

Szegedi Tudományegyetem

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar

Doctoral School of Clinical Medicine

Az elektrokemoterápia új indikációi a dermato-onkológiában

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Rózsa Petra

Témavezető: Dr. Kis Erika, Ph.D.

1. BEVEZETÉS

Az elektrokemoterápia (ECT) a bőrön és a bőr alatt elhelyezkedő daganatok kezelésére alkalmas, hatékony kezelési lehetőség. Az eljárás a reverzibilis elektroporáción alapszik, azaz rövid elektromos impulzusok a membrán áteresztőképességét növelve teszik lehetővé kemoterápiás gyógyszermolekulák behatolását a sejtbe. A bleomicin és a ciszplatin az elektroporációval együtt 8000-szeres, illetve 80-szoros citotoxicitást mutatnak. A kezelés előnyei közé tartozik a sejtszintű szelektivitás: a kezelés az egészséges sejteket megkímélve, a gyorsan osztódó tumorsejteket célozza, ezáltal széles biztonsági zónával tudunk kezelni. Az ECT alkalmazható a korábban besugárzott vagy operált területeken is, kombinálható más lokális vagy szisztémás terápiákkal, és a kezelés szükség esetén megismételhető. Az ECT-nek a vaszkuláris hatása miatt számos további előnye van. A leadott áramimpulzus hatására a szimpatikus idegrendszer által kiváltott vazokonstrikció jön létre, azaz egy átmeneti „vaszkuláris zár” alakul ki. Ez a tumorban még kifejezettebb, mint az egészséges szövetekben. A kialakult zár a kemoterápiás szert nagyobb koncentrációban tartja a kezelendő területen, amely a tumorelles hatás tekintetében előnyös. Ezen kívül a daganat ereinek az endothelsejtjeinek a pusztulását is eredményezi, így csökkentve a daganat vérellátását. Továbbá a vérző nodulusokban vérzéscsillapító hatása is van.

A kezelés szövettani típustól függetlenül alkalmazható. Melanoma malignumban szenvedő betegeknél, amennyiben csak in transit metasztázisok vannak, lentigo maligna (LM), lentigo maligna melanomás (LMM), illetve akrolentiginózus melanomás (ALM) betegeknél kuratív szándékkal alkalmazható. Az ECT további kuratív alkalmazása a multiplex, különösen a fejnyaki régióban elhelyezkedő nem-melanoma bőrdaganatokkal (NMSC) rendelkező betegek kezelése. Ilyen esetekben ECT kezeléssel a sebészi kimetszéshez hasonló tumorkontrollt, ugyanakkor kedvezőbb kozmetikai eredményeket érhetünk el. Az inoperábilis, lokálisan invazív és/vagy destruktív (primer vagy másodlagos) tumorok esetében az ECT palliatív szerepet tölt be, enyhülést nyújthat a nagyméretű, tüneteket okozó bőrdaganatokkal, például melanomával vagy emlőrák-metasztázisokkal küzdő betegek számára.

Az LM, LMM és az ALM jellemzője a rosszul körülhatárolható szélek, a gyakori nagy kiterjedés, és jellemzően az arcon vagy a talpon való megjelenés. A kezelésük során meg kell őrizni a funkciót és kielégítő esztétikai eredményeket kell elérni, miközben hatékony tumorkontrollt biztosítása a cél. A nagyméretű tumorokkal rendelkező idős betegek nem feltétlenül alkalmasak kiterjedt helyreállító műtétekre, különösen az arc kozmetikai

szempontból érzékeny területein, mivel az ilyen eljárások jelentős morbiditással járhatnak. Ez indokolja az alternatív kezelési lehetőségek szükségességét, amelyek jelenleg a sugárterápiát, a topikálisan alkalmazott imikimodot és más helyi ablatív kezeléseket, például az ECT-t foglalják magukban.

A melanoma malignumban szenvedő betegek 10-17%-ában alakulnak ki bőrmetasztázisok, amelyek kezelése sokszor jelentős kihívást jelent. A szisztémás terápia mellett ezeknek az áttéteknek a kezelése kulcsfontosságú, mivel nagyban befolyásolják a betegek életminőségét. A kezelési lehetőségek közé tartozik a sebészi kimetszés, a besugárzás, a lokoregionális kemoterápia és a lézionális terápiák, mint például a difencipron, a Rose Bengal (PV-10), az onkolitikus viroterápia (T-VEC), az imikimod és az ECT. Ez utóbbi már bekerült az ESMO melanoma irányelveibe. Az előzetes tapasztalatok alapján az ECT immunogén sejthalált vált ki, így egyfajta in situ vakcinációként funkcionál. Ezért érdekes lehet az immunellenőrzőpont-gátlókkal vagy az immunterápia más formáival való kombinációja.

Az immunszupprimált betegek körében előforduló leggyakoribb rosszindulatú daganatok az NMSC-k, amelyek gyakran nagy számban jelentkeznek, gyorsan növekvőek és agresszívek lehetnek. A sebészi eltávolítást követően gyakran, az esetek mintegy 40%-ában fordul elő lokális recidíva és/vagy távoli disszemináció. A multiplex daganatok kezelése több okból is kihívást jelent. A daganatok nagy száma miatt a sebészeti kezelés csak több ülésben végezhető el, ami nagy teher a betegekre nézve. Preklinikai vizsgálatok kimutatták, hogy az ECT immunogén sejthalált indukál, és hogy bizonyos proinflammatorikus citokinek (IL-1 β , IL-10, IL-6, TNF- α , IFN γ) és a makrofágokra és természetes ölkészetre (NK) specifikus markerek szintje emelkedik a kezelés után. Az eddigi vizsgálatok azt mutatták, hogy az immunkompetens egereken végzett kezelés hatékonyabb és a tumorválasz hosszabb ideig tart, mint az immunhiányos állatokon. Az ECT előnye, hogy egyszerre több daganatot is lehet kezelni, magas objektív tumorválaszt, kedvező mellékhatásprofil, megismételhetőséget és kedvező esztétikai eredményt biztosít.

A napjainkban elérhető szisztémás onkológiai kezelések, például az immunterápia és a célzott terápiák megjelenése a betegek túlélésének növekedéséhez vezetett. Emiatt a betegeknek ma már hosszabb ideig kell megbirkózniuk a bőr rosszindulatú daganataival. A bőrmetasztázisok kezelése során a cél az olyan tünetek enyhítése, mint a fájdalom, az odor, a kifelékelyesedés, a szuppuráció vagy a vérzés.

2. CÉLKITŰZÉS

-Célunk volt az ECT kezelés hatásosságának és biztonságosságának bemutatása három idő, LM, LMM és ALM miatt ECT-vel kezelt betegünk esetében

-A vizsgálatunk célja volt a lokális tumorkontroll, a toxicitás, a szisztémás progresszió és a túlélés vizsgálata pembrolizumab és ECT kezelésben részesített betegekben

-Célul tűztük ki az ECT kezelés hatékonyságának, toxicitásának és az életminőségre gyakorolt hatásának vizsgálata multiplex hámeredetű tumorok miatt kezelt immunszupprimált betegekben

- Felmértük a különböző szövettani típusú, bőrön elhelyezkedő daganatok miatt ECT-vel kezelt betegekben a kezelés hatását a betegek életminőségére

3. MATERIALS AND METHODS

- Három idős beteget kezeltünk ECT-vel LM, LMM és ALM miatt az ESOPE irányelvek szerint

- Szövettanilag igazolt IIIC-IV. stádiumú melanomás, mérhető nagyságú bőrmetasztázisokkal rendelkező, ECT alkalmazására alkalmas betegek adatait gyűjtöttük (a betegek demográfiai adatai, a betegség stádiuma, elhelyezkedése, a bőrmetasztázisok száma és mérete, korábbi kezelések, ECT kezelés paraméterei és toxicitás). A vizsgálati kohorsz (n = 130) három alcsoportot tartalmazott az alkalmazott kezelés szerint: pembrolizumab + ECT (n = 45), csak pembrolizumab (n = 44) és csak ECT (n = 41). A pembrolizumab-ECT és az ECT csoport adatait az InspECT adatbázisból, míg a pembrolizumab kohorsz adatait a Clinical Registry of Skin Melanoma (CRRS) adatbázisból gyűjtöttük. Az immunterápia és az ECT megkezdése közötti medián intervallum 2,4 hónap volt (3-41 hónap). A diagnózis és az ECT közötti medián idő a pembrolizumab-ECT csoportban 2,8 év (0,6-10,4), az ECT csoportban pedig 2,0 év (0,3-22,3) volt (p = 0,180). Az első ECT kezelést csak két beteg kapta az immunterápia megkezdése előtt, 89 és 5 nappal. Az ECT-t az ESOPE szerint végeztük. A helyi választ az ECT után 6 hónappal értékeltük, a Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.0 verzió) alapján. A szisztémás választ a pembrolizumab-ECT csoportban az ECT után 6 hónappal, a pembrolizumab-ECT csoportban pedig az immunterápia megkezdése után 6 hónappal értékeltük az irRC szerint PET-CT, CT, MR és csontszcintigráfia segítségével. A statisztikai elemzéshez az NCSS software-t használtuk (Hintze, J. (2013)).

- A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 2016 és 2024 között 44 betegnél végeztünk ECT-t. Minden betegnél szövettanilag igazoltan hámeredetű tumort diagnosztizáltunk. A vizsgálati populáció két csoportból állt: az egyik immunszupprimált betegekből, a másik pedig nem immunszupprimált egyénekből. Az ECT-kezelést az ESOPE-irányelvek szerint végeztük. A vizsgálat prospektív elrendezésben történt: a kezelést követően a betegeket rendszeresen (3 havonta) követtük. A látogatások során rögzítettük a tumorválaszt, a mellékhatásokat, a QoL kérdőíveket, valamint fényképes dokumentációt készítettük, és dokumentáluk az új tumorok megjelenését is. A tumorválaszt a RECIST 1.0 kritériumok szerint értékeltük. A mellékhatásokat a CTCAE 4.0 alapján értékeltük. Az életminőséget az EQ-5D (Euro Quality of Life - 5 dimenzió) kérdőív segítségével értékeltük, amelyet a betegek saját maguk töltöttek ki. A statisztikai elemzéshez az R 4.2.3. szoftvert használtuk.

- Prospektív, megfigyeléses, egy centrumú vizsgálatot végeztünk az ECT-nek a betegek életminőségére gyakorolt hatásának értékelésére. Adatgyűjtést végeztünk a betegek demográfiai adataira, kórtörténetére, a tumorok méretére és lokalizációjára, a kezelés részleteire és a QoL-re vonatkozóan. A vizsgálatba primer vagy szekunder bőrön elhelyezkedő tumorral rendelkező betegeket vontunk be. A kezelést megelőző vizsgálaton (1 nappal a kezelés előtt vagy a kezelés napján) adatokat gyűjtöttünk a betegek demográfiai adataira, az elsődleges tumorra, a betegség stádiumára, a korábbi helyi és szisztémás kezelésekre vonatkozóan. A kezelés előtt QoL és fájdalom kérdőíveket is kitöltöttünk. Az utánkövetésre 1-3 hónap múlva került sor, ahol a betegeknek ismét ki kellett tölteniük a kérdőíveket. A medián követési idő 47 nap volt (28-91). A statisztikai elemzéshez az IBM SPSS (Statistical Packages for Social Sciences) 29.0.0.0 (241-es verzió) szoftverét használták.

4. EREDMÉNYEK

- Az első két beteg esetén teljes, a harmadik beteg részleges választ értünk el az ECT kezeléssel. Mindhárom betegnél csak átmeneti, lokális toxicitást észleltünk, beleértve az enyhe erythemát, ödémát és pörkképződést.

- A lokális tumorválasz szignifikánsan magasabb volt azoknál a betegeknél, akik ECT-t kaptak - egyedül

vagy pembrolizumabbal együtt -, mint az önmagában pembrolizumabbal kezelt betegekénél. A pembrolizumab-ECT csoportban a helyi progresszió és a helyi progresszióig eltelt idő kedvezőbbnek bizonyult a pembrolizumab csoporttal szemben. A szisztémás ORR hasonló volt a csoportok között. A szisztémás progressziót tekintve a betegek száma hasonló volt, de a szisztémás progresszióig eltelt idő, valamint a betegség szisztémás kontrollja szignifikánsan hosszabb volt a pembrolizumab-ECT csoportban, mint a pembrolizumab csoportban. A pembrolizumab csoporthoz képest a pembrolizumab-ECT csoportban a betegek helyi PFS, szisztémás PFS és OS értékei jobbnak bizonyultak. Súlyos nemkívánatos esemény nem történt. Megfigyeltük a pembrolizumabbal és az ECT-vel kapcsolatos mellékhatásokat külön-külön, valamint a kombinált kezelés során. A PD-1-gátlók esetében immun-kapcsolt mellékhatásokat figyeltünk meg, míg az ECT esetében helyi toxicitást észleltünk, beleértve a kifelékelyesedést, a szuppurációt, és a hiperpigmentációt. Azoknál a betegekénél, akik mindkét kezelésben részesültek, a mellékhatások nem adódtak össze.

- A kezelt hámeredetű daganatok a fej és a nyak területén, a törzsön és a felső végtagokon helyezkedtek el, túlnyomórészt a fénynek kitett bőrfelületeken. A kezelt elváltozások között aktinikus keratózisos (AK), bazálsejtes karcinómák (BCC) és laphámsejtes karcinómák (SCC) fordultak elő. A betegek egyikének sem volt ismert nyirokcsomó- vagy belső szervi áttétje a kezelés idején.

Az immunszupprimált csoportban összesen 156 daganatot, 82 target léziót, míg a kontrollcsoportban 183 daganatot kezeltünk, 157 target lézióval. A kezelt tumorok átlagos száma betegenként az első csoportban 11, a második csoportban 6 volt. A daganatok legnagyobb átmérőjének átlaga az első csoportban 35,8 mm (12-160 mm), a második csoportban 27,6 mm (9-105 mm) volt. A Fisher-féle egzakt tesztet használtuk a két csoportban a tumorválasz összehasonlítására. Három hónappal a kezelés után a nem immunszupprimált csoportban a daganatok szignifikánsan nagyobb eséllyel reagáltak az ECT-kezelésre ($p=0,001$, esélyhányados=3,18). Hat hónappal az ECT után statisztikailag szignifikáns különbség nem volt megfigyelhető a két csoport közötti tumorválaszban ($p>0,05$). Az ECT-kezelést a 14 immunszupprimált beteg közül 6 esetben ismételtük meg. Közülük 3 betegnél PR jelentkezett a kezelt területen és/vagy lokális recidíva jelentkezett, ezért az ECT-t az első kezelés után 5, 11 és 12 hónappal ismételtük meg. Ezenkívül sebészti kimetszést, PDT-kezelést és krioterápiát alkalmaztunk az újonnan megjelent tumorok kezelésére, amelyek néhány esetben a kezelt területen kívül jelentek meg.

Egy betegnél szövettanilag igazolt nyirokcsomó-metasztázis alakult ki, ezért a betegnél sugárterápia elvégzése mellett döntöttünk. A perineális verrucosus karcinómás betegünk az ECT után PD-1-gátló immunterápiában részesült, az ECT-kezelést követő PR miatt. Szisztémás toxicitást nem észleltünk. Mellékhatásként odort, szuppurációt, hiperpigmentációt, kifekélyesedést és fájdalomcsillapítókkal jól kontrollálható, tranziens fájdalmat észleltünk. Az ECT után 3 és 6 hónappal a toxicitás tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (Fisher-féle egzakt teszt, $p > 0,05$). A betegek ECOG státusza 0 vagy 1 volt, ezért a mobilitás, az önellátás vagy a szokásos tevékenységek végzése terén nem jelentettek problémákat. Az EQ-VAS és a fájdalom VAS-pontszámok tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (Fisher-féle egzakt teszt, $p > 0,05$).

- Vizsgálatunkban 62 beteg (42 férfi és 20 nő) vett részt, akik 2015.10.22. és 2022.06.21. részesültek ECT kezelésben. A medián életkor 70 év volt (12-91 év). A betegek ECOG státusza 0 vagy 1 volt. A szövettan szerinti három altípus a következő volt: 14 beteg (23%) melanoma malignum metasztázisai, 40 (56%) hámerdetű tumor és 13 beteg (21%) egyéb bőrdaganat (emlőmirigy-adenokarcinóma metasztázisai, Kaposi-szarkóma, angioszarkóma, epitheloid szarkóma, malignus Schwannoma). 39 betegnél (47%) 3 centiméternél kisebb tumorokat kezeltünk ($T < 3$), 14 beteg (28%) pedig korábban sugárkezelésben (RT1) részesült. A kezelt daganatok száma betegenként 1 és 33 között volt (medián: 6). Az ECT kezelés előtt az EQ-VAS átlaga $72,39 \pm 13,201$ volt, ami három hónappal később $73,55 \pm 15,696$ -ra emelkedett. Bár a növekedés statisztikailag nem volt szignifikáns ($p = 0,438$), ez kedvező kimenetlnek tekinthető figyelembe véve azt, hogy a kezelést az esetek többségében palliatív szándékkal végeztük, és meg tudtuk őrizni a betegek általános egészségi állapotát. A szövettani típusok szerint elkülönített alcsoportok között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az EQ-VAS-értékek változásában.

A korábban irradiációban részesült betegeknél a kezelés után szignifikánsan alacsonyabb volt az EQ-VAS pontszám ($p = 0,047$), míg a másik csoportban ez az érték statisztikailag nem szignifikánsan emelkedett ($p = 0,240$). A tumorok mérete szintén hatással volt az EQ-VAS változására. Azoknak a betegeknél, akiknek kisebb volt a kezelt léziója, szignifikánsan magasabb volt az EQ-VAS-értékük a kezelés után ($p = 0,035$). A nagyobb tumorokkal rendelkező betegeknél ez az érték enyhén csökkent. A betegek fájdalomértéke $1,89 \pm 2,765$ -ről $1,68 \pm 2,715$ -re csökkent az ECT-t követően ($p = 0,287$). Nem volt megfigyelhető különbség a tumor szövettani altípusa vagy a korábbi besugárzás szerint. A kisebb léziókkal rendelkező betegeknél a kezelés után szignifikánsan kisebb volt a fájdalom

szintje ($p=0,029$). Azoknál a betegeknél, akiknél legalább egy 3 cm-nél nagyobb daganatot kezeltünk, minimális emelkedést figyeltünk meg a fájdalomértékekben. Az átlagos érték $0,8044 \pm 0,2297$ volt az ECT előtt és $0,8447 \pm 0,2208$ után, tehát a növekedés statisztikailag nem volt szignifikáns ($p=0,132$). A szövettani típus alapján nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az EQ-5D index között. Azoknál a betegeknél, akik korábban sugárterápiában részesültek, az EQ-5D-index értékei szignifikánsan emelkedtek ($p=0,012$). A kisebb átmérőjű tumorral rendelkezők indexértékeit értékelve szignifikáns emelkedést tapasztaltak ($p=0,012$), a nagyobb elváltozással rendelkezők esetén ezen értékek statisztikailag nem szignifikáns csökkenést mutattak.

5. DISZKUSSZIÓ

A LM, LMM és ALM kezelése jelentős kihívást jelent a rosszul meghatározott határok, a sokszor nagy méret és a kozmetikai és funkcionális szempontból érzékeny területeken való lokalizáció miatt. Eseteink rávilágítanak arra, hogy az ECT ígéretes alternatív kezelési mód lehet ezen daganatok esetében, és ezt az ECT utáni biopsziák szövettani eredményei is alátámasztják. Az ECT azon tulajdonsága, hogy a nem-termikus tumorabláció révén aktiválja az immunválaszt, különösen előnyös az immunogén daganatok, például a melanoma esetében. Alkalmazható önmagában, más kezelésekkel kombinálva, vagy szükség esetén megismételhető, és még a korábban besugárzott tumorok esetében is hatásosnak bizonyult. Úgy tűnik, hogy az ECT és az imiquimod kombinációja még kedvezőbb eredményt adhat

Az ECT-vel és pembrolizumabbal kezelt melanomás betegeink esetén biztonságosnak és hatékonynak bizonyult a kombinált terápia. A kedvezőbb lokális tumorkontroll mellett a pembrolizumab-ECT csoportban a PFS és OS javulását is észleltük a csak pembrolizumabbal kezelt csoporthoz képest. A helyi toxicitás tekintetében nem volt szignifikáns különbség a három csoport között, ami azt jelzi, hogy a pembrolizumab nem növeli az ECT helyi mellékhatásait. A lokális kontroll jelentős javulása alapján úgy véljük, hogy az ECT-t biztonságos és hatékony kiegészítő terápiának tekinthetjük a perzisztáló vagy nem reagáló bőrmetasztázisokkal kezelt betegek standard kezeléséhez.

Vizsgálatunk alapján az ECT ugyanolyan hatékonynak és biztonságosnak tűnik az immunszupprimált populációban, mint a nem immunszupprimált betegeknél az NMSC-k esetében. Három hónappal az ECT után az immunkompetens betegeknél szignifikánsan jobb tumorválaszt észleltünk. A 6 hónapos utánkövetésnél azonban a két csoport között nem volt

statisztikailag szignifikáns különbség a tumorválaszban. Az immunszupprimált betegeknél mind a veleszületett, mind az adaptív immunsejtek száma és/vagy funkciója csökken, ami magyarázatot adhat az ECT késleltetett hatására, amelyet a későbbi 6 hónapos követés során megfigyeltek.

Az ECT-vel kezelt betegeink életminőségének változását vizsgálva az EQ-5D kérdőív 3 szintjének kiértékelésekor azt tapasztaltuk, hogy a kezelést követően csökkent azon betegek aránya, akik a fájdalom/diszkomfort és a szorongás/depresszió tekintetében valamilyen problémáról számoltak be. Összességében az EQ-VAS, a fájdalom-VAS és az EQ-5D-index értékeinek enyhe, de statisztikailag nem szignifikáns javulását figyeltük meg az ECT után. Az alcsoport-elemzés során azt találtuk, hogy azoknál a betegeknél, akik korábban sugárterápián estek át, az EQ-VAS-érték szignifikánsan csökkent, az EQ-5D-index pedig szignifikánsan emelkedett. Ez a kissé ellentmondásos eredmény rámutat a többféle QoL-kérdőív használatának fontosságára - az egyén általános egészségi állapota más tényezők (például társbetegségek vagy az életkor) miatt csökkenhet, ugyanakkor javulást tapasztalhatnak az öt dimenzióban: mobilitás, önellátás, szokásos tevékenységek elvégzése, fájdalom/diszkomfort és szorongás/depresszió. Az EQ-VAS, a fájdalom-VAS és az EQ-5D indexek egyaránt szignifikánsan emelkedtek az ECT után azoknál, akiknek 3 cm-nél kisebb daganatos léziójuk volt. Ez az eredmény azt mutatja, hogy ez az alcsoport profitálhat a leginkább az ECT-ből a QoL tekintetében.

6. KONKLÚZIÓ

Adataink alátámasztják az ECT hatékonyságát és potenciálját különböző indikációkban a dermato-onkológiában.