

Eletroquimioterapia, uma nova terapia para pacientes com câncer cutâneo na América Latina: revisão da literatura

Felipe Horacio Maglietti¹  Matías Tellado²  Gian Franco Ramallo¹  Nazarena Sol Martínez¹ 
Ana Campastri^{1,3}  Antonella Cilio^{1,3}  Ana Clara Acosta³ 

¹Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación Barceló-CONICET. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

²Clinica VetOncologia. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

³Servicio de Dermatología, Hospital de Agudos JM Ramos Mejía. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

E-mail: felipe.maglietti@scyt.barcelo.edu.ar

Resumo

A eletroquimioterapia é uma tecnologia inovadora usada para tratar cânceres de pele e mucosa. Consiste na administração intravenosa de bleomicina seguida pela aplicação de pulsos de eletroporação no tumor em suas margens. Esses pulsos induzem a formação de poros na membrana celular, aumentando a eficácia citotóxica da bleomicina em mais de 1.000 vezes. Como a eletroporação é um fenômeno físico, diferentes tipos de tumores podem ser tratados, independentemente de sua histologia. Geralmente, apenas uma sessão de tratamento é necessária para obter resposta satisfatória. A eletroquimioterapia é uma boa opção para tumores recidivantes nos quais outras terapias não proporcionam resposta. Além disso, os tumores podem ser reduzidos com a terapia, permitindo cirurgias menos agressivas e melhorando os resultados. Muitas diretrizes de tratamento começaram a incluir o uso dessa técnica não ablativa como uma nova opção de tratamento quando outras terapias falharam ou foram rejeitadas pelo paciente. O tratamento é realizado em regime ambulatorial com altas taxas de resposta e poucos efeitos colaterais.

Palavras-chave: Câncer. Dermatologia. Eletroporação. Cirurgia. Paliativo.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo, e sua incidência tem aumentado nos últimos anos. Em particular, o câncer de pele é o tipo de câncer mais frequente, que tem uma alta taxa de morbidade e mortalidade. Quando detectado precocemente, existem várias modalidades de tratamento muito eficazes e bem toleradas pelos pacientes. No entanto, em estágios avançados, as taxas de cura são reduzidas, e as opções de tratamento limitadas geralmente apresentam muitos efeitos colaterais¹. Por essa razão, novas abordagens

são necessárias para pacientes com doenças recidivantes ou em estágios avançados da doença. Nesse contexto, surge a eletroquimioterapia (ECT), uma nova modalidade de tratamento local que combina a administração de bleomicina ou cisplatina com pulsos elétricos específicos para induzir a permeabilização da membrana celular². As indicações para essa terapia foram estabelecidas após a publicação do estudo *European Standard Operating Procedures on Electrochemotherapy* (ESOPE) em 2006³ e foram atualizadas em 2018^{3,4}. Seu uso na América Lati-

na começou em 2020, seguindo as recomendações das diretrizes mencionadas anteriormente. Desta forma o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sobre ECT, apresentar os fundamentos sobre a tecnologia, os últimos resultados de seu uso e as perspectivas futuras, com foco na América Latina.

Breve História da Eletroquimioterapia

O termo ECT foi introduzido pela primeira vez por Mir *et al.* em 1991, descrevendo essa nova tecnologia e demonstrando o aumento da eficácia da bleomicina por meio de sua combinação com pulsos elétricos para tratar tumores em camundongos⁵. Ainda no mesmo ano, o primeiro ensaio clínico foi realizado. Os autores trataram nódulos de permeação de carcinoma de células escamosas localizados na região da cabeça e pescoço, obtendo resultados muito bons e poucos efeitos colaterais⁶. Após essa publicação, mais de 1.000 artigos foram publicados sobre essa nova tecnologia, utilizando diferentes parâmetros de pulsos, eletrodos, medicamentos e doses, correlacionando as diferentes eficácias e efeitos colaterais. No

entanto, seu uso estava limitado a ensaios clínicos, pois nenhum aparelho de eletroporação (eletroporador) havia sido aprovado. Somente em 2006 o *Cliniporator* (Igea, Carpi, Itália) foi aprovado para uso clínico, marcando o início de uma nova era na ECT como padrão de cuidado³. Os procedimentos operacionais padrão publicados em 2006 estabeleceram consenso sobre os pulsos elétricos ideais para essa terapia e os medicamentos a serem utilizados, ou seja, bleomicina (intratumoral ou intravenosa) ou cisplatina (apenas intratumoral). Em 2008, o banco de dados *International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy* (InspECT) foi criado para coletar informações sobre os resultados do tratamento nos diferentes centros da Europa⁷. Na América Latina, seu uso começou na medicina veterinária, principalmente no contexto de pesquisa científica, principalmente com dois grupos, um no Brasil e outro na Argentina. Recentemente, um novo eletroporador foi aprovado para uso clínico na Argentina, o *OncoPore* (BIOTEX SRL, Buenos Aires, Argentina), permitindo o uso da ECT no ambiente clínico pela primeira vez na região⁸.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para realizar esta revisão bibliográfica foram utilizados os motores de busca PubMed e *Google Scholar*, durante os meses de agosto e setembro de 2023. Foram utilizadas as palavras-chave eletroporação e eletroquimioterapia, e foram selecionados os artigos mais relevantes, isto é, aqueles que foram mais citados, bem como os publicados nos últimos 10 anos. Foram incluídos apenas artigos em inglês, publicados em revistas internacionais com arbitragem, que cumpriram as recomendações da ESOPE.

Descrição da Tecnologia

Eletroporação reversível

A ECT é baseada no fenômeno da eletroporação reversível. Os pulsos elétricos entregues aos tecidos induzem a formação de um campo elétrico que produz poros transitorios que não afetam a viabilidade celular. Por esse motivo,

a eliminação das células cancerígenas depende do medicamento utilizado. Esta permeabilização dos tecidos permite que a citotoxicidade da bleomicina aumente mais de mil vezes⁹.

A economia de tecidos normais é uma das principais vantagens da ECT, pois margens extensas, necessárias nos tratamentos cirúrgicos, podem ser tratadas sem comprometer a função dos órgãos e proporcionar excelentes resultados cosméticos sem detrimento da eficácia da terapia.

Os pulsos de eletroporação são gerados por um eletroporador e entregues por meio de um eletrodo. Para serem eficazes, os pulsos elétricos devem ser aplicados meticulosamente em todo o volume tumoral, incluindo margens de segurança. Isso ocorre porque o campo elétrico gerado pelo eletroporador só é efetivo na área entre as agulhas ou placas. O campo elétrico forma os poros e assim facilita a entrada da bleomicina. Este campo decai rapidamente fora do

eletrodo e, por esse motivo, deixar áreas sem tratamento pode levar à recorrência. Os eletrodos comuns incluem placas e agulhas. Placas são mais adequadas para lesões extensas e mui-

to superficiais, enquanto agulhas são preferidas para todos os outros casos. Os eletrodos são geralmente escolhidos de acordo com a localização e o tamanho do tumor^{9,10} (veja Figura 1).

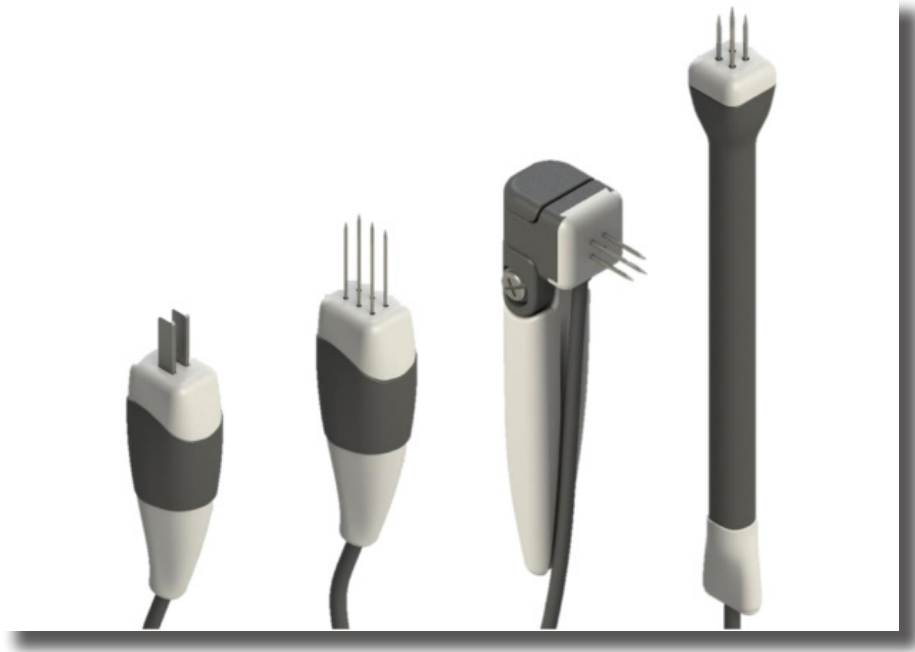


Figura 1 - Diferentes eletrodos usados para o tratamento.

Medicamentos utilizados

Bleomicina e cisplatina são os únicos medicamentos bem estabelecidos para a ECT. Bleomicina é o medicamento mais utilizado, geralmente aplicado intravenosamente, mas também pode ser aplicado intratumoralmente, enquanto a cisplatina é usada apenas intratumoralmente. O principal motivo para preferir a bleomicina intravenosa é que lesões extensas podem ser tratadas, incluindo margens de segurança, e na dose utilizada (15.000 UI/m² de superfície corporal), os efeitos colaterais são negligenciáveis. No entanto, uma dose acumulada máxima de 400.000 UI/m² pode impedir o tratamento, pois o risco de fibrose pulmonar começa a aumentar¹¹. A cisplatina é reservada para tumores pequenos e casos em que a bleomicina não pode ser usada¹². Uma nova modalidade de tratamento chamada eletroporação

de cálcio usa cálcio em vez dos medicamentos mencionados, apresentando resultados promissores para casos selecionados¹³.

Vascular-lock

É um fenômeno fisiológico caracterizado pela constrição local dos vasos na área tratada, secundária à entrega dos pulsos elétricos, fornecendo os seguintes benefícios ao tratamento. Por um lado, reduz o fluxo sanguíneo para a zona tratada, provocando inanição do tumor. Por outro, o medicamento usado fica retido no tumor, aumentando sua eficácia. E finalmente, permite o tratamento de tumores hemorrágicos ou regiões do corpo muito vascularizadas sem complicações de sangramento¹⁴.

Resposta induzida pela ECT

Nos estudos avaliados, os critérios de res-

posta utilizados correspondem aos critérios RECIST, aplicados apenas à resposta local¹⁵. O tamanho da lesão é avaliado pela soma dos seus maiores diâmetros.

Os critérios de resposta são definidos como:

Resposta Completa: Remissão completa da doença localmente.

Resposta Parcial: Redução de mais de 30% do tamanho inicial.

Doença Estável: Redução inferior a 30% ou crescimento inferior a 20% da lesão inicial.

Progressão da doença: Crescimento superior a 20% ou aparecimento de novas lesões na área tratada.

Resposta Objetiva: Soma das respostas parciais e completas.

RESULTADOS

A revisão possibilitou selecionar 28 artigos que são apresentados a seguir.

Na ECT o sistema imunológico desempenha um papel fundamental na resposta final ao tratamento. Essa resposta é induzida pelo fenômeno de eletroporação e pelo uso da bleomicina. Isso constitui uma sólida justificativa para escolher o uso de bleomicina em detrimento da cisplatina no tratamento. Após a ECT, o tumor é infiltrado por células do sistema imunológico, que posteriormente migram para o linfonodo, provocando a ativação de monócitos e linfócitos T, resultando na morte imunogênica do tumor. No entanto, essa ativação não é suficientemente intensa para induzir uma resposta sistêmica em lesões não tratadas⁸.

O aprimoramento da resposta imunológica desencadeada pela ECT tem despertado grande interesse na comunidade científica nos últimos anos¹⁶. A combinação da ECT com a eletrotransferência gênica, outro tratamento baseado na eletroporação, demonstrou resultados promissores na melhoria da resposta à ECT e na extensão da sobrevida livre de progressão em modelos caninos¹⁷.

Os estudos conduzidos por Milicevic e *col.*¹⁸ sobre o uso da ECT em pacientes com imunodeficiência, especialmente em pacientes transplantados, mostraram que não apenas o tratamento era seguro, mas também eficaz nesse tipo de paciente. Os autores descrevem que a resposta imunológica inata foi treinada por meio de sessões sucessivas de tratamento com ECT, demonstrando que esse

tipo de resposta pode ser adaptado para atacar células cancerosas.

Outra combinação de tratamento promissora é a ECT associada à imunoterapia, em particular com o pembrolizumabe, no tratamento de pacientes com melanoma em estágio avançado¹⁹, como será descrito posteriormente.

Usos Atuais

Atualmente, a ECT é uma terapia de grande valor para dermatologistas, cirurgiões plásticos, oncologistas, cirurgiões de cabeça e pescoço, entre outros profissionais da área médica. É importante ressaltar que a ECT pode ser utilizada isoladamente, como único tratamento, ou em combinação com outras terapias. Ou seja, para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia (neoadjuvante), após a cirurgia para eliminar uma possível recorrência (adjuvante), ou mesmo para tratar uma recorrência (terapia de resgate). É possível também tratar recorrências radiorresistentes com bons resultados. Como veremos mais adiante, pode ser combinado com quimioterapia e imunoterapia, melhorando os resultados dessas terapias¹³.

De acordo com os procedimentos operacionais padrão atualizados para eletroquimioterapia publicados por Gehl *et al.*, as indicações para o tratamento incluem:

1. Metástases cutâneas de qualquer histologia, que sejam sintomáticas devido a sangramento, ulceração, exsudação, odor ou dor.
2. Progressão de metástases cutâneas,

quando se espera o desenvolvimento de sintomas conforme listado acima.

3. Cânceres cutâneos primários, incluindo tumores recorrentes, nos quais outras modalidades de tratamento (cirurgia, radioterapia e terapias sistêmicas) falharam ou não são viáveis.

4. Pacientes que estão recebendo terapia sistêmica, mas em que as metástases cutâneas estão progredindo ou não respondendo, apesar de uma resposta satisfatória da terapia sistêmica em órgãos internos.

5. Preferência do paciente pela ECT, após terem sido completamente explicadas todas as outras possibilidades de tratamento ao paciente.

Essas indicações foram formuladas com base em evidências científicas e na experiência clínica de especialistas na área⁴.

Resultados nas Diferentes Histologias

Carcinoma Basocelular

É o tipo mais comum de câncer cutâneo, e sua incidência continua aumentando. A prevalência entre os idosos é maior do que no restante da população, aumentando a necessidade de novas opções de tratamento para pacientes inadequados ou não dispostos a se submeter às terapias atuais. Em um ensaio clínico randomizado prospectivo comparando ECT *versus* cirurgia, e seguimento por cinco anos, os autores relataram uma taxa de recorrência de 2,5% para cirurgia e 12,5% para ECT. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa²⁰. Esses resultados foram confirmados em uma revisão sistemática, relatando uma taxa de resposta completa de 92% em 65 estudos, com baixo risco de recorrência²¹. Outro estudo de Campana *et al.* coletou retrospectivamente a experiência de dez anos, relatando uma taxa de resposta completa de 72,5% após uma sessão de ECT e 85% após a segunda sessão. A taxa de recorrência de cinco anos, neste caso, foi de 20% para doença local e 38% para doença localmente avançada²². O uso de ECT para o tratamento desse tipo de câncer foi incluído nas diretrizes do Instituto Nacional de Exce-

lência Clínica (NICE) da Inglaterra²³.

Carcinoma Espinocelular

É o segundo câncer de pele mais comum, apresentando alto risco de recorrência, geralmente associado a um prognóstico ruim. A ECT é uma boa opção de tratamento para casos em que cirurgia e radioterapia não são viáveis. Em um estudo de Bertino e *col.*²⁴, que realizou uma análise em 18 centros europeus, de 2008 a 2020, e os resultados mostraram uma taxa de resposta completa de 62% e uma taxa de resposta parcial de 21%. Os autores também relatam uma melhor taxa de resposta em tumores pequenos (<3 cm) e com o uso de bleomicina intravenosa.

Em pacientes com doença em estágio avançado, a ECT pode ser mais eficaz do que outras opções de tratamento. Em um estudo retrospectivo realizado por Di Monta e *col.*²⁵, os autores relataram uma taxa de resposta objetiva de 81% em pacientes com doença em estágio III. Eles descobriram que a ECT pode ser repetida sem afetar a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, mesmo quando uma resposta parcial foi obtida, a dor e o sangramento foram reduzidos, melhorando a qualidade de vida desses pacientes. O tratamento do carcinoma espinocelular primário foi incluído nas diretrizes do NICE²⁶.

Em um estudo realizado por Jamsek e *col.*²⁷, foi relatado que o uso de uma dose menor de bleomicina de 10.000 UI/m² em comparação com a dose usual de 15.000 UI/m² pode proporcionar taxas de resposta semelhantes. No entanto, é importante observar que a taxa de recorrência foi maior no grupo com a dose reduzida de bleomicina.

Na Figura 2, paciente com carcinoma espinocelular foi tratado, obtendo uma resposta completa.

Melanoma

A incidência de melanoma tem aumentado e seu prognóstico depende da detecção precoce e do tratamento imediato, o que ainda é desafiador para oncologistas e angustiante para os pacientes. Nesse contexto,

a ECT é uma opção valiosa de tratamento para pacientes com melanoma metastático refratário ou não elegíveis para terapia sistêmica, ou que necessitam de uma palição rápida para a doença²⁸. Em um estudo prospectivo de coorte com 151 pacientes com melanoma metastático, foi relatada uma taxa de resposta completa de 58%. Descobriu-se que tumores com menos de 3cm, cobertura adequada das margens profundas e irradiação prévia estavam associados a melhores resultados no tratamento²⁹. A ECT é frequentemente utilizada como abordagem de tratamento paliativo para reduzir sintomas e melhorar a qualidade de vida. Em uma meta-análise realizada por Petrelli *et al.*³⁰, foi relatada uma taxa de resposta objetiva combinada de 77,6%. A ECT agora está imple-

mentada nas diretrizes do NICE³¹ e nas diretrizes de melanoma da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO)³².

No caso específico do melanoma, a combinação de ECT com imunoterapia tem mostrado resultados muito encorajadores. Resultados muito promissores foram apresentados no trabalho de Campana *et al.* para a combinação de pembrolizumabe com ECT em pacientes com melanoma estágio IIIC-IV. Neste estudo comparativo retrospectivo, os autores relatam um aumento de: 39% na taxa de resposta local, 35% na sobrevida livre de progressão local em um ano, 25% na sobrevida livre de progressão em um ano e 24% na sobrevida global em um ano, ao comparar ECT+pembrolizumabe *versus* pembrolizumabe isolado (Figura 3)¹⁹.



Figura 2 - Paciente com carcinoma espinocelular na região frontal tratado com ECT. Antes da ECT (esquerda) e 46 dias após uma única sessão de ECT (direita). Foi obtida uma resposta completa.

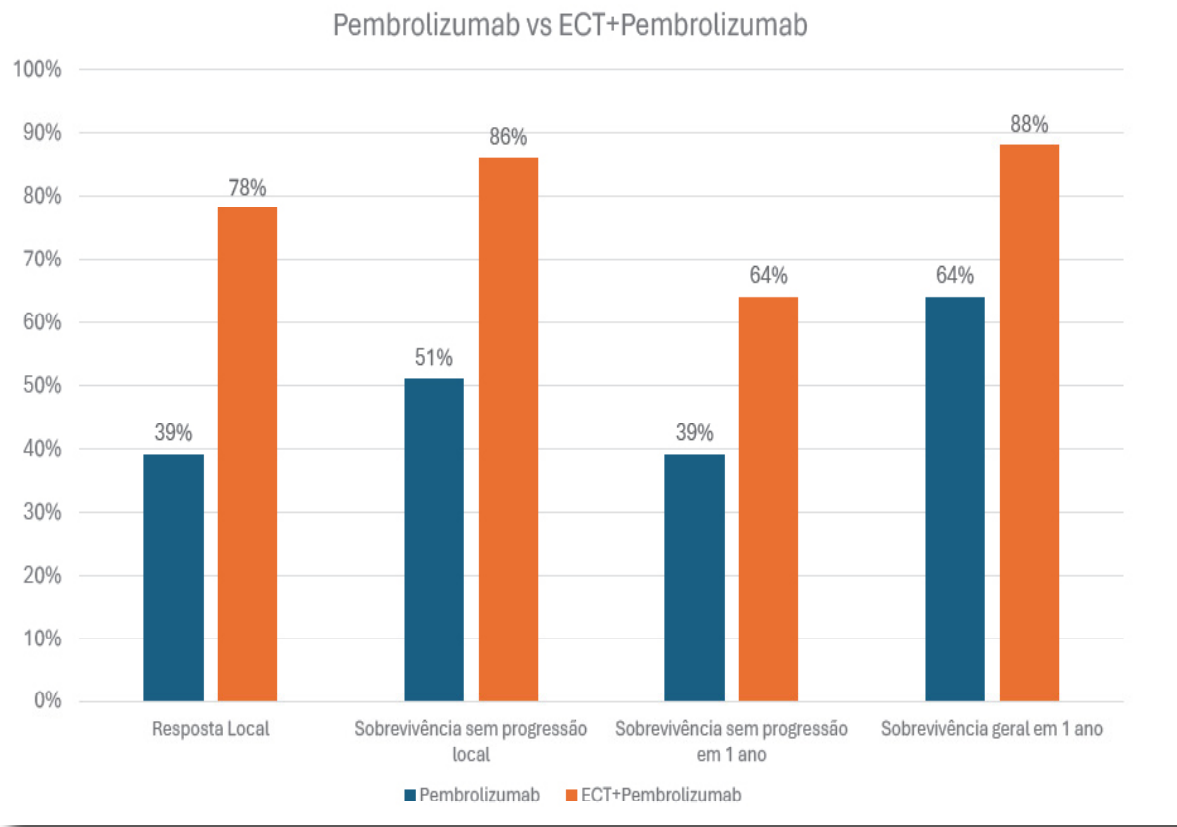


Figura 3 - Resultados da combinação de ECT com pembrolizumabe quando comparado com o pembrolizumabe isolado. Figura feita com dados do trabalho de Campana *et al.*¹⁹.

Outras histologias

Como a ECT pode ser utilizada independentemente da histologia do tumor, outros tipos tumorais menos comuns também podem ser tratados. É uma opção de tratamento para o Sarcoma de Kaposi; em uma revisão recente, os pacientes tiveram uma taxa de resposta completa de 65-100%, e o tratamento foi bem tolerado³³. Além disso, lesões benignas como queloides e cicatrizes hipertróficas podem ser tratadas com ECT com resultados muito bons³⁴.

Usos Futuros

A ECT é principalmente usada para tratar câncer de pele e mucosa, no entanto, essa técnica não está limitada a essas áreas. Nos últimos anos, a ECT tem se mostrado útil em outras regiões, como no tratamento de órgãos sólidos,

ossos, cérebro, entre outros. Ela pode até ser usada durante cirurgias ou percutaneamente para o tratamento minimamente invasivo de tumores profundos. Por esse motivo, esperamos ter diretrizes para o tratamento de órgãos internos em um futuro próximo. Entre as aplicações mais promissoras, temos as seguintes:

Tumores no fígado

Foi avaliada em ensaios clínicos de fase I e II em humanos. É útil para casos em que a cirurgia não é possível. Foi usada não apenas para tumores primários, mas também para metástases hepáticas. Os resultados foram muito promissores, com um perfil de segurança muito favorável, principalmente porque não danifica vasos sanguíneos ou ductos hepáticos, ao contrário das terapias de ablação térmica. O aspec-

to mais interessante é que a ECT foi adequada para lesões de mais de seis centímetros e próximas a estruturas vitais, que são muito difíceis de tratar com outras terapias³⁵.

Tumores pancreáticos

O adenocarcinoma pancreático é um tumor muito agressivo, com prognóstico muito ruim e opções de tratamento limitadas. Um estudo de Izzo *et al.* demonstrou um bom desempenho da ECT em pacientes, controlando a doença local e os sintomas no câncer de pâncreas localmente avançado. Pacientes tratados com eletrodos de geometria variável tiveram uma sobrevida média global de 12 meses³⁶.

Metástases ósseas

O envolvimento ósseo afeta significativamente a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes com câncer. Um artigo recente relatou o tratamento de 250 lesões ósseas usando ECT, envolvendo 246 pacientes. Notavelmente, a dor avaliada pela Escala Analógica Visual antes da ECT era 6,9, o que reduziu drasticamente para 2,7 após o tratamento. Além disso, eventos adversos foram observados em 3,4% dos pacientes. Esses achados sugerem fortemente que a ECT pode representar uma opção terapêutica eficaz para controlar a dor das metástases ósseas.

Compressões da medula espinhal

Uma nova aplicação muito promissora da ECT é o tratamento de compressões da medula espinhal secundárias a doenças metastáticas. Em um trabalho recente de Deschamps *et al.*, eles mostraram um alívio dos sintomas neurológicos e da dor, com uma taxa de resposta objetiva de 77% no primeiro mês. Os efeitos colaterais relatados foram dor radicular aguda em 25%, hipoestesia radicular prolongada em 10% e paraplegia em 7,5% dos casos³⁷.

Carcinoma vulvar

Em um estudo de Perrone *et al.*, eles trataram 51 pacientes com carcinoma de células escamosas vulvar exaustivamente tratado (cirurgia, quimioterapia e radioterapia), obtendo 65% de respostas objetivas. Eles relataram

uma sobrevida média livre de progressão de mais de 15 meses³⁸.

A Situação na América Latina

A América Latina tem sido muito ativa na área de pesquisa da ECT, tanto no campo básico quanto no aplicado. A medicina translacional tem sido a base para o desenvolvimento das aplicações da ECT na medicina humana na América Latina, uma vez que a medicina veterinária está muito à frente em termos de disponibilidade. A ECT na medicina veterinária está disponível na maioria dos países da América Latina, enquanto a ECT para pacientes humanos só está disponível como um padrão de cuidado na Argentina. O início da ECT na América Latina pode ser atribuído à pesquisa realizada na Argentina e no Brasil, com muitas publicações científicas e grandes contribuições para o conhecimento no campo. A ECT na medicina veterinária se espalhou rapidamente na região principalmente por dois motivos. Um deles é a disponibilidade de eletrodoadores e eletrodos adequados para pacientes veterinários, disponíveis em toda a América Latina. O outro é a disponibilidade de cursos de treinamento em espanhol e português. Esses cursos foram apoiados pela Sociedade Internacional para Tecnologias e Tratamentos Baseados em Eletroporação (ISEBTT), tornando-os internacionalmente válidos. Além disso, a tradução para o espanhol e o português de um dos livros fundamentais sobre os tratamentos baseados em eletroporação permitiu que os profissionais de saúde tivessem acesso a informações sólidas em seu idioma materno gratuitamente¹.

Reproduzindo o sucesso na medicina veterinária, a medicina humana está seguindo os mesmos passos. O primeiro é a disponibilidade de um eletrodoador de grau médico (*OncoPore*, *BIOTEX SRL*, Argentina, aprovado pela agência regulatória da Argentina: ANMAT), que permite o tratamento mediante indicação médica, sem a necessidade de um ensaio clínico. O segundo passo é a disponibilidade de um curso de treinamento em espanhol para médicos², que tem como objetivo fornecer informações sobre os aspectos fundamentais e as recomendações para sua aplicação com sucesso. Este curso

também conta com o apoio da ISEBTT. Além disso, os estudantes de medicina recebem instruções sobre a ECT durante sua formação no Instituto *Universitario de Ciencias de la Salud, Fundación H.A. Barceló*, garantindo que os futuros médicos estejam cientes da tecnologia e entendam suas indicações. A disponibilidade do tratamento na Argentina está se expandindo rapidamente, até o momento da redação deste trabalho, três hospitais públicos (o *Hospital de Agudos J.M. Ramos Mejía*, Buenos Aires, o *Instituto Oncológico Ángel H. Roffo*, Buenos Aires, e o *Hospital de Agudos Petrona V. Cordero*, San Fernando) e duas instituições privadas (a *Clínica Adventista de Belgrano*, Buenos Aires, e o *Sanatório Otamendi*, Buenos Aires) já estão tratando seus pacientes com ECT.

(nota de rodapé

1- <http://book.ebtt.org/>.

2- <http://curso.electroquimioterapia.com.ar/>)

A ECT é principalmente usada na Argentina por dermatologistas e cirurgiões plásticos, já que o câncer de pele é o tipo de câncer mais comum. O câncer de pele foi estabelecido como uma parte crucial para o desenvolvimento da ECT devido à acessibilidade dos tumores e à necessidade de novas terapias

para pacientes selecionados que não são candidatos a terapias de primeira linha. Deve-se observar que a ECT não compete com outras terapias, pois a terapia de primeira linha deve ser realizada sempre que seja possível. As altas taxas de resposta da ECT combinadas com os excelentes resultados estéticos obtidos até agora foram muito úteis para criar confiança na técnica. Outro aspecto importante da ECT é que geralmente é realizada apenas uma sessão de tratamento, poupando os pacientes com expectativa de vida limitada de tratamentos longos que os confinariam ao hospital. Isso reduz os custos para a instituição e permite o tratamento de mais pacientes com os mesmos recursos, um aspecto muito importante para os sistemas de saúde já sobrecarregados na América Latina.

Além da terapia padrão aplicada, ensaios clínicos estão sendo projetados para traduzir os resultados obtidos em laboratório pelo desenvolvimento de novos eletrodos que permitirão o tratamento de diferentes áreas do corpo que não são acessíveis aos eletrodos convencionais.

Considerando outras terapias baseadas em eletroporação, o uso da eletrotransferência de genes está sendo estudado para complementar a resposta imune gerada pela ECT para induzir uma resposta sistêmica a lesões metastáticas.

CONCLUSÃO

A ECT para câncer de pele apresenta resultados favoráveis em termos de remissão para tumores, sejam primários de pele, ou metastáticos de outros órgãos localizados na pele, de diferentes histologias que não possam ser tratados com terapias de primeira linha ou que tenham sido ineficazes. Atualmente, é indicada quando as terapias de primeira linha não são aplicáveis, falharam ou são rejeitadas pelo paciente. Como nova tecnologia, é fundamental

divulgar as informações sobre a ECT e seus resultados em cursos, congressos e reuniões científicas para estender seu uso em toda a América Latina. Essa nova terapia pode beneficiar pacientes em estado avançado de doenças ou pacientes com elevadas taxas de morbidade que impedem o tratamento convencional, obtendo-se remissão completa ou alívio dos principais sintomas quando as terapias convencionais já não mais funcionam.

FINANCIAMENTO: Danos do Projeto causados pelo pH e formas de mitigá-los. BA-MED-123, *Instituto Universitario de Ciencias de la Salud. Fundación Barcelo* 2022-2024. Buenos Aires, Argentina. Projeto Implantação de eletroquimioterapia no *Hospital Ramos Mejia*. CAB-1-PFI-2022. *Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva*, Buenos Aires, Argentina.

Declaração do autor CREdiT

Conceituação: Maglietti, FH. Metodologia: Maglietti, FH; Acosta, AC. Validação: Maglietti, FH; Acosta, AC. Análise formal: Maglietti, FH; Ramallo, GF; Cilio, A; Campastri, A; Martínez, NS; Tellado, M. Investigação: Maglietti, FH; Ramallo, GF; Cilio, A; Campastri, A; Martínez, NS; Tellado, M. Recursos: Maglietti, FH. Elaboração do rascunho original: Maglietti, FH; Ramallo, GF; Cilio, A; Campastri, A; Martínez, NS; Tellado, M. Redação-revisão e edição: Maglietti, FH; Ramallo, GF; Cilio, A; Campastri, A; Martínez, NS; Tellado, M. Visualização: Maglietti, FH; Ramallo, GF; Cilio, A; Campastri, A; Martínez, NS; Tellado, M. Supervisão: Acosta, AC; Maglietti, FH. Administração do projeto: Maglietti, FH.

Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- DeVita VT Jr, Rosenberg SA, Lawrence TS. DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology [Internet]. LWW; 2022. Available from: https://books.google.com/books/about/DeVita_Hellman_and_Rosenberg_s_Cancer.html?hl=&id=opB4zgEACAAJ
- Probst U, Fuhrmann I, Beyer L, Wiggermann P. Electrochemotherapy as a New Modality in Interventional Oncology: A Review. *Technol Cancer Res Treat* [Internet]. 2018 Jul 9 [cited 2023 Sep 27]; Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1533033818785329>
- Marty M, Sersa G, Garbay JR, Gehl J, Collins CG, Snoj M, et al. Electrochemotherapy – An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *Eur J Cancer Suppl* [Internet]. 2006 Nov 1;4(11):3–13. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359634906001868>
- Gehl J, Sersa G, Matthiessen LW, Muir T, Soden D, Occhini A, et al. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol* [Internet]. 2018 Jul 3 [cited 2023 Sep 27]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0284186X.2018.1454602>
- Electrochemotherapy potentiation of antitumour effect of bleomycin by local electric pulses. *Eur J Cancer Clin Oncol* [Internet]. 1991 Jan 1 [cited 2023 Sep 27];27(1):68–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0277-5379\(91\)90064-K](http://dx.doi.org/10.1016/0277-5379(91)90064-K)
- Mir LM, Belehradec M, Domenge C, Orlowski S, Poddevin B, Belehradec J Jr, et al. [Electrochemotherapy, a new antitumor treatment: first clinical trial]. *C R Acad Sci III* [Internet]. 1991;313(13):613–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1723647>
- Insp-ECT [Internet]. [cited 2023 Oct 26]. Available from: <https://www.insp-ect.org/>
- Maglietti F, Tellado M, De Robertis M, Michinski S, Fernández J, Signori E, et al. Electroporation as the Immunotherapy Strategy for Cancer in Veterinary Medicine: State of the Art in Latin America. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2020 Sep 17;8(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines8030537>
- Mir LM. Bases and rationale of the electrochemotherapy. *Eur J Cancer Suppl* [Internet]. 2006 Nov 1;4(11):38–44. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359634906001923>
- Miklavcic D, Corovic S, Pucihar G, Pavselj N. Importance of tumour coverage by sufficiently high local electric field for effective electrochemotherapy. *Eur J Cancer Suppl* [Internet]. 2006 Nov 1;4(11):45–51. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359634906001935>
- Wichtowski M, Murawa D, Kulcenty K, Zaleska K. Electrochemotherapy in Breast Cancer - Discussion of the Method and Literature Review. *Breast Care* [Internet]. 2017 Dec;12(6):409–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000479954>
- Matthiessen LW, Muir T, Gehl J. Electrochemotherapy for larger malignant tumors. In: *Clinical Aspects of Electroporation* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 103–13. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-8363-3_9
- Campana LG, Edhemovic I, Soden D, Perrone AM, Scarpa M, Campanacci L, et al. Electrochemotherapy - Emerging applications technical advances, new indications, combined approaches, and multi-institutional collaboration. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2019 Feb;45(2):92–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2018.11.023>
- Sersa G, Cemazar M. Vascular-disrupting action of electrochemotherapy: Mode of action and therapeutic implications. In: *Clinical Aspects of Electroporation* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 83–91. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-8363-3_7
- Henze J, Maintz D, Persigehl T. RECIST 1.1, irRECIST 1.1, and mRECIST: How to Do. 2016. *Current Radiology Reports*, 4, 1-11.
- Sersa G, Teissie J, Cemazar M, Signori E, Kamensek U, Marshall G, et al. Electrochemotherapy of tumors as in situ vaccination boosted by immunogene electrotransfer. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2015 Oct;64(10):1315–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-015-1724-2>
- Tellado M, De Robertis M, Montagna D, Giovannini D, Salgado S, Michinski S, et al. Electrochemotherapy Plus IL-2+IL-12 Gene Electrotransfer in Spontaneous Inoperable Stage III-IV Canine Oral Malignant Melanoma. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2023 May 27;11(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines11061033>
- Milicevic S, Cemazar M, Ivancic AK, Gasljevic G, Bosnjak M, Sersa G, et al. Electrochemotherapy of Melanoma Cutaneous Metastases in Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Studies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 May 6 [cited 2023 Oct 23];24(9):8335. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/9/8335>
- Campana LG, Peric B, Mascherini M, Spina R, Kunte C, Kis E, et al. Combination of Pembrolizumab with Electrochemotherapy in Cutaneous Metastases from Melanoma: A Comparative Retrospective Study from the InspECT and Slovenian Cancer Registry. *Cancers* [Internet]. 2021 Aug 25;13(17). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13174289>
- Clover AJP, Salwa SP, Bourke MG, McKiernan J, Forde PF, O'Sullivan ST, et al. Electrochemotherapy for the treatment of primary basal cell carcinoma; A randomised control trial comparing electrochemotherapy and surgery with five year follow up. *Eur J Surg Oncol*

- [Internet]. 2020 May;46(5):847–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2019.11.509>
21. Hendel K, Jemec GBE, Haedersdal M, Wiegell SR. Electrochemotherapy with bleomycin for basal cell carcinomas: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2021 Nov;35(11):2208–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17492>
 22. Campana LG, Marconato R, Valpione S, Galuppo S, Alaibac M, Rossi CR, et al. Basal cell carcinoma: 10-year experience with electrochemotherapy. *J Transl Med* [Internet]. 2017 May 31;15(1):122. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-017-1225-5>
 23. 1 Recommendations | Electrochemotherapy for primary basal cell carcinoma and primary squamous cell carcinoma | Guidance | NICE. [cited 2023 Oct 26]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ippg478/chapter/1-Recommendations>
 24. Bertino G, Groselj A, Campana LG, Kunte C, Schepler H, Gehl J, et al. Electrochemotherapy for the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: The INSPECT experience (2008-2020). 2022. *Frontiers in Oncology*, 12, 951662. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.951662>
 25. Di Monta G, Caracò C, Simeone E, Grimaldi AM, Marone U, Di Marzo M, et al. Electrochemotherapy efficacy evaluation for treatment of locally advanced stage III cutaneous squamous cell carcinoma: a 22-cases retrospective analysis. *J Transl Med* [Internet]. 2017 Apr 26;15(1):82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-017-1186-8>
 26. Overview | Electrochemotherapy for primary basal cell carcinoma and primary squamous cell carcinoma | Guidance | NICE. [cited 2023 Oct 26]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ippg478>
 27. Jamsek C, Sersa G, Bosnjak M, Groselj A. Long term response of electrochemotherapy with reduced dose of bleomycin in elderly patients with head and neck non-melanoma skin cancer. *Radiol Oncol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Oct 17];54(1):79–85. Available from: <https://sciendo.com/pdf/10.2478/raon-2020-0009>
 28. Campana LG, Testori A, Mozzillo N, Rossi CR. Treatment of metastatic melanoma with electrochemotherapy. *J Surg Oncol* [Internet]. 2014 Mar;109(4):301–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jso.23512>
 29. Kunte C, Letulé V, Gehl J, Dahlstroem K, Curatolo P, Rotunno R, et al. Electrochemotherapy in the treatment of metastatic malignant melanoma: a prospective cohort study by InspECT. *Br J Dermatol* [Internet]. 2017 Jun;176(6):1475–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15340>
 30. Petrelli F, Ghidini A, Simioni A, Campana LG. Impact of electrochemotherapy in metastatic cutaneous melanoma: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* [Internet]. 2022 May 4 [cited 2023 Oct 23]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0284186X.2021.2006776>
 31. Recommendations | Melanoma: assessment and management | Guidance | NICE. [cited 2023 Oct 26]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/chapter/Recommendations>
 32. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Nov;31(11):1449–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.005>
 33. Ferioli M, Galuppi A, Buwenge M, Cammelli S, Perrone AM, Macchia G, et al. Electrochemotherapy in Kaposi sarcoma: A systematic review. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2021 Apr;14(4):64. Available from: <http://dx.doi.org/10.3892/mco.2021.2226>
 34. Manca G, Pandolfi P, Gregorelli C, Cadossi M, de Terlizzi F. Treatment of keloids and hypertrophic scars with bleomycin and electroporation. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2013 Oct;132(4):621e – 630e. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182a053c8>
 35. Granata V, Fusco R, D'Alessio V, Simonetti I, Grassi F, Silvestro L, et al. Percutaneous Electrochemotherapy (ECT) in Primary and Secondary Liver Malignancies: A Systematic Review. *Diagnostics* [Internet]. 2023 Jan 5 [cited 2023 Oct 1];13(2):209. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/13/2/209>
 36. Izzo F, Granata V, Fusco R, D'Alessio V, Petrillo A, Lastoria S, et al. Clinical Phase I/II Study: Local Disease Control and Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Treated with Electrochemotherapy. *J Clin Med Res* [Internet]. 2021 Mar 22;10(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10061305>
 37. Deschamps F, Tselikas L, Yevich S, Bonnet B, Roux C, Kobe A, et al. Electrochemotherapy in radiotherapy-resistant epidural spinal cord compression in metastatic cancer patients. *Eur J Cancer* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Oct 27];186:62–8. Available from: <http://www.ejocancer.com/article/S095980492300148X/abstract>
 38. Perrone AM, Corrado G, Coada CA, Garganese G, Fragomeni SM, Tagliaferri L, et al. Electrochemotherapy with intravenous bleomycin for heavily pre-treated vulvar cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Sep 27];33(4). Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/33/4/473.abstract>

Recebido: 31 outubro 2023.

Aceito: 12 março 2024.

Publicado: 05 abril 2024.