

Elektrokemoterapija melanoma

Gregor Serša, Maja Čemažar, Nebojša Glumac, Marko Snaj

Izvleček

Elektrokemoterapija je način zdravljenja raka, ki združuje uporabo standardnih kemoterapevtikov in aplikacijo električnih pulzov na območje tumorja. S tem se večkrat poveča učinkovitost bleomicina ali cisplatina samo na področju dovedenih električnih pulzov. Elektrokemoterapija je sedaj v Evropi uveljavljen način zdravljenja različnih kožnih tumorjev, predvsem pa se je uveljavila pri zdravljenju kožnih in podkožnih zasevkov melanoma. Njena učinkovitost je okrog 80 % objektivnih odgovorov in okrog 60 % popolnih odgovorov po enkratni terapiji, z možnostjo izboljšanja odgovora ob ponavljajoči se terapiji. Elektrokemoterapijo uporabljamo predvsem pri zdravljenju kožnih, podkožnih in tranzit zasevkov melanoma ter krvavečih tumorjev in zasevkov v predhodno tretiranih področjih.

Razvoj elektrokemoterapije

Začetki elektrokemoterapije segajo v 90. leta, ko je Mir LM razvil to terapijo (1). Kmalu po objavi prvih predkliničnih rezultatov je sledila tudi prva klinična študija na Institutu Gustave Roussy, ki je potrdila obetavne predklinične rezultate in dokazala učinkovitost tega pristopa pri zdravljenju ploščatoceličnih tumorjev glave in vratu (2). Sledile so tudi druge klinične študije, kjer smo med prvimi poročali o učinkovitosti elektrokemoterapije tudi pri zdravljenju kožnih zasevkov melanoma (3, 4). Postopoma se je ta pristop zdravljenja uveljavil po Evropi, predvsem pri zdravljenju melanoma (5, 6). Sedaj se uporablja v 110 onkoloških centrih po Evropi in je letno zdravljenih več tisoč bolnikov.

Prelomnico pri uporabi elektrokemoterapije je predstavljala objava standardnih postopkov zdravljenja kožnih tumorjev in objava rezultatov multicentrične klinične študije (7, 8). Tehnološki razvoj je potekal tudi na generatorju električnih pulzov, potrebnim za izvajanje te terapije. Od prvega generatorja - Cliniporatorja, ki smo ga uporabljali za zdravljenje kožnih tumorjev, je sedaj na tržišču tudi generator za izvajanje te terapije pri globoko ležečih tumorjih različnih histologij. Ob tem je bilo potrebno razviti tudi primerne elektrode, tako da so sedaj, poleg standardnih kratkoigelnih in ploščatih elektrod, na voljo tudi dolgoigelnih, endoluminalnih in elektrod za zdravljenje možganskih zasevkov (9).

Danes je elektrokemoterapija priznana metoda zdravljenja v več državah in je tako zaračunljiva v zdravstvenem sistemu, tudi v Sloveniji. Velik napredek pri širjenju uporabe je prispevala uvrstitev elektrokemoterapije v evropske smernice zdravljenja melanoma, in sicer za zdravljenje kožnih zasevkov, ob bok ostalim ablativnim tehnikam (10). Letos je elektrokemoterapija priporočena tudi v smernicah NICE (National Institute of Health and Care Excellence) Velike Britanije, tako

za zdravljenje kožnih zasevkov melanoma, kot tudi primarne- ga kožnega raka. V smernice za zdravljenje melanoma jo je vključilo tudi nemško združenje dermatologov (11, 12). Zdravljenje z elektrokemoterapijo se v Sloveniji zaenkrat uporablja le na Onkološkem inštitutu Ljubljana, predvsem za zdravljenje kožnih zasevkov melanoma. Trenutno je v teku tudi klinična študija elektrokemoterapije pri zdravljenju jetrnih zasevkov kolorektalnega raka (13).

Mehanizmi delovanja elektrokemoterapije

Osnovni mehanizem delovanja je povečana prepustnost celičnih membran zaradi izpostavitve celic visoko-napetostnim električnim pulzom. S tem pride do povečane prepustnosti celične membrane in vnosa citostatikov, kot sta bleomicin in cisplatin, ki imata sicer oteženo prehajanje skozi celično membrano. Na ta način se njuno citotoksično delovanje močno poveča. Zaradi visokega povečanja učinkovitosti citostatika je za dobro učinkovitost elektrokemoterapije zadostna nizka koncentracija citostatika, ki ne povzroča sistemskih stranskih učinkov. Poleg citotoksičnega učinka elektrokemoterapije je pomemben tudi žilno razdiralni učinek elektrokemoterapije, ki je dobrodošel pri zdravljenju krvavečih tumorjev (14).

Klinični rezultati

Rezultati učinkovitosti elektrokemoterapije različnih onkoloških centrov so primerljivi. Pred kratkim objavljen sistematičen pregled in metaanaliza je pokazala, da električni pulzi povečajo učinkovitost kemoterapevtikov, bleomicina in cisplatina vsaj za 50 %. Podatki te analize na 150 bolnikih in 922 tumorjih kažejo, da je objektivni odgovor (OR) kožnih zasevkov melanoma po enkratni terapiji 80,6 %, pri tem je bilo 56,8 % popolnih odgovorov (CR) (15). Podatki zdravljenja melanoma na Onkološkem inštitutu Ljubljana, na 32 bolnikih in 187 nodulih melanoma, so primerljivi; 74,8 % zdravljenih nodulov je bilo v OR in 56 % v CR (16).

Ti podatki so se nanašali na tumorske nodule do velikosti 3 cm v največjem premeru, in za tumorje, ki so bili zdravljeni samo enkrat. Iz izkušenj in zadnje analize pa je znano, da je postopek zdravljenja možno ponavljati z enako učinkovitostjo na tistih nodulih, ki so večji od 3 cm in pri katerih enkratno zdravljenje ne zadošča (17).

Zadnji podatki kažejo, da je velikost tumorskih nodulov pomemben napovedni dejavnik za odgovor na zdravljenje. Ugotovljeno je bilo, da je enkratna terapija učinkovita le pri tumorjih, ki so manjši od 2 cm v največjem premeru. Za tumorske nodule, ki so večji od 2 cm, pa je priporočljiva večkratna terapija, v časovnih intervalih 4 do 8 tednov (16).

Postopek zdravljenja

Postopek zdravljenja z elektrokemoterapijo si lahko ogledate na kratki video predstavitvi (18).

Na kratko lahko povzamemo:

Za izvajanje elektrokemoterapije potrebujemo generator električnih pulzov in citostatik bleomicin ali cisplatin.

- Generator električnih pulzov generira električne pulze, ki so različnih amplitud, glede na vrsto elektrod, ki se uporabljajo (ploščate ali igelne). Za manjše nodule so bolj primerne ploščate elektrode, za večje pa igelne elektrode.
- Citostatik bleomicin se lahko injicira intratumorsko ali intravensko, medtem ko cisplatin dajemo samo intratumorsko. Intratumorski način se izvaja v primeru manjših in maloštevilčnih nodulov, intravenski pa pri večjih ali multiplih nodulih.
- Poseg se lahko izvaja v lokalni ali splošni anesteziji.
- Postopek: najprej injiciramo citostatik in po nekaj minutah na tumorje dovedemo električne pulze s primernimi elektrodami. Za učinkovitost terapije je potrebno pokriti celoten tumor s primernim električnim poljem, zato pri tumorjih, ki so večji od razmika med elektrodami, ponavljamo aplikacijo električnih pulzov dokler ni pokrit celoten tumor, vključno z varnostnim robom.
- Postopek je varen. Do sedaj ni bilo zabeleženih resnih zapletov, ni pa priporočena aplikacija pulzov na prsnem košu, nad srcem. Aplikacija električnih pulzov povzroči kontrakcije mišic, zato je potrebna anestezija.
- Zaradi farmakokinetike bleomicina je v času polurnega terapevtskega okna možno tretirati tudi do 100 nodulov in več.
- Celoten postopek običajno traja 30 do 40 minut, in je za to potrebna največ enodnevna hospitalizacija, lahko pa se izvaja ambulantno, v primeru lokalne anestezije.

Podrobnejša navodila so objavljena v standardnih postopkih, objavljenih v EJC Suppl 2006 (7).

Klinične indikacije za zdravljenje melanoma

Elektrokemoterapija se trenutno izvaja za zdravljenje kožnih zasevkov melanoma, če niso primerni za kirurško ali obsevalno zdravljenje.

Posebno je primerna za zdravljenje »in transit zasevkov«, ko je možno z elektrokemoterapijo v rednih intervalih, približno 4. tednov, uspešno kontrolirati lokalno rast novo nastalih kožnih zasevkov.

Poleg tega je elektrokemoterapija primerno in učinkovito zdravljenje za zasevke, v področjih, ki so bila predhodno zdravljena s kirurgijo ali radioterapijo.

V primeru krvavečih nodulov se je elektrokemoterapija pokazala kot učinkovit pristop za ustavitev krvavitve, z dobrim protitumorskim učinkom (14).

Zaključek

Translacija, ali uvajanje novih pristopov zdravljenja raka, je dolgotrajen postopek. Potrebni je več stopenj, od potrditve delovanja na predklinični stopnji, potrditve uspešnosti in varnosti terapije skozi klinične študije, do uveljavitve pristopa

Slika 1. Primer uspešnega zdravljenja kožnih zasevkov melanoma z elektrokemoterapijo. Po enkratni terapiji, kjer je bil injiciran cisplatin intratumorsko, so se tumorski noduli v dveh mesecih zmanjšali, nastala je krasta, ki je po tem odpadla. Ni bilo ponovitve lokalne bolezni do 8 let po elektrokemoterapiji



v klinični praksi. To je uspelo elektrokemoterapiji za kožne tumorje, predvsem kožne zasevke melanoma. Nadaljnji koraki uveljavljanja elektrokemoterapije gredo v smer standardnega zdravljenja tudi pri kožnih zasevkih drugih vrst tumorjev ter pri zdravljenju globoko ležečih tumorjev. Vzporedno z elektrokemoterapijo pa se postopoma uveljavlja tudi elektrogenska terapija, kjer imamo že tudi prve rezultate kliničnih preizkušanj (19).

Viri

1. Belehradec J-Jr, Orlowski S, Poddevin B, Paoletti C, and Mir L-M. Electrochemotherapy of spontaneous mammary tumours in mice. *Eur J Cancer* 1991; 27: 73-6.
2. Belehradec M, Domenge C, Luboinski B, Orlowski S, Belehradec J Jr, Mir LM. Electrochemotherapy, a new antitumour treatment. First clinical phase I-II trial. *Cancer* 1993; 72: 3694-700.
3. Rudolf Z, Stabuc B, Cemazar M, Miklavcic D, Vodovnik L, Sersa G. Electrochemotherapy with bleomycin: The first clinical experience in malignant melanoma patients. *Radiol Oncol* 1995; 29: 229-35.
4. Mir LM, Glass LF, Sersa G, Teissie J, Domenge C, Miklavcic D, Jaroszeski M-J, Orlowski S, Reintgen DS, Rudolf Z, Belehradec M, Gilbert R, Rols M-P, Belehradec J Jr, Bachaud JM, DeConti R, Stabuc B, Cemazar M, Coninx P, Heller R. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. *Brit J Cancer* 1998; 77: 2336-42.
5. Mir LM, Glass LF, Sersa G, Teissie J, Domenge C, Miklavcic D, Jaroszeski M-J, Orlowski S, Reintgen DS, Rudolf Z, Belehradec M, Gilbert R, Rols M-P, Belehradec J Jr, Bachaud JM, DeConti R,

- Stabuc B, Cemazar M, Coninx P, Heller R. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. *Brit J Cancer* 1998; 77: 2336-42.
6. Testori A, Rossi CR, Tosti G. Utility of electrochemotherapy in melanoma treatment. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 155-61.
 7. Mir LM, Gehl J, Sersa G, Collins CG, Garbay JR, Billard V, Geertsen P, Rudolf Z, O'Sullivan GC, Marty M. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *EJC Suppl* 2006; 4: 14-25.
 8. Marty M, Sersa G, Garbay JR, Gehl J, Collins CG, Snoj M, Billard V, Geertsen PF, Larkin JO, Miklavčič D, Pavlović I, Paulin-Kosir SM, Čemažar M, Morsli N, Soden DM, Rudolf Z, Robert C, O'Sullivan GC, Mir LM. Electrochemotherapy – An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPe (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *EJC Suppl* 2006; 4: 3-13.
 9. Miklavcic D, Sersa G, Brecelj E, Gehl J, Soden D, Bianchi G, Ruggieri P, Rossi CR, Campana LG, Jarm T. Electrochemotherapy: technological advancements for efficient electroporation-based treatment of internal tumors. *Med Biol Eng Comput* 2012; 50: 1213-25.
 10. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Hauschild A, Eggermont AM. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 6: 22-9.
 11. ICG446 Electrochemotherapy for metastases in the skin (from non-skin origin and melanoma): guidance [<http://publications.nice.org.uk/electrochemotherapy-for-metastases-in-the-skin-from-tumours-of-non-skin-origin-and-melanoma-icg446>].
 12. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma" -- short version. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 563-602.
 13. Edhemovic I, Gadzijev EM, Brecelj E, Miklavcic D, Kos B, Zupanic A, Mali B, Jarm T, Pavliha D, Marcan M, Gasljevic G, Gorjup V, Music M, Pecnik Vavpotic T, Cemazar M, Snoj M, Sersa G. Electrochemotherapy: a new technological approach in treatment of metastases in the liver. *Tecnol Cancer Res Treat* 2011; 10: 475-85.
 14. Sersa G, Miklavcic D, Cemazar M, Rudolf Z, Pucihar G, Snoj M. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 232-40.
 15. Mali B, Jarm T, Snoj M, Sersa G, Miklavcic D. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 4-16.
 16. Mali B, Miklavcic D, Campana L, Cemazar M, Sersa G, Snoj M, Jarm T. Tumor size and effectiveness of electro-chemotherapy. *Radiol Oncol* 2013; 47: 32-41.
 17. Campana LG, Mocellin S, Basso M, Puccetti O, De Salvo GL, Chiarion-Sileni V, Vecchiato A, Corti L, Rossi CR, Nitti D. Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 16: 191-99.
 18. Sersa G, Miklavcic D. Electrochemotherapy of tumors. *Journal of Visualized Experiments* 2008; 22: 1038.
 19. Spanggaard I, Snoj M, Cavalcanti A, Bouquet C, Sersa G, Robert C, Cemazar M, Dam E, Vasseur B, Attali P, Mir LM, Gehl J. Gene electrotransfer of plasmid AMEP in disseminated melanoma: Safety and efficacy results of a phase I first-in-man study. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2013; 24: 99-107.