

**Д.А. ТУЛЕУОВА<sup>1</sup>, Г.А. СЕРИКБАЕВ<sup>1</sup>, А.К. КУРМАНАЛИЕВ<sup>1</sup>, Ж.У. ПЫСАНОВА<sup>1</sup>,  
Ш.П. НАДЖИБУЛО<sup>1</sup>, Э.А. ВОСКАНЯН<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Республика Казахстан

## **Непосредственные результаты электрохимиотерапии при злокачественных опухолях кожи, мягких тканей, кожных и подкожных метастазах меланомы**

**Актуальность:** Хирургическое удаление местно-распространённых форм рака кожи и множественных кожных и подкожных метастазов меланомы не всегда приводит к удовлетворительным эстетическим, функциональным и отдаленным результатам. Результаты лечения зависят от размеров, формы, локализации и ряда других характеристик опухоли. Частота рецидивов заболевания после хирургического удаления местно-распространенного рака кожи составляет 12,5-34%, а отдаленная выживаемость пациентов с кожными и подкожными метастазами меланомы не превышает 30%. Кожные и подкожные метастазы меланомы и некоторые из поверхностно расположенных опухолей, как правило, являются изначально неоперабельными, и такие осложнения, как кровотечение, инфекции, боль и изъязвление вызывают серьезные клинические проблемы и часто требуют применения местной терапии даже на 4-й стадии заболевания.

Одним из современных методов лечения, применяемых при раке кожи, саркоме мягких тканей и метастатической меланоме, является электрохимиотерапия (ЭХТ). ЭХТ является методом выбора при наличии противопоказаний к хирургической и лучевой терапии. ЭХТ сочетает физические свойства электропорации под воздействием электрического тока с химическими свойствами химиотерапевтических препаратов. В этом методе, применяя электрический ток к ткани, мы вызываем временное увеличение проницаемости клеточной мембраны, таким образом обеспечивая свободный доступ в клетку крупных молекул, включая цитостатики, которые вначале не проникают в цитозоль. В результате их потенциальная токсичность значительно возрастает.

**Цель:** демонстрация непосредственных результатов лечения методом ЭХТ пациентов со злокачественными опухолями кожи, мягких тканей, кожными и подкожными метастазами меланомы.

**Результаты:** Двадцать семь пациентов были пролечены методом ЭХТ с 2017 года в Центре опухолей костей, мягких тканей и меланом КазНИИОиР. Через 2 месяца был отмечен общий ответ у 67% пациентов, частичный ответ – у 26% и прогрессирование – у 7%. Локальный отек, наблюдавшийся у 13 (40%) пациентов, самостоятельно прошёл в срок от нескольких дней до 2-х недель; локальные боли отмечались у 12% пациентов (у 3% – в течение 6 месяцев, у 11% – в течение месяца после лечения); гипертермия в раннем послеоперационном периоде у 6% пациентов была купирована в течение 10-15 мин после процедуры.

**Ключевые слова:** электрохимиотерапия (ЭХТ), рак кожи, саркома мягких тканей, кожные и подкожные метастазы, результаты лечения.

**Ведение:** Электрохимиотерапия (ЭХТ) представляет собой комбинированное лечение, которое использует введение химиотерапевтических лекарств в ассоциации с электропорацией клеточной мембраны (ЭП). Метод основан на местном применении коротких интенсивных электрических импульсов, которые на короткое время делают проницаемыми клетки тканей. На сегодняшний день ЭХТ в основном применяется для лечения опухолевых образований с помощью электрических импульсов в случае, когда непроникающие лекарства приобретают высокую внутреннюю цитотоксичность. Таким образом, улучшенная доставка лекарства может существенно повысить эффективность химиотерапевтического препарата локально на участке электропермеабилитации за счёт электроимпульсов, не повреждая ткани, которые не подвергаются воздействию электроимпульсов [1].

Электропорация – это физическое явление, которое посредством применения коротких и интенсивных электрических импульсов увеличивает проницаемость клеточной мембраны для лекарств. Соответствующее количество, амплитуда и длина импульсов позволяют физически обратимо увеличивать проницаемость клеточной мембраны.

Первое клиническое исследование по ЭХТ с применением блеомицина было проведено в 1991 году Миром и др. в Институте Густава Русси во Франции и продемонстрировало хорошую противоопухолевую эффективность при кожных метастазах головы и шеи у пациентов с карциномой. После чего было проведено несколько клинических исследований по ЭХТ с применением блеомицина, назначаемого локально и системно. На основании доклинических и клинических исследований доказано, что цитотоксичность блео-

мицина в сочетании с электрическими импульсами увеличивается до 1000 раз, а цисплатина – в 80 раз [2].

В 2006 году проект многоцентрового Европейского стандарта операционных процедур электрохимиотерапии (ESOPE) утвердил и опубликовал стандартные рабочие процедуры для безопасного и эффективного использования ЭХТ в клинической практике. В марте 2013 года NICE выпустила специальное руководство по использованию ЭХТ при метастазировании в кожу и подкожную клетчатку меланомного и немеланомного рака кожи. За последние 20 лет ЭХТ продемонстрировала доказательную эффективность при лечении кожных, подкожных, а также находящихся на слизистой оболочке или глубоко расположенных опухолей разной гистологической структуры и в разных участках тела. Она также эффективна при кровоточащих опухолях [3].

**Цель:** демонстрация непосредственных результатов лечения методом ЭХТ пациентов со злокачественными опухолями кожи, мягких тканей, кожными и подкожными метастазами меланомы.

**Материалы и методы:** В Казахском НИИ онкологии и радиологии (КазНИИОиР) метод ЭХТ в сочетании с блеомицином (или цисплатином) применяется с января 2017 года. Все пациенты проходили лечение в Центре опухолей костей, мягких тканей и меланом КазНИИОиР.

Все опухоли были локализованы на коже или в толще мягких тканей на глубине до 3,0 см от поверхности кожи.

**Показаниями** к проведению ЭХТ были: прогрессирующее первичное или рецидивирующее новообразование кожи (рак кожи); кровоточащие, болезненные и распадающиеся опухоли; кожные и подкожные метастазы неопластических поражений независимо от их гистологии, расположенные в пределах 3 см от поверхности кожи; пожилой возраст пациентов, у которых риск побочных эффектов и токсичности, связанных с другими методами, увеличен из-за сопутствующих заболеваний; саркома Капоши; саркома мягких тканей; рак вульвы.

**Противопоказания** были следующие: клинически проявления аритмии или наличие кардиостимулятора; фиброз легких; эпилепсия; активная инфекция; известная аллергия на блеомицин; почечная недостаточность; предшествующее лечение блеомицином в максимальной кумулятивной дозе.

**Лечение:** Согласно протоколу ESOPE, ЭХТ проводили под общей или спинномозговой анестезией после предварительного внутривенного введения блеомицина в дозе 15 000 МЕ/м<sup>2</sup> площадь поверхности тела (или цисплатина в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> площадь поверхности тела). Электрические токи подавались с помощью игольчатого электрода длиной 1-3 см. Электроды присоединялись к импульсному генератору, который производил высокое напряжение до 1000В, подаваемое в виде сжатой цепи из восьми импульсов с частотой 5000 Гц в течение 100 мс. Импульсы доставлялись в интервале времени от 8 до 28 минут после внутривенного введения препарата [4]. Процедура проводилась планомерно в стационарном режиме. Среднее пребывание пациента в стационаре – 7 дней.

Был рассчитан объем опухоли, ответ на лечение классифицировали в соответствии с руководящими принципами ВОЗ: полный ответ (CR) – опухоль не пальпируется; частичный ответ (PR) – снижение объема более 50%; без изменений – увеличение объема менее 25% или уменьшение менее 50%; прогрессирование заболевания – увеличение объема более 25%.

Все ответы оценивали через 6 недель после первого применения ЭХТ.

Пациентов наблюдали раз в неделю в течение первых 6 недель, а затем раз в месяц. При каждом осмотре опухоли измеряли и фотографировали.

**Результаты:** С января 2017 года по март 2020 года, ЭХТ была проведена всего 32 раза 27 пациентам, в том числе, в сочетании с блеомицином – 27 пациентам, с цисплатином – 5 (таблица 1). Среднее число аппликаций электродом – 84 за сеанс. Использовались только шестигранные электроды.

**Таблица 1 – Распределение случаев по годам, гистотипу опухоли**

Гистотип опухоли	Кол-во процедур	2017г	2018г	2019г	2020г	химиопрепарат
Базальноклеточный рак	6	1	1	2	2	BI-5 Cisp-1
Плоскоклеточный рак	4	2		2		BI-4
Саркома Капоши	5	3	1		1	Cisp-2 BI-3
Подкожные мтс меланомы	10	4	3	3		Cisp-2 BI-8
Саркома мягких тканей	3		1	2		BI-3
Рак вульвы	3		1		2	BI-3
Рак нижней губы	1		1			BI-1
всего	32	10	8	9	5	

Из 27 пациентов, прошедших ЭХТ, один курс прошли 22 (81%) пациента, два курса – 5 (19%) пациентов. Из них, мужчин было 12 (44%), женщин – 15 (56%). Основная часть пациентов принадлежала к возрастной группе 60-70 лет – 16 (59%), старше 70 лет – 7 (26%), 45-59 лет – 4 (15%).

**Побочные реакции.** Побочные реакции в виде локального отека наблюдались у 13 (40%) пациентов и самостоятельно прошли в течение от нескольких дней до 2-х недель. Локальные боли наблюдались у 4 (12%) пациентов, из которых у одного локальные боли наблюдались в течение 6 месяцев, у 3 пациентов сохранялись в течение месяца после лечения. Явления гипертермии в раннем послеоперационном периоде наблюдались у 2 (6%) и были купированы в течение 10-15 мин после процедуры. Других серьезных побочных реакций и гематологической токсичности по отношению к блеомицину и цисплатину не наблюдалось (таблица 2).

**Таблица 2 – Побочные явления после проведения ЭХТ**

Побочные явления	Кол-во пациентов	длительность
Локальный отек	13 (40%)	5-14 дней
Локальные боли	4 (12%)	1 - 6 месяцев
Гипертермия в раннем послеоперационном периоде	2(6%)	10-15 мин

Из 27 пролеченных пациентов, у 6 (22%) наблюдалась базальноклеточная карцинома (II стадия – 3 пациента, III стадия – 1), плоскоклеточный рак кожи – 3 (11%) пациента с III стадией, саркома Капоши – 4 (14%), подкожные мтс меланомы – 8 (30%), саркома мягких тканей – 2 (7%) пациента (фибросаркомой мягких тканей нижней конечности, состояние после комплексного лечения, рецидив), рак вульвы – 3 (11%), рак нижней губы II стадия – 1 (4%).

По два курса ЭХТ было проведено 5 (18%) пациентам по поводу рецидива опухоли кожи и частичного ответа при подкожных метастазах меланомы и 1 (4%) пациенту по поводу продолженного роста опухоли мягких тканей нижней конечности.

Прогрессирование отмечено у 2 (7%) пациентов с дерматофибросаркомой мягких тканей нижней конечности; продолженный рост опухоли отмечался через месяц после лечения у 3 (11%) пациентов с подкожными мтс меланомы.

Через 2 месяца после проведения электрохимиотерапии из 27 пациентов у 18 (67%) достигнут полный ответ, у 7 (26%) – частичный ответ и у 2 (7%) – прогрессирование. Период последующего наблюдения длится минимум 2 года для 10 пациентов, получивших лечение в 2017 г. У шестерых (60%) достигнут местный локальный ответ, у троих (30%) наблюдалось повторное проявление в области проведения ЭХТ через 5 месяцев и 1 год. Для 8 пациен-

тов, лечение которым проведено в 2018 г., период наблюдения длится 1 год. Локальный ответ достигнут у 4 (50%) пациентов.

**Обсуждение:**

В данной статье мы сообщаем о результатах лечения 27 пациентов с первичной или рецидивирующей кожной и подкожной злокачественной опухолью с использованием ЭХТ в сочетании с внутривенным ведением блеомицина (или цисплатина). ЭХТ проводили аппаратом Клинипоратор в соответствии со стандартными операционными процедурами ESOPE. Этот метод основан на том, что электропорация, достигаемая за счёт применения электрических полей, временно увеличивает проницаемость клеточной мембраны путем создания переходных пор и таким образом способствует прямой диффузии различных молекул в злокачественные клетки [4].

В настоящее время только 2 препарата используют в сочетании с электропорацией: блеомицин и цисплатин. Когда блеомицин применяют отдельно, он обычно связывается и менее 0,1% пересекает клеточную мембрану. Однако в сочетании с электропорацией внутриклеточная концентрация блеомицина увеличивается в 700-1000 раз, что в несколько тысяч раз усиливает его цитотоксичность. В сочетании с электрическими импульсами внутриклеточная концентрация цисплатина увеличивается только в 80-100 раз.

ЭХТ является эффективным и безопасным лечением при местном контроле неоперабельных кожных и подкожных поражений с частотой операции от 80% до 90%. Использование ЭХТ в качестве неадьювантного и самостоятельного лечения позволяет избежать разрушительной операции, добиться онкологической радикальности и обеспечить эстетическую и функциональную способность органа. При лечении кровоточащих и болезненных опухолей ЭХТ также эффективно купирует симптомы и значительно улучшает качество жизни пациентов.

**Заключение.**

Результаты нашего лечения показывают, что ЭХТ – это простое, новое, быстрое и легко управляемое лечение с точки зрения локальной и системной токсичности, соотношений эффективности и затрат и хороших косметических результатов. Кроме того, мы хотели бы подчеркнуть роль ЭХТ как окончательного и паллиативного лечения кожных и подкожных опухолей, независимо от гистологии опухоли и предшествующего лечения. Метод хорошо переносится, является методом выбора при неоперабельных опухолях и опухолях, устойчивых к химиолучевой терапии.

**Список использованных источников:**

1. Tuleuova D.A., Serikbayev G.A., Pyssanova Zh.U., A.K. Kurmanaliyev, Ormanov K.M. *Clinical case: treatment of a patient with inoperable form of primary-multiple skin cancer by electrochemotherapy* // Онкология и Радиология Казахстана. – 2017. – №4 (46). – С. 51-54;
2. Kreuter A., van Eijk T., Lehmann P. et al. *Electrochemotherapy in advanced skin tumors and cutaneous metastases – a retrospective multicenter analysis* // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2015. – Vol. 13. – P. 308–315;

3. Mir-Bonafe J.M., Vilalta A., Alarcon I. et al. *Electrochemotherapy in the Treatment of Melanoma Skin Metastases: a report on 31 cases* // Actas Dermo-Sifiliogr. – 2015. – Vol. 106. – P. 285–291;

4. Plaschke C.C., Bertino G., McCaul J.A. et al. *European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: Results from the treatment of mucosal cancers* // Eur. J. Cancer. – 2017. – Vol. 87. – P. 172–181.

**ТҰЖЫРЫМ**

**Д.А. Тулеуова<sup>1</sup>, Г.А. Серикбаев<sup>1</sup>, А.К. Курманалиев<sup>1</sup>,  
Ж.У. Пысанова<sup>1</sup>, Ш.П. Наджибуло<sup>1</sup>, Э.А. Восканян<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

### **Терінің, жұмсақ тіндердің қатерлі ісіктері, тері және тері асты меланома метастазалары кезіндегі электрохимиотерапияның тікелей нәтижелері**

Өзектілігі: Тері обыры және меланоманың көптеген тері және тері асты метастаздарының жергілікті таралған түрлерін хирургиялық жолмен жою әрқашан қанағаттанарлық эстетикалық, функционалдық және басқа нәтижелерге әкеп соқтырмайды. Емдеу нәтижелері ісік мөлшеріне, нысанына, орналасуы мен бірқатар басқа да сипаттамаларына байланысты. Жергілікті таралған тері обырын хирургиялық жолмен алып тастағаннан кейін аурудың қайталану жиілігі 12,5-34%-ды құрайды, ал тері және тері асты меланома метастаздары бар пациенттердің өмір сүруі 30% - дан аспайды. Меланоманың тері және тері асты метастаздары және кейбір беткейлік ісіктер бастапқыда ота жасауға жатпайтын болып келеді және қан кету, инфекциялар, ауырсыну және жара сияқты асқынулар елеулі клиникалық проблемаларды тудырады және аурудың 4-ші кезеңінде тіпті жергілікті терапияны қолдануды жиі талап етеді.

Тері обыры, жұмсақ тіндердің саркомасы және метастатикалық меланома кезінде қолданылатын заманауи емдеу әдістерінің бірі – электрохимиотерапия (ЭХТ). ЭХТ хирургиялық және сәулелік терапияға қарсы көрсетілімдер болған кезде таңдау әдісі болып табылады. ЭХТ электр тоғының әсерінен электроляцияның физикалық қасиеттерін химиотерапиялық препараттардың химиялық қасиеттерімен біріктіреді. Біз бұл әдісте жасушаға электр тоғын қолдану арқылы, жасушалық мембрананың өткізгіштігін уақытша ұлғайтамыз, осылайша, алдымен цитозольға ауытқып кетпейтін цитостатиканы қоса алғанда, ірі молекулалардың жасушасына еркін қол жеткізуді қамтамасыз етеміз. Нәтижесінде олардың әлеуетті уыттылығы айтарлықтай артады.

Мақсаты: Терінің, жұмсақ тіндердің қатерлі ісіктері, тері және тері асты меланома метастаздары бар пациенттерді ЭХТ әдісімен емдеудің тікелей нәтижелерін көрсету.

Нәтижелері: 2017 жылдан бастап, ҚазОЖРФЗИ-дың Сүйек ісіктері, жұмсақ тіндер мен меланома орталығында ЭХТ әдісімен жиырма жеті пациент емделді. 2 айдан кейін пациенттердің 67%-ында жалпы жауап, 26%-ында ішінара жауап және 7%-ында өршу байқалды. Бақылауда тұрған 13 (40%) емделушіде байқалған жергілікті ісіну бірнеше күннен 2 аптаға дейінгі аралықта өз бетінше қайтқан; емделушілердің 12%-да (3% – 6 ай ішінде, 11% – емдеуден кейін бір ай ішінде) жергілікті ауырсыну байқалды; отадан кейінгі ерте кезеңде емделушілердің 6%-да гипертермия емшарадан кейін 10-15 минут ішінде басылды.

**Түйінді сөздер:** электрохимиотерапия (ЭХТ), тері обыры, жұмсақ тіндер саркомасы, тері және тері асты метастаздары, емдеу нәтижелері.

**ABSTRACT**

**D.A. Tuleuova<sup>1</sup>, G.A. Serikbaev<sup>1</sup>, A.K. Kurmanaliyev<sup>1</sup>,  
J.U. Pysanova<sup>1</sup>, Sh.P. Najibulo<sup>1</sup>, E.A. Voskanyan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology,  
Almaty, the Republic of Kazakhstan

### **Immediate results of electrochemotherapy for malignant tumors of the skin and soft tissues, cutaneous and subcutaneous metastases of melanoma**

Relevance: Surgical removal of locally advanced forms of skin cancer and multiple cutaneous and subcutaneous metastases of melanoma does not always provide satisfactory aesthetic, functional, and long-term results. The treatment outcomes depend on the size, shape, location, and some other characteristics of the tumor. The relapse rate after surgical removal of locally advanced skin cancer is 12.5-34%, and the long-term survival of patients with cutaneous and subcutaneous metastases of melanoma does not exceed 30%. Cutaneous and subcutaneous metastases of melanoma and some superficial tumors are usually initially inoperable. Their complications such as bleeding, infection, pain, and pitting cause serious clinical problems and often require local therapy even at the 4th stage of the disease.

Electrochemotherapy (ECT) is one of the modern treatment methods for skin cancer, soft tissue sarcoma, and metastatic melanoma. ECT is a treatment of choice in the presence of contraindications to surgical and radiation therapy. ECT combines the physical properties of current-induced electroporation with the chemical properties of chemotherapeutic drugs. In this method, an electric current affecting the tissue causes a temporary increase in cell membrane permeability, thereby providing free access to the cell of large molecules, including cytostatics, which are not initially transferred to the cytosol. This significantly increases the potential toxicity of cytostatics.

The purpose of this study was to demonstrate the immediate results of ECT in patients with malignant tumors of the skin, soft tissue, cutaneous, and subcutaneous melanoma metastases.

Results: Since 2017, 27 patients were treated by ECT at the Centre for bone and soft tissue tumors and melanomas of Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan). After two months, 67% of patients had a complete response (CR), 26% – a partial response (PR), and 7% had progression of the tumor. Side effects included local edema (n=13, 40%) which independently disappeared within several days to 2 weeks, local pains (12%) which disappeared within six months after treatment in 3% and within a month in 11% of patients, and hyperthermia in the early postoperative period in 6% of patients which was stopped within 10-15 min after the procedure.

**Keywords:** electrochemotherapy (ECT), skin cancer, soft tissue sarcoma, cutaneous and subcutaneous metastases, treatment outcome.