

الکتروکموترابی در درمان تومورها

دکتر علی اصیلان^۱، دکتر ایمان مؤمنی^۲، دکتر اکرم بصیری^۲

مقاله مروری

چکیده

الکتروکموترابی شامل انجام کموترابی و به دنبال آن Electroporation یعنی استفاده‌ی موضعی از پالس الکتریکی در اطراف تومور به منظور افزایش ورود داروی کموترابی به درون سلول توموری می‌باشد. روش Electroporation برای افزایش جذب داروها فقط در مورد داروهایی که انتقال آن‌ها توسط غشای پلاسمایی ممانعت می‌شود، کاربرد دارد. در بین این نوع داروها، فقط بلئومایسین و سیس‌پلاتین بررسی بیشتری شده‌اند و مراحل تست‌های پره‌کلینیکال و کارآزمایی‌های بالینی بر روی آن‌ها انجام شده است. در مطالعات In vitro به دنبال استفاده از پالس الکتریکی افزایش سیتوتوکسیستی این داروها ذکر شده است و در مطالعات In vivo هم Electroporation تومور بعد از کموترابی (موضعی یا سیستمیک) یا به اصطلاح الکتروکموترابی یک درمان آنتی‌توموری مؤثر است. در مطالعات دامپزشکی این روش در درمان تومورهای اولیه‌ی حیوانات از جمله گربه، سگ و اسب با موفقیت انجام شده است. در مطالعاتی که در آزمایشگاه روی چند مدل تومور در خارج بدن انجام شده فاکتورهای مؤثر در درمان تعیین شده‌اند و در مطالعات کلینیکی انسانی این روش برای بیماران مبتلا به بدخیمی‌های مختلف که بیماری پیشرفته و ندول‌های توموری قابل دسترس داشتند، با موفقیت همراه بوده است.

واژگان کلیدی: نئوپلاسم، درمان دارویی، Electroporation، الکتروکموترابی، سیستم‌های تحویل دارو، بلئومایسین، سیس‌پلاتین

ارجاع: اصیلان علی، مؤمنی ایمان، بصیری اکرم. الکتروکموترابی در درمان تومورها. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۲۶): ۱۸۹-۱۸۰

مقدمه

اثر شیمی‌درمانی به حداکثر خود می‌رسد. از بین داروهای به شدت سیتوتوکسیک شیمی‌درمانی، غشای سلول از انتقال بعضی از آن‌ها به درون سلول بر اساس ساختمان خاص دارویی که دارند (ساختمان هیدروفیل)، ممانعت به عمل می‌آورد.

در واقع همین داروها هستند که کاندید استفاده از روش Electroporation می‌باشند. الکتروکموترابی در واقع یک روش درمانی موضعی می‌باشد که با وارد کردن پالس الکتریکی به تومور، نفوذپذیری غشای سلولی به داروهای کموترابی را افزایش می‌دهد. در

درمان سرطان بر اساس اهداف و روش عملی به صورت‌های مختلف انجام می‌شود، ولی اغلب درمان به صورت ترکیبی در یک زمان یا به صورت متوالی صورت می‌گیرد. به طور عمده روش‌ها شامل روش‌های تعدیلی، جراحی و رادیاسیون می‌باشد. روش‌های تعدیلی خود به صورت موضعی و سیستمیک (شیمی‌درمانی) انجام می‌شود. اگر داروهای شیمی‌درمانی که هدف آن‌ها ورود به داخل سلول است، به آسانی از غشای سلولی عبور کنند،

۱- استاد، گروه بیماری‌های پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه بیماری‌های پوست، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: momeni_i@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر ایمان مؤمنی

می‌گیرد و عبور آن محدود است (۴).

مطالعات In vivo

این روش با دو داروی ذکر شده در مدل‌های حیوانی مختلف که دارای تومورهای مختلف مانند تومورهای ساب‌کوتائوس، عضلانی، مغزی، کبدی، با انواع سارکوم، کارسینوم، گلیوم و ملانوم بودند، انجام گردید و اثر قابل ملاحظه‌ای در درمان تومورها مشاهده شد (۳-۱). در این مطالعات عوامل مختلفی که اثر ضد توموری این روش را کنترل می‌کنند، شرح داده شد:

الف: داروهای شیمی‌درمانی را می‌توان به روش‌های مختلف از جمله تزریق داخل وریدی یا تزریق ایترا تومورال انجام داد. بهترین زمان برای انجام پالس‌تراپی به تومور زمانی است که غلظت دارو درون تومور به اندازه‌ی مناسب رسیده باشد. بنابراین اگر دارو به صورت داخل وریدی استفاده شود (در مدل‌های حیوانی ۴ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن سیس پلاتین یا ۰/۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن بلئومایسین)، فقط چند دقیقه بعد از تزریق پالس وارد می‌شود؛ اگر دارو به صورت ایترا تومورال تزریق گردد، این زمان کوتاه‌تر شده، هر چه سریع‌تر و در حد یک دقیقه پالس وارد می‌شود (۳-۱).

ب: بهترین اثر ضد توموری این روش زمانی که بافت به خوبی تحت اثر پالس الکتریکی قرار گیرد، به دست می‌آید. به عبارت دیگر، توزیع فیلد الکتریکی در بافت، باید به اندازه‌ی کافی بزرگ باشد. این پارامتر با الکترودهای دستگاه کنترل می‌شود. دو نوع الکتروود وجود دارد: نوع صفحه‌ای (Plate) و نوع سوزنی (Needle) که برای قسمت‌های عمیق‌تر به کار

این روش اگر پالس الکتریکی در زمان حداکثر بودن غلظت خارج سلولی داروها در تومور وارد شود، بهترین نتیجه به دست می‌آید. به این ترتیب با این روش می‌توان انتقال دارو به درون سلول و هدف‌های داخل سلولی را افزایش داد (۲-۱).

داده‌های پره‌کلینیکال

مطالعات *In vitro*: این مطالعات نشان می‌دهند که Electroporation انتقال مؤثر و تسهیل شده‌ای را از غشای پلازما برای مولکول‌های مختلف ایجاد می‌کند و با این روش، سیتوتوکسیسیتی داروها افزایش می‌یابد. این مطالعات بیشتر بر روی داروهایی که نفوذ کمی به سلول دارند نظیر دنوروبیسین، دکسوروبیسین، اتوپوزاید، پاکسی‌تاکسل، اکتینومایسین D، آدریامایسین، میتومایسین C، 5FU، وین‌بلاستین، جم‌سیتابین، سیکلوفسفاماید، کربوپلاتین، سیس‌پلاتین و بلئومایسین انجام شده است. با این روش افزایش توکسیسیتی داروها از ۱/۱ تا چندین هزار برابر افزایش داده شده است، ولی از این داروها فقط دو داروی بلئومایسین و سیس‌پلاتین کاندید استفاده در بیماران مبتلا به سرطان شده‌اند (۳-۱).

داروی بلئومایسین هیدروفیل می‌باشد و انتقال آن به سلول بسیار محدود است، ولی با این روش چندین هزار برابر توکسیسیتی آن افزایش می‌یابد. در حالی که اگر چند صد برابر هم بشود برای کشتن سلول کافی است (۳، ۱). توکسیسیتی سیس‌پلاتین هم که انتقال آن به داخل سلول محدود است، با این روش ۸۰ برابر افزایش می‌یابد. با وجود این که در حالت عادی، انتقال سیس‌پلاتین ۵۰ درصد به صورت غیر فعال و بقیه‌ی آن با مولکول‌های حامل انجام

به صورتی که شروع پاسخ به درمان در مورد تومورهای Solid چه به صورت نسبی و چه به صورت کامل از ۸ روز بعد از درمان قابل مشاهده بود، در حالی که استفاده از این داروها به تنهایی (بدون پالس الکتریکی) تأثیر درمانی اندکی داشت.

مکانیسم عمل

مکانیسم اثر اصلی الکتروکموتراپی، افزایش غلظت دارو در سلول‌های هدف و اتصال آن‌ها به DNA می‌باشد. مقدار این دو دارو با استفاده از این روش ۲ تا ۴ برابر بیشتر از وقتی است که پالس الکتریکی استفاده نشده است (۹).

یکی دیگر از مکانیسم‌های اثر دیگر این روش، کاهش موقت و قابل برگشت جریان خون در قسمت تومورال و متأثر از پالس الکتریکی می‌باشد. برگشت خون در بافت طبیعی سریع‌تر از تومور اتفاق می‌افتد. همین مسأله باعث تجمع دارو در قسمت تومورال می‌گردد. همچنین این مکانیسم باعث کاهش خونریزی می‌شود. از این خاصیت در مورد درمان سرطان‌های هموراژیک هم به خوبی می‌توان بهره‌مند شد (۱۰).

اثر سیتوتوکسیک این روش فقط به سلول‌های توموری محدود نمی‌شود، بلکه روی سلول‌های بافت زمینه‌ای از جمله سلول‌های اندوتلیال عروق هم مؤثر است و باعث تخریب عروق مربوط به تومور می‌شود.

اثر این روش در حیوانات آزمایشگاهی با ایمنی کامل با حیوانات دارای نقص ایمنی متفاوت بود. این مسأله بیانگر این است که پاسخ ایمنی هم ممکن است از جمله مکانیسم‌های مؤثر در این روش باشد (۱۱). با توجه به این که بعد از انجام این روش،

می‌رود. این الکترودها می‌توانند حالت چرخشی داشته باشد و بهتر است کل تومور بین الکترودها قرار گیرد (۵).

ج- اثر ضد تومور پالس وابسته به چندین پارامتر می‌باشد:

اول: آمپلیتود (Amplitude) یا دامنه‌ی پالس

دوم: تعداد پالس

سوم: زمان پالس الکتریکی

چندین مطالعه که الکترودهای صفحه‌ای به کار برده‌اند، دامنه‌ی پالس را بیشتر از ۱۰۰۰ ولت بر سانتی‌متر جهت کنترل تومور ذکر می‌کنند، ولی دامنه‌ی پالس بیشتر از ۱۵۰۰ ولت بر سانتی‌متر باعث تغییرات غیر قابل برگشت و نفوذپذیری دائمی در بافت طبیعی اطراف تومور می‌شود. دامنه‌ی بین ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ ولت بر سانتی‌متر، ایمن است و اکثر مطالعات ۱۳۰۰ ولت بر سانتی‌متر را جهت اثر خوب و بدون عارضه انتخاب کرده‌اند (۵). البته این اعداد برای سایر الکترودها باید محاسبه شود (۶). فرکانس پالس ۱ هرتز یا ۵ کیلوهرتز بوده است. در بیشتر مطالعات حداقل تعداد ۴ تا ۸ پالس در ۱۰۰ میکروثانیه داده شده است (۴ پالس در یک جهت و ۴ پالس عمود بر جهت قبلی) (۷).

بر اساس مطالعه‌ای در ایران (دانشگاه تربیت مدرس تهران) که روی مدل‌های حیوانی انجام شد، نشان داده شد که پالس‌های با فرکانس ۵ کیلوهرتز و ولتاژ پایین بیشتر از پالس‌های با فرکانس ۱ هرتز و ولتاژ بالا مؤثر هستند (۸).

همه‌ی مطالعاتی که در *In vivo* روی مدل‌های حیوانی انجام شد، نتایج قابل ملاحظه‌ای را از این روش با استفاده از دو داروی مورد نظر نشان دادند؛

سارکوئیدها و بیماری‌های توموری اولیه یا متاستاتیک پوست استفاده شده است (۱۴).

الکتروکموتراپی یک روش مؤثر در درمان‌های Cytoreductive می‌باشد. اثر این روش درمانی وابسته به نفوذپذیری همه‌ی سلول‌های موجود در تومور به دارو می‌باشد. از آن جایی که افزایش نفوذپذیری همه‌ی سلول‌های تومور به دارو غیر ممکن است، برای اصلاح این روش و به عبارتی افزایش اثرپذیری این روش می‌توان آن را با سایر روش‌های درمانی Cytoreductive از جمله الکتروژن‌تراپی ترکیب کرد (۱۵).

مطالعات کلینیکی

اولین کاربرد بیومدیكال در درمان سرطان‌ها با استفاده از الکتروکموتراپی در سال ۱۹۸۰ جهت درمان تومورهای جلدی (Cutaneous) و زیر جلدی (Subcutaneous) معرفی شد. اولین مطالعه‌ی کلینیکی که با استفاده از این روش انجام شد، بیانگر اثر درمانی خوب آن در درمان ندول‌های تومورهای پوست و سر و گردن بود (۱۶).

در اولین مطالعات که در مراکز مختلف کلینیکی انجام شد، در مجموع ۲۴۷ بیمار بررسی شدند. ۲۰۲ بیمار با ۶۵۵ ندول توموری تحت درمان با الکتروکموتراپی با بلئومایسین و ۴۵ بیمار با ۳۵۴ ندول توموری تحت درمان الکتروکموتراپی با سیس‌پلاتین قرار گرفتند. این بیماران به طور عمده مبتلا به ملانومای بدخیم، متاستاز به سر و گردن، کارسینوم پستان، سرطان‌های پوستی، سرطان تخمدان، سارکوم کاپوسی و کندروسارکوم بودند. نتایج نشان داد که پاسخ به درمان با الکتروکموتراپی در حدود ۸۰ درصد بود (۱۷-۱۸). این روش برای متاستازهای

آنتی‌ژن‌های توموری زیادی به طور ناگهانی افزایش می‌یابند، این روش می‌تواند سیستم ایمنی را تحت تأثیر قرار دهد. با درمان‌های اضافه‌تری مانند GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)، TNF α (Tumor necrosis factor) و IL2 (Interlukin 2) می‌توان این سیستم را تنظیم کرد (شاید بتوان اثر این روش را افزایش داد). البته این فرضیه نیاز به مطالعه‌ی بیشتر در مدل‌های حیوانی و انسانی دارد (۱۲).

سایر کاربردهای بیومدیكال Electroporation و الکتروکموتراپی در درمان سرطان

در بین داروهای شیمی‌درمانی برخی از داروها، اثر رادیوتراپی را افزایش می‌دهند که در اصطلاح به آن‌ها Radio sensitizing drug گفته می‌شود. از جمله‌ی این داروها می‌توان به سیس‌پلاتین و بلئوماسین اشاره کرد. در واقع با استفاده از روش الکتروکموتراپی می‌توان ابتدا داروهای مورد نظر را درون تومور متمرکز کرد و بعد تومور را تحت رادیوتراپی قرار داد. به عبارتی، بدون این که به سلول‌های اطراف تومور داروی بیشتری وارد شود، شاخص درمانی (Therapeutic index) رادیاسیون را افزایش داد. پاسخ به درمان با این روش ترکیبی در مورد بلئومایسین ۱/۹ برابر و در مورد سیس‌پلاتین ۱/۶ برابر بود (۱۳).

روش الکتروکموتراپی در مطالعات حیوانی با استفاده از این دو دارو به خوبی در درمان‌های تومورهای مختلف مانند آدنوکارسینوم پستان، فیبروسارکوم، تومورهای ماست سل پوستی، همانژیوسارکوم، تومورهای پره‌آنال، نوروفیبروما،

سطحی کاربرد دارد. عمق پالس الکتریکی توسط این نوع الکتروود به نسبت کم می‌باشد. هر چه فاصله‌ی دو Plate بیشتر باشد، عمق پالس الکتریکی بیشتر است و ولتاژ بیشتری نیز بین دو صفحه مورد نیاز می‌باشد.

فرم الکتروود سوزنی (Needle) به دو فرم سیرکولار و موازی در تومور قرار داده و در مورد تومورهای عمقی‌تر استفاده می‌شود. صرف‌نظر از نوع الکتروود، میدان الکتریکی در اطراف الکتروودها و بین آن‌ها بیشترین قدرت و کارایی را دارد، ولی این کارایی و قدرت در خارج از این نواحی به شدت افت می‌کند. در صورتی که اندازه‌ی تومور بزرگ باشد الکتروودها طی چند مرحله جابجا می‌شوند تا تمام تومور تحت درمان قرار گیرد. برای الکتروودهای مختلف آمپلیتودهای متفاوتی توسط کارخانه‌ی سازنده پیشنهاد می‌شود (۲۶).



شکل ۱. دستگاه Cliniporator و الکتروودهای آن

فواید درمانی و استفاده‌ی کلینیکی از این روش

(۱) آسان و مؤثر بودن این روش در درمان یک یا چند ندول توموری با هر نوع هیستولوژی در پوست و زیر جلد (۱۷، ۲).

پوستی ملانوم و سایر تومورها، همچنین برای درمان متاستازهای کبد و متاستازهای استخوان به کار برده شده است (۱۹). با گذر زمان گزارش‌های بیشتری از مفید بودن این روش از جمله در درمان کارسینوم سلول سنگفرشی (Squamous cell carcinoma یا SCC) پیشرفته و یا در مناطق خاص از جمله ناحیه‌ی Umbilical با درگیری غدد لنفاوی منطقه‌ای (۲۰) یا SCC راجعه‌ی اسکالپ (Recurrent scalp SCC) (۲۱) داده شده است.

در یکی از مطالعات صورت گرفته ۵۲ بیمار که دچار متاستازهای پوستی شده بودند، با این روش تحت درمان قرار گرفتند. پاسخ کامل و نسبی (۶۳ و ۱۸ درصد) در مورد متاستازهای کمتر از ۳ سانتی‌متر مشاهده شد، ولی در مورد متاستازهای بیش‌تر از ۳ سانتی‌متر پاسخ کامل و نسبی به ترتیب ۸ و ۲۳ درصد گزارش گردید (۲۲).

در مطالعات کلینیکی مختلف، اثر مفید این روش در سرطان پیشرفته‌ی مرکل (۲۳)، تومورهای Solid در قسمت‌های عمقی (۲۴) و سرطان‌های زبان و دهان که در مرحله‌ی T1 و T2 بودند (۲۵)، گزارش شده است.

بر اساس نتایج ارائه شده، دستگاهی جهت تولید پالس الکتریکی به نام Cliniporator طراحی شد (شکل ۱) که هم اکنون این وسیله به صورت SOP (Standard operating procedures) در دسترس است. این وسیله در مراکز مختلف درمان سرطان بررسی شده و در مراحل بعدی به عنوان یک Standard clinical practice در آمده است. این وسیله دو نوع الکتروود Plate و Needle دارد.

نوع Plate یا صفحه‌ای برای تومورهای پوستی و

جلسه انجام شود و اغلب نتایج درمان در طی همین یک جلسه به دست می‌آید، ولی اگر نیاز بود می‌توان درمان را در مورد ندول‌های جدید یا عود ندول با فاصله‌ی زمانی ۴ تا ۸ هفته تکرار کرد (۱۸).

با این روش اثر زیبایی خوب و بدون اسکار داریم. الکتروکموترابی عارضه‌ی جانبی مربوط به داروهای کموترابی را ندارد؛ چرا که دوز داروها بسیار کم است، ولی از عوارض به کار بردن پالس الکتریکی، انقباض عضلات زیر تومور است که نتیجه‌ی آن به صورت احساس درد می‌باشد. البته این درد شدید و کوتاه است و با قطع پالس، درد هم کم می‌شود. همچنین برای فرکانس ۵ کیلوهرتز احساس ناراحتی (Discomfort) برای بیمار ایجاد می‌گردد. اگر چه این موارد تا حدودی قابل تحمل است، ولی به هر حال می‌توان برای جلوگیری از این عوارض از بی‌حسی موضعی و در مواردی که ندول متعدد است از بیهوشی عمومی هم استفاده کرد.

در درمان تومورهای عمقی برای محافظت از قلب باید پالس با زمان Absolute refractory period هر ضربه‌ی قلبی همگام (Synchronized) شود تا کمترین تداخل پالس الکتریکی با عملکرد قلبی را داشته باشیم. البته در مطالعات اخیر عوارض بیشتر بررسی شده‌اند و نتایج بیانگر این است که تاکنون عارضه‌ی قلبی خاصی مشاهده نشده است. گاهی فاصله‌ی RR در الکتروکاردیوگرافی کاهش می‌یابد که این مورد بیشتر با درمان‌هایی که جهت تومورهای داخلی با روش‌های Electroporation غیر قابل برگشت (Irreversible) انجام شده است، همراه بوده است (۲۹). در جدول ۱، کموترابی سیستمیک با الکتروکموترابی به اختصار مورد مقایسه قرار گرفته است.

(۲) با این روش می‌توان کیفیت زندگی را در بیماران حتی با بیماری‌های پیشرفته بهبود داد (۱۷، ۲).
 (۳) درمان انتخابی برای تومورهای مقاوم به درمان‌های رایج و Conventional است (۲۷، ۱۷، ۲).
 (۴) می‌توان به عنوان درمان نئوادجوانت قبل از درمان‌های Conventional از آن استفاده کرد (۲۸).
 (۵) با این روش می‌توان ارگان و عملکرد مربوط به آن را حفظ کرد، چرا که آسیب بافت اطراف کم است (۲۸)؛ به خصوص این روش برای حفظ اسفنکتر در جراحی ملانوم آنال، کندروسارکوم انگشت و کارسینوم سلول بازال صورت مناسب است.
 (۶) در درمان ندول‌های خونریزی‌دهنده یا دردناک می‌توان از آن استفاده کرد (۲۸).

روش درمان

بلئومایسین هم به صورت داخل وریدی و هم اینتراتومورال و سیس‌پلاتین فقط به صورت اینتراتومورال استفاده می‌شود. دوز اینتراتومورال بلئومایسین ۱۵۰۰۰ واحد بر مترمربع و دوز داخل وریدی آن ۵۰۰ واحد بر مترمربع می‌باشد. دوز سیس‌پلاتین ۱ میلی‌گرم بر سانتی‌متر مکعب است و به حجم تومور بستگی دارد. فاصله‌ی بین زمان استفاده از دارو و پالس الکتریکی در فرم داخل وریدی ۲۸-۸ دقیقه بعد و در فرم اینتراتومورال، هر چه سریع‌تر و بین ۱۰-۱ دقیقه پس از تزریق می‌باشد. پالس با فرکانس ۱ هرتز یا ۵ کیلوهرتز با دوره‌ی زمانی ۱۰۰ میکروثانیه و با ولتاژی در حد ۱۳۰۰-۱۰۰ ولت بر سانتی‌متر می‌باشد. در مجموع از ۸ پالس الکتریکی می‌توان استفاده کرد، ولی اگر نیاز بود می‌توان آن را تکرار نمود. درمان می‌تواند در یک

جدول ۱. مقایسه‌ی الکتروکموترابی و کموترابی سیستمیک

الکتروکموترابی	کموترابی سیستمیک
دارو علاوه بر تجویز سیستمیک می‌تواند به داخل خود توده نیز تزریق شود.	دارو فقط به طور سیستمیک تجویز می‌شود و از جریان خون عمومی به تومور می‌رسد.
پس از تجویز دارو، از پالس الکتریکی به صورت موضعی جهت افزایش نفوذ دارو به سلول استفاده می‌شود.	پس از تجویز داروی کموترابی، اقدام دیگری لازم نیست.
شروع پاسخ به درمان زودتر	شروع پاسخ به درمان دیرتر
در سرطان‌های هموراژیک، خونریزی از تومور در حال درمان کمتر است.	در سرطان‌های هموراژیک، خونریزی از تومور در حال درمان زیادتر است.
سلول‌ها ۱/۳ تا ۱/۹ برابر بیشتر به پرتودرمانی کمکی حساس می‌شوند.	سلول‌ها کمتر به پرتودرمانی کمکی (Adjuvant)، حساس می‌شوند.
حداقل آسیب به سلول‌ها و بافت‌های اطراف با حفظ عملکرد ارگان و بافت همراه، نتیجه‌ی آن زیبایی قابل قبول‌تر و بدون اسکار	احتمال آسیب بیشتر به بافت‌ها و سلول‌های اطراف
عوارض جانبی کمتر از داروی کموترابی به دلیل نیاز به دوز پایین‌تر	عوارض جانبی بیشتر ناشی از داروی کموترابی به دلیل نیاز به دوز بالاتر
گاهی عوارض مربوط به پالس الکتریکی (انقباض عضلانی، آریتمی قلبی و...) دیده می‌شود، ولی این عوارض محدود، قابل تحمل و قابل پیشگیری است.	عوارض مربوط به پالس الکتریکی (انقباض عضلانی، آریتمی قلبی و...) را ندارد.
نفوذ دارو به سلول توموری ۲ تا ۴ برابر بیشتر است.	نفوذ کمتر دارو به سلول‌های توموری
سمیت دارو برای سلول توموری به دلیل اثر الکتروسیسته روی غشای سلول از ۱/۱ تا چندین هزار برابر بیشتر است.	سمیت دارو برای سلول توموری نسبت به الکتروکموترابی کمتر است

می‌گردد این منافذ مدت بیشتری باز بمانند، بدون این که مشکل باز بودن منافذ به صورت دائمی به وجود آید (۳۰).

در کنار روش‌های Electroporation با ایجاد منافذ قابل برگشت، می‌توان به روش‌های دیگری مانند Nano second pulses electric field و IRE (Irreversible electroporation) هم اشاره نمود. این روش‌ها می‌توانند با قدرت و تمرکز بیشتر بر روی سلول‌های هدف و حتی هدف (Target) داخل سلولی، اثرات بیشتر و اختصاصی‌تری را اعمال کنند. به هر حال هنوز سؤال‌های زیادی در مورد مکانسیم عمل روش‌های پالسی وجود دارد و در دو روش اخیر هنوز جهت Efficacy و Safety نیاز به مطالعات بیشتری وجود دارد (۳۱).

تازه‌های الکتروکموترابی

مطالعات اخیر بر روی الکترودهای Endoluminal جهت درمان تومورهای داخلی متمرکز شده‌اند. نتایج مطالعات اخیر بیانگر این مسأله است که اثر عمده‌ی این روش از طریق ایجاد منافذ در غشای سلولی جهت ورود دارو به سلول می‌باشد و اثر تغییرات حرارتی در این تغییرات فیزیولوژی سلول مؤثر نیست. جهت ارتقای این اثر، ماده‌ای به نام ۱۸۸ Poloxamer در طی این فرایند استفاده شده است. این ماده قبل یا بلافاصله بعد از یک پالس الکتریکی در اختیار تومور قرار می‌گیرد و با توجه به داشتن بخش هیدروفیلیک با تغییراتی که در غشای سلول می‌دهد باعث عبور بیشتر مواد از غشا می‌شود. این ماده تعداد منافذ را تغییر نمی‌دهد، ولی باعث

نتیجه گیری

الکتروکموتراپی هم اکنون درمان استاندارد (درمان Palliative) جهت تومورهای مختلف پوست و بافت زیر جلد می باشد. به هر حال این روش با پیشرفت در ابزار و الکترودها، جهت درمان تومورهای جدید، تومورهای بزرگتر و تومورهای داخلی هم قابل استفاده خواهد شد و اندیکاسیون استفاده از این روش، دایره ی

گسترده تری را فرا خواهد گرفت.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از دستیار محترم رشته ی بیماری های پوست دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، سرکار خانم دکتر شادی بهفر به خاطر کمک هایشان در مراحل تنظیم این مقاله، کمال تشکر را دارند.

References

- Mir LM. Therapeutic perspectives of in vivo cell electroporation. *Bioelectrochemistry* 2001; 53(1): 1-10.
- Sersa G. Electrochemotherapy: animal model work review. *Methods Mol Med* 2000; 37: 119-36.
- Gehl J. Electroporation: theory and methods, perspectives for drug delivery, gene therapy and research. *Acta Physiol Scand* 2003; 177(4): 437-47.
- Sersa G, Cemazar M, Miklavcic D. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum(II) in mice. *Cancer Res* 1995; 55(15): 3450-5.
- Miklavcic D, Beravs K, Semrov D, Cemazar M, Demsar F, Sersa G. The importance of electric field distribution for effective in vivo electroporation of tissues. *Biophys J* 1998; 74(5): 2152-8.
- Sel D, Cukjati D, Batiuskaite D, Slivnik T, Mir LM, Miklavcic D. Sequential finite element model of tissue electroporation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2005; 52(5): 816-27.
- Sers G, Cemazar M, Semrov D, Miklavcic D. Changing electrode orientation improves the efficacy of electrochemotherapy of solid tumors in mice. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 1996; 39(1): 61-6.
- Shankayi Z, Firoozabadi SM. Tumor growth inhibited by low-voltage amplitude and 5-kHz frequency electrochemotherapy. *J Membr Biol* 2011; 244(3): 121-8.
- Cemazar M, Miklavcic D, Scancar J, Dolzan V, Golouh R, Sersa G. Increased platinum accumulation in SA-1 tumour cells after in vivo electrochemotherapy with cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 79(9-10): 1386-91.
- Gehl J, Skovsgaard T, Mir LM. Vascular reactions to in vivo electroporation: characterization and consequences for drug and gene delivery. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1569(1-3): 51-8.
- Sersa G, Miklavcic D, Cemazar M, Jr JB, Jarm T, Mir LM. Electrochemotherapy with CDDP on LPB sarcoma: comparison of the anti-tumor effectiveness in immunocompetent and immunodeficient mice. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 1997; 43: 279-83.
- Testori A, Rossi CR, Tosti G. Utility of electrochemotherapy in melanoma treatment. *Curr Opin Oncol* 2012; 24(2): 155-61.
- Kranjc S, Cemazar M, Grosel A, Sentjunc M, Sersa G. Radiosensitising effect of electrochemotherapy with bleomycin in LPB sarcoma cells and tumors in mice. *BMC Cancer* 2005; 5: 115.
- Reinhold U. Electrochemotherapy for primary skin cancer and skin metastasis related to other malignancies. *Anticancer Drugs* 2011; 22(8): 711-8.
- Rols MP. Gene transfer by electrical fields. *Curr Gene Ther* 2010; 10(4): 255.
- Mir LM, Belehradec M, Domenge C, Orłowski S, Poddevin B, Belehradec J, Jr., et al. Electrochemotherapy, a new antitumor treatment: first clinical trial. *C R Acad Sci III* 1991; 313(13): 613-8.
- Gothelf A, Mir LM, Gehl J. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(5): 371-87. [In French].
- Sersa G, Miklavcic D. Electrochemotherapy of tumours. *J Vis Exp* 2008; (22).
- Sersa G, Cemazar M, Snoj M. Electrochemotherapy of solid tumors--preclinical and clinical experience. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011: 728-31.
- Macripo G, Caliendo V, Grassi M, Lista P, Ribero S, Giaccone E, et al. Squamous cell

- carcinoma of the umbilicus: management of an unusual localization. *Tumori* 2011; 97(2): 236-8.
21. Marengo F, Nardo T, Savoia P, Bernengo MG. Effectiveness of electrochemotherapy in treatment of a recurrent squamous cell carcinoma of the scalp. *Eur J Dermatol* 2011; 21(4): 618-9.
 22. Matthiessen LW, Chalmers RL, Sainsbury DC, Veeramani S, Kessell G, Humphreys AC, et al. Management of cutaneous metastases using electrochemotherapy. *Acta Oncol* 2011; 50(5): 621-9.
 23. Curatolo P, Mancini M, Clerico R, Ruggiero A, Frascione P, Di MP, et al. Remission of extensive merkel cell carcinoma after electrochemotherapy. *Arch Dermatol* 2009; 145(4): 494-5.
 24. Miklavcic D, Snoj M, Zupanic A, Kos B, Cemazar M, Kropivnik M, et al. Towards treatment planning and treatment of deep-seated solid tumors by electrochemotherapy. *Biomed Eng Online* 2010; 9: 10.
 25. Landstrom FJ, Nilsson CO, Reizenstein JA, Nordqvist K, Adamsson GB, Lofgren AL. Electroporation therapy for T1 and T2 oral tongue cancer. *Acta Otolaryngol* 2011; 131(6): 660-4.
 26. Sersa G, Cemazar M, Snoj M. Electrochemotherapy of tumours. *Curr Oncol* 2009; 16(2): 34-5.
 27. Richetta AG, Curatolo P, D'Epiro S, Mancini M, Mattozzi C, Giancristoforo S, et al. Efficacy of electrochemotherapy in ulcerated basal cell carcinoma. *Clin Ter* 2011; 162(5): 443-5.
 28. Snoj M, Rudolf Z, Cemazar M, Jancar B, Sersa G. Successful sphincter-saving treatment of anorectal malignant melanoma with electrochemotherapy, local excision and adjuvant brachytherapy. *Anticancer Drugs* 2005; 16(3): 345-8.
 29. Mali B, Jarm T, Corovic S, Paulin-Kosir MS, Cemazar M, Sersa G, et al. The effect of electroporation pulses on functioning of the heart. *Med Biol Eng Comput* 2008; 46(8): 745-57.
 30. Tsoneva I, Jordanov I, Berger AJ, Tomov T, Nikolova B, Mudrov N, et al. Electrodelivery of drugs into cancer cells in the presence of poloxamer 188. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010.
 31. Breton M, Mir LM. Microsecond and nanosecond electric pulses in cancer treatments. *Bioelectromagnetics* 2011.

Treatment of Skin Tumors with Electrochemotherapy

Ali Asilian MD¹, Iman Momeni MD², Akram Basiri MD²

Review Article

Abstract

Electrochemotherapy involves the application of chemotherapy followed by local electrical pulse around the tumor to increase drug delivery into tumor cells. Electroporation is used to increase drug absorbance only for medications whose transport is prevented by plasma membrane. Among all available medicines, bleomycin and cisplatin have been widely studied in pre-clinical and clinical trials. In-vitro observations revealed an increase in cytotoxicity of these drugs after the application of electrical pulses. In-vivo studies have suggested tumor electroporation after local or systemic chemotherapy therapy (electrochemotherapy) as an effective antitumor treatment. This method has also been successfully used in treating primary tumors of cats, dogs, and horses. Pre-clinical research on several types of tumor has clarified the parameters resulting to the effective, local control of tumors. In human clinical trials, electrochemotherapy has been an efficient method for treating advanced diseases with accessible malignant tumors of various types.

Keywords: Neoplasm, Pharmacotherapy, Electroporation, Electrochemotherapy, Drug delivery system, Bleomycin, Cisplatin

Citation: Asilian A, Momeni I, Basiri A. Treatment of Skin Tumors with Electrochemotherapy. J Isfahan Med Sch 2013; 31(226): 180-9

1- Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Dermatology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Iman Momeni MD, Email: momeni_i@yahoo.com