

Chirurgia ed Electrochemioterapia (ECT): nuova possibilità nel trattamento delle localizzazioni ai tessuti molli di tumori a diversa istologia

G. PORCELLI¹, S. MONTEMURRO¹, E. RUGGERI¹, V. MATTIOLI², A. ZITO³,
G. COLUCCI⁴, M. GUIDA⁴

Istituto dei Tumori "Giovanni Paolo II", Bari

¹ U.O. Chirurgia Apparato Digerente

² U.O. Anestesia, Rianimazione e Terapia del dolore

³ U.O. Anatomia Patologica

⁴ U.O. Oncologia Medica e Sperimentale

RIASSUNTO: Chirurgia ed Electrochemioterapia (ECT): nuova possibilità nel trattamento delle localizzazioni ai tessuti molli di tumori a diversa istologia.

G. PORCELLI, S. MONTEMURRO, E. RUGGERI, V. MATTIOLI, A. ZITO, G. COLUCCI, M. GUIDA

Obiettivo. L'elettrochemioterapia è una nuova metodica di trattamento delle localizzazioni ai tessuti molli e linfonodi di tumori solidi a differente istologia che non rispondono più alle terapie convenzionali. Essa combina l'associazione della chemioterapia con impulsi elettrici generati da un appropriato apparecchio (Cliniporator, Igea-Srl, Italia) che, grazie ad appropriati parametri computerizzati, permeabilizza le membrane cellulari in maniera reversibile e transitoria, permettendo a farmaci poco permeanti di entrare nelle cellule, raggiungendo elevate concentrazioni intracellulari ed espletare la loro intrinseca citotossicità. L'associazione di ECT e debulking chirurgico ha permesso di trattare lesioni tumorali molto estese e situate profondamente nei tessuti molli

Metodi. Nel periodo Marzo 2007-Marzo 2009 sono stati trattati 15 pazienti affetti da metastasi tumorali di varia istologia: melanoma, leiomiomasarcoma, carcinoma gastrico, carcinoma mammario, carcinoma squamoso del cuoio capelluto. In tutti i pazienti è stata somministrata Bleomicina per via endovenosa (15 mg/m²) a cui è seguita, su tutta l'area sottoposta al debulking chirurgico, l'applicazione degli elettrodi che erogano gli impulsi elettrici necessari alla porazione delle membrane cellulari in un lasso di tempo di 20-30 m'. Tutte le procedure sono state eseguite in anestesia generale e tutti i pazienti hanno ricevuto successivamente un trattamento sistemico.

Risultati. Il trattamento combinato si è dimostrato sicuro e ben tollerato. Dalla seconda/terza settimana tutti i pazienti hanno mostrato una lenta evoluzione sclero-ialinotica delle aree trattate, anche confermata da esami radiografici TAC o RMN e biopsie mirate. Dodici pazienti con situazione locale R0 o R1 successiva al debulking chirurgico, non hanno mai mostrato ripresa loco-regionale di malattia. Tre pazienti di questo gruppo sono deceduti dopo 2 e 3 mesi per rapida evo-

luzione del tumore in altre parti del corpo. Di 3 pazienti con residuo macroscopico di malattia dopo debulking chirurgico, 2 hanno evidenziato una lenta ripresa di malattia nelle sedi trattate, mentre il terzo ha mostrato una progressiva "restitutio ad integrum" con guarigione per seconda intenzione della sede sottoposta a trattamento. Inoltre 2 pazienti di questo gruppo hanno evidenziato la comparsa di nuove lesioni nelle aree periferiche alle zone sottoposte al trattamento. Il tempo mediano di sopravvivenza dei pazienti è stato in media di 5+ mesi (intervallo 1+ - 15+), e questo valore non è stato mai influenzato dalla progressione locale della malattia, bensì dall'evoluzione sistemica della stessa.

Conclusioni. I nostri dati confermano che l'ECT è un promettente trattamento per lesioni metastatiche a varia istologia localizzate ai linfonodi e tessuti molli. Il debulking chirurgico e l'anestesia generale permettono di trattare lesioni molto estese e profonde con un ottimo controllo loco-regionale della malattia. Il debulking chirurgico, un concomitante trattamento sistemico e una intrinseca lenta evoluzione del tumore consentono un miglior controllo locale e una maggiore sopravvivenza dei pazienti.

PAROLE CHIAVE: elettrochemioterapia, debulking, metastasi dei tessuti molli.

SUMMARY: Surgical debulking and Electrochemotherapy (ECT): a new option for the treatment of superficial neoplastic lesions of different histology.

G. PORCELLI, S. MONTEMURRO, E. RUGGERI, V. MATTIOLI, A. ZITO, G. COLUCCI, M. GUIDA

Aim: Electrochemotherapy (ECT) is a new technique for treatment of superficial solid tumours of different histologies that don't respond to conventional therapies. It combines chemotherapy and electric pulses by appropriate device (Cliniporator, IGEA-Srl, Italy) that permeabilize, with appropriate parameters, the cell membrane in a transient and reversible manner, allowing low penetrating drugs to enter the cell, to get to high concentrations and thus magnifying their cytotoxicity. Moreover, the association of ECT with surgical debulking also permits the treatment of cancer lesions very deep and large.

Methods: From March 2007 to March 2009 we treated fifteen patients with cancer metastases with different histology: melanoma,

Corrispondenza Autore:
Dott. Giuseppe Porcelli
Via Samuel Hahnemann, 10 - 70126 Bari
E-mail: beppeporcelli@yahoo.it

leiomiomasarcoma, gastric cancer, breast cancer, squamocellular cancer of scalp. All patients previously undergone surgical debulking. Intravenous infusion of Bleomycin (15 mg/m²) ECT was administered before ECT, than electric pulses were applied on the debulked areas using needle electrodes in a time window of 20-30 minutes. All procedures were performed in general anaesthesia. All patients were also treated with systemic therapies.

Results: The treatment was safe and well tolerated. Starting from the second/third week from the treatment, all pts showed a slow progressive necrotic and fibro-sclerotic evolution of the areas treated (verified also with TAC or RMN radiograms and biopsies aimed). Twelve patients with local R0 or R1 disease never showed relaps in the treated area. Three patients of this group died after 2 and 3 month because of a rapid spreading of the tumor in other regions of the body. In the second group of 3 patients with residual disease after surgical debulking, two patient showed a slow relapse of tumor, and one patient a progressive regression with a "restitutio ad integrum" for second intention. More-over 2 of these patients showed the appearance of new lesions on the areas located near the region treated with ECT and surgery debulking. The median overall survival of the entire group was 4+ month (1+ - 15+), and the cause of death was been in all patients a systemic evolution of the tumor.

Conclusions: Our data confirm that ECT is a promising and safe treatment for superficial lesions from different malignancies. General anaesthesia and surgical debulking permit to treat very large and deeper lesion with a good local control. Surgical debulking, concomitant systemic treatment and no rapid disease spreading were related to a better local control and survival.

KEY WORDS: elettrochemoterapy, debulking, soft tissue metastases.

Introduzione

L'ECT è un trattamento palliativo locale per lesioni neoplastiche localizzate ai linfonodi e ai tessuti molli. Deriva dalla combinazione di due differenti effetti: somministrazione di farmaci antitumorali ed elettroporazione delle membrane cellulari. L'ECT pertanto potenzia, attraverso impulsi elettrici che permeabilizzano in modo transitorio e reversibile la membrana cellulare, l'attività antitumorale di farmaci poco o per nulla permeanti, ma che hanno una elevata cito-tossicità intrinseca (Bleomicina, Cis-platino), attraverso il raggiungimento di elevate concentrazioni intracellulari dei chemioterapici medesimi. L'ECT è indicata in tutte le neoformazioni tumorali dei tessuti molli e localizzazioni linfonodali, primitive o secondarie. Può essere impiegata da sola o dopo debulking chirurgico. Può essere utile in tutti quei casi in cui l'intervento chirurgico non è possibile o difficile da eseguire; può agevolare la chirurgia medesima riducendo il volume tumorale e rendendo più radicale la stessa.

Materiali e metodi

Presso l'Unità di Chirurgia dell'Apparato Digerente dell'IRCCS di Bari, in collaborazione con l'Unità di

Oncologia Sperimentale, nel periodo Marzo 2007-Marzo 2009 sono stati trattati 30 pazienti e di questi 15 hanno ricevuto il trattamento di ECT associato a debulking chirurgico. L'età mediana dei pazienti sottoposti a trattamento associato è stata 60 anni, (range 49-77), Performance Status mediano 1 (range 1-2). Istotipi trattati: 2 carcinomi mammari caratterizzati da lesioni nodulari vegetanti e sottocutanee della parete anteriore e posteriore del torace e della parete addominale; 11 melanomi di cui 8 metastasi in transit agli arti inferiori e 3 localizzati in profondità nella parete anteriore del torace, dell'addome, del braccio e del cavo ascellare; 1 carcinoma gastrico localizzato profondamente nella parete addominale e al braccio; 1 leiomiomasarcoma dell'arto inferiore; 1 carcinoma basi-squamoso plurirecicidivo del cuoio capelluto. Le aree trattate erano di dimensioni variabili da pochi cm a più di 30 cm di diametro. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a debulking chirurgico nella stessa seduta prima di procedere con ECT, e 4 pazienti hanno ricevuto ECT su aree precedentemente irradiate. Due pazienti hanno ricevuto due trattamenti combinati, ECT + debulking, in tempi e zone diverse per la notevole estensione, superficiale e profonda, della massa tumorale. I trattamenti sono stati eseguiti in anestesia generale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a successivo trattamento chemio o chemio-immunoterapico. La procedura di ECT è stata condotta in tutti i pazienti somministrando Bleomicina ev alla dose di 15 mg/m² 8 minuti prima dell'applicazione degli aghi esagonali e/o lineari dell'apparecchiatura Cliniporator (ditta IGEA, Carpi, Modena).

Risultati

Il trattamento è stato sicuro e ben tollerato; i pazienti hanno lamentato moderata dolenza loco-regionale ben controllata con l'uso di farmaci antinfiammatori e/o antidolorifici ev. In 12 pazienti il debulking chirurgico, eseguito prima dell'ECT nella stessa seduta operatoria, ha conseguito una condizione locale di residuo di malattia pari a R0 o R1. Nel secondo gruppo di 3 pazienti il debulking chirurgico ha lasciato un residuo macroscopico di malattia. L'ECT è stata eseguita in tutta l'area in cui c'è stata perdita di sostanza derivante dal debulking chirurgico e nelle zone tissutali limitrofe utilizzate per la ricostruzione immediata. In tale gruppo di pazienti le sedi sottoposte a trattamento, e guarite per prima intenzione, non hanno mai mostrato segni di recidiva per un periodo di tempo che va da libero da 1+ a 15+ mesi. Tre pazienti di questo gruppo sono deceduti dopo 2 e 3 mesi in seguito ad una rapida evoluzione sistemica di malattia. In 7 pazienti controlli TAC e di RMN hanno evidenziato evoluzioni cicatriziali di tipo sclero-ialinotico delle sedi sotto-

poste a trattamento combinato. In un paziente biopsie escissionali successive hanno rilevato medesima evoluzione cicatriziale dei tessuti sani sottoposti a trattamento con ECT.

Nel gruppo in cui il debulking ha lasciato malattia residua macroscopica, un paziente ha evidenziato, nell'area sottoposta a trattamento, una guarigione completa per seconda intenzione con "restitutio ad integrum" dei tessuti coinvolti e conservazione della funzionalità dell'arto coinvolto dalla malattia. In un altro paziente si è rilevata una lenta comparsa di nuove lesioni nelle aree sottoposte a trattamento e alla periferia delle stesse. Nel terzo paziente invece l'area sottoposta a debulking + ECT è guarita per prima intenzione e le rimanenti zone sottoposte a solo ECT hanno mostrato, a 4 mesi di distanza dal trattamento, sostanziale stazionarietà della malattia, associata a evidente necrosi della stessa. In tutti i 3 casi di questo gruppo il trattamento con ECT ha comunque sempre permesso di ottenere, già dopo la prima settimana, segni di regressione con necrosi evidente della massa tumorale. L'esame istologico su biopsie mirate eseguite a 1 mese di distanza in un paziente di questo gruppo ha mostrato aspetti sclero-ialinotici dei tessuti trattati.

Dei 15 pazienti trattati in modo combinato, 4 erano in trattamento chemioterapico sistemico durante il debulking chirurgico più ETC. Cinque pazienti hanno proseguito tale trattamento anche durante la fase di guarigione per prima o seconda intenzione. In sette pazienti si sono evidenziate necrosi dei tessuti limitrofi utilizzati per la ricostruzione delle perdite di sostanza sottoposti anch'essi a trattamento con ECT. Tali zone sono guarite nel giro di qualche mese per seconda e terza intenzione.

Discussione

Inizialmente l'ECT è stata utilizzata per il trattamento palliativo di tumori cutanei solidi superficiali con spessore massimo di 3 cm e con varia istologia, con chiari vantaggi sulla qualità di vita del paziente indipendentemente dall'aspettativa di vita. Infatti l'ECT si mostrava in grado di indurre regressione, anche completa, di lesioni dolorose e/o sanguinanti, migliorando così l'estetica del paziente, preservando la funzio-

lità d'organo e contribuendo ad una migliore integrazione sociale del paziente stesso. L'ECT successivamente è stata utilizzata in varia combinazione con altre terapie come la chirurgia e la chemioterapia sistemica, agevolando così la regressione di tumori molto estesi in superficie e/o in profondità o situati in particolari zone del corpo. In considerazione dei modesti e controllabili effetti collaterali derivanti dall'uso dell'ECT sui tessuti normali, la metodica può avere ulteriori sviluppi applicativi in organi come il fegato o le ossa, sede frequentemente di metastasi tumorali a varia origine istologica.

Conclusioni

I nostri dati preliminari confermano che l'ECT è un valido trattamento per il controllo locale delle lesioni neoplastiche superficiali di diversa istologia, e l'associazione con preventivo debulking chirurgico fornisce ottimi risultati nel controllo locale di lesioni particolarmente estese sia in superficie che in profondità migliorando la qualità di vita dei pazienti.

Bibliografia

1. Mir LM. Standard operative procedures of the elettrochemioterapia. Eur J Cancer Suppl 2006;4:14-25.
2. Gehl J, Geertsen PF. Palliation of hemorrhaging and ulcerated cutaneous tumours using electrochemioterapia. EJC Suppl 2006;4:35-37.
3. Sersa G, Cemazar M, Rudolf Z. Electrochemioterapia: advantages and drawbacks in treatment of cancer patients. Cancer Ther 2003;1:133-42.
4. Sadacharam M, Soden DM, O'Sullivan GC. Electrochemioterapia: an emerging cancer treatment. Int J Hyperthermia 2008; 23:263-73.
5. Guida M, Porcelli G, Montemurro S, Ruggieri E, Mattioli V, Zito A, Colucci G. Electrochemioterapia for the treatment of superficial tumor metastases. EJC Suppl 2008;6:132.
6. Fantini F, Gualdi G, Cimitan A, Riannetti A. Metastatic basal cell carcinoma with squamous differentiation: report of a case with response of cutaneous metastases to electrochemioterapia. Arch Dermatol. 2008;144(9):1186-8.
7. Byrne CM, Thompson JF. Role of electrochemioterapia in the treatment of metastatic melanoma and other metastatic and primary skin tumors. Expert Rev Anticancer Ther 2006; 6(5):671-8.