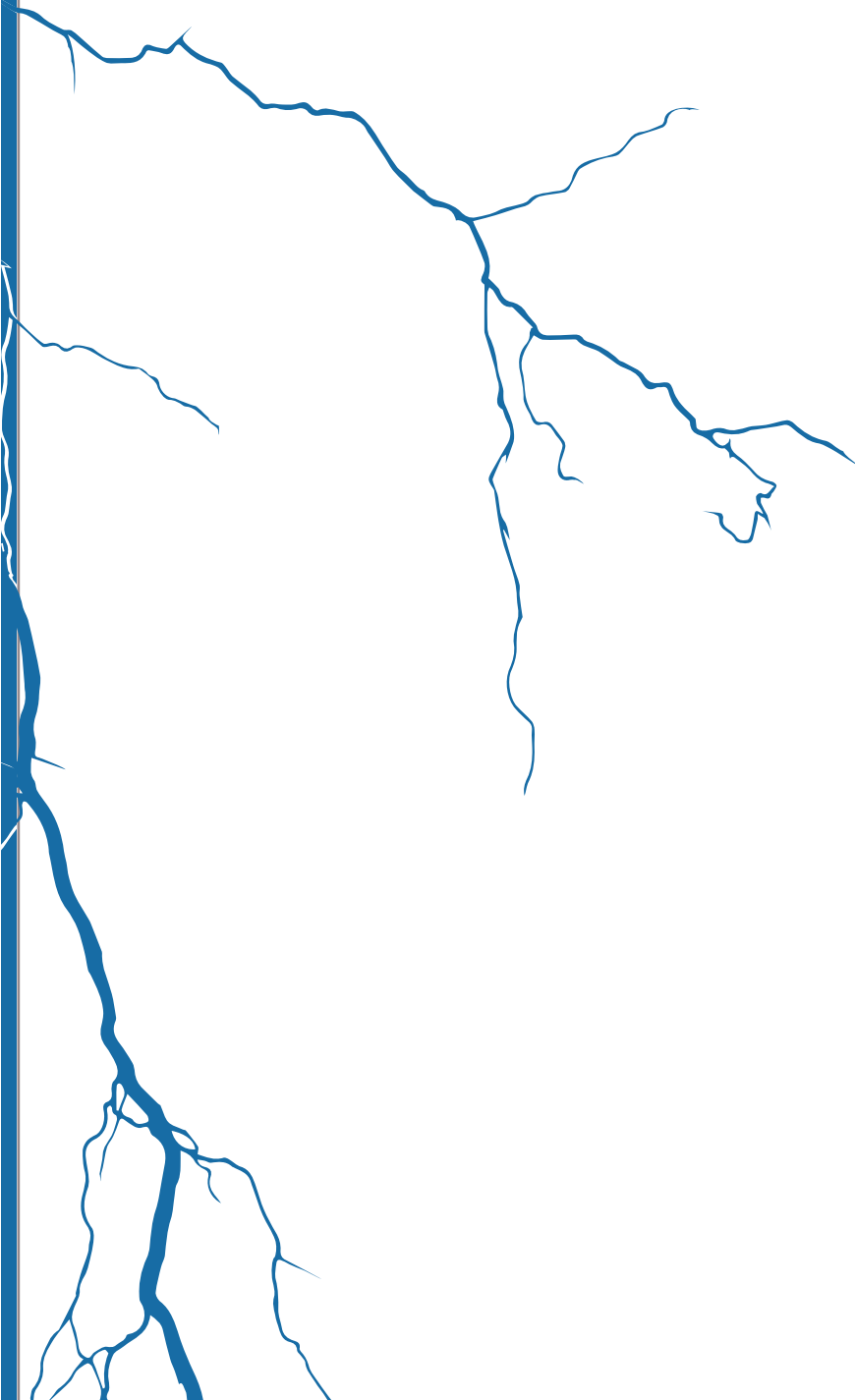


Samenvatting





an oudsher berust de behandeling van kanker op drie pijlers: chirurgie, chemotherapie en radiotherapie. Bij chirurgische resectie wordt de tumor in het algemeen in zijn geheel verwijderd, met als doel genezing. Radiotherapie, ofwel het lokaal bestralen van de tumor, wordt vaak gebruikt in aanvulling op chirurgie om kwaadaardige cellen die zijn achtergebleven op de rand van het snijvlak, te vernietigen. In sommige gevallen kan bestraling op zichzelf ook curatief zijn. In tegenstelling tot chirurgie en radiotherapie valt chemotherapie kankercellen door het hele lichaam aan. Hierbij wordt de ziekte vaak lange tijd tot stilstand gebracht, ook wel 'remissie' genaamd. Echter, na verloop van tijd worden kankercellen resistent voor chemotherapie en komt de ziekte terug. De drie pijlers worden vaak op verschillende momenten ingezet, al dan niet gecombineerd waarbij ze een synergistisch effect kunnen hebben. Lange tijd vormden zij het wapenarsenaal van de kankergeneeskunde. Ondanks dat de kankeroverleving de afgelopen decennia enorm verbeterd is, bleek genezing voor veel tumoren echter in veel gevallen nog een illusie. Bepaalde tumoren kunnen voor de chirurg niet toegankelijk zijn omdat ze zich anatomisch op een onbereikbare of te gevaarlijke plek bevinden. Bovendien zijn niet alle tumoren gevoelig genoeg voor radiotherapie, of richt radiotherapie teveel schade aan aan het omliggende weefsel.

De laatste jaren is er aan het behandelarsenaal binnen de kankergeneeskunde een vierde pijler toegevoegd; de beeldgestuurde tumorablatie. Hierbij kan de radioloog, door gebruik te maken van beeldvorming, de tumor bereiken op plaatsen die voor de chirurg ontoegankelijk zijn. De meest gebruikte techniek die daarbij ingezet wordt is thermische ablatie met radiofrequente ablatie (RFA) of microwave ablatie (MWA). Hierbij worden met behulp van CT of echografie door de huid heen (percutaan) of tijdens een operatie naalden in de tumor geplaatst, waarna deze verhit worden en de tumor in zijn geheel verbrand wordt. De techniek van de thermische ablatie heeft in korte tijd veel ontwikkelingen en verbeteringen doorgemaakt en wordt tegenwoordig als volwaardige medespeler beschouwd in de strijd tegen kanker; verwijzingen van oncologen, chirurgen en radiotherapeuten zijn tegenwoordig aan de orde van de dag. Thermische ablatie met RFA en MWA valt momenteel binnen de standaardbehandeling van veel tumoren, wat heeft geresulteerd in verbeterde overleving voor onder andere hepatocellulair carcinoom, colorectale levermetastasen (CRLM) en niercelcarcinoom.^{1,2} Echter, ook ondanks deze ontwikkelingen bevinden sommige tumoren zich anatomisch op zo'n moeilijke plek, dat ook thermische ablatie ongeschikt is. Wanneer een tumor zich vlakbij bloedvaten, galwegen of zenuwen bevindt, is thermische ablatie een contra-indicatie: door de hitte kan het bloedvat opstollen, schroeit de galweg dicht en wordt de zenuw permanent beschadigd waardoor deze zijn functie niet meer kan uitoefenen. Een groter bloedvat voert de hitte juist weg, waardoor de temperatuur rondom het bloedvat onvoldoende kan stijgen en er vitale tumorcellen achterblijven (het zogenaamde 'heat-sink effect'). Om deze reden blijft genezing voor veel patiënten met tumoren die zich vlakbij deze kwetsbare structuren bevinden, onhaalbaar.

In reactie op de tekortkomingen van thermische ablatie is de afgelopen jaren een nieuwe ablatietechniek ontwikkeld, die niet op warmte berust: irreversibele elektroporatie (IRE). Irreversibele elektroporatie gebruikt elektrische energie om celdood te genereren. Door de toediening van hoog-voltage, laag-frequente elektrische pulsen, toegediend via elektrodenparen die rondom de tumor geplaatst zijn, wordt de bestaande membraanpotentiaal van cellen verstoord. Hierdoor ontstaan kleine gaatjes of poriën in de celmembran –

elektroporatie -, waardoor de cel zijn homeostatische eigenschappen verliest en doodgaat.³⁻⁶

Preklinische studies hebben aangetoond dat IRE vooral de levende cellen in het ablatiegebied aantast, maar dat de extracellulaire matrix (de bindweefselmatrix waar de cellen zich in bevinden en waaraan het weefsel haar structuur en stevigheid ontleent) grotendeels gespaard blijft tijdens IRE.⁷⁻⁹ Door de preservatie van dit anatomische raamwerk blijven ook de wanden van bloedvaten en galwegen gespaard tijdens IRE, waardoor veilig geableerd kan worden rondom deze kwetsbare structuren.^{10, 11} Nadat het behoud van de extracellulaire matrix in dierstudies was aangetoond, werd IRE voor het eerst klinisch ingezet. Het eerste artikel over de klinische toepassing van IRE werd in 2011 gepubliceerd door Thomson et al, waarin IRE werd verricht bij 38 patiënten met 96 niet-resectabele en niet-thermisch ableerbare tumoren in de lever, nier en long, met in het algemeen goede resultaten.¹² Hierna startten interventieradiologen over de hele wereld met de IRE behandeling voor lever-, pancreas-, nier- en longtumoren. Terwijl IRE in toenemende mate in de kliniek toegepast werd, werd het pulsprotocol aangepast en werd agressiever behandeld, waarbij het voltage en het aantal pulsen verhoogd werden. Hoewel met de preklinische protocollen celdood werd gegenereerd zonder dat daarbij een significante hoeveelheid warmte vrijkwam, bleek dat met deze agressievere, hoog-energetische ablatieregimes wel degelijk een aanzienlijke hoeveelheid hitte vrijkwam als secundair effect. Deze warmte is potentieel schadelijk voor de omliggende kwetsbare structuren zoals bloedvaten en galwegen.^{4,9,13-15} Aangezien de ratio voor de klinische toepassing van IRE grotendeels gebaseerd is op het non-thermische mechanisme van celdood, is karakterisatie en kwantificatie van de thermische effecten van IRE essentieel om zowel veilige als effectieve ablatie te kunnen garanderen.

Het doel van dit proefschrift was tweeledig: in het eerste – preklinische – deel wilden we een beter begrip krijgen van de secundaire warmte die vrijkomt tijdens IRE, waarbij verschillende klinische ablatieprotocollen en scenario's zijn nagebootst, zoals een variabel voltage, pulslenkte en elektrodenafstand en de aanwezigheid van een metalen stent. Het tweede – klinische – deel omvat de resultaten van de klinische studies die we hebben uitgevoerd: de COLDFIRE-1 studie voor colorectale levermetastasen, de PANFIRE-studie voor lokaal irresectabel pancreascarcinoom en huidige 'niche indicaties' zoals locoregionale tumorrecidieven in het kleine bekken en perihilaire cholangiocarcinoom.

Hoofdstuk 1: de huidige positie van IRE

Het eerste hoofdstuk (**hoofdstuk 1.2**) geeft een overzicht van het huidige bewijs voor IRE in de klinische setting. We verrichtten een systematische review waarin alle bestaande literatuur over de klinische toepassing van IRE werd geïncludeerd. Alle gegevens over de veiligheid en effectiviteit werden verzameld. Om de veiligheid te onderzoeken, werden alle gerapporteerde complicaties genoteerd. Voor het bepalen van de oncologische effectiviteit werd de respons van de tumor aan de hand van beeldvorming vanaf 3 maanden na de behandeling geëvalueerd. Het literatuuronderzoek resulteerde in zestien studies, waarin bij 221 patiënten in totaal 325 tumoren werden behandeld in de lever (n = 129), pancreas (n = 69), nier (n = 14), long (n = 6), kleine bekken (n = 1) en lymfeklier (n = 2) tussen augustus 2010 en november 2013. Er traden geen ernstige complicaties op tijdens de IRE-procedure. Na de IRE-behandeling traden er in de lever alleen milde complicaties op, maar drie patiënten ontwikkelden een ernstige complicatie na IRE van het pancreas. Met betrekking tot de

effectiviteit waren 67% - 100% van de levertumoren volledig vernietigd 3 maanden na de IRE-behandeling en dit percentage was nog hoger voor tumoren <3 cm (93% - 100%). IRE van het pancreas was ook veelbelovend: in combinatie met chirurgie leidde het tot langere overleving in vergelijking tot de controlegroep (20 versus 13 maanden) en significante vermindering van pijnklachten. Percutane IRE van het pancreas suggereerde ook een overlevingsvoordeel. Echter, we constateerden ook dat de huidige literatuur over de klinische toepassing van IRE onderhevig is aan belangrijke beperkingen zoals het retrospectieve karakter van de meeste studies, het gebrek aan een goede controlegroep, kleine patiëntenaantallen en een in het algemeen korte follow-up periode. We benadrukten derhalve dat de bewijskracht van de beschikbare studies nog altijd erg laag is. Desalniettemin concludeerden we dat ondanks deze beperkingen de eerste klinische resultaten van IRE met betrekking tot veiligheid en vroege effectiviteit veelbelovend zijn, vooral gezien het feit dat het merendeel van de patiënten al veel behandelingen achter de rug had en IRE verricht werd als 'laatste redmiddel'.

Hoofdstuk 2: preklinische studies

Karakterisatie en kwantificatie van het thermische effect tijdens IRE is essentieel om een veilige maar effectieve ablatie te kunnen garanderen. Wij voerden een studie uit waarin we de ontwikkeling en distributie van thermische energie tijdens IRE konden visualiseren door gebruik te maken van een infraroodcamera ([hoofdstuk 2.1](#)). Hiermee onderzochten we de invloed op de warmteontwikkeling van verschillende ablatie-parameters: voltage (500-2500 V/cm), pulslengte (50-90 μ sec), actieve tiplengte (5-25 mm), elektrodenafstand (5-30 mm) en continue versus sequentiële pulstoediening. IRE werd toegediend via elektroden die precies onder het oppervlak geplaatst waren van een transparante polyacrylamide gel, met in essentie dezelfde elektrische en thermische geleidingseigenschappen als biologisch weefsel. De oppervlaktetemperatuur van het nagebootste weefsel werd gemeten met een infraroodcamera. Een temperatuurgradiënt aan de tip van de elektroden ontwikkelde zich direct vanaf de eerste puls en breidde zich geleidelijk uit naar het gebied tussen de twee elektroden. De

temperatuur nam toe met toenemend voltage (ΔT 2.5 – 40.4 °C), pulslengte (ΔT 5.3 – 9.8 °C), actieve tiplengte (ΔT 5.9 – 17.6 °C) en elektrodenafstand (ΔT 7.6 – 21.5

“IRE produceert een substantiële hoeveelheid warmte die toeneemt met hogere energietoediening. Door de elektrische pulsen sequentieel toe te dienen wordt de temperatuurstijging beheerst, hetgeen de veiligheid van de behandeling mogelijk ten goede komt”

°C). Continue pulstoediening resulteerde in een temperatuurstijging van bijna 12 °C, maar wanneer de pulsen sequentieel toegediend werden daalde de temperatuur tijdens elke pauze, wat resulteerde in een significante verlaging van de ΔT .

Patiënten met centrale levertumoren of met lokaal irresectabel pancreascarcinoom (LAPC) ontwikkelen vaak galwegobstructie waarbij de tumor de galweg dichtdrukt, waardoor ze geelzucht krijgen. In veel gevallen wordt dit verholpen door een metalen stent in de galweg te plaatsen, waardoor de obstructie wordt opgeheven. In [hoofdstuk 2.2](#) onderzochten we het effect van een metalen stent op de warmteontwikkeling. We verrichtten IRE met en zonder metalen stent tussen de twee elektroden, waarbij we gebruik maakten van dezelfde

opstelling als in hoofdstuk 2.1. Ook plaatsten we een stent in vivo in de lever van een varken. De temperatuur maten we met een infraroodcamera en met fiberoptische probes. We constateerden dat er geen actieve opwarming van de stent plaatsvond, maar dat de

“Een metalen stent resulteert in een incomplete ablatie waarbij een kleine ring van vitaal weefsel direct rondom de stent blijft bestaan”

aanwezigheid van een stent tussen de elektroden een hogere mediane temperatuur nabij de elektroden zelf veroorzaakte (23.2 vs 13.3 °C; $p = 0.021$). In vivo weefselonderzoek toonde een rand van vitaal weefsel direct rondom de stent, terwijl ablatie zonder stent resulteerde in

volledige avitaliteit van het weefsel. Deze bevindingen pleiten voor de plaatsing van een plastic biliare endoprothese in plaats van een metalen stent, en - indien reeds in situ - verwijdering van een metalen galwegstent voorafgaand aan de IRE-procedure, zo mogelijk.

Hoofdstuk 3: anesthesiologie

De toediening van meerdere cycli van korte, 3000 Volt elektrische pulsen om tumorcellen te vernietigen, is een uitdaging voor de anesthesist en zijn team. Door respectievelijk stimulatie van hart-, spier- en zenuwweefsel zijn potentiële complicaties van IRE de inductie van hartritmestoornissen, ernstige spiersamentrekkingen en een epileptisch insult. Om ernstige spiercontracties te voorkomen moet IRE altijd verricht worden onder algehele anesthesie met volledige spierverslapping; om hartritmestoornissen te voorkomen moeten de pulsen gesynchroniseerd worden met de absolute refractaire periode van de hartcyclus met behulp van R-top detectie. **Hoofdstuk 3.1** beschrijft onze initiële ervaring met IRE vanuit het perspectief van de anesthesioloog. In deze prospectieve studie ondergingen 28 patiënten 30 IRE-procedures van tumoren in de lever, pancreas, nieren en kleine bekken. Gedurende de pulstoediening stegen zowel de systolische (~40 mmHg) als de diastolische bloeddruk (~19 mmHg) significant. Twee patiënten ontwikkelden een benigne, tijdelijke hartritmestoornis, welke direct na het stoppen van de pulstoediening spontaan herstelden. Spiercontracties waren zwak en goed onder controle te houden met adequate toediening van de spierverslapper rocuronium. Een versimpeld EEG toonde aan dat er geen reactieve cerebrale activiteit optrad tijdens het toedienen van de pulsen, een gegeven waaruit we concludeerden dat de absolute contra-indicatie voor epilepsie waarschijnlijk ongegrond is.

“Ook patiënten met epilepsie kunnen veilig behandeld worden met IRE”

Hoofdstuk 4: de lever

Preklinische studies hebben aangetoond dat IRE alleen de cellen in het ablatiegebied aantast, maar dat de tussenliggende extracellulaire matrix intact blijft. Hierdoor kunnen tumoren vlakbij of rondom vasculaire en biliare structuren veilig geableerd worden. Echter, volledige celdood door IRE toegepast op mensen was nog nooit aangetoond en het precieze mechanisme waarop celdood intreedt is nog grotendeels onduidelijk. In **hoofdstuk 4.1** worden de resultaten van de COLDFIRE-1 ablate-en-resect studie (trial-registratienummer NCT01799044) gepresenteerd, waarin tien patiënten met resectabele

colorectale levermetastasen met IRE werden behandeld tijdens laparotomie met behulp van intra-operatieve echografie, gevolgd door resectie minimaal een uur later. Behoudens een benigne, spontaan herstellende hartritmestoornis tijdens een van de IRE-procedures traden geen complicaties op. Echografie direct na IRE toonde een scherp begrensde hypoechogene ablatiezone rondom de tumor.

Na de resectie werden de weefselpreparaten gekleurd met TTC-vitaliteitskleuring om de mate van macroscopische celdood te bepalen, en met

“IRE induceert volledige celdood van de tumor terwijl grote bloedvaten en galwegen gespaard blijven”

immunohistochemische kleuringen voor de microscopische evaluatie van het weesel. Volledige avitaliteit van de tumor met TTC werd aangetoond in alle tumoren behalve één, waar nog vitale cellen in de rand waren achtergebleven. Doorkruisende grote portale, arteriële en veneuze takken en galwegen bleven doorgankelijk en intact. De resultaten van de immunohistochemische kleuringen waren heterogener, waarschijnlijk vanwege het korte tijdsinterval van ablatie tot resectie, maar deze bevestigden irreversibele celschade en diffuse apoptose in de tumorvrije marge van alle behandelde tumoren.

Deze ‘proof-of-concept studie’ stimuleerde ons om een grotere studie op te zetten om de veiligheid en effectiviteit van IRE voor irresectabele en niet-thermisch ableerbare CRLM op te zetten. De COLDFIRE-2 studie startte in juni 2014 (trial-registratienummer NCT02082782). In **hoofdstuk 4.2** wordt het studieprotocol gepresenteerd. In deze enkelarms, multicentrische fase II klinische studie worden 29 patiënten met een ¹⁸F-FDG avide CRLM < 3.5 cm prospectief geïncludeerd voor IRE-behandeling van de betreffende laesie. Alle complicaties worden geregistreerd. Follow-up bestaat uit driemaandelijke ¹⁸F-FDG PET-CT en 4-fasen lever CT gedurende het eerste jaar. Effectiviteit is gedefinieerd als het percentage tumoren dat succesvol behandeld is 12 maanden na de IRE-procedure gebaseerd op beide imaging-modaliteiten, tumor marker en histopathologie (indien beschikbaar). Om de nauwkeurigheid van ¹⁸F-FDG PET-CT en 4-fasen lever CT te bepalen zullen twee reviewers, geblindeerd voor de uiteindelijke oncologische uitkomst, beide modaliteiten individueel scoren. De resultaten van de COLDFIRE-2 studie zullen hopelijk een belangrijke bijdrage leveren aan het bewijs dat vereist is om de implementatie van IRE voor centrale levertumoren in de klinische setting mogelijk te maken.

Na de voltooiing van de COLDFIRE-1 en halverwege de COLDFIRE-2 hebben we de ervaring die we tot dusver hadden opgedaan, geëvalueerd. In de review gepresenteerd in **hoofdstuk 4.3** worden de verschillende technische en praktische vraagstukken rondom IRE voor CRLM beschouwd; de indicaties, patiëntvoorbereiding, procedurele stappen en verschillende ‘tricks of the trade’ die gebruikt worden om de veiligheid en effectiviteit rondom de procedure te verbeteren. Een voorbeeld is de optimalisatie van visualisatie van de targetlaesie door gebruik te maken van transkatheter CT hepatische arteriografie. Verder worden de imaging-karakteristieken van de laesie post-IRE met contrast-CT, ¹⁸F-FDG PET-CT en contrast-MRI onder de loep genomen en worden de klinische resultaten van IRE voor CRLM gepresenteerd. De effectiviteit varieert tussen de 55% en 93%, maar is beduidend beter voor tumoren < 3 cm. De huidige effectiviteit is daarmee beduidend slechter dan de effectiviteit van thermische ablatie en chirurgische resectie. We concluderen daarom dat IRE op dit moment uitsluitend ingezet dient te worden voor kleine tumoren die daadwerkelijk ongeschikt zijn voor resectie

of thermische ablatie vanwege nabijheid van de portale triade of veneuze pedikels.

Hoofdstuk 4 sluit met de unieke casus van een 28-jarige patiënte met een 5 cm grote, centraal gelegen hepatocellulair adenoom, die een sterke zwangerschapswens had (**hoofdstuk 4.4**). Vanwege het risico op groei en ruptuur van het adenoom door hormonale veranderingen tijdens zwangerschap, was behandeling van de tumor voorafgaand aan een eventuele zwangerschap geadviseerd. Echter, vanwege de centrale locatie van de tumor was deze ongeschikt voor resectie, thermische ablatie en embolisatie. Percutane, CT-geleide IRE werd verricht zonder complicaties en leidde tot een snelle en indrukwekkende krimp van de tumor. De daaropvolgende zwangerschap verliep opgecompliceerd en patiënte beviel à terme van een gezonde zoon. Deze casus toont aan dat de indicatie voor IRE zich mogelijk kan uitbreiden naar de behandeling van benigne levertumoren die niet veilig op een andere manier behandeld kunnen worden.

Hoofdstuk 5: het pancreas

Pancreaskanker is een van de meest agressieve vormen van kanker, met een 2-jaarsoverleving van minder dan 10%. Ongeveer 30-40% van de patiënten presenteert zich met een chirurgisch niet-resectabele tumor omdat deze nauw betrokken is met of ingroeit in grote abdominale bloedvaten (locally advanced pancreatic carcinoma [LAPC], AJCC stadium III). In **hoofdstuk 5.1** worden de resultaten van de PANFIRE-studie gepresenteerd, waarin de veiligheid en effectiviteit van IRE voor LAPC werd onderzocht (trial-registratienummer NCT0193665). Tussen januari 2014 en juni 2015 werden 25 patiënten met LAPC geïncludeerd. Dertien van de vijftientig hadden van tevoren chemotherapie gekregen (10 folfirinox, 2 gemcitabine, 1 gemcitabine + nab-paclitaxel). Niemand overleed binnen 90 dagen na behandeling. Twaalf milde complicaties (graad I/II) en elf ernstige complicaties (9 graad III; 2 graad IV: ernstige pancreatitis en ernstige bloeding van een duodenumulcus) traden op in 10/25 patiënten. Na een mediane follow-up van 12 maanden (IQR 7-16 maanden) was de mediane event-vrije overleving vanaf IRE 8 maanden (95%CI 4-12); de mediane tijd tot lokale progressie vanaf IRE was 12 maanden (95%CI 8-16). Mediane overall survival was 11 maanden vanaf IRE (95%CI 9-13) en 17 maanden vanaf diagnose (95%CI 10-24). De hoeveelheid complicaties was hoger dan in voorgaande studies, wat deels verklaard wordt door de prospectieve opzet van onze studie ten opzichte van de eerdere retrospectieve studies. De survival-data zijn daarentegen veelbelovend, met name omdat de helft van onze patiënten geen chemotherapie had ontvangen.

“Hoewel de eerste resultaten met betrekking tot de overleving veelbelovend zijn, treden er geregeld ernstige complicaties op na IRE van het pancreas”

De recente intrede van folfirinox en de toevoeging van nab-paclitaxel aan gemcitabine tonen nu een verbeterde overleving in vergelijking tot gemcitabine monotherapie. Wij denken dat de beste strategie voor een langere overleving in LAPC waarschijnlijk gelegen is in de combinatie van het verkrijgen van lokale tumorcontrole door behandeling met ablatie, terwijl tegelijkertijd metastasen onder controle worden gehouden met nieuwe chemotherapeutische middelen. Om onze resultaten te valideren zijn we onlangs gestart met een nieuwe multicenter fase-III studie waarin IRE vergeleken wordt met stereotactische bestraling (SABR) na neoadjuvante folfirinox (de CROSSFIRE-studie, clinicaltrials.gov registratienummer NCT02791503).

Behalve het onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van IRE in de PANFIRE-studie, hebben we de specifieke imaging-karakteristieken van de tumor en de ablatiezone zowel voor als na IRE bestudeerd (**hoofdstuk 5.2**). Dit deden we gedurende een periode van zes maanden waarbij gebruik werd gemaakt van meerfasen contrast-MRI en contrast-CT. Een van de hoofdvragen was of er een correlatie bestaat tussen de verschillen in aankleuring van de ablatiezone na IRE en de ontwikkeling van een lokaal recidief. Een van de bevindingen was dat in alle patiënten na behandeling de 'diffusion weighted imaging' (DWI) b800 signaalintensiteit significant was afgenomen ($p < 0.05$). Tevens toonden zowel contrast-MRI als contrast-CT verlaagde of zelfs afwezige aankleuring van de ablatiezone, omgeven door een typische hyperintense rand op contrast-MRI. In de eerste zes weken na behandeling nam het volume van de ablatiezone toe op beide modaliteiten vanwege oedeem van het behandelde gebied; na drie maanden werd echter een significante volume-afname gezien ($p < 0.05$). Bij de patiënten die uiteindelijk een lokaal recidief ontwikkelden, werd dit voorafgegaan door een DWI b800 hyperintens gebied op de MRI. We concludeerden hieruit dat de DWI b800 na IRE mogelijk gebruikt kan worden om het technisch succes van de behandeling te bepalen en om de behandeluitkomst te voorspellen.

Echter, of focale gebieden waarin de diffusie-restrictie niet is afgenomen na IRE daadwerkelijk een lokaal recidief aanduiden vereist langere follow-up en moet in toekomstige studies verder uitgezocht worden.

"De imagingkarakteristieken van DWI b800 en postcontrast T1-gewogen MRI kunnen mogelijk gebruikt worden om een succesvolle ablatie en vroege lokale recidieven te voorspellen"

Het ontbreken van een spontane anti-tumor immuunrespons in pancreaskanker – wat het agressieve en therapieresistente karakter van de ziekte deels verklaart – wordt waarschijnlijk partieel veroorzaakt door de lokale en systemische immuunsuppressie door eigenschappen van de tumor zelf. In de literatuur zijn er in toenemende mate aanwijzingen dat IRE, naast de inductie van lokale tumordestructie, mogelijk ook een systemische antitumorrespons kan opwekken. Omdat pancreas-IRE leidt tot apoptose en een reductie van de tumormassa, veronderstelden wij dat dit zou kunnen leiden tot een reductie van de tumor-geassocieerde immuunsuppressie en het gelijktijdige vrijkomen van tumorantigenen. In **hoofdstuk 5.3** hebben we deze hypothese getoetst waarbij we de immuunrespons hebben gemeten bij de eerste 10 patiënten die deelnamen aan de PANFIRE-studie. Op baseline, na 2 weken en na 3

"IRE van pancreascarcinoom leidt tot de inductie van een specifieke immuunrespons, die de combinatie van percutane IRE en immunotherapeutische behandelingen stimuleert"

maanden post-IRE werd de frequentie en de activiteit van verschillende lymfocyt- en myeloidensubsets uit het bloed van de patiënten onderzocht met behulp van flowcytometrie. De

systemische T-cel respons werd bepaald aan de hand van twee pancreaskanker-geassocieerde antigenen; mesotheline en Wilms Tumor (WT)-1, na in vitro stimulatie in een IFN- γ Elispot essay. Na IRE trad een tijdelijke afname van systemische regulatoire T-cellen op, met gelijktijdig een toename in geactiveerde CD8+ (effector) T-cellen. Dit geeft aan dat de door pancreascarcinoom onderdrukte immuunrespons tijdelijk opgeheven wordt. Belangrijker, in lijn met de geobserveerde stijging van de CD8+ T-celproliferatie post-IRE, trad 'boosting'

van een pre-existente WT-1 specifieke T-cel respons op in 2/3 patiënten, evenals een de novo inductie van deze reacties in nog twee patiënten. Deze WT-1 T-celrespons hield verband met een langere overleving ($p=0.055$). Hoewel de pilot-studie niet gepowerd was om harde conclusies te trekken, suggereren de resultaten wel degelijk dat IRE een systemische immuunrespons induceert.

Alle behandelingen in de PANFIRE-studie werden verricht via de ventrale benadering. Echter, in een patiënt was deze route te gevaarlijk vanwege prominente collateralen en de nabijheid van het duodenum. Daarom verkozen we bij deze patiënt de dorsale benadering. Het case report in [hoofdstuk 5.4](#) laat zien dat wanneer ventrale plaatsing van elektroden niet mogelijk of gevaarlijk is, als alternatief de dorsale route genomen kan worden.

Hoofdstuk 6: niche-indicaties

Hoewel IRE tot nu toe vooral is toegepast bij pancreaskanker en centraalgelegen lever- en niertumoren, is theoretisch elke tumor die vlakbij kwetsbare structuren ligt potentieel geschikt voor IRE. In hoofdstuk 6 beschrijven we onze klinische ervaringen met IRE voor dergelijke niche-indicaties. Een van deze indicaties is een locoregionaal recidief in het kleine bekken van urogenitale of gastrointestinale herkomst. Vanwege ingroei in of compressie op perifere zenuwen kunnen deze lokale recidieven extreme pijn en neurologische uitval veroorzaken. Studies in varkens hebben laten zien dat na CT-geleide IRE van perifere zenuwen, de architectuur van het endoneurium behouden blijft. Bovendien maakt proliferatie van de Schwann-cellen regeneratie van de axonen mogelijk, met volledig of in ieder geval partieel zenuwfunctieherstel. Met thermische ablatie worden zenuwen altijd permanent beschadigd. In [hoofdstuk 6.1](#) onderzochten we prospectief de veiligheid en effectiviteit van percutane IRE in een cohort van 7 patiënten. Dit betrof patiënten met een lokaal recidief van rectum-, anus- en cervixcarcinoom. De mediane tumorgrootte was 4,5 cm (range 4.1-5.0). Alle tumoren hadden een nauwe betrokkenheid met of vertoonden ingroei in perifere zenuwen

“In tegenstelling tot resultaten uit dierstudies kan permanente zenuwuitval optreden wanneer IRE verricht wordt rondom perifere zenuwen in de klinische setting”

zoals de nervus ischiadicus, plexus sacralis en plexus pudendus. IRE werd bij alle patiënten verricht op palliatieve indicatie met cytoreductie en pijnverlichting als doel. In vijf van de zeven patiënten trad neurologische

uitval op binnen 24 uur na de behandeling (4 motorische uitval been, 1 hypotone blaas). Drie maanden later was de zenuwfunctie partieel hersteld in 2 patiënten, maar in de overige 3 patiënten trad geen verbetering meer op. Na negen maanden hadden drie patiënten progressieve ziekte. Wij concludeerden hieruit dat IRE enig voordeel heeft boven de bestaande behandelmogelijkheden voor tumoren om of nabij zenuwen gelegen, maar dat – in tegenstelling tot dierstudies – permanente zenuwuitval wel degelijk kan optreden.

In [hoofdstuk 6.2](#) beschrijven we de casus van een 74-jarige man die zich presenteerde met een derde recidief van een folliculair schildklier carcinoom in de linker subglottische ruimte na eerdere uitgebreide chirurgische resectie, behandeling met radioactief jodium en externe bestraling. Omdat alle gangbare focale therapieën bij deze uitgebreide voorgeschiedenis uitgeput waren, werd er gekozen voor percutane IRE. De ingreep verliep zonder complicaties.

Zeven maanden later waren er geen tekenen van recidief.

Hoofdstuk 6.3 beschrijft tot slot de casus van een 66-jarige vrouw met een irresectabel stadium IV hilar cholangiocarcinoom. Vanwege galwegobstructie was bij haar eerder een metalen Wallstent in de ductus choledochus geplaatst. Hoewel er weinig bekend is over de redistributie van het elektrisch veld bij IRE rondom een metalen stent, gaf de patiënte de voorkeur aan een IRE-behandeling boven een maximaal conservatieve behandeling met chemotherapie. De behandeling werd uitgevoerd met drie elektrodes aan elke zijde van de stent en verliep succesvol en ongecompliceerd. Na een jaar waren er geen tekenen van lokale progressie of gemetastaseerde ziekte.

Referenties

1. Ruers T, Punt C, van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): Long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J Clin Oncol* 2015; 33.
2. Tanis E, Nordlinger B, Mauer M, et al. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer* 2014; 50: 912–9.
3. Pavlin M, Kanduser M, Rebersek M, et al. Effect of cell electroporation on the conductivity of a cell suspension. *Biophys J* 2005; 88: 4378–90.
4. Davalos R V, Mir LM, Rubinsky B. Tissue Ablation with Irreversible Electroporation. *Ann Biomed Eng* 2005; 33: 223–31.
5. Edd JF, Horowitz L, Davalos R V, Mir LM, Rubinsky B. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006; 53: 1409–15.
6. Lee EW, Wong D, Prikhodko S V, et al. Electron microscopic demonstration and evaluation of irreversible electroporation-induced nanopores on hepatocyte membranes. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23: 107–13.
7. Lee EW, Thai S, Kee ST. Irreversible electroporation: a novel image-guided cancer therapy. *Gut Liver* 2010; 4 Suppl 1: S99–104.
8. Narayanan G, Bhatia S, Echenique A, Suthar R, Barbery K, Yrizarry J. Vessel patency post irreversible electroporation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1523–9.
9. Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: a new ablation modality--clinical implications. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6: 37–48.
10. Maor E, Ivorra A, Leor J, Rubinsky B. The effect of irreversible electroporation on blood vessels. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6: 307–12.
11. Lee YJ, Lu DSK, Osuagwu F, Lassman C. Irreversible Electroporation in Porcine Liver Short- and Long-Term Effect on the Hepatic Veins and Adjacent Tissue. *Invest Radiol* 2012; 47: 671–5.
12. Thomson K, Cheung W, Ellis S, et al. Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 611–21.
13. Miller L, Leor J, Rubinsky B. Cancer cells ablation with irreversible electroporation. *Technol Cancer Res Treat* 2005; 4: 699–705.
14. Edd JF, Horowitz L, Davalos R V, Mir LM, Rubinsky B. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: Irreversible electroporation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006; 53: 1409–15.
15. Al-Sakere B, André F, Bernat C, et al. Tumor ablation with irreversible electroporation. *PLoS One* 2007; 2: e1135.