

Elektrochemioterapia jako narzędzie w drodze do terapii celowanych

Electrochemotherapy as a method of targeted therapy

Mateusz Wichtowski, Dawid Murawa

Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej I, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

Streszczenie

Nowoczesne trendy leczenia chorób nowotworowych wskazują na konieczność dążenia do terapii celowanych. Klasyczna chemioterapia ze względu na możliwe liczne efekty uboczne, często dyskwalifikuje z leczenia chorych obciążonych internistycznie lub z uogólnioną chorobą nowotworową. Obecnie prowadzone są liczne prace nad systemami wprowadzania leków, zarówno pod kątem stworzenia nanocząsteczek łączących się tylko z komórkami nowotworowymi jak i metod ich aplikacji. Elektrochemioterapia (ECT) jest połączeniem elektroporacji, a więc fizycznego wpływu prądu elektrycznego, destabilizującego błonę komórkową z jednoczesową aplikacją chemioterapeutyku. Jest ona wysoce skuteczna, zwłaszcza w paliatywnej terapii nowotworów zlokalizowanych w powłokach ciała (skóra i tkanka podskórna). Dostępne dane literaturowe dają mandat zarówno do stosowania tej metody w powyższych zastosowaniach, jak i do prac nad jej rozwojem. Przyszłością elektroporacji jest wykorzystanie jej do leczenia nieoperacyjnych guzów narządów miękkich (wątroby, trzustki) a także jako metody do transferu genów w elektrogenoterapii. (*Farm Współ 2016; 9: 88-92*)

Słowa kluczowe: elektrochemioterapia, rak piersi, czerniak, bleomycyna, cisplatyna

Summary

Modern trends in cancer treatment are focused on developing targeted therapies. Currently, studies based, both in creating nanoparticles which are ability to connect only to tumor cells and methods of their application. Electrochemotherapy (ECT) based on the phenomenon of reversible electroporation, i.e. a temporary increase in the cell membrane permeability due to the interaction of adequately modulated electric field. It is highly effective, especially in the palliative treatment of tumors located in skin and subcutaneous tissue. Recent publications give possibility either to use this method in such applications, as well as to work on its development. The future of electroporation is to use it for the treatment of non-resectable tumors of internal organs (liver, pancreas) as well as a method for gene transfer. (*Farm Współ 2016; 9: 88-92*)

Keywords: electrochemotherapy, breast cancer, melanoma, bleomycin, cisplatin

Wprowadzenie

Nowoczesna terapia przeciwnowotworowa ma na celu całkowitą personalizację procesu leczenia. Obecnie toczy się wiele badań nad stworzeniem zarówno celowanych nanocząsteczek jak i metod ich aplikacji bezpośrednio do komórek nowotworowych. Najważniejszym celem jest uzyskanie większej zdolności do panowania nad farmakokinetyką oraz farma-

kodynamiką podawanych leków. Istotne jest dobranie odpowiedniej dawki leku, uszkadzającej komórki nowotworowe bez niszczenia zdrowych komórek, jak również precyzyjność dostarczenia substancji leczniczej do guza. Wprowadzenie systemów dostarczania leków zamiast standardowej chemioterapii ma zapobiegać uszkodzeniom zdrowych komórek, a tym samym ułatwienie regeneracji organizmu. Często spodziewane

efekty uboczne cytostatyków są na tyle silne, że stanowią wyraźne przeciwwskazanie do leczenia chorych w stadium uogólnionej choroby nowotworowej. Wśród metod dostarczenia cytostatyków badane są między innymi metody fizyczne, w tym elektroporacja błon komórkowych [1].

Elektroporacja i elektrochemioterapia

Badania nad elektroporacją trwają od wczesnych lat 80. XX wieku. Od tamtego czasu potwierdzono skuteczność elektroporacji w transporcie przezbłonowym dla licznych cząsteczek. Przy użyciu krótkich, intensywnych pulsów elektrycznych zaburza się stabilność błony komórkowej uzyskując swobodny wpływ do jej wnętrza cząsteczek cytostatyków – molekuł, które w warunkach stabilnych ze względu na swój rozmiar jak i właściwości fizykochemiczne mają słabą penetrację do cytozolu [2].

W elektrochemioterapii (ECT) najbardziej efektywnym jest zastosowanie pulsów elektrycznych o takiej częstotliwości i amplitudzie, aby uzyskać czasową niestabilność błon komórkowych i aby po zadziałaniu impulsu i wpłynięciu cytostatyku do cytozolu błona komórkowa odzyskała hemostazę. Dzięki temu uzyskujemy we wnętrzu komórki stężenie znacznie większe w porównaniu z standardową aplikacją dożylną chemioterapeutyku bez stosowania elektroporacji. Zwiększa to tym samym możliwości cytostatyczne zastosowanego leku [3].

Pośród długiej listy testowanych leków cytostacyjnych w przypadku bleomycyny i cisplatyny odnotowano najwyższy wzrost toksyczności w powiązaniu z elektroporacją [4].

W warunkach standardowych transport bleomycyny przez stabilną błonę komórkową odbywa się z użyciem białek nośnikowych na drodze endocytozy, transport ten jednak jest ograniczony przez ilość wspomnianych białek. Użycie elektroporacji zwiększa przepuszczalność błony komórkowej zapewniając bleomycynie bezpośredni dostęp do cytozolu i otwartą drogę do DNA komórki. W testach *in vitro* stężenie bleomycyny wzrastało do 1000x [4].⁴ Transport cisplatyny przez stabilną błonę komórkową także jest ograniczony. Tylko w 50% cisplatyna jest transportowana na drodze dyfuzji pasywnej, reszta poprzez białka nośnikowe. Elektroporacja błony komórkowej, podobnie jak w przypadku bleomycyny, umożliwia zwiększenie przepływu cisplatyny do wnętrza komórki, zwiększając ostatecznie jej cytotoxyczność w testach *in vivo* do 80x [5].

Pierwsze kliniczne zastosowanie elektrochemioterapii opublikowano w 1991 r. i dotyczyło terapii guzów skóry i tkanki podskórnej oraz śluzówek w obrębie głowy i szyi. Badania te wykazały wysoką skuteczność zarówno dla bleomycyny, jak i cisplatyny podawanych zarówno dożylnie, jak i miejscowo [6]. Pozytywną odpowiedź na leczenie odnotowano zarówno w przypadku pierwotnych raków skóry (BCC, SCC), czerniaka

Tabela I. Przykładowe publikacje prezentujące zastosowanie i skuteczność elektrochemioterapii
Table I. Examples of publications presenting the methods of application and efficacy of ECT)

| Pierwszy autor, rok publikacji | Liczba pacjentów/guzów | Odpowiedź na leczenie – łączna liczba guzów/procent | | | Typ nowotworu | Rodzaj leku |
|--------------------------------|------------------------|---|------------|-----------|--|---|
| | | CR(%) | PR(%) | NR(%) | | |
| Campana [10], 2009 | 52/267 | 125 (46,8) | 126 (47,2) | 16 (6,0) | czerniak, rak piersi, mięsaki | bleomycyna i.v. lub miejscowo |
| Curatolo [11], 2011 | 18/114 | 80 (70,2) | 34 (29,8) | 0 (0,0) | mięsak Kaposiego | bleomycyna i.v. |
| Marty [8], 2006 | 41/171 | 126 (73,7) | 19 (11,1) | 26 (15,2) | czerniak, mięsaki | bleomycyna lub cisplatyna, i.v. lub miejscowo |
| Matthiessen [12], 2011 | 24/94 | 58 (61,6) | 15 (19,2) | 18 (19,2) | czerniak, pierwotne raki skóry, rak piersi | bleomycyna i.v. lub miejscowo |
| Sersa [13], 2003 | 10/82 | 66 (80,5) | 5 (6,1) | 11 (13,4) | czerniak | cisplatyna miejscowo |

skóry, mięsaków skóry, jak i nowotworów wtórnych (np. rozsiew raka piersi do skóry) [7].

W 2006 r. na bazie wieloośrodkowego badania opublikowano europejskie standardy stosowania elektrochemioterapii (ESOPE- European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) [8]. Wyniki przedstawione w tej publikacji potwierdziły wysoką skuteczność ECT. W 85% zmian zlokalizowanych w skórze i tkance podskórnej uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie w tym w 74% odpowiedź całkowitą – niezależnie od typu histologicznego nowotworu i rodzaju leku (cisplatyna/bleomycyna), a także drogi podania (*i.v./miejscowo*). Opublikowana w 2014 roku metaanaliza przedstawiająca wyniki 47 prospektywnych badań porównujących pięć dostępnych terapii stosowanych w przypadku nowotworów skóry (ECT (elektrochemioterapii), RT (radioterapii), PDT (fotokemioterapia – ang. photodynamic therapy), leczenie miejscowe – iniekcja chemioterapeutyku do guza (ang. intralesional therapy – IL) oraz leczenie systemowe; w przypadku ECT dało wynik OR na poziomie 75,4% (CR 47,5%) z niskim profilem toksyczności (toksyczność ≥ 3 wg CTCAE u mniej niż 6% pacjentów); (OR – overall response dla RT 62,7%; OR dla PDT 67,8%; OR dla ILT 21,4%; OR leczenie systemowe 12,9%) [9].

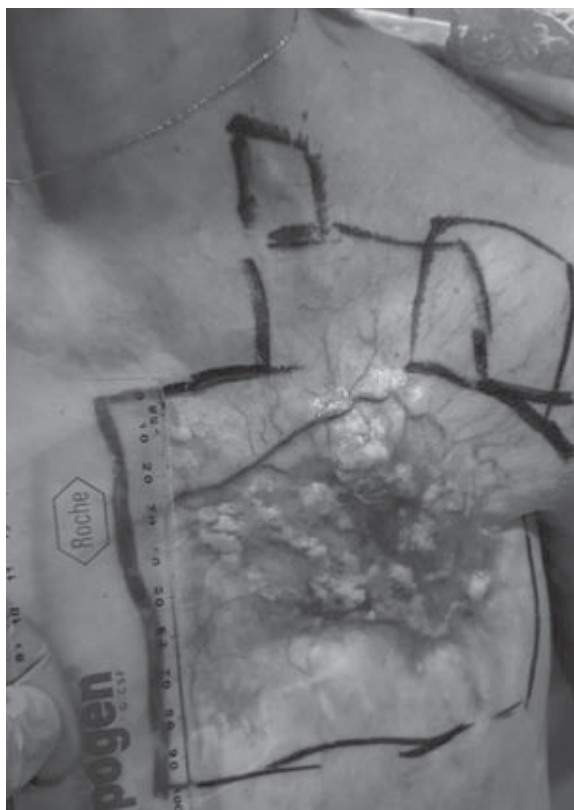
Doświadczenia polskie

Pierwsze polskie doświadczenia z ECT pochodzą z Centrum Onkologii w Warszawie, gdzie terapii poddano 40 chorych z rozsiewem do skóry czerniaka, raka piersi oraz mięsaków. U większości chorych zaobserwowano pozytywny efekt miejscowy w postaci częściowej lub całkowitej remisji (OR 95%) [14]. Kolejne doświadczenia pochodzą z Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu gdzie pomiędzy lutym 2015 roku a majem 2015 roku siedmiu pacjentów z przerzutami raka piersi do skóry i tkanki podskórnej oraz jeden pacjent z rozsiewem czerniaka w okolicy blizny po limfadenektomii pachwinowej poddani zostali zabiegowi elektrochemioterapii. W 87,5% zmian zaobserwowano dobry efekt miejscowy pod postacią całkowitej lub częściowej remisji (OR 87,5%) [15].

Zastosowanie ECT w Europie, oraz przyszłe kierunki rozwoju metody

ECT stosowane jest w ponad 80 ośrodkach w całej Europie. Obecne zastosowanie kliniczne skoncentrowane jest na paliatywnym leczeniu rozsianej do skóry i tkanki podskórnej choroby nowotworowej – dotyczy

to zarówno pierwotnych jak i wtórnych nowotworów skóry i przedziału podskórnego. W ostatnim czasie pojawiają się także doniesienia opisujące możliwe zastosowanie ECT w leczeniu neoadjuwantowym, np. w raku piersi [16]. Najnowsze publikacje wskazują także na możliwość zastosowania ECT jako terapii ablacyjnej w nieoperacyjnych guzach wątroby lub trzustki. Toczą się także badania nad zastosowaniem elektroporacji do transferu genów, jako fizycznego narzędzia otwierającego drogę genoterapii [17].



Zdjęcie 1. Przykład zastosowania ECT – rozsiew raka piersi do skóry i tkanki podskórnej

Photo 1. An example application of ECT – metastases from breast cancer to the skin and subcutaneous tissue)



Zdjęcie 2. Zabieg ECT

Photo 2. The ECT procedure



Zdjęcie 3. Pacjentka 12 tygodni po jednym kursie ECT

Photo 3. A patient 12 weeks after treatment

Podsumowanie

Dostępne dane literaturowe wykazują, iż elektrochemioterapia jest metodą o wysokiej skuteczności w paliatywnym leczeniu chorych z nowotworami pierwotnymi lub wtórnymi skóry. Skuteczność miejscowa metody, pozwala na uzyskanie zdecydowanej poprawy jakości życia chorych, u których lokalny rozrost nowotworu powodował powstawanie wrzodzących, krwawiących, egzofitycznych guzów, które jednocześnie nie kwalifikowały się do resekcji lub nie odpowiadały na leczenie systemowe. Prostota tej metody przy jednoczesnym ukierunkowaniu jej działania wyłącznie na lokalny rozrost nowotworowy w skórze powoduje, że może ona być stosowana wielokrotnie i to także u pacjentów obciążonych internistycznie. Przyszłością tej metody są jednak badania nad możliwością zastosowania ECT jako terapii ablacyjnej w nieoperacyjnych guzach narządów miękkich, natomiast przyszłością elektroporacji wydaje się być elektrogenoterapia. Obecnie prowadzone badania nad tymi metodami budzą duże nadzieje w rozwoju terapii celowanych przyszłości.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Mateusz Wichtowski

Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej I
Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

☎ (+48 61) 885 06 24

✉ mateusz.wichtowski@wco.pl

Piśmiennictwo

1. Mir LM. Therapeutic perspectives of in vivo cell electropermeabilization. *Bioelectrochemistry*. 2000;53:1-10.
2. Mir LM, Orłowski S, Belehradek i wsp. Electrochemotherapy potentiation of antitumour effect of bleomycin by local electric pulses. *Eur J Cancer*. 1991;27:68-72.
3. Miklavcic D, Corovic S, Pucihar G i wsp. Importance of tumour coverage by sufficiently high local electric field for effective electrochemotherapy. *Eur J Cancer Suppl*. 2006;4:45-51.
4. Mir LM. Bases and rationale of the electrochemotherapy. *Eur J Cancer Suppl*. 2006;4:38-44.
5. Sersa G, Cemazar M, Miklavcic D. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum(II) in mice. *Cancer Res*. 1995;55:3450-5.
6. Mir LM, Belehradek M, Domenge C i wsp. Electrochemotherapy, a new antitumour treatment: first clinical trial. *C R Acad Sci III*. 1991;313:612-18.
7. Sersa G. The state-of-the-art. of electrochemotherapy before the ESOPE study; advantages and clinical uses. *Eur J Cancer Suppl*. 2006;4:52-9.
8. Marty M, Sersa G, Garbay JR i wsp. Electrochemotherapy – an easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: result of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *Eur J Cancer Suppl*. 2006;4:3-13.
9. Spratt D, Gordon Spratt EA, Wu S i wsp. Efficacy of skin-directed therapy for cutaneous metastases from advanced cancer: a meta-analysis. *J Clin Onco*. 2014;28:3144-55.
10. Compagna LG, Mocellin S, Basso M i wsp. Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:191-9.
11. Curatolo P, Quaglino P, Marengo F i wsp. Electrochemotherapy in the treatment of Kaposi sarcoma cutaneous lesions: a two-center prospective phase II trial. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:192-8.
12. Matthiessen LW, Chalmers RL, Sainsbury DCG i wsp. Management of cutaneous metastases using electrochemotherapy. *Acta Oncol*. 2011;50:621-9.
13. Sersa G, Cemazar M, Rudolf Z. Electrochemotherapy: advantages and drawbacks in treatment of cancer patients. *Cancer Ther* 2003;1:133-42.
14. Rutkowski P, Zdzienicki M, Nowecki ZI. Elektrochemioterapia – przydatność kliniczna w leczeniu nowotworów zlokalizowanych w powłokach ciała. *Med Prakt*. 2013;6:43-7.
15. Wichtowski M, Murawa D, Litwiniuk M i wsp. Zastosowanie elektrochemioterapii w leczeniu rozsiewu nowotworów do skóry — pierwsze doświadczenia ośrodka. *Nowotwory J*. 2016; 2:127-35.
16. Cabula C. Neoadjuvant electrochemotherapy of breast cancer: our experience on first case treated in Italy. *Updates Surg*. 2013;65:325-8.
17. Cemazar M, Golzio M, Sersa G i wsp. Electrically-assisted nucleic acids delivery to tissues in vivo: where do we stand? *Curr Pharm Des*. 2006;12:3817-25.