



Elettrochemioterapia (ECT) nei tumori testa e collo: un'alternativa ai trattamenti convenzionali nelle forme avanzate

Cristiana Fumanti, Anna Berardi, Giulia Bertino, Antonio Occhini, Federica Mura,
Marta Tagliabue, Daniele Benedetto Scelsi, Niccolò Mevio, Marco Benazzo

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

Elettrochemioterapia (ECT) nei tumori testa e collo: un'alternativa ai trattamenti convenzionali nelle forme avanzate

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 Aprile 2009 presso la nostra clinica sono stati trattati con ECT un gruppo di pazienti affetti da neoplasie della testa e del collo ricorrenti o da tumori primitivi particolarmente estesi e quindi non suscettibili in prima istanza alle opzioni terapeutiche standard. Gli impulsi elettrici sono stati applicati a 33 lesioni in 15 pazienti dopo iniezione endovenosa in bolo di una dose di 15000 IU/m² di bleomicina.

In questa sede presentiamo 3 pazienti trattati con ECT dopo fallimento di un primo trattamento con chirurgia e/o radioterapia. Sono state trattate 8 lesioni, tutte di diametro inferiore ai 3 cm, con una completa risposta del 100% delle lesioni trattate. Il nostro studio ha confermato l'efficacia di ECT nel trattamento delle recidive di neoplasie della testa e del 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) in head and neck cancers: an alternative to the standard treatments in the advanced cancers

The electrochemotherapy (ECT) is one of the ways for cancer treatment to be enhanced by promoting the transport of chemotherapeutic drugs such as cisplatin and bleomycin to which the cell membrane is normally impermeable or poorly permeable. A local applied electric field changes the permeability of the membrane allowing intracellular accumulation of the chemotherapeutic agent.

From April 2009 in our clinic has treated with ECT a group of patients with cancers of the head and neck and also tumors that are very extensive and there cannot be treated in a first instance with a standard treatment. The electrical pulses were applied to 33 lesions in 15 patients after an intravenous bolus injection with a dose of 15000 IU/m² of bleomycin.

In this study we present three patients treated with ECT after failure of initial treatment with surgery and / or radiotherapy. Eight lesions were treated, all of these with a diameter less than 3 cm, with a complete response of 100% of lesions treated. Our study confirmed the effectiveness of ECT in the treatment of recurrent head and neck tumors in patients that are not compatible with a treatment using current therapeutic options. In the future ECT technique could be considered a viable alternative in the treatment of primary tumors of the head and neck.

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].

E' stato dimostrato come l'ECT aumenti di circa 8000 volte la citotossicità della bleomicina e di circa 80 volte la tossicità del cisplatino, ottenendo maggior effetto antitumorale con una netta riduzione degli effetti collaterali sistemici [2]. La somministrazione del farmaco può essere eseguita secondo tre diverse modalità: intravenosa, intrarteriosa e intratumorale. Per generare i campi elettrici localizzati esistono differenti device la scelta del cui tipo dipende dalla dimensione e dalla sede della lesione stessa.

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 generazione del campo elettrico deve avvenire quando la concentrazione del chemioterapico è massima a livello tissutale; la finestra temporale utile si è dimostrata essere dagli 8 ai 28 minuti dopo l'infusione endovenosa [3].

Materiali e metodi

Da Aprile 2009, presso il nostro Istituto, sono stati trattati con ECT un gruppo di pazienti affetti da neoplasie di testa e collo, sia primitive ma particolarmente estese (pertanto non suscettibili in prima istanza delle opzioni terapeutiche standard), sia recidivanti da pregresse neoplasie.

Basandosi sullo studio ESOPE per i criteri d'inclusione ed esclusione dei pazienti, in totale sono state trattate 33 lesioni in 15 pazienti dopo iniezione endovenosa, in bolo, di bleomicina.

In questa sede presentiamo 3 pazienti (2 M, 1 F, *range* età 63-82, età media 69) trattati con ECT dopo fallimento di un primo trattamento con chirurgia e/o radioterapia. Abbiamo trattato 8 lesioni, tutte con un diametro inferiore ai 3 cm.

Il primo caso che consideriamo è quello di un paziente precedentemente sottoposto a RT per carcinoma squamocellulare del vestibolo nasale, successivamente recidivato localmente, e presentante, inoltre, nuove lesioni a livello della guancia destra, della regione mentoniera ed a livello sottomandibolare (2 lesioni).

La seconda paziente, in precedenza sottoposta a chirurgia e RT per un basalioma della regione naso-geniena destra, presentava una recidiva locale ed una nuova lesione a livello retro auricolare destro. Vi era inoltre una terza lesione a livello del canto destro, non suscettibile di trattamento ECT né chirurgico a causa dell'estensione locale.

Infine, il terzo paziente, già trattato con terapia chirurgica e successiva RT per carcinoma squamocellulare dell'orofaringe, presentava una lesione a livello del solco naso-genieno destro.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ai seguenti accertamenti preoperatori: TC o RMN, foto documentative delle lesioni, panendoscopia delle vie aerodigestive superiori. Sono stati sottoposti a trattamento elettrochemioterapico in anestesia generale dopo infusione intravenosa, in bolo, di 15000 IU/m² di Bleomicina.

Dopo 8 minuti è stato applicato localmente un campo elettrico con l'ausilio di elettrodi esagonali con aghi ad infissione, Cliniporator™ (IGEA srl, Carpi (MO), Italy). Gli aghi sono stati inseriti nel tumore e nell'area circostante la lesione per 1 cm e gli impulsi elettrici sono stati applicati entro 30 minuti dal termine dell'iniezione di Bleomicina.

I pazienti sono stati rivalutati ogni 4 settimane per 2 mesi e successivamente ogni otto settimane.

Risultati

Abbiamo trattato un totale di otto lesioni in tre pazienti con una risposta completa del 100%.

Il primo paziente è deceduto per *ictus cerebri* dopo 14 mesi dal trattamento ECT.

La seconda paziente ha mostrato una completa remissione delle lesioni trattate: è attualmente viva con persistenza di malattia a livello del canto oculare destro mediale a 7 mesi dal trattamento.

Il terzo paziente è attualmente vivo e libero da malattia a 7 mesi dal trattamento. Nessuno dei pazienti ha accusato deficit funzionali o estetici dopo la procedura.

I casi riportati in letteratura di tumori testa e collo trattati con ECT presentano una percentuale di risposta variabile dal 56 al 100%. I risultati da noi ottenuti sulla casistica completa di pazienti (15 pazienti per 33 lesioni) si attestano su valori di risposta oggettiva del 94%; per quanto riguarda i 3 casi presentati, invece, abbiamo ottenuto una risposta completa nel 100% dei casi [4-6].

I risultati da noi ottenuti sono in accordo con i dati della letteratura per cui ECT è un trattamento indipendente dall'istologia del tumore ma con un successo terapeutico legato dalle dimensioni delle lesioni [1, 7].

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 per il trattamento (8-28 minuti) 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. In futuro questa tecnica potrebbe essere considerata una valida alternativa nel trattamento primario dei tumori della testa e del collo.

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. Gargiulo M, Moio M, Monda G et al. Electrochemotherapy: actual considerations and clinical experience in head and neck cancers. *Ann Surg* 2010;251:773.
5. Burian M, Formanek M, Regele H et al. Electroporation therapy in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 2003;123:264-268.
6. 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;31:1029-1035.
7. Landstrom FJ, Nilsson CO, Craaford S et al. Electroporation therapy of skin cancer in the head and neck area. *Dermatol Surg* 2010;36:1245-1250.