

Capítulo 3

ELETROQUIMIOTERAPIA

RAFAEL MIZRAHI ZALADEK GIL¹
FELIPE HORACIO MAGLIETTI²

1. Discente - Medicina do Centro Universitário São Camilo.
2. Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación Barceló-CONICET. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Palavras-chave: Eletroporação; Oncologia; Terapêutica; Câncer

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.3

INTRODUÇÃO

A eletroquimioterapia (EQT) é uma modalidade de tratamento dentro do universo oncológico que tem como base a utilização de pulsos de elétricos, que, em última instância, induzem a formação de poros na membrana celular, permitindo uma maior captação de Bleomicina ou Cisplatina. Este novo tratamento, ainda não utilizado na medicina no Brasil, tem demonstrado resultados animadores, especialmente em se tratando de seu uso em neoplasias extensas, com acometimento mucoso e de pele. Em doenças disseminadas, o tratamento potencialmente curativo não garante a ausência de recidiva e, nestes cenários, a EQT se apresenta como uma possibilidade de terapia inovadora, para auxiliar na potência de quimioterápicos. Apesar de já ser utilizada na Europa há mais de 15 anos, a nova modalidade ainda está em passos iniciais de introdução na América Latina, tendo sido utilizada pela primeira vez em 2020 (MIKLAVČIČ *et al.*, 2014, MAGLIETTI *et al.*, 2020).

Inventada pelo Dr. Lluís Mir, o método teve suas descobertas mais importantes a partir do final da década de 1980. Em 1988, Orlowski *et al.* demonstraram que seria possível realizar uma eletroporação reversível, a partir da qual haveria uma permeabilização celular, e consequente possibilidade de introdução de drogas citotóxicas, aumentando sua ação em até 700 vezes (ORLOWSKI *et al.*, 1988).

A partir disso, diversos estudos foram feitos, até que, em 1993, foi publicado o primeiro ensaio clínico utilizando a EQT como base no tratamento de 40 nódulos de Carcinoma de Células Escamosas de cabeça e pescoço em 8 pacientes. Na pesquisa, conduzida pelo Dr. Mir e sua equipe, foi administrado 10 mg/m² de Bleomicina intravenosa, em bolus, seguida de 4-8 pulsos rápidos (100 microssegundos) e intensos

(1.300 V/cm), através de eletrodos localizados na superfície do tumor. Todos os pacientes tiveram boa tolerância durante e após o tratamento, sendo reportados leve prurido e eritema reversíveis em alguns pacientes. 57% dos tumores (23/40) apresentaram resposta completa após alguns dias e 15% (6/40) apresentaram resposta parcial (BELEHRADEK *et al.*, 1993).

Desde então, nos últimos 20 anos, inúmeros estudos vêm sendo conduzidos para demonstrar a viabilidade de utilização na Medicina. Em 2006, o primeiro guideline europeu acerca da utilização da EQT foi publicado, o ESOPE (*European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy*). Foi relatado uma ótima resposta em tumores melanomas e não-melanomas e que não houve diferença na resposta de acordo com o tamanho do tumor. No entanto, em tumores > 0,5cm³, a administração de Bleomicina endovenosa apresentou melhores respostas (MARTY *et al.*, 2006).

A técnica baseia-se na administração de um agente quimioterápico intravenoso ou intratumoral, com doses calculadas adequadamente para superfície corpórea ou tamanho tumoral respectivamente. Dentre as drogas aprovadas estão a Bleomicina e a Cisplatina. Há uma preferência pela Bleomicina administrada sistemicamente, pelo fato de permitir a disseminação sistêmica da droga em casos de doenças avançadas, além de permitir a manutenção de margens de segurança e ter poucos efeitos colaterais na dose de 15.000 UI/m² de superfície corpórea. A Cisplatina, por sua vez, pode ser utilizada apenas de maneira intratumoral, e tem indicações de uso em tumores pequenos e casos em que a Bleomicina não pode ser administrada (MAGLIETTI *et al.*, 2024).

Os pulsos elétricos foram padronizados para 8 pulsos de 100 µs de duração de 1.000 V/cm a 5.000 Hz. Se a droga intratumoral for usada, pode ser cisplatina ou bleomicina, os

pulsos elétricos devem ser administrados imediatamente após sua injeção local. Em mudança, para a via endovenosa somente se utiliza a bleomicina, a qual se administra em bolo. Neste caso, os pulsos elétricos serão aplicados 8 minutos depois, para permitir sua distribuição corporal.

A aplicação dos pulsos é por meio de eletrodos de placa ou agulha, que podem ser observados na **Figura 3.1**, a seguir. Estes pulsos levam à formação de um campo elétrico que reformula as cargas ao redor da membrana celular, aumentando a voltagem transmembrana. Este estímulo chega em um ponto, a partir do qual há uma indução para a formação de poros transmembrana, que permitem a passagem de diversas moléculas, incluindo água. A razão pela qual estes pulsos potencializam de maneira significativa a ação dos quimioterápicos citados é a hidrofília dos componentes das drogas, que permitem a sua entrada através dos poros criados pelos pulsos elétricos (CHOROMÁŃSKA, 2023).

Em 2018, foi publicada uma nova atualização do ESOPE, na qual foram relatadas as indicações e contraindicações para o tratamento eletroquimioterápico, de acordo com o **Quadro**

3.1, a seguir. Nesta última edição é incorporada uma nova indicação, que é o uso da EQT como primeira linha de tratamento em pacientes com carcinoma basocelular.

Antes de se seguir em frente com o tratamento, é necessário ter precauções gerais com o paciente, como em qualquer preparação de procedimentos. As contraindicações do procedimento estão relacionadas à droga utilizada. No caso da Bleomicina, não deve ser ultrapassada uma dose cumulativa total maior de 400.000 UI, pois aumenta o risco de fibrose pulmonar. Deve-se ter cuidado tanto com homens quanto com mulheres férteis, uma vez que eles não podem procriar dentro de seis meses após a administração intravenosa da última dose desta droga (CANCER RESEARCH UK, 2022). Da mesma forma, deve-se descartar a presença de alergias ou hipersensibilidades ao medicamento. Embora a deterioração da função renal exija ajuste de dose, que depende de cada instituição, não é contraindicação. A maneira pela qual a técnica será feita depende da extensão do tumor e do número de tumores presentes, como apresentado no **Quadro 3.2** (GEHL *et al.*, 2018).

Quadro 3.1 Indicações e contra indicações do uso da EQT.

INDICAÇÕES	CONTRAINDICAÇÕES
Metástases cutâneas sintomáticas (sangramentos, ulcerações, dor, odores ou secreções)	Gravidez
Progressão de metástases cutâneas	Lactantes
Tumores de pele primários nos quais outras modalidades terapêuticas falharam/não são possíveis	Alergia e/ou hipersensibilidade à Bleomicina e/ou à Cisplatina
Pacientes em terapia sistêmica, com metástase cutânea em progressão ou sem resposta	Dose de Bleomicina recebida ao longo da vida > 400.000 UI
Preferência pessoal do paciente, após receber explicações sobre outras modalidades de tratamento	-

Fonte: Adaptado de Gehl (2018).

Quadro 3.2 Fatores que interferem quanto à estratégia cirúrgica.

	ANESTESIA LOCAL/AGENTE QUIMIOTERÁPICO LOCAL	ANESTESIA GERAL/AGENTE QUIMIOTERÁPICO INTRAVENOSO
TAMANHO DO TUMOR	≤ 3 cm	> 3 cm
Nº DE TUMORES	≤ 7	> 7
REGIÃO ACESSÍVEL PARA ANESTESIA LOCAL	Sim	Não

Fonte: Adaptado pelos autores a partir de Gehl (2018).

Para o procedimento, primeiro, realiza-se escolhe-se o quimioterápico a ser aplicado de maneira intratumoral ou intravenosa, a partir das características supracitadas. A bleomicina administrada em bolus intravenoso é o medicamento e a forma de administração mais utilizados nesta terapia. Iniciar o procedimento desta forma permite a disseminação da droga pelo sistema cardiovascular. 8 minutos após esta aplicação, os eletrodos devem ser aplicados na superfície do tumor, e em toda a margem de segurança, sem deixar áreas não tratadas. As margens de tratamento são determinadas utilizando os mesmos critérios utilizados para a cirurgia convencional. Serão aplicadas cargas elétricas, que permitem com que o fenômeno da eletroporação reversível ocorra, aumentando a permeabilidade da membrana celular, e facilitando a entrada do agente. Passados segundos a minutos, a eletroporação se reverte, e a membrana volta ao seu estado natural, com as células tumorais contendo, dentro de si, altas concentrações da droga. Este gradiente resulta em diversas quebras nas moléculas de DNA (Bleomicina) ou ligações intra/inter-DNA (Cisplatina), induzindo a morte celular tumoral (PROBST *et al.*, 2018).

Com os avanços em estudos que utilizavam a EQT, esta modalidade foi sendo inserida em guidelines para diversos tipos de câncer. Em 2013, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), por exemplo, aprovou o uso da EQT em neoplasias metastáticas para a pele, sejam de origem de um Melanoma ou de um sítio primário que não fosse a pele (NICE, 2013).

Também foi aprovado, pela mesma agência, um ano depois, em 2014, o uso da técnica em Carcinomas Basocelulares e Espinocelulares primários. Portanto, evidencia-se que, há pelo menos 10 anos, este procedimento é feito de maneira corroborada na Europa. Apesar disso, seu uso no Brasil e na América Latina continua limitado (NICE, 2014).

O objetivo deste estudo foi reunir as evidências científicas disponíveis acerca do uso da EQT como modalidade de tratamento em diversas neoplasias, ressaltando os consensos disponíveis e buscando demonstrar que esta pode ser uma técnica a ser implantada no Brasil, pois já é utilizada na Europa há mais de 10 anos.

Figura 3.1 Aparelhos aplicadores de pulsos elétricos.



Fonte: Autoria própria.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão literária narrativa focada em EQT, realizada no período de 04/05/2024 a 04/06/2024. As pesquisas foram conduzidas na base de dados *PubMed*, utilizando como descritor, “Eletroquimioterapia”. A partir desta busca, foram encontrados 1.367 artigos, que foram submetidos aos critérios de seleção a seguir.

Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, português e espanhol, publicados nos anos de 2020 a 2024, e que abordaram o tema supracitado. Além disso, foram incluídos estudos de revisão sistemática e metanálises, disponibilizados na íntegra. Como critérios de exclusão, apontam-se artigos duplicados, não disponíveis integralmente, que não abordaram o te-

ma estudado e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Com a aplicação destes critérios, restaram 18 artigos, todos os quais foram submetidos à leitura detalhada e minuciosa para a coleta de dados. Um artigo foi excluído adicionalmente após a leitura por não abordar o uso da EQT. Os resultados foram apresentados de maneira descritiva e em tabelas, abordando as evidências disponíveis para o uso da EQT como uma forma de tratamento no contexto de neoplasias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O **Quadro 3.3**, abaixo, apresenta o resultado dos artigos encontrados de acordo com os critérios de inclusão.

Quadro 3.3 Artigos selecionados para o estudo.

Nome	Autores	Ano	Resultado
Electrochemotherapy in the Treatment of Bone Metastases: A Systema-	Bocchi MB <i>et al</i>	2023	Em 8 artigos com 246 pacientes, o tumor primário mais apresentado foi câncer de mama(18,9%) e um total

tic Review			de 250 lesões ósseas tratadas com EQT. Se observaram 55,5% de doenças estáveis. O valor médio de VAS pré-eletroquimioterapia de 6,9 diminuiu a 2,7 após o tratamento. Se observaram efeitos adversos em 3,4% dos pacientes.
Electrochemotherapy of skin metastases from malignant melanoma: a PRISMA-compliant systematic review	Feroli M <i>et al</i>	2022	Taxas de resposta completa de 15-50%; Maiores taxas de resposta completa quando comparados à quimioterapia isolada; Maiores toxicidades relatadas foram dor em até 92% e eritema em até 42%
Electrochemotherapy with bleomycin for basal cell carcinomas: a systematic review	Hendel K <i>et al</i>	2021	Em 65 carcinomas basocelulares tratados com bleomicina intravenosa, foi relatada uma taxa de resposta completa de 92% com uma única sessão, que aumentou para 100% com duas sessões. Baixo risco de recorrência
Electrochemotherapy in Mucosal Cancer of the Head and Neck: A Systematic Review	Strojan P <i>et al</i>	2021	Tratamentos com tentativa curativa e paliativa foram dados a 36(22%) e 128(78%) respectivamente. A maioria dos tumores eram de carcinomas de células escamosas(79,3%) e localizados na cavidade oral(62,8%). No grupo com tentativa curativa, se alcançou uma resposta completa após um tratamento em 80,5% dos pacientes, e no grupo de tentativa paliativa, a taxa de resposta objetiva(completa e parcial) foi de 73,1%(31,2% e 41,9%).Não se reportaram efeitos adversos graves durante ou logo após a EQT e efeitos tardios foram raros. As avaliações de qualidade de vida não mostraram deterioração importante em 12 me-

			ses após EQT.
Percutaneous Electrochemotherapy (ECT) in Primary and Secondary Liver Malignancies: A Systematic Review	Granata V <i>et al</i>	2023	Nesta revisão o objetivo foi analisar artigos descrevendo a EQT no tratamento local de tumores primários e secundários localizados em diferentes localizações e com diferentes histologias. Se demonstrou sua segurança e eficácia em lesões grandes, independente de sua histologia, também obteve melhor desempenho comparado a técnicas de ablação térmica em lesões > 6 cm e pode ser usado de forma segura para o tratamento de lesões distantes, próximas ou adjacentes a estruturas vitais. Além de preservar vasos e ductos biliares, ser replicável e poder ser realizada entre ciclos de EQT.
Electrochemotherapy in Vulvar Cancer and Cisplatin Combined with Electroporation. Systematic Review and In Vitro Studies	Perrone AM <i>et al</i> .	2021	No cenário paliativo, o uso da EQT com Bleomicina demonstrou-se efetivo e seguro em tumores vulvares, havendo alívio dos sintomas, controle local da neoplasia e boa adequação à toxicidade.
Electrochemotherapy vs radiotherapy in the treatment of primary cutaneous malignancies or cutaneous metastases from primary solid organ malignancies: A systematic review and narrative synthesis	McMillan AT <i>et al</i>	2023	Esta revisão buscou comparar a EQT com a radioterapia, porém, não alcançou seu objetivo primário devido à falta de estudos na área. Mesmo assim, trouxe a visão da EQT como uma terapia com custo mais acessível e ressaltou a necessidade de mais pesquisas no tópico.
Electrochemotherapy of Melanoma Cutaneous Metastases in Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of	Milicevic S <i>et al</i>	2023	Nesta revisão, se encontrou que a EQT pode ser segura e eficaz para receptores de transplante de órgãos, além de repetidas EQT aumentarem a ativação do sistema imune e indu-

Preclinical and Clinical Studies			zir provavelmente efeitos da imunidade treinada.
Electrochemotherapy in Kaposi sarcoma: A systematic review	Ferioli M <i>et al</i>	2021	O objetivo desta revisão sistemática foi analisar as evidências disponíveis no uso da EQT no tratamento das lesões cutâneas do SK, se analisaram resposta tumoral, controle local e toxicidade. Nos 3 estudos incluídos, a taxa de resposta completa foi de 65 a 100% e a taxa de resposta geral foi de 100%, o tratamento foi bem tolerado com toxicidade leve e transitória. Apesar disso, mais estudos são necessários para a análise do controle da doença a longo prazo e para comparar EQT com outras terapias locais utilizadas para SK.
Combination of Electrochemotherapy with Radiotherapy: A Comprehensive, Systematic, PRISMA-Compliant Review of Efficacy and Potential Radiosensitizing Effects in Tumor Control	Ferioli M <i>et al</i>	2023	Nesta revisão, se incluíram 10 estudos abrangendo experimentos in vitro e in vivo, se trataram com EQT e em combinação de EQT com Radio-terapia tumores de diferentes tipos. A combinação de EQT com RT demonstrou resposta superior a outras terapias e combinações, porém se faz necessário evidenciar um efeito específico de radiosensibilização e EQT.
Electrochemotherapy of skin metastases from breast cancer: a systematic review	Ferioli M <i>et al</i>	2020	Ao buscar a efetividade do uso da EQT em metástases cutâneas de tumores de mama, esta revisão demonstrou uma alta taxa de resposta geral por lesão (87%), com a menor taxa de resposta completa, dentre os 11 estudos analisados, sendo de 33%. Neste último estudo foi feito uso da Cisplatina. Conclui afirmando que a EQT pode ser utilizada

			após falhas terapêuticas de outras metodologias.
Electrochemotherapy with intravenous bleomycin for patients with cutaneous malignancies, across tumour histology: a systematic review	Bastrup FA <i>et al</i>	2022	Foram analisados os resultados de pacientes com tumores de pele de diferentes histologias, tratados com EQT com bleomicina intravenosa. Relata uma taxa de resposta objetiva de 81,5% para a dose habitual e uma taxa de 85,5% para uma dose reduzida. Sugere que o uso de doses mais baixas de bleomicina seria equivalente.
Impact of electrochemotherapy in metastatic cutaneous melanoma: a contemporary systematic review and meta-analysis	Petrelli F <i>et al</i>	2022	Em uma revisão e meta-análise de 27 estudos em 1161 indivíduos e 5308 tumores, que passaram por EQT- bleomicina, como resultados se encontrou que não houve diferença significativa entre via de administração de bleomicina entre intravenosa e intratumoral, sendo ambas de alta resposta terapêutica; a taxa de controle local de 1 ano variou entre 54 a 89%;. Não se encontrou toxicidade relevante. A literatura atual apresenta variações significativas nos relatórios.
Use of electrochemotherapy in women with vulvar cancer to improve quality-of-life in the palliative setting: a meta-analysis	Tranoulis A <i>et al</i>	2020	Em mulheres com câncer vulvar de diversas histologias, é relatada uma taxa de resposta objetiva de 73,2 a 80,9%. Com taxa de resposta completa de 48,7% e taxa de resposta parcial de 30,2%. Eles não relatam efeitos adversos graves.
Treatment benefit of electrochemotherapy for superficial squamous cell carcinoma: a systematic review and single-	Wu Z <i>et al</i>	2024	Esta revisão, contendo 162 pacientes, demonstrou uma taxa de resposta completa de 67%, com 20% de resposta parcial ao uso da EQT em Carcinomas de Células Escamo-

arm meta-analysis			sas superficiais. Os resultados foram mais encorajadores em se tratando de tumores primários e de até 3 cm.
A Systematic Review about Imaging and Histopathological Findings for Detecting and Evaluating Electroporation Based Treatments Response	Granata V <i>et al</i>	2021	Ao analisar a resposta ao uso da EQT, esta revisão demonstrou que as áreas tratadas evoluem com necrose e tornam-se fibróticas e sugeriu que o tamanho da lesão não poderia ser um meio de detecção de resposta. Além disso, ao demonstrar a presença de apoptose e diminuição de tecidos vitais, concluiu que o uso de ultrassonografia, ressonância magnética, PET-CT e tomografia computadorizada seriam as melhores maneiras para avaliar a resposta tumoral ao tratamento.
Assessment of Ablation Therapy in Pancreatic Cancer: The Radiologist's Challenge	Granata V <i>et al</i>	2020	Os autores analisaram 36 artigos, que incluíam 18 sobre Ablação por Radiofrequência (RFA), 3 sobre Ablação por Micro-ondas (MWA), 11 sobre Eletroporação Irreversível (IRE) e 4 sobre EQT. Se encontrou que a sobrevida global teve valor médio de 23 meses na RFA, 24.9 meses na IRE e 11.5 meses na ECT; o valor médio de complicações maiores foi de 1,9% na RFA, de 8,5% na MWA, valor de 1,5% na IRE e de 0% na EQT; o valor médio de complicações menores foram de 20,2% na RFA, de 8,6% na MWA, 15% na abordagem aberta e 29% na abordagem percutânea na IRE, e 23,1% na EQT; o valor médio das taxas de mortalidade foram 0,7% na RFA, valor de 2% na IRE, 4,2% na EQT, não se reportaram dados na MWA.

Efficacy and tolerability of intralesional bleomycin in dermatology: A systematic review	Bik L <i>et al</i>	2020	Os autores avaliaram os resultados de estudos de EQT realizados para tratamento de verrugas comuns, câncer de pele não melanoma, metástases cutâneas, cicatrizes queloides e hipertróficas e hemangioma. Foi utilizada bleomicina intralesional. Os resultados mostram altas taxas de resposta, com os seguintes eventos adversos locais: eritema, escurecimento, formação de escara e ulceração superficial. Nenhum dos estudos relatou eventos adversos sistêmicos. A revisão sugere que a bleomicina intralesional é um tratamento bem-sucedido e bem tolerado para verrugas recalcitrantes.
--	--------------------	------	---

Fonte: Autoria própria.

CARCINOMA BASOCELULAR

O carcinoma basocelular é o tipo de tumor mais comum em humanos. Embora seja um tumor cuja taxa de metástase é muito baixa e uma excelente resposta geralmente pode ser alcançada com cirurgia. Porém, quando o tumor está localizado em determinadas regiões, a cirurgia torna-se muito difícil ou é rejeitada pelo paciente devido aos defeitos estéticos causados. Outras vezes, há um alto índice de recorrências que dificultam cada vez mais o tratamento. Nestes casos, a EQT é uma opção terapêutica que proporciona excelentes resultados. Normalmente, uma única sessão de tratamento é necessária para obter resposta. Um aspecto interessante é que não contraindica outros procedimentos, podendo ser realizado sem problemas em cicatrizes cirúrgicas ou em terra previamente irradiada. Em uma revisão sistemática, Hendel *et al.* (2021) relataram taxa de resposta de 92% em 2 meses, que aumentou para 100%

após uma segunda sessão, apresentando baixo risco de recorrência.

Uma das maiores revisões conduzidas incluiu 55 estudos e mais de 3700 pacientes, com qualquer neoplasia cutânea. Reunindo publicações entre 1993 e 2021, calculou-se uma taxa de resposta geral média de 81%. Além disso, também foram demonstradas maiores taxas de resposta geral em tumores mais vascularizados como o Sarcoma de Kaposi e o Carcinoma Basocelular, com 98% e 96%, respectivamente. Esta revisão também trouxe dados de poucos estudos que utilizaram doses reduzidas de Bleomicina, e que alcançaram resultados similares, com taxas de resposta geral de mais de 85% (BASTRUP *et al.*, 2022).

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Dentre os tumores letais mais prevalentes mundialmente, neoplasias de cabeça e pescoço encontram-se em 8º lugar, representando uma entidade extremamente significativa no mundo oncológico. Strojan *et al.* (2021) reuniram as

evidências do uso da ECT em tumores de pele e mucosos de cabeça e pescoço entre 1998 e 2020, a maioria dos quais tratavam-se de carcinoma de células escamosas (79,3%). 4 semanas após o tratamento, os pacientes foram avaliados. Em cenários curativos, mais de 80% dos casos foram reportados com resposta completa e em cenários paliativos, 30% dos pacientes apresentaram-se com resposta completa, com mais de 60% estando em estágios de resposta parcial ou de doença estável (STROJAN *et al.*, 2021).

Estudos *in vitro* conduzidos por Perrone *et al* avaliaram a viabilidade celular em dois tipos de células, uma sensível e uma resistente à Cisplatina. Os resultados apresentaram diminuição significativa após a associação da Cisplatina com a EQT, em detrimento do uso da Cisplatina isoladamente em ambas as populações. O mesmo grupo também conduziu uma revisão para avaliar a EQT em cenários paliativos, havendo respostas variando entre 40% e 100% e sendo necessário o retratamento em casos sem resposta completa na maioria das aplicações (PERRONE *et al.*, 2021).

Em uma metanálise envolvendo 4 estudos de 104 pacientes com câncer de vulva, sendo 96% destes carcinomas de células escamosas, 49% dos casos obtiveram resposta completa e 30% de resposta parcial e 9% com doença progressiva. Apesar da média de idade variar entre 68 e 85 anos, não foram relatados efeitos colaterais severos ou sistêmicos, apenas respostas locais de eritema, edema e algesia, com boa resposta à sintomáticos e resolução em até 3 dias do procedimento (TRANOULIS *et al.*, 2019).

Uma das revisões mais recentes que encontramos foi publicada por Wu *et al.* (2024). Contendo 162 pacientes, foi visto uma taxa de resposta completa em 67% dos casos, além de 20% de casos evoluindo com resposta parcial.

Considerando tumores de até 3 cm e aqueles primários, 90-100% dos pacientes evoluíram com algum tipo de resposta favorável (WU *et al.*, 2024).

A **Figura 3.2**, abaixo, mostra um paciente com carcinoma espinocelular tratado com EQT pelo nosso grupo de pesquisa.

Figura 3.2 Paciente com carcinoma espinocelular tratado com EQT.



Legenda: À esquerda, paciente com Carcinoma Espinocelular no lábio superior que recidivou após cirurgia convencional, Paciente recusou nova cirurgia devido aos efeitos estéticos e funcionais negativos que resultaram em ampla ressecção do lábio superior. À direita, mesmo paciente, 2 meses após sessão única de EQT. Tumor apresentou resposta completa.

Fonte: Arquivo pessoal dos autores.

MELANOMA

O uso da EQT para o tratamento do melanoma vem se tornando uma opção interessante. Num estudo de revisão e meta-análise realizado por Petrelli, eles relataram uma taxa de controle de 1 ano entre 54 e 89%. Nenhuma toxicidade relevante devido ao tratamento é relatada. Além disso, observam que a via de administração da bleomicina não apresenta diferenças significativas em termos de resposta (PETRELLI *et al.*, 2022).

Além disso, foi relatada uma associação positiva na combinação de EQT com pembrolizumab, mostrando maiores taxas de resposta e maior sobrevida global (CAMPANA *et al.*,

2021). Sessões repetidas de EQT parecem estimular a imunidade inata, favorecendo um tipo de resposta antitumoral em indivíduos imunossuprimidos (MILICEVIC *et al.*, 2023). Somado ao fato de o tratamento de múltiplas metástases em trânsito ser relativamente simples e rápido, esta terapia posiciona-se como uma opção atraente para pacientes que não respondem bem aos esquemas de tratamento habituais.

Buscando entender a eficácia e tolerabilidade do uso da Bleomicina intralesional em lesões dermatológicas, Bik *et al.* (2020) reuniram mais de 20 estudos. No entanto, nem todos os estudos tratavam do uso da ECT em cenários neoplásicos e houve uma alta taxa de vieses nos artigos reunidos. Devido a isso, foi concluído não haver evidências suficientes para a recomendação, porém, sugere-se que o uso deste tratamento para verrugas recalcitrantes é eficaz e seguro (BIK *et al.*, 2020).

TRATAMENTO EM ÓRGÃOS INTERNOS

O uso da EQT para o tratamento de órgãos internos apresenta diversas vantagens e desvantagens. Do lado das desvantagens, eletrodos convencionais não são usados para acessar tumores, mas diferentes agulhas são posicionadas de forma independente. Para saber a posição exata das agulhas, devem ser realizadas simulações computacionais do campo elétrico na tomografia ou ressonância magnética do paciente. É, então, possível utilizar máscaras, que ficam apoiadas no paciente, para a inserção paralela das agulhas, exatamente no local desejado. Além disso, são necessários eletroporadores de alta potência para fornecer um campo elétrico adequado. Tudo isto aumenta consideravelmente a complexidade do procedimento. Do lado das vantagens, permite tratar tumores muito próximos de estruturas importantes sem danificá-las, uma vez que a EQT respeita os tecidos saudáveis. Como não há danos térmicos, a área de tratamento fica limitada à região entre as

agulhas, para que você possa ser bem preciso com o que deseja tratar. Por fim, o fenômeno do bloqueio vascular, que produz a contração de vasos de pequeno e médio calibre após a aplicação do campo elétrico, evita o sangramento.

Um dos artigos resultantes tratava do uso da ECT em tumores que acometiam o fígado, tanto primariamente quanto de forma metastática. Pacientes com trombose venosa portal secundária a Hepatocarcinoma em acompanhamento pós-ECT não demonstraram realçamento trombótico em ultrassonografia e, após biópsia, foi constatada apoptose e necrose de células tumorais em todos os casos. Em contextos metastáticos, foi reportado o uso de ECT com 85% de resposta completa e 15% de resposta parcial em pacientes com tumores colorretais primários. Além disso, dentre 5 casos de Colangiocarcinoma Perihilar não ressecáveis, 60% obtiveram resposta completa após ECT, que foi demonstrado ser um método seguro e plausível nesta gama de pacientes (GRANATA *et al.*, 2023).

O uso da EQT para tratamento de tumores pancreáticos foi comparado com ablação por radiofrequência, ablação por micro-ondas e eletroporação irreversível em um estudo de revisão de Granata *et al.* Os autores analisaram 36 artigos, que incluíam 18 sobre Ablação por Radiofrequência, 3 sobre Ablação por Micro-ondas, 11 sobre Eletroporação Irreversível e 4 sobre EQT. A sobrevida global média foi menor no grupo tratado com EQT. No entanto, a taxa de complicações com esta última foi de 0%, enquanto nas outras terapias foram relatadas taxas de 1,9% para Ablação por Radiofrequência, de 8,5% para Ablação por Micro-ondas e de 1,5% para Eletroporação Irreversível. O valor médio de complicações menores foi de 20,2% na Ablação por Radiofrequência, de 8,6% na Ablação por Micro-ondas, 15% na abordagem aberta e 29% na abordagem percu-

tânea na Eletroporação Irreversível, e 23,1% na EQT. O valor médio das taxas de mortalidade foram 0,7% na Ablação por Radiofrequência, valor de 2% na IRE, 4,2% na EQT, não se reportaram dados na Ablação por Micro-ondas. A avaliação da eficácia das terapias ablativas é difícil por meio dos critérios dos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), que não são adequados para avaliar a resposta ao tratamento, considerando que estão relacionados à técnica utilizada, ao momento da reavaliação e ao procedimento de imagem sendo usado para avaliar a eficácia. Também é muito difícil comparar a taxa de sobrevida dos pacientes entre diferentes estudos, devido às diferenças que existem entre os grupos de pacientes (GRANATA *et al.*, 2020).

OUTROS TUMORES

O Sarcoma de Kaposi é uma neoplasia que cursa com quadro clínico cutâneo, e, após análise de estudos prospectivos e de Fase 2, 65-100% dos pacientes tiveram resposta completa da lesão, sem relatos de doença estável ou progressiva e com taxas de resposta completa após a primeira sessão variando de 61% a 89%. No entanto, deve-se ressaltar que alguns estudos utilizaram o critério RECIST e outros seguiram as recomendações da Organização Mundial de Saúde. Um dos estudos realizou um seguimento por 2 anos, alcançando controle local de 76%, com 74% de taxa de sobrevida (FERIOLI *et al.*, 2021a).

METÁSTASES

O uso da EQT em tumores metastáticos também foi relatado. Em uma revisão conduzida em agosto de 2023, Bocchi e colaboradores estudaram o efeito da EQT em tumores com sítio primário extra-ósseo e metástases esqueléticas. A média de sessões feita foi de 1,07 e a maioria dos pacientes se apresentou com doença estável (55%), seguidos de 26% com respos-

ta parcial, 12% com resposta completa e 6% com doença progressiva (BOCCHI *et al.*, 2023).

Além de metástases ósseas, um dos estudos, conduzido por Ferioli revisou a EQT em mais de 500 pacientes com metástases de pele originárias de Melanomas malignos primários. A análise demonstrou taxas de resposta completa entre 15% e 50% por paciente. Para mais, 3 dos 16 estudos compararam a taxa de resposta entre pacientes que utilizaram EQT e pacientes que fizeram uso de quimioterapia isolada com Bleomicina ou Cisplatina, e todos demonstraram uma taxa maior de resposta completa naqueles que utilizaram a técnica. Em termos de toxicidade do tratamento, o estudo demonstrou que até 92% dos pacientes evoluem com queixa de dor local e menos da metade (42%) com eritema (FERIOLI *et al.*, 2022).

O mesmo autor também conduziu um estudo para avaliar a EQT em situações metastáticas cutâneas de tumores mamários primários, que podem ocorrer em até 30% dos pacientes. Dentre mais de 400 casos, houve 62% de resposta completa por lesão e com poucos relatos de toxicidade, todos manejáveis e leves. Além disso, 2 estudos analisados acompanharam os pacientes por pelo menos 3 anos, demonstrando uma sobrevivência ausente de progressão local acima de 80% (FERIOLI *et al.*, 2021b).

EQT VERSUS OUTRAS TERAPÊUTICAS

É difícil comparar a EQT com outras terapias, pois atualmente é utilizada como terapia de última linha ou como terapia de resgate. É interessante ressaltar que esta terapêutica não invalida outras formas de tratamento, podendo ser utilizada de forma neoadjuvante, adjuvante ou concomitante. É especialmente interessante quando outras terapias falharam, pois após a EQT o cenário imunológico do tumor muda. Isso permite que terapias que não responderam

anteriormente respondam em uma segunda tentativa após a EQT.

McMillan *et al.* (2021) realizaram uma revisão que buscava comparar a EQT com a radioterapia em pacientes com tumores malignos cutâneos ou metástases cutâneas de sítios primários sólidos. No entanto, apesar da busca ter compreendido vários tipos de estudos, apenas 2 artigos foram incluídos na revisão, ambos tendo sido relatados com alto risco de viés e poucos pacientes (MCMILLAN *et al.*, 2021). Portanto, conclui-se que este estudo não pôde efetivamente alcançar seu objetivo primário.

EQT COMO UMA TERAPÊUTICA ADJUVANTE

Um dos estudos encontrados comparou a adjuvância da EQT com a radioterapia *in vitro* e *in vivo*. Em pesquisas *in vitro*, demonstrou-se que, com a combinação destes métodos, foi necessária uma concentração 60 vezes menor de drogas para diminuir em 50% a população celular quando comparado ao uso isolado de quimioterapia. Este resultado é extremamente promissor, especialmente considerando os potenciais efeitos adversos e toxicidades de cada tratamento, que são, muitas vezes, dose-dependente. Comparativamente, investigações *in vivo* demonstraram, além da necessidade de doses menores, que o retardo no crescimento tumoral, em dias, após a terapêutica combinada foi superior à outras metodologias. Ademais, um dos estudos incluídos nesta revisão demonstrou que o volume tumoral diminuiu, em média, 50% após a aplicação de EQT + radioterapia quando comparado ao grupo controle (FERIOLI *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

A coleta e análise dos estudos supracitados permitem algumas conclusões. Primeiramente, quanto à segurança da utilização da EQT, é inegável que se trata de uma metodologia que

não demonstra graves efeitos adversos, tendo em vista que a literatura disponível atualmente evidenciou que as reações colaterais decorrentes desta terapêutica limitam-se ao local da aplicação e à manifestações como dor, eritema e edema, nenhuma das quais afetou a qualidade de vida dos pacientes, sendo manejáveis com sintomáticos e resolvidas em questões de poucos dias.

Também é possível ver que a EQT é um tratamento que, apesar de ter estudos que datam do final do século XX, está em constante evolução e experimentação, visto sua ampla aplicabilidade em diversos cenários oncológicos, como reunido acima. Considerando os resultados e o conhecimento disponível com relação à técnica da EQT, observa-se uma excelente resposta tumoral em neoplasias hipervascularizadas, tendo como grandes exemplos o Sarcoma de Kaposi e o Carcinoma Basocelular. No entanto, em se tratando de outros tipos tumorais, também há relatos de resultados promissores, especialmente em casos de neoplasias com acometimento da pele.

Com base nas evidências mais atuais, tem-se que a EQT é uma excelente terapia oncológica em cenários de última linha, após falhas terapêuticas de métodos consolidados. Mesmo assim, isto não significa que não possa ser utilizada em adjuvância, neoadjuvância ou concomitantemente a outros estudos.

Para que isso se torne uma realidade, mais estudos são necessários, nos mais diversos cenários, com relação à aplicabilidade da EQT além de uma última opção. Todavia, por se tratar de um tipo de terapia ainda não difundida no Brasil, propõe-se a incorporação da EQT nas diretrizes brasileiras, com base no que há existente na literatura, iniciando-se como última linha de tratamento e podendo, a depender de estudos necessários subsequentes, ser utilizada de outra maneira.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BASTRUP, Freya A.; VISSING, Mille; GEHL, Julie. Electrochemotherapy with intravenous bleomycin for patients with cutaneous malignancies, across tumour histology: A systematic review. *Acta Oncologica*, v. 61, n. 9, p. 1093-1104, 2022. DOI:10.1080/0284186X.2022.2110385
- BELEHRADEK, Michel *et al.* Electrochemotherapy, a new antitumor treatment. First clinical phase I-II trial. *Cancer (An Interdisciplinary Journal of the American Cancer Society)*, v. 72, n. 12, p. 3694-3700, 1993. DOI:10.1002/1097-0142(19931215)72:12<3694::AID-CNCR2820721222>3.0.CO;2-2
- BIK, Liora *et al.* Efficacy and tolerability of intralesional bleomycin in dermatology: a systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 83, n. 3, p. 888-903, 2020. DOI:10.1016/j.jaad.2020.02.018
- BOCCHI, Maria Beatrice *et al.* Electrochemotherapy in the Treatment of Bone Metastases: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 19, p. 6150, 2023. DOI:10.3390/jcm12196150
- CANCER RESEARCH UK. Bleomycin. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/drugs/bleomycin>>. Acesso em: 28 maio. 2024.
- CAMPANA, Luca G. *et al.* Combination of pembrolizumab with electrochemotherapy in cutaneous metastases from melanoma: a comparative retrospective study from the InspECT and Slovenian Cancer Registry. *Cancers*, v. 13, n. 17, p. 4289, 2021. DOI:10.3390/cancers13174289
- CHOROMAŃSKA, Anna; SZWEDOWICZ, Urszula. Electrochemotherapy of melanoma: What we know and what is unexplored?. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, v. 32, n. 1, p. 5-8, 2023. DOI:10.17219/acem/158076
- FERIOLI, Martina *et al.* Combination of Electrochemotherapy with Radiotherapy: A Comprehensive, Systematic, PRISMA-Compliant Review of Efficacy and Potential Radiosensitizing Effects in Tumor Control. *Current Oncology*, v. 30, n. 11, p. 9895-9905, 2023. DOI:10.3390/curroncol30110719
- FERIOLI, Martina *et al.* Electrochemotherapy in Kaposi sarcoma: a systematic review. *Molecular and Clinical Oncology*, v. 14, n. 4, p. 1-1, 2021. DOI:10.3892/mco.2021.2226
- FERIOLI, Martina *et al.* Electrochemotherapy of skin metastases from breast cancer: a systematic review. *Clinical & Experimental Metastasis*, v. 38, p. 1-10, 2021. DOI:10.1007/s10585-020-10063-x
- FERIOLI, Martina *et al.* Electrochemotherapy of skin metastases from malignant melanoma: A PRISMA-compliant systematic review. *Clinical & Experimental Metastasis*, v. 39, n. 5, p. 743-755, 2022. DOI:10.1007/s10585-022-10180-9
- GEHL, Julie *et al.* Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncologica*, v. 57, n. 7, p. 874-882, 2018. DOI:10.1080/0284186X.2018.1454602
- GRANATA, Vincenza *et al.* A systematic review about imaging and histopathological findings for detecting and evaluating electroporation based treatments response. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 11, p. 5592, 2021. DOI:10.3390/ijerph18115592
- GRANATA, Vincenza *et al.* Assessment of ablation therapy in pancreatic cancer: the radiologist's challenge. *Frontiers in Oncology*, v. 10, p. 560952, 2020. DOI:10.3389/fonc.2020.560952
- Percutaneous electrochemotherapy (ECT) in primary and secondary liver malignancies: a systematic review. *Diagnostics*, v. 13, n. 2, p. 209, 2023. DOI:10.3390/diagnostics13020209
- HENDEL, K. *et al.* Electrochemotherapy with bleomycin for basal cell carcinomas: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 35, n. 11, p. 2208-2215, 2021. DOI:10.1111/jdv.17492
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Electrochemotherapy for metastases in the skin from tumours of non-skin origin and melanoma. 2013. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg446/resources/electrochemotherapy-for-metastases-in-the-skin-from-tumours-of-nonskin-origin-and-melanoma-pdf-1899869753369797>>. Acesso em: 15 mai. 2024
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Electrochemotherapy for primary basal cell carcinoma and primary squamous cell carcinoma. 2014. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg478/resources/electrochemotherapy-for-primary-basal-cell-carcinoma-and-primary-squamous-cell-carcinoma-pdf-1899869938127557>>. Acesso em: 15 mai. 2024
- MAGLIETTI, Felipe *et al.* Electroporation as the immunotherapy strategy for cancer in veterinary medicine: State of the art in Latin America. *Vaccines*, v. 8, n. 3, p. 537, 2020. DOI:10.3390/vaccines8030537

- MAGLIETTI, Felipe Horacio *et al.* Electrochemotherapy, a new therapy for patients with skin cancer in Latin America: literature review. *O Mundo da Saúde*, v. 48, 2024. DOI:10.15343/0104-7809.202448e15462023P
- MARTY, Michel *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. *European Journal of Cancer Supplements*, v. 4, n. 11, p. 3-13, 2006. DOI:10.1016/j.ejcsup.2006.08.002
- MCMILLAN, Angus Torry *et al.* Electrochemotherapy vs radiotherapy in the treatment of primary cutaneous malignancies or cutaneous metastases from primary solid organ malignancies: A systematic review and narrative synthesis. *Plos one*, v. 18, n. 7, p. e0288251, 2023. DOI:10.1371/journal.pone.0288251
- MILICEVIC, Sara *et al.* Electrochemotherapy of melanoma cutaneous metastases in organ transplant recipients: a systematic review of preclinical and clinical studies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 9, p. 8335, 2023. DOI:10.3390/ijms24098335
- MIKLAVČIČ, Damijan *et al.* Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. *Biomedical engineering online*, v. 13, p. 1-20, 2014. DOI:10.1186/1475-925X-13-29
- ORLOWSKI, Stéphane *et al.* Transient electroporomeabilization of cells in culture: increase of the cytotoxicity of anti-cancer drugs. *Biochemical pharmacology*, v. 37, n. 24, p. 4727-4733, 1988. DOI:10.1016/0006-2952(88)90344-9
- PERRONE, Anna Myriam *et al.* Electrochemotherapy in vulvar cancer and cisplatin combined with electroporation. systematic review and in vitro studies. *Cancers*, v. 13, n. 9, p. 1993, 2021. DOI:10.3390/cancers13091993
- PETRELLI, Fausto *et al.* Impact of electrochemotherapy in metastatic cutaneous melanoma: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica*, v. 61, n. 5, p. 533-544, 2022. DOI:10.1080/0284186X.2021.2006776
- PROBST, Ute *et al.* Electrochemotherapy as a new modality in interventional oncology: a review. *Technology in cancer research & treatment*, v. 17, p. 1533033818785329, 2018. DOI:10.1177/1533033818785329
- STROJAN, Primož *et al.* Electrochemotherapy in mucosal cancer of the head and neck: a systematic review. *Cancers*, v. 13, n. 6, p. 1254, 2021. DOI:10.3390/cancers13061254
- TRANOULIS, Anastasios *et al.* Use of electrochemotherapy in women with vulvar cancer to improve quality-of-life in the palliative setting: a meta-analysis. *International Journal of Gynecologic Cancer*, v. 30, n. 1, 2020. DOI:10.1136/ijgc-2019-000868
- WU, Zhuoxia *et al.* Treatment benefit of electrochemotherapy for superficial squamous cell carcinoma: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Clinical and Translational Oncology*, p. 1-10, 2024. DOI:10.1007/s12094-024-03522-4