



L'elettrochemioterapia (ECT) per il trattamento di tumori primitivi e recidivanti del distretto testa-collo

Salvatore Cacciola, Niccolò Mevio, Matteo Garotta, Giulia Bertino, Marco Benazzo

*Clinica Otorinolaringoiatrica, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

L'elettrochemioterapia (ECT) per il trattamento di tumori primitivi e recidivanti del distretto testa-collo

L'elettrochemioterapia (ECT) è una modalità di trattamento oncologico ottenuta favorendo il trasporto di farmaci chemioterapici, come il cisplatino e la bleomicina, ai quali la membrana cellulare normalmente risulta impermeabile o scarsamente permeabile. Un campo elettrico applicato localmente modifica la permeabilità di membrana permettendo l'accumulo intracellulare dell'agente chemioterapico. Da luglio 2009 a settembre 2012 presso la nostra clinica sono stati trattati con ECT 55 pazienti affetti da neoplasie del distretto testa-collo primitive o ricorrenti. Gli impulsi elettrici sono stati applicati dopo iniezione endovenosa in bolo di una dose di 15,000 IU/m² di bleomicina. Del totale dei pazienti studiati, 22 (47%) hanno mostrato una risposta completa, 16 (33%) una risposta parziale; la risposta obiettiva al trattamento è quindi dell'80%. Dopo un periodo di follow-up compreso tra 1 e 28 mesi, il 42% dei pazienti risulta vivo e libero da malattia, il 35% vivo con malattia, il 17% è deceduto con malattia loco-regionale per la progressione o la comparsa di metastasi a distanza, mentre il 4% è morto per cause diverse dalla progressione di malattia. Il nostro studio ha confermato l'efficacia di ECT nel trattamento di tumori primitivi e recidivanti del distretto testa-collo in pazienti non adatti al trattamento con le attuali opzioni terapeutiche. In futuro questa tecnica potrebbe essere considerata una valida alternativa nel trattamento primario dei tumori della testa e del collo.

Electrochemotherapy (ECT) for the treatment of head and neck recurrent and primary tumors

Electrochemotherapy (ECT) is a modality of cancer treatment obtained by favoring the transport of chemotherapeutic drugs such as cisplatin and bleomycin to which the cellular membrane is normally impermeable or poorly permeable. A locally applied electric field modifies the membrane permeability allowing intracellular accumulation of the chemotherapeutic agent. From July 2009 to September 2012 in our clinic were treated with ECT 55 patients with primary or recurrent head and neck cancer. Electrical pulses were applied after an intravenous bolus injection of a dose of 15,000 IU/m² of bleomycin. Of the total patients studied, 22 (47%) had a complete response, 16 (33%) a partial response; objective response to treatment is therefore 80%. After a follow-up of 1 to 28 months, 42% of patients were alive and free of disease, 35% were alive with disease, 17% died with loco-regional disease for progression of disease or for incurrence of distant metastases, and 4% died for other causes. Our study has confirmed the effectiveness of ECT in the treatment of primary and recurrent head and neck cancer in patients not suitable for standard therapeutic options. In the future, this technique could be considered a valid alternative in the treatment of primary head and neck tumors.

Introduzione

L'Elettrochemioterapia (ECT) è una modalità di trattamento oncologico basata sul concetto di elettroporazione, fenomeno fisico per il quale, attraverso l'applicazione di campi elettrici, si ottiene una alterazione della fisiologica permeabilità di membrana, favorendo così l'ingresso intracellulare di sostanze altrimenti non permeanti o poco permeanti come farmaci chemioterapici quali cisplatino e bleomicina [1]: gli impulsi elettrici ad alto voltaggio causano infatti la formazione di pori nelle membrane cellulari e quindi incrementano l'assorbimento di ogni macromolecola idrofilica nelle cellule. Studi sperimentali hanno dimostrato che gli impulsi elettrici più appropriati sono quelli di breve durata perché inducono una permeabilizzazione temporanea e reversibile delle membrane cellulari trattate; con l'esposizione delle cellule a impulsi elettrici troppo grandi, lo stato di elettroporazione diventa irreversibile contribuendo ad indurre processi di apoptosi cellulare.

È stato dimostrato come l'ECT aumenti di circa 8,000 volte la citotossicità della bleomicina e di circa 80 volte la tossicità del cisplatino, permettendo un maggior effetto antitumorale con una netta riduzione degli effetti collaterali sistemici [2]. Il farmaco può essere somministrato mediante secondo tre diverse modalità: intravenosa, intrarteriosa e intratumorale. Per generare i campi elettrici localizzati esistono differenti device e la scelta del tipo di elettrodo con cui effettuare gli impulsi elettrici dipende dalla dimensione e dalla sede della lesione stessa. Per ottenere una risposta ottimale, l'ECT deve essere attuata quando il farmaco chemioterapico ha una concentrazione ottimale a livello tissutale e la finestra temporale utile per attuare gli impulsi elettrici si è dimostrata essere di 8-28 minuti dopo l'infusione endovenosa di bleomicina (15,000 UI/m²) [3]. L'ECT è una metodica che agisce a livello molecolare, caratteristica che la rende utilizzabile per il trattamento di tutti i tipi istologici di neoplasie cutanee, sub cutanee e mucose. La tecnica può essere applicata in 4 ambiti diversi: come trattamento palliativo nei casi di una malattia in stadio avanzato, come trattamento neoadiuvante sotto forma di terapia citoriduttiva, come trattamento di preservazione di organi e funzioni in quei pazienti in cui terapie convenzionali come la chirurgia o la radioterapia non possono essere eseguite senza determinare difetti estetici e/o funzionali ed infine come trattamento di noduli altamente vascolarizzati [4].

Scopo del lavoro

L'obiettivo del presente studio è dimostrare la validità dell'ECT in termini di sopravvivenza e di remissione di malattia in 55 pazienti affetti presso la Clinica Otorinolaringoiatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia ed affetti da neoplasia primitiva o recidivante a livello del distretto testa-collo.

Materiali e metodi

Da luglio 2009 a settembre 2012, un totale di 55 pazienti (54-94 anni di età, media, media 74) con tumore del distretto testa e collo sono stati sottoposti a trattamento elettrochemioterapico presso il Dipartimento di Otorinolaringoiatria del Policlinico San Matteo di Pavia, Italia. Il trial clinico è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto. Abbiamo trattato 27 pazienti con malattia primaria e 28 affetti da recidiva di malattia o da malattia metastatica. Il 58% dei pazienti era affetti da carcinoma squamocellulare, il 29% da carcinoma basocellulare e il restante 13% dei pazienti da melanoma, adenocarcinoma nasal type, carcinoma a cellule di Merkel, carcinoma delle ghiandole salivari. I criteri di

inclusione ed esclusione sono stati ricavati dallo studio ESOPE [5]. Prima del trattamento, tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione radiologica con TC e/o RM per misurare il diametro massimo della lesione da trattare e sono stati applicati i criteri RECIST (versione 1.1) [6] per la successiva valutazione dei risultati dopo ECT. Tutte le lesioni sono state documentate da foto e video, al fine di valutare i risultati estetici e funzionali. Immediatamente dopo l'induzione dell'anestesia, tutti i pazienti hanno ricevuto una iniezione endovenosa in bolo di 15,000 UI/m² di bleomicina. Otto minuti dopo l'infusione, gli impulsi elettrici, generati da Cliniporator™ (IGEA srl, Carpi (MO), Italia) sono stati inviati sulle lesioni per mezzo di vari tipi di elettrodi (piatto, esagonale o dito) scelti sulla base della sede, del volume e della forma delle lesioni da trattare; gli impulsi sono stati completati entro 20 minuti dalla fine della iniezione di bleomicina. I pazienti sono stati clinicamente, radiologicamente e fotograficamente valutati quattro settimane dopo la procedura e sono stati classificati in base alla risposta secondo i criteri RECIST (versione 1.1) [6]. In caso di dubbio sulla risposta clinica, è stata eseguita una biopsia per l'esecuzione di un'analisi istopatologica. In caso di risposta parziale o in assenza di risposta al primo trattamento, una seconda ECT è stata eseguita ed i pazienti sono stati valutati con i medesimi criteri del primo trattamento; sono stati eseguiti fino a un massimo di 3 cicli di ECT. La risposta finale del trattamento è stata valutata 8 settimane dopo l'ultimo ciclo di ECT. In caso di progressione della malattia, altre opzioni di trattamento sono state considerate. Il follow-up di osservazione dei pazienti è stato di 9,2 mesi (mediana 8,75, range 1-20).

Risultati

Un paziente, morto per infarto miocardico nel terzo giorno post-operatorio, e due pazienti, che hanno ricevuto il trattamento ECT come adiuvante di un trattamento radioterapico e/o chirurgico, sono stati esclusi dalla valutazione; quattro pazienti sono stati sottoposti al trattamento nel settembre 2012 e non sono stati presi in considerazione nell'analisi statistica per assenza del primo controllo a 4 settimane dal trattamento: per tali motivi, l'analisi è stata condotta su 48 pazienti. In generale, l'ECT è stato ben tollerato da tutti i pazienti, se si eccettua in alcuni casi lieve dolore post-operatorio che è stato facilmente controllabile con oppiacei o altri farmaci anti-infiammatori non-steroidi. Del totale dei pazienti studiati, 22 (47%) hanno mostrato una risposta completa (CR) (Figure 1A e 1B), 16 (33%) una risposta parziale (PR) (Figure 2A e 2B); la risposta obiettiva al trattamento, dunque, calcolata come la somma delle risposte complete e parziali, ammonta all'80%. Di seguito vengono riportati i dati sulla sopravvivenza del campione esaminato, con 20 pazienti (42%) vivi e liberi da malattia e 17 (35%) vivi con la malattia. Otto pazienti (17%) sono deceduti con malattia loco-regionale per la progressione o la comparsa di metastasi a distanza, mentre 2 (4%) sono morti per cause diverse dalla progressione di malattia.

Discussione

Questa tecnica ha il vantaggio di richiedere un'ospedalizzazione breve, di essere ripetibile, di avere dei costi contenuti e di comportare limitati deficit locali estetico-funzionali; le due sostanziali limitazioni sono rappresentate dalla limitata finestra temporale a disposizione (8-28 minuti) che impedisce il trattamento di lesioni di grandi dimensioni o di più noduli in una stessa sessione, e dalle caratteristiche dei device attualmente disponibili che non permettono il trattamento di lesioni troppo estese in profondità (>3 cm).

Il nostro studio ha confermato l'efficacia di ECT nel trattamento delle recidive o di estese neoplasie primitive della testa e del collo in pazienti non candidabili ai trattamenti con le attuali opzioni terapeutiche: infatti i tassi di risposta obiettiva nella nostra casistica sono stati dell'80%, in linea con quelli riportati in letteratura che vanno dal 56 al 100% [7-10]. In futuro questa tecnica potrebbe essere considerata una valida alternativa nel trattamento primario dei tumori della testa e del collo, tumori per i quali il trattamento chirurgico può essere deturpante e seguito da importante compromissione funzionale ed i protocolli di chemio-radioterapia possono risultare inefficaci e aggravati da complicanze anatomiche e funzionali.

Tabelle e figure



Figura 1. Carcinoma squamocellulare della cute della guancia destra (A). Risposta completa dopo ECT (B).



Figura 2. Carcinoma squamocellulare della piramide nasale (A). Risposta parziale dopo ECT (B).

Bibliografia

1. Marty M, Sersa G, Garbay JR et al. Electrochemotherapy. An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *EJC suppl* 2006;4:3-13.
2. Langer R. New methods of drug delivery. *Science* 1990;249:1527-1533.
3. Mir LM, Ghel J, Sersa G et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systematically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator by means of invasive or non-invasive electrodes. *EJC suppl.* 2006;4:14-25.
4. Sersa G. The state-of-the-art of electrochemotherapy before the ESOPE study; advantages and clinical uses. *EJC suppl.* 2006;4:52-59.
5. Marty M, Sersa G, Garbay JR et al. Electrochemotherapy: an easy highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *EJC suppl* 2006;4:3-13.
6. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
7. Gargiulo M, Moio M, Monda G et al. Electrochemotherapy: actual considerations and clinical experience in head and neck cancers. *Ann Surg* 2010;251(4):773.
8. Panje WR, Hier MP, Garman GR et al. Electroporation therapy of head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(9):779-785.
9. Burian M, Formanek M, Regele H. Electroporation therapy in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 2003;123(2):264-268.
10. Bloom DC, Goldfarb PM: The role of intratumour therapy with electroporation and bleomycin in the management of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(9):1029-1035.