

Immunszupprimált betegek multiplex bőrdaganatainak elektrokemoterápiás kezelése

Rózsa Petra dr.¹ ■ Ágoston Dóra dr.¹ ■ Szederkényi Edit dr.²
 Ócsai Henriette dr.¹ ■ Baltás Eszter dr.¹ ■ Vass Gábor dr.³
 Kemény Lajos dr.¹ ■ Oláh Judit dr.⁴ ■ Kis Erika dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
 Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, Szeged

³Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
 Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, Szeged

⁴Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Szeged

Bevezetés: A hosszú távon immunszupprimált betegekben a rosszindulatú bőrdaganatok kialakulásának rizikója jóval nagyobb, mint az átlagpopulációban. Ezek a tumorok nagy számban jelentkezhetnek, gyors növekedés és agresszív viselkedés jellemző rájuk. Sebészi kimetszést követően gyakran fordul elő lokális recidíva. A multiplex tumorok sebészi kezelése, különösen a fej-nyak régióban, kihívást jelent.

Célkitűzés: Az elektrokemoterápia segítségével egyszerre számos daganat kezelhető. Célul tűztük ki az elektrokemoterápia hatásosságának vizsgálatát immunszupprimált betegekben.

Módszer: Klinikánkon 9 immunszupprimált beteg összesen 118 (átlagosan egy betegen 13, $n = 5-27$) bőrdaganatának elektrokemoterápiás kezelését végeztük el egy alkalommal, intravénás bleomicin adásával az ESOPE-irányelvnek megfelelően.

Eredmények: Az átlagos utánkövetési idő 15 hónap volt. A kezelést követően 6 hónappal az objektív tumorválasz 96% volt. A daganatok 88%-a ($n = 46$) esetén teljes remissziót, 8%-ban ($n = 4$) parciális remissziót, 2%-ban ($n = 1$) progresszív betegséget észleltünk, 2%-ban ($n = 1$) a tumorválasz nem volt megítélhető.

Következtetés: Az immunszupprimált betegeken a multiplex nem melanoma bőrdaganatok kezelésére az elektrokemoterápia hatásos és biztonságos terápiának bizonyult. Ennek a betegpopulációnak a jobb ellátása és gondozása érdekében a prevenció, a multidiszciplináris szemléletmód és az immunszuppresszió optimalizálása kiemelten fontos. Orv Hetil. 2023; 164(37): 1462–1468.

Kulcsszavak: immunszupprimált betegek, nem melanoma bőrdaganatok, elektrokemoterápia

Electrochemotherapy for multiple cutaneous tumors in immunosuppressed patients

Introduction: The risk of cutaneous malignancies is significantly higher in immunosuppressed patients compared to the general population. These high-risk skin tumors tend to be aggressive, multiplex, rapidly growing lesions. It is common to see local recurrence after surgical excision. Multiplex tumors are difficult to treat, especially in the head/neck region.

Objective: Amongst the standard treatment options, electrochemotherapy can be a suitable option. Our aim was to evaluate the efficacy of electrochemotherapy in immunocompromised patients.

Method: In 9 immunosuppressed patients, 118 (average: 13, $n = 5-27$) non-melanoma skin tumors were treated with electrochemotherapy with intravenous administration of bleomycin, according to the ESOPE criteria.

Results: The median follow-up was 15 months. 6 months after the treatment, the objective response rate was 96%. We observed complete response in 88%, partial response in 8% and progressive disease in 2% of the treated lesions. In 2%, the response was not evaluable.

Conclusion: In immunocompromised patients, electrochemotherapy is an effective and safe therapeutic option for non-melanoma skin tumors. In order to provide more ideal management for this special sub-group, prevention, multidisciplinary approach and optimized immunosuppressive therapy is essential.

Keywords: immunosuppressed patients, non-melanoma skin tumors, electrochemotherapy

Rózsa P, Ágoston D, Szederkényi E, Ócsai H, Baltás E, Vass G, Kemény L, Oláh J, Kis E. [Electrochemotherapy for multiple cutaneous tumors in immunosuppressed patients]. *Orv Hetil.* 2023; 164(37): 1462–1468.

(Beérkezett: 2023. május 9.; elfogadva: 2023. július 4.)

Rövidítések

CE = (Conformité Européenne) európai megfelelés; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; CTCAE = (Common Terminology Criteria for Adverse Events) mellékhatások közös terminológiai kritériumrendszere; ECOG = (Eastern Cooperative Oncology Group) Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport; EQ-5D = (European Quality of Life – 5 dimensions) az európaiak életminőségét értékelő kérdőív – 5 dimenziós; ESOPÉ = (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) az elektrochemoterápiás kezelési eljárások európai standardja; HIV = humán immundeficiencia-vírus; IFN = interferon; IL = interleukin; mTOR = (mammalian target of rapamycin) rapamicin-célféherje emlősejtekben; NE = nemzetközi egység; NK-sejt = (natural killer) természetes ölősejt; RECIST = (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) szolid tumorok radiológiai válaszát értékelő kritériumok; TGF = (transforming growth factor) transzformáló növekedési faktor; TNF = tumornekrózis-faktor; VEGF = (vascular endothelial growth factor) éréredetű endothelialis növekedési faktor

Az immunosupprimált betegek csoportja heterogén populáció, idetartoznak a primer immundeficienciában szenvedő betegek, ezenkívül megkülönböztetünk szekunder vagy szerzett immundefektust. Az utóbbi két csoportba tartoznak a splenectomián átesett, a hematológiai, a kemo- és/vagy radioterápiával kezelt, az immunosuppresszív gyógyszereket szedő betegek, köztük a szervtranszplantált betegek és a HIV- (humán immundeficiencia-vírus) fertőzöttek. Az immunosupprimált állapotot egyéb társbetegségek tovább ronthatják, például a diabetes mellitus, a krónikus vese- vagy májbetegség, az előrehaladott életkor, a malnutritio stb. Az orvostudomány fejlődésével e betegek élettartama egyre hosszabb, így gyakrabban kell számolnunk a krónikus immunosuppresszió mellett kialakuló mellékhatások jelentkezésével.

Az immunosuppresszív gyógyszerek miatt kialakult immunhiányos állapot során a daganatsejtek felismerése és eliminációja és az onkogén vírusok elleni védekezés is károsodik, így ezekben a betegekben megnő a daganatos megbetegedések kialakulásának rizikója. A leggyakoribb a nem melanoma bőrtumorok előfordulása, melyek nagy számban jelentkezhetnek, és gyors növekedés, agresszív viselkedés jellemző rájuk. A sebészi eltávolítást követően gyakran [1]: az esetek mintegy 40%-ában fordul elő lokális recidíva és/vagy távoli disszemináció.

Ezeknek a daganatoknak az ellátása alapvetően nem tér el a nem immunosupprimált betegek kezelésétől,

mely függ a daganat típusától, méretétől, lokalizációjától, számától, a beteg általános állapotától, társbetegségeitől és preferenciájától. Ugyanakkor a multiplex hámeledetű tumorok kezelése több okból is kihívást jelent: a nagyszámú daganat miatt a sebészi ellátás csak több lépésben kivitelezhető, a szisztémás terápiára adott válasz pedig elmarad az egészséges populációhoz képest.

Az elsődleges ellátás a sebészi kimetszés, de szóba jönnek egyéb helyi kezelések is, mint a lokális citosztatikum, a fotodinámiai terápia, a krioterápia, a sugárkezelés és az elektrochemoterápia. Szisztémás kezelésként immunterápiát, molekulárisan célzott terápiát vagy kemoterápiát alkalmazhatunk.

Az elektrochemoterápia hatásos és széles körben alkalmazott kezelés a bőrön és a bőr alatt elhelyezkedő daganatok esetén. Az eljárás az elektroporáció és a kemoterápiás szer alkalmazásának kombinációján alapszik. Az elektroporáció során elektromos impulzus hatására a sejtmembrán permeabilitása átmenetileg megnő, ezáltal olyan anyagok (például kemoterapeutikumok) is átjutnak a sejthártyán, amelyek addig egyáltalán nem vagy csak kismértékben tudtak bejutni a sejtbe. A bejutott molekulák intracellulárisan „csapdába esnek”, hiszen az elektroporáció reverzibilis, tehát miután az elektromos impulzust megszüntetjük, a sejthártya visszarendeződik. A molekulák a sejtben belül kifejtik citotoxikus hatásukat, és bekövetkezik a sejthalál.

Preklinikai vizsgálatokban igazolták, hogy az elektrochemoterápia során immunogén sejthalál következik be, és a kezelést követően bizonyos proinflammatorikus citokinek (IL1 β , IL10, IL6, TNF α , IFN γ) és a makrofágokra, valamint az NK-sejtekre specifikus markerek szintje is megemelkedik [2]. Az eddigi vizsgálatok alapján az immunkompetens egerekben a kezelés hatásosabbnak, a tumorválasz hosszabb távúnak bizonyult az immundeficiens állatokkal összehasonlítva.

A kezelés előnye, hogy egyszerre számos tumor kezelhető, továbbá kiemelendő a nagy objektív tumorválasz, a kedvező mellékhatásprofil, az ismételhetség, illetve a kedvező esztétikai eredmény.

Vizsgálatunk célja az elektrochemoterápia hatásosságának vizsgálata volt immunosupprimált betegekben.

Módszerek

A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 2018 novemberében és 2023 januárja között 9 immunosupprimált beteg elektrochemoterápiáját végeztük el. Minden

beteg írásbeli beleegyezését adta a kezelésbe (etikai engedély: ECT-REPRO-002, 9/2016-SZTE).

A betegek várható élettartama meghaladta a 3 hónapot, az elektrokemoterápia előtt legalább 2 hétig nem részesültek egyéb daganatellenes kezelésben, és az ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) státusuk 0 és 2 közötti volt. Kizárási kritérium volt a dokumentált allergiás reakció bleomicinre, illetve ha korábban a beteg 400 000 NE/m²-nél nagyobb dózisban részesült bleomicinkezelésben, továbbá ha középsúlyos vagy súlyos neuropathia, krónikus vesebetegség, abnormális alvadási paraméterek, klinikailag manifesztálódott szívritmuszavar, pacemaker, illetve epilepszia szerepelt a kórtörténetben, valamint terhesség vagy szoptatás fennállása.

Olyan multiplex, nem melanoma bőrdaganatokat kezeltünk, amelyek a fej-nyak régióban, a törzsön és a felső végtagokon, túlnyomórészt a fénynek kitett bőrfelületeken helyezkedtek el. A kezelést megelőzően minden beteg esetén sebészi kimetszés és szövettani vizsgálat is történt, mely igazolta a hámeredetű tumort.

Az elektrokemoterápiás kezelést nemzetközi, multicentrikus vizsgálat alapján standardizált protokollnak megfelelően végeztük (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy – ESOPÉ) [3] a CE-jelölésű Cliniporator™ (IGEA Ltd, Modena/Carpi, Olaszország) elektromos impulzusgenerátor segítségével. A beavatkozást minden esetben altatásban végeztük, 15 000 NE/m² dóziszú intravénás bleomicin adásával. A beavatkozáshoz tüelektródákat használtunk, szükség szerint az elektródákat újrapozicionálva több impulzust is leadtunk a nagyobb méretű laesiók esetén. 8 négyszögimpulzust adtunk le 100 µs alatt, 5000 Hz frekvenciával, 1000 V/cm amplitúdóval a bleomicin beadását követő 8–28. percben (a szer koncentrációjának farmakokinetikai csúcsán).

A kezelést követően a betegeket rendszeresen ellenőriztük, melynek során fotódokumentáció történt, rögzítettük a tumorválaszt, a mellékhatásokat, a betegek életminőségét, és megvizsgáltuk azt is, hogy jelentkez-e új laesiók.

A tumorválaszt a World Health Organisation Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (WHO RECIST 1.1) kritériumai alapján vizsgáltuk legfeljebb 7 'target' laesiót kiválasztva, az alábbiak szerint: teljes regresszió, ha nincs látható vagy tapintható daganat; részleges regresszió a minimum 30%-os csökkenés a laesio átmérőinek összegében a kiindulási értékhez képest. Objektív válaszként definiáljuk a teljes regresszió és a részleges regresszió összegét. Progresszív betegségről beszélünk, ha legalább 20%-os növekedés észlelhető a laesio átmérőinek összegében a valaha mért legkisebb értékhez képest. Stabil betegség áll fenn, ha a fentiek közül egyik kategóriába sem sorolható be a változás. Előfordulhat, hogy a pörkképződés vagy egyéb mellékhatás miatt nem ítéltethető meg a tumor mérete, ekkor a választ nem soroljuk be egyik kategóriába sem.

1. táblázat | A betegek adatai

Nem (férfi/nő)	7/2
Életkor (év)	69–90
Átlagéletkor (év)	77
<i>ECOG-status</i>	
0	7
1	2
<i>Az elektrokemoterápiás kezelést megelőző terápia</i>	
Sebészi kimetszés	9
Irradiáció	1
<i>Lokalizáció</i>	
Fej-nyak régió	9
Törzs	3
Felső végtagok	7
<i>Alapbetegség</i>	
Polycythaemia vera	3
Krónikus lymphoid leukaemia	2
Vesetranszplantáció	2
Crohn-betegség	1
Rheumatoid arthritis	1

ECOG = Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport

A mellékhatásokat a CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) alapján értékeltük.

Az életminőséget az EQ-5D- (European Quality of Life – 5 dimensions) kérdőív segítségével vizsgáltuk, melyet a betegek maguk töltöttek ki a vizitek alkalmával. Az 5D az alábbi öt dimenzióra utal: mobilitás, önellátás, a szokásos tevékenységek ellátása, fájdalom/diszkomfort, aggodalom/depresszió, melyeket 3 pontos skálán kellett értékelniük. A betegeknek az általános egészségi állapotukról is nyilatkozniuk kellett egy 0–100-ig terjedő skálán.

A betegek klinikai adatait az 1. táblázat tartalmazza.

Eredmények

Betegeink átlagéletkora 77 év volt (69–90 év), közülük 2 nő, 7 férfi beteg. A betegek ECOG-státusza 0 (n = 7), illetve 1 (n = 2) volt. A betegek szekunder immundeficienciáját egyrészt immunszuppresszív gyógyszeres kezelés okozta: 3 betegünket kezelték polycythaemia vera miatt ruxolitinnal (n = 2) és hidroxikarbammiddal (n = 1). Két beteg esetében az immunszupprimált állapotot maga a hematológiai alapbetegség, a krónikus lymphoid leukaemia okozta, így ők specifikus immunszuppresszív terápiaiban nem részesültek. 2 vesetranszplantált beteget kalcineurininhibitor takrolimusszal kezelték, majd a nagyszámú bőrdaganat megjelenése miatt ezt mindkét esetben mTOR-gátló everolimuszra váltották. Egy Crohn-betegségben szenvedő nőt beteget azati-

oprinkezelésben részesítettek, 1 férfi beteget pedig rheumatoid arthritis miatt kis dózisú metilprednizolon mellett leflunomidral kezeltek. Két beteg esetén az immunuszuppresszív kezelés időtartamáról nem állt rendelkezésre dokumentáció, a fennmaradó 5 beteg átlagosan 14,4 éve (5–27 év) részesült immunuszuppresszív terápiában.

A kezelt elváltozások között actinicus keratosisok, basaliomák és laphámcarcinomák fordultak elő. Egy beteg részesült az elektrokemoterápia előtt inkomplett sebészi eltávolítás miatt posztoperatív sugárkezelésben. A 9 betegből 5 betegnél kezeltünk korábbi sebészi eltávolítást követően kialakult lokális recidívát is. A betegek egyikének sem volt ismert nyirokcsomó- vagy belszervi áttéte a kezelés időpontjában. Összesen 118 laesio kezelését végeztük el, 1 betegen átlagosan 13,1 (5–27) elváltozást kezeltünk. Minden beteg esetén legfeljebb 7 'target' laesiót jelöltünk ki az utánkövetéshez.

Az átlagos utánkövetési idő 15 (3–40) hónap volt. Az összes betegnél jelentek meg új laesiók, melyek minden esetben az ECT-vel kezelt területen kívül alakultak ki: actinicus keratosisok, basaliomák, laphámcarcinomák és 1 esetben porocarcinoma.

A kezelés után 3 hónappal az 59 'target' laesio 57%-a ($n = 34$) teljes remisszióban, 5%-a ($n = 3$) parciális remisszióban volt, 38%-ban ($n = 22$) pedig nem volt megítélhető a tumorválasz.

6 hónap elteltével az objektív tumorválasz 96% volt. A kezelt tumorok 88%-a ($n = 46$) mutatott teljes remissziót, 8%-uk ($n = 4$) parciális remissziót, 2% ($n = 1$) esetén nem volt megítélhető a tumorválasz, 2%-ban ($n = 1$) progresszív betegség mutatkozott.

Összesen 5 betegnél ismételtük meg a kezelést a korábban kezelt területeken kívül kialakult újabb daganatok miatt, ezek közül 1 esetben 2 ismétlés történt. A 3 kezelés között 5, illetve 6 hónap telt el. 1 betegnél ala-

kult ki a kezelést követően szövettanilag igazolt spinalioma, nyirokcsomóáttét, ezért a primer tumorok és a metastasis sugárkezelése mellett döntöttünk. 3 beteg esetében a novum tumorokat sebészileg távolítottuk el, 2 betegnél superficialis laesiók miatt fotodinámias kezelést végeztünk.

Az irodalomban leírtaknak megfelelően saját betegeinknél mi sem tapasztaltunk szisztémás mellékhatásokat a kemoterápiás szer kis szisztémás dózisának köszönhetően. Lokális mellékhatásként előfordult ulceratio, pörkképződés, átmeneti, fájdalomcsillapítókkal kontrollálható fájdalom, illetve hiperpigmentáció. A kezelést követően kialakult átmeneti pörkképződés és hiperpigmentáció az 1. ábrán látható egy betegünkön.

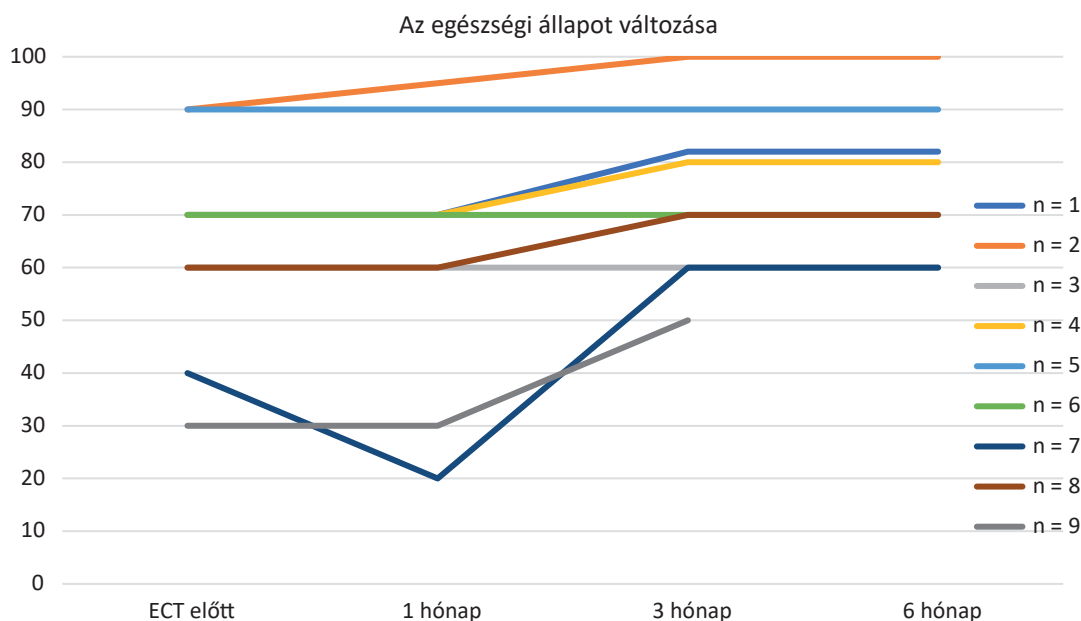
Betegeink életminőségének változása az irodalomban leírt adatokhoz hasonló tendenciát követett. A kezelés után 1 hónappal átmenetileg rosszabbodás léphet fel, melynek hátterében főleg a fájdalom áll. 3 hónap elteltével a fájdalom csökkent, majd megszűnt. Az egészségi állapot javulását a 2. ábra szemlélteti.

Megbeszélés

Bőrünk nem csupán fizikai barrierként funkcionál, hanem önálló immunológiai szervként is felfogható [4], melynek megfelelő működéséhez hozzájárulnak a dermisben elhelyezkedő dendritikus sejtek, illetve az epidermisben megtalálható Langerhans-sejtek, melyek a T-sejt-aktiváción keresztül a primer immunválasz létrejöttéhez, az immuntolerancia kialakításához is hozzájárulnak. A krónikus immunuszuppresszív gyógyszeres kezelés és/vagy a krónikus napfény-expozíció a bőr saját immunrendszerének károsodását okozza, melyben nagy szerepe van a dendritikus sejtek funkciókárosodásának. Szervátültetett betegekben *in vivo* kísérletek segítségével kimutatták, hogy nemcsak a dendritikus sejtek károsodnak, de



1. ábra | Elektrokemoterápiás kezelés előtti és utáni állapot (1 és 3 hónap múlva). A kezelést követően gyakran alakul ki fekélyesedés, pörkképződés, postinflammatoricus hiperpigmentáció a tüelektródák behatolása mentén. A beteg fülkagylóján lévő bőrdaganat kezelésekor kihasználtuk az elektrokemoterápia szövettímelő tulajdonságát, így nem volt szükség csonkoló műtét elvégzésére



2. ábra | Az egészségi állapot változása az egyes betegek esetén (n = 9)

ECT = elektroketoterápia

kevesebb CD4+ és CD8+ T-sejtet találtak, továbbá az NK-sejtek abszolút száma és aktivitása is csökkent [5].

Az immunzupprimált betegekben nagyobb a bőrdaganatok kialakulásának rizikója. A legtöbb adat erre vonatkozóan a szolid szerv-transzplantáción átesett betegek kapcsán áll rendelkezésünkre. Ezen betegekben a nem melanoma bőrdaganatok kialakulásának a legnagyobb az előfordulási aránya. Az átlagpopuláció esetén a basalioma a leggyakoribb ilyen daganat, ezt követi a laphámcarcinoma. A transzplantált betegeknek ez fordítva jelentkezik. Ezenkívül gyakori az actinicus keratosis előfordulása is, amely a laphámcarcinoma prekursor laesiója. Az actinicus keratosisok a szervátültetésen átesett betegek esetén már szignifikánsan fiatalabb életkorban megjelennek a nem szervátültetett betegpopulációhoz képest [6]. Ezekben a betegekben hamarabb alakul ki invazív bőrdaganat actinicus keratosis talaján.

Egy 2021-ben végzett kohorszvizsgálatban 2852 transzplantált beteget hasonlítottak össze a nem transzplantált populációval, és a bőrdaganatok incidenciája az első csoportban kilencszeres volt [7]. Egy 1999-ben végzett vizsgálatban 2561, vese- és szívátültetésen átesett norvég beteget vizsgáltak, ez alapján a laphámcarcinoma rizikója ezen betegpopuláció esetén 65-ször nagyobb az átlagpopulációhoz képest [8]. Egy 2020-ban publikált közleményben fej-nyak régióban elhelyezkedő cutan laphámcarcinomás betegek esetén hasonlították össze a betegség-specifikus túlélést immunzupprimált és nem immunzupprimált betegekben. Vizsgálatuk eredményei alapján 2,32-szer nagyobb rizikót találtak a betegség-specifikus halálra az első csoportban [9].

Az irodalmi adatok és elvégzett vizsgálatunk alapján az immunzupprimált betegek bőrgyógyászati ellátásában

kiemelten fontos a prevenció, az érintett szakmák szoros együttműködése, az optimális immunzuppresszió beállítása. A multiplex hámeredetű tumorok ellátásában az elektroketoterápiás kezelés megfelelő terápiás modalitás lehet.

A fentiek tekintetében egyértelműen elmondható, hogy a nagy rizikójú immunzupprimált betegcsoportban kiemelten fontos a bőrdaganatok primer prevenciója, illetve korai észlelése. Ehhez szükség van megfelelő, részletes betegtájékoztatásra, betegdukációra, rendszeres *önvizsgálatra és fokozott fényvédelemre*.

Egy 2020. évi közleményben az Egyesült Királyságban elvégzett kutatás eredményeit publikálták, és azt találták, hogy 51 transzplantációs centrum közül 28 biztosított az utógondozás részeként *bőrdaganatszűrést*. Ebből 18 helyen ezt nem dermatoonkológus végezte. Összesen 21 egységben végezték el a teljes bőrfelület vizsgálatát. Mindössze 8 olyan központ volt, ahol minimum évente 2 alkalommal történt bőrgyógyászati szűrés az első 5 évben. Ahol nem történt rendszeres bőrgyógyászati vizsgálat, ott az idő, a finanszírozás vagy a szakképesítés hiányát nevezték meg indoklásul, vagy azt, hogy a betegek önvizsgálatára hagytak [10]. Az irodalmi adatok és saját vizsgálatunk eredményei is azt mutatják, hogy ezen betegeknek a 3–6 havonta történő bőrrákszűrés lenne optimális. A betegek kezelőorvosának felelőssége a betegek felvilágosítása és a legközelebbi bőrgyógyászati centrumba irányítása, ahol a szűrővizsgálatok rendszeres elvégzése lenne szükséges.

Mivel e betegek kezelése és gondozása multidiszciplináris szemléletmódot igényel, javasolt az összes érintett szakma (hematológusok, onkológusok, sebészek, transzplantációs specialisták és bőrgyógyászok) fokozott

figyelme és szoros együttműködése, adott esetben speciális szakambulanciák kialakítása, ahol rendszeresen elvégzik a betegek bőrdaganatszűrését is.

A kalcineurininhibitorok (ciklosporin, takrolimusz) gátolják bizonyos citokinek termelődését (például IL2), illetve a T-sejt-mediált immunválaszt, emellett fokozzák olyan citokinek (TGF és VEGF) termelését, melyek a daganatok kialakulásának kedveznek [11]. Az mTOR-gátlók (sziirolimusz, everolimusz) mellett a daganatok kialakulásának rizikója csökken, mert direkt gátolják a tumorsejtek képződését és az olyan citokinek termelődését, mint például a VEGF.

Számos irodalmi adat áll rendelkezésre, melyek alapján mára egyértelművé vált, hogy a kalcineuringátlók mTOR-gátlóra váltása mellett a nem melanoma bőrtumorok incidenciája csökken. Éppen ezért azon betegeknél, akiknél ilyen daganatok előfordulását észlelik a kezelőorvosaik, fontos az előny-kockázat mérlegelése után az immunuszuppresszív terápia optimalizálása. Az általunk kezelt 2, vesetranszplantáción átesett betegen kalcineurininhibitor-kezelés mellett 27, illetve 3 bőrdaganat alakult ki, emiatt mTOR-gátlóra váltottak.

Egy 2011-ben publikált multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálatban összesen 830 vesetranszplantált beteget vizsgáltak: a betegek egyik csoportját kalcineuringátló terápian hagyták ($n = 275$), a többi betegnél pedig sziirolimuszra váltottak ($n = 555$). 2 évvel később szignifikánsan kevesebb nem melanoma bőrdaganat előfordulását figyelték meg a második csoportban [12].

A multiplex, agresszív, gyakran terápiaerezisztens bőrdaganatok ellátása kihívást jelent. Optimális esetben multidiszciplináris onkoteam dönt a választandó kezelésekről, melyek között az elektrokemoterápia is szerepel. Az elektrokemoterápia előnye, hogy egyszerre számos daganat kezelhető, és a beavatkozás szükség szerint többször ismételhető. Szövetkímélő tulajdonsága miatt jó esztétikai eredménnyel járó eljárás, melynek főleg a fej-nyak régióban elhelyezkedő tumoroknál van nagy jelentősége. Az elektrokemoterápia egyéb terápiás modalitásokkal jól kombinálható, és szinergista hatású is lehet. Egy 2019-ben publikált prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálat során a basalioma ellátásában standardnak számító sebészi kimetszést és az elektrokemoterápiás kezelést hasonlították össze. A vizsgálat eredménye szerint nincs statisztikailag szignifikáns különbség a hatásosság és a recidívaarány tekintetében sem [13].

Az eddigi legnagyobb elemszámú vizsgálatban az elektrokemoterápia utáni objektív tumorválasz, illetve a teljes remisszió a WHO RECIST 1.0 kritériumok alapján basalioma esetén ($n = 567$) 82%, illetve 64%, laphámrák esetén ($n = 284$) pedig 80% és 63% volt [14].

A nemzetközi irodalomban eddig egyetlen májtranszplantált beteg melanoma malignum bőráttéiteinek elektrokemoterápiás kezeléséről számoltak be [15]. A III. stádiumú melanoma miatt célzott terápiát indítottak, melyet mellékhatások miatt fel kellett függeszteni; immunterápia adása a szervtranszplantáció miatt kontra-

indikált volt. Fél év alatt összesen 4 alkalommal végeztek elektrokemoterápiás kezelést. 9 hónappal az utolsó kezelés után egy laesio sebészi eltávolítását követően a betegnek bőráttéite nem volt, komplett remissziót értek el. A betegség szisztémás progressziója miatt a beteg később elhalálozott.

Következtetés

Immunuszupprimált betegeknél a nem melanoma bőrdaganatok incidenciája nagyobb, viselkedése agresszívebb az átlagpopulációhoz képest, ezért kiemelten fontos ezeknek a daganatoknak a prevenciója. Hatásos megelőzés fényvédelemmel, rendszeres önvizsgálattal és bőrgyógyászati szűréssel érhető el. Az immunuszuppresszió okától, mértékétől függően a szűrés akár 3–6 havonta szükséges lehet. Az érintett szakmák együttműködése, a multidiszciplináris szemléletmód és az immunuszuppresszív kezelés optimalizálása elősegíti a megfelelő kezelést.

Az immunuszupprimált betegeknél a bőrdaganatainak kezelésére jó választás az elektrokemoterápia, melynek segítségével számos tumor kezelhető egyszerre hatásosan, kevés mellékhatással. A betegek a kezelést jól tolerálják, amely szükség szerint ismételhető, és kedvező esztétikai eredménnyel jár.

Anyagi támogatás: A cikk megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A klinikai vizsgálat elvégzése, az elektrokemoterápia gyakorlati alkalmazása: R. P., V. G., K. E. A kézirat megírása: R. P. A kézirat kritikus olvasása: K. E. A kérdőívek kitöltésének felügyelése: R. P. Kontroll bőrgyógyászati vizsgálat: R. P., Á. D. Kontroll onkológiai szakvizsgálat: Ó. H., B. E., O. J. Az adatok elemzése: R. P., Sz. E. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Gonzalez JL, Cunningham K, Silverman R, et al. Casecontrol study of tumor stage-dependent outcomes for cutaneous squamous cell carcinoma in immunosuppressed and immunocompetent patients. *Dermatol Surg.* 2019; 45: 1467–1476.
- [2] Falk H, Forde PF, Bay ML, et al. Calcium electroporation induces tumor eradication, long-lasting immunity and cytokine responses in the CT26 colon cancer mouse model. *Oncoimmunology* 2017; 6: e1301332.
- [3] Gehl J, Sersa G, Matthiessen LW, et al. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol.* 2018; 57: 874–882.
- [4] Gerlini G, Romagnoli P, Pimpinelli N. Skin cancer and immunosuppression. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005; 56: 127–136.
- [5] Legendre CM, Guttman RD, Yip GH. Natural killer cell subsets in long-term renal allograft recipients. A phenotypic and functional study. *Transplantation* 1986; 42: 347–352.

- [6] Boyd AS, Stasko T, Cameron GS, et al. Histologic features of actinic keratoses in solid organ transplant recipients and healthy controls. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 217–221.
- [7] Gibson JA, Cordaro A, Dobbs TD, et al. The association between immunosuppression and skin cancer in solid organ transplant recipients: a control-matched cohort study of 2,852 patients. *Eur J Dermatol.* 2021; 31: 712–721.
- [8] Jensen P, Hansen S, Møller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 177–186.
- [9] Tam S, Yao CM, Amit M, et al. Association of immunosuppression with outcomes of patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146: 128–135. Erratum in: *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146: 1181.
- [10] Cordaro A, Dobbs TD, Gibson JA, et al. Skin cancer screening in organ transplant centres in the United Kingdom: a national survey. *Eur J Dermatol.* 2020; 30: 372–376.
- [11] Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397: 530–534.
- [12] Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM, et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2011; 92: 303–310.
- [13] Clover AJ, Salwa SP, Bourke MG, et al. Electrochemotherapy for the treatment of primary basal cell carcinoma. A randomised control trial comparing electrochemotherapy and surgery with five year follow up. *Eur J Surg Oncol.* 2020; 46: 847–854.
- [14] Clover AJ, de Terlizzi F, Bertino G, et al. Electrochemotherapy in the treatment of cutaneous malignancy: outcomes and subgroup analysis from the cumulative results from the pan-European International Network for Sharing Practice in Electrochemotherapy database for 2482 lesions in 987 patients (2008–2019). *Eur J Cancer* 2020; 138: 30–40.
- [15] Milicevic S, Cemazar M, Ivancic AK, et al. Electrochemotherapy of melanoma cutaneous metastases in organ transplant recipients: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Int J Mol Sci.* 2023; 24, 8335.

(Rózsa Petra dr.,
Szeged, Korányi fasor 6., 6720
e-mail: rozsa.petra@med.u-szeged.hu)

„*Quem bono tenere non potueris, contineas malo.*”
(Kit szépszerével nem tudsz visszatartani, fékezd meg gonoszul.)