

ELEKTROCHEMOTERAPIJOS VEIKSMINGUMAS, GYDANT PIKTYBINIUS NAVIKUS: LITERATŪROS APŽVALGA IR KLINIKINIS ATVEJIS

Greta Chlebopaševienė¹, Rasa Jančiauskienė¹, Sigita Liutkauskienė¹, Ilona Padvelskienė²,
Saulius Šatkauskas³, Elona Juozaitytė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Onkologijos institutas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikos, ³Vytauto Didžiojo universitetas

Raktažodžiai: elektrochemoterapija, Kapoši sarkoma, cisplatina, bleomicinas.

Santrauka

Chemoterapija yra standartizuotas vėžio gydymas vienu ar keliais vaistais, naikinančiais navikines ląsteles ar stabdančiais jų augimą. Chemoterapijos galimybės dar labiau padidėja, taikant ją su kitais piktybinių navikų gydymo būdais (chirurgija, radioterapija), tačiau gydant tam tikrų lokalizacijų navikus, chemoterapija nėra veiksminga. Kartais tai lemia vaisto biologinės savybės (hidrofilumas, didelė molekulinė masė), todėl jis blogai prasiskverbia pro navikinės ląstelės membraną ir nesukelia laukiamo efekto. Siekiant norimo poveikio, šio vaisto turi būti skiriama didelėmis dozėmis – dėl to pasireiškia vaisto nepageidaujamas poveikis. Vienas iš būdų padidinti priešnavikinių vaistų veiksmingumą, yra elektrinių impulsų derinimas su vaistais nuo vėžio. Šis metodų derinys pavadintas elektrochemoterapija (ECT). Elektriniai impulsai sukelia pokyčių ląstelės membranoje: vyksta jos destabilizacija, formuojasi laikinos „poros“ (elektroporacija), dėl to padidėja membranos laidumas jos išorėje esančioms medžiagoms, ir vaistas, kuris normaliomis sąlygomis sunkiai prasiskverbia į ląstelės vidų, lengvai pasiekia taikinį.

Įvadas

Elektrochemoterapija – navikų gydymas derinant citotoksinius vaistus, kurie sunkiai prasiskverbia (arba ne) per plazminę membraną, su vietine navikinių ląstelių elektroporacija [1]. Elektrochemoterapijos metodas yra patvirtintas ir plačiai naudojamas pasaulyje radikaliems ir paliatyviems tikslams.

Pirmasis klinikinis tyrimas, atliktas 1991 m. Paryžiuje, įrodė elektrochemoterapijos efektyvumą, gydant galvos – kaklo naviko metastazes odoje [2]. Po to buvo inicijuotos

kitos klinikinės studijos, kurių metu elektroporacija taikyta derinyje su bleomicinu ar cisplatina, skiriant chemopreparatą į veną ar vietiškai į navikinius pažeidimus odoje. Buvo gydomos įvairių navikų, tokių kaip galvos ir kaklo plokščiųjų ląstelių karcinomos, piktybinės melanomos, bazalinių ląstelių karcinomos, krūties ir seilių liaukų adenokarcinomos, Kapoši sarkomos ir šlapimo pūslės pereinamojo epitelio ląstelių karcinomos, metastazės odoje [3,4].

1991-2003 m. laikotarpiu klinikiuose tyrimuose elektrochemoterapijos metodu iš viso buvo gydyti 247 pacientai, elektroporuoti 1009 pažeidimai odoje [5]. Bendri šių tyrimų rezultatai parodė, jog elektrochemoterapija yra veiksmingas gydymo metodas: bendras atsako dažnis, kai metastazės odoje sumažėjo, pasiektas 48-100 proc. atvejų. Į gydymą geriau reagavo mažesnės ir plonesnės odos metastazės, kai visa naviko masė galėjo būti elektroporuota vienmomentiškai. Kai kuriais atvejais gydymas buvo kartojamas.

Įrodyta, jog nepriklausomai nuo histologinio naviko tipo, ECT yra veiksminga paliatyviai gydant odos, poodžio navikus bei metastazes odoje. Taip pat ji gali būti skiriama neoadjuvantiniam tikslui, siekiant sumažinti navikinio pažeidimo tūrį prieš operaciją.

Siekiant geresnio atsako į gydymą, naviko mazgeliai (pažeidimai) turi būti lengvai pasiekiamoje vietoje, nedidelio ploto, kad būtų kuo mažesnis elektros impulsų skaičius. Gydymas nerekomenduojamas, jei yra visceralinių metastazių, kurios greitai progresuoja.

Vis dėlto ECT gali pagerinti paciento gyvenimo kokybę, neatsižvelgiant į numatomą gyvenimo trukmę, išgydyti skausmingus ar kraujuojančius pažeidimus. Taip pat gali pasitarnauti kosmetiniams tikslams, turintiems įtakos paciento socialinei gerovei, gali išsaugoti organo funkciją, o esant pavienių židinių, netgi išgydyti pacientą [6].

2018 m. paskelbtos atnaujintos elektrochemoterapijos taikymo rekomendacijos. Ruošiant šį dokumentą, dalyvavo

Europos dermatologų, bendrosios chirurgijos gydytojų, galvos ir kaklo chirurgų, plastikos chirurgų bei onkologų ekspertų grupė [7].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir aptarti įrodymais pagrįstą informaciją apie elektrochemoterapijos metodo galimybes, efektyvumą, gydant skirtingų lokalizacijų navikus bei pristatyti sėkmingą Kapoši sarkomos gydymo atvejį.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma UpToDate bei Medline (PubMed) duomenų bazėse. Visateksčiai straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas šiai apžvalgai. Analizei atrinktos ir išanalizuotos 25 publikacijos.

Tyrimo rezultatai

Elektrochemoterapijos metodologija. Elektrochemoterapijos metu naudojamas elektroporatorius – elektros įrenginys, formuojantis stačiakampio ar kitos formos elektrinius impulsus, kurių parametrus (trukmę, amplitudę, skaičių, dažnį) galima keisti tam tikrose ribose. Kiekvienas elektroporatorius susideda iš impulsų generavimo, perdavimo ir registravimo sistemų.

Elektriniai impulsai gali būti perduodami skirtingų tipų elektrodais. Yra du pagrindiniai elektrodų tipai: plokštelės formos ir adatiniai. Kokie elektrodai bus naudojami, priklauso nuo navikinio pažeidimo lokalizacijos. Plokštelės formos elektrodai su skirtingais tarpais naudojami nedideliams paviršiniams navikams gydyti. Infiltratyviai į gylį augantiems navikams naudojami adatiniai elektrodai. Dar yra sukurti ant piršto uždedami elektrodai, kurie naudojami gleivinės pažeidimų gydymui.

Klinikinių tyrimų duomenimis, įrodytas dviejų chemopreparatų (bleomicino ir cisplatinos) vartojimo tikslingumas. Bleomicinas gali būti skiriamas dviem būdais, t.y. suleidžiant jį į veną arba tiesiai į navikinį pažeidimą (intranavikinis). Intranavikinis vaisto skyrimo būdas rekomenduojamas, kai pažeidimas nedidelis arba pažeidimų skaičius yra mažesnis nei 7. Tuo atveju, kai odos navikas arba metastazės odoje užima didesnę paviršiaus plotą arba stebima daug pažeidimų – chemoterapija turėtų būti skiriama į veną. Cisplatina skiriama tik intranavikiniu būdu.

Indikacijos. Elektrochemoterapija skiriama, kai operacinis gydymas negalimas, navikas rezistentiškas chemoterapijai ar radioterapijai. ECT veiksmingumas yra panašus arba net didesnis, palyginti su kitomis abliacinėmis odos terapijomis, pvz. fotodinamine terapija, radioterapija, intranavikine terapija. Metodas tinkamas vyresniems pacientams, kurių išnaudotos kitos gydymo galimybės ar turintiems sunkių

gretutinių susirgimų. ECT naudojama ne tik naviko gydymui, bet ir paliatyviam tikslui, siekiant sumažinti naviką, taip sumažinant skausminį sindromą ar kraujavimo riziką. Tai gali pagerinti pacientų gyvenimo kokybę, valdant įvairius navikinius susirgimus.

Procedūra lengva ir trumpa (25-30 min.), susijusi su trumpa hospitalizacija. Šalutinis poveikis minimalus, daugumai pacientų po procedūros analgetikų neprireikia. Priešingai nei radioterapijos metu, elektrochemoterapijos ciklai gali būti kartojami, ECT gali būti derinama su kitais gydymo metodais ligai progresuojant, ar siekiant sustiprinti gydymo efektyvumą [8]. Elektrochemoterapija yra ekonomiškai pranašesnis gydymo metodas, palyginus šios procedūros kainos - efektyvumo santykį su kitais odos ir poodžio melanomos gydymo metodais [9].

ECT daugelyje Europos valstybių yra įprastinis gydymo metodas. Jungtinės Karalystės Nacionalinio sveikatos ir klinikinės kompetencijos instituto (NICE) rekomendacijose elektrochemoterapijos metodu siūloma gydyti sudėtingos lokalizacijos pirminę bazalinių ląstelių karcinomą, odos plokščiųjų ląstelių karcinomą, kruopščiai atrenkant pacientus, bei melanomos atvejus paliatyviam tikslui [10,11]. Dermatologinės onkologijos darbo grupės (vok. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, ADO) gairėse elektrochemoterapija rekomenduojama kaip pakankamus efektyvumo įrodymus turintis alternatyvus odos melanomos metastazių gydymo metodas. Šiuo metu Europoje įsteigta 150 elektrochemoterapijos centrų, sukurtos kelios specialios duomenų bazės: Tarptautinis dalijimosi ECT praktika tinklas (angl. International Network for Sharing Practice in ECT, inspECT), Italijos melanomų grupė ir Italijos dermatologinės onkologijos grupė (GIDO). Šios duomenų bazės įsteigtos siekiant iširti elektrochemoterapijos veiksmingumą ir naudingumą, jų inicijuoti klinikiniai tyrimai pagrindė ECT gydymo efektyvumą [12]. Pastarieji klinikiniai tyrimai skirti ECT metodo tobulinimui, ypač jo taikymui sunkiai pasiekiamose vietose.

Kontraindikacijos. Skiriant bleomiciną į veną gali išsivystyti plaučių fibrozė, ypač tiems pacientams, kuriems prieš tai buvo taikyta radioterapija.

Gydant didelio skersmens navikus, dėl sukeliama naviko griuvimo gali susiformuoti opos. Daugeliu atveju yra didelė tikimybė, kad elektrochemoterapijos procedūrą reiks kartoti. Pacientams, sergantiems lokaliai išplitusia, histologiškai agresyvia ar recidyvavusia bazalinių ląstelių karcinoma, antro elektrochemoterapijos ciklo metu yra didelė tikimybė pasiekti pilną atsaką į gydymą. Atsižvelgiant į ankstesnes rekomendacijas, ECT metodas nerekomenduotas pacientams, kuriems implantuotas širdies stimulatorius, sergantiems epilepsija, nėščiosioms bei vartojantiems antikoagulantus.

Prieš skiriant šį gydymo metodą, visuomet svarbu įvertinti naudos ir žalos santykį, numatomą gyvenimo trukmę bei šalutinio poveikio tikimybę.

Anestezija. Elektrochemoterapijos procedūros metu, siekiant išvengti skausmo bei nemalonių pojūčių, taikoma nejautra, kuri gali būti vietinė arba bendroji.

Jei numatoma, jog atstumas tarp elektrodų ir antkaulio bus mažesnis nei 0,5 cm, tikslinga spręsti dėl bendrinės nejautos pasirinkimo, kadangi vietinė nejautra gali būti nepakankama. Kitas vietinės nejautos pasirinkimo ribojimas yra navikinių mazgelių išsidėstymas vietoje, kuri prieš tai buvo paveikta spindulinės terapijos, – patirtis parodė, jog šios vietos nuskausminamos sunkiau, reikia skirti daugiau analgetikų arba rinktis bendrinę nejautrą. Jei procedūros metu naudojama bendroji anestezija, galimas su ja susijęs šalutinis poveikis.

Elektroporuojant labai mažus navikinius darinius, anestetikai gali būti infiltruojami tiesiai po naviku, nuskausminant elektroporuojamą plotą. Tai leidžia vieno ciklo metu elektroporuoti daugiau židinių. Premedikacija ramimosiomis priemonėmis nebūtina [5,13].

Stebėjimas. Pirmas vizitas rekomenduojamas praėjus 4 sav. po elektrochemoterapijos procedūros, jei reikia ir anksčiau. Daugeliu atvejų po 4 savaičių galima įvertinti gydymo efektą. Esant didesnių pažeidimų, gijimo laikas gali trukti ilgiau. ECT rekomenduojama kartoti po 4 savaičių arba vėliau. Jei navikiniai mazgeliai buvo didesni nei 1,5 cm diametro, leidžiamas gijimo laikas iki 10 sav., mažesnių – 4-8 savaitės [13].

Klinikinis elektrochemoterapijos veiksmingumas, gydant skirtingos lokalizacijos piktybinius navikus

Melanoma. Elektrochemoterapija yra nauja terapinė galimybė pacientams, kurie serga lokaliai išplitusia melanoma. Remiantis klinikinio tyrimu, kuriame dalyvavo 61 pacientas iš keturių Europos centrų, parengti metastazavusios melanomos gydymo ECT standartai – ESOP (angl. European standard operating procedures in electrochemotherapy). ECT buvo atliekama, skiriant bleomiciną arba cisplatiną. 20 tyrime dalyvavusių pacientų sirgo lokaliai išplitusia melanoma, iš viso jiems buvo elektroporuoti 99 odos pažeidimai. Bendras atsakas į gydymą 80,6 proc., pilnas atsakas – 66,3 procentai [1].

Geriausių rezultatų buvo pasiekta E. Ricotti ir kt. 2014 metais aprašytame tyrime. Atsako dažnis buvo 100 proc. (67,28 proc. atvejų pasiektas pilnas atsakas ir 32,78 proc. – dalinis). Buvo gydyti 24 pacientai (214 odos pažeidimų), kuriems skirti 2 ECT ciklai. Po 24 mėnesių lokali naviko kontrolė buvo pasiekta 72 proc. pacientų [14]. Ši studija įrodė jog ECT metodas gali būti pirmos eilės gydymas pa-

liatyviam tikslui, siekiant palengvinti skausmą, sumažinti kraujavimą bei pagerinti pacientų gyvenimo kokybę.

Didelė melanoma sergančiųjų grupė, 2012 m. gydyta ECT metodu, aprašyta L. Campana ir kt. studijoje. Atsako dažnis buvo 92 proc. (pilnas – 48 proc., dalinis – 44 proc.). Po dvejų metų stebėjimo, išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo 87 procentai [15]. Tyrimo rezultatai parodė, jog ECT tinkamiausi pacientai, turintys nedaug nedidelių metastazių apatinėse galūnėse. Tiriamiesiems buvo skirti keli elektrochemoterapijos ciklai.

2017 m. C. Kunte ir tarptautinė komanda paskelbė perspektyvų daugiacentrį tyrimą InspECT, kuriame dalyvavo 151 pacientas. Bendras atsako dažnis buvo 73 proc., stebėjimo trukmė – mažiausiai 60 dienų. Vienerius metus išgyveno 67 proc. pacientų. Dažniausias šalutinis poveikis buvo susijęs su hiperpigmentacija ir opomis (42 proc., 2 pacientai – G3), kiti – skausmas pooperaciniu laikotarpiu (39 proc.), į gripą panašūs simptomai (4 proc.), pykinimas (3 proc.) ir patinimas (3 proc.) [16]. Padarytos svarbios išvados dėl ECT indikacijų. Atlikus daugiamatę analizę, veiksniai, teigiamai susiję su bendru atsaku, buvo naviko dydis < 3 cm, visceralinių metastazių nebuvimas, elektroporuotos vietos kur nebuvo taikyta spindulinė terapija, nebuvo limfedemos.

Pastaruoju metu atsiranda klinikinių tyrimų, įrodančių imuninio atsako suaktyvėjimą, derinant elektrochemoterapiją ir imunoterapiją. M. Brizio ir kt. paskelbtame tyrime, kurio metu melanomos židiniai odoje buvo gydyti ipilimumabo ir ECT deriniu, navikiniai pakitimai visiškai išnyko [17].

Krūties vėžys ir krūties vėžio metastazės odoje. Krūties vėžys yra dažniausia moterų odos metastazių priežastis. Jų atsiradimo tikimybė yra nuo 5 proc. visų segančiųjų iki 30 proc. vėlyvose ligos stadijose. Dažniausiai jos nėra tiesioginė mirties priežastis, tačiau turi didelę įtaką pacienčių gyvenimo kokybei, nes sukelia skausmą, išsivysto opos, padidėja infekcijos tikimybė bei sukelia psichologinį diskomfortą. Galimais vietiniais ir sisteminiais gydymo metodais dažnai nepavyksta kontroliuoti ligos. Ypatingas iššūkis – gydymas pacienčių, kurioms dėl metastazių apimties negalima atlikti rezekcijos, prieš tai buvo taikyta spindulinė terapija, arba sisteminis gydymas yra neveiksmingas.

2015 m. paskelbtas C. Cabula ir kolegų tyrimas, kuriame elektrochemoterapija buvo gydytos 113 pacienčių (214 židinių), sergančių krūties vėžiu, išplitusių į odą. Atsako dažnis buvo 90,2 proc., įskaitant pilną atsaką – 58,4 procento. 86,2 proc. pacienčių 12 mėn. laikotarpiu nepasireiškė vietinis ligos progresas, o pacientėms, kurioms buvo nustatytas pilnas atsakas, šis procentas buvo 96,4 procento [18]. Atliekant daugiamatę analizę, nustatyta, kad statistiškai reikšmingi veiksniai, lemiantys geresnį atsaką į gydymą, buvo: naviko dydis < 3 cm, visceralinių metastazių nebuvimas, teigiama

estrogeno receptoriaus išraiška ir Ki-67 indeksas mažiau nei 14 procentų. Dažniausios komplikacijos: aštrus skausmas per pirmąsias 48 val. po procedūros, 8 proc. pacienčių išsivystė III laipsnio opos ir 8,8 proc. II laipsnio hiperpigmentacija. Geriausi rezultatai stebėti R. Benavento ir kolegų tyrime: jame elektrochemoterapijos metodu buvo gydyta 12 pacienčių (iš viso 142 pažeidimai odoje). Atsakas į gydymą buvo vertintas po 30 dienų, o stebėjimo mediana – 210 dienų. Atsako dažnis buvo pasiektas 92,3 proc. pacienčių (pilnas atsakas – 75,3 proc., dalinis – 17 proc.) [19].

Įdomūs rezultatai pateikti 2014 m. publikuotame L. Campana ir kolegų straipsnyje. Tyrėjai nustatė, kad statistiškai reikšmingai geresni rezultatai buvo pasiekti jaunesnėms nei 70 m. pacientėms, tačiau liga progresavo dažniau toms, kurių amžius nesiekė 70 metų. Lyginant su kitomis terapijomis, ECT pagrindiniai pranašumai yra didelis veiksmingumas, ilga atsako į gydymą trukmė, nedidelis toksiškumas ir greitas bei visiškas atsigavimas po procedūros. Šiuo metu vyksta elektroporatoriaus ir elektrodų tobulinimas, siekiant išplėsti gydymo galimybes ir taikyti ECT neoadjuvantiniam tikslui, gydant krūties vėžį, kai pirminis navikas atitinka T3 ar T4 [20].

Galvos ir kaklo navikai. Pasaulyje tarp vėžinių susirgimų galvos ir kaklo vėžys sudaro apie 6 proc. ir yra šeštoje vietoje pagal paplitimą. Apie 60 proc. pacientų nustatomos vėlyvosios ligos stadijos (III ar IV), jų gydymui rekomenduojamas chirurginis gydymas ir pooperacinė spindulinė terapija, o esant didelės rizikos veiksniams (ekstrakapsuliniam limfmazgio metastazės plitimui ir (ar) infiltruotiems rezekciniam kraštams) – pooperacinis sutaptinis chemospindulinis gydymas platinos preparatais. Nepaisant agresyvių gydymo metodų taikymo, apie 20–50 proc. pacientų nustatomas vietinis ar sritinis recidyvas per pirmuosius dvejus metus po radikalaus gydymo. Nustačius ligos atkrytį, gydymo taktikos pasirinkimas priklauso nuo paciento funkcinės būklės, prieš tai taikyto gydymo, piktybinio proceso išplitimo, gretutinių susirgimų. Šiais atvejais elektrochemoterapijos metodas galėtų būti viena iš gydymo galimybių. Europos galvos ir kaklo navikų elektrochemoterapijos tyrimų grupė (EURECA) pasiekė daug žadančių rezultatų, gydant galvos ir kaklo navikus ECT. Rezultatai rodo, jog bendras atsako dažnis buvo 56 procentai (pilnas atsakas – 19 proc., dalinis – 37 proc.) [21].

Elektrochemoterapija yra lokalus ir veiksmingas vietinės naviko augimo kontrolės būdas. Pagrindinė galvos ir kaklo navikų gydymo priemonė išlieka chirurgija ir (arba) spindulinė terapija, tačiau remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, elektrochemoterapija galėtų būti kaip pagalbinė priemonė citoredukcijos tikslui, išvengiant didelės apimties traumuojančių operacijų. Vietinių recidyvų atvejais, kai nėra kitų gydymo galimybių, ECT gali atlikti pagrindinį gydo-

mąjį vaidmenį. Šiuo metu tiriamas vidinių navikų gydymas endoluminaliniais elektrodais. Ši technologinė plėtra gali sudaryti sąlygas gydyti galvos ir kaklo navikus, esančius pakaušio, pogumburio ir skydliaukės liaukose bei navikus gimdos kaklelio srityje.

Sarkomos. Yra dvi pagrindinės sarkomų rūšys – osteosarkoma (kaulų sarkoma), kilusi iš kaulinio audinio, ir minkštųjų audinių sarkomos. Tai reta, dažniausiai paauglių ir jaunų žmonių liga, greitai progresuojanti ir sukelianti skausminį sindromą bei invalidizuojanti pacientą. 2013 m. paskelbtame II fazės klinikiniam tyrime, kuriame dalyvavo 34 pacientai, sergantys pažengusia ar metastazavusia minkštųjų audinių sarkoma, kai standartinio gydymo galimybes jau buvo išnaudotos. Vidutinis naviko dydis buvo 4 centimetrai. Atsako dažnis buvo 92,2 proc. (pilno atsako dažnis 32,3 proc.). Dėl nepilno atsako 15 pacientų ECT buvo kartojama iki 4 ciklų, tačiau tai statistiškai reikšmingai nepagerino rezultatu. Stebėsenos mediana buvo 19,3 mėnesio. Apskaičiuota, kad dvejus metus stabili liga buvo 72,5 proc. tiriamųjų [22].

2012 m. paskelbta daugiacentrė retrospektyvi 19 pacientų analizė, sergančių pažengusia angiosarkoma, išplitusia į odą. Buvo taikyta ECT. Autoriai pranešė, kad po dviejų mėnesių atsako dažnis buvo 63 proc., 6 mėnesių išgyvenamumas neprogresuojant ligai – 47 proc. Gydymas paprastai buvo gerai toleruojamas, stebėtas vietinių simptomų pagerėjimas: kraujavimo kontrolė (26 proc.), skausmo kontrolė (32 proc.) [23]. Remdamiesi šių pacientų gydymo rezultatais, autoriai padarė išvadą, kad ECT gali būti perspektyvus gydymas, siekiant užtikrinti vietinę naviko kontrolę ir simptomų korekciją paliatyviems pacientams, sergantiems paviršinėmis angiosarkomomis.

Klinikinis atvejis

Aprašomas 80 metų vyro ligos atvejis. Žinoma, kad jis 2013 m. persirgo miokardo infarktu, šiuo metu atliktoje kardioechoskopijoje stebima sumažėjusi kairiojo skilvelio išmetimo frakcija (43 proc.).

2015 metais pacientas tirtas dėl kairiosios pėdos hiperpigmentacijos. Diagnozės patikslinimui buvo paimta biopsija, histologiškai patvirtinta Kapoši sarkomos diagnozė. Atlikus radiologinius tyrimus (krūtinės ląstos, pilvo ir dubens organų kompiuterinę tomografiją bei kaulų scintigrafiją), atokiųjų metastazių nenustatyta. Negalint atmesti ŽIV asocijuotos Kapoši sarkomos, atliktas kombinuotas ŽIV (1/2 antikūnų ir p24 Ag antigeno) tyrimas, kuris buvo neigiamas. Remiantis tarptautinėmis onkologų rekomendacijomis, 2015 m. liepos mėn. skirta spindulinė terapija į kairiąją pėdą 30 Gy/15 fr. – kliniškai stebėtas pilnas atsakas į gydymą. Po kelių mėnesių kliniškai nustačius naujus židinius dešiniojoje pėdoje, 2015 m. lapkričio mėn. skirta spindulinė terapija į dešiniąją pėdą

30 Gy/15 frakcijų. 2015 gruodžio mėn. nustatytas ligos progresavimas kairiojoje kojoje (1,2 pav.). Radiologiškai atokiųjų metastazių nenustatyta. Įvertinus paciento amžių, greutines ligas, kardiovaskulinę būklę, išnaudotas spindulinės terapijos galimybes, remiantis literatūros duomenimis, nuspręsta taikyti alternatyvų lokalių gydymo metodą – elektrochemoterapiją. Atlikta visų navikinių židinių elektroporacija, naudojant SENNEX® prietaisą. Procedūra atlikta bendrinėje nejautoje, skiriant bleomiciną į naviką. Procedūros metu ir po jos komplikacijų nestebėta. Pacientas rytojaus dieną išleistas tęsti ambulatorinį stebėjimą. Pirmam kontroliniam vizitui atvyko praėjus 2 sav. po elektrochemoterapijos. Būklė gera, elektroporuoti židiniai saikai paraudę, padengti šašais (3 pav.). Atvykus apžiū-

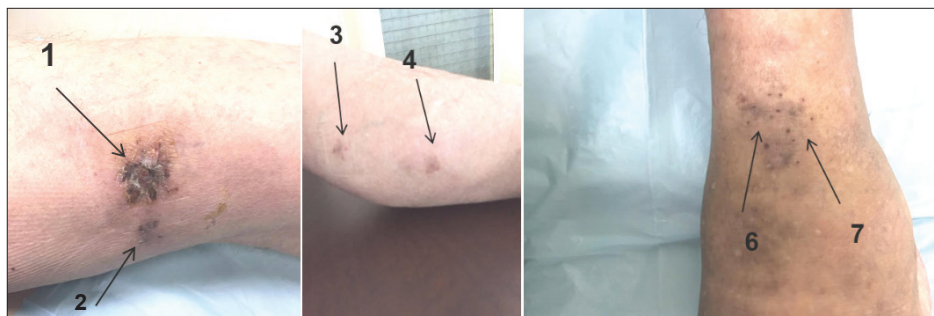
rai po 1 ir 2 mėnesių stebima išliekanti hiperpigmentacija kairiojoje kojoje (4, 5 pav.). Tikslinant diagnozę, atlikta kairiosios kojos odos pažeidimų ekscizinė biopsija. Patologinė diagnozė: uždegiminiai rezorbciniai pakitimai. Taikant elektrochemoterapijos metodą šiam pacientui buvo pasiektas pilnas ligos atsakas į gydymą.

Diskusija

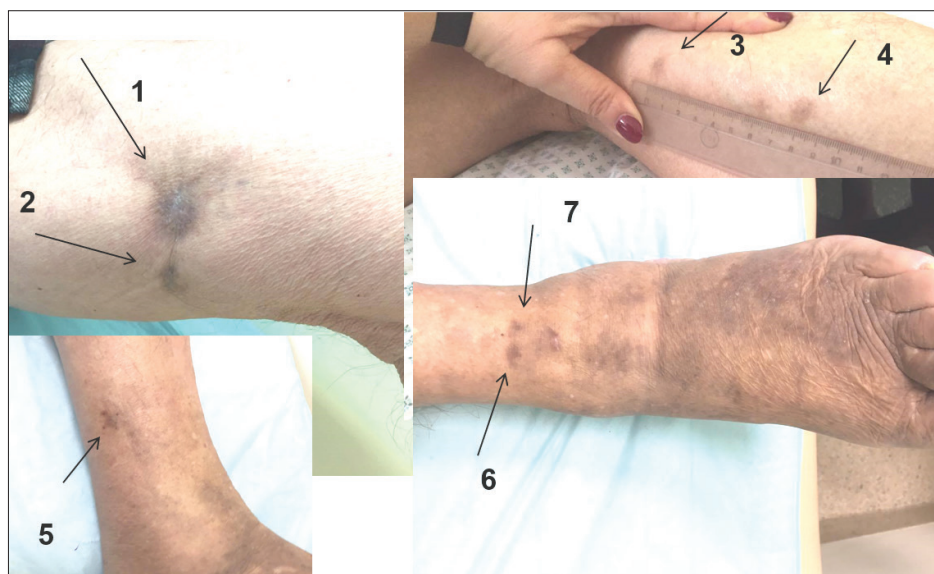
Pristatėme retą ir sėkmingą Kapoši sarkomos atvejį, kai gydymui buvo pasirinktas elektrochemoterapijos metodas. Kapoši sarkoma (KS) - tai angioproliferacinis sutrikimas, kurį sukelia žmogaus *herpes* virusas. Odos pažeidimus gali lydėti ir vidinių organų pažeidimai. Aprašomi keturi Kapoši sarkomos tipai: 1) klasikine Kapoši sarkoma dažniausiai serga vyresnio amžiaus vyrai (Viduržemio jūros ir Rytų Europos regionuose); 2) endeminio tipo KS serga jauni Subsacharos regiono afrikiečiai; 3) jatrogeniniu tipu serga įvairaus amžiaus žmonės, vartojantys imunosupresinius vaistus po organų transplantacijos; 4) ŽIV asocijuota Kapoši sarkoma pasireiškia ŽIV infekuotiems ir AIDS sergantiems. Liga dažniausiai pažeidžia odą ir gleivines, virškinimo, kvėpavimo organus. Klasikinės KS eiga paprastai vangiai, dažniausiai pasireiškia raudonomis ar violetinėmis dėmėmis apatinėse galūnėse. Afrikinė endeminė ir ŽIV asocijuota Kapoši sarkoma paprastai yra agresyvesnės eigos. Diagnozė patvirtinama odos biopsija, gali būti atliekami vidaus organų radiologi-



1, 2 pav. Objektivus ištyrimas



3 pav. Vizitas po 2 savaičių



4 pav. Vizitas po 1 mėnesio

niai tyrimai [24]. Lokalios Kaposi sarkomos atveju gali būti skiriama spindulinė terapija, krioterapija, operacija arba elektrochemoterapija. Išplitusios ligos atveju – chemoterapija arba imunoterapija [25].

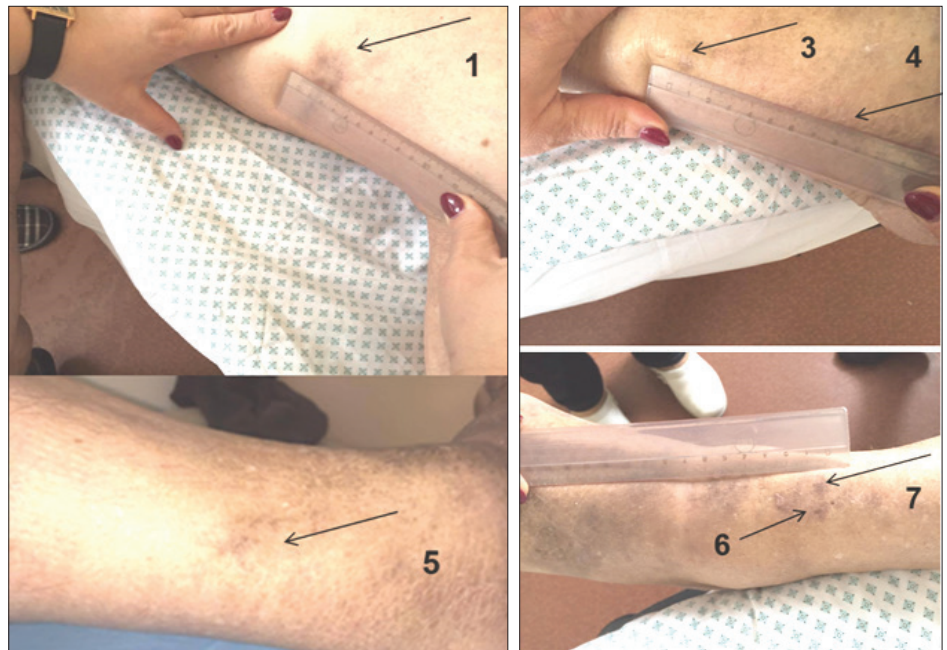
Išvados

1. Elektrochemoterapija yra saugus ir veiksmingas navikinių pažeidimų, esančių odoje ir poodyje, gydymo metodas, nepriklausomai nuo histologinio tipo ir prieš tai taikyto gydymo. Atsiranda naujų tyrimų, įrodančių ECT efektyvumą, gydant tiek pirminius, tiek metastatinius darinius įvairiuose vidaus organuose (pvz., kepenyse, kauluose, kasoje).

2. Vienas iš pagrindinių ECT privalumų yra trumpas hospitalizacijos laikas. ECT gali būti atliekama dienos stacionare. Šis metodas yra kartotinas ir derinamas su kitomis terapijomis, ekonomiškai palankus, vertinant kainos ir efektyvumo santykį, sunkių nepageidaujamų reiškinių neužregistruota. Dėl šio metodo naujumo reikia daugiau mokslinių tyrimų, kad būtų galima plėtoti ECT ir padaryti ją labiau tinkamą įvairių rūšių vėžiui, taip pat ir kitoms ligoms gydyti.

Literatūra

1. Marty M et al. Electrochemotherapy - an easy effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: results of ESOPE study. *EJC Supplements* 2006;4:3-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2006.08.002>
2. Mir LM, Belehradec M, Domenge C, Orłowski S, Poddevin B, Belehradec J, Schwaab G, Luboinski B, Paoletti C. Electrochemotherapy, a novel antitumour treatment: first clinical trial. *C R Acad Sci Paris* 1991;313:613-8.
3. Gothelf A, Mir LM, Gehl J. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. *Cancer Treat Revs* 2003;29:371-87. [https://doi.org/10.1016/S0305-7372\(03\)00073-2](https://doi.org/10.1016/S0305-7372(03)00073-2)
4. Sersa G, Cemazar M, Rudolf Z. Electrochemotherapy: advantages and drawbacks in treatment of cancer patients. *Cancer Ther* 2003;1:133-42.
5. Mir LM, Sersa G et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric



5 pav. Vizitas po 2 mėnesių

pulses delivered by the Cliniporator by means of invasive or non-invasive electrodes. *EJC Supplements* 2006;4:14-25.

<https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2006.08.003>

6. Sersa G, Stabuc B, Cemazar M, Miklavcic D, Rudolf Z. Electrochemotherapy with cisplatin: clinical experience in malignant melanoma patients. *Clinical Cancer Research* 2000;6(3):863-7.
7. Gehl J, Sersa G, Matthiessen LW et al. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncologica* 2018;57(7):874-882. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1454602>
8. Cadossi R, Ronchetti M, Cadossi M. Locally enhanced chemotherapy by electroporation: clinical experiences and perspective of use of electrochemotherapy. *Future Oncology* 2014;10:877-890. <https://doi.org/10.2217/fon.13.235>
9. Colombo GL, Matteo SD, Mir LM. Cost-effectiveness analysis of electrochemotherapy vs other methods for the control and treatment of cutaneous and subcutaneous tumors. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4(2):541-8. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S2780>
10. National Institute for Health and Care Excellence. Electrochemotherapy for primary basal cell carcinoma and primary squamous cell carcinoma. NICE guidance 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg478>.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Electrochemotherapy for metastases in the skin from tumours of nonskin origin and melanoma. NICE 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg446>.

12. Sersa G, Miklavcic D, Cemazar M et al. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *European Journal of Surgical Oncology* 2008;34(2):232-240.
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.05.016>
13. Mir LM. Bases and rationale of the electrochemotherapy. *European Journal of Cancer Supplements* 2006;11:38-44.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2006.08.005>
14. Ricotti E, Giuliodori K, Cataldi I, Campanati A, Ganzetti G, Ricotti G, Offidani A. Electrochemotherapy: an effective local treatment of cutaneous and subcutaneous melanoma metastases. *Dermatologic Therapy* 2014;27:148-52.
<https://doi.org/10.1111/dth.12098>
15. Campana LG, Valpione S, Mocellin S, Sundararajan R, Granziera E, Sartore L, Chiarion-Sileni V, Rossi CR. Electrochemotherapy for disseminated superficial metastases from malignant melanoma. *Br J Surg* 2012;99:821-30.
<https://doi.org/10.1002/bjs.8749>
16. Kunte C, Letule V, Gehl J, et al. Electrochemotherapy in the treatment of metastatic malignant melanoma: a prospective cohort study by InspECT. *Br J Dermatol* 2017;176(6):1475-85.
<https://doi.org/10.1111/bjd.15340>
17. Brizio M, Fava P, Astrua C, Cavaliere G, Savoia P. Complete regression of melanoma skin metastases after electrochemotherapy plus ipilimumab treatment: an unusual clinical presentation. *Eur J Dermatol* 2015;25:271-2.
<https://doi.org/10.1684/ejd.2015.2522>
18. Cabula C, Campana LG, Grilz G, et al. Electrochemotherapy in the treatment of cutaneous metastases from breast cancer: a multicenter cohort analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:442-450.
<https://doi.org/10.1245/s10434-015-4779-6>
19. Benavento R, Santoriello A, Perna G, et al. Electrochemotherapy of cutaneous metastases from breast cancer in elderly patients: a preliminary report. *BMC Surg* 2012;12(suppl 1):6.
<https://doi.org/10.1186/1471-2482-12-S1-S6>
20. Cabula C. Neoadjuvant electrochemotherapy of breast cancer: our experience on first case treated in Italy. *Updates Surg* 2013;65:325-328.
<https://doi.org/10.1007/s13304-012-0170-3>
21. Virgilio AD, Ralli M, Longo L, Mancini P et al. Electrochemotherapy in head and neck cancer: a review of an emerging cancer treatment. *Oncol Lett* 2018;16(3):3415-3423.
<https://doi.org/10.3892/ol.2018.9140>
22. Campana LG, Bianchi G, Mocellini S, Valpione S et al. Electrochemotherapy treatment of locally advanced and metastatic soft tissue sarcomas: results of a non-comparative phase II study. *World J Surg* 2014;38(4):813-22.
<https://doi.org/10.1007/s00268-013-2321-1>
23. Sersa G, Cufer T, Paulin SM, Cemazar M and Snoj M. Electrochemotherapy of chest wall breast cancer recurrence. *Cancer Treat Rev* 2012;38:379-386.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.07.006>
24. Vilkaitė A., Vengelytė G., Kučinskienė V. Kaposi sarkoma. *Lietuvos gydytojų žurnalas*. 2020;1(123):19-21.
25. Tsao MN, Sinclair E, Assaad D, Fialkov J, Antonyshyn O, Barnes E. Radiation therapy for the treatment of skin Kaposi sarcoma. *Annals of palliative medicine* 2016;5:238-241.
<https://doi.org/10.21037/apm.2016.08.03>

EFFECTIVENESS OF ELECTROCHEMOTHERAPY IN TREATING CANCER TUMORS: LITERATURE OVERVIEW AND CLINICAL CASE

G. Chlebopaseviene, R. Jančiauskienė, S. Liutkauskienė, I. Padvelskienė, S. Šatkauskas, E. Juozaitytė

Keywords: electrochemotherapy, Kaposi sarcoma, cisplatin, bleomycin.

Summary

Chemotherapy is a standardized cancer therapy with one or several drugs that destroy tumor cells and stop them from growing. Effectiveness of chemotherapy is even higher when this treatment is combined with other therapies combatting cancer tumors (surgery, radiotherapy). Unfortunately, sometimes we struggle with the problem that this therapy is not effective when treating tumors in some localizations. At times, this derives from biological characteristics of the drug (hydrophilicity, large molecular mass) and therefore, the drug's permeability into membrane of tumors cells is weak and drug does not have the expected impact. In order to achieve the desired impact, the medicine has to be prescribed in large doses and as a result, undesirable effects of drug affect suffering patients. One of the possibilities to increase the effectiveness of medicine that shrink tumors is a combination of electric pulses together with medicine against cancer. This combination of therapies is called electrochemotherapy (ECT). Electric pulses cause changes in cell membrane, cell is destabilized, formation of temporary pores (electroporation) takes place. Therefore, permeability of membrane increases for outer substances and as a result, medicine that in usual circumstances struggles to penetrate to the cell, can easily reach its target.

Correspondence to: greta.chlebopaseviene@kaunoklinikos.lt