

Elektrokemoterapi är en enkel och effektiv metod för behandling av hudmetastaser

SANNOLIKT UNDERUTNYTTJAD I SVERIGE – STUDIER BEHÖVS

Hudmetastaser är plågsamma för cancerpatienter, de är kosmetiskt störande och kan blöda och lukta illa. Dessutom utgör hudmetastaser en ständig påminnelse om cancersjukdomen. Hudmetastaser kan opereras bort, strålbehandlas eller, om de sitter i en extremitet, behandlas med isolerad hyperterm perfusion. De kan också behandlas systemiskt med cytostatika, målinriktad terapi eller immunterapi.

Men, tyvärr räcker inte alltid dessa behandlingar till, och det är inte ovanligt att hudmetastaser återkommer eller inte svarar på behandling. I de situationerna är elektrokemoterapi ett enkelt och ofta effektivt alternativ för att få lokal sjukdomskontroll [1].

Elektrokemoterapi är, liksom strålbehandling och isolerad hyperterm perfusion, en lokoregional cancerbehandling. Metoden utvecklades i Frankrike under tidigt 1990-tal, och sedan dess har tekniken vidareutvecklats och effektiviteten visats i en rad olika typer av ytliga tumörer [1-4].

Elektrokemoterapi har flera fördelar: behandlingen ges på 1 dag, den är väl tolererad, den kan upprepas flera gånger och ger oftast lokal sjukdomskontroll. Användningen av elektrokemoterapi i världen varierar stort. Behandlingen används mycket i t ex Frankrike, Italien, Slovenien, Storbritannien och Danmark. I Sverige ges elektrokemoterapi för närvarande på två

Max Levin, docent, specialistläkare, onkologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
 ● max.levin@wlab.gu.se

Fredrik Landström, med dr, överläkare, ÖNH-kliniken, Universitetssjukhuset Örebro

»De två vanligaste behandlingsdiagnoserna är hudmetastaser eller lokala recidiv av bröstcancer och malignt melanom ...«

sjukhus: Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg och Universitetssjukhuset Örebro.

Cytostatika i kombination med tillfällig elektroporering
 Vid elektrokemoterapi kombinerar man cytostatika med tillfällig elektroporering av cellmembran [1]. Patienterna sövs, och cytostatika injiceras intravenöst.

Olika typer av cytostatika har prövats, och bleomycin har visats vara mest effektivt (men cisplatin är ett alternativ). När bleomycinkoncentrationen i vävnaden är stabil, efter 8 minuter, sticker man tunna elektrodnålar i tumören (Figur 1). Kortvariga späningspulser mellan nålarna öppnar tillfälliga porer i cancercellens membran, s k elektroporering. Genom porerna kommer stora mängder av det vattenlösliga bleomycinet in i cancercellen, som dör.

Behandling kan ges under upp till 20 minuter, vilket gör att stora hudområden kan behandlas. De flesta hudmetastaser krymper eller försvinner inom 3-6 veckor efter behandlingen. Man kan behandla flera gånger (med minst någon månads mellanrum) om det behövs. Vid små metastaser kan man ge behandlingen i lokalbedövning och injicera bleomycin direkt i tumören.

Elektrokemoterapi har också en antivaskulär effekt, vilket gör att blödande metastaser ofta slutar att blöda [5].

De två vanligaste behandlingsdiagnoserna är hudmetastaser eller lokala recidiv av bröstcancer och malignt melanom [1]. Exempel på andra diagnoser som framgångsrikt kan behandlas med elektrokemoterapi är skivepitelcancer, angiosarkom, basalcellscancer, Kaposi sarkom och njurcancer.

Kanske tidigare i sjukdomsförloppet vid bröstcancer

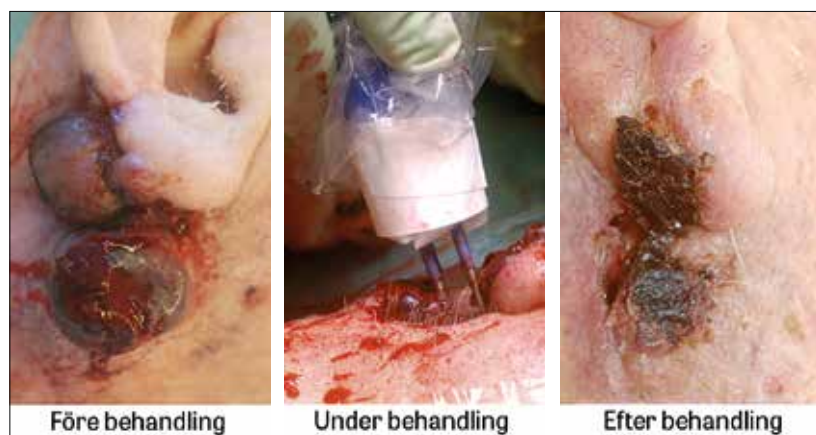
Vid bröstcancer förekommer lokoregionala recidiv på bröstkorgen hos upp till en femtedel av patienterna. Hos ganska många bröstcancerpatienter återkommer metastaserna efter strålbehandling, och ofta har cytostatika, antikroppar och antihormonell behandling sämre effekt på hudmetastaser än på metastaser inne i kroppen.

De behandlingsresistenta hudmetastaserna är ofta infiltrativt växande och kan ibland täcka stora hudområden. I den besvärliga situationen är elektrokemoterapi ett viktigt alternativ [6]. Trots fibrotiska behandlingsområden efter tidigare operationer och strålning är responssiffrorna goda med ungefär 80 procent objektiva behandlingssvar [7]. Chansen till komplett lokalt behandlingssvar är större vid små tumörer, men även stora tumörer kan behandlas [6, 8]. Behandling av större tumörer ger oftare smärta efteråt och en mer långdragen sår läkningsprocess.

Eftersom elektrokemoterapi är en palliativ behand-

HUVUDBUDSKAP

- Elektrokemoterapi är en enkel och effektiv metod för att behandla hudmetastaser.
- Behandlingen kan göras i tidigare opererat, strålbehandlat och/eller perfusionsbehandlat område.
- Elektrokemoterapi är sannolikt en underutnyttjad behandlingsmetod i Sverige.



Figur 1. Blödande melanommetastaser vid örat före, under och några veckor efter elektrokemoterapi.

ling är patientens upplevelse av behandlingseffekten det viktigaste. De flesta patienter upplever förbättrad livskvalitet efter behandling, och ungefär 80 procent vill upprepa behandlingen om det skulle behövas [7]. Ytterligare en fördel i den palliativa situationen är att behandlingen är enkel och går fort.

En viktig reflektion vad gäller bröstcancer och elektrokemoterapi tas upp i en nyligen publicerad genomgång av 119 patienter med bröstcancer behandlade vid 10 olika europeiska centrum [8]. Författarna diskuterar om man börjat i fel ände genom att använda elektrokemoterapi sent i sjukdomsförloppet (när tumörerna är stora och snabbväxande). I själva verket borde kanske elektrokemoterapi ges tidigare, innan andra alternativ provas. I det tidiga läget är upprepad elektrokemoterapi mycket effektiv för att få lokal kontroll, behandlingen har få biverkningar och patienterna är mycket nöjda. I Danmark, där klinisk erfarenhet av och forskning om elektrokemoterapi är omfattande, behandlar man ofta bröstcancerpatienter tidigare i sjukdomsförloppet, och antalet behandlade patienter per år är mångdubbelt större än i Sverige.

Bra behandlingssvar vid metastaserat malignt melanom

Vid metastaserat malignt melanom förekommer hudmetastaser hos ungefär 20 procent av patienterna. Liksom vid bröstcancer är responssiffrorna vid elektrokemoterapi goda, ungefär 60–70 procent objektiva behandlingssvar [1]. Lokal behandling av inoperabla hudmetastaser vid melanom blir alltmer angelägen, eftersom patienterna kan leva länge med modern immunterapi och målinriktad terapi. Framför allt vid immunterapi är det inte ovanligt att besvärlig hudmetastaser kan fortsätta fastän resten av kroppen svarat bra på behandlingen.

Intressant är att elektrokemoterapi eventuellt kan öka effekten av samtidig immunterapi [9, 10]. Man tror att tumörantigener från de döda hudmetastaserna ökar den tumorspecifika immunaktiveringen. Det finns en serie fallstudier som antyder det, men frågeställningen behöver utforskas i en prospektiv studie.

Ibland bör man avstå från behandling

Lokoregionala recidiv av huvud- och halscancer efter kirurgi och strålning kan också behandlas med elekt-

rokemoterapi [4, 11]. I flera fallstudier har partiell eller komplett respons uppnåtts efter behandling. Det är lovande rapporter hos en patientkategori med dålig prognos och stort lidande.

Eftersom elektrokemoterapi i huvudsak är en palliativ behandling, behöver man alltid tänka igenom och diskutera med patienten vad det är man vill lindra. Vi har tex avstått behandling av stomarecidiv vid larynxcancer, eftersom risken för besvärliga biverkningar (fistlar) är större än vinsten att få lokal sjukdomskontroll. Hos andra patienter har vi avstått behandling när patientens cancertumörer inne i kroppen växer och den förväntade överlevnaden är kort.

Risker och biverkningar

Elektrokemoterapi av metastaser på bål, extremiteter och skalp är en säker behandling [12]. Biverkningarna är smärta, som oftast är lindrig men kan vara uttalad vid behandling av stora tumörområden.

Smärta i tumörområdet före behandling är en riskfaktor för ökad smärta efter behandling [13]. Hos patienter med stora smärtande tumörområden bör man därför dela upp behandlingen och behandla ett mindre hudområde varje gång. Om metastasen brutit igenom huden bildas ett sår efter behandlingen, eftersom normal vävnad måste växa in i området där metastasen suttit. Vid stora områden eller stora tumörer kan det hända att såret inte läker helt [1]. Det är viktigt att patienten informeras om detta före behandlingen så att hen har realistiska förväntningar på behandlingsresultatet.

Den efterföljande sårvården ska skötas av distrikts-sköterska enligt instruktioner som patienten får med sig från sjukhuset efter behandling. Man ska också informera patienten om att bleomycin kan ge lokal hyperpigmentering där man stuckit nålarna.

Vid elektrokemoterapi i halsområdet finns risk för allvarliga biverkningar. I ett ännu orapporterat fall drabbades en patient av en ischemisk stroke motsvarande karotis försörjningsområde 1 dygn efter behandling. Om behandlingen medför karotisnära nekros kan också risk för karotisruptur befaras. Undersökning med ultraljud för att lokalisera karotis under behandlingen kan minska riskerna för dessa biverkningar.

Vid behandling med bleomycin finns risk för lungskador, särskilt om patienten ges hög koncentration syrgas. Därför ska inandningsluften under sövning inte innehålla mer än 30 procent syrgas. Man ska heller inte behandla patienter med lungfibros, lungemboli eller annan lungsjukdom som påverkar syresättningen. Totaldosen bleomycin som man ger vid elektrokemoterapi är förhållandevis låg, även vid

»De flesta patienter upplever förbättrad livskvalitet efter behandling, och ungefär 80 procent vill upprepa behandlingen om det skulle behövas ...«

upprepade behandlingar, och inga fall av allvarliga lungbiverkningar finns rapporterade [6,12].

Randomiserade studier behövs

En stor begränsning är att det i dag saknas randomiserade studier där elektrokemoterapi jämförs med andra behandlingar [1,12]. Den viktigaste orsaken till det är att det oftast inte finns någon alternativ behandling att jämföra med (eftersom patienterna redan fått all annan tillgänglig behandling). Samtidigt kanske behandlingen, framför allt vid bröstcancer, borde ges tidigare i sjukdomsförloppet, innan alla andra alternativ är prövade [8].

Därför är det extra viktigt att randomiserade studier görs, tex där man jämför med strålbehandling, och att man har både objektiv respons och patientupplevelse som utfallsmått.

En annan begränsning är den varierande kvaliteten hos befintliga elektrokemoterapirapporter. En europeisk expertgrupp har därför tagit fram en serie kriterier för att förbättra kvaliteten på kommande rapporter [14]. Kriterierna innefattar standardiserad rapportering av studiepopulation, hur behandling utförts, biverkningar och strikta responskriterier.

Enkel och förhållandevis billig metod

Elektrokemoterapi är en enkel behandling att utföra och förhållandevis billig. Elektroporatorn (som ge-

nererar spänningspulsarna) kostar ungefär 1 miljon kronor, och elektroderna kostar runt 20 000 kronor/behandling. Till det tillkommer kostnad för bleomycin, narkospersonal och, oftast, 1 natt på sjukhus efter behandlingen. Jämfört med upp till 1 veckas strålbehandling är elektrokemoterapi något dyrare, men samtidigt är investeringskostnaderna för apparatur bara en bråkdel av strålbehandlingens.

Vilken typ av läkare som utför behandlingen skiljer sig mellan olika länder och kliniker [1]. I Sverige ges behandlingen av onkologer i Göteborg och av ÖNH-läkare i Örebro.

Slutsats

Elektrokemoterapi är en effektiv och säker behandling av hudmetastaser och vid vissa fall av lokoregionalt recidiverande huvud- och halscancer. Det är en enkel behandling som kan ges även till patienter som tidigare opererats, perfusionsbehandlats och/eller strålbehandlats i tumörområdet.

Vår bedömning är att elektrokemoterapi är ett underutnyttjat behandlingsalternativ i Sverige. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Fredrik Landström har erhållit föreläsningarvode från OnMed samt ersättning för arbete med elektrokemoterapi. Under 6 månader 2017 var han halvtidsanställd vid företaget.

Citera som: Läkartidningen. 2018;115:E9YW

REFERENSER

- Gehl J, Sersa G, Matthiessen LW, et al. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol*. Epub 25 mar 2018. doi: 10.1080/0284186X.2018.1454602.
- Mir LM, Behehradek M, Dommegge C, et al. Electrochemotherapy, a new antitumor treatment: first clinical trial [artikel på franska]. *C R Acad Sci III*. 1991;313(13):613-8.
- Guida M, Campana LG, Curatolo P, et al. Local treatment with electrochemotherapy of superficial angiosarcomas: efficacy and safety results from a multi-institutional retrospective study. *J Surg Oncol*. 2016;114(2):246-53.
- Gargiulo M, Papa A, Capasso P, et al. Electrochemotherapy for non-melanoma head and neck cancers: clinical outcomes in 25 patients. *Ann Surg*. 2012;255(6):1158-64.
- Gehl J, Geertsen PF. Efficient palliation of haemorrhaging malignant melanoma skin metastases by electrochemotherapy. *Melanoma Res*. 2000;10(6):585-9.
- Matthiessen LW, Johannessen HH, Hendel HW, et al. Electrochemotherapy for large cutaneous recurrence of breast cancer: a phase II clinical trial. *Acta Oncol*. 2012;51(6):713-21.
- Wichtowski M, Murawa D, Kulcenty K, et al. Electrochemotherapy in breast cancer - discussion of the method and literature review. *Breast Care (Basel)*. 2017;12(6):409-14.
- Matthiessen LW, Keshtgar M, Curatolo P, et al. Electrochemotherapy for breast cancer - results from the INSPECT database. *Clin Breast Cancer*. Epub 14 mar 2018. doi: 10.1016/j.clbc.2018.03.007.
- Heppert MV, Eigentler TK, Kahler KC, et al. Immune checkpoint blockade with concurrent electrochemotherapy in advanced melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother*. 2016;65(8):951-9.
- Queirolo P, Marincola F, Spagnolo F. Electrochemotherapy for the management of melanoma skin metastasis: a review of the literature and possible combinations with immunotherapy. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(6):521-6.
- Allegretti JP, Panje WR. Electroporation therapy for head and neck cancer including carotid artery involvement. *Laryngoscope*. 2001;111(1):52-6.
- 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(12):1914-23.
- Quagliano P, Matthiessen LW, Curatolo P, et al. Predicting patients at risk for pain associated with electrochemotherapy. *Acta Oncol*. 2015;54(3):298-306.
- Campana LG, Clover AJ, Valpione S, et al. Recommendations for improving the quality of reporting clinical electrochemotherapy studies based on qualitative systematic review. *Radiol Oncol*. 2016;50(1):1-13.

SUMMARY

Electrochemotherapy – a simple and effective treatment of skin metastases

Electrochemotherapy is a simple and effective treatment of skin metastases. Electrochemotherapy is possible after previous surgery, radiotherapy and/or limb perfusion. Electrochemotherapy is most likely an under-used treatment modality in Sweden.