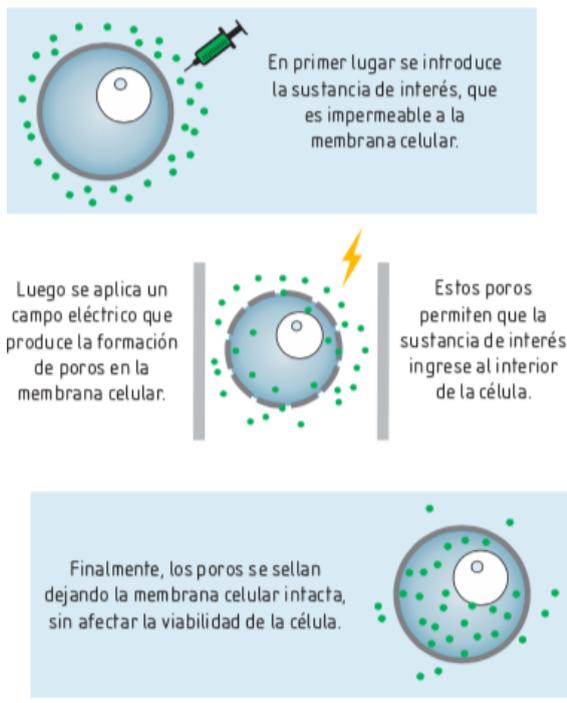


Electroquimioterapia en oncología

Felipe Maglietti, MD-PhD
Investigador Asistente de CONICET
felipemaglietti@gmail.com

1. Electroporación

La electroporación es el fenómeno por el cual cualquier célula expuesta a un campo eléctrico suficientemente intenso genera poros en su membrana celular. Estos poros pueden ser de naturaleza temporal y reversible, preservando la viabilidad celular. Esto permite la introducción de agentes al interior de la célula con el objetivo de lograr un efecto terapéutico. Las terapias que se basan en la electroporación reversible son: la electroquimioterapia y la electrotransferencia génica. La electroquimioterapia utiliza los poros formados para facilitar la



entrada de la bleomicina, un agente antineoplásico, al interior de las células, aumentando su efectividad en gran medida.

2. Indicaciones y aspectos básicos

A nivel mundial la electroquimioterapia se utiliza de forma rutinaria en la Comunidad Europea para el tratamiento de tumores superficiales de cualquier histología desde 2006¹. En Argentina, se utiliza desde el año 2020 siendo el primer país de Latinoamérica en contar con esta terapia.

Sus indicaciones son:

- 1) Metástasis cutáneas de cualquier histología que presenten sangrado, ulceración, secreción, olor o dolor
- 2) Progresión de metástasis cutáneas donde se espera que se desarrollen los síntomas mencionados en el punto anterior.
- 3) Cáncer primario de piel, incluyendo tumores recurrentes donde otras terapéuticas hayan fallado o no se puedan realizar.
- 4) Pacientes que están recibiendo terapia sistémica pero las metástasis cutáneas no responden satisfactoriamente a pesar de mostrar buena respuesta en órganos internos.
- 5) Pacientes que prefieran hacer electroquimioterapia a otras alternativas terapéuticas².

3. En el paciente

El procedimiento se realiza de la siguiente manera:

1. Una vez que el paciente ha sido evaluado y se decide la realización de la electroquimioterapia, el paciente ingresa en la sala donde se realizará el procedimiento (puede ser en quirófano, o en consultorio).
2. Se selecciona el procedimiento anestésico adecuado (local para lesiones únicas, general para lesiones múltiples o muy extensas).
3. Se administra la bleomicina de forma endovenosa en bolo en una dosis de 15.000 UI/m^2 de superficie corporal, en una única dosis.
4. Luego de 8 minutos, que permiten la distribución adecuada de la droga, se aplican los pulsos utilizando electrodos específicos.
5. El paciente se queda en observación o se retira a su domicilio, dependiendo del procedimiento anestésico utilizado.



La duración total del procedimiento es de entre 30 y 45 minutos. Normalmente una sola sesión de tratamiento es suficiente.

La respuesta se observa en el transcurso de las semanas posteriores, normalmente entre 4 y 6, dependiendo de la tasa de replicación tumoral.

4. Caso clínico



Paciente de 80 años de edad que presenta un carcinoma de células escamosas en el rostro, en la zona frontal derecha. La lesión consiste en una lesión principal de gran tamaño rodeada por 3 lesiones satélites. El procedimiento de elección es una resección amplia seguida de una reparación con un colgajo, pero no es posible realizarlo ya que el paciente no puede someterse a una anestesia general. Su deterioro cognitivo hace además imposible el cuidado de la herida de dicho procedimiento, por lo que se decide realizar la electroquimioterapia con

anestesia local y bleomicina endovenosa.

Se realiza el procedimiento en 20 minutos, luego de los cuales el paciente se retira a su domicilio, agendando los controles correspondientes.

La lesión muestra una reducción progresiva de tamaño, para finalmente al día 35 mostrar una respuesta completa, sin evidencia de enfermedad.

5. Relación con otras terapias

Un aspecto muy interesante de la electroquimioterapia es su versatilidad para integrarse al armamentarium oncológico del médico tratante. Por ser un tratamiento altamente selectivo para células en replicación, sin afectar tejido sano puede combinarse con otras terapias sin aumentar los efectos adversos e incluso incrementando la efectividad de las mismas.

1. Puede utilizarse para limpiar márgenes quirúrgicos sucios, donde una resección completa no es posible, o hay dudas sobre si los márgenes fueron completamente resecaados.
2. Para extender márgenes de seguridad a zonas que no pueden ser resecaadas, o que su resección implicaría una gran pérdida en la estética o calidad de vida del paciente.
3. Puede utilizarse como método citorreductor para aumentar la tasa de éxito de la cirugía posterior.
4. Puede combinarse con terapias inmunológicas antes o luego de ellas, incrementando la efectividad de las mismas. Los mismos poros que se forman en las células, permiten la salida de antígenos tumorales diferentes que pueden permitir el desarrollo de una respuesta inmune efectiva.
5. Pueden tratarse zonas previamente irradiadas, donde haya recidivas radioresistentes.
6. Pueden tratarse lesiones quimioresistentes con muy buena efectividad, ya que el campo eléctrico fuerza la entrada de la droga al interior de la célula, por lo que no se requieren transportadores específicos ni operan mecanismos tradicionales de resistencia a las drogas.

6. Los fundamentos

El motivo por el cual puede tratarse tumores de cualquier histología con buena respuesta es que el campo eléctrico es un fenómeno físico, que produce poros en la membrana celular tanto de células normales como tumorales, independientemente de su estirpe. El fenómeno de electroporación es atérmico y no utiliza ningún tipo de radiación. Los poros permiten la entrada de la bleomicina, el agente más comúnmente utilizado, la cual es administrada por vía local o endovenosa. Este agente resulta ideal para combinar con electroporación ya que posee una escasa permeabilidad a la membrana celular, por lo tanto, solo ingresa en las células donde se aplicó un campo eléctrico adecuado. Siendo este el motivo por el cual el tratamiento presenta escasos efectos adversos. La formación de poros, permite que la bleomicina se concentre en la zona tratada más de 1.000 veces, incrementando su efecto citotóxico aún cuando se la utiliza en dosis muy bajas ³.

La bleomicina funciona principalmente como una endonucleasa que cliva el ADN. Las células con el ADN clivado pueden vivir perfectamente, pero de intentar entrar en ciclo de replicación celular mueren por imposibilidad de organizar los cromosomas. Este tipo de muerte se lo conoce como muerte mitótica, lo que le confiere al tratamiento una cierta selectividad hacia las células en replicación. Es decir, al tratar el tumor y el margen, solamente células en ciclo de replicación van a morir por apoptosis (principalmente), mientras que las células quiescentes sobreviven. Esto permite tratar amplios márgenes sin riesgo de producir úlceras o dañar tejido sano. Del mismo modo es posible tratar colgajos quirúrgicos sin alterar su viabilidad.

Además de permitir el ingreso de la droga a la célula, luego de la administración de los pulsos de electroporación se produce un fenómeno de espasmo vascular conocido como “vascular-lock”, el cual deja a la droga atrapada dentro del tumor. Además reduce el flujo sanguíneo considerablemente en la zona tratada frenando inmediatamente el sangrado en las lesiones hemorrágicas^{4,5}.

6. Efectividad del tratamiento

El primer ensayo clínico de la electroquimioterapia se realizó en 1993 en el Institut Gustave Roussy, Villejuif, Francia, para el tratamiento de pacientes con nódulos de permeación de carcinoma de células escamosas en la región de cabeza y cuello ⁸. Las conclusiones del estudio arrojaron que el tratamiento fue seguro, y permitió obtener una respuesta completa en el 57% de los nódulos tratados.



Paciente con una metástasis de melanoma en el cuero cabelludo. La lesión, además de sangrar era dolorosa. Se puede ver el resultado a la derecha, luego de una sola sesión de tratamiento.

Luego de este ensayo surgieron otros para demostrar su efectividad en melanoma, carcinoma de células basales, adenocarcinoma y sarcoma de Kaposi, donde se obtuvo una tasa de respuestas objetivas (respuestas completas + parciales) de entre el 72 y el 100%⁹. Posteriormente y luego de la publicación de los procedimientos estándar en 2006, las aplicaciones se extendieron por Europa dentro de la práctica habitual por su alta efectividad y escasos efectos adversos. En 2013 el National Institute of Health and Care Excellence (NICE) de Reino Unido afirma en una de sus publicaciones que: “Hay suficiente evidencia de la efectividad de la electroquimioterapia para el tratamiento de metástasis cutáneas de tumores no cutáneos y de melanoma para apoyar su uso como un tratamiento paliativo. El tratamiento no presenta consideraciones sobre su seguridad que sean de relevancia.” ¹⁰.

Existe una gran cantidad de evidencia científica que respalda la alta tasa de efectividad en tumores de diferentes localizaciones e histológicas, incluido un metanálisis ⁶. Para el caso particular del melanoma se ha realizado un ensayo clínico prospectivo donde se obtuvieron 78% de respuestas objetivas (con un 58% de respuestas completas)⁷.



Paciente con metástasis en tránsito de melanoma, resultados luego de una sólo sesión de electroquimioterapia.

Esta alta tasa de respuesta se relaciona principalmente con el rol que el sistema inmune que desempeña en esta terapia. Tanto la aplicación de pulsos de electroporación como la administración de bleomicina tienen un efecto inmunoestimulador localmente mediado por diferentes efectores: la exposición de calreticulina en la membrana celular, la liberación de adenosin trifosfato y la liberación de la proteína HMGB-1 (high mobility group box 1). La electroquimioterapia presenta una respuesta significativamente menor en pacientes inmunocomprometidos que en inmunocompetentes. Sin embargo, esta intensa respuesta local no tiene efecto sistémico, por lo que las lesiones no tratadas no presentan respuesta a este tratamiento. Es por ello que nuevas líneas de investigación buscan transformar esta respuesta local en una respuesta sistémica. Entre esos trabajos se encuentran los que estudian su combinación con pembrolizumab o ipilimumab, en los cuales se ha mostrado la capacidad de aumentar la tasa de respuesta sistémica de dichos fármacos ya sea administrados previa o posteriormente a la ECT. Para la combinación de electroquimioterapia con ipilimumab se ha reportado una tasa de respuesta sistémica del 20-60%, y para su combinación con pembrolizumab del 40% ⁷.



Paciente con carcinoma basocelular, el día del tratamiento, a las 2 semanas y a los 6 meses.

Actualmente en Latinoamérica el tratamiento sólo está disponible en Argentina.

6. Conclusiones

La electroquimioterapia es un tratamiento seguro y efectivo, que puede combinarse con otras terapéuticas aumentando su efectividad. Su mayor utilidad es como tratamiento paliativo donde otras opciones terapéuticas no resultan satisfactorias. Puede utilizarse para el tratamiento de recidivas quirúrgicas, en tumores radioresistentes o quimioresistentes, sola o en combinación

con otras terapéuticas. Brindando al paciente un escalón más de tratamiento, efectivo y con escasos efectos adversos.

7. Referencias

1. Gehl, J. *et al.* Results of the ESOPE (European Standard Operating Procedures on Electrochemotherapy) study: Efficient, highly tolerable and simple palliative treatment of cutaneous and subcutaneous metastases from cancers of any histology. *Journal of Clinical Oncology* vol. 24 8047–8047 (2006).
2. Gehl, J. *et al.* Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol.* **57**, 874–882 (2018).
3. Mir, L. M. & Orlowski, S. The Basis of Electrochemotherapy. *Electrochemotherapy, Electrogenotherapy, and Transdermal Drug Delivery* 99–117 doi:10.1385/1-59259-080-2:99.
4. Sersa, G. & Miklavcic, D. Electrochemotherapy of Tumours. *Journal of Visualized Experiments* (2008) doi:10.3791/1038.
5. Sersa, G., Cemazar, M. & Markelc, B. Blood Flow Modifying and Vascular-Disrupting Effects of Electroporation and Electrochemotherapy. *Handbook of Electroporation* 1–15 (2016) doi:10.1007/978-3-319-26779-1_165-1.
6. Mali, B., Jarm, T., Snoj, M., Sersa, G. & Miklavcic, D. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* vol. 39 4–16 (2013).
7. Goggins, C. A. & Khachemoune, A. The use of electrochemotherapy in combination with immunotherapy in the treatment of metastatic melanoma: a focused review. *International Journal of Dermatology* vol. 58 865–870 (2019).
8. Belehradec, M. *et al.* Electrochemotherapy, a new antitumor treatment. First clinical phase I-II trial. *Cancer* vol. 72 3694–3700 (1993).
9. Heller, R., Gilbert, R. & Jaroszeski, M. J. Clinical applications of electrochemotherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews* vol. 35 119–129 (1999).
10. Tools and resources | Electrochemotherapy for metastases in the skin from tumours of non-skin origin and melanoma | Guidance | NICE.
11. Maglietti, F., Tellado, M., Olaiz, N., Michinski, S. & Marshall, G. Combined local and systemic bleomycin administration in electrochemotherapy to reduce the number of treatment sessions. *Radiol. Oncol.* **50**, 58–63 (2016).
12. Suárez, C., Soba, A., Maglietti, F., Olaiz, N. & Marshall, G. The role of additional pulses in electroporation protocols. *PLoS One* **9**, e113413 (2014).
13. Olaiz, N. *et al.* Tissue damage modeling in gene electrotransfer: the role of pH. *Bioelectrochemistry* **100**, 105–111 (2014).
14. Maglietti, F. *et al.* The role of pH fronts in tissue electroporation based treatments. *PLoS One* **8**, e80167 (2013).
15. Turjanski, P. *et al.* The role of pH fronts in reversible electroporation. *PLoS One* **6**, e17303 (2011).
16. Tellado, M. N., Maglietti, F. H., Michinski, S. D., Marshall, G. R. & Signori, E. Electrochemotherapy in treatment of canine oral malignant melanoma and factors influencing treatment outcome. *Radiol. Oncol.* **54**, 68–78 (2020).
17. Maglietti, F., Tellado, M., Olaiz, N., Michinski, S. & Marshall, G. Minimally Invasive Electrochemotherapy Procedure for Treating Nasal Duct Tumors in Dogs using a Single Needle Electrode. *Radiol. Oncol.* **51**, 422–430 (2017).
18. Maglietti, F., Michinski, S., Emanuela, S., Tellado, M. & Marshall, G. Electrochemotherapy immune response enhancement by gene electrotransfer using IL-2 and IL-12 genes in canine patients. *European Journal of Cancer* vol. 61 S210 (2016).