

PŮVODNÍ PRÁCE

Anesteziologická problematika CT navigované ireverzibilní elektroporativace (přístrojem NanoKnife™)

Málek Jiří¹, Šturma Jan¹, Janík Václav², Kurzová Alice¹

¹Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV Praha

²Radiodiagnostická klinika 3. LF UK a FNKV Praha

Anest. intenziv. Med., 24, 2013, č. 2, s. 84–88

SOUHRN

Cíl studie: Pokrok v různých lékařských odbornostech staví anesteziology před nutnost řešit „ad hoc“ situaci, kdy je použita nová metoda, o které je málo informací. Příkladem je ireverzibilní elektroporativace (IRE). Cílem je popsat anesteziologickou problematiku tohoto výkonu na základě vlastních zkušeností i literárních údajů.

Typ studie: Observační studie.

Typ pracoviště: Fakultní nemocnice.

Soubor a metodika: Do 1. 5. 2012 bylo na radiodiagnostické klinice provedeno celkem 15 ošetření ireverzibilní elektroporativací, z toho jednou opakovaně. Sběr dat probíhal ze standardních anesteziologických záznamů a laboratorních výsledků.

Výsledky: V souboru bylo 9 žen a 5 mužů, průměrný věk byl 65 ± 11 let, BMI $22,2 \pm 4,4$ kg/m². Z diagnóz šlo o tumory nebo metastázy jater (10krát), plic (3krát), pankreatu (1krát) a ledviny (1krát). Průměrné trvání výkonu bylo 135 ± 38 minut (medián 125). Hlavní specifika představují dlouhodobé uložení na vyšetřovacím stole CT s abdukci horních

končetin, pohyb stolu a epizody krátké intenzivní stimulace s nutností maximální svalové relaxace při vlastním výkonu. Samotná anestezie byla vedena standardně, pro analgezii během elektrických pulzů jsme po získání prvních zkušeností používali bolusově alfentanil 1–2 mg. Sledování nervosvalového přenosu je nezbytné. Biochemická sledování ukázala, že jediná významná změna byla elevace ALT i AST maximálně do 10 μ kat/l, bilirubin vystoupal na hodnoty kolem 40 μ mol/l s jedním excitem 350 μ mol/l. Renální funkce zůstaly beze změny, nebo došlo ke klinicky bezvýznamnému poklesu urey a kreatininu. **Závěr:** Jde o první popis zkušeností s anestézií pro IRE. Optimální technika zahrnuje použití krátkodobě účinných látek a obligátní monitorování nervosvalového přenosu. Pooperační péče nepředstavuje problém.

KLÍČOVÁ SLOVA

celková anestezie – anesteziologická péče – ireverzibilní elektroporativace

ABSTRACT

Anaesthesia for CT-navigated irreversible electroporation (NanoKnife™)

Objective: Progress in other medical specialties sometimes brings a challenge for the anaesthetist to adopt anaesthetic care while scarce information is available. One such example is irreversible electroporation (IRE). The aim is to describe the anaesthetic

technique for IRE based on our own experience and available studies.

Design: Observational study.

Setting: University hospital.

Patients and methods: Up to 1st May 2012, 14 patients were treated by IRE, one of the patients twice. We assessed the anaesthetic charts and laboratory examinations.

Results: The study included 9 women and 5 men aged 65 ± 11 years, BMI 22.2 ± 4.4 kg/m². The diagnoses included cancer or metastases in the liver (10), lung (3), pancreas (1) and kidney (1). The average duration of the procedure was 135 ± 38 (median 125) minutes. The main challenges included prolonged positioning on the CT table with abducted arms, extensive movements of the examination CT table and episodes of strong stimulation requiring maximal muscle relaxation. We used relaxant general anaesthesia; boluses of 1–2 mg of alfentanil were empirically chosen for analgesia during the electric discharges. Neuromuscular blockade monitoring was essential. Laboratory examinations demonstrated

significant elevation of ALT and AST to maximum $10 \mu\text{kat/l}$ and bilirubin to approximately $40 \mu\text{mol/l}$ with excess of $350 \mu\text{mol/l}$ in a single patient. Renal function remained unchanged with some cases of clinically insignificant decrease in creatinine and urea levels.

Conclusion: The optimal anaesthetic technique was based on short-acting agents and obligatory monitoring of the neuromuscular transmission. The post-operative course was usually without problems.

KEYWORDS

general anaesthesia – anaesthetic technique – irreversible electroporation

ÚVOD

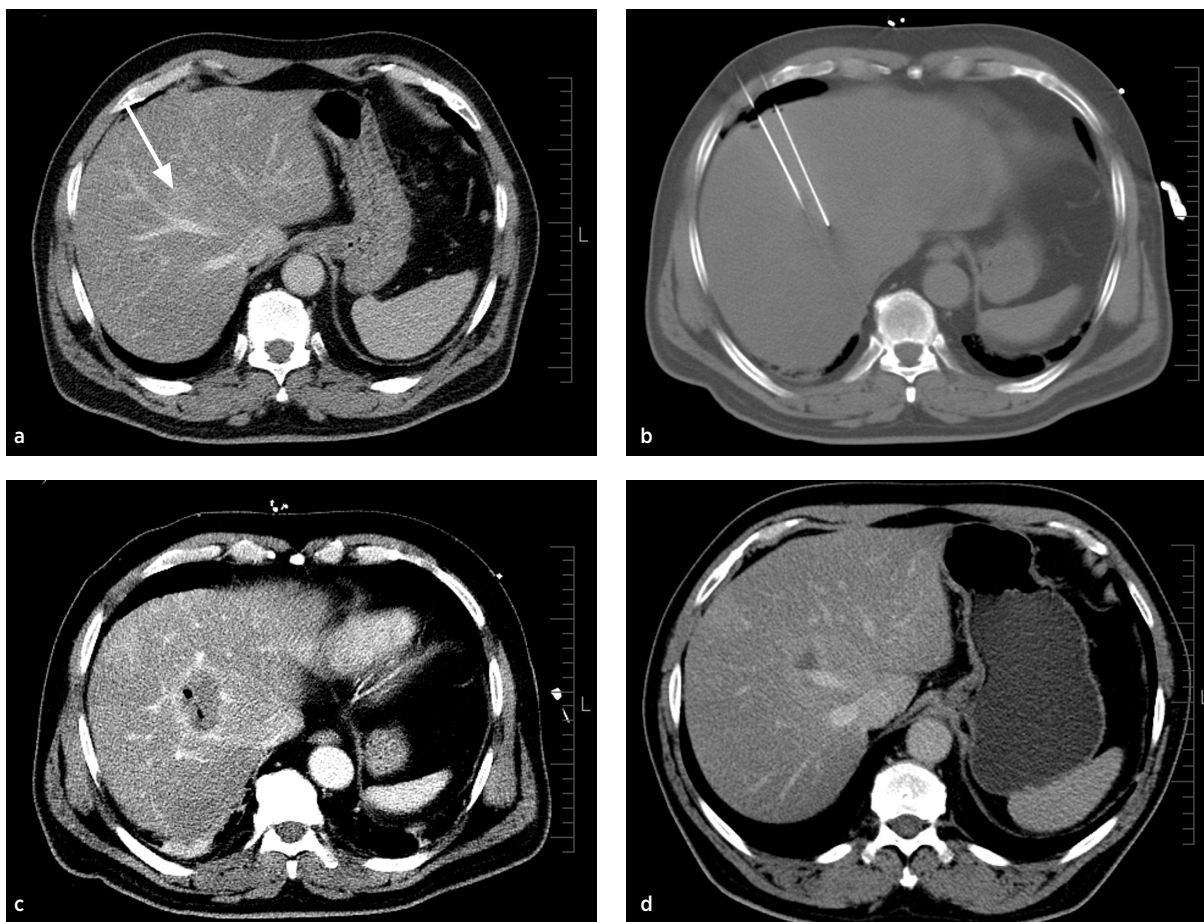
Pokrok v různých lékařských odbornostech staví občas anesteziology před nutnost řešit prakticky „ad hoc“ situaci, kdy je použita nová metoda, která má v anesteziologické péči svá specifika, o kterých je v ČR jen málo informací. Jednou z těchto metod je ireverzibilní elektroporizace, které využívá přístroj NanoKnife™. Metoda i přístroj byly schváleny FDA bez klinických zkoušek v r. 2008, u nás se používá od r. 2011 [1]. Principem metody elektroporizace je použití pulzů o vysokém napětí (1–3 kV) a intenzitě (24–45 A). Pulzy o takto vysokém proudu je možné použít klinicky jen vzhledem k jejich extrémně krátkému trvání několik mikrosekund až milisekund [2]. Během elektroporizace dochází účinkem elektrického pole k netermickému narušení buněčných membrán [2, 3]. Aby elektroporizace nastala, musí být mezi každým párem elektrod nastaveno napětí minimálně 1 kV/cm a vzdálenost 2,5 cm. Počet elektrod závisí na velikosti a lokalizaci tumoru (2–5 elektrod). Zóna elektroporizace se plánuje s 1cm přesahem okraje tumoru. Metoda nevyužívá k destrukci buněk teplo, ale rychlé změny transmembránového potenciálu, kterým se buňky nedokáží přizpůsobit. Zvýšená permeabilita buněčných membrán pak, v případě použití dostatečného počtu pulzů s potřebnou charakteristikou napětí, navozuje ireverzibilní změny, které vedou k apoptóze a destrukci buněk v tumorózní tkáni [1]. Nedochozí k porušení důležitých struktur (cév, bronchů, vývodů), proto je metoda vhodná pro terapii nádorů plic, mediastina, jater, pankreatu, ledvin a prostaty, a to i pacientů, kteří by byli jinak neošetřitelní (nejčastěji lokalizace blízko hilových struktur apod.) [3] – obrázek 1. Zpravidla se jedná o miniinvazivní výkon, kdy jsou elektrody zaváděny pod kontrolou CT (na našem pracovišti bylo u 2 pacientů použito i zavedení během otevřeného chirurgického přístupu). Vzhledem k charakteru elektrického pole bývá

nezbytné opakované zavádění jehlových elektrod buď pro ošetření rozsáhlého tumoru, nebo pro ošetření vícečetných ložisek.

SOUBOR A METODIKA

Vlastní zkušenosti jsme získávali v průběhu 8 měsíců. Vzhledem k tomu, že šlo o rutinní anesteziologické postupy spojené se získáním poučeného souhlasu pacienta pro anestezii a běžné pooperační sledování, souhlas etické komise nebyl třeba. Do 1. května 2012 bylo ve FNKV na radiodiagnostické klinice provedeno celkem 15 ošetření metodou ireverzibilní elektroporizace přístrojem NanoKnife™, z toho jednou opakovaně. V souboru bylo 9 žen a 5 mužů, jejich průměrný věk byl 65 ± 11 let, BMI $22,2 \pm 4,4$ kg/m², klasifikace ASA 2 a 3. Z diagnóz šlo o primární tumory nebo metastázy jater (10krát), plic (3krát), pankreatu (1krát) a ledviny (1krát). Průměrné trvání výkonu bylo 135 ± 38 minut (medián 125 minut).

Horní končetiny jsou během vyšetření fixovány za hlavou pacienta. Používali jsme bohaté vypodložení a fixaci širokým pásem, nebo složeným prostěradlem tak, aby byla abdukce v ramenním kloubu co nejmenší (riziko neurapraxie brachiálního plexu) a aby bylo možno sledovat odezvu na neurostimulaci pro měření hloubky svalové relaxace (viz dále). Vzhledem k rozsáhlým pohybům vyšetřovacího lehátka CT přístroje (o více než 1 metr kraniálně, respektive kaudálně) je vhodné používat okruh, který je co nejdelší a přitom lehký. Častou apnoi během skenování jsme prováděli vypnutím přístroje s ponecháním krátké přestávky, než tlak v dýchacím okruhu klesl na nulu. To vyžaduje prakticky trvalou přítomnost anesteziologa ve vyšetřovací místnosti s nutností používat předepsané ochranné pomůcky, což je při delším výkonu i fyzicky namáhavé. Přechodná hyperkapnie po apnoické pauze rychle odeznívala, přesto je monitorování ETCO₂ přínos-



Obr. 1a, b, c, d Možnosti využití IRE

- a) Axiální, postkontrastní CT vyšetření ukazuje okrouhlou metastázu kolorektálního karcinomu (označeno šipkou) v játrech těsně nad průběhem střední větve vena portae.
- b) Umístění dvou elektroporatizačních elektrod k zevním okrajům metastázy.
- c) Na CT vyšetření 24 hod po IRE je patrná oválné ložisko nekrózy v místě metastázy. Střední větev porty zůstává průchodná.
- d) Kontrolní CT vyšetření za 3 měsíce po IRE ukazuje jen drobnou jizvu v místě původní metastázy.

né. Monitorování bylo standardní (EKG, pulzní oxymetrie, neinvazivní krevní tlak, kapnometrie, sledování složení dýchací směsi) a pro sledování nervosvalového přenosu byl použit přístroj TOF test (NEMED) s vizuálním sledováním odpovědi na m. adductor pollicis.

Anesteziologický postup se vyvíjel tak, jak jsme získávali praktické poznatky. K premedikaci jsme nejčastěji volili morfin 0,1 mg/kg s atropinem 0,5 mg i. m., nebo s. c. Použitý opioid zabezpečil bazální analgezii během výkonu, až na vlastní elektroporatizaci nebylo třeba přidávat další analgetika, zavádění jehel a následná CT kontrola byly bez vegetativní odezvy. Při absenci chirurgické stimulace mají pacienti spíše sklon k hypotenzi a bradykardii. Atropin byl použit vzhledem k častému výskytu bradykardií po úvodu do anestezie

a hypersalivace po extubaci. Úvod do anestezie byl nejčastěji propofolem v dávce 2,0–2,5 mg/kg, v 1 případě u pacientky s komplikujícím kardiálním onemocněním etomidátem 0,3 mg/kg. Po tracheální intubaci s použitím nedepolarizujícího svalového relaxancia (atracurium 0,4–0,5 mg/kg) byla celková anestezie udržována směsí kyslíku, vzduchu a izofluranu v koncentraci 1 MAC. Použití oxidu dusného nepovažujeme za vhodné u delších výkonů a samozřejmě ne tam, kde je reálné riziko vzniku pneumotoraxu.

Pro analgezii během elektrických pulzů jsme po získání prvních zkušeností používali alfentanil v bolusové dávce 1–2 mg. Během pulzů se systolický krevní tlak zvýšil o 40–60 mm Hg, ojediněle i více a tepová frekvence o 20–40/min. Použití fentanylu a sufentanilu vedlo častěji ke zvýšenému výskytu

hypotenze a bradykardie v mezidobí mezi pulzy při přepichování jehel do jiné lokalizace, respektive k prodlouženému probouzení a útlumu dechu na konci výkonu. Další výhodou alfentanilu je jeho rychlý nástup účinku. Remifentanil v současnosti nemáme k dispozici, jistě by mohl být vhodnou alternativou.

Ze svalových relaxancií je na našem pracovišti nejčastěji používáno atrakurium, bezpečně může být použito i jiné svalové relaxans, optimálně s krátkodobým dobře řiditelným účinkem. Během pulzů je třeba udržovat relaxaci na train of four (TOF) bez viditelného záskubu. Na konci anestezie musela být u všech pacientů použita antagonizace účinku svalových relaxancií (neostigmin 2,5 mg po předchozím podání 1,0 mg atropinu), v ojedinělých případech, především na začátku při použití fentanyl a sufentanilu byl podán frakcionovaně naloxon. Z ekonomických důvodů nepoužíváme alternativu: rocuronium-sugammadex.

Po operaci byla většina pacientů umístěna na jednotku intenzivní péče jednak kvůli plášťovému pneumotoraxu při transpulmonálním přístupu, jednak i proto, že s metodou nebyly dosud žádné zkušenosti. Při postanestetické vizitě všichni pacienti udávali minimální, nebo žádnou bolest, nevyskytla se žádná oběhová, ani chirurgická komplikace. Pneumotorax, pokud se vyskytl, nebylo třeba drénovat. Dosud jsme rovněž nepozorovali žádný případ neurapraxie brachiálního plexu.

Biochemické sledování ukázalo, že kontrolní mineralogram ráno první pooperační den byl bez pozoruhodností, a pokud byla změna, tak se spíše projevil trend k hypokalémii. U pacientů došlo k významné elevaci jaterních testů, logicky nejvíce u výkonů na játrech, kde došlo k vzestupu u ALT i AST, a to maximálně do 10 μ kat/l, a bilirubin vystoupal na hodnoty kolem 40 μ mol/l, v jednom případě na 350 μ mol/l. Renální funkce zůstaly beze změny, nebo došlo ke klinicky bezvýznamnému poklesu hodnot urey a kreatininu. NanoKnife™ byl použit i 3krát při ošetření plicních metastáz, biochemická vyšetření byla prováděna po výkonu jen u dvou pacientů. Jedenkrát nedošlo v laboratorních výsledcích pooperačně k žádné změně, jednou byl pozorován izolovaný vzestup hladiny bilirubinu na dvojnásobek původní hodnoty. Patologické laboratorní hodnoty se při další kontrole třetí pooperační den většinou buď normalizovaly, nebo jsme pozorovali postupný pokles k normálu (extrémní hodnota bilirubinu byla po týdnu poloviční a normální hodnoty byly cca po 1 měsíci). Pacientka, u které byl NanoKnife™ použit pro ošetření nádoru ledviny, nebyla laboratorně po operaci kontrolována, nemáme tedy k dispozici žádné výsledky.

DISKUSE

Anesteziologický postup

Problém anesteziologické péče během ireverzibilní elektroporativace se rozpadá na několik částí, a to zabezpečení CT navigace, vlastní ireverzibilní elektroporativace a pooperační péče.

Anestezie pro provedení CT navigace se v zásadě neliší od provedení CT z jiné indikace, rozdíl je především v trvání. Vzhledem k nutnosti přesně umístit elektrody je třeba počítat s tím, že tato část zabere nejvíce času z celého výkonu. Pacient je opakovaně vyvážen a zasouván do vyšetřovacího tunelu, takže je nezbytné mít dostatečně dlouhý dýchací okruh. Dále je pro přesné zaměření vhodná neměnná poloha pacienta během vlastního skenování, takže se sken provádí v apnoické pauze (optimálně ve výdechu). Problémem zůstává polohování horních končetin, které bývají nejčastěji umístěny za hlavou pacienta. Tím je při dlouhém výkonu ohrožen neurapraxií brachiálního plexu. Tato komplikace byla v literatuře skutečně opakovaně popsána [4, 5]. Pečlivé vypodložení a fixace jsou nezbytné. Během vlastní ireverzibilní elektroporativace je nutná dokonalá svalová relaxace (viz dále), proto je od samého začátku celková anestezie vedena jako doplňovaná, se zajištěním průchodnosti dýchacích cest tracheální intubací a svalovou relaxací. Potřeba analgezie je během této části minimální.

Samotná ireverzibilní elektroporativace trvá pouze několik minut, je ale spojena se dvěma fenomény: elektrické impulzy vyvolávají intenzivní svalové fascikulace přímým drážděním svalů a bránice a současně dochází ke značné sympatické stimulaci [4]. Starší typy přístrojů významně zvyšovaly riziko arytmií, včetně maligních [4], novější typy jsou již synchronizované s EKG a tento problém je eliminován, je však třeba počítat s tím, že během pulzů je EKG křivka nehodnotitelná. Jedinou možností, jak hodnotit neinvazivně srdeční akci, je sledování pletyzmografické křivky pulzního oxymetru. V každém případě je nutná hluboká svalová relaxace (TOF bez viditelné odpovědi), která omezuje svalové fascikulace pouze na oblast zavedených elektrod. Pokud by nebyl pacient dostatečně relaxován, při pulzech by mohlo dojít ke generalizovaným svalovým záškubům připomínajícím grand mal [4]. Z tohoto důvodu je použití monitorování nervosvalového přenosu nezbytné. Polohu horních končetin je třeba upravit za hlavou pacienta tak, aby bylo možno odpověď m. adductor policis hodnotit. Dále je třeba zabezpečit účinnou analgezií, která ale může být krátkodobá, protože pooperační intenzita bolesti je malá. Během pulzů se krevní tlak i tepová frekvence zvýšily. Dosud publikovaný přehled anesteziologické problematiky ireverzibilní elektroporativace uvádí, že

analgetika vzestupu tlaku a pulzu nezabrání [4], naše zkušenosti svědčí o opaku. Ačkoliv nemáme dost velký soubor na statistickou analýzu, zvýšení dávky alfentanilu na 1–2 mg ve srovnání s iniciálně používaným bolusem 0,5 mg hemodynamickou reakci snížilo. Po poslední sérii pulzů je výkon rychle ukončen, takže je vhodné používat látky optimálně s krátkodobým, dobře říditelným účinkem.

POOPERAČNÍ PÉČE

Vzhledem k tomu, že jde o miniinvazivní výkon a bolestivou stimulaci představují pouze drobné vpichy jehlových elektrod, není třeba používat v pooperační analgezií potentní opioidy. To, zda pacient bude po výkonu umístěn na standardním oddělení nebo na jednotce intenzivní péče, závisí především na lokalizaci tumoru a dráze, kudy jsou vedeny jehly. Na zahraničních pracovištích je výkon prováděn dokonce v rámci jednodenní chirurgie. Při ošetření některých tumorů jsou elektrody zaváděny transpulmonálně, takže vzniká plášťový pneumotorax [4], který ale málokdy vyžaduje drenáž.

První práce řešily problematiku biochemických projevů destrukce buněk, zejména byly obavy ze vzestupu plazmatické koncentrace kaliumu [6]. Ukázalo se, že tyto změny sice nastávají, ale nejsou klinicky významné. Podle typu lokalizace tumoru bylo popsáno přechodné zvýšení jaterních enzymů přetrvávající až 2 měsíce, případně zhoršení renálních funkcí při lokalizaci tumoru v ledvině.

Před použitím nové metody jsme měli k dispozici pouze jednu práci [4], která se zabývala anesteziologickou problematikou ireverzibilní elektroporace, navíc na přístroji starší generace, který měl významně vyšší riziko vzniku srdečních arytmií. Podobně jako v jiných případech adaptace anesteziologických postupů na nové techniky se ukázalo, že základem je pečlivé monitorování pacienta a přesné vedení anesteziologického záznamu, které umožňuje následnou analýzu a stanovení optimálního postupu.

ZÁVĚR

Popisujeme první zkušenosti s anestezií pro ireverzibilní elektroporaci v ČR. Anesteziologická péče o pacienty ošetřované metodou ireverzibilní

elektroporace je charakterizována dlouhou fází minimální stimulace a krátkou fází vyžadující hlubokou svalovou relaxaci a kvalitní analgezií. Z toho důvodu je vhodné volit látky snadno říditelné s krátkou dobou účinku, případně s možností použití antidota. Je třeba počítat se značnými kaudokraniálními přesuny pacienta během CT vyšetření a zavádění jehlových elektrod a zabezpečení monitorování hloubky svalové relaxace. V pooperačním období většina pacientů nebude vyžadovat žádnou zvláštní péči.

LITERATURA

1. Kolombo, I. Nová technologie miniinvazivní terapie maligních tumorů – NanoKnife® [cit. 2012-06-19]. Dostupný na www.sab-medical.com/nano-knife.php
2. Ahmed, M. et al. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology*, 2011, 258, p. 351–369.
3. Bertacchini, C. et al. Design of an irreversible electroporation system for clinical use. *Technol. Cancer Res. Treat.*, 2007, 6, p. 313–320.
4. Ball, C. et al. Irreversible electroporation: a new challenge in „out of operating theater“ anesthesia. *Anesth. Analg.*, 2010, 110, p. 1305–1309.
5. Thomson, K. R. et al. Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2011, 22, p. 611–621.
6. Pech, M. et al. Irreversible electroporation of renal cell carcinoma: a first-in-man phase I clinical study. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 2011, 34, p. 132–138.

Práce vznikla za podpory výzkumného projektu P27/212 Univerzity Karlovy, 3. lékařské fakulty v Praze.

Do redakce došlo dne 27. 6. 2012.

Do tisku přijato dne 21. 10. 2012.

Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Jiří Málek, CSc.

KAR 3. LF UK a FNKV Praha

Ruská 87

100 00 Praha 10

e-mail: malekj@fnkv.cz