



# PIEL

## FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

[www.elsevier.es/piel](http://www.elsevier.es/piel)



### Terapéutica dermatológica

## Electroquimioterapia en el tratamiento del cáncer cutáneo



## Electrochemotherapy in the treatment of skin cancer

Lara Ferrándiz<sup>a,\*</sup>, Almudena Fernández-Orland<sup>b</sup> y David Moreno-Ramírez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica, Unidad de Melanoma, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Unidad de Melanoma, Hospital Clínic, Barcelona, España

### Introducción

La electroquimioterapia (EQT) es una técnica terapéutica que combina la electroporación de la membrana celular con la administración de una dosis reducida de un medicamento quimioterápico, generalmente bleomicina o cisplatino. Esta técnica ha demostrado su utilidad en el tratamiento local de tumores cutáneos y subcutáneos, tanto primarios como metastásicos<sup>1</sup>.

El término EQT fue utilizado por primera vez en 1987, cuando un equipo de científicos del instituto Gustave-Roussy (Francia) aplicó impulsos eléctricos controlados en cultivos celulares *in vitro*. Los experimentos demostraron que la pared de las células del cultivo experimentaba una alteración reversible de la bicapa lipídica después de la generación de un campo eléctrico. Esta alteración aumentaba la permeabilidad celular mediante la formación de poros que permitían, entre otros efectos, la internalización de fármacos con una alta citotoxicidad intrínseca pero que, debido a su naturaleza hidrofílica, volumen molecular y carga eléctrica, presentaban una baja permeabilidad<sup>2</sup>. Este fenómeno se denomina electroporación.

La electroporación de la membrana celular es un fenómeno físico que permite incrementar la permeabilidad de la misma mediante la aplicación de pulsos eléctricos cortos y de alta intensidad. Ello permite que determinados fármacos anticancerígenos, que en condiciones normales tienen poca

capacidad de permear a través de la membrana celular, puedan atravesarla y llegar al citosol, incrementando así su alta citotoxicidad intrínseca y su eficacia antitumoral<sup>1</sup>. De esta forma se pueden utilizar dosis bajas, que sin la realización de la electroporación resultan infraterapéuticas, por lo que la toxicidad sistémica es excepcional.

Cantidad, amplitud y duración de los pulsos bien definidas consiguen provocar este fenómeno físico, que es reversible (fig. 1), de forma que una vez el fármaco ha penetrado, se revierte la situación manteniendo el fármaco en el interior de la célula<sup>3</sup>.

La descarga eléctrica aplicada sobre estos tumores provoca, además de la electroporación, otros fenómenos<sup>1</sup>: a) cierre o bloqueo vascular como consecuencia de una vasoconstricción refleja tras el impulso eléctrico, lo cual provoca una reducción del aporte vascular del tumor y un edema intersticial; b) destrucción de las células del endotelio vascular, lo que provoca una reorganización de la neovascularización debido a la reducción local de factores angiogénicos, y c) estimulación del sistema inmune de las células, lo que abre un escenario interesante en la era de la inmunoterapia.

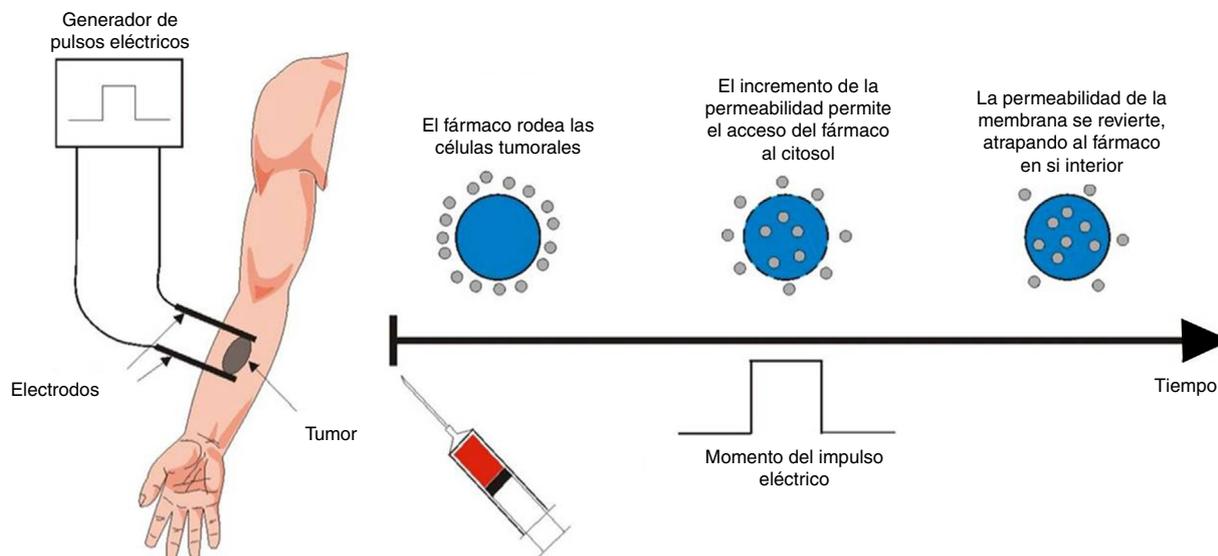
El *European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy* (ESOPE) estudió el mecanismo de administración, la dosis de fármacos y la intensidad de los impulsos, así como la eficacia y la toxicidad de la EQT, y estandarizó el procedimiento<sup>4</sup>. Todos los estudios posteriores y los que comentaremos en esta revisión han utilizado las pautas de tratamiento recomendadas por el grupo.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [lferrandiz@e-derma.org](mailto:lferrandiz@e-derma.org) (L. Ferrándiz).

<https://doi.org/10.1016/j.piel.2017.07.011>

0213-9251/© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



**Figura 1 – Electroporación.** Después de administrar el fármaco, por vía intravenosa o intratumoral, se aplica un impulso eléctrico que despolariza la célula abriendo una serie de canales o poros que permiten el paso del fármaco al citosol celular. El efecto es reversible, lo cual permite la permanencia del fármaco en el interior celular<sup>3</sup>.

## Instrumental

Los impulsos eléctricos se administran en el tumor empleando un CLINIPORATOR™ (Igea S.r.l, Carpi, Italia). Este equipo consiste en una consola que libera los impulsos eléctricos de forma controlada mediante la aplicación de diferentes tipos de electrodos<sup>5</sup>. El equipo consta de tres partes: la torre desde donde se controlan los impulsos eléctricos, el mango y los electrodos (fig. 2). Existen diferentes tipos de electrodos, de un solo uso, y cada uno utiliza un tipo específico de mango que se esteriliza después de cada sesión. La intensidad de los pulsos eléctricos, así como las indicaciones de su uso, se describen en la tabla 1 y quedan parametrizados por defecto sin que sea necesario modificar dichos parámetros.

## Fármacos

Se han identificado dos fármacos como potenciales agentes quimioterápicos para su uso en EQT: la bleomicina y el cisplatino. Ambas son moléculas hidrofílicas cuyo transporte hacia el interior celular está disminuido y su toxicidad puede ser potenciada hasta 1.000 veces mediante electroporación celular<sup>6</sup>. Ambos fármacos han demostrado eficacia en tumores histológicamente diferentes. Estos medicamentos se pueden administrar de forma intralesional o intravenosa, aunque es habitual que el cisplatino se utilice de forma intralesional y la bleomicina de forma intravenosa. Esta práctica se basa en los resultados del proyecto<sup>4</sup> donde se evaluó la eficacia, la toxicidad, la dosis y los mecanismos de administración de los fármacos. En este estudio se trataron pacientes con metástasis cutáneas de diferentes tipos histológicos sin que se observara diferencia significativa entre las tasas de respuesta en los pacientes tratados con bleomicina intravenosa (respuesta global [RG]: 89,5%) frente a los tratados

con bleomicina o cisplatino intratumoral (RG: 80,0%,  $p = 0,08$ ). Tampoco se observaron diferencias entre el tratamiento con bleomicina o cisplatino intratumorales (80,5% vs 79,5%, respectivamente;  $p = 0,91$ )<sup>4</sup>. Las dosis de bleomicina y cisplatino recomendadas se describen en la tabla 2.

## Procedimiento

La EQT se realiza en un ámbito quirúrgico en régimen de cirugía mayor ambulatoria. Puede ser realizado bajo anestesia local, locorregional, general o bajo sedación, dependiendo de la zona a tratar, de la extensión de las lesiones, así como de las comorbilidades del paciente y las preferencias del anestésico.

Generalmente se recomienda anestesia general cuando la zona a tratar es amplia, con múltiples lesiones, cuando afecta a zonas sensibles, como el polo cefálico, o a zonas con gran volumen muscular, como muslos, cuello y cintura pelviana, ya que en estas circunstancias las contracciones que se provocan al aplicar los pulsos eléctricos podrían dañar al paciente si no está adecuadamente relajado. El campo quirúrgico en el que se aplican los pulsos eléctricos debe ser tratado con yodo o clorhexidina como antisépticos, aunque no requiere un campo estéril.

En el caso de la bleomicina intravenosa se administra, en primer lugar, el fármaco de forma lenta durante 1,5-2 min. A continuación es necesario esperar 8 min antes de comenzar la aplicación de impulsos eléctricos, que es el tiempo que requiere la bleomicina en obtener los niveles óptimos en sangre y en la zona peritumoral. Una vez transcurridos los 8 min, la consola comienza a contabilizar 20 min, durante los cuales los niveles de bleomicina se mantienen en un rango óptimo y durante este período se deben administrar los impulsos eléctricos. Se recomienda tener todo el equipo preparado antes de administrar el fármaco, ya que es importante empezar el tratamiento justo a los 8 min para

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8716832>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8716832>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)