Ablación por electroporación irreversible, una opción terapéutica para tumores irresecables de páncreas

Irreversible electroporation ablation, a therapeutic option for unresectable tumors of the pancreas

Oscar M. García-Córdova¹, Tania C. Pérez-Morales¹, Francisco J. Rangel-Gómez^{2*} y Asael G. Flores-Mata²

¹Departamento de Radiología Intervencionista y Endovascular, Hospital Regional 1.º de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE); ²Departamento Radiología e Imagen, Hospital Ángeles Mocel. Ciudad de México, México

RESUMEN

El 85% de los adenocarcinomas pancreáticos al momento del diagnóstico presentan una infiltración focalmente avanzada, teniendo como únicas opciones terapéuticas la quimio/radioterapia y la derivación biliar y gástrica. La ablación por electroporación irreversible es una alternativa a estos tratamientos paliativos. La revisión de estudios prospectivos multicéntricos y ensayos clínicos aleatorios demuestran una supervivencia sustancialmente prolongada en pacientes sometidos a este tratamiento. Presentamos dos pacientes con adenocarcinoma pancreático (estadio III), previamente tratados con terapias convencionales, sometidos a electroporación irreversible, los cuales presentaron un aumento en la supervivencia general, al igual que en los estudios con grandes muestras de pacientes.

Palabras clave: Ablación. Electroporación irreversible. Tratamiento paliativo.

ABSTRACT

85% of pancreatic adenocarcinomas at the time of diagnosis have a focally advanced infiltration, with chemo/radio therapy, biliary and gastric bypass as the only therapeutic options. Irreversible electroporation ablation is an alternative to these palliative treatments. The review of prospective multicenter studies and randomized clinical trials demonstrates substantially prolonged survival in patients undergoing this treatment. We present two

Correspondencia:

*Francisco J. Rangel-Gómez

E-mail: drfjrg@gmail.com

1665-2118/© 2020 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recibido: 10-12-2019

Aceptado: 11-03-2020

DOI: 10.24875/ARM.20000222

patients with pancreatic adenocarcinoma (Stage III), previously treated with conventional therapies, undergoing irreversible electroporation, which presented an increase in overall survival as well as in studies with large patient samples.

Key words: Ablation. Irreversible electroporation. Palliative treatment.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma pancreático representa el 95% de los tumores pancreáticos, y en la mayoría de los casos se diagnostica en una etapa tardía. Al momento del diagnóstico, solo el 15% de los pacientes son candidatos a una resección quirúrgica, contra un 85% que tienen una infiltración focal avanzada o enfermedad metastásica avanzada, que los deja fuera de la resección tumoral, y tienen como única opción terapéutica la combinación de quimioterapia paliativa, cirugía de derivación biliar y gástrica y/o radioterapia¹.

Por otro lado, la ablación tumoral como alternativa menos invasiva para el tratamiento de tumores localizados de abdomen ha ido en aumento en los últimos años, existiendo diferentes modalidades de ablación, como lo son la ablación por radiofrecuencia, la ablación por microondas y la crioablación. Estas modalidades, al depender del uso de energía térmica para producir la muerte celular, tienen como inconveniente la muerte y/o lesión del tejido sano circundante (vasos sanguíneos, conductos linfáticos, conductos biliares, etc.), y requieren de consideraciones especiales para la dispersión de la energía con la intención de disminuir estos efectos adversos. Por este motivo y tomando en consideración la ubicación retroperitoneal de la glándula

pancreática y sus relaciones anatómicas (vena cava, vena mesentérica, vena porta etc.), la ablación térmica y cualquiera de sus modalidades presenta limitaciones terapéuticas en pacientes con lesiones tumorales de páncreas^{1,2}.

En la actualidad, la electroporación irreversible es una nueva modalidad de ablación no térmica, la cual utiliza energía eléctrica controlada para inducir la muerte celular, teniendo como principales beneficios la preservación de la matriz extracelular normal de vasos y estructuras circundantes. En comparación con las modalidades de ablación térmica, la electroporación irreversible no requiere de consideraciones significativas para la dispersión de energía o disipación de calor, con lo que se reducen el daño a tejidos blandos normales y las complicaciones derivadas de ello, por otra parte permite el tratamiento de lesiones de mayor tamaño y tiempos de exposición a energía más cortos.

A continuación presentamos nuestra experiencia de dos pacientes con adenocarcinoma pancreático sometidos a ablación por electroporación irreversible vía percutánea, realizados por el Servicio de Radiología Intervencionista del Hospital Regional 1.º de Octubre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

REPORTE DE CASOS

Caso 1

Paciente de sexo masculino de 56 años de edad, con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico y sin tratamiento establecido, con antecedente de padre finado por colangiocarcinoma. Inicia 8 meses previos a la ablación con dolor abdominal intenso en la región de meso y epigastrio, acompañado de náuseas sin llegar al vómito, asociado a elevación marcada de las enzimas pancreáticas (amilasa 895 U/L-lipasa 798 U/L). Ante la sospecha clínica de pancreatitis aguda se inicia tratamiento específico, sin embargo, no existe mejoría clínica y persiste la elevación de enzimas pancreáticas, asociada a elevación del marcador tumoral Ca 19-9. Se realiza tomografía de abdomen, y se reporta aumento en las dimensiones de la glándula a nivel del cuerpo y cola, identificando una imagen nodular de aspecto heterogéneo en fases contrastadas a nivel del cuerpo. Se efectúa toma de biopsia de la lesión vía endoscópica, con resultado histopatológico compatible con adenocarcinoma pancreático. Se programa paciente para cirugía de Whipple, la cual se difiere por la evidencia transoperatoria de infiltración vascular y linfática regional. El paciente inicia tratamiento convencional con quimio/radioterapia por aproximadamente 8 meses, para posteriormente someterse a la ablación por electroporación, la cual se realiza vía percutánea guiada por tomografía a través de un abordaje transgástrico (Fig. 1). En tomografía de control a 32 días del procedimiento se documenta zona de necrosis central, con una reducción del componente sólido tumoral mayor al 60%, aproximadamente.

FIGURA 1. Caso clínico 1. Cortes axiales de tomografía computarizada simple pre y periprocedimiento. **A:** se observa tumoración sólida (*) dependiente del cuerpo y cola del páncreas. **B-C:** imágenes con proyección de máxima intensidad (MIP), en las que se aprecian tres sondas en paralelo, equidistantes entre sí (flechas), con puntas abocadas sobre la lesión a través de un abordaje transgástrico. **D:** corte axial contrastado 32 días posteriores a la ablación, en el que se observa una disminución significativa del componente sólido del tumor con una gran zona quística de necrosis central(*).

Caso 2

Paciente del sexo femenino de 54 años de edad, sin antecedentes personales patológicos de importancia, quien inicia padecimiento actual 6 meses previos al procedimiento de ablación, presentando dolor abdominal intenso de inicio súbito en la región epigástrica, acompañado de distensión abdominal y vómito. Se efectúa tomografía de abdomen en búsqueda de causas de abdomen agudo, donde se documenta aumento en las dimensiones de la cabeza y cuerpo del páncreas, que condiciona compresión de la segunda y tercera porción del duodeno asociada a datos de oclusión retrógrada. Ante la sospecha de tumoración maligna de páncreas y datos evidentes de oclusión secundaria, se programa paciente para laparotomía exploradora, donde se documenta infiltración tumoral vascular hacia la arteria mesentérica y tronco celíaco, sin evidencia de

FIGURA 2. Caso clínico 2. **A-B:** tomografía computarizada contrastada en corte sagital y axial previa a la ablación, en la que se aprecia tumoración sobre la cabeza del páncreas (flechas) con realce durante la fase arterial (57 UH). **C:** corte axial contrastado 30 días posteriores a la ablación, en el que se observa una disminución significativa del componente sólido del tumor, con una zona de necrosis central (*).

infiltración a otros órganos. Se realiza tumorectomía parcial, y se obtiene pieza quirúrgica con resultado histopatológico compatible con adenocarcinoma pancreático. Ante dicho diagnóstico y con criterios de irreseccabilidad, se inicia tratamiento de quimioterapia paliativa, recibiendo 6 ciclos previos a la ablación por electroporación irreversible, a cual se realiza vía percutánea guiada por tomografía. En control de tomografía a 30 días del procedimiento (Fig. 2), se documenta disminución significativa del componente sólido tumoral de aproximadamente el 50%, y se aprecia zona focal de necrosis central.

DISCUSIÓN

La electroporación irreversible genera la muerte celular aplicando pulsos eléctricos con determinada frecuencia y voltaje, con lo cual se induce a la formación de múltiples nanoporos sobre la membrana lipídica de la pared celular,

TABLA 1. Principales diferencias entre la ablación por electroporación irreversible y la ablación térmica

Efectos	Ablación por electroporación irreversible	Ablación por hipertermia (radiofrecuencia/microondas)
Daño a tejido diana	Membrana celular	Necrosis cuagulativa
Daño proteico	No	Sí
Tejido conectivo	No	Coagulación
Nervios y vasos	Teóricamente no coagula	Coagulación
Efecto disipador de calor*	No	Variable

con esto se permite la libre difusión de moléculas entre el espacio intra y extracelular. Este cambio puede ser reversible si se interrumpe el campo eléctrico, o irreversible si se mantiene un campo eléctrico intenso en un periodo de tiempo suficiente, lo que lleva a la muerte celular por apoptosis al cabo de unos días. Por el contrario, el mecanismo de muerte celular con ablación por radiofrecuencia o microondas se basa en la destrucción térmica por necrosis coagulativa, la cual se efectúa prácticamente en tiempo real al aplicar la energía.

La tabla 1 muestra las principales diferencias entre la ablación por electroporación y la ablación térmica¹.

Hasta el momento, la Food and Drug Administration solo ha aprobado el dispositivo Nanoknife® de AngioDynamics (Latham, NY, EE. UU.) (Fig. 3) para el uso clínico de la electroporación irreversible. Este dispositivo está constituido por dos componentes principales: un generador y seis sondas de electrodos. El generador entrega entre 100 V y

FIGURA 3. El sistema NanoKnife® de AngioDynamics. **A:** pantalla del generador de pulso en la que se aprecia la configuración para el número y distribución de las sondas. **B:** sondas bipolares con regulador de campo. **C:** sondas colocadas en paralelo vía percutánea guiadas por tomografía.

3,000 V de energía en 90 a 100 pulsos, con una duración o longitud de pulso entre 70-100 μ s. Las sondas de los electrodos miden aproximadamente 15 cm de largo con un diámetro de 16-19 G, y son insertadas en la periferia del área de interés a ablacionar. El número de sondas a utilizar y su distribución dependerá del tamaño y forma de cada lesión, debiendo existir una distancia máxima entre electrodos de 2.5 cm y no menos de 1 cm, manteniendo una alineación en paralelo con la intención de mantener la uniformidad del campo eléctrico y con esto mejorar el éxito de la ablación. Dicho lo anterior, es indispensable la experiencia previa con técnicas de ablación para asegurar la adecuada colocación de las sondas^{1,2}.

El tratamiento puede ser entregado con diferentes enfoques. El enfoque transoperatorio permite explorar la cavidad peritoneal y excluir la posible carcinomatosis, así mismo tiene la ventaja de ofrecer una visualización

directa de la zona de interés, lo que permite la colocación en paralelo de los electrodos sobre la periferia de la lesión con mayor facilidad y precisión, disminuyendo con esto el riesgo de complicaciones por una punción inadecuada.

El enfoque percutáneo por principio resulta ser menos invasivo que una intervención quirúrgica, pudiendo realizar la orientación en paralelo y colocación de los electrodos guiados por ultrasonido, tomografía computarizada o resonancia magnética. Se prefiere el uso de la tomografía computarizada, ya que ofrece una visualización multiplanar de la zona de interés, y determina con precisión el volumen de tejido a tratar, siendo posible la adquisición de imágenes pre y periprocedimiento, lo que nos permite una adecuada planificación y reposicionamiento de los electrodos. Este mismo enfoque permite efectuar un abordaje transgástrico o trashepático para realizar electroporación irreversible de lesiones focales de

páncreas, teniendo como indicación precisa el conocimiento y la experiencia previa en este tipo de procedimientos².

Sea cual fuese el enfoque de entrega a elegir, este se debe llevar a cabo bajo anestesia general, relajación muscular total y sincronización precisa con electrocardiograma. El tamaño del voltaje utilizado conlleva el riesgo de contracciones musculares involuntarias si los músculos no están totalmente relajados. Del mismo modo, la corriente debe administrarse durante la diástole cardíaca para evitar cualquier interacción con la contracción del miocardio y el posible desencadenamiento de arritmias. Las contraindicaciones de la técnica son: arritmias, insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria activa. No se ha demostrado hasta el momento que la electroporación cause daño cerebral por electroestimulación, pero la epilepsia sigue siendo una contraindicación. Por otro lado, tampoco se puede utilizar la técnica sobre el páncreas en pacientes con *stent* metálico, especialmente biliar, debido al riesgo de arco eléctrico entre la aguja y el metal del *stent*².

Posterior al procedimiento, los pacientes cursan con un cuadro clásico de dolor abdominal durante 1 a 3 días, secundario a pancreatitis aguda leve postelectroporación, la cual cursa con pequeños cambios de laboratorio. De vez en cuando, esta pancreatitis llega a ser moderada, ameritando un manejo oportuno y específico. Se conocen complicaciones más graves como trombosis mesentérica o portal, hemorragia de la arteria mesentérica, fuga biliar, fístula pancreática y perforación duodenal o del colon transversal. A pesar de conocer estas complicaciones y su severidad, su tasa de incidencia resulta ser menor comparada

con la cirugía pancreática. Se informa que la tasa global de complicaciones es del 13%, independientemente del enfoque a utilizar: con aproximadamente el 15% para el abordaje transoperatorio y el 9% para el abordaje percutáneo, con una mortalidad estimada del 3 y 0%, respectivamente^{1,3}.

El uso actual de la electroporación irreversible se destina al tratamiento de tumores poco accesibles a técnicas de ablación convencional debido al riesgo de efectos secundarios. Se ha evaluado en pequeños estudios no aleatorios de cohorte en cáncer de hígado, riñón y próstata. En el cáncer de páncreas, se ha probado en pacientes con lesiones fuera de tratamiento quirúrgico, localmente avanzadas en estadio III con involucro de cabeza, cuerpo o cola de la glándula. Varios autores han descrito el uso de la electroporación irreversible para aumentar los márgenes de resección quirúrgica o como tratamiento adyuvante a la quimioterapia. Su principal indicación para el páncreas, sin embargo, todavía queda limitada a tumores limítrofes o localmente avanzados sin metástasis. Es de suma importancia realizar una resonancia magnética de hígado con medio de contraste hepatoespecífico (ácido gadoxético) previo al procedimiento, con la intención de identificar lesiones metastásicas. Algunos grupos también proponen 3 meses de quimioterapia antes del procedimiento, excluyendo, así, las metástasis a distancia. Los resultados iniciales se han obtenido a partir de estudios de caso o series pequeñas³. Un ensayo clínico aleatorio efectuado por He, et al. evaluó el uso de la quimioterapia de inducción seguida de la electroporación irreversible versus la quimioterapia de inducción seguida de radioterapia en el cáncer de páncreas localmente avanzado. El primer grupo

obtuvo mejores beneficios en términos de supervivencia general y supervivencia libre de progresión, con tasas de supervivencia general a 2 años del 53,5% frente al 26,9% y tasas de supervivencia libre de progresión a 2 años del 28,4% frente al 13,3%⁴.

Por otro lado, el estudio más grande que se ha publicado es el estudio realizado por Martin, et al., publicado en el 2014⁴, donde se evaluaron los resultados perioperatorios, el fracaso local y la SG de 200 pacientes sometidos a electroporación irreversible en un estudio prospectivo multicéntrico, de los cuales, 150 de estos pacientes se sometieron solo a electroporación irreversible y 50 pacientes a electroporación irreversible más resección quirúrgica. Todos los pacientes recibieron quimioterapia o combinación de quimio/radioterapia de inducción (63%), con una mediana de 6 meses (rango, 5-13 meses), previa electroporación. El 37% de los pacientes presentó complicaciones esperadas para el procedimiento (pancreatitis de leve a moderada con elevación de las enzimas pancreáticas). Con un seguimiento a 29 meses se reportó una supervivencia global con una mediana de 24,9 meses (rango: 4,9-85 meses), que, en comparación con la terapia estándar (sin electroporación), presenta una mejoría significativa en la supervivencia general de los pacientes, con medianas de supervivencia de 24,9 meses versus 13 meses^{5,6}.

CONCLUSIÓN

La electroporación irreversible es una nueva alternativa para el tratamiento paliativo de tumores pancreáticos localmente avanzados (estadio III), y se demuestra una supervivencia

general sustancialmente prolongada en pacientes sometidos a este procedimiento en comparación con los controles históricos del tratamiento convencional.

En nuestra experiencia de casos, así como en los casos previamente expuestos, existe una correlación con el aumento en la supervivencia general de los pacientes al igual que los estudios con grandes muestras.

A pesar de que este tipo de ablación en nuestro país se realiza desde hace un par de años, aún no se cuenta con la difusión necesaria para realizar su práctica como tratamiento adyuvante a la quimioterapia o quimio/radioterapia como terapia bimodal o trimodal. Por ello, es imprescindible el fomento de esta alternativa de tratamiento paliativo.

AGRADECIMIENTOS

Lo autores agradecen a los profesores y residentes del curso de Alta Especialidad de Radiología Intervencionista del Hospital Regional 1.º de Octubre (ISSSTE) su valiosa participación en la revisión, corrección y análisis de la presente publicación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

El costo total del estudio fue parte del protocolo diagnóstico de los pacientes en el

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). No se requirió soporte con recursos del sector privado o entidades sin ánimo de lucro.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el

consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tasua J, Vessellea G, Herpea G, Richer J, Bouceebi S, Vélasco S et al. Irreversible electroporation for locally advanced pancreatic cancer. *Diagnostic and interventional Imaging*. 2014;DIII(873):1-8.
2. Jourabchi N, Beroukheim K, Tafti B, Kee S, Lee E. Irreversible electroporation (NanoKnife) in cancer treatment. *Gastrointestinal Intervention*. 2014;3(1):8-18.
3. Schulz B, Ou J, Van Meter T, Martin R. Early nontumorous CT findings after irreversible electroporation of locally advanced pancreatic cancer. *Abdominal Radiology*. 2016;41(11):2142-9.
4. He C, Wang J, Sun S, Zhang Y, Lin X, Lao X et al. Irreversible electroporation versus radiotherapy after induction chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer: a propensity score analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1).
5. Martin R, Kwon D, Chalikonda S, Sellers M, Kotz E, Scoggins C et al. Treatment of 200 Locally Advanced (Stage III) Pancreatic Adenocarcinoma Patients With Irreversible Electroporation. *Ann Surg*. 2015;262(3):486-94.
6. Martin R, McFarland K, Ellis S, Velanovich V. Irreversible Electroporation in Locally Advanced Pancreatic Cancer: Potential Improved Overall Survival. *Ann Surg Oncol*. 2012;20(S3):443-9.