

Elektrokemoterápia áttétes melanomában

Kispál Mihály dr.^{1,2} ■ Czirbesz Kata dr.¹ ■ Baranyai Fanni dr.¹
Balatoni Tímea dr.¹ ■ Liskay Gabriella dr.^{1,2}

¹Országos Onkológiai Intézet, Onkodermatológiai Osztály, Budapest

²Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium, Budapest

Bevezetés: Áttétes melanomában az innovatív terápiák által lehetővé tett megnövekedett túlélés mellett a terápiás válasz továbbra is meglehetősen heterogén, nem mindig tartós. Oligoprogresszió esetén számos kiegészítő terápiás modalitás áll rendelkezésünkre, többek között a bőrre is áttétet adó daganatok esetében az elektrokemoterápia.

Célkritérium: Az áttétes melanoma elektrokemoterápiájával szerzett tapasztalataink áttekintése.

Módszer és eredmények: 2016 és 2021 között 23 melanomás beteg, 10 férfi és 13 nő részesült elektrokemoterápiás kezelésben Intézetünkben. A medián életkor 74,5 év volt. 13 esetben (57%) alsó végtagon, 5 esetben (22%) a fejnyaki régióban, 4 esetben (17%) felső végtagon és 1 esetben (4%) a törzs régiójában található cutan és subcutan metastasisokat kezeltünk. Az elektrokemoterápiás kezelést megelőzően 7 beteg (30%) kemoterápiát, 6 beteg (26%) immunterápiát és 2 beteg (9%) célzott terápiát kapott, míg 8 beteg (35%) első vonalbeli kezelésként kapta az elektrokemoterápiát. 23 kezelt betegünknek 12 (52%) komplett remissziót, 6 (26%) részleges remissziót értünk el. 1 betegnél (4%) a kezelt góccok mérete állandó volt, 4 esetben (17%) pedig progresszió jelentkezett. Az összegzett válaszadási arány 78%, a medián lokális progressziómentes túlélés 9 hónap volt. A beavatkozást követően 8 beteg (35%) esetében tudtuk folytatni a már korábban elkezdett, hatékony szisztémás kezelést, és 4 beteg (17%) esetében nem volt szükség további szisztémás terápiára. Mellékhatásokat 8 betegen (35%) észleltünk, 1 volt G3-as súlyosságú.

Következtetés: Áttétes melanomás betegeink elektrokemoterápiás kezelése hatékony lokális kontrollt, illetve sok esetben túlélési előnyt eredményez, tolerálható mellékhatások mellett, javítva az életminőséget.

Orv Hetil. 2023; 164(35): 1381–1386.

Kulcsszavak: melanoma, elektrokemoterápia, oligoprogresszió

Electrochemotherapy in metastatic melanoma

Introduction: In metastatic melanoma, despite the increased survival rates with new innovative therapies, therapeutic response is still quite heterogenous, not always durable. In the case of oligoprogression, several additional therapeutic modalities are available such as electrochemotherapy in the local treatment of cutaneous or subcutaneous metastases.

Objective: Analysis of our experiences with electrochemotherapy in patients with metastatic melanoma.

Method and results: 23 patients with metastatic melanoma (10 male and 13 female) were treated with electrochemotherapy, between 2016 and 2021 in our Institute. Median age was 74.5 years. The location of metastases varied. 13 of our patients (57%) had metastases on the lower limbs, in 5 cases (22%) metastases were located in the head and neck region, in 4 cases (17%) on the upper limbs, and one (4%) patient received electrochemotherapy for metastases located on the chest. Prior to electrochemotherapy, 7 patients (30%) received chemotherapy, 6 patients (26%) were treated with immunotherapy and 2 patients (9%) received targeted therapy, while electrochemotherapy was first-line treatment for 8 patients (35%). Complete remission was achieved in 12 cases (52%), and partial remission in 6 cases (26%). In 1 case (4%) stable disease was observed, and in 4 patients (35%) progression was detected. We continued the previous systemic therapy which was effective in other localizations after the electrochemotherapy in 8 patients (35%) and in the case of 4 patients (17%) no further systemic therapy was needed. Side effects were observed in 8 patients (35%), 1 had severity of G3.

Conclusion: Electrochemotherapy in melanoma results in effective local tumor control, improved quality of life, and survival advantage in most of the patients, with tolerable side effects.

Keywords: melanoma, electrochemotherapy, oligoprogression

Kispál M, Czirbesz K, Baranyai F, Balatoni T, Liskay G. [Electrochemotherapy in metastatic melanoma]. Orv Hetil. 2023; 164(35): 1381–1386.

(Beérkezett: 2023. május 8.; elfogadva: 2023. június 12.)

Rövidítések

BRAF = (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) a v-Raf rágszálósarcoma virális onkogénjének B1-homológja; CT = (computed tomography) komputertomográfia; CTLA = citotoxikus T-lymphocyt-antigén; ECOG = (Eastern Cooperative Oncology Group) Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport; MEK = mitogénaktivált proteinkináz-kináz; MR = mágneses rezonancia; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; PD1 = (programmed death 1) programozott sejthalál-1; RECIST = (response evaluation criteria in solid tumors) szolid tumorok radiológiai válaszát értékelő kritériumok

Az áttétes melanoma kezelése az innovatív terápiák megjelenésének köszönhetően gyökeresen megváltozott az utóbbi évtizedben. A célzott BRAF-MEK gátló terápia és a 'checkpoint' inhibitorok lehetővé tették akár a 3–6 éves teljes túlélést. A terápiás válasz azonban meglehetősen heterogén, ezért szükség lehet kiegészítő terápiák alkalmazására is. Ezen modalitások használata különösen oligoprogresszió esetén nagy jelentőségű. A progrediáló góccok hatékony ellátását (elektrokemoterápiás kezelés, metastasectomia, radioterápia) követően a korábban megkezdett eredményes szisztémás terápia sokszor folytatható, ezáltal a teljes túlélési idő megnyújtható, tekintettel arra, hogy később vagy egyáltalán nem kényszerülünk terápiaváltásra, amikor cutan vagy subcutan, kisebb területet érintő góccokban észleljük a daganat növekedését. Elektrokemoterápiával emellett a betegek életminősége is jelentősen növelhető, a panaszt okozó, sokszor vérző, szagú cutan-subcutan áttétek ellátásának következményeképpen. Magyarországon 2007-ben elsőként a Szegedi Bőrgyógyászati Klinika munkacsoportja alkalmazta az elektrokemoterápiás kezelést [1].

Módszer

Az elektrokemoterápia elvégzéséről minden esetben multidiszciplináris onkoteam döntött. A kezelés indikációi: a cutan, subcutan, 'in-transit' metastasisok kiterjedése ne haladja meg a testfelület 15%-át, a kezelt góccok mérete multiplex góccok esetén kisebb legyen, mint 3 cm, a kezelés 1 óra alatt kivitelezhető legyen. Az alapbetegség egyéb manifesztaumai kontrolláltak legyenek, és az ECOG-status ne legyen rosszabb, mint 2. A kezelés relatív kontraindikációja lehet a nagy tumorméret (>3 cm), az esetleges társbetegségekből következő aneszteziológiai kontraindikációk, a bleomicin tüdőtoxicitása miatt a tüdőt érintő megbetegedések, korábban lezajlott pulmonalis embolia, pacemaker (amennyiben a törzsön, a szívhez közeli áttéteket kezelünk) és az alapbetegség gravis disseminációja. Thromboemboliás anamnézis esetében szükség lehet preventív célú antikoagulációra. A kezelés ismétlésének indikációja azokra a betegekre terjedt ki, akiknél az előző kezelés hatékony volt, viszont új laesiók jelentek meg. A kezelés ismétlésének ideje változó volt,

összességében 1–9 hónap közötti idő telt el két kezelés között.

A beavatkozásnál bleomicin intravénás adása történik; OGYÉI 'off-label' (indikáción túli) engedély szükséges.

A beavatkozásokat a CLINIPORATOR® készülék (IGEA, Carpi, Olaszország) segítségével végeztük. Aneszteziológiai elővizsgálatokat követően a kezelés narkózisban történik. Először intravénásan bolusban adott, redukált dózisu (15 mg/m²) kemoterápiás ágens (bleomicin) adunk be a betegnek 3–5 perc alatt, majd a csúcskoncentráció elérését (kb. 8 perc) követően specifikus elektródákkal (P-30-8B; N-10,20,30-4B; N-10,20,30-HG) elektromos impulzust adunk le a kezelni kívánt cutan és subcutan elhelyezkedő tumorokra. A sikeres kezeléshez szükséges elektromos impulzusok mennyisége betegenként eltérő. A kevésbé kiterjedt tumoros folyamatok esetén 10–20, a tumorokra és közvetlen környezetükre leadott impulzus elegendő, nagyobb daganat esetén azonban szükséges lehet akár ennek a sokszorosa. A leadott elektromos impulzusok feszültségét és áramerősségét a gép folyamatosan monitorozza és jelzi, így az operátor valós időben követheti, hogy a kezelt tumorokba leadott elektromos áram milyen mértékben járta át a tumorszövetet, ebből pedig meg tudja állapítani, hogy a kezelni kívánt területre sikerült-e leadni a dózist, vagy újabb impulzust kell alkalmazni. Az újabb kialakítású elektrokemoterápiás gépek szinkronizálhatók a szív ciklussal és egy R-hullám-detektor segítségével az elektromos impulzusok leadása kizárólag az abszolút refrakter periódusban történik. Ez különösen lényeges a szívhez közel eső laesiók kezelésekor.

Kontroll: Az elektrokemoterápiás kezelést követően betegeink lokális kontrollja az első hónapban kéthetente, ezt követően havonta történt, emellett háromhavonta készült képalkotó vizsgálat (CT, MR) a kezelt terület és a többi lokalizáció tumoros statusának felmérésére. A kezelt képletek fotódokumentációját FotoFinder készülékkel (FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Németország) végeztük. Az utánkövetés folyamatos, 3 havonta történik. A medián utánkövetés 17 hónap volt. A lokális laesiók értékelése a RECIST 1.1 rendszer szerint történt, amelynél komplett remisszió a laesiók teljes eltűnését, részleges remisszió pedig a kezelt képletek legalább 30%-os méretcsökkenését értjük, új laesiók megjelenése nélkül. Stabil betegségként értékeltük azokat az eseteket, amikor a laesiók csökkenése 30% alatt vagy növekedésük 20% alatt volt, és progresszív betegségként értékeltük, amikor a kezelt képletek növekedése meghaladta a 20%-ot, vagy új laesiók jelentek meg (1. ábra).

Eredmények

2016 és 2021 között 23 melanomás beteg, 10 férfi (43%) és 13 nő (57%) részesült elektrokemoterápiás kezelésben Intézetünkben. A medián életkor 74,5 év volt ('range': 33–90, 57). 13 esetben (57%) alsó végtagon, 5 esetben (22%) a fej-nyaki régióban, 4 esetben (17%) felső végta-

gon és 1 esetben (4%) a törzsön található cutan és subcutan metastasisokat kezeltünk. A metastasisok medián mérete 1 cm volt. 16 beteg (70%) esetében egy kezelés elégségesnek bizonyult, azonban 6 beteg (26%) két, 1 beteg (4%) pedig három elektrokemoterápiás kezelésben



1. ábra | Cutan metastasisok kezelése



A kezelés előtt

RECIST 1.1 szerint PR a 8. héten

2. ábra

Részleges remisszió az arcon lévő recidív melanoma elektrokemoterápiás kezelését követő 8. héten

PR = részleges remisszió; RECIST = szolid tumorok radiológiai válaszát értékelő kritériumok



A kezelés előtt

RECIST 1.1 szerinti remisszió a 12. héten

3. ábra

Csaknem komplett remisszió (minimális maradványtünetek, klinikailag tumor nem észlelhető) az 'in-transit' áttétek elektrokemoterápiás kezelését követő 12. héten

RECIST = szolid tumorok radiológiai válaszát értékelő kritériumok

1. táblázat | A primer tumor jellemzői és a betegség stádiuma az elektrokemoterápiás idején

Paraméterek	Fő (%)
Nem	
Férfi	10 (43%)
Nő	13 (57%)
Medián életkor	74,5 (33–90) év
Clark-szint (primer tumor)	
Clark III.	2 (9%)
Clark IV.	13 (56%)
Clark V.	6 (26%)
Nincs adat	2 (9%)
Breslow-vastagság (primer tumor)	
≤1,0 mm	0
>1,0–2,0 mm	1 (4%)
>2,0–4,0 mm	8 (35%)
>4,0 mm	12 (52%)
Nincs adat	2 (9%)
Szöveti altípus (primer tumor)	
Acrolentiginosus	1 (4%)
Superficialis	4 (17%)
Nodularis	11 (48%)
Nincs adat	7 (31%)
T-kategória (primer tumor)	
Tx	2 (8%)
T2a	1 (4%)
T3a	2 (8%)
T3b	5 (22%)
T4a	7 (31%)
T4b	N6 (27%)
M-stádium	
M1a	12 (52%)
M1b	4 (18%)
M1c	5 (22%)
M1d	2 (8%)
A kezelt tumorok mérete	
<1 cm	13 (57%)
1–2 cm	6 (27%)
2–3 cm	2 (8%)
>3 cm	2 (8%)
A kezelt tumorok száma	
1–5	2 (8%)
5–10	10 (44%)
<10	11 (48%)

részesült. A kezelést megelőzően 7 beteg (30%) kemoterápiát, 6 beteg (26%) immunterápiát, és 2 beteg (9%) célzott terápiát kapott. 8 beteg (35%) első vonalbeli kezelésként kapta a terápiát (1. táblázat). 23 kezelt betegünkél 12 esetben (52%) komplett remissziót, 6 esetben (26%) pedig részleges remissziót észleltünk (2. és 3. ábra). 1 betegnél (4%) a kezelt góccok állandóak voltak, 4 esetben (17%) pedig a kezelt góccok progressziómentesek voltak. Az összegzett (komplett remisszió + részleges remisszió) válaszadási arány 78% volt. A medián lokális progressziómentes túlélés 9 hónap volt. A beavatkozást követően 8 beteg (35%) esetében tudtuk folytatni a már korábban elkezdett és a többi dagasztos lokációban hatékony szisztémás terápiát, 4 beteg (17%) esetében nem volt

2. táblázat | A kezelés jellemzői és a terápiás válasz

Paraméterek	Fő (%)
Lokalizáció	
Alsó végtag	13 (57%)
Felső végtag	4 (17%)
Fej-nyaki régió	5 (22%)
Törzs	1 (4%)
Az elektrokemoterápiás kezelések száma	
1	16 (70%)
2	6 (26%)
3	1 (4%)
Megelőző szisztémás terápia	
Szisztémás terápia nélkül	8 (35%)
Kemoterápia	7 (30%)
Immunterápia	6 (26%)
Célzott terápia	2 (9%)
Lokális terápiás válasz	
Komplett remisszió	12 (52%)
Részleges remisszió	6 (26%)
Stabil betegség	1 (4%)
Progresszív betegség	4 (17%)
Összegzett válaszarány	18 (78%)

szükség további szisztémás terápiára, közülük ketten ezt megelőzően sem kaptak szisztémás kezelést. Terápiaváltásra 5 esetben (22%) került sor, ezek közül 4 betegnél a kezelt góccok progrediáltak, míg 1 betegünk esetében más lokalizációban észleltünk progressziót (1. táblázat).

Az összes kezelt betegnél 8 esetben (35%) észleltük a kezelés mellékhatását, amelyek közül 5 betegnél (22%) jelentkezett a kezelt területen GI-es súlyosságú erythema és fájdalom, emellett 2 esetben (9%) észleltük a kezelt terület bakteriális felülfertőződését, 1 esetben (4%) pedig G3-as oedemás reakció lépett fel a kezelt góc környezetében. A kezelésnek szisztémás mellékhatását nem észleltük. A mellékhatások közül a bakteriális felülfertőzések esetében szisztémás antibiotikumterápiát indítottunk, az erythemás reakciókat semleges nyugtató kenőcsös kezeléssel, a kezelés következtében kialakult fájdalmat pedig orális nosteroid gyógyszerekkel csillapítottuk. Az alkalmazott tüneti terápia mellett a betegek tünetei rövid idő alatt megszűntek. A mellékhatások összességében jól tolerálhatók voltak, maradandó elváltozás nem lépett fel (2. táblázat). Az esetleges mellékhatások szempontjából is kiemelten fontos az elektrokemoterápia pontos indikációinak meghatározása, mivel kiterjedt tumoros folyamat felülfertőzésekor egy po-

3. táblázat | A betegeinknél fellépett másodhatások

Mellékhatások	Fő (%)
Erythema	2 (9%)
Fájdalom	3 (13%)
Felülfertőződés	2 (9%)
Lokális ödéma	1 (4%)

tenciális szeptikus állapot akár életet veszélyeztető lehet (3. táblázat).

Megbeszélés

Az elektrokemoterápia az első, elektroporációs technikán alapuló tumorelles kezelési, úgynevezett „non-thermal tumorablációs modalitás”, amelyet sikerrel lehet alkalmazni irrezekábilis primer vagy cutan/subcutan metastasisok esetében, a daganat szövettani típusától függetlenül, monoterápiaként vagy kiegészítve ezzel a szisztémás terápiákat. A kezelést – az 1980-as években végzett sikeres *in vitro* és állatokon végzett *in vivo* kísérleteket követően – Mir és mtsai 1991-ben alkalmazták először különböző daganatok nem operábilis, bőrön és a bőr alatti szövetben kialakult áttéteinek lokális kezelésére [2]. Napjainkban az elektrokemoterápia a komplex onkológiai terápia egyik hatékony eszközévé vált. Létjogosultsága többek között abban áll, hogy a különböző szisztémás terápiák (beleértve sokszor az innovatív célzott/immunterápiás kezeléseket is) nem kellően hatékonyak egy lokális invazív, tumorról infiltrált bőrterületen. Melanomás betegeknél – különösen az idős, BRAF-negatív, esetenként súlyos, nemritkán autoimmun vagy egyéb társbetegségekben szenvedőknél, akiknek irrezekábilis, multiplex, többnyire végtagokon elhelyezkedő számos cutan 'in-transit' áttétük van – a kezelést követően akár szisztémás terápia nélkül is jelentős terápiás választ érhetünk el. A különböző cutan/subcutan metastasisok jelentősen rontják a betegek életminőségét, így az elektrokemoterápia palliatív indikációban is használható terápiás modalitásként szolgálhat. A különböző kialakítású speciális elektródák segítségével az egyébként a műtéti eltávolítás szempontjából nehezen hozzáférhető területek is kezelhetők.

Az elektrokemoterápia kis dózisu kemoterápiát és elektromos impulzust (elektroporációt) kombináló kezelés, amely közvetlenül a tumornál alkalmazható, elektródák segítségével. Számos klinikai tanulmány igazolja hatékonyságát mind palliatív, mind kuratív céllal [3–5]. Alkalmazható kiterjedt, inoperábilis basalioma, áttétes vagy lokálisan előrehaladott inoperatív laphámcarcinoma, Merkel-sejtes carcinoma, Kaposi-sarcoma, illetve egyéb áttétes tumorok cutan vagy 'in-transit' áttéteire, például emlőtumor cutan metastasisainál vagy nőgyógyászati tumorok esetén is [6].

A kezelés során az elektródákkal leadott elektromos impulzus hatására a daganatos sejtek membránpermeabilitása megnő, és áteresztővé válik a bejuttatott citotoxikus ágensek számára, amelyek egyéb körülmények között nem vagy csak csökkent mértékben lennének képesek bejutni a daganatsejtekbe. A tumorsejtek permeabilitásának fokozása lehetővé teszi az alkalmazott citosztatikumok sejtmembránon való fokozott penetrációját, ezáltal közvetlenül kifejtve azok citotoxikus hatását. Emellett az elektrokemoterápia vasculáris, a tumor vérellátását csökkentő hatással is bír, mintegy 70%-ban

redukálhatja az áttét véráramlását a tumorban kialakuló hypoxia, valamint az endothelialis sejtpusztulás következtében. Összességében mintegy 70%-ban csökkenti a tumor oxigenizáltságát, ami jelentősen hozzájárul a terápia hatásának növeléséhez, különösen a jó érellátású daganatok esetén. Az elektromos impulzus következtében fellépő vasoconstrictio kettős hatása ismert: egyrészt megakadályozza a kemoterápiás ágens kijutását a kezelt területről, ezt hívjuk úgynevezett „vascular lock”-nak, másrészt pedig a jól vaszkularizált tumoroknál erős anti-vascularis hatást fejt ki a tumort ellátó hajszálerek endothelialis sejteinek elpusztításával. Mindemellett a tumorsejtek pusztításával összhangban a helyi immunválasz is segítheti az elektrokemoterápia általános daganatellenes hatékonyságát.

A kemoterápiás szerek közül alkalmazható a bolusban intravénásan adott bleomicin vagy a lokálisan adható ciszplatin, s ezt követően a tumorba helyezett elektródákon leadott elektromos impulzus hatására a tumorsejtek permeabilitását növelve (bleomicin esetén 8000-szeresére, ciszplatin esetén 80-szorosára) fokozható a citosztatikum daganatsejtbe való penetrációja és ezáltal citotoxicitása. A bleomicint bolusban 15 IU/m² dózisban alkalmazzuk. Kemoterápia nélkül végzett beavatkozás a Ca-elektroporáció, amelynek lokálisan, közvetlenül a tumorszövetbe juttatják a CaCl₂-oldatot, ezt követően történik az elektromos impulzus leadása. [7]. A sok esetben hatékonyan bizonyult új, innovatív terápiaikkal szemben észlelhető cutan/subcutan progresszió esetén vagy az életminőséget kedvezőtlenül érintő panaszok miatt (fájdalom, vérzés, kifeléelyesedés) alkalmazott elektrokemoterápiás kezelés lokális tumorkontrollt biztosít, és javítja a betegek életminőségét; az utóbbival közvetetten is hozzájárulhat a betegek állapotának javulásához. A beavatkozás abszolút kontraindikációját a terhesség, a laktáció, illetve az alkalmazott citosztatikumokra való allergia, hiperszenzitivitási reakció képezheti. A kezelés relatív kontraindikációja lehet a nagy tumorméret, az esetleges társbetegségekből következő aneszteziológiai kontraindikációk vagy a bleomicin tüdőtoxicitása, korábban lezajlott pulmonalis embolia, pacemaker, amennyiben a törzsön, a szívhez közeli áttéteket kezelünk, és a gravis disseminatio.

A kezelés megismételhető progresszió esetén vagy residualis daganat, illetve nem elégséges terápiai hatékonyság miatt. Szövődményként jelentkezhet bőrreakcióként exulceratio, superficialis epidermalis erosio, erythema, oedema, necrosis, hiperpigmentáció.

Egy vizsgálatban *Kunte és mtsai* 13 onkológiai centrumban elektrokemoterápiával kezelt (bleomicin citosztatikumot bolusban intravénásan vagy intralaesionalisan alkalmazva) 151, áttétes melanomában szenvedő beteg retrospektív adatait összegezve 394 kezelt laesiónál 78%-os összegzett válaszarányt értek el (komplett + részleges remisszió), 58%-ban komplett remissziót. Az 1 éves túlélés 67%, a melanomaspecifikus túlélés 74% volt ezen betegeknél [4]. Az általuk észlelt válaszarányok meg-

egyeznek az általunk is közölt eredményekkel. Elektrokemoterápiával kezelt betegeinknél 52%-ban értünk el komplett remissziót, 26%-ban parciális remissziót, 4%-ban stabil betegséget. Az összegzett válaszarány 78% volt, a medián átlagos túlélés pedig 17 hónap.

Egyéb nemzetközi irodalmi adatok szerint mintegy 80%-os objektív tumorválasz érhető el a primer daganat szövettani típusától függetlenül. 60–70%-os komplett remissziós rátát írnak le akár egy kezelést követően is (3 cm-nél kisebb daganatméret esetén alkalmazva a terápiát). A medián komplett remisszió 58%-os volt. Súlyos, életet veszélyeztető mellékhatásokat nem észleltek, a vizsgálatban részt vett betegek jól tolerálták a kezelést – ez megegyezik a mi vizsgálatunk adataival.

Az elektrokemoterápia immunterápiával (anti-CTLA-4, anti-PD1) és célzott (BRAF-MEK inhibitor), illetve kemoterápiával kombinálva is alkalmazható. *Campana és mtsai* vizsgálták a pembrolizumab anti-PD1-terápia mellett alkalmazott elektrokemoterápia hatékonyságát cutan melanomametastasisok jelenlétekor. A lokális objektív tumorválaszarány szignifikánsan jobbnak bizonyult az elektrokemoterápia + pembrolizumab karon, mint a monoterápiaként pembrolizumabkezelésben részesült betegeknél. Mind a lokális (86% vs. 51%, p<0,001), mind a szisztémás (64% vs. 39%, p = 0,034) 1 éves progressziómentes ráta szignifikánsan jobbnak bizonyult a két terápia együttes alkalmazásakor a pembrolizumab-monoterápiához képest. Az 1 éves teljes túlélés az elektrokemoterápia + pembrolizumab karon 88%, míg a pembrolizumabkaron 64% volt (p = 0,006) retrospektív elemzéssel [8].

Bár ezen eredmények prospektív megerősítést igényelnek, az elektrokemoterápia innovatív terápiaikkal való kombinációja szintén hatékony terápiai modalitás lehet a lokális tumorkontroll eléréséhez cutan áttét jelenlétekor, áttétes melanomában. Betegeink közül 8 esetben (35%) tudtuk folytatni a már megkezdett szisztémás terápiát.

Következtetés

Eredményeink arra utalnak, hogy az áttétes melanomás betegek szisztémás kezelése elektrokemoterápiával kiegészítve hatékonyabb lehet, tolerálható mellékhatások mellett. További, nagyobb számú betegen elvégzett kezelések és vizsgálatok szükségesek az innovatív terápiaikkal és az elektrokemoterápia együttes hatékonyságának felmérésére melanomában.

Anyagi támogatás: A publikáció létrejöttét a Nemzeti Tumor Biológiai Laboratórium projekt (NLP-17, 2022-2.1.1-NL-2022-00010) és a Befektetés a Jövőbe alapítvány támogatta.

Szerzői munkamegosztás: K. M.: A beavatkozások kivitelezése, adatgyűjtés, cikkírás. C. K.: A beavatkozások kivitelezése, cikkírás. B. F. és B. T.: Betegbeválasztás, adat-

gyűjtés. L. G.: A vizsgálat tervezése, a kivitelezés ellenőrzése, a közlemény korrekciója. A cikk végleges változatát minden szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Etikai engedély: TUKEB-BMEÜ/385-1/2022/EKU.

Köszönetnyilvánítás

A projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatallal létrejött Támogatási Szerződés alapján valósult meg: Nemzeti Laboratóriumok Program – Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium (2022-2.1.1-NL-2022-00010) és Tématerületi Kiválósági Program (TKP2021-EGA-44).

Köszönet illeti dr. Kiss Erika tanárnőt, a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kara munkatársát a technikai segítségért, valamint Kovács Zoltán és Rodolfo Spina urakat, akik tanácsaikkal segítségünkre voltak.

Irodalom

- [1] Kis E, Oláh J, Ócsai H, et al. Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma – a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatol Surg.* 2011; 37: 816–824.
- [2] Mir LM, Belehradec M, Domenge C, et al. Electrochemotherapy, a new antitumor treatment: first clinical trial. [L'electro-

- chimiothérapie, un nouveau traitement antitumoral: premier essai clinique.] *C R Acad Sci III.* 1991; 313: 613–618. [French]
- [3] Campana LG, Testori A, Curatolo P, et al. Treatment efficacy with electrochemotherapy: a multi-institutional prospective observational study on 376 patients with superficial tumors. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42: 1914–1923.
- [4] Kunte C, Letulé V, Gehl J, et al. Electrochemotherapy in the treatment of metastatic malignant melanoma: a prospective cohort study by InspECT. *Br J Dermatol.* 2017; 176: 1475–1485.
- [5] Sersa G, Jarm T, Kotnik T, et al. Vascular disrupting action of electroporation and electrochemotherapy with bleomycin in murine sarcoma. *Br J Cancer* 2008; 98: 388–398.
- [6] Ágoston D, Baltás E, Ócsai H, et al. Evaluation of calcium electroporation for the treatment of cutaneous metastases: a double blinded randomised controlled phase II trial. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 179.
- [7] Campana LG, Peric B, Mascherini M, et al. 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: 4289.
- [8] Heppt MV, Eigentler TK, Kähler KC, et al. Immune checkpoint blockade with concurrent electrochemotherapy in advanced melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 2016; 65: 951–959.

(Kispál Mihály dr.,
Budapest, Ráth György u. 7–9., 1122
e-mail: kispal.mihaly@oncol.hu)

„Pro medicina est dolor dolorem qui necat.”
(Gyógyszer a fájdalom, ha fájdalmat olt ki.)