

Elektrokemoterapija primarnih jetrnih tumorjev

Electrochemotherapy of Primary Liver Tumors

Mihajlo Đokić*, Blaž Trotovšek, Miha Petrič, Žan Čebren

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; 1: 42–53

Ključne besede: hepatocelični karcinom, elektrokemoterapija, bleomicin, elektroporacija, varnost, učinkovitost

Key words: Hepatocellular carcinoma, electrochemotherapy, bleomycin, electroporation, safety, effectiveness

IZVLEČEK

Izhodišče: Elektrokemoterapija omogoča ablacijo brez toplote tako kožnih kot tudi globlje ležečih tumorjev. Na podlagi dobrih rezultatov zdravljenja jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke, smo opravili prospektivno raziskavo zdravljenja hepatoceličnega karcinoma z namenom ugotavljanja izvedljivosti, varnosti in učinkovitosti elektrokemoterapije pri primarnih jetrnih tumorjih.

Metode: Elektrokemoterapija z bleomicinom je bila izvedena pri 10 bolnikih s hepatoceličnim karcinomom, skupno je bilo zdravljenih 17 lezij po predvidenem protokolu. Zdravljenje je bilo izvedeno med odprto laparotomijo, trenutna mediana spremljanja bolnikov po zdravljenju je 26,5 mesecev.

Rezultati: Elektrokemoterapija je bila izvedljiva pri vseh 17 primerih hepatoceličnega karcinoma, pri nobenem zdravljenju ni prišlo do neželenih stranskih učinkov zdravljenja ali do večjih pooperativnih zapletov. Mediana vrednost zdravljenih lezij je bila 24 mm (8–41 mm), lezije so bile centralno ali periferno. Do popolnega odgovora na zdravljenje je po

ABSTRACT

Background and objectives: Electrochemotherapy provides non-thermal ablation of cutaneous as well as deep seated tumors. Based on positive results of the treatment of colorectal liver metastases, we conducted a prospective pilot study on hepatocellular carcinomas with the aim of testing the feasibility, safety and effectiveness of electrochemotherapy.

Patients and methods: Electrochemotherapy with bleomycin was performed on 17 hepatocellular carcinomas in 10 patients using a previously established protocol. The procedure was performed during open surgery and the patients were followed for median of 26.5 months.

Results: Electrochemotherapy was feasible for all 17 lesions, and no treatment-related adverse events or major post-operative complications were observed. The median size of the treated lesions was 24 mm (range 8–41 mm), located either centrally, i.e., near the major hepatic vessels, or peripherally. The complete response rate at 3–6 months was 80 % per patient and 88 % per treated lesion.

*asist. dr. Mihajlo Đokić, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

E-pošta: mihajlo.djokic@kclj.si

3–6 mesecih prišlo pri 80 % bolnikov in pri 88 % zdravljenih lezij.

Zaključki: Elektrokemoterapija primarnih jetrnih tumorjev se je izkazala kot možen in varen način zdravljenja pri vseh 10 bolnikih. Za dokončno oceno učinkovitosti zdravljenja je potreben daljši interval sledenja bolnikov, trenutni rezultati po medianem času spremljanja 26,5 mesecev so obetajoči, saj je pri 16 od 17 lezijah prišlo do popolnega odgovora. Elektrokemoterapija je predvsem primerna pri bolnikih s slabšo jetrno funkcijo zaradi jetrne ciroze in/ali pri zdravljenju lezij, pri katerih bi zgolj operacija z velikim tveganjem za zaplete lahko ponudila možnost popolne ozdravitve.

Conclusions: Electrochemotherapy of hepatocellular carcinoma proved to be a feasible and safe treatment in all 10 patients included in this study. To evaluate the effectiveness of this method, longer observation period is needed; however, the results at medium observation time of 26.5 months after treatment are encouraging, in 16 out of 17 lesions complete response was obtained. Electrochemotherapy is predominantly applicable in patients with impaired liver function due to liver cirrhosis and/or with lesions where a high-risk operation is needed to achieve curative intent, given the intra/perioperative risk for high morbidity and mortality.

UVOD

Hepatocelični karcinom (HCC) skupaj z intrahepatičnim holangiokarcinomom predstavlja več kot 98,5 % vseh primarnih jetrnih tumorjev in globalno gledano njegova incidenca narašča. HCC je med rakavimi boleznimi tretji najpogostejši vzrok za smrt, ocenjuje se, da na svetu zaradi HCC letno umre med 650.000 do 1 milijon ljudi (1–3).

Najbolj učinkovite metode zdravljenja bolnikov s HCC so kirurška resekcija v zdravo, jetrna transplantacija in v redkih primerih radiofrekvenčna ablacija (RFA). Druge metode, kot so lokalne ablacijske tehnike (perkutana aplikacija etanola ali oetne kisline v tumor, RFA, ablacija z mikrovalovi (MWA)), transarterijska kemoembolizacija (TACE), tarčna terapija, kemoterapija, radioterapija in druge, se uporabljajo le za paliativno zdravljenje ali v nekaterih primerih kot premostitvena terapija (TACE, RFA) do jetrne transplantacije. Velika večina bolnikov s HCC je zahtevnih, saj le pri približno 20 % bolnikov lahko določimo jasen način zdravljenja. Ostale bolnike (več kot 60 %) glede na stadij bolezni zdravimo z več različno kombiniranimi metodami zdravljenja (4–10). Kljub intenzivnemu spremljanju in uporabi različnih potencialno radikalnih metod zdravljenja je prognoza pri bolnikih s HCC slaba (11).

Metode zdravljenja, ki delujejo na principu elektroporacije (ireverzibilna elektroporacija (IRE) in elektrokemoterapija), so nove lokalne oblike zdravljenja, ki pridobivajo na pomenu. Elektrokemoterapija že ima svoje mesto med lokalnimi oblikami zdravljenja pri zdravljenju kožnih tumorjev (12). Medtem ko je IRE že dobro uveljavljena oblika zdravljenja za jetrne tumorje, je prišlo pri prenosu elektrokemoterapije od zdravljenja kožnih tumorjev k zdravljenju globoko ležečih tumorjev do občutnega zamika (13). Prvi vzpodbudni rezultati zdravljenja jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke so bili že objavljeni (14, 15). Tehnična izvedba zdravljenja je bila predstavljena in temelji na standardnih kirurških postopkih pri kožnih tumorjih, na predoperativnem načrtovanju izvedbe in na medoperativni sinhronizaciji dovajanja električnih pulzov z EKG (17). V trenutni fazi razvoja elektrokemoterapije intraoperativno nameščanje elektrod omogoča veliko večjo natančnost kot perkutani pristop, ki se uporablja pri IRE (18–20).

Na podlagi vzpodbudnih kliničnih rezultatov smo zasnovali prospektivno klinično študijo z namenom ugotavljanja izvedljivosti, varnosti in učinkovitosti elektrokemoterapije pri zdravljenju HCC. V študijo so bili vključeni bolniki, pri katerih zdravljenje z drugimi ablacijskimi tehnikami ni bilo možno. Z

elektrokemoterapijo so bili zdravljeni tudi bolniki s tumorji v neposredni bližini velikih žil, kjer zdravljenje z drugimi ablacijskimi tehnikami (npr. RFA ali MWA) ne bi bilo učinkovito.

BOLNIKI IN METODE

Načrt raziskave

Raziskava je bila načrtovana kot prospektivna, pred izvedbo raziskave smo pridobili mnenje Komisije RS za medicinsko etiko. Bolniki so bili pred zdravljenjem predstavljeni na multidisciplinarnem konziliju za jetrne tumorje. Podpisali so soglasje, da bodo sodelovali v raziskavi. Glavni namen raziskave je bil oceniti izvedljivost in varnost elektrokemoterapije pri zdravljenju HCC ob hkratnem spremljanju učinkovitosti metode (15, 22, 23).

Bolniki

V raziskavi, ki smo jo izvedli med februarjem 2014 in novembrom 2016, je na podlagi vključitvenih in izključitvenih kriterijev (*Tabela 1*) sodelovalo 10 bolnikov z 17 lezijami. Diagnoza je bila potrjena histološko ali na podlagi radioloških kriterijev za potrditev HCC (5, 24). Bolniki so bili na podlagi indikacij in predhodnih oblik zdravljenja razdeljeni v 3 skupine. Lastnosti bolnikov so predstavljene v tabeli (*Tabela 2*).

V **prvo skupino** smo vključili bolnike, pri katerih lokalne ablacijske tehnike niso bile uspešne (TACE/RFA) in je elektrokemoterapija predstavljala dodatno možnost zdravljenja. V tej skupini so bili zdravljeni 3 bolniki s skupno 6 lezijami. Dva bolnika sta bila zdravljeni s TACE, ki je bil neuspešen (ob kontroli je bil viden progres lezije), dodatno zdravljenje s TACE ni bilo indicirano. En bolnik je bil predhodno neuspešno zdravjen z RFA, druge ablacijske tehnike niso bile indicirane.

V **drugi skupini** so bili bolniki, pri katerih ni bilo možno zdravljenje s transplantacijo, radikalno kirurško resekcijo ali drugimi ablacijskimi tehnikami zaradi slabe telesne zmogljivosti, lokacije tumorja ali kontraindikacij za ablacijske tehnike. Zdravljenih je bilo šest bolnikov z devetimi lezijami.

V **tretjo skupino** smo uvrstili bolnike, pri katerih je elektrokemoterapija predstavljala premostitveno zdravljenje med čakanjem na jetrno transplantacijo. Zdravljen je bil en bolnik z dvema lezijama. Leta 2009 je imel napravljeno desno hemihepatektomijo necirotičnih jeter z resekcijo desne in srednje jetrne vene zaradi HCC. Leta 2015 sta bili pri bolniku odkriti 2 novi leziji HCC, ki sta bili blizu leve jetrne vene, zato je bila elektrokemoterapija uporabljena kot premostitveno zdravljenje do jetrne transplanatacije.

Tabela 1. Vključitveni in izključitveni kriteriji za zdravljenje HCC z elektrokemoterapijo
Table 1. Inclusion and exclusion criteria for electrochemotherapy in HCC

| Vključitveni kriteriji | Izključitveni kriteriji |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> Z radiološkimi in/ali patohistološkimi preiskavami potrjen HCC Starost nad 18 let Pričakovana življenjska doba več kot 3 mesece Telesna zmogljivost (PS) ≥ 70 glede na Karnofsky PS oziroma < 2 glede na priporočila WHO Podpisano soglasje k sodelovanju v raziskavi Pred vključitvijo v študijo predstavitev bolnika na multidisciplinarnem konziliju za jetrne tumorje | <ol style="list-style-type: none"> Multipli primarni tumorji Razsoj osnovne bolezni izven jeter Slaba telesna zmogljivost Klinično pomemben ascites Prejet kumulativni odmerek bleomicina ≥ 400 mg Alergija na bleomicin Kronično zmanjšanje ledvične funkcije (kreatinin > 150 $\mu\text{mol/L}$) |

Tabela 2. Bolniki, klinične lastnosti, lastnosti tumorjev, odgovor na zdravljenje in pooperativni potek
 Table 2. Patients, clinical features, tumor characteristics, response to treatment and postoperative course

| Bolnik | | Predhodno zdravljenje | | | Lastnosti tumorja | | | Uporabljene elektrode | | Odgovor tumorja na ECT | | | | Klinični izhod | | |
|--|---------|-----------------------|------------|------------------|-------------------|----------------|---------------|-------------------------------|----------------|------------------------|------------------------|--------------------------------------|--|----------------|---------------|--|
| Zap. število | Starost | Spol | Child-Pugh | Varice pozitivna | Vrsta | Dnevi pred ECT | Velikost (mm) | Lokacija gledi na velike žile | Jetrni segment | Postavitev | Št. elektrod/aplikacij | 1. radiološka ocena (1 mesec po ECT) | 2. radiološka ocena (3-9 mesecev po ECT) | | Meseci po ECT | Zadnja radiološka ocena |
| Skupina 1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Predhodne lokalne ablacijske tehnike neuspešne: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 73 | M | A | Da | TACE | 167 | 14 | Periferno | 8 | Fiksna | 7/3 | PO | PO | 12 | PO | Progres z novimi jetrnimi lezijami, zdravljenje s TACE |
| 5 | 73 | Ž | B | Ne | TACE | 105 | 35 | Centralno | 8 | Variabilna | 5/1 | PO | PO | 19 | PO | Progres z novimi jetrnimi lezijami, zdravljenje s TACE |
| 9 | 68 | M | B | Da | RFA + TACE | 445 | 30 | Centralno | 8 | Fiksna | 7/4 | PO | PO | / | / | Bolnik umrl po 2. radiološki oceni zaradi krvavitve iz varic požiralnika |
| | | | | | | | 20 | Periferno | 5 | Variabilna | 5/1 | PO | PO | | | |
| | | | | | | | 16 | Periferno | 5 | Fiksna | 7/1 | PO | PO | | | |
| | | | | | | | 12 | Periferno | 8 | Fiksna | 7/1 | PO | PO | | | |
| Skupina 2 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Druge oblike zdravljenja niso indicirane | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 78 | Ž | A | Ne | / | | 40 | Centralno | 6 | Variabilna | 5/4 | DO | SB | / | / | Bolnik umrl po 2. radiološki oceni zaradi pljučnice |
| 2 | 57 | M | A | Da | / | | 32 | Periferno | 4a | Fiksna | 7/6 | PO | PO | 12 | PO | Brez progressa bolezn |
| | | | | | | | 26 | Periferno | 4b | Fiksna | 7/2 | PO | PO | | PO | |
| 4 | 67 | M | B | Da | / | | 25 | Periferno | 2 | Fiksna | 7/3 | PO | PO | 22 | PO | Brez progressa bolezn |
| 7 | 75 | M | A | Da | / | | 22 | Periferno | 8 | Fiksna | 7/4 | PO | PO | 21 | PO | Progres z novimi jetrnimi lezijami, zdravljenje s TACE |
| 8 | 71 | M | B | Da | / | | 40 | Centralno | 8 | Variabilna | 5/2 | PO | PO | 31 | PO | Brez progressa bolezn |
| 10 | 68 | M | B | Da | / | | 41 | Centralno | 4a | Variabilna | 5/1 | DO | SB | 20 | SB | Brez progressa bolezn |
| | | | | | | | 16 | Centralno | 6 | Variabilna | 5/1 | PO | PO | | PO | |
| | | | | | | | 8 | Periferno | 3 | Fiksna | 7/1 | PO | PO | | PO | |
| Skupina 3 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Premositveno zdravljenje to transplantacije | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 63 | Ž | A | Ne | OP | 6 let | 24 | Centralno | 2 | Variabilna | 5/1 | PO | PO | 27 | PO | Brez progressa bolezn |
| | | | | | | | 8 | Centralno | 2 | Variabilna | 4/1 | PO | PO | | PO | |

Postopek zdravljenja

Vseh 10 bolnikov, ki so bili vključeni v raziskavo, je bilo zdravljenih z elektrokemoterapijo med odprto operacijo. Pri 8/10 bolnikih je bila narejena mediana laparotomija s podaljšanim subkostalnim rezom, pri 2/10 bolnikih je bila narejena samo zgornja mediana laparotomija.

Elektrode, s katerimi smo dovajali električne impulze, so bile bodisi 20 cm dolge z 3–4 cm aktivnim delom (variabilna postavitve), ali krajše multiple (7 elektrod), ki so bile razporejene heksagonalno s 3 cm aktivnim delom (fiksna postavitve) (28, 29). Izbira elektrod je bila odvisna od lokacije tumorja. Daljše elektrode so bile uporabljene za zdravljenje globlje ležečih tumorjev, heksagonalne pa za površinske lezije, pri katerih je bil najgloblji rob oddaljen od jetrne površine za manj kot 3 cm (28, 29). Za zdravljenje lezij v 8. jetrnem segmentu sta bila uporabljena oba načina postavitve elektrod, pred heksagonalno razporeditvijo je bilo potrebno mobilizirati jetra.

Med operacijo smo za pomoč pri določitvi natančne lokacije lezije in za ustrezno postavitve elektrod uporabljali intraoperativni ultrazvok. Dolge elektrode so bile postavljene glede na predoperativni načrt za posamezne lezije posebej (30, 31). Predoperativni načrt je bil pripravljen na podlagi MR ali CT preiskav, ki so jih bolniki opravili znotraj 30 dni pred operativnim posegom. Za določanje ustrezne napetosti med elektrodami, ki je zagotavljala doseganje pokritosti tumorja nad prag proženja reverzibilne elektroporacije (400 V/cm), smo uporabili poseben algoritem.

Intravenski bolus bleomicina je bil apliciran bolnikom, ko je intraoperativni ultrazvok potrdil pravilno lego elektrod. Zaporedje osmih (variabilna postavitve) ali 24 (fiksna postavitve) električnih pulzov dolžine 100 mikrosekund je bilo dovedeno vsakemu paru elektrod. Električni impulzi so bili sproženi 8–28 min po intravenski aplikaciji bleomicina v bolusu (15.000 IU/m²), v tem intervalu je koncentracija bleomicina v tumorju najvišja (16). V izogib

potencialno škodljivemu učinku sproženih električnih impulzov na srce, je bil generator impulzov sinhroniziran z EKG.

Radiološka ocena učinkovitosti

Bolniki so v sklopu predoperativne priprave opravili CT ali MR preiskavo s kontrastom za oceno velikosti lezije. Bolniki so omenjene preiskave ponovno opravili 3 mesece po operaciji. Na podlagi primerjave izvidov sta dva med seboj neodvisna radiologa podala mnenje o odgovoru na zdravljenje. Mnenja obeh radiologov so bila pri vseh primerih skladna.

REZULTATI

Tumorji in lastnosti zdravljenja, klinične lastnosti in odziv lezij na zdravljenje so predstavljeni v tabeli (Tabela 2). Za vseh 10 bolnikov in 17 zdravljenih lezij smo ovrednotili izvedljivost, varnost in odgovor na zdravljenje.

Izvedljivost

Elektrokemoterapija je bila izvedljiva pri vseh 10 bolnikih, ki so bili na podlagi vključitvenih in izključitvenih kriterijev vključeni v raziskavo. Med bolniki so bile tri ženske in sedem moških z mediano starostjo 69.5 let (interval 57–78 let). Trije bolniki so bili predhodno zdravljeni s TACE in/ali RFA, en bolnik je imel predhodno narejeno jetrno resekcijo. Za šest bolnikov je zdravljenje z elektrokemoterapijo predstavljalo primarno zdravljenje. Pri bolniku, ki je imel predhodno opravljeno resekcijo, je elektrokemoterapija predstavljala premostitveno zdravljenje med čakanjem na jetrno transplantacijo. Tehnična izvedba zdravljenja je bila izvedena na podlagi standardnih kirurških postopkov, ki so se uveljavili pri kožnih tumorjih, z določenimi prilagoditvami za zdravljenje jetrnih tumorjev (16, 28). Električne impulze smo dovajali preko elektrod s fiksno postavitvijo za povrhnje ležeče tumorje (9/17 lezij) ali dolge elektrode za globoko ležeče tumorje (8/17 lezij). Dovajanje električnih impulzov je bilo v vseh primerih sinhronizirano z EKG (32). Mediana vrednost velikosti zdravljenih



Slika 1. HCC pred in po uspešnem zdravljenju z elektrokemoterapijo. A: s puščico je označen tumor pred zdravljenjem. B: 1 mesec po elektrokemoterapiji. C: 4 mesece po elektrokemoterapiji; vidno zmanjšanje volumna zdravljene lezije brez obstrukcije jetrne vene

Figure 1. HCC before and after successful treatment with electrochemotherapy. A: before the treatment B: 1 month after electrochemotherapy. C: Four months after electrochemotherapy, shrinkage of the treated volume is visible (long arrow) whereas the vein remains unobstructed (short arrow)

lezij je bila 24 mm z intervalom 8–41 mm. Elektrokemoterapija je bila možna tudi pri bolnikih s centralno ležečimi lezijami, ki so bile v bližini velikih jetrnih žil (8/17 lezij).

Varnost

Zdravljeni bolniki so bili ASA 2 (2/10) in ASA 3 (8/10), pri nobenem ni prišlo do neželenih stranskih učinkov povezanih z elektrokemoterapijo. Prav tako ni prišlo do intraoperativnih ali pooperativnih zapletov 24 ur po operaciji. Izjemi sta dva bolnika, pri katerih je prišlo do ascitesa zaradi prehodne jetrne okvare. Konzervativno zdravljenje ascitesa je bilo uspešno. Mediani čas odpusta je bil 5,5 dni po operaciji (interval 2–20 dni), bolnike smo naročili na predvidene ambulantne kontrole.

Pri vseh bolnikih smo v obdobju 24 ur po operaciji posneli EKG. Pri nobenem izmed bolnikov ni bilo opaziti novonastalih motenj ritma ali morebitnega poslabšanja predhodno znanih motenj. Nismo opažali znakov ishemije miokarda, novonastalih preddvornih in/ali prekatnih ekstrasistol, spremenjene frekvence srca ali nepravilnih srčnih utripov v povezavi z elektrokemoterapijo. Tudi pri zdravljenju centralno ležečih tumorjev, ki so bili v neposredni bližini velikih jetrnih žil, ni prišlo do neželenih stranskih učinkov.

Učinkovitost

Prva radiološka ocena učinkovitosti elektrokemoterapije je bila opravljena približno en mesec po zdravljenju (mediana 31 dni, interval 23–45 dni), popolni odgovor na zdravljenje je bil ugotovljen pri 15/17 zdravljenih lezij (Tabela 2). Pri ostalih dveh lezijah je prišlo do delnega odgovora, saj je ob sicer nespremenjeni velikosti lezije prišlo do manjšega ojačanja signala po aplikaciji kontrasta.

Drugo radiološko oceno smo opravili 3–6 mesecev po zdravljenju (mediana 194 dni, interval 100–218 dni), ponovno smo ocenjevali vseh 17 lezij. Pri 15/17 lezijah, pri katerih je prišlo po prvi radiološki oceni do popolnega odgovora, ni prišlo do dinamike, še vedno je bil viden popoln odgovor zdravljenja. Pri 2/17 lezijah, pri katerih je prišlo do delnega odgovora, ob ponovni oceni lezij ni prišlo do progressa, še vedno je bil viden delni odgovor. Primer popolnega odgovora zdravljenja je prikazan na sliki (Slika 1).

Zadnja radiološka ocena je bila opravljena 18–37 mesecev po zdravljenju (mediana 26,5 mesecev). Pri eni izmed lezij, ki je bila pri drugi radiološki oceni označena kot stabilna, je prišlo do popolnega odgovora. Ostale lezije so na predhodno radiološko oceno ostale nespremenjene. Do popolnega odgovora je prišlo pri 90 % bolnikov (9/10).

RAZPRAVA

Z opravljeno raziskavo smo potrdili izvedljivost, varnost in učinkovitost elektrokemoterapije pri zdravljenju HCC. Pri nobenem bolniku ni prišlo do neželenih stranskih učinkov zdravljenja ali do večjih pooperativnih zapletov, niti pri bolnikih z globoko ležečimi tumorji. Pri zdravljenju je prišlo do popolnega odgovora pri 94 % lezij (16/17) in pri 90 % bolnikov.

Izvedljivost in varnost elektrokemoterapije sta že bili potrjeni v raziskavi o zdravljenju jetrnih zasevkov pri raku debelega črevesa in danke. Učinkovitost v omenjeni raziskavi je bila 85 %, do popolnega odgovora je prišlo pri 29 metastazah pri skupno 16 bolnikih, kar je primerljivo z našim rezultatom (88 %) (15). Tehnično se je elektrokemoterapija v primerih, ko druge ablacijske tehnike niso bile indicirane, izkazala kot možna in varna oblika zdravljenja, kar potrjuje raziskava o zdravljenju jetrnih zasevkov, nekatere druge raziskave (14) in tudi naša. Način izvedbe elektrokemoterapije je prilagojen zdravljenju globoko ležečih tumorjev z uporabo dolgih igelnih elektrod, ki so postavljene individualno okrog in centralno v tumor. Namestitvev elektrod se izvaja ultrazvočno vodeno v skladu s predoperativnim načrtom postavitve (15), ki smo ga izdelali za globoko ležeče tumorje, tumorje večje od 3 cm in za tiste tumorje, ki so bili v neposredni bližini velikih žil (34, 35). Tako prejšnje kot tudi naša raziskava potrjujejo, da je tovrsten tehnični pristop izvedljiv in varen, hkrati zagotavlja dober odgovor na zdravljenje pri večini tumorjev.

V naši raziskavi so bili vključeni ne samo bolniki s predhodno neuspešno zdravljenimi tumorji, temveč tudi bolniki, pri katerih s standardnimi oblikami zdravljenja ne bi mogli doseči ozdravitve. Pri enem bolniku je elektrokemoterapija predstavljala premoštitveno zdravljenje do jetrne transplantacije. Pri dveh bolnikih je prišlo do pooperativnih zapletov in sicer do prehodne jetrne okvare z ascitesom. Glede na to, da so bili nekateri bolniki vključeni v raziskavo, ker zaradi slabše telesne zmogljivosti druge oblike zdravljenja niso bile možne, je elektrokemoterapija

primerna in učinkovita oblika zdravljenja takšnih bolnikov. Elektrokemoterapijo torej lahko smatramo kot zdravljenje, ki omogoča popolno ozdravitev, vendar je za potrditev te trditve potrebna druga faza klinične raziskave na večji skupini bolnikov.

Omejitev te metode je velikost tumorjev, saj se zdi, da je pri večjih tumorjih odgovor na zdravljenje slabši. Že druge raziskave so ugotovljale, da pri tumorjih večjih od 3 cm redko pride do popolnega odgovora na zdravljenje (36, 37). V naši študiji smo elektrokemoterapijo nadgradili z natančnim predoperativnim načrtom za optimalno postavitev elektrod, ki bi omogočala učinkovito elektroporacijo celotnega tumorja. To je vsekakor pripomoglo k boljši elektroporaciji lezij večjih od 3 cm, ampak dobrega načina za preverjanja pokritosti tumorja z elektroporacijo še vedno ni. To bi lahko preverjali bodisi z ultrazvokom, kar se je že poskušalo pri IRE in elektrokemoterapiji, ali z razvojem ustreznih MR orodij, kar je trenutno še v razvoju (38–40).

Zdravljenje HCC je bilo učinkovito že z IRE, kjer so ugotavljali podobno uspešnost in omejitve zdravljenja (41). Z IRE pride do uničenja tumorja samo na podlagi elektroporacije brez uporabe zdravila, kar naredimo pri elektrokemoterapiji (42, 43). Prednosti in slabosti obeh pristopov so stvar razprave, medtem ko je glavna razlika v mehanizmu delovanja jasna. IRE ima hiter in predvsem ablacijski učinek delovanja (42), elektrokemoterapija pa deluje protitumorsko predvsem s citotoksičnim zdravilom (npr. bleomicin), ki vodi tumorske celice v apoptozo. Tumorske celice se uničujejo počasi in brez hitrega nastanka tumorske nekroze (44, 45). To se zdi prednost elektrokemoterapije v primerjavi z IRE. O možnostih kombiniranega zdravljenja se je že razmišljalo, kar bi lahko omogočalo učinkovitejše zdravljenje tumorjev z večjim volumnom (46, 47).

Tehnična prednost IRE je možnost perkutane izvedbe, vendar je tudi perkutana izvedba elektrokemoterapije za zdravljenje tumorskega tromba v velikih jetrnih žilah že bila opisana (48). Perkutana postavitev elektrod bi sicer potrebovala tehnološke

izboljšave z možnostjo navigacije pri vstavljanju elektrod (18–20). Ko bo prišlo do omenjenih izboljšav, bo možno učinkovito izvajati elektrokemoterapijo in IRE na primerljivih skupinah bolnikov.

Prednost metod kot sta IRE in elektrokemoterapija, ki temeljijo na principu elektroporacije, je nedvomno ta, da gre za metode brez ustvarjanja toplote in je zato njihova uporaba v bližini velikih žil še vedno možna, RFA pa v takšnih primerih ni indicirana. Varnost in učinkovitost elektrokemoterapije in IRE v takih primerih je že bila prikazana (49). Poleg tega je ta raziskava pokazala, da je tudi pri tumorjih večjih od 3 cm, ki so bili ob velikih žilah, prišlo do popolnega odgovora. To dodatno potrjuje predhodna opažanja pri zdravljenju jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke (14, 15, 50).

Kljub vsemu ima naša raziskava določene omejitve. Opravljena je bila le na majhni skupini bolnikov (10 bolnikov), zato je presojanje za postavljanje jasnih zaključkov o učinkovitosti elektrokemoterapije. So pa rezultati vzpodbudni za izpeljavo klinične raziskave druge faze.

Gre za prvo prospektivno raziskavo, ki je pokazala izvedljivost in varnost ter hkrati zagotavlja prve dokaze o visoki učinkovitosti elektrokemoterapije pri zdravljenju HCC. Elektrokemoterapija bi lahko bila primerna pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo zaradi jetrne ciroze in/ali pri lezijah, pri katerih bi samo operacija z velikim tveganjem za zaplete lahko ponudila možnost popolne ozdravitve.

Literatura

1. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379(9822):1245e55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61347-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61347-0).
2. Shariff MI, Cox IJ, Gomaa AI, Khan SA, Gedroyc W, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3(4):353e67. <https://doi.org/10.2147/HMER.S16316>.
3. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9:191e211. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2014.09.001>.
4. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso MC, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29(1):62e7. <https://doi.org/10.1002/hep.510290145>.
5. European Association For The Study Of The Liver. EASLeORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56(4):908e43. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>.
6. Figueras J, Jaurieta E, Valls C, Ramos R, Serrano T, Rafecas A, et al. Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy. *J Am Coll Surg* 2000;190(5):580e7. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(00\)00251-9](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(00)00251-9).
7. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002;8(10):873e83. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.34923>.
8. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42(5):1208e36. <https://doi.org/10.1002/hep.20933>.
9. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49(2):453e9. <https://doi.org/10.1002/hep.22648>.
10. Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Obi S, Sato S, Tateishi R, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 2006;43(5):1101e8. <https://doi.org/10.1002/hep.21164>.
11. Cabibbo G, Craxè A. Hepatocellular cancer: optimal strategies for screening and surveillance. *Dig Dis* 2009;27(2):142e7. <https://doi.org/10.1159/000218346>.
12. Bertino G, Sersa G, De Terlizzi F, Occhini A, Plaschke CC, Groselj A, et al. European research on electrochemotherapy in head and neck cancer (EURECA) project: results of the treatment of skin cancer. *Eur J Cancer* 2016;63:41e52. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.001>.
13. Scheffer HJ, Nielsen K, De Jong MC, Tilborg AJM, Vieveen JM, Bouwman RA, et al. Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in the clinical setting: a systematic review of safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(10):997e1011. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.01.028>.
14. Coletti L, Battaglia V, De Simone P, Turturici L, Bartolozzi C, Filippini F. Safety and feasibility of electrochemotherapy in patients with unresectable colorectal liver metastases: a pilot study. *Int J Surg* 2017;44:26e32. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.06.033>.

15. Edhemovic I, Breclj E, Gasljevic G, Music MMarolt, Gorjup V, Mali B, et al. Intraoperative electrochemotherapy of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2014;110(3):320e7. <https://doi.org/10.1002/jso.23625>.
16. Mir LM, Gehl J, Sersa G, Collins CG, Garbay JR, Billard V, et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *Eur J Cancer Suppl* 2006;14e25. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2006.08.003>.
17. Edhemovic I, Gadzijev EM, Breclj E, Miklavcic D, Kos B, Zupanic A, et al. Electrochemotherapy: a new technological approach in treatment of metastases in the liver. *Technol Cancer Res Treat* 2011;10(5):475e85. <https://doi.org/10.1109/TNB.2011.2128340>.
18. Groselj A, Kos B, Cemazar M, Urbancic J, Kragelj G, Bosnjak M, et al. Coupling treatment planning with navigation system: a new technological approach in treatment of head and neck tumors by electrochemotherapy. *Biomed Eng Online* 2015;14(Suppl 3):S2. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-14-S3-S2>.
19. Beyer LP, Pregler B, Michalik K, Niessen C, Dollinger M, Müller M, et al. Evaluation of a robotic system for irreversible electroporation (IRE) of malignant liver tumors: initial results. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2017;12(5):803e9. <https://doi.org/10.1007/s11548-016-1485-1>.
20. Beyer LP, Pregler B, Nießen C, Schicho A, Haimerl M, Jung EM, et al. Stereotactically- navigated percutaneous Irreversible Electroporation (IRE) compared to conventional IRE: a prospective trial. *PeerJ* 2016;4:e2277. <https://doi.org/10.7717/peerj.2277>.
21. Weng Z, Ertle J, Zheng S, Lauenstein T, Mueller S, Bockisch A, et al. Choi criteria are superior in evaluating tumor response in patients treated with transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2013;6: 1707e12. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1612>.
22. Marty M, Sersa G, Garbay JR, Gehl J, Collins CG, Snoj M, et al. Electrochemotherapy: an easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *Eur J Cancer Suppl* 2006;4(11): 3e13. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2006.08.002>.
23. Campana LG, Clover AJP, Valpione S, Quaglino P, Gehl J, Kunte C, et al. Recommendations for improving the quality of reporting clinical electrochemotherapy studies based on qualitative systematic review. *Radiol Oncol* 2016;1e13. <https://doi.org/10.1515/raon-2016-0006>.
24. McGahan JP, Bishop J, Webb J, Howell L, Torok N, Lamba R, et al. Role of FNA and core biopsy of primary and metastatic liver disease. *Int J Hepatol* 2013;2013:174103. <https://doi.org/10.1155/2013/174103>.
25. Saraswat VA, Pandey G, Shetty S. Treatment algorithms for managing hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(3):80e9. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.05.004>.
26. Komorizono Y, Oketani M, Sako K, Yamasaki N, Shibatou T, Maeda M, et al. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 2003;97(5):1253e62. <https://doi.org/10.1002/cncr.11168>.
27. Llovet J, Vilana R, Brú C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33(5):1124e9. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24233>.
28. Miklavcic D, Sersa G, Breclj E, Gehl J, Soden D, Bianchi G, et al. Electrochemotherapy: technological advancements for efficient electroporation-based treatment of internal tumors. *Med Biol Eng Comput* 2012;50(12): 1213e25. <https://doi.org/10.1007/s11517-012-0991-8>.
29. Sersa G, Miklavcic D, Cemazar M, Rudolf Z, Pucihar G, Snoj M. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(2):232e40. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.05.016>.
30. Marcan M, Pavliha D, Kos B, Forjanic T, Miklavcic D. Web-based tool for visualization of electric field distribution in deep-seated body structures and planning of electroporation-based treatments. *Biomed Eng Online* 2015;14(Suppl 3):S4. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-14-S3-S4>.
31. Zupanic A, Kos B, Miklavcic D. Treatment planning of electroporation-based medical interventions: electrochemotherapy, gene electrotransfer and irreversible electroporation. *Phys Med Biol* 2012;57(17):5425e40. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/17/5425>.
32. Mali B, Gorjup V, Edhemovic I, Breclj E, Cemazar M, Sersa G, et al. Electrochemotherapy of colorectal liver metastases: an observational study of its effects on the electrocardiogram. *Biomed Eng Online* 2015;S5. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-14-S3-S5>.
33. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2017; 1e68. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>.
34. Pavliha D, Kos B, Marcan M, Zupanic A, Sersa G, Miklavcic D. Planning of electroporation-based treatments using web-based treatment-planning software. *J Membr Biol* 2013;246(11):833e42. <https://doi.org/10.1007/s00232-013-9567-2>.
35. Marcan M, Kos B, Miklavcic D. Effect of blood vessel segmentation on the outcome of electroporation-based treatments of liver tumors. *PLoS One* 2015;10(5), e0125591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125591>.
36. Zeng J, Liu G, Li Z, Yang Y, Fang G, Li R, et al. The safety and efficacy of irreversible electroporation for large hepatocellular carcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 2017;16(1):120e4. <https://doi.org/10.1177/1533034616676445>.
37. Mali B, Miklavcic D, Campana LG, Cemazar M, Sersa G, Snoj M, et al. Tumor size and effectiveness of electrochemotherapy. *Radiol Oncol* 2013;47(1): 32e41. <https://doi.org/10.2478/raon-2013-0002>.
38. Bhutiani N, Doughtie CA, Martin RCG. Ultrasound validation of mathematically modeled irreversible electroporation ablation areas. *Surgery* 2016; 159(4):1032e40. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.10.030>.

39. Sersa I, Kranjc M, Miklavcic D. Current density imaging sequence for monitoring current distribution during delivery of electric pulses in irreversible electroporation. *Biomed Eng Online* 2015;14(Suppl 3):1e12. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-14-S3-S6>.
40. Kranjc M, Kranjc S, Bajd F, Sersa G, Sersa I, Miklavcic D. Predicting irreversible electroporation-induced tissue damage by means of magnetic resonance electrical impedance tomography. *Sci Rep* 2017;7(1):10323. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10846-5>.
41. Zimmerman A, Grand D, Charpentier KP. Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma : patient selection and perspectives. *J Hepatocell Carcinoma* 2017;4:49e58. <https://doi.org/10.2147/JHC.S129063>.
42. Miklavcic D, Davalos RV. Electrochemotherapy (ECT) and irreversible electroporation (IRE) -advanced techniques for treating deep-seated tumors based on electroporation. *Biomed Eng Online* 2015;14(Suppl 3):11. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-14-S3-11>.
43. Thomson KR, Kavnoudias H, Li REN. Introduction to irreversible electroporation d principles and techniques. *Tech Vasc Interv Radiol* 2015;18(3): 128e34. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2015.06.002>.
44. Yarmush ML, Golberg A, Sersa G, Kotnik T, Miklavcic D. Electroporation-based technologies for medicine : principles, applications, and challenges. *Annu Rev Biomed Eng* 2014;16:295e320. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071813-104622>.
45. Gasljevic G, Edhemovic I, Cemazar M, Breclj E, Gadzijev EM, Marolt Music M, et al. Histopathological findings in colorectal liver metastases after electrochemotherapy. *PLoS One* 2017;12(7), e0180709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180709>.
46. Klein N, Zapf S, Gunther E, Stehling M. Treatment of lymph node metastases from gastric cancer with a combination of irreversible electroporation and electrochemotherapy: a case report. *Clin Case Reports* 2017;5(8):1389e94. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1079>.
47. Neal RE, Rossmeisl JH, D'Alfonso V, Robertson JL, Garcia PA, Elankumaran S, et al. In vitro and numerical support for combinatorial irreversible electroporation and electrochemotherapy glioma treatment. *Ann Biomed Eng* 2014;42(3):475e87. <https://doi.org/10.1007/s10439-013-0923-2>.
48. Tarantino L, Busto G, Nasto A, Fristachi R, Cacace L, Talamo M, et al. Percutaneous electrochemotherapy in the treatment of portal vein tumor thrombosis at hepatic hilum in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a feasibility study. *World J Gastroenterol* 2017;23(5):906e18. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i5.906>.
49. Cannon R, Ellis S, Hayes D, Narayanan G, Martin RCG. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol* 2013;107(5):544e9. <https://doi.org/10.1002/jso.23280>.
50. Edhemovic I, Breclj E, Ivanecz A, Gasljevic G, Marolt Music M, Jarm T, et al. Electrochemotherapy of colorectal liver metastases e trial update. In: Jarm T, Kramar P, editors. 1st world congress on electroporation and pulsed electric fields in Biology, Medicine and Food & Environmental Technologies. IFMBE Proceedings, vol. 53. Singapore: Springer; 2016.