

Az elektrokemoterápia mérföldkövei*

Milestones of electrochemotherapy**

KIS ERIKA DR.¹, BALTÁS ESZTER DR.¹, ÓCSAI HENRIETTE DR.¹, CSÁNYI ILDIKÓ DR.¹, OTTLAKÁN AURÉL DR.², LÁZÁR GYÖRGY DR.², VASS GÁBOR DR.³, ÁGOSTON DÓRA DR.¹, RÓZSA PETRA DR.¹, BOTTYÁN KRISZTINA DR.¹, DALMÁDY SZANDRA DR.¹, NAGY ANDRÁS DR.⁴, TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.⁵, OLÁH JUDIT DR.⁴

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Sebészeti Klinika²
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika³
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Onkoterápiás Klinika⁴
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szemészeti Klinika⁵

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elektrokemoterápia széles körben alkalmazott lokoregionális kezelés a szuperficiálisan elhelyezkedő daganatok visszaszorításában és tüneti kezelésében. Az eljárás során kemoterápiás szer, leggyakrabban bleomycin elektroporációja történik a sejtbe, így növelve a szer citotoxicitását. Az elektrokemoterápia hatásos, ismételhető, minimálisan invazív beavatkozás, mely kevés mellékhatással jár. A módszer alkalmazási területe bővülőben van a mélyen ülő, viscerális és a jóindulatú daganatok felé és intenzíven kutatják a kezelést modern szisztémás terápiákkal kombinálva.

Kulcsszavak:

**elektrokemoterápia – daganat –
bleomycin – elektroporáció**

SUMMARY

Electrochemotherapy is a widely used locoregional method for the treatment of superficial tumors with different histologies. During treatment, a chemotherapeutic drug, usually bleomycin, is electroporated into the tumor cells, resulting in an increased cytotoxic effect. Beyond its effectiveness, electrochemotherapy is a repeatable and minimally invasive intervention that induces few side effects. The application of electrochemotherapy is expanding with the treatment of deep seated, visceral and benign tumors, and intensive research is in progress in order to investigate its combination with modern systemic therapies.

Key words:

**electrochemotherapy – tumor –
bleomycin – electroporation**

A felületesen elhelyezkedő daganatok standard elektrokemoterápiával (ECT) történő kezelésének száma az elmúlt évtizedben jelentősen emelkedett, és indikációja a bőrdaganatoktól a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus tumorokig terjed. Az eljárást kevés mellékhatása, különféle szövettani típusokban igazolódott hatásossága és ismételhetősége az egyéb lokális tumor ablációs módsze-

rek megbízható alternatívájává tette. Az ECT a reverzibilis elektroporáció fizikai jelenségén alapul, amelynek során nagy energiájú elektromos impulzusok hatására a sejtek membránja átmenetileg áteresztővé válik olyan kemoterapeutikumok számára, amelyek egyébként csak kismértékben jutnának a sejtbe, és így megnövekszik a citotoxikus hatásuk.

Az elektrokemoterápia hazai bevezetése

Az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika hazai bőrdaganatos betegek ellátásának egyik vezető központja, az innovatív multidiszciplináris terápia megvalósításának színtere. Intézetünk 2007-ben vállalkozott az elektrokemoterápia hazai bevezetésére, elsőként a melanómás betegek életminőségét jelentősen rontó multiplex bőráttek multimodális kezelését célozva. 2016-ig ECT kezelést főként melanoma cutan/subcutan metasztázison (46%) végeztünk, a másik nagy csoportot a hámeredtű daganatok (23%) alkották. Ez az arány idővel megfordult, az utóbbi 4 évben a hámeredtű basaliomák és spinaliomák teszik ki ECT-s kezeléseink 45%-át. Az ECT-vel kezelt daganat típusok arányának változása részben a melanoma kezelésében megjelent modern terápiáknak, részben az ECT-vel kapcsolatos tudásanyag bővülésének köszönhető. Mára számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy egy ECT-vel 92%-ban, míg ismételt kezeléssel 100%-ban érhető el teljes remisszió basaliomákban (1). Az eljárás szövétkímélő tulajdonságát kihasználva alkalmazunk ECT-t ma már rutinszerűen szemkörnyéki basaliomákon. Ebben a régióban elért eredményeinkről 12 előrehaladott, recidív, perioculárisan elhelyezkedő basaliomás betegen végzett vizsgálatunkban számoltunk be 2019-ben (2).

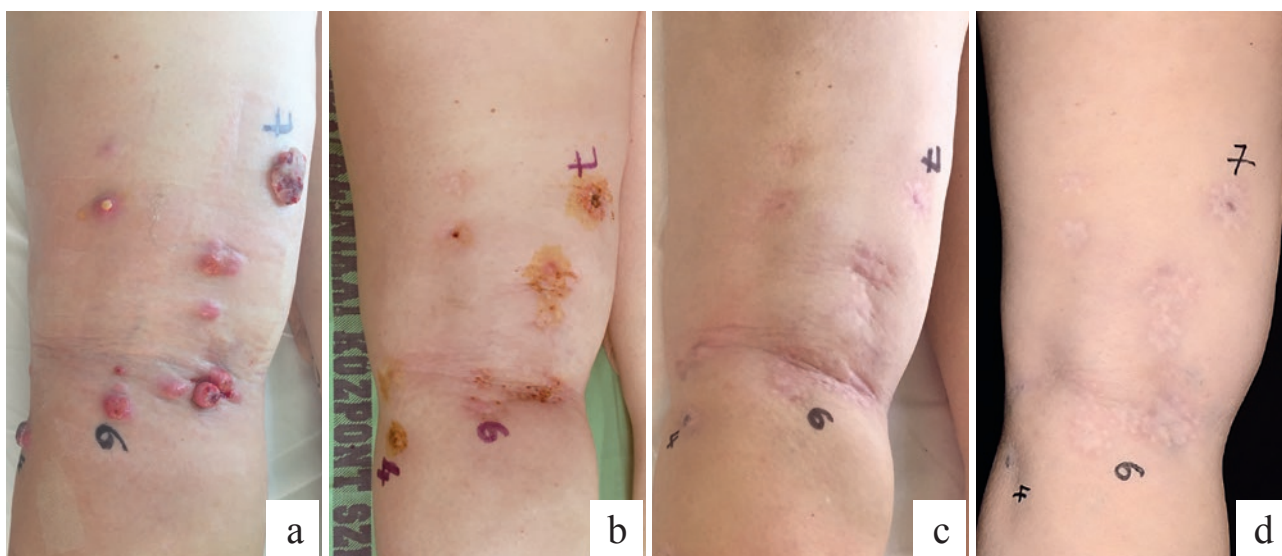
2007 óta több, mint 400 ECT kezelést végeztünk klinikánkon palliatív vagy kuratív céllal különböző szövettani típusú daganaton (melanoma malignum és emlő carcinoma cutan metasztázisai, basalioma, laphámcarcinoma, angiosarcoma, malignus Schwannoma, Merkel sejtes carcinoma, epitheloid sarcoma, lágyrész sarcoma, Kaposi sarcoma) Egy-egy kezelés során átlagosan 16 db (1-65 db) tumort kezeltünk. Az összes kezelt daganatot figyelembe véve 79,4%-os objektív tumorválaszt és 49,4%-ban teljes remissziót értünk el, hasonlóan az irodalomban közölt eredményekhez.

Munkacsoportunk 2015-ben csatlakozott az International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy (InspECT) szervezethez, melynek keretein belül számos európai centrummal együttműködve végzünk klinikai vizsgálatokat.

Melanoma bőráttek ECT kezelése

Első pilot vizsgálatunkban (2007-2008) melanoma malignumban szenvedő betegek 158 cutan/subcutan metasztázisán végeztünk ECT-t. A kezelt áttek 62%-ánál észleltünk kifejezett tumorválaszt, ebből 23%-ban (37 metasztázis) volt teljes, míg 39%-ban (61 metasztázis) részleges a regresszió. Az elváltozások 30%-ában (47 metasztázis) nem volt változást, míg a kezelt tumoros csomók csupán 8%-a (13 metasztázis) progrediált. Eredményeinket összevetettük az irodalomban fellelhető eredményekkel és szisztematikus review formájában összegeztük azt. Összefoglaló munkánkat a NICE ECT irányelve is felhasználja alátámasztó bizonyítékként ajánlásaihoz (3).

A módszer terjedésével több vizsgálat igazolta, hogy az ECT immunogén sejthalált vált ki, így az immune checkpoint inhibitorok megjelenésével felmerült e két terápia kombinálásának lehetősége. A pembrolizumab és az ECT kombináció hatásosságának vizsgálatára retrospektív matched cohort analysisist végeztünk IIIC-IV stádiumú melanómás betegeken (n=130) az InspECT keretein belül. A betegek PD1-gátló immunterápiára (pembrolizumab, n=44), ECT-re (n=41), és a két kezelés kombinációjára (n=45) adott helyi és szisztémás tumor választ vizsgáltuk a RECIST és irRC kritériumok szerint. A pembrolizumab-ECT és a pembrolizumab csoport 1 éves eredményeit összehasonlítva a lokális ORR 78% és 39%, (p=0,001), a lokális PFS 86% és 51% (p=0,001), a szisztémás PFS 64% és 39% (p = 0,034) míg az OS 88% és 64% (p = 0,006) volt e két csoportban (1.ábra). Eredményeink szerint a kom-



1. a, b, c, d ábra

Melanoma malignum cutan metasztázisok ECT kezelése antiPD1 terápiával kombinálva
a: ECT előtt; b: 1 hónappal ECT után; c: 3 hónappal ECT után; d: 12 hónappal ECT után

binált kezelés elősegíti a lokális tumorkontrollt, továbbá meghosszabbítja a PFS-t és az OS-t. A kombinált kezelés ígéretes szisztémás hatásának megerősítésére további, prospektív vizsgálatok szükségesek (4).

ECT alkalmazása új indikációs területeken

Genodermatosisek

A genodermatosisek ritkán előforduló, öröklődő és sokszor multiplex daganatképződéssel járó kórképek. A tumorok nagy száma miatt sebészi terápiával való gyógykezelésük az esetek többségében nem kivitelezhető és a sugárterápia ezeknél a pácienseknél kontraindikált, így a tumor kontroll elérése nagy kihívás. A másodlagos bőrtumorok ECT kezelésével elért kedvező tapasztalataink alapján többféle genodermatozisban szenvedő, egyéb eljárással nem kezelhető betegünkön alternatív megoldást keresve bővítettük az ECT indikációs területét ebbe az irányba.

Gorlin-Goltz szindróma

Az első három három Gorlin-Goltz szindrómában szenvedő betegen páciensen összesen 99 elváltozást (betegenként 25-38) kezeltünk sikeresen ezzel az eljárással. A kezelés hatására 87 %-ban észleltünk teljes, 12%-ban részleges remissziót. A tumor regressziót szövettani vizsgálattal is igazoltuk. A közel két éves követési idő alatt egyetlen kezelt elváltozás sem recidivált, ahol CR-t értünk el. A kozmetikai eredményt úgy a páciensek, mind a kezelő személyzet kiválóan értékelte. Ebben az indikációban elsőként számoltunk be az ECT hatékonyságáról (5).

Xeroderma pigmentosum

A fenti sikereken felbuzdulva hasonlóan jó eredményt értünk el xeroderma pigmentosumban szenvedő 11 éves kislányon is, akinek az arcán elhelyezkedő nem rezekábilis laphámrákok és testszerte megjelenő számos basalioma miatt végeztünk eddig 7 alkalommal ECT kezelést. A kezelt tumorok 97%-ában értünk el teljes remissziót, és az utánkövetési időszakban sem észleltünk recidivát. Az ismételt kezelésekre a betegség természetéből adódóan kialakult újabb és újabb lokalizációban megjelenő hámdaganatok miatt került sor, kiváló tumor kontrollt és funkció/szervmegtartást értünk el jó esztétikai eredménnyel. Elsőként közöltünk az irodalomban gyermekeken végzett sikeres ECT kezelést, és xerodermában szenvedő páciensnél törént elektrokemoterápiát (6).

Brooke-Spiegler szindróma

Brooke-Spiegler szindróma a genodermatosisek közül szintén olyan entitás, mely számtalan tumor, zömmel benignus cylindróma megjelenésével jár a fejbőr és arc területén súlyos esztétikai és pszichés problémát okozva a páciensnek. Az elmúlt időszakban 7 Brooke-Spiegler szindrómában szenvedő páciensnél szereztünk tapasza-

latot ismételt ECT kezelésekkal, biztató eredménnyel. Az eredményeink összegzése folyamatban van.

Mikrocisztikus lymphangioma

A cisztikus lymphangioma jóindulatú érederetű malformáció, mely leggyakrabban fej-nyak régióban jelentkezik, így nagy méret esetén létfontosságú szerveket diszlokálhat és komprimálhat. Nagyobb nyirokerekek malformációja esetén intravasculárisan adott bleomycinnel terápiás szklerotizáció érhető el az erek endothel sejteiben. Kapilláris malformációk esetén azonban az erek kis átmérője miatt a bleomycin beadása intravasculárisan nem lehetséges. Ezekben az esetekben a bleomycin eljuttatása az endothel sejtekhez elektroporáció segítségével kivitelezhető, és elérhető a kapilláris malformáció regressziója. Esetünkben egy 2 hónapos csecsemő inoperábilis, kifejezett arc aszimmetriát okozó veleszületett mikrocisztikus lymphangiómáját diagnosztizáltuk, mely diszlokálta a tracheát, a garatot, a bal véna jugulárist, a bal artéria carotist. A betegen intratumorálisan adott bleomycinnel 2 alkalommal végeztünk ECT kezelést az ESOPE irányelv alapján. 7 hónappal a kezelést követően az elváltozás növekedéssel korrigált térfogatcsökkenése 63% volt, a légcső, garat és a nyaki nagyerek diszlokációja megszűnt, az arc szimmetriája helyreállt. A 3 évvel későbbi kontrollvizsgálaton ugyanezt az eredményt észleltük. A beteg a kezelést jól tolerálta, a kezelt területeket fedő bőrön az elektródák bevezetése után minimális hegesezés alakult ki. Közleményünkben elsőként számoltunk be mikrocisztikus lymphangioma sikeres ECT kezeléséről, továbbá az irodalomban ez volt a legfiatalabb betegen végzett ECT (7).

Cutan angiosarcoma ECT kezelése

A cutan angiosarcomák (CAS) ritka, agresszívan növekvő daganatok, melyek a radikális sebészi kimetszése kihívást jelent. Az Inspect keretein belül 2013 októbere és 2018 októbere között végzett nemzetközi kohort vizsgálatunk eredményei alapján előrehaladott CAS esetén ECT kezeléssel hosszan tartó tumor válasz érhető el kevés mellékhatás mellett, ezért megfontolandó, mint új terápiás lehetőség ebben az indikációban. A kezelést a betegek jól tolerálták, további jótékony hatása a hosszas lokális tumor és vérzés kontroll. A beavatkozás pontos időzítésének, az alkalmazott biztonsági zónának és sebészeti kezeléssel történő kombinációnak a meghatározása további vizsgálatokat igényel. Az immunterápiák hatékonyságára vonatkozóan egyre több az ismeret ebben a betegségben is, így az ECT és a PD-1 gátlószerek kombinációja ebben az indikációban is ígéretes lehet (8).

Az ECT hatása az életminőségre

A nem operálható cutan, subcutan tumorok gyakran odorosus, vérző, kifeléelyesedő elváltozások, melyek jelentősen csökkentik a betegek életminőségét. ECT-vel kezelt betegeinknél ezért kíváncsiak voltunk az eljárás életminőségre (QOL) gyakorolt hatására. Az InSPeCT közösen végzett vizsgálatunkban 378 melanomás betegen mértük

az életminőség változását az EuroQol kérdőív alapján ECT előtt és 10 hónappal a kezelés után. Eredményeink alapján az ECT-vel kezelt melanomás betegek életminősége követi az átlag populáció életminőségét, amely teljes remisszió esetén megmarad. Az ECT után bekövetkező átmeneti életminőség romlás célzott támogató kezelésekkel áthidalható. Immune checkpoint inhibitorokkal kombinált ECT kezelés jobb QOL eredményekkel társul. Az ECT előtt mért kiinduló QOL érték fontos predictive információként szolgál azon betegek azonosítására, akiknél a legjobb tumor válasz várható (9).

Innovációk az elektrokemoterápiában

Kalcium elektroporáció

Az ECT kezelések során a leggyakrabban használt szer a bleomycin, de sok egyéb vegyületet, gyógyszert és kalciumot is teszteltek elektroporációval kombinálva. In vitro kalciummal végzett elektroporációval sejthalál, in vivo pedig tumor nekrosis idézhető elő. Intézetünkben 7 beteg 33 bőr metasztázisán végeztünk kettős vak randomizált kontrollált vizsgálatot a kalcium elektroporáció (Ca-EP) és az elektrokemoterápia hatásosságának összehasonlítására. A betegek randomizáció után vagy kalciumot vagy bleomycint kaptak intratumorálisan, melyet reverzibilis elektroporáció követett. Hat hónappal a kezelés után a klinikai és a szövettani tumor válasz értékelése alapján kalcium elektroporációval a bleomycin alapú elektrokemoterápiához hasonló hatásosságot értünk el a tumorok eradikációjában, az ECT-nél jobb mellékhatás profillal. A Ca-EP után tapasztalt teljes remissziót szövettani vizsgálattal is igazolni tudtuk. Eredményeink alapján a kalcium elektroporáció alkalmas kezelési eljárás a bőrön elhelyezkedő metasztázisok kezelésében, különösen olyan betegek esetében, amikor kemoterápiás szer adása kontraindikált (10).

Mélyen ülő daganatok ECT kezelése

A technikai fejlesztéseknek köszönhetően a változtatható geometriájú hosszú elektródákkal a bőrfelszíntől mélyebben elhelyezkedő daganatok is elérhetőek és kezelhetők elektrokemoterápiával. Munkacsoportunk az érintett szakmákkal kibővülve végzett prospektív pilot vizsgálatot variábilis geometriájú elektródákkal a bleomycin alapú ECT hatásosságának vizsgálatára mélyen ülő lágyrész szarkómák esetén. A vizsgálatba 7 inoperábilis lágyrész szarkómás (2 fibromyxoid-, 3 epitheloid-, 1 myofibroblastic- és 1 lipo-szarkóma) beteget vontunk be. A tumorok átmérője 3,7-22,5 cm (median 5,9cm), a daganatok térfogata 35,6-2456,22cm³ (131,13cm³), mélysége a bőrfelszíntől 3,74-18,18cm (6,18cm) volt. Az elektródák elhelyezését a megfelelő elektromos mező kialakításához Pulsar software segítségével terveztük meg a preoperatív CT/MRI vizsgálatok alapján és intraoperatív UH segítségével. A kezeléseket után 2 hónappal a RECIST 1.1. alapján 5 betegnél részleges remissziót, egy betegnél stabil betegséget észleltünk, míg egy betegünk esetében progrediált a tumor.

Négy esetben észleltünk ulcerációt (Grade 2), egy betegnél pedig a m. quadriceps femoris plegiáját. Eredményeink alapján az inoperábilis mélyen ülő lágyrész szarkómák lokális tumor kontrolljában a variábilis geometriájú elektródákkal végzett bleomycin alapú ECT ígéretes új terápiás lehetőség. A vizsgálat során szerzett tapasztalataink a kezelés technikai kivitelezéséhez és annak továbbfejlesztéséhez kínálnak gyakorlati útmutatót (11).

A bleomycin farmakokinetikai és farmakodinamikai jellemzőinek vizsgálata

Az elektrokemoterápia során a bleomycin intravénás beadását követően az elektromos impulzusokat a farmakokinetikai csúcson, vagyis akkor adjuk le, amikor a kemoterápiás szer koncentrációja a legmagasabb a szövetekben. A kezelésre a bleomycin koncentrációjának esése előtti időintervallum áll rendelkezésünkre. A széles körben használt ESOPE protokoll az impulzusok leadását az iv beadást követő 8-40 percig javasolja, és egy 2016-os vizsgálat eredményei alapján a dózis 2/3-ra csökkenthető 65 évnél idősebb betegek esetén. Az InspECT-el közös vizsgálatunkban a bleomycin farmakokinetikai profilját határoztuk meg az eloszlási fázisban 65 évnél fiatalabb betegeken és mértük az intratumorális bleomycin koncentrációt az elektromos impulzusok leadása előtt. A 65 évnél fiatalabb betegeknél az intravénás beadott bleomycin a plazmából gyorsabban kiürült, mint a 65 feletti betegeknél. Ez az eredmény arra enged következtetni, hogy fiatalabb betegeken a standard 15000NE/m² intravénás bleomycin dózis csökkentése nem javasolt. Az összegyűjtött plazma koncentrációs adatok alapján a hatásos ECT-hez szükséges koncentráció az iv beadástól számított 5-15 percig áll fenn, a median bleomycin koncentráció pedig 170ng/g volt a daganatokban 8 perccel a beadás után. Eredményeink alapján a 65 évnél fiatalabb betegek ECT kezelése esetében a bleomycin dózisának csökkentése nem ajánlott és a lerövidült 5-15 percig tartó optimális időintervallum figyelembe vétele javasolt (12).

Összefoglalás

Az utóbbi évtizedekben tanúi és részesei voltunk az ECT gyors és egyre bővülő fejlődésének. A standard ECT széles körben elfogadott lokoregionális kezelést képvisel a szuperfícíálisan elhelyezkedő daganatok visszaszorításában és tüneti kezelésében, melyet gazdag irodalom és nemzetközi irányelvek is alátámasztanak. A standard ECT alkalmazásának hatóköre bővülőben van a viscerális és a jóindulatú daganatok felé és intenzíven kutatják a kezelést szisztémás terápiákkal kombinálva. A technikai innovációknak köszönhetően megjelentek a gyakorlatban a változtatható geometriájú és az endoszkópos elektródák is. Ezek az eszközök alkalmasak a gastrointestinalis és mélyen ülő, valamint viscerális tumorok kezelésére. Utóbbiak közül az irrezekabilis májkapu környéki primer tumorok valamint a colorectalis daganatok májjátteinek kezelése az SZTE Sebészeti Klinikán munkacsoportunk bevonásával már megkezdődött, biztató kezdeti eredményekkel.

IRODALOM

1. *Hendel K, Jemec GBE, Haedersdal M, és mtsai.*: Electrochemotherapy with bleomycin for basal cell carcinomas: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) *35(11)*, 2208-2215.
2. *Kis EG, Baltás E, Ócsai H, és mtsai.*: Electrochemotherapy in the treatment of locally advanced or recurrent eyelid-periocular basal cell carcinomas. *Sci Rep.* (2019) *9(1)*, 4285.
3. *Kis E, Oláh J, Ócsai H, és mtsai.*: Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma--a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatol Surg.* (2011) *37(6)*, 816-824.
4. *Campana LG, Peric B, Mascherini M, és mtsai.*: Combination of pembrolizumab with electrochemotherapy in cutaneous metastases from melanoma: a comparative retrospective study from the inspect and slovenian cancer registry. *Cancers (Basel).* (2021) *13(17)*, 4289.
5. *Kis E, Baltás E, Kinyó A, és mtsai.*: Successful treatment of multiple basaloidomas with bleomycin-based electrochemotherapy: a case series of three patients with Gorlin-Goltz syndrome. *Acta Derm Venereol.* (2012) *92(6)*, 648-651.
6. *Baltás E, Kis E, Nagy N, és mtsai.*: Electrochemotherapy for non-melanoma skin cancer in a child with xeroderma pigmentosum. *Acta Derm Venereol.* (2017) *97(8)*, 962-964.
7. *Dalmády S, Csoma Zs, Besenyi Z, és mtsai.*: New treatment option for capillary lymphangioma: bleomycin-based electrochemotherapy of an infant. *Pediatrics.* (2020) *146(6)*, e20200566.
8. *Campana LG, Kis E, Bottyán K, és mtsai.*: Electrochemotherapy for advanced cutaneous angiosarcoma: A European register-based cohort study from the International Network for Sharing Practices of electrochemotherapy (InspECT). *Int J Surg.* (2019) *72*, 34-42.
9. *Campana LG, Quaglino P, de Terlizzi F, és mtsai.*: Health-related quality of life trajectories in melanoma patients after electrochemotherapy: real-world insights from the InspECT register. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2022) *Online ahead of print*
10. *Ágoston D, Baltás E, Ócsai H, és mtsai.*: Evaluation of calcium electroporation for the treatment of cutaneous metastases: a double blinded randomised controlled phase ii trial. *Cancers (Basel).* (2020) *12(1)*, 179.
11. *Ottlakan A, Lazar G, Hideghegy K, és mtsai.*: Clinical considerations of bleomycin based electrochemotherapy with variable electrode geometry electrodes for inoperable, deep-seated soft tissue sarcomas. *Bioelectrochemistry.* (2022) *148*, 108220.
12. *Groselj A, Bosnjak M, Krzan M, és mtsai.*: Bleomycin concentration in patients' plasma and tumors after electrochemotherapy. a study from inspect group. *Pharmaceutics.* (2021) *13(9)*, 1324.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.07.