

**SZUPERFICIÁLISAN ELHELYEZKEDŐ SZOLID TUMOROK
ELEKTROKEMOTERÁPIÁS KEZELÉSE**

DR. KIS ERIKA GABRIELLA



BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS ALLERGOLÓGIAI KLINIKA
SZENT-GYÖRGYI ALBERT ORVOSTUDOMÁNYI KAR
SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

2026. SZEGED

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
1. BEVEZETÉS	5
2. FŐBB VIZSGÁLATI CÉLKITŰZÉSEK	6
2.1. Az ECT-re adott tumorválasz prediktív faktorainak azonosítása.....	6
2.2. Az elektrokemoterápia széles körű implementációjának érdekében a legmegfelelőbb indikációk és eljárási módok meghatározása	6
2.3. Az ECT életminőségre gyakorolt hatásának vizsgálata.....	7
2.4. Az elektrokemoterápia során intravénásan alkalmazott bleomicin farmakokinetikai vizsgálata.....	7
2.5. Az ECT új fejlődési területeinek feltárása és vizsgálata.....	7
3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	8
3.1. A vizsgálatok közös módszertani jellemzői.....	8
3.1.1. Beválogatási és kizárási kritériumok	8
3.1.2. Elektrokemoterápiás kezelés	8
3.1.2.1. Kemoterápiás szer beadása	8
3.1.2.2. Elektromos impulzusok leadása	9
3.1.2.3. Elektródák kiválasztása	9
3.1.2.4. Érzéstelenítés módja	10
3.1.3. A tumorválasz értékelése	10
3.1.4. Mellékhatások és életminőség értékelése	11
4. EREDMÉNYEK.....	13
4.1. Az ECT-re adott tumorválasz prediktív faktorainak meghatározására végzett vizsgálatok	13
4.1.1. Az elektrokemoterápia hatásosságának és a tumorválaszt befolyásoló tényezőknek a vizsgálata különböző szövettípusokban	13
4.1.2. Az elektrokemoterápia hatásosságának, biztonságosságának és prediktív tényezőinek vizsgálata bazálsejtes karcinóma kezelésében.....	14
4.1.3. A bőr laphámsejtes karcinómáján végzett elektrokemoterápiás kezelések hatékonyságának, biztonságosságának és prediktív tényezőinek vizsgálata.....	15
4.1.4. Elektrokemoterápia cutan Kaposi szarkóma kezelésében	17
4.1.5. A 90 éves vagy idősebb felnőttek elektrokemoterápiás kezelésének hatásossága és biztonságossága	17
4.1.6. Az elektrokemoterápia biztonságosságának és hatásosságának vizsgálata a daganat ulcerációjától függően	18
4.1.7. Elektrokemoterápia immunterápiákkal kombinálva	19
4.1.7.1. Kombinált pembrolizumab és elektrokemoterápiás kezelés hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata	19
4.1.7.2. Az elektrokemoterápia és az immunterápia időzítésének vizsgálata kombinált kezelés esetén	20

4.1.8. Multiplex nem melanóma típusú bőrdaganatok elektrokemoterápiás kezelésének vizsgálata immunszupprimált betegekben	21
4.1.9. Az elektrokemoterápia hatásosságának vizsgálata különböző receptorstátuszú emlőrákos betegekben	22
4.2. Az elektrokemoterápia széles körű implementációjának érdekében a legmegfelelőbb indikációk és eljárási módok meghatározása	23
4.2.1. Melanóma malignumban végzett vizsgálatok	23
4.2.1.1. <i>Európai Delphi konszenzus ajánlások kialakítása az ECT indikációjáról, eljárási szempontokról, és minőségi mutatókról melanóma malignumban</i>	23
4.2.1.2. <i>Lentigo maligna, lentigo maligna melanóma és acro-lentiginous melanóma ECT kezelésének vizsgálata</i>	25
4.2.1.3. <i>Végtagi in tranzit melanóma metasztázisok ECT kezelésének vizsgálata</i>	26
4.2.2. Bazálsejtes karcinómában végzett vizsgálatok.....	27
4.2.2.1. <i>Az ECT alkalmazásának hosszú távú hatékonysága és biztonságossága fej-nyaki bazálsejtes karcinóma kezelésében: ötéves követéses vizsgálat</i>	27
4.2.2.2. <i>Periokuláris bazálsejtes karcinóma kezelése elektrokemoterápiával</i>	27
4.2.2.2.1. <i>Elektrokemoterápia a lokálisan előrehaladott vagy recidiváló szemhéj-periokuláris bazálsejtes karcinómák kezelésében</i>	27
4.2.2.2.2. <i>Hosszú távú eredmények vizsgálata a lokálisan előrehaladott vagy recidiváló szemhéj- periokuláris bazálsejtes karcinómák ECT-je után</i>	28
4.2.2.3. <i>Multiplex nem melanóma típusú bőrdaganatok elektrokemoterápiás kezelésének vizsgálata genodermatóziszokban</i>	29
4.2.2.3.1. <i>Gorlin-Goltz szindrómában</i>	29
4.2.2.3.2. <i>Xeroderma Pigmentosumban</i>	30
4.2.3. Elektrokemoterápia előrehaladott cutan angioszarkóma kezelésében	30
4.3. Az elektrokemoterápia életminőségre gyakorolt hatásának vizsgálata	31
4.3.1. <i>Az életminőség változásának vizsgálata elektrokemoterápiát követően különböző szövettípusokban</i>	31
4.3.2. <i>Az életminőség változásainak vizsgálata melanómás betegeknél ECT-t követően</i>	32
4.4. <i>Bleomicin-koncentráció vizsgálata a betegek plazmájában és tumoraiban ECT után</i>	33
4.5. Az elektrokemoterápia új területein végzett vizsgálatok.....	35
4.5.1. <i>Kalcium-elektroporáció</i>	35
4.5.2. <i>Vaszkuláris malformációk kezelése elektrokemoterápiával</i>	36
4.5.3. <i>Mélyen ülő daganatok ECT kezelése</i>	37
5. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK, MEGÁLLAPÍTÁSOK	38
6. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK	40
6.1 <i>Az értekezés alapjául szolgáló, a PhD fokozat elnyerése (2011) után született első- vagy utolsószerzős közlemények</i>	40
6.2. <i>Az értekezés alapjául szolgáló, a PhD fokozat elnyerése (2011) után született nem első- vagy utolsószerzős közlemények</i>	41
7. TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK	42
8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	43

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ECT elektrokemoterápia
InspECT International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy
MM melanóma malignum
BCC bazálsejtes karcinóma
LM lentigo maligna
LMM lentigo maligna melanóma
ALM akrolentiginózus melanóma
cAS cután angioszarkóma
SCC laphámsejtes karcinóma
cSCC cutaneous squamous-cell carcinoma – bőr laphámsejtes karcinóma
KS Kaposi szarkóma
AK aktinikus keratózis
NRS Numeric Rating Scale
CR complete response - teljes remisszió
PR partial response - részleges remisszió
OR objective response -objektív tumorválasz
SD stable disease - stabil betegség
BORR best objective response rate - legjobb objektív tumorválasz arány
BCRR best complete response rate - legjobb teljes remisszió arány
RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
PS performansz státusz
RFS relapse-free survival - relapszus mentes túlélés
LPFS local progression free survival - helyi progressziómentes túlélés
SPFS systemic progression free survival - szisztémás progressziómentes túlélés
OS overall survival - teljes túlélés
DFS disease free survival – betegségmentes túlélés
LDFS local disease free survival - helyi betegségmentes túlélés
ITM in tranzit metasztázis
NICE National Institute for Health and Care Excellence
NLFS new lesion-free survival – új elváltozás mentes túlélés
RRFS regional relapse-free survival – regionális relapszus mentes túlélés
ICI immune checkpoint inhibitor
KA keratoachantóma
EQ-VAS EuroQol Visual Analogue Scale
MID Minimally Important Difference
PRO patient reported outcome – betegek által jelentett eredmény
VAS Visual Analogue Scale - Vizuális Analóg Skála
IT intratumorális
i.v. intravénás
VEG variábilis elektróda geometria

1. BEVEZETÉS

A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus daganatos betegek a modern kezelési modalitások megjelenése ellenére továbbra is jelentős terápiás kihívásokkal néznek szembe.

Munkahelyem, a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika a bőrdaganatos betegek ellátásának egyik vezető központja, az innovatív multidiszciplináris terápia megvalósításának színtere. Az elmúlt 20 évben plasztikai sebészként, az onkoteam tagjaként gyakran szembesültem a multiplex daganatok sebészi kezelési nehézségeivel és számos olyan esettel találkoztam, ahol a hagyományos sebészi megoldások nem hoztak megfelelő eredményt. Munkacsoportunk ezért fontosnak tartotta, hogy olyan új terápiás megoldást találjunk, ami optimális esetben jelentős tumorválaszt eredményez, kíméli a szöveteket, minimálisan okoz hegeseledést, gyors gyógyulást tesz lehetővé és csak enyhe mellékhatásokkal jár. Mivel a melanómás betegek életminőségét jelentősen rontó bőráttétek nagy részénél multimodális kezelések mellett sem tudunk eredményt elérni, 2007-ben vállalkoztunk egy hatásosnak ígérkező módszer, az elektrokemoterápia (ECT) hazai bevezetésére. Kezdeti meggyőző eredményeink után ECT munkacsoportunk folyamatosan, számos daganatsebészettel foglalkozó szakmával bővült, és mára Klinikai Központunk általános sebészetén, fej-nyak sebészetén, szemészetén, fül-orr-gégészetén, gyermeksebészetén, nőgyógyászatán és mellkas sebészetén is sikeresen alkalmazzuk az eljárást.

Munkacsoportunk 2015-ben csatlakozott az International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy (InspECT) szervezethez, melynek keretein belül számos európai centrummal együttműködve végzünk klinikai vizsgálatokat.

Az ECT optimális választás lehet azon onkológiai páciensek számára, akiknél a daganat tüneteket okoz, de a hagyományos kezelések nem vezetnek eredményre vagy nem reagálnak megfelelően a terápiára. Az ECT-t az 1990-es évek végén vezették be Európában a klinikai gyakorlatba, mint lokoregionális eljárást a szolid tumorok kezelésére. Mára már széles körben elterjedt palliatív és kuratív kezelésként is a felszíni rosszindulatú daganatok helyi kontrolljának biztosítására. Az ECT-nek kedvező a mellékhatásprofilja, ami elsősorban a kezelési területet érintő a fájdalom, oedemát, izomösszehúzódásokat, és hyperpigmentációt jelent. A szisztémás mellékhatások enyhék, potenciálisan influenzaszerű tüneteket vagy hányingert észlelhetünk. A súlyos mellékhatások ritkák.

Az ECT kemoterápiás szer és lokalizált elektromos impulzusok szinergikus hatásait használja ki. A kezelés alapja az elektroporáció, vagyis rövid, intenzív elektromos impulzusok alkalmazása egy adott területen. Az elektroporáció lehet reverzibilis vagy irreverzibilis, az

elektromos impulzusok amplitúdója, időzítése és száma alapján. A reverzibilis elektroporáció, melyet az ECT során alkalmazunk, nem okoz sejtpusztulást, de ideiglenesen a sejtmembrán áteresztővé válik olyan molekulák számára, amelyek korábban nem tudtak átjutni rajta. Ezt a jelenséget lehet felhasználni gyógyszerek, DNS vagy RNS sejtekbe történő fokozott bejuttatására. Az ECT során az elektroporációt citotoxikus molekulák bejutásának fokozására használjuk, daganatok kezelésére.

2. FŐBB VIZSGÁLATI CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Az ECT-re adott tumorválasz prediktív faktorainak azonosítása

Kérdéseink:

1. Befolyásolja-e a szövettani típus, a tumor mérete, a kemoterápiás szer beadásának intravénás vagy intratumorális módja, az alkalmazott elektróda lineáris vagy hatszögletű elrendezése, az elektroporációs paraméterek, és a betegek életkora a terápiás választ?
2. A recipiens szövet állapota, mint a korábbi sugárkezelés, vagy a kifehélyesedés hatással van-e a tumorválaszra?
3. Az ECT-vel egy időben alkalmazott szisztémás kezelés, különösen az immunszuppresszió, vagy az immunterápia hogyan befolyásolja a terápiás választ?
4. Összefügg-e az emlőrák bőr metasztatizaisaira adott tumorválasz a daganat hormonális státuszával?

2.2. Az elektrokemoterápia széles körű implementációjának érdekében a legmegfelelőbb indikációk és eljárási módok meghatározása

Kérdéseink:

1. Melyek az ECT optimális indikációs területei MM-ban az elvégzett vizsgálatok és nemzetközi szakértői panel konszenzusa alapján?
2. Anatómiailag érzékeny területen előrehaladott/recidív BCC, vagy LM, LMM és ALM esetén biztosít-e az ECT hatékony, jó funkcionális és esztétikai eredményt?
3. Alkalmas-e az ECT genodermatózisekben, mint Gorlin-Goltz-szindróma és xeroderma pigmentosum, a multiplex hámeredetű daganatok kezelésére?
4. Lokálisan előrehaladott/metasztatikus cAS-ban szenvedő betegeknél ECT kezeléssel elérhető-e vérzés és a tumor kontrollja önállóan vagy sebészi kezeléssel kombinálva?

2.3. Az ECT életminőségre gyakorolt hatásának vizsgálata

A bőrön elhelyezkedő daganatok és metasztázisok gyakran okoznak fizikai, érzelmi és szociális tüneteket melyek negatív hatással vannak a betegek életminőségére

Kérdéseink:

1. Hogyan befolyásolja az ECT a betegek életminőségét?
2. Milyen tényezők determinálják az életminőség változását ECT kezelés kapcsán?

2.4. Az elektrokemoterápia során intravénásan alkalmazott bleomicin farmakokinetikai vizsgálata

A sikeres ECT előfeltétele a megfelelő koncentrációjú kemoterápiás szer és az elektromos mező együttes jelenléte a tumorban. Irodalmi adatok csak a 65 évnél idősebb ECT-vel kezelt betegek bleomicin farmakokinetikájáról állnak rendelkezésre, ami alapján ebben a korcsoportban lehetővé vált a bleomicin adagjának csökkentése. Ez a hatásosság megőrzése mellett enyhébb toxicitást, rövidebb gyógyulási időt és jobb kozmetikai eredményeket hozott.

Kérdéseink:

1. Milyen a bleomicin plazmakoncentrációjának időbeli alakulása a 65 évnél fiatalabb betegeknél?
2. Csökkenthető-e a bleomicin dózisa a 65 évnél fiatalabb korcsoportban?

2.5. Az ECT új fejlődési területeinek feltárása és vizsgálata

Kérdéseink:

1. Az esetleges mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében a kemoterápiás szer (bleomicin) helyettesíthető-e kalciummal bőrön elhelyezkedő metasztázisok kezelésére?
2. Az érrendszeri malformációk kezelésében a szklerotizációra széles körben használt bleomicin elektromos impulzusokkal kombinálva alkalmas-e kapilláris lymphangióma kezelésére?
3. A standard elektródáknál hosszabb tüelektródák kifejlesztésével hozzáférhetővé vált mélyen fekvő inoperábilis lágyrészszarkómák kezelésére alkalmas-e a variábilis geometriájú hosszú tüelektródákkal végzett elektrokemoterápia?

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. A vizsgálatok közös módszertani jellemzői

3.1.1. Beválogatási és kizárási kritériumok

Beválogatási kritériumok

A betegek multidiszciplináris onkoteamek döntése alapján, az ESOPE kritériumoknak megfelelően kerültek be a vizsgálatokba. A kezelt betegeknek elsődleges vagy másodlagos, bőrön elhelyezkedő, mérhető daganatai voltak. Az alkalmas betegek kritériumai: 18 éven felüli életkor, várható élettartam > 3 hónap, és - ha termékeny - megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása.

Kizárási kritérium volt a bleomicinnel szembeni dokumentált allergiás reakció, vagy ha a beteg korábban 400 000 NE/m²-nél nagyobb dózisú bleomicin kezelésben részesült, továbbá a mérsékelt vagy súlyos neuropátia, a kóros véralvadási paraméterek, a klinikailag manifestált szívritmuszavar, az epilepszia, a terhesség vagy a szoptatás, a krónikus veseelégtelenség (szérum kreatinin > 150 µmol/l), valamint az akut tüdőfertőzés.

3.1.2. Elektrokemoterápiás kezelés

Az eljárást kezdetben a 2006-os ESOPE-irányelvek, majd 2018-tól azok frissített változata szerint végeztük a kemoterápiás dózisok és az elektroporációs protokoll változatlanul hagyásával.

3.1.2.1. Kemoterápiás szer beadása

A kemoterápiás szert a tumor jellemzőitől (daganatok száma és mérete) és a beteg műtét előtti állapotától függően alkalmaztuk intravénásan vagy intratumorálisan. Kisebb és kevesebb tumor esetén intratumorális, míg többszörös és nagyobb tumor esetén az intravénás útvonalat használtuk a gyógyszer bejuttatására. Kemoterápiás szerként általában bleomicint használtunk, ciszplatin adását az adott vizsgálatnál jelezzük.

A bleomicin **intravénás** bólus adagja 15 000 NE/m² testfelszínre számítva, a maximális adag 30 000 NE. Az adagot szükség esetén módosítottuk az életkor vagy a vesefunkció romlása alapján, a helyi terápiás protokollok szerint. Intravénás alkalmazáskor a szer beadása 2–5 percet vett igénybe, és az elektromos impulzusokat a beadás után 8 perccel adtuk le, amikor a gyógyszer plazmakoncentrációja várhatóan elérte a csúcspontját, biztosítva ezzel a hatóanyag optimális szöveti penetrációját.

Az **intratumorális** kezelést bleomicinnel vagy ciszplatinnal végeztük úgy, hogy a beadandó mennyiséget a tumor térfogatának függvényében határoztuk meg. A kezelendő daganat(ok) leghosszabb átmérője (a) és az erre merőleges átmérő (b) alapján a $V = ab^2\pi/6$ képletből kiszámítottuk az elváltozás térfogatát, majd az egyes daganatokra jutó dózist. Kisebb daganatok ($V < 0,5\text{cm}^3$) esetén a dózis 1 ml/cm^3 , közepes tumoroknál ($0,5\text{cm}^3 < V < 1\text{ cm}^3$) $0,5\text{ ml/cm}^3$, a nagyobbaknál ($V > 1\text{ cm}^3$) $0,25\text{ml/cm}^3$ a beadandó szer mennyisége.

Intratumorális beadásnál a **bleomicin** koncentrációja 1000 NE/ml volt, így a beadott mennyiség a lézió térfogatának függvényében $250\text{-}1000\text{ NE/cm}^3$ között mozgott. Az intratumorálisan alkalmazott bleomicin adagjának felső határa $30\,000\text{ NE}$ volt.

A **ciszplatint** kizárólag intratumorálisan alkalmazzuk. A beadott koncentráció 1 mg/ml . Az ajánlott injekciós dózis megegyezik a bleomicin beadásánál alkalmazottal.

Az intratumorális útvonalon a teljes infiltráció érdekében mindkét hatóanyagot több pontban juttattuk be a daganatba, hogy a gyógyszer egyenletesen a daganat minden részét elérje.

Az elektromos impulzusok leadása az intratumorális beadást követően 1 perccel történt.

3.1.2.2. Elektromos impulzusok leadása

Az elektromos impulzusokat a CE tanúsítvánnyal rendelkező Cliniporator impulzusgenerátorral (IGEA, s.r.l., Carpi, Olaszország), és rögzített geometriájú (standard) elektródákkal adtuk le. Az elektromos impulzusok nyolc, $400\text{-}960\text{ V}$ -os négyszöghullámú impulzusból álló sorozatból álltak, $100\text{ }\mu\text{s}$ időtartamúak és 5000 Hz ismétlési frekvenciájúak voltak, az elektróda fajtájától függően.

Lineáris lap, vagy tüelektródákat (8 impulzus 400 V és 1000 V/cm , $0,1\text{ ms}$ időtartam, 5 kHz -es frekvencia) és hatszögletű tüelektródákat (4 impulzus 730 V és 910 V/cm , $0,1\text{ ms}$ időtartam, 5 kHz -es frekvencia) használtunk a daganat méretének és elhelyezkedésének megfelelően.

Ha a tumor nagyobb volt, mint az elektródák közötti távolság, az elektródák áthelyezésével egy-egy további sorozat elektromos impulzust adtunk le addig, amíg a tumor teljes elektroporációját el nem értük, vagyis amíg az egész tumort lefedtük az elektromos mezővel.

3.1.2.3. Elektródák kiválasztása

Az ECT kezelésekhez rögzített geometriájú (standard) elektródákat használtunk, melyek kiválasztását a tumor jellemzői és az elváltozások nagysága határozott meg. A 3 cm -nél kisebb léziókhoz párhuzamos elrendezésű (lineáris) elektródákat, a nagyobbakhoz hatszögletűeket használtunk, bár az orvosi preferenciák ettől eltérhettek. Az ujjelektródákat nyálkahártya-

daganatoknál, míg a lemez elektródákat kis, felületi és exophyt daganatoknál használtuk. Bizonyos kezeléseknél többféle elektróda kombinálására volt szükség.

3.1.2.4. Érzéstelenítés módja

Az ECT-k során helyi vagy általános érzéstelenítést alkalmaztunk, az orvos és a beteg közti konzultáció során tervezettek szerint, az alábbiak figyelembevételével:

helyi érzéstelenítést, esetenként enyhe szedációval kombinálva alkalmaztunk a kis (<3 cm) és kevés (n <7) lézióval rendelkező betegeknél, míg általános szedációt/anesztéziát a 3 cm-nél nagyobb tumorral rendelkező betegeknél, és ha a tumor periosteum közelében, érzékeny területeken (pl. áll, arc, ajak) helyezkedett el, vagy ha a beteg légúti védelemre szorult.

Beavatkozás utáni ellátás

A kezelt léziókat nem tapadó kötéssel vagy fekély esetén alginátokkal fedtük le. Az érzéstelenítési rend, a fájdalomcsillapítás ütemezése és a sebkötözés a helyi protokolloknak megfelelően történt. Az általános érzéstelenítésben kezelt betegeket 12-24 órán át megfigyeltük.

3.1.3. A tumorválasz értékelése

A daganatok legnagyobb átmérőjét megmértük és feljegyeztük, valamint fotódokumentáció készült a kezelés előtt és a kontrollvizsgálatok alkalmával. Maximum hét tumort regisztráltunk cél lézióként, hogy ne okozzon torzítást az, ha egyes betegeknél nagyszámú elváltozást kezeltünk. A tumorválasz értékelésének időpontját minden vizsgálatnál külön jelezzük.

A helyi tumorválaszt a módosított Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) kritériumoknak megfelelően értékeltük. A teljes válasz (CR) a célszövet eltűnését jelenti, míg a részleges válasz (PR) a célszöveti lézió átmérőjének legalább 30%-os csökkenését jelzi. Progresszív betegségről (PD) akkor beszélünk, ha a célszöveti lézió átmérője legalább 20%-kal nőtt, stabil betegségről (SD) pedig abban az esetben, ha sem a PR-hez szükséges mértékű zsugorodás, sem a PD-hez szükséges növekedés nem következett be. Az objektív válasz (OR) arányát a CR és PR összegeként határoztuk meg. Ahol a helyi mellékhatások (például pörkösödés vagy fekély) miatt nem volt lehetséges az értékelés, ott a választ nem soroltuk be (NA), és ezeket az eseteket kizártuk az objektív válasz arányának számításából. A betegek összesített válaszát minden esetben a legrosszabb tumorválasz határozta meg.

A helyi tumorkontrollt helyi progressziómentes túlélésként (LPFS) fejeztük ki, ami az első ECT-től a helyi kiújulásig, progresszióig vagy az utolsó nyomon követésig eltelt idő volt attól

függően, hogy melyik következett be előbb. A helyi betegségmentes túlélés (LDFS) az első ECT és a helyi újra megjelenés közötti időtartam volt CR után.

Az **ismételt további elektrokemoterápia** indikációja PR vagy SD volt az első kezelés után, a betegség progressziójának vagy kiújulásának előfordulása a kezelési területen belül, vagy a területen kívüli daganatok progressziója esetén. Az ECT ismétlésének időpontját minden vizsgálatnál külön jelezzük.

Szisztémás tumorkontroll alatt a teljes szervezetre vonatkozó daganatmentességet vagy progressziómentes túlélést értettük. Ezt képalkotó vizsgálatok eredményei alapján állapítottuk meg a kontrollvizsgálatok során.

A szisztémás progressziómentes túlélést (SPFS) a terápia megkezdésétől a szisztémás relapszusig, progresszióig vagy utolsó utánkövetésig eltelt idővel határoztuk meg (amelyik előbb bekövetkezett). A teljes túlélést (OS) a terápia megkezdésétől számítottuk a halálig vagy utolsó utánkövetésig.

3.1.4. Mellékhatások és életminőség értékelése

Mellékhatások

A **nemkívánatos eseményeket** a National Cancer Institute (NCI) által kidolgozott, mellékhatások közös terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE 4.0) alapján értékeltük, és a toxicitást 1-es (enyhe) és 4-es (életveszélyes/rokkantságot okozó) fokozatba soroltuk. Különös figyelmet fordítottunk a helyi tünetekre, mint az odor, gennyesedés, hiperpigmentáció, fekélyek és fájdalom.

A **fájdalom** intenzitását numerikus skálán (Numeric Rating Scale, NRS) értékeltük, ahol a 0 azt jelenti, hogy nincs fájdalom, míg a 10 az elviselhetetlen fájdalmat jelzi.

Életminőség

A betegek által jelentett eredmények (Patient Reported Outcomes, PRO)

A betegek életminőségének és fájdalomérzetének értékelésére standardizált, nemzetközileg elismert és validált kérdőíveket alkalmaztunk, melyek könnyen érthetőek, kitöltésük csupán néhány percet vesz igénybe, és jól leírják a betegek életminőségét.

A betegek személyes interjúk során az összes kérdőívet kitöltötték a kezelés előtt, így kaptunk egy kiindulási értéket. Az ECT után minden kontrollvizsgálat alkalmával újra kitöltöttük a betegekkel a kérdőíveket, hogy elemezni tudjuk az életminőség és fájdalomérzet változásait.

Az életminőséget az Euro Quality of Life-5D kérdőív segítségével mértük, ebből kiszámítottuk az EQ-5D-indexet és értékeltük az egészségi állapotot (EQ-VAS) valamint a fájdalmat (fájdalom-VAS) is.

Az EQ-5D-3L kérdőív az alábbi dimenziók önértékelését tartalmazza: mobilitás, önellátás, szokásos tevékenységek, fájdalom/kellemetlen érzés, szorongás/depresszió. Minden dimenzió három szintből áll. A betegeknek így minden dimenzióban három szint közül kellett választaniuk, amelyek a következőket jelzik: nincs probléma, némi probléma, súlyos probléma. Az EQ-5D-index (0-1) egy olyan képlet alapján számított összefoglaló index, amely a kérdőív 5 dimenziójának minden egyes szintjéhez súlyokat rendel, ahol az "1" a teljes egészségi állapotot jelenti. Az értékkészleteket egy adott ország vagy régió általános népességéből vett reprezentatív minta felhasználásával hozzák létre, ahol a résztvevőket arra kérik, hogy rendeljenek értékeket az EQ-5D egészségi állapotokhoz, így ez a módszer szabványosított.

Tanulmányainkban az európai értékkészletet használtuk.

Az általános egészségi állapotot és a fájdalmat vizuális analóg skálán (VAS) értékeltük: EQ-VAS (0-100) és Pain-VAS (0–10). A VAS-pontszámok alapján az enyhe fájdalom 0 és 2 között, a közepes fájdalom 3 és 4 között, míg a súlyos fájdalom 5 vagy annál magasabb pontszámként került meghatározásra.

Statisztikai elemzés

A leíró elemzés folyamatos változók esetében átlagot, szórást, mediánt és tartományt, kategorikus változók esetében abszolút számokat és százalékos arányokat tartalmazott.

A túlélési görbéket a Kaplan–Meier-módszerrel készítettük el. A tesztek szignifikanciáját p-értékkel jeleztük, ahol a $<0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Etikai megfelelés

A vizsgálatban résztvevő valamennyi beteg esetében részletes, személyre szabott tájékoztatást nyújtottunk a kutatás céljáról, menetéről és lehetséges kockázatairól, ezt követően szereztük be tájékozott írásbeli beleegyezésüket. Az alkalmazott eljárások mindenben megfeleltek az intézményi és nemzeti kutatási bizottságok etikai előírásainak, valamint a nemzetközileg elfogadott 1964-es Helsinki Nyilatkozatnak és annak későbbi módosításainak. A kutatásokat minden érintett intézmény etikai bizottsága engedélyezte, és az adatvédelmi hatóságok jóváhagyták. Az etikai megfelelést az is erősíti, hogy a vizsgálatok során minden adatot anonim módon kezeltünk, és a betegek bármikor visszavonhatták beleegyezésüket, biztosítva ezzel jogvédelmüket és önrendelkezésüket.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az ECT-re adott tumorválasz prediktív faktorainak meghatározására végzett vizsgálatok

4.1.1. Az elektrokemoterápia hatásosságának és a tumorválaszt befolyásoló tényezőknek a vizsgálata különböző szövettípusokban

A vizsgálatba 28 európai onkológiai centrum 987 betegét vontunk be összesen 2482 regisztrált daganattal, akik több mint 45 napos utánkövetésen vettek részt. A 987 beteg közül 914-et a bőr leggyakoribb daganatainak egyikével kezeltük: melanóma malignum (283; 29%), bazálsejtes karcinóma (298; 30%), laphámsejtes karcinóma (156; 16%), emlőrák (142; 15%) és Kaposi szarkóma (35; 4%). Ezeket a tumor hisztotípusokat korrelációs elemzésnek vetettük alá.

Az ECT-re adott válasz és a szövettani típus kapcsolata

A 987 kezelt beteg közül 61% (606/987) ért el CR-t, míg 22% (217/987) PR-t. SD 12% (121/987) esetében volt megfigyelhető, PD pedig 3% -ban (29/987), és a betegek 2%-ban (14/987) nem volt meghatározható (ND). A kezelt 2482 tumor esetében a CR aránya 70% (1729/2482), a PR 15% (384/2482) volt, SD betegség 11% -ban (265/2482) volt megfigyelhető, PD pedig 2%-ban (50/2482), illetve 2%-ban (54/2482) nem volt meghatározható.

A különböző szövettani típusú tumorok eltérő válaszreakciót mutattak. Összességében a KS mutatta a legmagasabb tumorválaszt (CR: 91% [130/143], OR: 98% [140/143]). A BCC hasonlóan magas szintet mutatott (CR: 85% [484/567]; OR: 96% [546/567]). A MM esetében a válasz kissé alacsonyabb volt, 64% CR (600/932) és 82% OR (768/932), hasonlóan az emlőrák kezelésére adott válaszhoz (CR: 62% [227/366] és OR: 77% [283/366]), valamint az SCC-hez (CR: 63% [179/284] és OR: 80% [227/284]), ($p < 0,0001$).

A tumor mérete és a tumorválasz összefüggése

A kezelt daganatok többsége 3 cm-nél kisebb volt (2004/2482), de 50 cm-es tumorokat is kezeltünk. A tumor méretének megfelelő válasz eloszlása azt mutatta, hogy a CR és az OR aránya a kezelt lézió méretének növekedésével csökken. A legkisebb léziók (≤ 5 mm) válaszaránya ($n = 531$, CR: 82%, OR: 91%) jelentősen eltért a legnagyobb, 10 cm-nél nagyobb átmérőjű léziókéétól ($n = 104$, CR: 35%, OR: 66%, $p < 0,0001$ mind a CR, mind az OR arányok esetében), ami a szövettípusok között következetesen megfigyelhető.

Tumorválasz az elektróda típusára vonatkozóan

A lineáris elektródával kezelt léziókban magasabb volt a CR aránya, mint a hexagonális elektródával kezeltékben. A 30 mm-nél kisebb léziókban a lineáris elektróda 80%-os CR arányt ért el, míg a hexagonális elektróda 74%-ot ($p < 0,003$). Az OR mindkét elektródátípusnál 88%

volt. A 30 mm-nél nagyobb lézióknál a hexagonális elektróda előnyösebb, de a CR és PR közti különbség nem jelentős.

Tumorválasz a kemoterápiás szer beadási módja alapján

Összességében a bleomicin intravénás adagolása (75% [737/987]) egyértelműen előnyben részesült a kezelések során az intratumorális beadással (25%, 248/987) szemben. A 2 cm-nél kisebb léziók esetében összességében nincs különbség a beadási módtól függően (IT CR: 78% [266/340], OR: 90% [305/340]; iv CR: 78% [945/1209], OR: 89% [1077/1209]). A ≥ 2 cm-es léziók esetén a CR-arány IT-kezelés esetén 48% (80/167), míg iv. beadás esetén 57% (436/761), $p < 0,05$ volt.

Korábbi sugárkezelés hatása a tumorválaszra

A korábban sugárkezelt szövetekben a teljes válaszarány (CR: 59% [213/363]) jelentősen csökkent a nem sugárkezelt szövetekhez képest (CR: 71% [1491/2088]), $p < 0,0001$. Ez az összefüggés a kemoterápiás szer különböző beadási módjainál is kimutatható. Intravénás gyógyszeradagolás esetén a CR 71% (1167/1639, OR: 87% [1420/1639]) volt a nem besugárzott szövetekben, míg a besugárzott szövetekben ez az arány 63%-ra csökkent (192/306, OR: 79% [241/306]), $p < 0,005$ a CR esetében és $p < 0,001$ az OR esetében. Intratumorális beadás esetén a különbség még kifejezettebb, a CR 72% (324/449, OR: 86% [387/449]) volt a nem besugárzott szövetekben, míg a besugárzott szövetekben a CR 37%-ra csökkent (21/57, OR: 61% [35/57]), $p < 0,0001$ mind a CR, mind az OR esetében.

Tumorválasz az áramerősség függvényében

Az 1,5 A-nál kisebb maximális áramerősséggel kezelt léziók közül 74% (245/329) elérte a CR-t, ami hasonló volt az 1,5- 3 A-rel (72%, 677/940) és a 3-5 A-rel (72%, 503/697) kezelt tumorokhoz. Azoknál a lézióknál, amelyeket 7 A-nál nagyobb áramerősséggel kezeltünk, a válaszarány alacsonyabb volt (49%, 117/238) ($p < 0,0001$). Az alacsonyabb áramerősséggel kezelt léziók azonban kisebb méretűek voltak (27- 48 mm), mint a nagyobb áramerősséggel (7A) kezelt léziók (51- 73 mm) ($p < 0,0001$).

4.1.2. Az elektrokemoterápia hatásosságának, biztonságosságának és prediktív tényezőinek vizsgálata bazálsejtes karcinóma kezelésében

Összesen 300 beteget (188 férfi és 112 nő), 587 daganattal vontunk be a vizsgálatba. A kezelés célja 39 esetben (13%) volt palliatív. A BCC-k mérete medián 13 mm (5–350 mm) volt, és 90%-uk (560/587) volt kisebb 3 cm-nél. A daganatok többsége (80%) a fej-nyak területén helyezkedett el, 5%-uk volt kifeléyesedve.

A nemkívánatos események között szerepelt a bőr hiperpigmentációja (7%, n = 22 beteg; 2 esetben 2. fokozatú) és az ulceráció (6,7%, n = 20; 3 esetben 3. fokozatú). Ritka mellékhatásként helyi ödéma (n = 6), influenzaszerű tünetek (n = 4), bőrkütiés/allergiás reakció (n = 3), bőr atrófia (n = 1), hipopigmentáció (n = 1) jelentkezett. Közvetlenül a beavatkozás után a betegek 96%-a nem jelzett fájdalmat.

A tumorválasz prediktív faktorai

Az egyváltozós elemzés során a kis (< 3 cm) tumorméret (p = 0,002), a korábbi kezelések hiánya (p < 0,001), a sugárterápia hiánya (p = 0,007) a fej-nyaki elhelyezkedés (p = 0,008), és a mély (p = 0,001) és laterális margók (p = 0,045) lefedettsége mutatott összefüggést a CR-rel. A többváltozós elemzés eredményei alapján a mély tumor margó lefedettsége (odds ratio [O.R.] 5,44, p = 0,016) és a korábbi kezelések hiánya (O.R. 2,86, p = 0,001) maradtak jelentős tényezők. A teljes válaszra vonatkozó többváltozós elemzésben a szignifikáns változók közé tartozott a korábbi kezelések hiánya, a kis tumor méret, és a fej-nyaki lokalizáció.

Lokális tumor kontroll és a betegek túlélése

Az első ECT után daganatonként a CR 83% volt (488/587). Betegenként 81% (242/300) CR-t, 15% (46/300) PR-t, 3%-ban (9/300) SD-t, míg 1% (3/300) nem értékelhető tumorválaszt (NE) észleltünk. Ötvenkét betegnél (17%) végeztünk második ECT-kezelést 7 hónap (1–47 hónap) után PR (n = 37) vagy recidíva (n = 15) miatt. A medián 17 hónapos (átlag 22, 2–103 hónap) utánkövetés során 28 (9,3%) betegnél helyi progresszió jelentkezett 13 hónapos (3–46) intervallum után. A lokális progresszió magában foglalta a korábbi CR (26 beteg) utáni recidívát vagy a korábbi PR (27 beteg) utáni progressziót. A recidíváló betegek elemzéséből nem derült ki lényeges jellemző. A recidív betegek közül 13-nál végeztünk második ECT-t, és közülük 9-nél (69%) értünk el CR-t. Az 1 és 2 éves helyi progressziómentes túlélés (LPFS) összességében 96% (95% C.I. 93–98%) és 90% (95% C.I. 86–94%) volt. Tizenöt beteg (5%) más okból halt meg, medián 14 hónap után (2–28 hónap).

4.1.3. A bőr laphámsejtes karcinómáján végzett elektrokemoterápiás kezelések hatékonyságának, biztonságosságának és prediktív tényezőinek vizsgálata

Százhatvankét beteg (111 férfi és 51 nő) került be a vizsgálatunkba. A medián életkor 80 év (41–104 év) volt. A betegek többsége (70%) már átesett korábbi kezelésen (43,4% egy, 26,6% többféle). ECT-vel átlagosan 1 tumort (1–7) kezeltünk, az elváltozások mérete 21 mm volt (5–250 mm). Az ECT-t 16 betegnél ismételtük meg (15 alkalommal kétszer, 1 alkalommal háromszor) részleges válasz vagy kiújulás esetén.

Huszonhárom betegnél (11%) többnyire enyhe (1. vagy 2. fokú) mellékhatások jelentkeztek, közülük 9 (4%) betegnél volt súlyos mellékhatás ulcerációval és szuppurációval. Egyéb közvetett és közvetlen mellékhatás 6 (3%) betegnél nekrosis, 6 (3%) betegnél erythema, 4 betegnél (2%) odor, 3 betegnél (1,5%) influenza, 2 (1%) betegnél hányinger volt.

A kezelésre adott tumorválaszt legalább 45 napos utánkövetés után és 90 napos után követési időn belül értékeltük betegenként (n=162) és tumorokonként (n=342) is. CR-t a léziók 61%-ában, PR-t 18%-ban, SD-t 13%-ban és PD-t 7%-ban (nem értékelhető 1%) értünk el. A betegenkénti válasz 62%-ban CR, 21%-ban PR, 11%-ban SD és 5%-ban PD volt (nem értékelhető 1%).

A tumorválasz prediktív faktorai

Az egyváltozós modellben a betegség korai stádiuma (T1-T2 vs. T3-T4), a korábbi kezelések alacsony száma vagy hiánya, az intravénás gyógyszeradagolás, a besugárzás hiánya és a kis méret (<3 cm) szignifikáns prediktív tényező volt az ECT sikeressége szempontjából. A többváltozós modellben csak a korábbi kezelések alacsony száma, az intravénás gyógyszeradagolás és a kis méret mutatott szignifikáns összefüggést a pozitív kimenettel.

A medián követési idő 5,6 hónap volt (1,6-47,6 hónap, átlag $8,6 \pm 8,1$ hónap). A követési idő alatt 16 betegnél (9,9%) fordult elő kiújulás, és 36 betegnél (22,2%) progresszió. A betegek teljes kohorszában a helyi progresszió kialakulásáig eltelt idő mediánja 4,8 hónap (1- 33,7 hónap) volt. A teljes választ elért betegek körében a betegségmentes állapotot átlag $9,7 \pm 8,2$ hónapig tudtuk fenntartani.

Az utolsó utánkövetéskor (átlag 8,6 hónap) 78 (48,1%) betegnél nem volt nyoma a betegségnek, és 60 beteg volt életben cSCC-vel (37,0%). 24 beteg meghalt (162 beteg 14,9%-a), ebből 16 (66,7%) nem a cSCC-vel, 8 (33,3%) pedig a cSCC-vel volt összefüggésben. A primer tumor miatt kezelt betegek túlélése jobb volt a lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő betegekéhez képest. Az egyéves LPFS primer cSCC-knél 80% (C.I. 95%: 70%-90%), míg lokálisan előrehaladott betegség esetében 49% (C.I. 95%: 30%-68%) volt ($p < 0,0001$).

A primer tumorokon végzett alcsoport analízis kimutatta, hogy a kezelés-naiv tumorok szignifikánsan nagyobb százalékban mutattak teljes választ (77,4%) a korábban kezelt daganatokhoz képest (57,7%) ($p = 0,0181$). Még a LPFS is magasabbnak tűnik a naiv betegek esetében, legalábbis az ECT-kezelést követő első hónapokban, még ha a szignifikancia szintet nem is érték el ($p = 0,0818$). Az egyéves LPFS a kezelés-naiv betegeknél 95% (C.I. 95% 85%-100%), az előkezelt betegeknél pedig 74% (C.I. 95%: 57%-92%) volt.

4.1.4. Elektrokemoterápia cutan Kaposi szarkóma kezelésében

Összesen 82, ECT-vel kezelt KS beteget (261 lézió) vontunk be a vizsgálatba, az átlag életkor 74 év volt (37-91).

Súlyos mellékhatást nem észleltünk, valamennyi tünet enyhének és könnyen kezelhetőnek bizonyult. A fájdalom a kezelés előtt alacsony volt, és az ECT után nem fokozódott szignifikánsan. A hatszögletű elektródával kezelt betegek intenzívebb fájdalmat tapasztaltak a lineáris elektródával kezelt betegekhez képest ($p = 0,0048$ közvetlenül az ECT után).

A betegek kezelésre adott válaszát az ECT után 60 nappal értékeltük. Betegenként a tumorválasz a következő volt: 80 % (65/82) CR, 13 % (11/82) PR és 7 % (6/82) SD. A tumoroként adott válasz 90 % (235/261) CR, 6 % (16/261) PR és 4 % (10/261) SD volt.

A tumorválasz prediktív faktorai

Az ECT-re adott tumorválaszt nem befolyásolta a nem ($p = 0,4268$), a klasszifikáció ($p = 0,1010$), a korábbi besugárzás ($p = 0,5455$), a korábbi kezelések ($p = 0,2305$), a tünetek ($p = 0,1008$), az érzéstelenítés típusa ($p = 0,5144$), az elektróda típusa ($p = 0,6232$), a daganatok száma (egy vagy multiplex) ($p = 0,6867$) vagy az alsó végtagi lokalizáció ($p = 1,000$). A CR-t nem elérő 17 beteg közül 6 (35 %) egyidejű más kezelés alatt is állt, és ez az arány szignifikánsan magasabb volt, mint a CR-t elérő egyidejű kezelés alatt álló betegek aránya (6 %), $p = 0,0086$.

Ami a kezelésre adott választ előjelző folyamatos változókat illeti, a CR csoportban a diagnózistól az ECT-ig eltelt idő szignifikánsan hosszabb ($p = 0,0034$), míg az elváltozások mérete szignifikánsan kisebb volt ($p = 0,0161$).

Az egyéves helyi progressziómentes túlélés a teljes populációban 93 % volt (C.I. 95 %: 86 %-100 %), a kétéves LPFS pedig 89 % (C. I. 95 %: 80 %-99 %). Az LPFS-t befolyásoló egyetlen kovariáns az elektróda típusa volt, a hatszögletű elektróda túlélési görbéje szignifikánsan magasabb volt, mint a lineáris elektródával kezelt betegeké ($p = 0,0058$).

4.1.5. A 90 éves vagy idősebb felnőttek elektrokemoterápiás kezelésének hatásossága és biztonságossága

Összesen 183 beteg vett részt a vizsgálatban: a vizsgálati kohorszba 61, 90 év feletti, a kontrollcsoportba 122 beteg került. A kiindulási jellemzők hasonlóak voltak, kivéve, hogy a legidősebb korcsoportban a nők voltak túlsúlyban (62% vs. 37%, $p = 0,002$) és a PS is szignifikáns különbséget mutatott ($p < 0,001$). Mindkét csoportban a primer daganatok domináltak a recidíváló tumorokkal szemben (69% vs. 31%, illetve 66% vs. 34%). A leggyakoribb szövettani típusok az SCC (46%) és a BCC (26%) volt. A tumorok medián mérete

15 mm volt. A fekélyes bőrdaganatok aránya mindkét csoportban hasonló volt (41% vs. 42%), a G3-as fekélyes elváltozások aránya mindkét csoportban 7% volt.

Helyi tumorválasz: a tumorválasz értékelésére az ECT után átlag 38 és 80 nappal került sor. Az OR aránya hasonló volt a korcsoportok között ($p=0,222$). Tartós CR-t két százaléves betegnél is elértünk, a kezelés biztonságosságának aggálya nélkül.

A vizsgálat során 7/36 (19%) esetben alakult ki ulceráció a legidősebb korcsoportban, míg a kontrollcsoportban ez az arány 13/71 (18%) volt ($p = 0,904$). A fekélyt 5 (14%) betegnél G1/G2/G3, 1 (3%) és 1 (3%) betegnél, illetve 6 (8%), 2 (3%) és 5 (7%) betegnél G1/G2/G3 osztályba soroltuk. A második utánkövetési vizsgálatkor a sebgyógyulás 3/7 (43%) és 8/13 (62%) beteg esetén történt meg ($p = 0,624$). Nem találtunk szignifikáns összefüggést a betegek PS-értéke és az ECT-vel kiváltott fekélyek között ($p = 0,154$).

A fekélyes daganatos betegeknél (a vizsgálat kezdetén vagy az ECT után) a követés végén a teljes sebgyógyulást elérők aránya a legidősebbek körében 47% (15/32), a kontrollcsoportban pedig 66% (42/64) volt ($p = 0,122$), 4,4 hónapos medián intervallum (95%CI 2,5-9,1) és 2,4 hónap (95% CI 1,9-2,7) medián időtartam után, $p = 0,008$. A legidősebbek csoportjában a gyógyulási arány 38% (8/21) volt a G1/G2 fekélyes daganatok esetében, míg 0% (0/4) a G3 fekélyes daganatok esetében ($p = 0,268$). A sebgyógyulás medián ideje 2,4 hónap, illetve „nem érte el” volt ($p = 0,344$). A medián VAS-pontszám minden időpontban 0 volt, és az értékek a csoportok között hasonlóak voltak.

A legidősebb korcsoportban és a kontrollcsoportban a medián utánkövetési idő 8 (2–37) és 9 (2–46) hónap volt. Az egyéves LPFS 77,2% és 76,3%, az egyéves LDFS arány pedig 76,7% és 81,7% volt. Az egy- és kétéves túlélési arány 86,6% és 85,1%, illetve 60,3% és 78,3% ($p = 0,174$) volt a legidősebbek között és a kontrollcsoportban.

4.1.6. Az elektrokemoterápia biztonságosságának és hatásosságának vizsgálata a daganat ulcerációjától függően

A vizsgálatban 716 beteg (1784 daganat) vett részt, az átlagéletkor 72 ± 13 év, az utánkövetés minimum 45 nap volt. A vizsgálat kezdetén 414 betegnek volt nem fekélyes, és 302 betegnek fekélyes tumora. A fekélyes betegek idősebbek voltak (74 ± 13 év vs. 71 ± 13 év, $p = 0,0024$) nagyobb elváltozásokkal, mint a nem fekélyes léziókkal rendelkező betegek (57 ± 78 mm vs. 33 ± 54 mm; $p < 0,0001$).

A nem fekélyes elváltozások jobban reagáltak az ECT-re, mint a fekélyes elváltozások (CR: 65 % vs. 51 %, $p = 0,0061$). A nagy elváltozásoknál (>30 mm) a kezelés eredményei szignifikánsan

eltértek a fekélyes és nem fekélyes elváltozások között ($p = 0,0389$), CR nagyobb százalékban volt a nem fekélyes, mint a fekélyes elváltozásoknál. Kis elváltozásoknál (<30 mm) a válaszadási arány nem különbözött szignifikánsan ($p = 0,5211$).

A fekélyek szignifikánsan csökkentek a kezelés után. A beavatkozás előtt fekélyes lézióval rendelkező betegek közül csak 38% (115/302) mutatott ulcerációt a 180 napos végső után követéskor ($p < 0,0001$) mind a kiindulási értékhez, mind az első utánkövetéshez képest.

Az ECT előtti a fekélyes betegek szignifikánsan nagyobb fájdalmat éreztek, mint a nem fekélyesek ($p < 0,0001$). A nem fekélyes elváltozásokkal rendelkező betegek az ECT után 30 nappal a fájdalom intenzitásának növekedését tapasztalták ($0,6 \pm 1,4$ -ről $1,5 \pm 2,5$ -re, $p < 0,0001$), míg a fájdalom a végső, > 180 napos utánkövetéskor visszatért a kiindulási szintre ($0,5 \pm 1,4$, $p = 0,4303$ az ECT előtti értékekhez képest). A fekélyes elváltozásokkal rendelkező betegek nem jelentették a fájdalom szignifikáns növekedését, és a követés során fokozatos csökkenést tapasztaltak a fájdalom intenzitásában ($1,8 \pm 2,5$ -ről $0,6 \pm 1,4$ -re, $p = 0,0006$ az ECT előtti értékekhez képest). A végső utánkövetéskor nem volt szignifikáns különbség a fájdalom intenzitásában a két csoport között ($p = 0,3226$).

A fekélyes elváltozásokkal rendelkező betegek jelentettek súlyosabb tüneteket (odorról ($p < 0,0001$), szuppurációról ($p < 0,0001$) és vérzésről ($p < 0,0001$)) a nem fekélyes elváltozásokhoz képest, amik szignifikánsan és folyamatosan javultak az ECT után.

4.1.7. Elektrokemoterápia immunterápiákkal kombinálva

4.1.7.1. Kombinált pembrolizumab és elektrokemoterápiás kezelés hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata

Ebben a retrospektív, matched kohort elemzésben a IIIC–IV. stádiumú melanómás betegek 130 fős vizsgálati kohorszát három csoportra osztottuk: pembrolizumab+ECT (45 fő), csak pembrolizumab (44 fő) és csak ECT (41 fő).

Súlyos mellékhatásokat nem dokumentáltunk. A pembrolizumab-csoportban egyetlen kivétellel minden pneumonitises esetet sikeresen kezeltek és gyógyítottak.

A helyi válaszreakciók szignifikánsan magasabbak voltak azoknál a betegeknél, akik ECT-t önmagában vagy pembrolizumabbal kombinációban kaptak, mint azoknál, akik kizárólag pembrolizumab terápiában részesültek. A bleomicin intratumorális és intravénás adagolása között nem mutatkozott szignifikáns különbség ($p = 0,601$).

Mind a lokális progresszió, mind a lokális progresszióig eltelt idő tekintetében a pembrolizumab+ECT csoport kedvezőbb eredményeket mutatott, mint a kizárólag pembrolizumabot kapó csoport.

A szisztémás ORR a csoportok között hasonló mértékű volt. A szisztémás progressziót mutató betegek száma megegyezett, azonban a szisztémás progresszióig eltelt idő, valamint a szisztémás tumorkontroll a pembrolizumab+ECT csoportban szignifikánsan hosszabbnak bizonyult, mint a csak pembrolizumab csoportban.

A pembrolizumab+ECT csoportban a betegek kedvezőbb helyi LPFS-t, SPFS-t és OS-t mutattak a csak pembrolizumabot kapott csoporttal összehasonlítva. A csoportok közötti különbség a korábbi szisztémás kezelés korrekciójával is megerősítést nyert.

Az 1 éves LPFS a pembrolizumab+ECT csoportban 86% (74–97%) volt, míg a pembrolizumab csoportban 51% (31–70%) volt; a 2 éves LPFS a pembrolizumab+ECT csoportban 70% (53–87%), a pembrolizumab csoportban pedig 32% (11–53%) volt. A helyi tumor kontroll is tartósabbnak bizonyult a pembrolizumab+ECT csoportban, mint az ECT csoportban (medián LPFS, nem érte el vs. 14 hónap, $p = 0,029$)

Az 1 éves SPFS a pembrolizumab+ECT csoportban 64% (46–80%) volt, míg a pembrolizumab csoportban 39% (20–58%) volt; a 2 éves SPFS a pembrolizumab+ECT csoportban 38% (19–56%), a pembrolizumab csoportban pedig 22% (4–40%) volt.

Az 1 éves OS a pembrolizumab+ECT csoportban 88% (78–98%) volt, míg a pembrolizumab csoportban 64% (49–79%) volt; a 2 éves OS a pembrolizumab+ECT csoportban 70% (55–85%), a pembrolizumab csoportban pedig 43% (26–59%) volt.

4.1.7.2. Az elektrokemoterápia és az immunterápia időzítésének vizsgálata kombinált kezelés esetén

Összesen 170, ECT-kezelésben részesült, IIIC és IV stádiumú melanómában szenvedő beteget vontuk be vizsgálatunkba, akik az ECT előtt ($n=37$), alatt ($n=77$) és után ($n=28$) kaptak, vagy nem ($n=28$) kaptak immunterápiát. A csoportok nemek szerint arányosan oszlottak meg, többségben 65 év feletti betegekkel, akiknél az ECT-vel kezelt tumorok átlag 3–4 cm átmérőjűek voltak.

Az ECT fő mellékhatásai nem fokozódtak az immunterápiával kombinált kezelés során, és a csoportok között nem figyeltünk meg szignifikáns különbségeket.

Az helyi választ 2 hónapos követési időszak során értékeltük. A csoportok közötti különbségek statisztikailag szignifikánsnak bizonyultak ($p=0,0157$). A legmagasabb CR-t 2 hónap elteltével

az immunterápiával egyidőben ECT-vel kezelt csoportban figyeltük meg (61%), míg a legalacsonyabb CR az ECT előtti immunoterápiában részesült csoportban (25%) volt.

A szisztémás válaszban bár statisztikailag szignifikáns különbségek nem voltak, az ECT-vel egyidőben immunterápiát kapó és az ECT után immunterápiát kapó csoportokban jobb szisztémás válasz (CR=27% és 25 %, OR=44% és 43%) és kevesebb PD (35% és 36%) volt megfigyelhető, mint az ECT előtt immunterápiát kapó betegek csoportjában (CR=16%, OR=30%, PD=54%). A legalacsonyabb CR és a legmagasabb PD is az ECT előtt immunterápiát kapó betegcsoportban volt.

A terápiák hosszú távú hatását az egy és két év utáni relapszus mentes túléléssel értékeltük. Az egyéves RFS jelentősen jobb volt az egyidejű kezelésben részesült csoportban, összehasonlítva az ECT utáni immunterápiával ($p=0,0114$) és az ECT előtti immunterápiával ($p=0,0024$) csoportokkal. A két utóbbi csoport között nem mutatkozott különbség az RFS-ben ($p=0,8041$). Két év elteltével mindhárom csoport RFS értékei konvergáltak, ami az RFS meghosszabbodását jelzi anélkül, hogy befolyásolta volna az általános túlélést. Szignifikáns különbséget nem találtunk a három csoport között ($p=0,3758$, $p=0,7520$, $p=0,6244$).

4.1.8. Multiplex nem melanóma típusú bőrdaganatok elektrokemoterápiás kezelésének vizsgálata immunszupprimált betegekben

Összehasonlító elemzést végeztünk immunszupprimált ($n=14$, átlagéletkor=76 év) és nem immunszupprimált ($n=30$, átlagéletkor=72 év) betegek között. Az immunszupprimált betegek közül kilencnél diagnosztizáltak hematológiai rendellenességet: 4 beteg ruxolitinibot ($n=3$) és hidroxikarbamidot ($n=1$) kapott polycythemia vera miatt, 1 beteg pedig hidroxikarbamidot esszenciális trombocitózis miatt. Négy beteg az alapbetegsége miatt volt immunszupprimált: krónikus limfoid leukémia (CLL) ($n=3$), primer myelofibrózis ($n=1$). Két betegnél veseátültetés történt; őket kezdetben kalcineurin-inhibitorral (tacrolimus) kezelték, amit a többszörös NMSC-k megjelenése miatt mTOR-inhibitorra (everolimus) váltottak. Egy Crohn-betegségben szenvedő beteget azathioprinnal, egy reumatoid arthritisben szenvedőt pedig leflunomide mellett alacsony dózisú metilprednizolonnal kezeltek. Az immunszuppresszív állapot időtartamát 3 esetben nem dokumentálták, a többi beteg esetében a diagnózistól az ECT-kezelésig eltelt átlagos idő 11 év (0,5-27 év) volt, míg egy beteg esetében nem lehetett pontosan meghatározni. Ez utóbbi betegnél a primer myelofibrózist klinikánkon 6 hónappal az ECT előtt diagnosztizáltuk. A betegeket legalább 6 hónapig követtük nyomon. A NMSC-k (aktinikus keratózis (AK), BCC és SCC) a fej és a nyak, a törzs és a felső végtagok területén, főként a

fénynek kitett bőrfelületeken helyezkedtek el. A betegek egyikének sem volt ismert nyirokcsomó- vagy belső szervi áttéte a kezelés idején.

Az immunszupprimált csoportban összesen 156 daganatot és 82 cél léziót, a kontrollcsoportban 183 tumort és 157 cél léziót kezeltünk. A kezelt tumorok átlaga betegenként 11 volt az első, és 6 a második csoportban. A daganatok legnagyobb átmérőjének átlaga 35,8 mm (12-160 mm) volt az első csoportban és 27,6 mm (9-105 mm) a második csoportban.

Három hónappal a kezelés után a nem immunszupprimált csoportban a daganatok szignifikánsan jobban reagáltak az ECT-kezelésre ($p = 0,001$, esélyhányados = 3,18). Hat hónappal az ECT után azonban a két csoport között nem volt szignifikáns különbség a tumorválaszban ($p > 0,05$).

Az ECT-t a 14 immunszupprimált beteg közül 6-nál megismételtük.

Betegeinknél nem tapasztaltunk szisztémás toxicitást. A helyi mellékhatások közé tartozott az odor, szuppuráció, hiperpigmentáció, ulceráció és a fájdalomcsillapítókkal jól kontrollálható átmeneti fájdalom. Az ECT után 3 és 6 hónappal a toxicitásban nem volt szignifikáns különbség a két csoport között ($p > 0,05$).

A vizsgált betegek ECOG státusza 0 vagy 1 volt, ezért a betegek nem számoltak be mobilitási, önellátási vagy a szokásos tevékenységek végzésével kapcsolatos problémákról. Az EQ-VAS és a fájdalom-VAS pontszámok tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között ($p > 0,05$).

4.1.9. Az elektrokemoterápia hatásosságának vizsgálata különböző receptorstátuszú emlőrákos betegekben

A vizsgálatba 171 beteget vontunk be, akiket emlőrák bőráttétei miatt ECT-vel kezeltünk. A betegeket receptor státuszuk szerint három csoportba soroltuk: HER2+ (minden HER2-túlexpressziós beteg), HR+ (ER- vagy PG-expressziós betegek (normális HER2)) és TN (triplanegatív, HER2+, ER vagy PG expresszió nélkül). Szinte minden beteg részesült korábban már kezelésben.

Az ECT-re adott tumorválaszt 2 hónap után értékeltük, ami betegenként a következő volt: 49% CR, 37% PR, 7% SD és 7% PD a HER2+ csoportban; 45% CR, 35% PR, 12% SD és 9% PD a HR+ csoportban; 33% CR, 39% PR, 15% SD és 9% PD a TN csoportban ($p = 0,8664$). A tumoronkénti válasz hasonló volt: 52% CR, 37% PR, 4% SD és 7% PD a HER2+ csoportban; 55% CR, 31% PR, 10% SD és 4% PD a HR+ csoportban; 49% CR, 34% PR, 5% SD és 11% PD a TN csoportban ($p = 0,3846$). Az elemzésben figyelembe vett összes tényező

(oligometasztatikus állapot, korábbi szisztémás kezelés, egyidejű szisztémás kezelés, a kezelt léziók előzetes besugárzása, nyiroködéma jelenléte, a léziók mérete és száma, a használt elektróda típusa, az alkalmazott áramerősség) közül az egyetlen, a betegek teljes remisszióját befolyásoló szignifikáns tényező a lézió mérete volt mindhárom csoportban. A CR aránya a HER2+ csoportban a 3 cm-nél kisebb léziók esetében 64% volt, míg a 3 cm-nél nagyobbak esetében 13% ($p = 0,0018$); a HR+ csoportban a CR aránya a kis léziók esetében 57% volt, míg a nagyobbak esetében 27% ($p = 0,0039$); a TN csoportban a CR aránya a kisebb léziók esetében 42%, a nagyobbak esetében pedig 8% volt ($p = 0,0436$).

A követés során (12 ± 18 hónap) 28 betegnél (16%) alakult ki helyi progresszió (12% HER2+, 18% HR+, 18% TN), átlagosan $13,7 \pm 30,7$ hónap után. A LPFS szignifikánsan alacsonyabb volt a TN csoportban a HER2+ ($p = 0,0390$) és a HR+ ($p = 0,0151$) csoporthoz képest. Az egyéves LPFS 78% (C.I. 62-95%) volt a HER2+ csoportban, 81% (C.I. 72-91%) a HR+ csoportban és 61% (C.I. 39-84%) a TN csoportban.

Az LPFS-t pozitívan befolyásolta a CR elérése a HER2+ ($p = 0,0297$) és a HR+ ($p = 0,0094$) csoportban. Ugyancsak pozitívan befolyásolja a léziók kis mérete a HR+ csoportban ($p = 0,0260$), valamint az egyidejű szisztémás kezelés ($p = 0,0289$) és a multiplex léziók kezelése. ($p = 0,0295$) a TN csoportban. Az utánkövetés során 72 beteg (42%) halt meg; az eloszlás hasonló volt a csoportok között (44%, 40%, illetve 48%, $p = 0,1255$). A halál átlagosan 12 ± 13 hónap után következett be (medián 6,6 hónap, 0,7-53 hónap).

Az OS szignifikánsan alacsonyabb volt a TN csoportban a HER2+ csoporthoz képest ($p = 0,0319$), miközben nem különbözött szignifikánsan a HR+ csoporttól ($p = 0,1227$). Az egyéves LPFS a HER2+ csoportban 65% (C.I. 48-82%), a HR+ csoportban 58% (C.I. 46-71%), a TN csoportban 59% (C.I. 39-79%) volt. Az OS-t minden csoportban befolyásolta a helyi progresszióig eltelt idő ($p = 0,0065$ HER2+, $p < 0,0001$ HR+, $p = 0,0363$ TN), az oligometasztatikus állapot pedig a HER2+ ($p < 0,0001$) és a HR+ ($p = 0,0202$) csoportokban.

4.2. Az elektrokemoterápia széles körű implementációjának érdekében a legmegfelelőbb indikációk és eljárási módok meghatározása

4.2.1. Melanóma malignumban végzett vizsgálatok

4.2.1.1. Európai Delphi konszenzus ajánlások kialakítása az ECT indikációjáról, eljárási szempontokról, és minőségi mutatókról melanóma malignumban

Interdiszciplináris szakértői csoportot (160 fő) hoztunk létre formális háromfordulós Delphi konszenzus ajánlások kialakításához. Az eredeti munkacsoport 122 válaszadóból állt, akik

közül 100 (82 százalék) teljesítette az első fordulót, így jogosulttá vált a szakértői panelbe való felvételre (49 sebész, 29 bőrgyógyász, 15 onkológus, három sugárterapeuta, két szakápoló, két klinikai kutató). A befejezési arány a második és harmadik körben 97 százalék (100-ból 97) és 93 százalék (97-ből 90) volt. A résztvevők a szakirodalomra épülő, 113 tételből álló kérdőívet ötfokozatú Likert-skálán értékelték az egyes tételek relevanciája és az azokkal való egyetértés mértéke szerint, majd névtelen, ellenőrzött visszajelzést kaptak a válasz felülvizsgálatához. Azokat a kérdéseket, amelyek két egymást követő fordulóban egybehangzó egyetértést értek el, felvettük a végleges konszenzusos listára (kezelési indikációk: 37; eljárási szempontok: 1; minőségi mutatók:16). A harmadik körben valós idejű Delphi-módszerrel határoztuk meg a minőségi mutatók referenciaértékeit.

A szakértői panel konszenzusa szerint az ECT széles körben alkalmazható, megbízható indikációkkal és minőségi irányelvekkel rendelkezik, amelyek segítenek egységesíteni a gyakorlatot, támogatják a minőségbiztosítást és a nemzetközi együttműködést. Az ECT hatásos és költséghatékony kezelés a bőr áttétei esetén, amit ECT központokban kell végezni, multidiszciplináris team döntése alapján, a NICE ajánlásainak megfelelően. A módszer minden melanóma stádiumban palliatív lehetőség és egyes betegeknél első vonalban is szóba jöhet (IV–M1a, alacsony tumorterhelés, sok komorbiditás). Az alkalmazhatóságot befolyásolhatja a PS, érzéstelenítési aggályok, az áttétek mérete és száma. Ideális esetben 10-nél kevesebb, <3 cm, vagy 20-nál kevesebb, <1 cm metasztázist javasolt kezelni. A kombinált terápiák előnyösek III–IV. stádiumban. Az ECT előnye, hogy kevésbé invazív érzéstelenítést igényel, mellékhatásai általában visszafordíthatók, de bizonyos testtájak különös odafigyelést igényelnek. Célszerű biztonsági zóna alkalmazása, de annak mértékéről (3-10 mm) nincs egységes álláspont, mint arról sem, hogy kezeljünk-e metasztatikus zónákat az áttétek közti ép bőrrel együtt. Fontos minőségi mutató a tervezett fájdalomcsillapítás, a várólistán töltött idő, az életminőség, és a kezelés eredményessége. A szakértők pulmonológiai vizsgálatot javasolnak bleomicin alkalmazása előtt, és támogatják az ECT elvégzését mérsékelt vesefunkciós zavar esetén is nefrológus bevonásával, dózis csökkentéssel, intratumorális bleomicinnel vagy kalcium-elektroporációval. Nem született konszenzus az ECT időzítéséről.

Az eljárási szempontokra adott válaszok összefüggtek a panel tagok szakmai háttérével és ECT ismeretével. Akik maguk is részt vettek az eljárásban, jobban támogatták biztonsági határértékek bevezetését, mint azok, akik a betegeket más szakemberekhez irányították (52-ből 48, szemben a 38-ból 27-tel; $\chi^2 = 5,7$, $P = 0,017$). Hasonlóképpen, a bőrgyógyászok és a sebészek jobban támogatták ezt a stratégiát, mint az onkológusok (25/28 szemben 37/42-vel, illetve 8/13-mal; $\chi^2(2) = 6,1$, $P = 0,047$).

A szakértői panel rámutatott a rendelkezésre álló szakirodalom hiányosságaira, beleértve az összehasonlító tanulmányok hiányát. A panel javasolta, hogy az ECT-t egynapos hospitalizációval és maximális költséghatékonysággal alkalmazzák, a betegutakat pedig egyszerűsítsék, és kiemelték, hogy fontos hangsúlyt helyezni a tartós onkológiai, funkcionális és esztétikai eredményekre.

4.2.1.2. Lentigo maligna, lentigo maligna melanóma és acro-lentiginous melanóma ECT kezelésének vizsgálata

Vizsgálatunkban három, LM, LMM és ALM sikeres ECT-kezeléséről számoltunk be. Az első betegnek (83 éves nő) a jobb szemöldöke feletti 20×15 mm-es lentigo malignáján végeztünk ECT-t, amit helyi imiquimod kezelés követett. Hat hónappal az ECT után a kezelt területen egy kis, barna pigmentációjú makula maradt, melynek szövettani vizsgálata megerősítette a CR-t; a tumor teljesen eltűnt, a dermis felső rétegében csak melanofágok voltak jelen.

A második betegünknek (79 éves nő) nagy (50×50 mm), a bal alsó szemhéjről a nasolabialis redőig terjedő és az arc bal oldalának jelentős részét érintő LMM-ja (pT1a, Breslow: 0,7 mm) volt. A beteg először sugárterápiában részesült (6 MeV, 65,2 Gy) minimális klinikai regresszióval, így az ECT mellett döntöttünk, mert a tumor infiltratív komponensekkel tovább terjedt az idős beteg arcán. Az ECT után hat hónappal CR alakult ki. További utánkövetést a beteg nem vállalt korára és utazási nehézségeire hivatkozva.

Harmadik betegünknek (82 éves férfi) a jobb lábfején, két lábujján és a talp egy részén elhelyezkedő, pTis ALM-ja volt (40×35 mm). A betegnél egyidejűleg primer myelofibrosis diagnózisát is felállítottuk, amely akkor nem igényelt kezelést. A kiterjedt műtét alternatívájaként onkoteamünk az ECT mellett döntött. Három hónapos intervallummal két ECT-kezelést végeztünk. A második kezelés során két biopsziát vettünk a megmaradt pigmentált makulából. Az egyik mintában nem találtunk rosszindulatú elváltozást, míg a másikban a pagetoid terjedés miatt fennállt a reziduális betegség gyanúja. A beteg az első ECT után hat hónappal PR-t mutatott, és helyi imiquimod alkalmazását javasoltuk neki. Később megkezdte az elsődleges myelofibrosis kezelését, és nem jelentkezett további kontrollvizsgálatra.

A kezeléseket követően csak átmeneti, helyi, enyhe mellékhatások voltak megfigyelhetők, köztük enyhe erythema, ödéma és pörkképződés.

4.2.1.3. Végtagi in tranzit melanóma metasztázisok ECT kezelésének vizsgálata

Ebben a tanulmányban az ECT kezelési stratégiáit elemeztük 452, végtagi áttétekkel (ITM) rendelkező IIIB-IIID stádiumú melanómás betegen. A medián életkor 73 év volt; 93%-nak alsó végtagi ITM-je és 44%-uknak ≤ 10 metasztázisa volt (méret 1,5 cm, 0,2-25 cm).

A kezelési stratégiák között szerepelt az első vonalbeli ECT (n= 145, 32 %), ECT és egyidejűleg végzett lokoregionális/szisztémás kezelés (n= 163, 36 %) és mentő ECT (n= 144, 32 %).

A teljes kohorszban az OR 63 % volt (CR= 24 %), ami az újramezelést követően (medián két ECT, 1-8) 74 %-ra nőtt (CR=39 %). A kezelés-naiv betegek gyakrabban értek el CR-t, mint az előkezelt betegek akár az első, (CRR 30 % vs. 20 %, p= 0,014) akár az ismételt ECT-t követően (BCRR 50 % vs. 32 %, p< 0,001). Nem volt különbség a tumorválaszban a betegek nyirokcsomó státusza szerint, míg a bleomicin dózisának csökkentése (n= 43 beteg) alacsonyabb ORR-rel (49 % vs. 65 %, p= 0,035) és CRR-rel (7 % vs. 26 %, p= 0,004) járt. A többváltozós elemzésben a kis tumorméret (p < 0,001), az ITM-ek alacsony száma (p < 0,001), a hatszögletű elektróda használata (a lineáriséhoz képest, p= 0,001), az ismételt kezelés (p= 0,03) és a 3. fokozatú fekély kialakulása (p= 0,03) bizonyult előjelzőnek a tumorválaszra. A 61 hónapos (6,6-184,1 hónap) medián követési idő alatt a helyi kiújulás aránya a kezelt területen 55 % volt (n= 249), és 368 (81 %) betegnél alakult ki új elváltozás. A medián LPFS 2,75 év (95 %-os CI 1,82-3,48), a medián NLFS pedig 0,58 év (95 %-os CI 0,54-0,61) volt; ennek eredményeként a medián RRFS 0,64 év (95 %-os CI 0,50-0,72). A betegek 40%-ánál (n=179) fordult elő bármilyen, kezeléssel összefüggő bőrtotoxicitás. Az ECT utáni fájdalmat 178 (39%) beteg enyhe, 134 (30%) beteg közepes és 30 (7%) beteg súlyos fájdalomként jelentette. Mind a kezelés-naiv, mind az előkezelt csoportban az önálló ECT-kezelésnél a kombinált csoporthoz képest nagyobb arányában voltak fájdalommentesek a betegek (37 % vs. 20 %, p= 0,038; 25 % vs. 9 %, p= 0,001).

A kombinált kezelés jobb lokoregionális kontrollal járt együtt, mint az önálló ECT, néhány különbséggel; a kezelés-naiv betegek körében a kombinált stratégia jobb LPFS-t eredményezett (medián: 3,2 év vs. 1,5 év, p = 0,386), legalábbis az első három évben, míg a korábban kezelt betegek körében a kombinált stratégia hosszabb RRFS-t mutatott (medián, 0,88 vs. 0,54 év, p = 0,042). Az egyidejű ICI adása nem befolyásolta a toxicitást vagy a túlélési eredményeket.

A CR-t adók szignifikánsan hosszabb LPFS-t (nem érte el vs 0,54 év, p< 0,001), NLFS-t (1,72 vs 0,37 év, p< 0,001), RRFS-t (1,67 vs 0,32 év, p<0,001) és SPFS-t (3,54 vs 2,88 év, p= 0,049) értek el, mint a többi beteg. A medián OS 5,7 év volt (95 % CI 5,2-6,3), jobb kimenetelű a teljes vs. nem teljes válaszadók (OS 6,4 vs. 5,2 év, p = 0,001) között.

4.2.2. Bazálsejtes karcinómában végzett vizsgálatok

4.2.2.1. Az ECT alkalmazásának hosszú távú hatékonysága és biztonságossága fej-nyaki bazálsejtes karcinóma kezelésében: ötéves követéses vizsgálat

Az Insp-ECT kilenc központjából 132 beteget (158 BCC) vontunk be a vizsgálatba. A követési idő 5,8 év (5.1–11.6 év), az életkor 74 év volt (41–93 év), és 98 beteg (74%) volt 65 évnél idősebb. A legtöbb betegnek (77%) egyetlen BCC-je volt. A tumorok száma betegenként 1 (1–7, átlag: $2,1 \pm 1,8$), a léziók mérete 1,4 cm (0,5–5,0 cm) volt. A BCC-k többsége esztétikailag és funkcionálisan érzékeny területeken helyezkedett el.

A bleomicint 76 betegnél intravénásan (58%), 56-nál intratumorálisan (42%) adtuk be. A beadás módja nem befolyásolta a kezelés hatékonyságát ($p = 0,0877$). A kezelt betegek többsége elégedett volt, 96%-uk újra vállalná a kezelést. Funkcionális vagy esztétikai károsodás nem jelentkezett. A fekélyes lézióval kezelték közül 14-nél volt tartós fekély egy hónap múlva, ami később megszűnt, tízen tapasztaltak enyhe hiperpigmentációt. A fájdalomszintben nem volt szignifikáns különbség az ECT előtt ($0,4 \pm 1,1$, 0–7) és közvetlenül az ECT után ($0,38 \pm 1,17$, 0–8) ($p = 0,586$), de az első, 1 hónapos vizit során mért fájdalmat ($0,22 \pm 1,12$, 0–9) összehasonlítva az ECT előtti értékeléssel szignifikáns csökkenést észleltünk ($p = 0,016$). Két esetben bőrkiütés, egy betegnél arcödéma jelentkezett, amelyek később megszűntek.

Az összes beteg CR-t ért el 1-3 ECT-kezelés után, 127 betegnél (96%) ehhez egy kezelés is elegendő volt.

Az első évben 4 betegnél (3%) jelentkezett recidíva. Az ezt követő négy év során BCC-recidívát 7 betegnél (5%) figyeltünk meg, egy esetben 2,9 évvel, a többieknél legalább 4 évvel az ECT után (medián: 4,4 év). Három év elteltével a DFS aránya 96% volt (CI 95%: 93%–99%), míg öt év után ez az érték 92%-ra csökkent (CI 95%: 87%–96%). A DFS az elsődleges elváltozások esetében kissé magasabb volt, mint a recidív elváltozásoknál, valamint a nem fekélyes és kis léziók esetében is. Az öt éves követési időszak végére három beteg (2%) élt a betegséggel, míg 124 beteg (98%) továbbra is betegségmentes volt.

4.2.2.2. Periokuláris bazálsejtes karcinóma kezelése elektrokemoterápiával

4.2.2.2.1. Elektrokemoterápia a lokálisan előrehaladott vagy recidiváló szemhéj-periokuláris bazálsejtes karcinómák kezelésében

A vizsgálatba 12 (7 férfi, 5 nő) szemhéj-periokuláris BCC-s beteget vontunk be (átlagéletkor 61,6 év, 11-86 év). A követési idő 15 - 56 hónap volt (medián: 19 hónap). Három betegnél intratumorálisan, 9 betegnél intravénásan adtuk be a bleomicint. Intravénás adagolást multiplex

BCC-s betegeknél alkalmaztunk, beleértve az extra-periokuláris lokalizációjúakat is. A tumorok körül a sebészi biztonsági zónákat minden esetben kezeltük. A kezelés utáni 3-4. napon a betegek 80%-ánál átmeneti hyperaemia és enyhe ödéma, 50%-nál enyhe fájdalom jelentkezett.

Kilenc betegen (75%) recidív, 3 betegen (25%) primer daganatot kezeltünk. Nyolc betegnél (66,6%) volt a szemkörnyéki területen kívül is BCC. Mind a 12 betegnél CR-t értünk el a periokuláris régióban, 7 esetben (58,3%) 1, 3 esetben (25%) 2, 1 betegnél (8,3%) 4, 1 esetben (8,3%) pedig 5 ECT kezeléssel. A nagyobb számú kezelések a BCC-kre való genetikai hajlamhoz kapcsolódtak: egy Gorlin-Goltz-szindrómás betegnél 4, míg egy xeroderma pigmentosumban szenvedő betegnél 5 ECT kezelésre volt szükség. Az ECT utáni hegesezés miatt 3 betegnél (2., 3. és 7. eset; 25%) alakult ki ektrópium, melyet műtéttel korrigáltunk. A 2. számú beteg esetében a vismodegib kezelés alatti mellékhatások akadályozták a gyógyszer hosszú távú alkalmazását, a tumor folyamatosan progrediált, de a szemhéjon és az arc egyéb helyein lévő BCC-ken 2 ECT-kezeléssel sikerült CR-t elérni. A kezelt területekből 6-12 hónappal az ECT után biopsziát vettünk (kivéve 1 beteget, aki elutasította a mintavételt). A szövettani vizsgálat nem mutatott ki tumormaradványt a mintákban.

4.2.2.2. Hosszú távú eredmények vizsgálata a lokálisan előrehaladott vagy recidiváló szemhéj- periokuláris bazálsejtes karcinómák ECT-je után

Ebben a vizsgálatban folytattuk korábbi kutatásunkat, és legalább 60 hónapos utánkövetést végeztünk 19 szemhéj-periokuláris BCC-ben szenvedő betegen (12 férfi és 7 nő, átlagéletkor: 75,9 év, 11-86 év). A követési idő 61 és 112 hónap között volt (medián 72 hónap). Négy betegnél intratumorálisan, 15 betegnél intravénásan adtuk be a bleomicint.

Hat hónappal a kezelés után 18 betegnél (95%) CR-t értünk el; egy betegnél PR-t figyeltünk meg. A 19 beteg közül háromnál (15,8%) alakult ki recidíva. Egy xeroderma pigmentosumban szenvedő gyermeknél BCC-k és SCC-k folyamatos megjelenését észleltük az egész testen. Ha ezt az esetet kizártuk a statisztikai elemzésből, 89,5%-os 5 éves kiújulásmentes tumorkontrollt értünk el. A két betegnél, akiknél 24 és 27 hónappal az ECT után a tumor kiújult (10,5%), ECT-vel történt ismételt kezelés után CR-t értünk el. Ez mindkét betegnél tartósan kiújulásmentes állapotot jelentett, mivel 42, illetve 67 hónapja tumormentesek. Két másik betegnél az extra-periokuláris régióban figyeltük meg recidívát. Az ECT legtöbbször történő ismétlése XP-ben szenvedő betegünkénél volt, eddig hat alkalommal a szem körüli bőrterületen.

Alsó szemhéj BCC-ben szenvedő 3 betegünkénél a zsugorodó heg az ECT után ektrópiumot okozott, amit 6-8 hónappal az ECT után műtéttel korrigáltunk. A bleomicin szisztémás

mellékhatásait egy esetben sem észleltük. A kezelést követő első 2 hónapban a kezelt bőrfelületen enyhe ödémával kísért bőrfekély alakult ki, ami végül minden esetben megszűnt.

4.2.2.3. Multiplex nem melanóma típusú bőrdaganatok elektrokemoterápiás kezelésének vizsgálata genodermatózisekben

4.2.2.3.1. Gorlin-Goltz szindrómában

Három, Gorlin-Goltz-szindrómás betegnél (életkor 58,6 év, 51–63 év) végeztünk ECT kezelést. A kezelést megelőzően valamennyi beteg számos (átlag 33) BCC-vel jelentkezett klinikánkon, melyek az arcon, a fejbőrön, a törzsön és a végtagokon lokalizálódtak.

Minden betegnél jellegzetes volt a frontális bossing, kettőnél pedig a hypertelorismus. Az 51 éves férfinél (1. beteg) tenyérbarázdákat, több osteolitikus cisztát a mandibulában és a maxillában, valamint falx cerebri intracranialis kalcifikációt észleltünk. A 62 éves férfibetegnek (2. beteg) korábbi sebészi kimetszések és lebenyplasztikák után kiterjedt, torzító hegei voltak, 63 éves nő (3. beteg) kétszer esett át meningeoma reszekción.

Korábban a betegeket műtéttel, krioterápiával, PDT-vel, intralézionális interferonnal, helyi 5-fluorouracillal és szisztémás acitretinnel kezelték, változó eredménnyel. A 3. beteg izotretinoin kezelésre nem reagált, az acitretint pedig mellékhatások miatt abbahagyta.

A kezelt daganatok száma összesen 99 volt (betegenként 25 - 38). Egy ECT során átlagosan 27 daganatot kezeltünk általános érzéstelenítésben. Egy beteg 4, míg a többiek csak egy ECT kezelésen estek át. Huszonnyolc (28%) daganat a fej és a nyak területén, 71 (72%) a törzsön és a végtagokon lokalizálódott. A daganatok átmérője a 0,3-2,2 cm (átlag 0,94 cm) volt.

A kezelt BCC-k válaszadási aránya 99% volt. CR-t 86 (87%), PR-t 12 tumornál (12%) figyeltünk meg. A kezelt daganatok közül egynél nem észleltünk változást (SD 1%). Kiváló kozmetikai eredményeket értünk el, amelyek megfeleltek betegek elvárásainak. A CR elváltozások közül egyik sem recidivált a követés során (2-20 hónap). 3 hónappal a kezelés után két, klinikailag CR elváltozásból (arc, hát) biopsziát vettünk, és a tumor regressziót szövettanilag is igazoltuk.

A kezelés után enyhe erythema, ödéma és izomfájdalom jelentkezett, de szisztémás mellékhatások nem voltak. A tüelettrodák nyoma egy hónapig, a kezelt elváltozások nekrozisa 2-3 hétig volt látható. Az altatást fájdalomcsillapítással jól viselték a betegek, fájdalmat nem jeleztek.

4.2.2.3.2. Xeroderma Pigmentosum

Egy 11 éves, XP-s kislányt utaltak központunkba előrehaladott NMSC-kkel az arcán. A bőrön xerosis, bőrsorvadás és több, korábbi sebészeti beavatkozásból származó heg, valamint számos 5-10 mm-es BCC-nek imponáló elváltozás volt. A bal orrnyílás körüli lokálisan előrehaladott SCC, ami destruálta a környező szöveteket, és a bal combon egy gyorsan növekvő 15 mm-es, keratoakantóma volt.

A beteg egy év alatt 5 ECT-kezelésen esett át. A kezelt daganatok száma ülésenként átlagosan 17 (11-25) volt, az átlagos átmérő 0,85 cm (0,3-3,6 cm), és a legtöbb tumor (82%) a fej-nyak régióban lokalizálódott. Öt ECT után 33 (97%) kezelt tumor esetében sikerült CR-t elérni. Progressziót egy léziónál észleltünk (3%), ami a negyedik ECT után megjelenő gyorsan növekvő KA-szerű elváltozás volt a jobb kézen. Az elváltozásból vett biopsziát követően a KA eltávolítása a negyedik ujj amputációjával volt lehetséges. A CR-t mutató léziók egyike sem újult ki a követési időszak alatt (4-15 hónap). Az ECT-k után nem észleltünk fájdalmat. Izomfájdalmat, enyhe és átmeneti erythemát és ödémát figyeltünk meg a kezelt elváltozások körül. Szisztémás mellékhatásokat nem észleltünk, és az ECT-kezelések után elvégzett pulmonológiai funkcionális vizsgálatok eredményei normálisak voltak. A betegségből adódóan betegünkönél mikrostoma, ectropium, a középarc és a felső ajak torzító hegesedése is fennállt. Ezeken az ECT-kkel egy ülésben rekonstruktív műtéteket végeztünk, így a szemhéjak és az ajkak funkciója jelentősen javult. A klinikailag CR elváltozásokból vett szövettani vizsgálat nem mutatott ki maradvány daganatot.

4.2.3. Elektrokemoterápia előrehaladott cutan angioszarkóma kezelésében

A vizsgálatba 20, a hajas fejbőrre/arcra (n= 7), a törzsre (emlő másodlagos angioszarkómája, n= 10) és a végtagokra (n= 3) lokalizálódó előrehaladott cAS-ben szenvedő beteget vontunk be. Ötvenegy daganatot regisztráltunk cél lézióként (medián 3/beteg, 3-7/beteg), amelyek mérete 2,3 cm volt (1-20 cm). Enyhe vagy mérsékelt tumor vérzést 14 betegnél (70%) észleltünk a kezdő vizsgálat során.

Az ECT biztonsági zónáinak kiterjedése a tumorok körül a kezelési szándéktól függően 1-4 cm között mozgott. Öt betegnél kombináltuk az ECT-t sebészi reszekcióval. Három beteg (15%) az ECT-vel egyidőben szisztémás kezelésben részesült. Négy betegnél (20%) 3,1 hónapos medián intervallum után (1,1-6,1 hónap) megismételtük az ECT-t.

A tumoronkénti helyi válasz a következő volt: CR, 61%; PR, 22%; SD, 18%; PD, 2%. A betegenkénti helyi válasz a következő volt: CR, 40% (8/20); PR, 40% (8/20); SD, 15% (3/20); PD, 5% (1/20). A CR-ek anatómiai elhelyezkedés szerinti megoszlása a következő volt: fejbőr,

n= 3; törzs, n= 4; végtag, n= 1. A daganat remisszióját szövettanilag is megerősítettük 5-ből 4 betegnél. A vérzés kontrollját 14 betegből 13 esetben (93%) sikerült elérni.

Összességében a CR, PR vagy SD választ mutató betegeknél a válasz időtartama 4,7 hónap volt (0,6-36,1 hónap); a CR-t mutató betegeknél (n= 8) 11,4 hónap (3-36,1hónap). Nem észleltünk szignifikáns összefüggést a tumorválasz és a betegek jellemzői (nem, p= 0,85; életkor, p= 0,52), az angioszarkóma jellemzői (anatómiai elhelyezkedés, p= 0,96; a betegség stádiuma [lokálisan előrehaladott vs. metasztatikus], p= 0,58; a betegség fokalitása, p= 0,85; lymphoedéma jelenléte, p= 1,0; korábbi besugárzás, p= 1,0; a tumor mérete, p= 0,37; vérzés, p= 0,55) vagy az ECT paraméterek (érzéstelenítés, p= 0,30; gyógyszeradagolás, p= 0,13; elektróda típusa, p= 0,67; a kezelés biztonsági határainak kiterjesztése, p= 0,37; anatómiai korlátok, p= 0,65) között.

A medián követési idő 15 hónap volt. Hét betegnél (35%) fordult elő helyi recidíva, 3,4 hónap (0,9-28 hónap) után. Az egyéves LPFS 68% (95% CI 47%-90%) volt. A 12,5 hónapos medián OS mellett (6,1-53,5 hónap) a LPFS 10,9 hónap volt.

Nem volt a kezeléssel kapcsolatos súlyos nemkívánatos esemény, hat betegnél (30%) különböző fokú fájdalom jelentkezett, amely két betegnél (10%) három hónappal az ECT után volt súlyos. Az ECT után a fájdalom VAS-pontszámának mediánja 2,5 volt (0-8); egy hónap múlva 1,5 (0-8; p= 0,20), két hónap múlva pedig 1,0-re csökkent (0-3; p <0,04). Öt betegnél (25%) különböző fokú fekély alakult ki, amely minden esetben reverzibilis és ambulánsan kezelhető volt. A betegek által jelentett eredményekben nem volt jelentős változás. Az EQ-VAS mediánja 44 (0-83) volt kiinduláskor, 55 (0-85) egy hónap, és 50 (0-80) két hónap múlva. Tizenhárom betegnél (65%) medián 1,8 hónap után (0,7-10) új bőrelváltozások alakultak ki, és 7 betegnél (35%) medián 6,4 hónap után (1,8-31) szisztémás recidíva/progresszió jelentkezett. Öt beteg (25%) további szisztémás kezelésben részesült (gemcitabin, n= 1; ifoszfamid, n= 1; paclitaxel, n= 1; pazopanib, n= 2).

4.3. Az elektrokemoterápia életminőségre gyakorolt hatásának vizsgálata

4.3.1. Az életminőség változásának vizsgálata elektrokemoterápiát követően különböző szövettípusokban

Vizsgálatunkban 62 beteg (42 férfi és 20 nő) vett részt, 0 vagy 1 ECOG-státusszal. A betegek életkora medián 70 év (12–91 év), az utánkövetési idő 47 nap volt. A betegeket három csoportra osztottuk: MM áttétek = 14 beteg (23%), keratinocita karcinoma, BCC vagy SCC= 40 beteg (56%), egyéb bőrdaganat (emlő adenokarcinoma áttétei, KS, cAS, epithelioid szarkóma, malignus Schwannoma) =13 beteg (21%). 39 betegnél (47%) a daganat 3 cm-nél kisebb volt,

és 14 beteg (28%) részesült korábban sugárterápiában. A betegenként a kezelt tumorok száma 1 és 33 között változott (medián: 6). A kezelt tumorok lokalizációja a fej-nyak táj ($n = 20$), végtagok ($n = 14$), törzs ($n = 4$) vagy több régió ($n = 24$) volt. A betegeket a kísérőbetegségek szerint is csoportosítottuk: komorbiditás nélküli ($n = 6$), 1–2 ($n = 29$) és 3 vagy több kísérőbetegség ($n = 27$).

Mivel csak ECOG 0 vagy 1 státuszú betegeket vontuk be a vizsgálatba, várható volt, hogy a vizsgálat kezdetén a betegek többsége nem jelez problémát a mobilitás (97%), az önellátás (98%) vagy a szokásos tevékenységek (100%) terén. A kezelés után ezek a számok nem változtak jelentősen. A fájdalom/kellemetlen érzés nélküli betegek aránya az ECT után 61,3%-ról 67,7%-ra növekedett. A szorongás és depresszió tekintetében a betegek 24%-a jelentett valamilyen problémát, ami az ECT után 19%-ra csökkent.

Az ECT előtt a betegek által jelentett átlagos EQ-VAS érték $72,39 \pm 13,201$ volt, ami három hónappal később $73,55 \pm 15,696$ -ra növekedett ($p = 0,438$). A szövettani típus, a tumor lokalizációja és a komorbiditások alapján nem volt szignifikáns különbség az EQ-VAS változásában. A korábban sugárkezelt tumoroknál az EQ-VAS pontszám a kezelés után alacsonyabb volt ($p = 0,047$), míg a másik csoportban nem szignifikáns növekedés volt megfigyelhető ($p = 0,240$). Azoknál a betegeknél, akiknek kisebb daganatuk volt, az EQ-VAS értéke a kezelés után magasabb volt ($p = 0,035$). A nagyobb tumorokkal rendelkező betegeknél enyhe csökkenés volt tapasztalható ebben az értékben.

A betegek fájdalom pontszáma az ECT után $1,89 \pm 2,765$ -ről $1,68 \pm 2,715$ -re csökkent ($p = 0,287$). A tumor szövettanát, a korábbi sugárkezelést, a tumor lokalizációját vagy a komorbiditást tekintve nem volt különbség. A kisebb daganatoknál ECT után alacsonyabb fájdalomszintet mértünk ($p = 0,029$), míg a 3 cm-nél nagyobb daganatoknál minimális növekedés volt megfigyelhető.

Az EQ-5D értékek átlaga ECT előtt $0,8044 \pm 0,2297$, míg utána $0,8447 \pm 0,2208$ volt ($p = 0,132$). A tumor szövettani típusa, lokalizációja és a további betegségek szerint az EQ-5D értékek között nem volt szignifikáns különbség. Szignifikáns javulás volt megfigyelhető a korábban sugárterápiában részesült betegeknél (EQ-VAS, $p = 0,047$; EQ-5D-index, $p = 0,012$) és a kisebb tumorokkal rendelkező betegeknél (EQ-VAS, $p = 0,035$; fájdalom-VAS, $p = 0,029$).

4.3.2. Az életminőség változásainak vizsgálata melanómás betegeknél ECT-t követően

Az InspECT melanóma kohort teljes populációjának 76%-át vontuk be a vizsgálatba ($n = 378$) 7 európai országból. A tumorok mérete medián 2 cm (0,5–70 cm, ≤ 3 cm = 264 (70%), > 3 cm

=114 (30%)) volt. A tumor mérete (<3cm vs. ≥3cm) szignifikáns csökkenéssel járt mind az EQ-5D ($0,765 \pm 0,222$ vs. $0,691 \pm 0,207$, $p = 0,003$), mind az EQ-VAS (72 ± 19 vs. 67 ± 18 $p = 0,049$) tekintetében. Egy ECT után az ORR 80% volt (CR= 47%, SD= 13%, PD=5%, 2%-ban nem volt értékelhető az eredmény). Ismételt kezelést 49 beteg (13%) kapott. Az 1-, 2- és 3 éves helyi LPFS 78% (C.I. 71–85%), 68% (C.I. 58–77%) és 62% (C.I. 50–74%) volt.

Az ECT után 30 napon belül 185 betegnél alakult ki ulceráció (33%, ebből 5% 3. fokozatú), hiperpigmentáció (27%, ebből 2% 2. fokozatú), szuppuráció (18%, ebből 1% 3. fokozatú) és odor (12%). Az ulceráció szignifikánsan korrelált az EQ-5D ($0,773 \pm 0,210$ vs. $0,655 \pm 0,224$, $p < 0,001$) és az EQ-VAS (72 ± 18 vs. 64 ± 19 $p = 0,002$) értékekkel a nem fekélyes vs. fekélyes betegeknek. Ezzel szemben sem a bőráttek száma (EQ-5D, $p = 0,518$; EQ-VAS, $p = 0,560$), sem azok lokalizációja (EQ-5D, $p = 0,527$; EQ-VAS, $p = 0,353$) nem korrelált a PRO-kkal.

A vizsgálat kezdetén az életkor szerint párosított HRQoL nem tért el az általános európai populációétól. Az EQ-VAS értékei stabilak maradtak a követési időszak alatt. Bár az EQ-5D pontszámok romlottak egy hónap után, és további romlást mutattak két hónap elteltével ($p = 0,02$ és $p = 0,002$), ezek a változások a MID küszöbértékeken belül maradtak, különösen a teljes válaszadók körében. Alacsony ECOG-PS értékkel és az ECT-re jól reagáló tumorokkal a betegek életminősége stabil maradt (MID-en belül), míg a magas ECOG-PS és SD/PD esetén jelentős romlást tapasztaltak az ECT után mind az EQ-5D, mind a EQ-VAS pontszámok szerint, amit az AUC eredmények is igazoltak.

Az EQ-5D öt dimenziójának alelemzése szignifikáns romlást mutatott a fájdalom/kellemetlen érzés és a mobilitás (4 hónapon belül helyreállt), valamint az önellátás és a szokásos tevékenységek (tartós, végig a követés során) terén. A kísérő ICI jobb EQ-5D és EQ-VAS pályákkal korrelált. A kiindulási EQ-5D volt a CR kizárólagos független előrejelzője (RR 14,76, $P = 0,001$).

4.4. Bleomicin-koncentráció vizsgálata a betegek plazmájában és tumoraiban ECT után

A bleomicin farmakokinetikája 65 évnél fiatalabb betegek plazmájában

A bleomicin plazmakoncentrációjának időbeli változását 12, 65 évnél fiatalabb (medián 52,2 év, 35-64 év) betegnek határoztuk meg. A vizsgálatban részt vevő betegeknek ECT-re alkalmas, főként NMSC-ik voltak (SCC $n = 6$, BCC $n = 5$, MM $n = 1$). A betegek $15\,000\text{ NE/m}^2$ bleomicin standard bolus injekciót kaptak. A bleomicin dózis mediánja $27\,404 \pm 2637\text{ NE}$ volt. Vérmintákat 5, 10, 20, 30 és 40 perccel a bleomicin intravénás beadása után vettünk, és

meghatároztuk a betegek plazmakoncentrációját. A bleomicin koncentrációját tandem tömegspektrometriával kapcsolt folyadékkromatográfiával mértük.

A 65 évnél fiatalabb betegeknél a bleomicin plazmakoncentráció 5 perccel az injekció beadása után $2,219 \pm 0,391$ mg/l volt. A bleomicin koncentrációja fokozatosan csökkent, az eliminációs állandó $0,068 \pm 0,059 \text{ min}^{-1}$ volt, és 40 perccel az injekció beadása után elérte a $0,915 \pm 0,173$ mg/l értéket. A bleomicin látszólagos megoszlási térfogatát (V_d), a görbe alatti területet (AUC), a plazmaürítést (Cl) és az eliminációs felezési időt is kiszámítottuk.

Bár a bleomicin felezési ideje nem mutatott jelentős eltérést az idősebb betegekhez képest, szignifikáns különbségek voltak megfigyelhetők az AUC, a plazmaürítés és a megoszlási térfogat tekintetében. A fiatalabb betegeknél az AUC szignifikánsan alacsonyabb volt, ami összhangban van a fiatalabbak megnövekedett plazmaürítési rátájával. A megnövekedett clearance mellett a bleomicin eloszlási térfogata is nagyobb volt a fiatalabb betegeknél, mint az idősebbeknél. E két megfigyelés lehetséges magyarázata az idősebb betegeknél az életkorral összefüggő vesefunkció csökkenés és a test víz/zsír arányának változása. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a 65 év alatti betegeknél a bleomicin adagját nem lehet csökkenteni, kivéve, ha vesefunkciójuk károsodott.

A tanulmány eliminációs görbéiből számított adatok alapján megállapítható, hogy a fiatalabb betegek bleomicin plazmaürülése sokkal gyorsabb, mint az idősebb betegeké, így az idősebbeknél a bleomicin beadása után 40 perccel mért plazmakoncentrációt a fiatalabbak már 15 perccel a beadást követően elérték. A plazma csúskoncentrációját a fiatalabb betegek 5 percen belül, míg az idősebbek a bleomicin beadása után 8 perccel érték el. Összegezve, az ECT-hez optimális időintervallum a szisztémás keringésben a bleomicin csúcs- és mélypont-szintje között a fiatalabb betegeknél 5 és 15 perc, az idősebb betegeknél pedig 8 és 40 perc között van.

Bleomicin dózis eloszlás tumor mintákban

Tumorszövetet 17 beteg ECT-vel kezelt daganatából nyertünk 8 perccel a bleomicin beadása után az elektromos impulzusok leadása előtt, függetlenül az ECT idején fennálló életkortól. A betegek túlnyomórészt 65 évnél idősebbek voltak ($n = 12$), medián életkoruk 72,8 év volt (49-85 év). Mintákat BCC-ből ($n=9$), SCC-ből ($n=5$) és egy-egy porokarcinómából, melanómából és angioszarkómából nyertük. A bleomicin koncentráció 14 ng/g és 1534 ng/g tumortömeg között volt. Az átlagkoncentráció 174 ng/g tumortömeg volt, függetlenül a tumor szövettani típusától. Nem állapítottunk meg szignifikáns különbséget a BCC és az SCC bleomicin koncentrációja között ($p = 0,917$). A CR 2 hónappal az ECT után 89% (8/9 eset) volt BCC-ben

és 80% (4/5 eset) SCC-ben. Nem találtunk összefüggést a daganat térfogata és a biopsziás mintában meghatározott bleomicin koncentráció között.

4.5. Az elektrokemoterápia új területein végzett vizsgálatok

4.5.1. Kalcium-elektroporáció

A kalcium-elektroporáció hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata bőr áttétek kezelésében

Tanulmányunk célja a Ca-EP és a bleomicin-alapú ECT hatásosságának összehasonlítása volt randomizált kontrollált kettős vak II. fázisú vizsgálatban. Az egyszeri kezelés során minden betegnél legfeljebb tíz mérhető bőrátétet külön-külön randomizáltunk kalcium vagy bleomicin intratumorális beadására, melyet reverzibilis elektroporáció követett. A tumorválaszt hat hónappal az ECT után klinikailag és szövettanilag is értékeltük. A vizsgálatba hét beteget (medián életkor 73 év) vontunk be, összesen 44 bőrmetasztázissal (34 MM és 10 emlőrák áttét). Harminchárom áttétet randomizáltunk a vizsgálat két kezelési ágába, és értékeltük a klinikai választ, míg 11 lézióból biopsziát vettünk. A randomizált metasztázisok közül 18-at Ca-EP-vel (15 MM és 3 emlőrák áttét), 15-öt bleomicin alapú ECT-vel (12 MM és 3 emlőrák áttét) kezeltünk. A 33 randomizált metasztázis közül hat (18%) korábban besugárzott területen helyezkedett el (2 léziót Ca-EP-vel, 4-et bleomicin alapú ECT-vel kezeltünk). A 33 értékelt metasztázis legnagyobb átmérője 7 mm (IQR= 5) volt. A beadott szer térfogata Ca-EP esetén medián 0,0855 ml (IQR= 0,1924), bleomicin alapú ECT esetén 0,132 ml (IQR= 0,27) volt. Ca-EP-val 33% ORR-t (CR= 22%; PR= 11%), bleomicin alapú ECT-vel 53% ORR-t (CR= 40%; PR= 13%) értünk el. A Ca-EP és a bleomicin alapú ECT között sem az OR (p= 0,30), sem a CR (p= 0,45) tekintetében nem volt szignifikáns különbség. 6 hónap elteltével a kalciummal kezelt áttétek 33%-a (18-ból 6), a bleomycinnel kezelt áttétek 13%-a (15-ből 2) progrediált. A korábban besugárzott és a nem besugárzott léziók között nem volt szignifikáns különbség a tumorválaszban (p= 0,37).

Hat hónappal a kezelés után a klinikailag CR daganatokból 6 biopsziát vettünk (3 Ca-EP, 3 bleomicinnel kezelt lézió). E 6 biopsziából 5 esetében a klinikai CR-t szövettanilag is megerősítettük. A Ca-EP-vel kezelt 3 elváltozásban és a bleomicin alapú ECT-vel kezelt elváltozások közül 2-ben nem azonosítottunk tumorsejteket.

Ca-EP-nál az ORR-értékek magasabbak voltak a lineáris (42,8%, 3/7), mint a hatszögletű (27,3%, 3/11) elektródákkal (p= 0,63). A bleomicin alapú ECT-nél ellentétes tendencia volt megfigyelhető: ORR 70% (7/10) volt hexagonális és 20% (1/5) lineáris elektródák (p= 0,12) esetén. A CR-t elért metasztázisok egyike sem recidivált az 1 éves követési időszak alatt.

Súlyos nemkívánatos eseményt nem észleltünk, mindkét kezelési ágon csak I. fokozatú helyi mellékhatások fordultak elő. Mind az ulceráció, mind a hiperpigmentáció gyakrabban fordult elő a bleomicin-alapú ECT (20%, illetve 40%), mint a Ca-EP után (mindkettő 11%). Hat hónappal a kezelés után a QOL-pontszámok (80% (IQR= 10)) megegyeztek vagy magasabbak voltak, mint a kezelés előtt (70% (IQR= 10)). A leadott áramerősség nem különbözött szignifikánsan sem a két kezelési ág ($p= 0,956$), sem a besugárzott és a nem besugárzott metasztázisokhoz között ($p= 0,911$).

4.5.2. Vaszkuláris malformációk kezelése elektrokemoterápiával

Kapilláris lymphangióma kezelése csecsemőben elektrokemoterápiával

Egy időben született fiú csecsemő bal cervicofaciális régiójában elhelyezkedő, congenitális, gyorsan növekvő kombinált lymphangiómát diagnosztizáltunk, mely az MRI vizsgálat alapján diszlokálta és komprimálta a tracheát, a bal véna jugularist és az artéria carotis communist.

A T1-súlyozott, kontrasztanyaggal javított MR felvételek egy nagy, magas lipidtartalmú cisztát ($2 \times 3 \times 2$ cm) is mutattak a pajzsmirigyporc szintjén. A teljes lézió térfogatát kézi kontúrozási módszerrel határoztuk meg, mely $72,32 \text{ cm}^3$ volt.

A tumor elhelyezkedése és a lymphangióma ereinek kis mérete miatt sem a teljes reszekció, sem a hagyományos bleomicin-szkleroterápia nem jött szóba. Az elváltozás gyors növekedése miatt, ami növelte a légúti elzáródás, az ischaemia és az etetési nehézségek kockázatát, multidiszciplináris teamünk ECT alkalmazása mellett döntött.

Az első ECT kezelésre a gyermek 4 hónapos korában került sor, az ESOPE kritériumok szerint, általános érzéstelenítésben, intratumorális bleomicin (1000 NE/ml) beadásával.

Az első ECT során 68 applikációt végeztünk el, az átlagos áramerősség $5,27 \text{ A}$ ($2\text{-}14 \text{ A}$) volt. A nyaki 2 cm -es cisztát aspiráltuk, és a standard módszerrel szkleroterápiát végeztünk. Az ECT során vett szövettani vizsgálat megerősítette a lymphangióma diagnózisát. Nyolc hónappal az első kezelés után, a kezeletlen terület esetleges progressziójának megelőzése érdekében végeztük a második kezelést intraoperatív ultrahang segítségével, mivel ekkor a nyaki főerek közelében elhelyezkedő elülső területet kezeltük. A második ülésben 74 applikáció volt, $5,55 \text{ A}$ ($2\text{-}13 \text{ A}$) áramerősséggel.

A feltűnő posztoperatív ödéma ellenére a kezelést a beteg jól tolerálta, és a szoptatás folyamatos maradt, perioperatív szövődmények nem jelentkeztek. Egy és 2 hónappal a kezelés után az arcon erysipelas alakult ki, ami antibiotikum adására megszűnt. Hét hónappal az első ECT után, a multicisztás szövettömeg jelentősen csökkent, az MR-felvételek alapján megszűnt a légső

diszlokációja és az erek kompressziója. A cisztás szövettömeg térfogata 48,09 cm³ -re csökkent a korábbi 72,32 cm³-ről. Az abszolút céltérfogat-csökkenés 33,5% volt. A jobb oldali parotis normális növekedése 3,40 cm³-tól 6,08 cm³-ig terjedt; ezért a parotis és a gyermek fiziológiás növekedési rátáját 78,8%-nak határoztuk meg. E számítás alapján 63%-os növekedéssel korrigált célvolumen-csökkenést értünk el. Egy évvel az első kezelés után az arc szimmetriája teljesen helyreállt. A 17 hónapos utánkövetés után nem észleltünk kiújulást. A gyermek mentális és fizikai fejlődése az életkorának megfelelő maradt. Az elektródák okozta kis bőrhegek és enyhe hiperpigmentáció volt látható a kezelt területen.

4.5.3. Mélyen ülő daganatok ECT kezelése

Mélyen fekvő inoperábilis lágyrész szarkómák változó geometriájú elektródákkal

végzett bleomicin alapú elektrokemoterápiás kezelése

Hét, szövettanilag igazolt lágyrész szarkómás (STS) beteget (5 férfi, 2 nő) vontunk be a vizsgálatba. Az átlagéletkor 54 év (49-88 év) volt. Három epitheloid szarkómás, 2 fibromyxoid szarkómás, 1 liposzarkómás és 1 myofibroblasztikus szarkómás beteget kezeltünk BLM-alapú VEG ECT-vel. A daganatok T3N0-T4N1 közötti stádiumban voltak. Az ECT előtt valamennyi beteg átesett korábbi kezelésen (sebészi eltávolítás, kemo-radioterápia, sugárterápia, ECT, immunterápia). A műtét előtti tumortérfogat 131,13 cm³ (35,6-2456,22cm³), a tumorátmérő 5,9 cm (3,7-22,5), a tumor mélysége (a bőrtől a tumor legmélyebb pontjáig) 6,18 cm (3,74-18,18cm) volt. A kezelés időpontja az STS megerősített diagnózisától számítva medián 19 hónap (8-144 hónap), a VEG ECT után a követési idő 7 hónap (2-18 hónap) volt.

Minden kezelést általános érzéstelenítésben végeztünk, bleomicin (15 000NE/m²) intravénás adagolásával. Minden ECT-t VEG-elektródákkal végeztünk (30-40 mm-es aktív hegy, 16-20 cm hosszúság). Hat VEG elektródát használtunk 3, öt elektródát pedig 1 kezelés során. Két esetben az ECT-t öt elektródával kezdtük, és egy további VEG elektródát adtunk hozzá a tumor méretének megfelelően. Tizenkét elektródát (2x6 elektróda) alkalmaztunk a bal oldali retroperitoneális myofibroblasztos szarkóma kezelése során. Az elektródák újra pozicionálására és beállítására minden kezelés során szükség volt ahhoz, hogy az elektromos mezővel megfelelően lefedjük a tumor térfogatot és fenntartsuk a biztonsági zónákat (0,5-1 cm). A leadott impulzusok medián értékei a következők voltak: ismétlési frekvencia 1000 Hz, elektródatávolság 24,25 mm, feszültség 2066 V, impulzus időtartama 100 µsec, áramerősség 37,5 A (19,9–50A), ellenállás 56,39 Ω, elektromos impulzus ismétlődése 8.

Két hónappal a kezelés után a tumor térfogatát a műtét előtt is alkalmazott radiológiai képalkotó eljárással (CT/MRI/PET-CT) határoztuk meg. Öt betegnél (71,42%) PR-t, 1 esetben (14,28%)

SD-t, 1 esetben (14,28%) PD-t észleltünk. PR-t két epitheloid-, 1 fibromyxoid-, 1 lipo- és 1 myofibroblasztikus szarkóma esetében tapasztaltunk. Érdekes módon a legnagyobb medián tumortérfogat a PR-esetekben volt megfigyelhető (131,13 cm³, n= 5), ahol a daganatok az alsó végtagokon (n= 2), a hónaljban (n= 1), a gluteális régióban (n= 1) és a retroperitoneumban (n= 1) helyezkedtek el. A legkisebb tumortérfogat a PD-esetben volt, míg az SD-esetben jelentősen nagyobb (PD vs. SD: 35,6 vs. 303,2 cm³). A medián tumormélység 10,842, 3,74 és 9,71 cm volt a PR, PD és SD esetében. A legkisebb tumormélységet (3,74 cm) a PD-ben mértük (n=1). Négy beteg (3 PR és 1 PD beteg) még életben volt az adatok kiértékelése után (postECT követés: 3 PR: 20, 16 és 7 hónap, PD: 4 hónap). A VEG ECT után egy betegnél folytattuk az immunterápiát nivolumabbal, egy beteg pedig mono-ADM (doxorubicin) palliatív kemoterápiában részesült.

Posztoperatív ulceráció 6 esetben fordult elő (CTCAE 2. fokozat) A vérzés, váladékozás, odor vagy fájdalom csökkenése minden esetben megfigyelhető volt. Az EQ-5D-3L felmérés alapján az ECT-t követő időszakban a legtöbb betegnél javulás mutatkozott az életminőségben, amely együtt járt az ECT utáni alacsonyabb fájdalomszinttel. Egy súlyos nemkívánatos esemény történt CT-vezérelt ECT-kezelés során, ami az alkalmazott kezelésekre részben megszűnt.

5. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK, MEGÁLLAPÍTÁSOK

Az elektrokemoterápiát elsőként alkalmaztuk, majd vezettük be Magyarországon, kutatásaink elősegítették a módszer klinikai elterjedését itthon és nemzetközi szinten.

1.) Vizsgálatainkban azonosítottuk az ECT-re adott tumorválasz prediktív faktorait: az ECT valamennyi daganattípusban hatásos, de eltérő mértékben, a legkiemelkedőbb bazálsejtes karcinómában és Kaposi-szarkómában; kisebb, nem sugárkezelt és nem fekélyes tumorok jobban reagálnak, a korábbi kezelések alacsony száma és a terápiás naivitás pozitív prediktív faktor; melanómában CR-re a kiindulási életminőség a legfontosabb prediktor; az életkor, vagy emlőrákban a receptor státusz nem befolyásolja a terápiás választ; immunszupprimált és nem immunszupprimált NMSC-s betegeknél az ECT hatékonysága hasonló; immunterápiával kombinálva javítható a lokális és szisztémás tumorkontroll a toxicitás növekedése nélkül; jobb tumorválasz érhető el nagyobb tumoroknál intravénás bleomicinnel, kisebb tumoroknál lineáris elektródákkal; a daganat elektromos impulzusokkal való lefedettsége befolyásolja az eredményt.

- 2.) Elsőként vizsgáltuk és igazoltuk, hogy az ECT hatásos és jó helyi kontrollt nyújt multiplex, magas kockázatú BCC-k kezelésére Gorlin-Goltz-szindrómában, multiplex NMSC-k esetén xeroderma pigmentosumban és immunszupprimált betegeken is, továbbá, hogy az onkológiai biztonság mellett jó funkcionális és esztétikai eredménnyel jár periokuláris BCC-k kezelésében.
- 3.) Farmakokinetikai vizsgálat során elsőként mutattuk ki, hogy a 65 év alatti ECT-vel kezelt betegeknél a bleomicin plazmakoncentrációja alacsonyabb, eliminációja gyorsabb, mint idősebbeknél. Eredményeink klinikai relevanciája, hogy ebben a korcsoportban intravénásan adott bleomicin esetén az optimális kezelési időablak 5–15 perc és a standard dózis csökkentése nem ajánlott.
- 4.) Kezelési eredményeink alapján igazoltuk, hogy az ECT jelentős rövid távú előnyt biztosít az életminőség fenntartásában vagy javításában rosszindulatú bőrdaganatos betegeknél, ami kiemeli a palliatív kezelésben betöltött szerepét.
- 5.) Elsőként publikáltuk, hogy a bleomicin alapú ECT biztonságos és hatásos kombinált lymphangióma kezelésére, különösen csecsemők mikrocisztás formáinál, továbbá, hogy a bleomicin alapú VEG ECT inoperábilis lágyrész szarkómákban ígéretes terápiának bizonyult.
- 6.) Igazoltuk, hogy a Ca-EP biztonságos és hatásos MM és emlőrák bőrátétek kezelésére, teljesítménye a bleomicin-alapú ECT-ével összemérhető, így alternatívát kínál kemoterápiára nem alkalmas betegek számára.

6. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

6.1 Az értekezés alapjául szolgáló, a PhD fokozat elnyerése (2011) után született első- vagy utolsószerzős közlemények.

1. **Kis EG**, Brizio M, Riva G, et al. Importance of the timing of combined electrochemotherapy and immunotherapy in the treatment of advanced melanoma. *Clin Exp Metastasis*. 2026; 43: 2.
2. Rózsa P, Papp BT, Szederkényi E, Vass G, Hánis Cs, Csányi I, Ócsai H, Baltás E, Oláh J, Kemény L, Gyulai R, **Kis EG**. Electrochemotherapy for multiple nonmelanoma skin tumors in Immunosuppressed patients: a prospective cohort analysis. *Dermatol Ther*. 2025; 2025: 7037657.
3. Rózsa P, Csányi I, Vass G, Varga E, Németh IB, Korom I, Ócsai H, Baltás E, Oláh J, Gyulai R, **Kis EG**. Electrochemotherapy, as a novel therapeutic approach in the management of lentigo maligna, lentigo maligna melanoma, and acral lentiginous melanoma : [case report]. *J Dermatol Treat*. 2025; 36: 2495096.
4. Rózsa P, Rárosi F, Ócsai H, Baltás E, Oláh J, Kemény L, Gyulai R, **Kis EG**. Quality of life changes after electrochemotherapy: a prospective single-center analysis. *Sci Rep*. 2025; 15:16180.
5. Ottlakan A, Lazar Gy, Hideghety K, Kószó R, Deák B, Nagy A, Besenyi Zs, Bottyán K, Vass G, Oláh J*, **Kis EG***. Clinical considerations of bleomycin based electrochemotherapy with Variable Electrode Geometry electrodes for inoperable, deep-seated soft tissue sarcomas. *Bioelectrochem*. 2022; 148: 108220.
6. Campana LG, Quaglino P, de Terlizzi F, Mascherini M, Brizio M, Spina R, Bertino G, Kunte C, Odili J, Matteucci P, Ross A, Schepler H, Clover AJP*, **Kis EG***. Health-related quality of life trajectories in melanoma patients after electrochemotherapy: real-world insights from the InspECT register. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022; 36: 2352-2363.
7. Groselj A, Bosnjak M, Krzan, M, Kosjek T, Bottyán K, Plesnik H, Jamsek C, Cemazar M, **Kis EG***, Sersa G*. Bleomycin Concentration in Patients' Plasma and Tumors after Electrochemotherapy. A Study from InspECT Group. *Pharmaceutics*. 2021; 13: 1324.
8. Ágoston D, Baltás E, Ócsai,H, Rátkai S, Lázár P, Korom I, Varga E, Németh IB, Viharosné É, Gehl J, Oláh J, Kemény L, **Kis EG**. Evaluation of Calcium Electroporation for the Treatment of Cutaneous Metastases: A Double Blinded Randomised Controlled Phase II Trial. *Cancers*. 2020; 12: 179.
9. Dalmády Sz, Csoma Zs, Besenyi,Zs, Bottyán K, Oláh J, Kemény L, **Kis EG**. New Treatment Option for Capillary Lymphangioma: Bleomycin-Based Electrochemotherapy of an Infant [Case Report]. *Pediatrics*. 2020; 146: e20200566.
10. Campana LG*, **Kis EG***, Bottyan K, et al. Electrochemotherapy for advanced cutaneous angiosarcoma: A European register-based cohort study from the International Network for Sharing Practices of electrochemotherapy (InspECT). *Int J Surg*. 2019; 72: 34-42.
11. **Kis EG**, Baltas E, Ocsai H, et al. Electrochemotherapy in the treatment of locally advanced or recurrent eyelid-periocular basal cell carcinomas. *Sci Rep*. 2019; 9: 4285.
12. Baltas, E, **Kis EG**, Nagy N, et al. Electrochemotherapy for Non-melanoma Skin Cancer in a Child with Xeroderma Pigmentosum. *Acta Derm Venereol*. 2017; 97: 962-964.
13. **Kis EG**, Baltas E, Kinyo A, et al. Successful Treatment of Multiple Basaliomas with Bleomycin-based Electrochemotherapy: A Case Series of Three Patients with Gorlin-Goltz Syndrome. *Acta Dermato Venereol*. 2012; 92: 648-651.

6.2. Az értekezés alapjául szolgáló, a PhD fokozat elnyerése (2011) után született nem első- vagy utolsószerzős közlemények

1. Campana LG, Tauceri F, Bártolo J, ..., Bottyán K, **Kis EG**, et al. Treatment strategies with electrochemotherapy for limb in-transit melanoma: real-world outcomes from a European, retrospective, cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2025; 51: 108740.
2. Groselj A, Bertino G, Minuti M, Clover AJP, Lonkvist C, **Kis EG**, et al. Electrochemotherapy for basal cell carcinoma in the head and neck region: 5-year follow-up from the Insp-ECT registry. *Radiol Oncol*. 2025; 59: 233-243.
3. Quaglino P, Brizio M, Bertino G, **Kis EG**, et al. Electrochemotherapy for cutaneous Kaposi Sarcoma: a European register-based cohort study from the International Network for Sharing Practices of electrochemotherapy (InspECT). *Eur J Surg Oncol*. 2025; 51:110099.
4. Vass A, Polgár N, Sándor Sz, ..., **Kis EG**, et al. The role of electrochemotherapy in the treatment of locally advanced or recurrent eyelid-periocular basal cell carcinoma: long-term results. *Int J Dermatol*. 2025; 64: 111-118.
5. Campana LG, Farronato S, Hodgetts J, ..., **Kis EG**, et al. European e-Delphi process to define expert consensus on electrochemotherapy treatment indications, procedural aspects, and quality indicators in melanoma. *Br J Surg*. 2023; 110: 818-830.
6. Di Prata C, Mascherini M, Ross AM, Silvestri B, **Kis EG**, et al. Efficacy of Electrochemotherapy in Breast Cancer Patients of Different Receptor Status: The INSPECT Experience. *Cancers*. 2023; 15: 3116.
7. Bertino G, Groselj A, Campana LG, ..., **Kis EG**, et al. Electrochemotherapy for the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: The INSPECT experience (2008-2020). *Front Oncol*. 2022; 12: 951662.
8. Bertino G, Muir T, Odili J, Groselj A, Marconato R, Curatolo P, **Kis EG**, et al. Treatment of basal cell carcinoma with electrochemotherapy: insights from the inspECT registry (2008–2019). *Curr Oncol*. 2022; 29: 5324-5337.
9. Claussen CS, Moir G, Bechara FG, ..., **Kis EG**, et al. Prospective cohort study by InspECT on safety and efficacy of electrochemotherapy for cutaneous tumors and metastases depending on ulceration. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022; 20: 470-481
10. Campana LG, Peric B, Mascherini M, Spina R, Kunte C, **Kis EG**, et al. Combination of Pembrolizumab with Electrochemotherapy in Cutaneous Metastases from Melanoma: A Comparative Retrospective Study from the InspECT and Slovenian Cancer Registry. *Cancers*. 2021; 13: 4289.
11. Sersa G, Mascherini M, Di Prata C, ..., **Kis EG**, et al. Outcomes of older adults aged 90 and over with cutaneous malignancies after electrochemotherapy with bleomycin: A matched cohort analysis from the InspECT registry. *Eur J Surg Oncol*. 2021; 47: 902-912.
12. Clover AJP, de Terlizzi F, Bertino G, ..., **Kis EG**, et al. Electrochemotherapy in the treatment of cutaneous malignancy: Outcomes and subgroup analysis from the cumulative results from the pan-European International Network for Sharing Practice in Electrochemotherapy database for 2482 lesions in 987 patients (2008-2019). *Eur J Cancer*. 2020; 138: 30-40.

7. TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK

Kis Erika tudományos és oktatói munkásságának összefoglalása (2026.01.19)
MTA V. Orvosi Tudományok Osztálya

Tudományos közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Tudományos folyóiratcikk²	<u>60</u>			
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		<u>29</u>	<u>392</u>	<u>549</u>
szakcikk hazai idegen nyelvű		0	0	0
szakcikk magyar nyelvű		<u>8</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
szakcikk sokszerzős, érdemi szerzőként ³		<u>4</u>	<u>19</u>	<u>37</u>
összefoglaló közlemény		<u>8</u>	<u>24</u>	<u>37</u>
rövid közlemény		<u>11</u>	<u>83</u>	<u>89</u>
II. Könyvek	0			
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv		0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0			
idegen nyelvű		0		
magyar nyelvű		0		
bb) Felsőoktatási tankönyv		0		
III. Könyvrészlet	<u>1</u>			
idegen nyelvű		<u>1</u>	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet		0	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	0		0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		0	0	0
Tudományos közlemények összesen (I-IV)		<u>61</u>	<u>522</u>	<u>717</u>
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	<u>61</u>		<u>522</u>	<u>717</u>
V. További tudományos művek	<u>5</u>			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratban megjelent teljes folyóiratcikket is		<u>2</u>	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		<u>3</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Oltalmak (szabadalmak)		0	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok⁵	0		0	0
Összes hivatkozás¹			<u>523</u>	<u>718</u>
Hirsch index⁶	<u>16</u>			
g index⁶	<u>27</u>			

Speciális tudománymetriai adatok	Szám	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	<u>13</u>	<u>187</u>
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	<u>11</u>	<u>103</u>
A tudományos fokozat (PhD 2011) elnyerése utáni teljes tudományos folyóiratcikkek száma	<u>48</u>	<u>547</u>
Az utolsó 10 év (2016-) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	<u>44</u>	<u>483</u>
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	<u>97</u>	13,51%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben		<u>56</u>
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	1	0

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm mindenkinek, aki hozzájárult az értekezésemhez, mert ez az összefoglalt kutatómunka minden közreműködő közös teljesítménye. Külön köszönet a betegeknek, akik részt vettek a vizsgálatokban.

Köszönöm **Kemény Lajos Professor Úrnak** kitüntető figyelmét, szakmai és emberi támogatását, valamint az iránymutatást, amit mindig megfelelő időben nyújtott. Köszönöm, hogy munkámhoz kiemelkedő támogatást kapok jelenlegi **Intézetvezető Professoromtól Gyulai Rollandtól**, aki már az ECT kezdeténél is jelen volt, és azóta segíti tevékenységemet. Őszinte hálával tartozom **Oláh Judit Professor Asszonynak**, aki felismerte ennek a módszernek a jelentőségét, elhozta intézetünkbe, és az első kezelés óta folyamatosan, jelentős támogatással segítette bevezetését és terjesztését. Köszönöm külföldi partnereim tudományos, szakmai együttműködését és barátságát, különösen **Damijan Miklavcic Professzornak**, aki a COST Actions pályázatnak köszönhetően lehetővé tette számomra a nemzetközi projektekbe való bekapcsolódást, **Gregor Sersa Professzornak**, és **Julie Gehl Professor Asszonynak**, akikkel számos nemzetközi vizsgálatban dolgozhattam együtt, és az InspECT csoportban dolgozó szakembereknek. Az onkoteam tagjai közül mindenekelőtt **Baltás Eszter tanárnőnek** szeretnék köszönetet mondani, aki barátként és kollégaként is odaadóan támogatott. Köszönöm az állandó és segítő támogatást teljesség igénye nélkül **Ócsai Henrietta, Korom Irma, Varga Erika, Németh István, Csoma Zsanett, Csányi Ildikó, Bottyán Krisztina** kollégáknak. Köszönöm korábbi PhD hallgatóimnak, **Ágoston Dórának és Rózsa Petrának** a példaértékű kitartást és precizitást. Ezúton szeretném kifejezni őszinte köszönetemet az együttműködésért, közös munkáért és sikerekért **Lázár György sebész Professzornak, Tóth-Molnár Edit szemész Professor Asszonynak, Rovó László fül-orr-gégész Professzornak, és Piffkó József fej-nyaksebész Professzornak**. Külön köszönet a bizalomért és lankadatlan lelkesedésért két közvetlen munkatársamnak **Vass Gábor és Ottlakán Aurél adjunktusoknak**, akik valamennyi kihívásban mellettem állnak. Köszönetemet fejezem ki a plasztikai sebészeti osztály valamennyi munkatársának szíves támogatásáért, különösen a műtő személyzetének, akik az ECT minden apró részletében odaadó gondossággal járnak el. Speciális köszönet **Faragóné Palásti Nikolettának**, aki az ECT-vel járó nem kevés adminisztratív terhet veszi le a vállunkról munkájával már évek óta és **Földi Lilinek**, aki az értekezés elkészítésében felbecsülhetetlen segítséget nyújtott.

Végül, legnagyobb hálával családomnak és barátaimnak tartozom, hogy szerető támogatásukra, motivációjukra minden körülmények között támaszkodhattam.