



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Artículo especial

El rol de la electroporación irreversible en la cirugía hepato-bilio-pancreática



Patricia Sánchez-Velázquez y Pierre-Alain Clavien*

Departamento de cirugía y trasplante, Hospital universitario de Zürich, Zürich, Suiza

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de enero de 2017

Aceptado el 26 de enero de 2017

On-line el 17 de marzo de 2017

Palabras clave:

Electroporación irreversible

Ablación hepática

IRE

RESUMEN

La electroporación irreversible es una entidad que ha ganado en popularidad entre las técnicas de ablación tumoral en los últimos años. Debido a su innovador mecanismo de acción, ya que induce poros en la membrana celular que conducen a la apoptosis celular, ha demostrado su capacidad para destruir el tejido sin presentar los efectos indeseables de la ablación térmica tales como el «heat sink effect». Asimismo mantiene la integridad de la matriz extracelular, por lo que estructuras como los vasos sanguíneos y los ductos biliares no son afectadas por la electroporación irreversible. Su utilización se ha ido extendiendo en los últimos años tanto en la ablación hepática como en la pancreática mostrando su seguridad y resultados prometedores en escenarios clínicos en los que la cirugía en el momento actual no puede ofrecer otras opciones terapéuticas.

© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The role of the irreversible electroporation in the hepato-pancreaticobiliary surgery

ABSTRACT

Irreversible electroporation is a novel technique growing in popularity over the last years among the ablative modalities. Its unique action mechanism produces irreversible nanopores in the membrane of the cell leading to apoptosis; therefore irreversible electroporation can be used to ablate substantial volumes of tissue without the undesirable thermal effects as the «heat sink effect». Moreover the extracellular matrix is left unperturbed, thus sparing the structural architecture of surrounding structures such as bile ducts and blood vessels. In the last years its use has been widespread in both liver and pancreatic ablation. Irreversible electroporation has shown its safety with however some caution, feasibility and favorable outcomes in clinical settings such as unresectable locally advanced disease in which the surgical and therapeutic options are very limited.

© 2017 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Electroporación Irreversible

electroporation

Hepatic ablation

IRE

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: clavien@access.uzh.ch (P.-A. Clavien).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.01.007>

0009-739X/© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

La electroporación irreversible (IRE) es una técnica ablativa novedosa que ha ganado popularidad en la última década. En contra del paradigma tradicional de la ablación térmica tisular, la IRE debe su auge a su mecanismo de acción que, aún cuando no conocido en su totalidad, no implica un daño térmico¹. La aplicación de pulsos eléctricos en determinada frecuencia y voltaje genera nanoporos en la estructura lipídica de la membrana plasmática de las células que alteran el gradiente eléctrico entre el medio intra- y extracelular, permitiendo la libre difusión de moléculas^{2,3}. Si este campo eléctrico intenso se mantiene durante un periodo de tiempo suficiente, el daño celular es irreversible, lo que lleva a la muerte celular por apoptosis.

La radiofrecuencia y la ablación por microondas basan su mecanismo de acción en la destrucción térmica tisular por necrosis coagulativa. A partir de determinado nivel de temperatura se desencadena la desnaturalización de las proteínas, y por ende, daños estructurales irreversibles que conducen a la muerte celular. A pesar de que la experiencia con dichas técnicas ablativas es muy extensa, la mayoría de los autores coinciden en que el tamaño de la lesión y la proximidad a los grandes vasos son las limitaciones de las mismas⁴. El mecanismo de muerte celular de la IRE resulta muy atractivo frente al espectro de las técnicas ablativas convencionales, cuya gran limitación radica en el «heat sink effect» que ocurre en la proximidad de los vasos sanguíneos. El flujo sanguíneo disipa el calor a este nivel, provoca un efecto refrigerador sobre el tejido tratado y como consecuencia una ablación incompleta del tumor.

Otra ventaja de la IRE estriba en su capacidad para preservar tanto la arquitectura de la matriz extracelular del tejido conectivo como la integridad de los vasos sanguíneos^{5,6}, lo que permite en el caso del hígado llevar a cabo ablaciones cerca de la arteria hepática, vena porta y los ductos hepáticos sin producir daños estructurales.

Dado el auge de la IRE en los últimos 10 años, el objetivo de este artículo es otorgar una visión global sobre los principios e indicaciones de la IRE en los diferentes escenarios clínicos de la cirugía HBP así como revisar los resultados oncológicos disponibles hasta la fecha.

Dispositivo clínico de aplicación de la electroporación irreversible

En la actualidad solo existe un dispositivo aprobado por la FDA [510(k) Number: K080376] para el uso clínico de la IRE (Nanoknife® [AngioDynamics, Latham, NY, EE. UU.]). Los pulsos eléctricos se aplican mediante electrodos bipolares o monopolares en número variable dependiendo de la lesión a tratar y el dispositivo puede generar una energía máxima de 70 mA o 3.000 V. Los protocolos de aplicación son variables, pero la mayoría de los estudios ejecutan entre 70-90 pulsos con una duración de 70-100 μ s⁷⁻¹⁰. El dispositivo admite hasta un máximo de 6 electrodos de 19 G cuya distancia máxima no debe sobrepasar los 2 cm y cuyo alineamiento debe ser paralelo para mantener la uniformidad del campo eléctrico

(fig. 1). No existe un protocolo estandarizado sobre el número o la disposición de los electrodos, pero la uniformidad del campo eléctrico tiene un papel fundamental en el éxito de la ablación¹¹. Appelbaum et al.¹² muestran que al aplicar 4 electrodos en paralelo se alcanza un mayor volumen de ablación con mejores resultados oncológicos, ya que de esta manera se puede personalizar el protocolo a cada paciente.

Se ha descrito un umbral de campo eléctrico aproximadamente de 700 V/cm a partir del cual la electroporación se vuelve irreversible³. No obstante, hay que tener en cuenta que este cálculo se basa en un modelo matemático teórico y que probablemente este umbral no es directamente trasladable a la clínica ya que la matriz extracelular, los vasos sanguíneos y otras estructuras desempeñan un papel en la homogeneidad del campo eléctrico¹³. Por lo tanto, habitualmente en la práctica clínica se usa un campo eléctrico que varía entre 1.000-1.500 V/cm.

Para la aplicación de los pulsos es indispensable la sincronización de los mismos con el electrocardiograma con el objetivo de evitar arritmias. El pulso eléctrico debe ser aplicado exactamente 50 μ s después de la onda R para que coincida con el periodo refractario absoluto del miocardio en el ciclo cardíaco¹⁴. Asimismo es necesario que los pacientes se encuentren bajo anestesia general y bajo efecto de relajantes de la placa muscular tales como el rocuronio para evitar las contracciones musculares que desencadenan los pulsos. La mayoría de los estudios monitorizan a los pacientes con dispositivos tipo TOF-watch® para asegurar el mantenimiento de una correcta relajación muscular y se colocan las palas de un desfibrilador como medida preventiva.

Aplicación de la electroporación irreversible en tumores hepato-bilio-pancreáticos

Ablación hepática

Las técnicas de ablación suponen actualmente parte fundamental en el tratamiento de los tumores hepáticos. Ya sea en tumores primarios como el hepatocarcinoma (HCC), que se encuentra actualmente en sexta posición en prevalencia a nivel mundial¹⁵, como en las metástasis de tumores de origen gastrointestinal, la ablación supone una alternativa razonable para los pacientes no tributarios de resección quirúrgica.

Los primeros estudios experimentales se dirigieron hacia la ablación hepática en el HCC, ya que la ablación por radiofrecuencia está a nivel mundial establecida como tratamiento de elección en sus estadios incipientes (BCLC 0 o A)¹⁵. Guo et al. describen por primera vez en un modelo murino de HCC que la ablación mediante IRE demuestra una disminución significativa del tamaño tumoral y un mayor porcentaje de necrosis inducida por el tratamiento en los tumores ablacionados¹⁶. En su posterior traslación a la clínica, los estudios de Cheung et al.⁷ y Bhutiani et al.⁸ dirigidos específicamente al tratamiento del HCC en limitadas series de 11 y 55 pacientes, describen la factibilidad de la técnica y escasos efectos adversos. Incluso en pacientes con cirrosis Child B, se han demostrado buenos resultados oncológicos y escasas complicaciones^{8,17}.

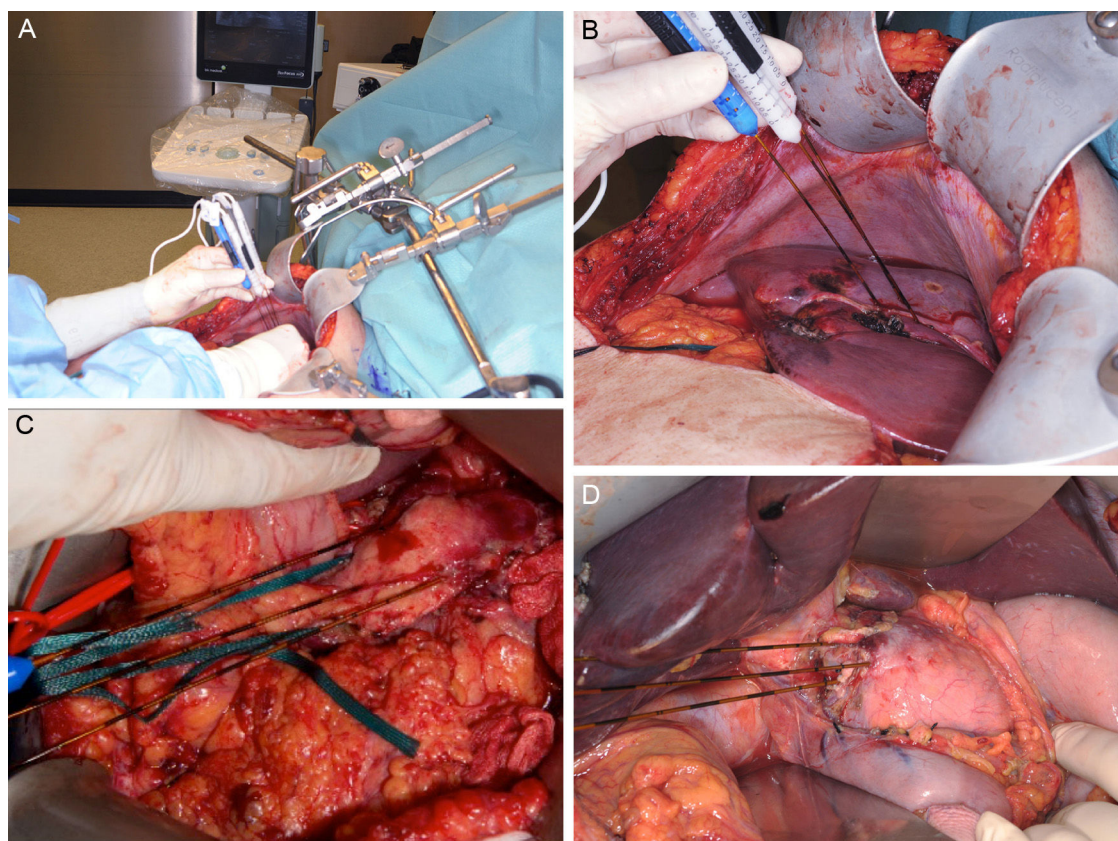


Figura 1 – Las imágenes (A) y (B) muestran un ejemplo la disposición intraoperatoria de los electrodos para realizar la ablación de una lesión hepática mediante abordaje abierto. Detalle sobre la colocación de los electrodos para la ablación de una lesión dependiendo de su localización en el cuello/cuerpo del páncreas (C) o en la cabeza (D). Imágenes por gentileza de la Dra. ML de Oliveira.

De igual manera, la IRE tiene cabida en la ablación de metástasis de origen colorrectal no resecables quirúrgicamente por su localización central o perivascular. Hasta la fecha no se ha demostrado una mayor efectividad de la IRE en función del tipo tumoral, aunque se ha indicado que el subtipo histológico podría desempeñar un papel en el éxito de la ablación¹⁸. En la mayoría de las series, dado que el número de pacientes es escaso, la muestra es muy heterogénea y esto supone una limitación en la interpretación de los resultados oncológicos. Solamente Scheffer et al.¹⁹ incluyen prospectivamente a 10 pacientes con diagnóstico exclusivo de metástasis hepática de carcinoma colorrectal, en los cuales se practicó una ablación de la lesión y a continuación se resecó la misma para su análisis histológico. Los resultados mostraron extensas áreas de tumor no viable en el 80% de los pacientes confirmadas por la positividad del marcador de apoptosis caspasa-3. Sin embargo, el estudio no aporta datos sobre el seguimiento a largo plazo y la tasa de recurrencia.

No existe un límite establecido en el tamaño de la lesión a tratar, pero se describen mejores resultados oncológicos en lesiones menores de 3 cm²⁰ y cuando el volumen del tumor supera los 5 cm³ se describe un mayor riesgo de recidiva local¹⁸. La eficacia y viabilidad de la IRE en la ablación perivascular es una de sus grandes ventajas^{10,21}, habiéndose reportado ablaciones con una proximidad media a los grandes

vasos sanguíneos de < 0,5 cm, sin observar trombosis o estenosis en el seguimiento²². En un estudio exhaustivo Dollinger et al.¹⁷ describen específicamente que el riesgo de trombosis post-IRE es mayor en ablaciones realizadas en la proximidad de la vena porta en comparación con las venas suprahepáticas o la arteria hepática. Sin embargo, de un total de 172 ablaciones cerca de grandes vasos tan solo un 9,9% de los pacientes sufrieron una alteración vascular, de los cuales en casos puntuales esta fue permanente. En este contexto, es importante destacar el potencial papel de la IRE en el «downstaging» de tumores previamente a la cirugía, uso que por otra parte ya se ha descrito en el páncreas²³. En la era del ALPPS o de la cirugía hepática en 2 tiempos («two stage hepatectomy») la IRE es una alternativa más que razonable para tratar lesiones que infiltran las venas suprahepáticas y de este modo poder completar la cirugía de forma diferida. Nuestro grupo tiene experiencia en el uso de la IRE para el «downstaging» de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal en el contexto del procedimiento ALPPS, e incluso para el control local de tumores como paso previo al trasplante hepático.

Los resultados oncológicos varían enormemente en cuanto a los autores y las series. Las tasas de éxito oscilan entre un 50-100% dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados y de la longitud del seguimiento (tabla 1). La mayoría de los autores realizan un seguimiento máximo a 6 meses o 12 meses

Tabla 1 – Resumen de las series de pacientes sometidos a ablación hepática mediante IRE

Estudio	N.º pacientes	Tipo de tumor	Supervivencia libre de enfermedad (%)	Seguimiento medio
Thomson et al., 2011 ²⁵	25	HCC	83,3	3 meses
		CRLM	50	
Kingham et al., 2012 ²²	28	CCC, HCC; CRLM	92,4	6 meses
Cannon et al., 2013 ¹⁰	44	CRLM, HCC, CCC	59,5	12 meses
Cheung et al., 2013 ⁷	11 (18 lesiones)	HCC	13/18 ablación completa (72) 100	22 meses
Scheffer et al., 2014 ³⁹	10	CRLM	-	No seguimiento
Bhutiani et al., 2016 ⁸	55	HCC	97	6 meses
Niessen et al., 2016 ⁹	34	CCC, HCC; CRLM	67,5	12 meses
Padia et al., 2016 ²⁴	20	HCC	90	1 mes

CCC: colangiocarcinoma; CRLM: metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal; HCC: carcinoma hepatocelular; IRE: electroporación irreversible.

postablación y en algunos casos no se describe con exactitud la supervivencia libre de enfermedad ya que el objetivo no es tanto demostrar la efectividad del tratamiento como la tolerabilidad del mismo. Hay que tener en cuenta, además, que la IRE es una técnica que se encuentra en sus inicios, por lo que no existen guías establecidas sobre la evaluación del comportamiento radiológico de la lesión a largo plazo. En el estudio dinámico con gadolinio por resonancia magnética se observa habitualmente una zona hipointensa en T1 correspondiente a la zona tratada rodeada por un halo de captación de contraste. Dicha zona hipointensa va disminuyendo de diámetro y el halo de *enhancement* va desapareciendo^{24,25}. Sin embargo, la correlación de estos hallazgos radiológicos con la histología es un reto ya que no se dispone de un espécimen histológico para comparar los resultados.

Ablación pancreática

El adenocarcinoma de páncreas es una entidad con un pronóstico infausto y que produce 266.000 muertes/año a nivel mundial²⁶. En el momento de su diagnóstico, un 80-90% de los pacientes presentan enfermedad diseminada (estadio IV) o infiltración linfovascular regional (estadio III), por lo que los resultados quirúrgicos no son esperanzadores²⁷. Debido a su compleja localización anatómica, la ablación térmica convencional no supone una buena paliación, ya que produce alta tasa de complicaciones como hemorragias, pancreatitis necrosante o lesiones de la vía biliar principal o del conducto de Wirsung.

La IRE ha demostrado buenos resultados en la ablación con intención paliativa de tumores del cuello/cuerpo así como en la cabeza del páncreas en estadio III en series largas de 200 pacientes con una supervivencia media de 24,9 meses²⁸. Entre los efectos adversos destacan las complicaciones gastrointestinales, hematológicas e infecciones, sin embargo el espectro de gravedad de estas es variable. Se han descrito aproximadamente un 36% de complicaciones derivadas directamente del procedimiento, a pesar de lo cual en los grupos con gran experiencia en ablación pancreática no se reporta ninguna fístula pancreática o pancreatitis clínicamente relevante^{29,30} como ya se había mostrado en estudios experimentales³¹.

En la aplicación clínica previo a la ablación se requiere la estadificación mediante laparoscopia exploradora con citología, un buen control local del tumor tras quimioterapia de inducción durante 3-4 meses y un diámetro tumoral menor o igual a 3,5 cm³². En los pacientes que tienen un stent metálico

es necesaria su retirada previa a la aplicación de los pulsos, ya que la presencia del metal aumenta el riesgo de daño térmico en el tejido circundante³³. Se requiere en la mayoría de los casos un abordaje abierto, para la correcta localización, colocación de los electrodos y por lo tanto tratamiento del tumor (fig. 1).

En comparación con los pacientes tratados con la terapia estándar, Martin³² describe en los pacientes tratados con IRE un claro beneficio en la supervivencia libre de recurrencia local (14 vs. 6 meses, $p = 0,01$), supervivencia libre de enfermedad (15 vs. 9 meses, $p = 0,02$), y supervivencia global (20 vs. 13 meses, $p = 0,03$).

Seguridad clínica de la electroporación irreversible

Desde la introducción de la técnica en seres humanos, la seguridad clínica ha sido el gran interrogante de la IRE. El efecto adverso más común son los eventos cardiovasculares ya que la aplicación del campo eléctrico en forma de pulsos implica que, como ha sido referido anteriormente, sea frecuente la aparición de arritmias, incluso salvas de fibrilación ventricular³⁴. Desde la introducción del sincronizador del electrocardiograma de forma estándar, la aparición de dichas arritmias se redujo sustancialmente.

Las alteraciones del ritmo varían dependiendo del área a tratar. Nuestro grupo ha demostrado recientemente en una serie de 43 pacientes que los eventos cardiovasculares se relacionan de forma significativa con la localización de los electrodos. De tal manera que las ablaciones en la región del tronco celiaco en el análisis multivariante fue un factor de riesgo para desarrollar un evento cardiovascular³⁵. Estas arritmias no suponen habitualmente un compromiso hemodinámico para el paciente y solo requieren de tratamiento médico³⁶. Asimismo la IRE puede producir aumento transitorio de la tensión arterial del paciente. Hasta un 77% de los pacientes de nuestra serie sufrieron un aumento de la tensión arterial media de 15 mmHg, hecho que se correlaciona con los resultados de otros autores³⁶. En algún caso se ha descrito aumento extremo de la tensión arterial sistólica hasta 200 mmHg, pero se trataba de tumores del polo superior renal o ablaciones en relación con las glándulas suprarrenales³⁴.

También han sido reportadas alteraciones hidroelectrolíticas, tales como la hiperpotasemia^{34,35} o la acidosis metabólica. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción, la hipótesis

es que la formación de nanoporos en la membrana plasmática de las células conduce a la liberación masiva de potasio intracelular al torrente circulatorio, de manera similar a lo que ocurre en el síndrome de lisis tumoral. Esta alteración ha sido confirmada también a nivel experimental, ya que hay estudios que indican que ablaciones muy grandes de tejido conducen a desequilibrios hidroelectrolíticos severos³⁷.

Aparte de las ya mencionadas existen complicaciones derivadas directamente de la colocación de los electrodos como pueden ser el neumotórax (3,9%), el derrame pleural o los hematomas en el sitio de (11,8%), que normalmente están en relación con los procedimientos percutáneos³⁶. Asimismo, se ha descrito dolor después del procedimiento desencadenado por la hiperestimulación muscular³⁸.

Perspectivas de futuro

La IRE es con toda seguridad una técnica prometedora y una alternativa factible en casos de tumores no resecables tanto en el hígado como en el páncreas. Su característico mecanismo de acción le otorga una ventana terapéutica fundamental en el campo de la ablación perivascular. Sin embargo, se trata una técnica muy joven cuya evidencia se basa en series de casos y limitadas cohortes de pacientes que no permiten establecer conclusiones para generalizar y estandarizar su uso clínico. Se necesitan estudios clínicos aleatorizados multicéntricos, con un seguimiento exhaustivo para comprobar los resultados oncológicos a largo plazo.

Actualmente se encuentran en marcha más de 10 estudios aleatorizados registrados. Entre ellos destaca el estudio COLFIRE-II (NCT02082782), cuyos resultados preliminares (COLDFIRE I) ya han sido publicados³⁹, y se encuentra en reclutamiento de 29 pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. El objetivo primario es valorar en un seguimiento de un año mediante (PET-resonancia magnética) la supervivencia libre de enfermedad.

Por otra parte, es interesante destacar el estudio NCT02787954 que compara mediante criterios RECIST el tiempo hasta progresión del HCC dependiendo de la técnica aplicada TACE, radioembolización con Itrio90, MWA o IRE.

Sin lugar a dudas la IRE es una técnica con un gran potencial, cuyos futuros usos clínicos aun están por vislumbrar, pero hasta ahora ha demostrado su capacidad para el tratamiento de determinados tumores para los cuales en el momento actual no se dispone de una mejor alternativa terapéutica⁴⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Davalos RV, Rubinsky B, Mir LM. Theoretical analysis of the thermal effects during in vivo tissue electroporation. *Bioelectrochemistry*. 2003;61:99-107. PMID: 14642915.
- Miller L, Leor J, Rubinsky B. Cancer cells ablation with irreversible electroporation. *Technol Cancer Res Treat*. 2005;4:699-705. PMID: 16292891.
- Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng*. 2005;33:223-31. PMID: 15771276.
- Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: Multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*. 2005;242:158-71. PMID: 16041205.
- Charpentier KP, Wolf F, Noble L, Winn B, Resnick M, Dupuy DE. Irreversible electroporation of the liver and liver hilum in swine. *HPB (Oxford)*. 2011;13:168-73. PMID: 21309933.
- Edd JF, Horowitz L, Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: Irreversible electroporation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2006;53:1409-15. PMID: 16830945.
- Cheung W, Kavnoudias H, Roberts S, Szkandera B, Kemp W, Thomson KR. Irreversible electroporation for unresectable hepatocellular carcinoma: Initial experience and review of safety and outcomes. *Technol Cancer Res Treat*. 2013;12:233-41. PMID: 23369152.
- Bhutiani N, Philips P, Scoggins CR, McMasters KM, Potts MH, Martin RC. Evaluation of tolerability and efficacy of irreversible electroporation (IRE) in treatment of Child-Pugh B (7/8) hepatocellular carcinoma (HCC). *HPB (Oxford)*. 2016;18:593-9.
- Niessen C, Beyer LP, Pregler B, Dollinger M, Trabold B, Schlitt HJ, et al. Percutaneous ablation of hepatic tumors using irreversible electroporation: A prospective safety and midterm efficacy study in 34 patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27:480-6. PMID: 26922979.
- 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;107:544-9. PMID: 23090720.
- Miklavcic D, Beravs K, Semrov D, Cemazar M, Demsar F, Sersa G. The importance of electric field distribution for effective in vivo electroporation of tissues. *Biophys J*. 1998;74:2152-8. PMID: 9591642.
- Appelbaum L, Ben-David E, Faroja M, Nissenbaum Y, Sosna J, Goldberg SN, et al. Irreversible electroporation ablation: Creation of large-volume ablation zones in in vivo porcine liver with four-electrode arrays. *Radiology*. 2014;270:416-24. PMID: 24126371.
- Golberg A, Bruinsma BG, Uygun BE, Yarmush ML. Tissue heterogeneity in structure and conductivity contribute to cell survival during irreversible electroporation ablation by "electric field sinks". *Sci Rep*. 2015;5:8485. PMID: 25684630.
- Deodhar A, Dickfeld T, Single GW, Hamilton WC, Thornton RH, Sofocleous CT, et al. Irreversible electroporation near the heart: Ventricular arrhythmias can be prevented with ECG synchronization. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:W330-5. PMID: 21343484.
- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379:1245-55. PMID: 22353262.
- Guo Y, Zhang Y, Klein R, Nijm GM, Sahakian AV, Omary RA, et al. Irreversible electroporation therapy in the liver: Longitudinal efficacy studies in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2010;70:1555-63. PMID: 20124486.
- Dollinger M, Müller-Wille R, Zeman F, Haimerl M, Niessen C, Beyer LP, et al. Irreversible electroporation of malignant hepatic tumors - Alterations in venous structures at subacute follow-up and evolution at mid-term follow-up. *PLoS One*. 2015;10:e0135773. PMID: 26270651.
- Niessen C, Igl J, Pregler B, Beyer L, Noeva E, Dollinger M, et al. Factors associated with short-term local recurrence of liver cancer after percutaneous ablation using irreversible

- electroporation: A prospective single-center study. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26:694-702. PMID: 25812712.
19. Scheffer HJ, Nielsen K, van Tilborg AAJM, Vieveen JM, Bouwman RA, Kazemier G, et al. Ablation of colorectal liver metastases by irreversible electroporation: Results of the COLDFIRE-I ablate-and-resect study. *Eur Radiol.* 2014;24:2467-75. PMID: 24939670.
 20. Scheffer HJ, Nielsen K, de Jong MC, van Tilborg AAJM, Vieveen JM, Bouwman ARA, et al. Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in the clinical setting: A systematic review of safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25:997-1011. PMID: 24656178.
 21. Chen X, Ren Z, Zhu T, Zhang X, Peng Z, Xie H, et al. Electric ablation with irreversible electroporation (IRE) in vital hepatic structures and follow-up investigation. *Sci Rep.* 2015;9:16233. PMID: 26549662.
 22. Kingham TP, Karkar AM, D'Angelica MI, Allen PJ, Dematteo RP, Getrajdman GI, et al. Ablation of perivascular hepatic malignant tumors with irreversible electroporation. *J Am Coll Surg.* 2012;215:379-87. PMID: 22704820.
 23. Narayanan G, Hosein PJ, Arora G, Barbery KJ, Froud T, Livingstone AS, et al. Percutaneous irreversible electroporation for downstaging and control of unresectable pancreatic adenocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23:1613-21. PMID: 23177107.
 24. Padia SA, Johnson GE, Yeung RS, Park JO, Hippe DS, Kogut MJ. Irreversible electroporation in patients with hepatocellular carcinoma: Immediate versus delayed findings at MR imaging. *Radiology.* 2016;278:285-94. PMID: 26523493.
 25. Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ, Federman D, Kavnoudias H, Loader-Oliver D, et al. Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22:611-21. PMID: 21439847.
 26. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69-90. PMID: 10200776.
 27. Siegel R, Naishadham DJA. Cancer statistics, 2013. *Am Cancer Soc.* 2010;8:1-34. PMID: 23335087.
 28. Martin RCG. Irreversible electroporation of locally advanced pancreatic neck/body adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6:329-35. PMID: 26029461.
 29. Martin RCG, McFarland K, Ellis S, Velanovich V. Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 2012;215:361-9. PMID: 22726894.
 30. Martin RCG, 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 safety and efficacy. *Ann Surg.* 2015;262: 486-94.
 31. Fritz S, Sommer CM, Vollherbst D, Wachter MF, Longerich T, Sachsenmeier M, et al. Irreversible electroporation of the pancreas is feasible and safe in a porcine survival model. *Pancreas.* 2015;44:791-8. PMID: 25931252.
 32. Martin RCG. Irreversible electroporation of locally advanced pancreatic head adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:1850-6. PMID: 23929188.
 33. Dunki-Jacobs EM, Philips P, Martin RCG. Evaluation of thermal injury to liver, pancreas and kidney during irreversible electroporation in an in vivo experimental model. *Br J Surg.* 2014;101:1113-21. PMID: 24961953.
 34. Ball C, Thomson KR, Kavnoudias H. Irreversible electroporation: A new challenge in "out of operating theater" anesthesia. *Anesth Analg.* 2010;110:1305-9. PMID: 20142349.
 35. Kambakamba P, Bonvini JM, Glenck M, Castrezana López L, Pfammatter T, Clavien P-A, et al. Intraoperative adverse events during irreversible electroporation - A call for caution. *Am J Surg.* 2016;212:715-21.
 36. Nielsen K, Scheffer HJ, Vieveen JM, van Tilborg AAJM, Meijer S, van Kuijk C, et al. Anaesthetic management during open and percutaneous irreversible electroporation. *Br J Anaesth.* 2014;113:985-92. PMID: 25173767.
 37. Sánchez-Velázquez P, Castellví Q, Villanueva A, Quesada R, Pañella C, Cáceres M, et al. Irreversible electroporation of the liver: Is there a safe limit to the ablation volume? *Sci Rep.* 2016;6:23781. PMID: 27032535.
 38. Narayanan G, Froud T, Lo K, Barbery KJ, Perez-Rojas E, Yrizarry J. Pain analysis in patients with hepatocellular carcinoma: Irreversible electroporation versus radiofrequency ablation-initial observations. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:176-82. PMID: 22752100.
 39. Scheffer HJ, Nielsen K, van Tilborg AA, Vieveen JM, Bouwman RA, Kazemier G, et al. Ablation of colorectal liver metastases by irreversible electroporation: Results of the COLDFIRE-I ablate-and-resect study. *Eur Radiol.* 2014;24:2467-75. PMID: 24939670.
 40. Linecker M, Pfammatter T, Kambakamba P, DeOliveira ML. Ablation strategies for locally advanced pancreatic cancer. *Dig Surg.* 2016;33:351-9. PMID: 27216160.