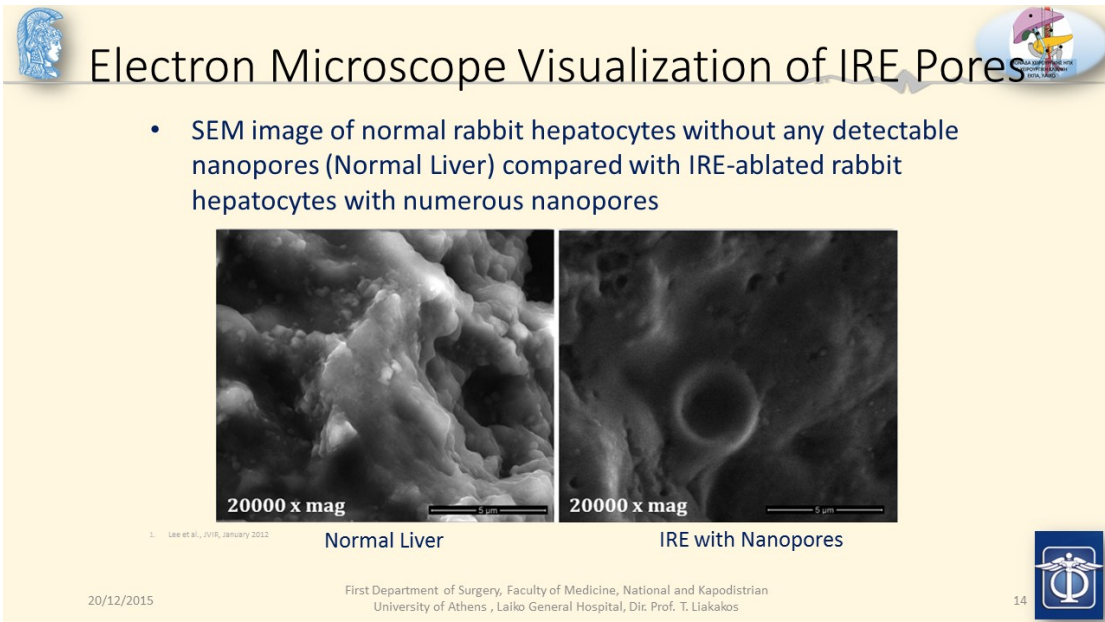
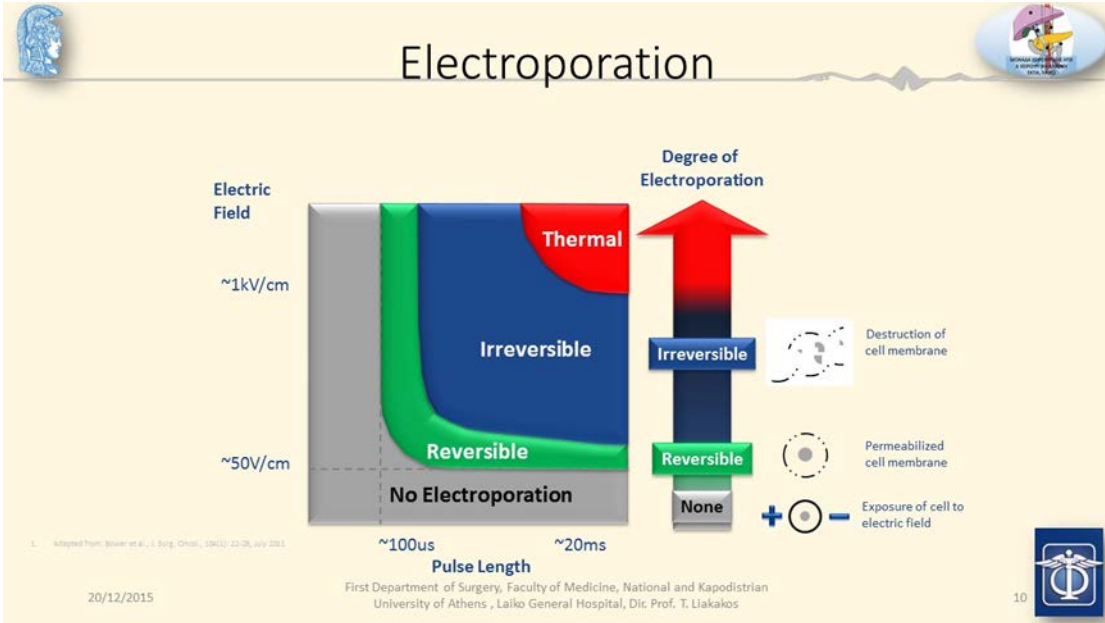
**NanoKnife™**  
Irreversible Electroporation

1. Li et al., PLOS ONE, 6(4): e18831, April 2011  
2. Onki et al., Series in Biomedical Engineering Irreversible Electroporation, 235-247, 2010.pdf  
3. Images adapted from: Bower et al., J. Surg. Oncol., 104(1): 22-28, July 2011

20/12/2015

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Dir. Prof. T. Liakakos

8



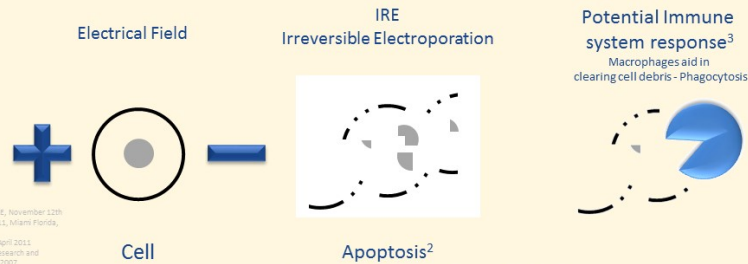
Τα πλεονεκτήματα του κυτταρικού θανάτου που προκαλείται μέσω του IRE περιλαμβάνουν, την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού και των φαγοκυττάρων τα οποία καθαρίζουν τα υπολείμματα της καταστροφής οδηγώντας σε γρήγορη ανάρρωση και αναγέννηση από κάποια όργανα, καθώς η απόπτωση είναι και αναγνωρίζεται από τον οργανισμό ως ένα φυσικό στάδιο του κυτταρικού κύκλου ζωής.



# Apoptotic Induced Cell Death<sup>1</sup>



- Cell death occurs by apoptosis<sup>2</sup>
  - This immune mediated cell death allows<sup>1</sup>
    - Cellular clearance of debris<sup>1</sup>
    - Creates minimal tissue distortion<sup>1</sup>



1. Meier, JD, Renal Applications of IRE, November 12th, 2010, Presentation at Suresys 2010, Miami Florida, USA.

2. Li et al., PLoS ONE, 6(4): e18822, April 2011.

3. Liu et al., Technology in Cancer Research and Treatment, 6(4): 287-293, August 2007.

20/12/2015

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Dir. Prof. T. Liakakos

11



Το IRE είναι Μη θερμική κυτταρική καταστροφή

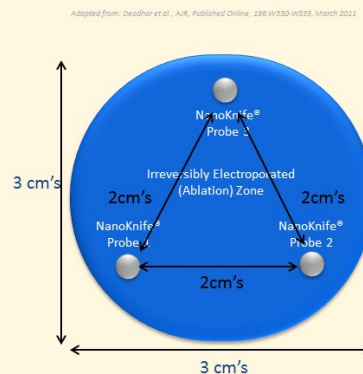
Κατά την μη αναστρέψιμο ηλεκτροπόρωση (IRE) που είναι μια μη θερμική μέθοδος καταστροφής των όγκων, το ηλεκτρικό πεδίο που δημιουργείται από την IRE στερείται θερμότητας και επομένως οδηγεί σε μη θερμική καταστροφή του κυττάρου. Η ενέργεια που διοχετεύεται από 2 τουλάχιστον καθετήρες-ηλεκτρόδια NanoKnife παράγει μια θερμοκρασία ιστού χαμηλότερη από 50°C.



# Non-Thermal IRE Ablation<sup>1</sup>



- IRE is a non-thermal ablative technique<sup>1</sup>
- the electric field created by IRE is devoid of any joule heating
- Application of short pulse, high voltage DC current.
- Rapid series of short electrical pulses
- Cell death occurs in the ablation zone
- Electrodes placed under CT or Ultrasound Guidance<sup>2</sup>



1. Li et al., PLoS ONE, 6(4): e18822, April 2011.

2. Bai et al., Anesthesia & Analgesia, 110(5): 1308-9, May 2010.

20/12/2015

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Dir. Prof. T. Liakakos

21



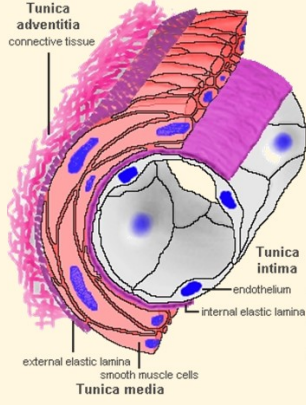
Διατήρηση ζωτικών δομών

Το μοναδικό χαρακτηριστικό της καταστροφής των όγκων με τη μέθοδο IRE, το οποίο την διαφοροποιεί από άλλες μεθόδους καταστροφής όγκων, είναι η δυνατότητα διαφύλαξης των ζωτικών δομών εντός της ζώνης καταστροφής. Το IRE επηρεάζει μόνο τη κυτταρική μεμβράνη και πολύ λιγότερο άλλες ιστικές δομές. Χρησιμοποιεί ένα μη θερμικό τρόπο δράσης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση όγκων κοντά σε ζωτικές δομές όπως είναι η ουρήθρα, τα νεύρα, τα αγγεία προκαλώντας τη καταστροφή τους in-vivo. Οι δομές που αποτελούνται κυρίως από πρωτεΐνες όπως είναι ο χιτώνας των αγγείων και οι

δομές κολλαγόνου δεν καταστρέφονται από την κατάλυση με IRE. Αντίθετα, όλες οι δομές των πρωτεϊνών και το DNA των κυττάρων μπορούν να καταστραφούν με τη χρήση των θερμικών μεθόδων καταστροφής.

## Cellular vs. Non-Cellular

- All cells in ablation zone are affected by electrical field.
- Fibrous and Collagen Structures are not affected.
- Intact adventitia & laminae visible at 2 days with no smooth muscle cells present.
- Endothelium largely repopulates at 2 days.
- Smooth muscle repopulated at 2 weeks.




1. ARC 995-4 Safety of irreversible Electroporation of the pancreas in a Porcine Model  
2. Image © Histology, School of Anat and human Biology - The U. of W. Australia  
3. <http://www.100.amb.unsw.edu.au/MB140/conn/pages/vasculat/vasculat.html> ARTER

20/12/2015 17  
First Department of Surgery, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Dir. Prof. T. Liakakos

Απουσία φαινομένου απαγωγής θερμότητας εξαιτίας ροής αίματος (Heat Sink Effect)  
 Η μέθοδος IRE χρησιμοποιεί πολλαπλούς σύντομους ηλεκτρικούς παλμούς οι οποίοι αυξάνουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και μειώνουν τα θερμικά φαινόμενα επιτρέποντας τη πτώση θερμοκρασίας των ιστών και αποφεύγοντας θερμικές επιπτώσεις. Από τη στιγμή που η μέθοδος IRE είναι ανεξάρτητη από θερμότητα ή ψύξη, επιτυγχάνει εστιασμένη ζώνη κατάλυσης όγκου χωρίς φαινόμενα απαγωγής θερμότητας εξαιτίας ροής αίματος (heat sink effect) και ως εκ τούτου δεν συναντάμε ημιτελείς καταστροφές εξαιτίας των φαινομένων αλλά ούτε θερμικά εγκαύματα η τραύματα.

## No Heat Sink Effect<sup>1,2</sup>

- IRE is a non-thermal technology; hence incomplete treatment secondary to the “heat sink” effect and heat injuries, appear not to be applicable to IRE.<sup>1</sup>
- No heat sink effect was evident adjacent to vessels with complete necrosis adjacent and often surrounding patent vasculature.<sup>2</sup>



1. Deolker et al., Urology, 77(3): 754-760, 2011  
2. Gink et al., Technology in Cancer Research and Treatment, 6(4): 1-6, August 2007

Image from AngioDynamics® - Porcine Model

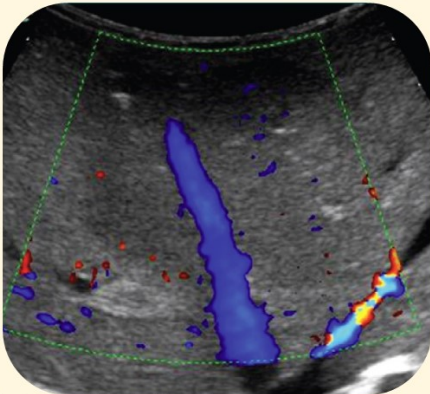
20/12/2015 24  
First Department of Surgery, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Dir. Prof. T. Liakakos

Παρόλο που η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των συμβατικών θερμικών μεθόδων καταστροφής (RFA, Microwave, Laser κλπ.) έχει αποδειχθεί σε διάφορες μελέτες υπάρχουν

περιορισμοί στη χρήση τους. Η αποτελεσματικότητα των θερμικών μεθόδων καταστροφής παρεμποδίζεται από το φαινόμενο της απαγωγής θερμότητας εξαιτίας ροής αίματος (heat sink effect) με αποτέλεσμα οι περιαγγειακοί ιστοί να μην καταστρέφονται ολοκληρωτικά οδηγώντας έτσι σε ημιτελή κατάλυση του όγκου και υποτροπή αυτού.

Η μέθοδος IRE αποδεδειγμένα προκαλεί αποτελεσματική και ολοκληρωτική καταστροφή του ιστού ακόμα και σε περιπτώσεις όπου η ζώνη κατάλυσης είναι πολύ κοντά σε μεγάλο αγγείο του οποίου η βατότητα δεν επηρεάζεται

## Ultrasound (US)



15 minutes Post-IRE

- Axial color Doppler US scan shows a patent vessel coursing through treatment region.

1. Appelbaum et al., Radiology, V262 N1, Jan 2012

20/12/2015 First Department of Surgery, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Dir. Prof. T. Liakakos 63

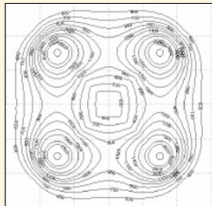

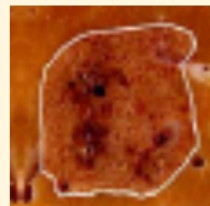
### Προβλέψιμη ζώνη καταστροφής

Οι παράμετροι στη μέθοδο IRE είναι ακριβείς. Η μέθοδος IRE παράγει μια προβλέψιμη και καλά οριοθετημένη ζώνη καταστροφής και η μετάβαση από τον υγιή στον καταλυμένο ιστό είναι ορατή σε κυτταρικό επίπεδο σε αντίθεση με τις άλλες μεθόδους καταστροφής

## Predictable Ablations<sup>1,2</sup>

- NanoKnife Software calculates the programmed ablation zone (based upon mathematical model<sup>1</sup>), which
- correlates to the hypo echoic image immediately post-ablation<sup>2</sup>, and to
- gross pathology<sup>2</sup>.

Images from: Rubinsky et al., Technology in Cancer Research and Treatment, Vol. 6, N. 1, February 2007

		
Mathematical model of ablation zone	Ultrasound post-ablation	Gross pathology of ablation

1. Edd et al., Technology in Cancer Research and Treatment, 6(1), 275-286, August 2007  
2. Rubinsky et al., Technology in Cancer Research and Treatment, vol. 6, N. 1, February 2007

20/12/2015 First Department of Surgery, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Dir. Prof. T. Liakakos 19

Πολύ σύντομοι χρόνοι κατάλυσης

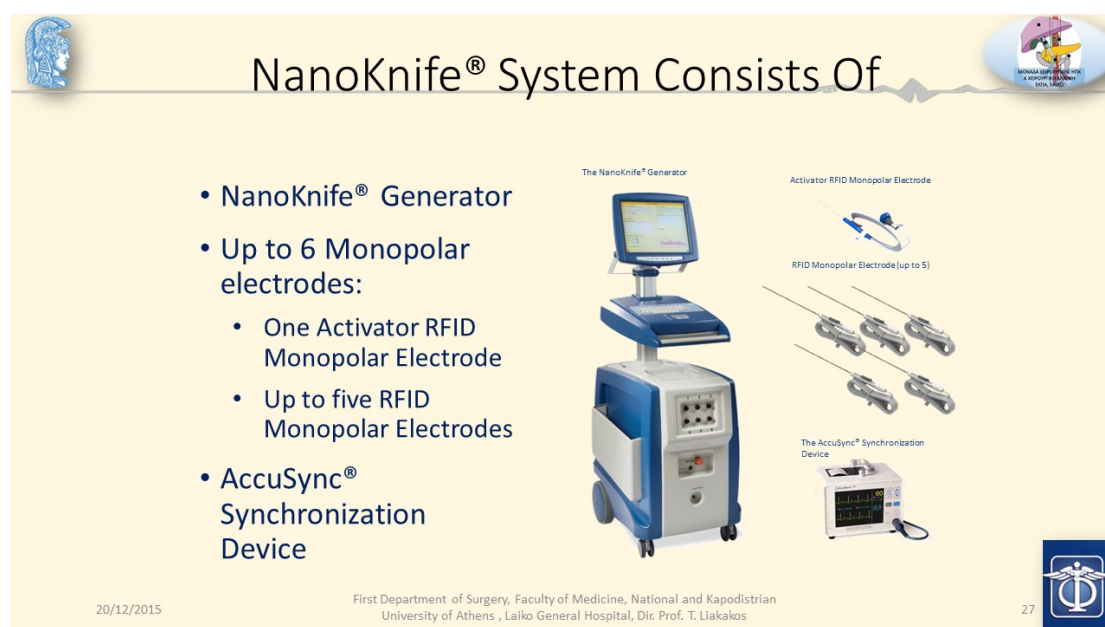
Ο χρόνος της συνεδρίας με τη μέθοδο IRE είναι εντυπωσιακά σύντομος με την καταστροφή να ολοκληρώνεται από μερικά δευτερόλεπτα μέχρι πολύ λίγα λεπτά.

Συνέργεια με το χημικοθεραπευτικό σχήμα

Ο συνδυασμός της μεθόδου IRE με χημειοθεραπεία έχει αποδεδειγμένα πλεονεκτήματα που σχετίζονται με την αύξηση του συνολικού προσδόκιμου ζωής του ασθενούς.

Το σύστημα NanoKnife®<sup>1</sup>

Το σύστημα NanoKnife® είναι η μοναδική μέχρι σήμερα υπάρχουσα στο εμπόριο συσκευή IRE, αποτελείται από μια γεννήτρια, 2 έως 6 μονοπολικά ηλεκτρόδια/καθετήρες και έναν εξωτερικό συγχρονισμένο ηλεκτροκαρδιογράφο και αποτελεί την μοναδική μέχρι σήμερα συσκευή παραγωγής IRE στον κόσμο σε εμπορική χρήση (FDA Approved) αλλά παραμένει **ακόμα μέσα σε κλινικά πρωτόκολλα** μια και έχει έγκριση σε όλο τον κόσμο για χρήση στην αντιμετώπιση όγκων συμπαγών ιστών αλλά όχι για κάποιο συγκεκριμένο τύπο κακοήθους όγκου.



The diagram illustrates the components of the NanoKnife® System. On the left is the 'The NanoKnife® Generator', a large blue and white machine with a monitor. To its right are the 'Activator RFID Monopolar Electrode' (a single long needle) and 'RFID Monopolar Electrode (up to 5)' (a set of four shorter needles). Below these is 'The AccuSync® Synchronization Device', a smaller white machine with a screen. The text 'NanoKnife® System Consists Of' is centered at the top. Logos for the National and Kapodistrian University of Athens and the Laiko General Hospital are visible in the top right corner.

- NanoKnife® Generator
- Up to 6 Monopolar electrodes:
  - One Activator RFID Monopolar Electrode
  - Up to five RFID Monopolar Electrodes
- AccuSync® Synchronization Device

20/12/2015

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Dir. Prof. T. Liakakos

27

Οι ενδείξεις εφαρμογής της μεθόδου εν συντομία είναι αυτές και των άλλων μεθόδων καταστροφής όγκων (ablation) εκεί που όμως δεν μπορούν να αντιμετωπισθούν με τις άλλες μεθόδους ( RFA, MWA, Cryo ablation):

1. Παχέος ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου
2. Το Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
3. Ο καρκίνος του παγκρέατος
4. Όγκοι των χοληφόρων (όγκοι klatskin κλπ.)
5. Παιδιατρικοί όγκοι (συμπεριλαμβανομένων των οστών, του πνεύμονα, και καρκίνων μαλακών ιστών)
6. Ο καρκίνος του προστάτη

<sup>1</sup> <http://www.angiodynamics.com/products/nanoknife>

7. Ο καρκίνος του νεφρού
8. Ο καρκίνος του μαστού κα

### Αντενδείξεις για την εφαρμογή του IRE.

Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί:

1. στην θωρακική κοιλότητα όταν υπάρχουν καρδιακοί βηματοδότες ή απινιδωτές
2. σε περιοχές που είναι εμφυτευμένες ηλεκτρονικές συσκευές ή εμφυτευμένες συσκευές με μεταλλικά μέρη όπως πχ μεταλλικά stents χοληφόρων
3. σε αλλοιώσεων του ματιού, και των βλεφάρων
4. όταν υπάρχει ιστορικό πρόσφατης κρίσης επιληψίας ή καρδιακής αρρυθμίας
5. πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

### Σύνοψη

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, η χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου στο νοσοκομείο μας αποτελεί σημαντικό εφόδιο στην αντιμετώπιση ογκολογικών περιστατικών που μέχρι τώρα θεωρούνταν αδύνατον να αντιμετωπιστούν με άλλους τρόπους. Πρέπει να σημειωθεί ότι η μέθοδος εφαρμόζεται με γενική αναισθησία που είναι πάντα απαραίτητη άρα προς το παρόν δεν μπορεί να γίνει σε εμάς επεμβατικά.

Οι επιπλοκές είναι λίγες αλλά μπορεί να είναι σοβαρές όπως αρρυθμία και ανακοπή κα., όχι ιδιαίτερες για τον τύπο της επέμβασης αλλά οι ενδείξεις είναι πολύ αυστηρές

Η Α Χειρουργική και εγώ προσωπικά είμαι στην διάθεση σας για οποιαδήποτε περαιτέρω πληροφορία για την συγκεκριμένη εναλλακτική λύση μια και έχει αρχίσει ήδη από μηνών στην κλινικής μας πρωτόκολλο θεραπείας με την μέθοδο για όγκους του ήπατος των χοληφόρων και του παγκρέατος.

ΕΣ Φελέκουρας

Καθ. Χειρουργικής

Α' Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ

ΠΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα

[www.felekouras.gr](http://www.felekouras.gr)