

Zastosowanie elektrochemioterapii w leczeniu rozsiewu nowotworów do skóry — pierwsze doświadczenia ośrodka

Mateusz Wichtowski¹, Dawid Murawa^{1,2}, Maria Litwiniuk³, Joanna Kufel-Grabowska³, Artur Bocian⁴, Wojciech Witkiewicz²

Wstęp. Elektrochemioterapia (ECT) jest metodą ablacyjną opartą na odwracalnej elektroporacji komórek pod wpływem prądu o wysokim napięciu w połączeniu z jednoczasową iniekcją chemioterapeutyku dożylnie lub do guza. Metoda ta znalazła zastosowanie w leczeniu pierwotnych nowotworów skóry (raki, czerniaki), jak i nowotworów wtórnych (np. z raka piersi) nienadających się lub nieodpowiadających na inny typ leczenia. Jest to metoda paliatywna, mająca na celu poprawę jakości życia oraz zabezpieczenie przed powikłaniami miejscowymi.

Materiał i metody. Pomiędzy lutym 2015 r. a majem 2015 r. siedmiu pacjentów z przerzutami raka piersi do skóry i tkanki podskórnej oraz jeden pacjent z rozsiewem czerniaka w okolicy blizny po limfadenektomii pachwinowej poddani zostali zabiegowi elektrochemioterapii.

Wyniki. U siedmiu pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu elektrochemioterapii wykonano łącznie 10 zabiegów na 50 zmianach docelowych, mierzalnych (*target lesions*). U siedmiu pacjentów przeprowadzono po jednym zabiegu, u jednego pacjenta, ze względu na rozległość zmian skórnych, zaplanowano trzy zabiegi. W 87,5% zmian zaobserwowano dobry efekt miejscowy pod postacią całkowitej lub częściowej remisji. Pacjenci pozostają pod ścisłą obserwacją i kontrolą.

Wnioski. Przedstawione powyżej wyniki udowadniają, iż ECT jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu nieresekcyjnych, powierzchniowo rozsianych zmian nowotworowych, szczególnie w sytuacji wcześniejszego wykorzystania dostępnych metod leczenia onkologicznego.

Initial experiences of the use of electrochemotherapy in the treatment of skin metastases

Introduction. Electrochemotherapy (ECT) is an ablation method based on a reversible electroporation combination with concurrent chemotherapy (intravenous administration or directly into the tumour). This method has been used in the treatment of primary skin tumours (carcinomas, melanomas) and secondary malignancies (e.g. breast cancer metastases) which were unfit or unresponsive to a different type of treatment. It is a palliative method aimed at improving the quality of life.

Material and methods. Between February and May 2015 seven patients with metastatic breast cancer to the skin and subcutaneous tissue, and one patient with recurrent melanoma in the skin after groin lymphadenectomy, underwent the ECT procedure.

¹Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I
Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu
²Ośrodek Badawczo-Rozwojowy we Wrocławiu
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu
³Oddział Chemioterapii
Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu
⁴Klinika Chirurgii Onkologicznej
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

Results. For the patients treated by ECT, there were a total of 10 procedures for 50 target lesions. Seven patients underwent one course, one patient received three courses because of extension of the lesions. In 87.5% of the lesions good local effect as a complete or partial remission was observed. Patients remain under close observation and control.

Conclusions. The results show that ECT is an effective and safe therapeutic option for the treatment of unresectable skin malignances, especially in the case of prior use of other available methods of cancer treatment.

NOWOTWORY J Oncol 2016; 66, 2: 127–135

Słowa kluczowe: elektrochemioterapia, ablacja, rak piersi, czerniak, ECT, bleomycyna
Key words: electrochemotherapy, ablation, breast cancer, melanoma, ECT, bleomycin

Wstęp

Rak piersi jest najczęstszą przyczyną przerzutów do skóry u kobiet [1, 2]. Prawdopodobieństwo ich wystąpienia waha się od około 2% w całej populacji nawet do 24% w późnych stadiach choroby [3, 4]. W czerniaku natomiast, pomimo usunięcia ogniska pierwotnego, około 5%–10% pacjentów doświadcza wznowy miejscowej lub przerzutów do skóry i tkanki podskórnej [5].

Choć rzadko zagrażają życiu, to jako przyczyna bólu, wysięku, owrzodzeń, infekcji czy też dyskomfortu psychicznego stanowią poważny czynnik wpływający na jakość życia pacjentów z tym rozpoznaniem [6, 7].

Dostępne metody leczenia, tak miejscowe, jak i systemowe, często nie potrafią zapewnić wystarczającej kontroli choroby. Szczególnym wyzwaniem wydaje się leczenie tych pacjentów z rozsiewem skórnym, którzy z uwagi na jego rozległość nie kwalifikują się do resekcji, a u których terapia systemowa oraz radioterapia zostały wykorzystane i/lub nie przynoszą spodziewanych efektów.

Elektrochemioterapia (ECT) jest to metoda terapeutyczna stosowana w nieoperacyjnych przypadkach zaawansowanych nowotworów zlokalizowanych w powłokach ciała (skórze lub przedziale podskórnym) [5]. Może być stosowana zarówno w pierwotnych nowotworach skóry, jak i przerzutach innych nowotworów — niezależnie od typu histologicznego [4]. ECT jest połączeniem chemioterapii i elektropermeabilizacji (elektroporacji) błon komórkowych, co przyczynia się do szybszej odpowiedzi organizmu na cytostatyki [8]. Zjawisko elektroporacji opiera się na przejściowym zwiększeniu przepuszczalności błon komórkowych pod wpływem oddziaływania odpowiednio dobranego impulsu elektrycznego. Utworzenie elektroporów na skutek depolaryzacji błony komórkowej umożliwia swobodną dyfuzję podawanych dożylnie lub bezpośrednio w okolicę guza cytostatyków do cytoplazmy komórek nowotworowych. W ten sposób miejscowo uzyskuje się wysokie, nieosiągalne innymi metodami stężenia leków przeciwnowotworowych, dzięki czemu nawet do kilkuset razy wzrasta ich cytotoksyczność [8, 9]. ECT jest metodą bezpieczną, nie powodującą skutków ubocznych, a jej skuteczność zależy

od zewnątrzkomórkowego stężenia cytostatyku w czasie elektroporacji oraz od dystrybucji impulsu elektrycznego w obrębie guza nowotworowego [10–12]. Według badań klinicznych odsetek odpowiedzi przy zastosowaniu ECT u chorych z ogniskami nowotworowymi zlokalizowanymi w skórze i tkance podskórnej jest bardzo wysoki i wynosi ponad 80%, przy czym całkowite remisje zaobserwowano u 60% chorych [12–14].

Cel pracy

Celem pracy była analiza skuteczności zastosowania elektrochemioterapii w pierwszej grupie pacjentów leczonych z powodu nowotworowego rozsiewu skórnego.

Materiał i metody

Pomiędzy lutym 2015 r. a majem 2015 r. siedmiu pacjentów z potwierdzonymi histopatologicznie przerzutami raka piersi do skóry i tkanki podskórnej oraz jeden pacjent z rozsiewem czerniaka w okolicy blizny po resekcji zmiany pierwotnej poddani zostali zabiegowi elektrochemioterapii z użyciem bleomycyny. Cała procedura została przeprowadzona wg wytycznych ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) [15]. U każdego z pacjentów przeprowadzono szczegółową diagnostykę przedoperacyjną. Żaden z nich nie kwalifikował się do standardowych metod leczenia chirurgicznego i jedyną alternatywą dla nich była kontynuacja paliatywnej chemioterapii. Pacjenci pozostawali pod stałą obserwacją i kontrolą.

Celem nadrzędnym pracy było wykazanie odpowiedzi na leczenie, określanej na podstawie kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours ver. 1.1). Przed zabiegiem u każdego z chorych określano od jednej do pięciu zmian docelowych oraz od jednej do pięciu zmian dodatkowych. Każdą ze zmian włączonych do badania mierzono w dwóch wymiarach dzień przed zabiegiem, dwa tygodnie po zabiegu, cztery tygodnie po zabiegu, sześć tygodni po zabiegu oraz osiem tygodni po zabiegu, a następnie obserwowano zmiany co miesiąc.

Celem dodatkowym była obserwacja bezpieczeństwa i monitorowanie toksyczności leczenia opierające się na kon-



Rycina 1. Zabieg elektrochemioterapii

troli objawów niepożądanych klasyfikowanych wg CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0).

Kryteria włączenia dotyczące raka piersi:

- pacjenci z rozsiewem raka piersi do skóry i tkanki podskórnej potwierdzonym histologicznie,
- stan po mastektomii,
- dyskwalifikacja z leczenia chirurgicznego,
- stan po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego (łącznie — leczenie pierwotnego nowotworu i przerzutów),
- stan po radioterapii lub dyskwalifikacja z radioterapii,
- wymiary guzów odpowiednie do stosowanych elektrod igłowych (głębokość nacieku nowotworowego do 2 cm),
- brak leczenia systemowego 2 tygodnie przed i 2 tygodnie po ECT,
- wiek > 18 lat,
- skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group ≤ 2 .

Kryteria włączenia dotyczące wznowy czerniaka:

- pacjenci z wznową czerniaka lub z przerzutami do skóry i tkanki podskórnej potwierdzonymi histologicznie,
- stan po usunięciu ogniska pierwotnego,
- dyskwalifikacja z leczenia chirurgicznego,
- brak przerzutów poza skórą i tkanką podskórną,
- wymiary guzów odpowiednie do stosowanych elektrod igłowych (głębokość nacieku nowotworowego do 2 cm),
- brak leczenia systemowego 2 tygodnie przed i 2 tygodnie po ECT,
- wiek > 18 lat,

- skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group ≤ 2 .

Kryteria wyłączenia:

- rak zapalny piersi przeciwnej,
- lokalizacja guza w pobliżu stymulatora/kardiowertera,
- uczulenie na bleomycynę,
- wcześniejsze leczenie bleomycyną o skumulowanej dawce przekraczającej 250 000 IU/m²,
- ciężka niewydolność nerek (kreatynina > 150 umol/L),
- ciężka niewydolność wątroby,
- zwłóknienie płuc,
- przewidywana długość życia < 3 miesięcy,
- padaczka,
- obecność protezy piersi lub ekspandera po stronie zajętej procesem rozrostowym,
- ciąża lub okres laktacji.

Procedura elektrochemioterapii

Zabieg u każdego z chorych przeprowadzono w znieczuleniu ogólnym ze standardowym monitoringiem hemodynamicznym. W początkowym etapie zabiegu każdy z chorych otrzymał dożylny bolus bleomycyny w dawce 15 000 IU/m² (1000 IU jest równoważne z 0,56–0,66 mg bleomycyny). Podawanie impulsów elektrycznych odbywało się od 8 do 28 minuty po podaniu bleomycyny i wykonywane było z użyciem sześćoigłowych jednorazowych elektrod — rycina 1. Elektrody wkłuwano w tkankę nowotworową na głębokość 2 cm–2,5 cm i perforowano całą docelową powierzchnię zmian skórnych wraz z 2-centymetrowymi marginesem zdrowej tkanki (równemu średnicy elektrody



Rycina 2. Pacjentka A z rozszewem raka piersi do skóry — stan przed zabiegiem



Rycina 3. Pacjentka B z rozszewem raka piersi do skóry — stan przed zabiegiem

heksagonalnej). W trakcie wkłuwania elektrody dostarczane były impulsy elektryczne (8 impulsów o czasie trwania 0,1 ms) przy użyciu modułu sterującego (Cliniporator, IGEA, Carpi, Italy). Wartość przyłożonego napięcia wynosiła 1,0 kV/cm. Impulsy aplikowane były z częstotliwością 5 kHz. Łączny czas trwania zabiegu wynosił średnio 45 minut. Łączny czas pobytu chorych na oddziale wynosił średnio 2 dni.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie badania przedmiotowego. Zmiany mierzono w dwóch płaszczyznach. Wykonywano także zdjęcia fotograficzne. Podczas okresu obserwacji różnice wielkości zmian odnotowywano i sumowano. Poziom odpowiedzi określany był na podsta-

wie kryteriów RECIST (ver. 1.1). Bezpieczeństwo procedury określano za pomocą kryteriów CTCAE (ver. 3.0).

Wyniki

U ośmiu pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu elektrochemioterapii wykonano łącznie 10 zabiegów na 50 zmianach docelowych, mierzalnych (*target lesions*). Mniejsze zmiany także poddano procedurze elektrochemioterapii, nie zostały one jednak włączone do analizy (*non-target lesions*). Trzydzieści dziewięć zmian znajdowało się w skórze klatki piersiowej, pięć w okolicy pachwinowej lewej (czerniak), trzy w skórze brzucha, dwie w skórze grzbietu, jedna w skórze szyi (przykłady — ryciny 2 i 3). Charakterystyka pacjentów została przedstawiona w tabeli I.

Tabela I. Charakterystyka pacjentów

Rozpoznanie	Pacjent 1		Pacjent 2		Pacjent 3		Pacjent 4		Pacjent 5		Pacjent 6		Pacjent 7		Pacjent 8		Średnia/łącznie		
	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP	CZ	CZ	RP = 7; CZ = 1	Średnio 64
Wiek	65	61	66	65	66	65	65	65	58	71	71	65	65	65	61	61	61	Średnio 64	
ECOG	0	2	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	-	
TNM (wyjściowo — przed operacją pierwotną)	pT1, N0, M0	pT1, N3, M0	pT1, pN3a, M0	pT2, N1, M0	pT4, pN3a, M0	pT2, N0, M0	pT2, N0, M0	pT2, N0, M0	pT4, pN3a, M0	pT2, N0, M0	pT2, N0, M0	pT2, pN0, M0	pT2, pN0, M0	pT2a, N0, M0 (Breslow 1,1 mm)	pT2, N0, M0	pT2, N0, M0	pT2, N0, M0	T1 = 3; T2 = 3; T3 = 0; T4 = 1;	
Stan ER, PgR	ER+, PgR+	ER+, PgR+	ER+, PgR+	ER+, PgR+	ER-, PgR-	ER-, PgR-	ER-, PgR-	ER-, PgR-	ER-, PgR-	ER-, PgR-	ER-, PgR-	ER+, PgR+	ER+, PgR+	-	-	-	N0 = 4, N1 = 1, N2 = 0, N3 = 3, N4 = 0; M0 = 8		
Nadekspresja HER2	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ER+ = 5, ER- = 2; PgR+ = 5, PgR- = 2	
Czas od diagnozy do WM	11 lat	5 lat	7 lat	4 lata	12 miesięcy	4 lata	7 lat	4 lata	12 miesięcy	7 lat	7 lat	5 lat	5 lat	2 lata	2 lata	2 lata	5,25 lat		
Czas od WM od ECT	5 lat	12 miesięcy	12 miesięcy	9 lat	12 miesięcy	9 lat	12 miesięcy	9 lat	12 miesięcy	3 lata	3 lata	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	2,75 lat		
Wczesniejsze leczenie: 1 = mastektomia; 2 = kwadrantektomia; 3 = radioterapia; 4 = hormonoterapia; 5 = chemioterapia; 6 = inne	1; 3; 4; 5	1; 3; 4; 5	1; 3; 4; 5	1; 4; 5	1; 3; 4; 5	1; 4; 5	1; 3; 4; 5	1; 4; 5	1; 3; 4; 5	1; 3; 5	1; 3; 5	1; 2; 4; 5	1; 2; 4; 5	6 = resekcja	6 = resekcja	6 = resekcja	1 = 7; 2 = 1; 3 = 5; 4 = 6; 5 = 6; 6 = 1		
Liczba zmian docelowych	5	15 (3 kursy)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	łącznie 50		
~średnica zmian (cm ²)	9	100	25	2	25	2	25	2	15	25	25	2	2	1	1	1	Średnio 22,38		
Łączna powierzchnia zmian (cm ²)	100	1500	100	20	100	20	100	20	80	100	100	20	20	10	10	10	Średnio 241,25		
Odpowiedź na leczenie po 2 tygodniach	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	100% CZO		
Odpowiedź na leczenie po 4 tygodniach	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	BO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	87,5% CZO 12,5% BO		
Odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach	OC	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	PCH	PCH	CZO	CZO	OC	OC	OC	25% OC 62,5% CZO 12,5% PCH		
Odpowiedź na leczenie po 8 tygodniach	OC	OC	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	PCH	PCH	CZO	CZO	OC	OC	OC	37,5% OC 50% CZO 12,5% PCH		
Odpowiedź na leczenie po 12 tygodniach	OC	OC	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	CZO	PCH	PCH	CZO	OC	OC	OC	OC	50% OC 37,5% CZO 12,5% PCH		

RP — rak piersi; CZ — czerniak; ECOG — skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; ER — receptor estrogenowy; PgR — receptor progesteronowy; WM — wznowa miejscowa; ECT — elektrochemioterapia; odpowiedź na leczenie: OC — odpowiedź całkowita, CZO — odpowiedź częściowa, BO — brak odpowiedzi, PCH — progresja choroby



Rycina 4. Pacjentka A osiem tygodni po ECT



Rycina 5. Pacjentka B sześć tygodni po ECT

Zgodnie z kryteriami włączenia do badania zakwalifikowano jednego pacjenta z nieresekcyjną wznową w bliżnie pooperacyjnej czerniaka pachwiny lewej oraz rozsiewem *in-transit*. Zakwalifikowano siedem pacjentek z przerzutem raka piersi do skóry i tkanki podskórnej. Sześć pacjentek przeszło wcześniejszą mastektomię jednostronną, jedna pacjentka miała wykonaną mastektomię obustronną. Wszystkie pacjentki wykorzystywały przynajmniej dwie linie leczenia chemioterapią systemową oraz u każdej z nich zastosowano co najmniej jedną linię leczenia hormonalnego. U trzech pacjentek zastosowano także radioterapię. Mimo intensywnego leczenia każdego z pacjentów obserwowano lokalną progresję choroby.

Wykonano łącznie 10 zabiegów elektrochemioterapii: siedmiu pacjentów poddanych zostało pojedynczej procedurze, u jednego z pacjentów, ze względu na rozległość zmian, wykonano trzy kursy leczenia. Maksymalny wymiar zmiany docelowej wynosił 25 cm × 12 cm, minimalny 1 cm × 1 cm. Każda ze zmian docelowych obserwowana była co 2 tygodnie przez okres 8 tygodni, następnie co miesiąc. W 87,5% zmian zaobserwowano dobry efekt miejscowy leczenia pod postacią całkowitej lub częściowej remisji (4 pacjentów OC, 3 pacjentów CZO, 1 pacjent BO/PCH — tabela I; ryciny 4 i 5). U chorych z masywnym rozsiewem w obrębie skóry całej klatki piersiowej oraz powłok brzusznych zastosowano trzy kursy elektrochemioterapii, poddając

Tabela II. Toksyczność leczenia wg CTCAE (łączna liczba przypadków podczas leczenia i okresu obserwacji)

Stopień toksyczności wg CTCAE	0	1	2	3	4
Ból	1	4	2	1	0
Zakażenie	5	3	0	0	0
Owrzodzenie	4	0	1	3	0
Nudności	7	1	0	0	0
Hiperpigmentacja	1	6	1	0	0

terapii łącznie ok. 1500 cm² powierzchni skóry, uzyskując w kolejnych kontrolach początkowo częściową, a ostatecznie całkowitą remisję. U pacjenta, którego zakwalifikowano do kategorii BO/PCH, w pierwszych dwóch tygodniach obserwowano prawidłowe gojenie się rany z regresją zmian. W kolejnych terminach kontroli obserwowano progresję miejscową w postaci drobnoguzkowego rozsiewu śródskórnego.

Leczenie było dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów. Nie odnotowano żadnego powikłania okołoperacyjnego. Odnotowano efekt niepożądany w postaci bólu miejscowego, utrzymującego się w 87% przypadków do 7 dni po zabiegu (u 7 na 8 pacjentów), oceniany w skali VAS na maks. 7 pkt na 10 (2–3 wg CTCAE, VAS maksimum 7 u jednego pacjenta w pierwszej dobie po zabiegu) — tabela II. U 25 % pacjentów (2 na 8 pacjentów) pojawiły się po 6–8 tygodniach późne bóle neuropatyczne o skali nasilenia do 3 wg skali VAS (1–2 wg CTCAE), które dobrze odpowiedziały na leczenie doustnym tramadolem oraz gabapentyną. W 14% zmian docelowych (siedem pierwotnie egzofitycznych guzów) po ECT utrzymywało się owrzodzenie powyżej 4 tygodni po zabiegu, miejscowo ulegające zakażeniu, które dobrze odpowiadało na leczenie antybiotykami doustnymi (zakażenie w skali CTCAE stopień 2–3). Wszystkie zmiany pierwotnie krwawiące, pierwotnie nadkażone pod wpływem terapii uległy prawidłowemu wygojeniu z pozostawieniem tkanki bliznowatej.

Dyskusja

Mimo postępu w leczeniu raka piersi i czerniaka na przestrzeni ostatnich lat problem wznowy miejscowej lub rozległego przerzutu do skóry i tkanki podskórnej stanowi w dalszym ciągu duży problem terapeutyczny. Pacjenci przedstawieni w niniejszej pracy obciążeni są wieloletnią chorobą nowotworową, w której pomimo zastosowania wielu linii leczenia systemowego oraz miejscowego nie uzyskano satysfakcjonującej odpowiedzi. Po zastosowaniu elektrochemioterapii uzyskano u tych pacjentów dobre wyniki leczenia. Istnieje kilka przyczyn stanowiących o skuteczności ECT w przedstawionej grupie chorych.

Do najlepiej udokumentowanych należą: wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia, a w konsekwencji i aktywności miejscowo lub ogólnie podawanych cytostatyków [16, 17], indukcja niedokrwienia w mechanizmie lokalnego

skurczu tętniczek (w tym tzw. *vascular lock* — opóźnienie wypłukiwania leku z poddanego terapii obszaru) oraz toksyczność dla komórek śródbłonka [18, 19], promowanie nacieku zapalnego w poddanym zabiegowi obszarze [20, 21], toksyczność związana z elektrolizą i migracją elektrolitów w macierzy międzykomórkowej oraz z zaburzeniami potencjału przebłonowego [22, 23].

Spośród cytostatyków stosowanych w badaniach przedklinicznych do praktyki klinicznej trafiły bleomycyna i cisplatyna. Bleomycyna może być podawana dożylnie lub do guza, cisplatyna natomiast wyłącznie do guza [24]. Bleomycyna cechuje się najwyższym współczynnikiem przyrostu aktywności cytotoksycznej w warunkach elektroporacji [17].

Od czasu pierwszych publikacji w latach 90. XX wieku [16] wykazano aktywność elektrochemioterapii w leczeniu paliatywnym wielu nowotworów pierwotnych i wtórnych guzów skóry, nowotworów głowy i szyi, powierzchniowych mięsaków, przerzutów różnych nowotworów do narządów mięsaszowych czy kośćca [4, 10, 25]. Wytyczne dotyczące zastosowania elektrochemioterapii (ESOP — European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) zostały przedstawione w 2006 r. i ukazywały wysoki wskaźnik skuteczności i niską toksyczność w leczeniu pierwotnych i wtórnych nowotworów skóry [15]. W przedstawionej pracy pozytywna odpowiedź na leczenie (ODP) wynosiła 89%, w tym całkowita odpowiedź (OC) 73,3%. W grupie 14 pacjentów z przerzutem raka piersi do skóry uzyskano 90% całkowitej odpowiedzi (OC) — oraz 5% częściowej odpowiedzi (CZO) na leczenie. Opublikowana w 2014 r. metaanaliza przedstawiająca wyniki 47 prospektywnych badań porównujących pięć dostępnych terapii stosowanych w przypadku nowotworów skóry [ECT (elektrochemioterapia), RT (radioterapia), PDT (terapia fotydynamiczna — *photodynamic therapy*), leczenie miejscowe — doguzowa iniekcja chemioterapeutyku (*intralesional therapy* — ILT) oraz leczenie systemowe] — w przypadku ECT dała wynik ODP na poziomie 75,4% (OC 47,5%) z niskim profilem toksyczności (toksyczność \geq 3 wg CTCAE u mniej niż 6% pacjentów). ODP dla RT 62,7%; ODP dla PDT 67,8%; ODP dla ILT 21,4%; ODP dla leczenia systemowego 12,9%. W przedstawionej metaanalizie przerzuty raka piersi oraz wznowa czerniaka stanowiły 96,8% przypadków [26].

Najbardziej aktualne rekomendacje, m.in. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) z marca 2013 r.,

odnoszą się pozytywnie do stosowania ECT u pacjentów z rozszewem raka piersi do skóry i tkanki podskórnej oraz ze wznową czerniaka w przypadku leczenia paliatywnego — łącznie z innymi podejściami terapeutycznymi [27]. Inna wytyczna NICE z 2014 r. dotycząca raka podstawnokomórkowego skóry i raka płaskonabłonkowego skóry wskazuje, że ECT powinna być przeprowadzana jedynie w określonych warunkach, z odpowiednim doбором pacjentów [28]. Wcześniejsze rekomendacje (AHTA — Adelaide Health Technology Assessment z 2008 r. [29], EDF — European Dermatology Forum z 2012 r. [30], BAD — British Association of Dermatologists z 2012 r. [31]) wymieniają ECT jako jedną z opcji terapeutycznych u pacjentów ze wznową raka piersi lub czerniaka umiejscowioną w skórze lub tkance podskórnej.

Wnioski

Elektrochemioterapia odnajduje swoje miejsce w paliatywnym leczeniu nowotworowego rozszewu do skóry. Wyniki naszej pracy ukazują wysoką skuteczność tej metody u chorych z rozszewem raka piersi do skóry oraz wznową czerniaka, przy jednoczesnej niskiej toksyczności tej metody leczniczej. Na szczególną uwagę zasługuje skuteczność ECT u pacjentów, u których choroba nasilała się mimo zastosowania wielu wcześniejszych linii leczenia.

Przedstawione powyżej dane opierające się na doświadczeniach własnych oraz na doniesieniach z literatury pozwalają wnioskować, że elektrochemioterapia jest skuteczną metodą terapeutyczną w leczeniu nowotworowego rozszewu skórnoego. Większość dotychczasowych publikacji to wyniki jednośrodkowych badań. Analizując fakt, iż większość pacjentów ma za sobą bogatą historię leczenia systemowego i w wielu publikacjach opisywane są także przypadki zastosowania elektrochemioterapii wraz z leczeniem systemowym, trudno o wyizolowanie jednorodnej, dużej, reprezentatywnej grupy. Zdając sobie sprawę, że także nasza praca opiera się na małej grupie chorych, wskazujemy na potrzebę kontynuowania prac nad metodą, jak również na konieczność przeprowadzenia dalszych szczegółowych, wielośrodkowych badań, zwłaszcza nad skojarzonym leczeniem systemowym wraz z elektrochemioterapią u pacjentów w IV stadium zaawansowania procesu nowotworowego.

Podziękowanie

Składamy podziękowania Dyrekcji Wielkopolskiego Centrum Onkologii, a w szczególności Panu Profesorowi Julianowi Malickiemu za umożliwienie przeprowadzenia pierwszych zabiegów elektrochemioterapii u pacjentów z rozszewem nowotworowym do skóry.

Lista stosowanych skrótów

AHTA — Adelaide Health Technology Assessment
BAD — British Association of Dermatologists

BO — brak odpowiedzi

CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events
— terminologia działań niepożądanych

CZ — czerniak

CZO — częściowa odpowiedź

ECOG — skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group

ECT — *electrochemotherapy* — elektrochemioterapia

EDF — European Dermatology Forum

ER — receptor estrogenowy

ESOPe — European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy — Europejskie Standardy dla procedury Elektrochemioterapii

ILT — *intralesional therapy* — terapia miejscowa

NICE — National Institute for Health and Clinical Excellence

OC — odpowiedź całkowita

ODP — ogólny odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie

PCH — progresja choroby

PDT — *photodynamic therapy* — terapia fotodynamiczna

PgR — receptor progesteronowy

RECIST — Response Evaluation Criteria in Solid Tumours — kryteria oceny odpowiedzi guza na leczenie

RP — rak piersi

RT — radioterapia

VAS — Visual Analogue Scale — wizualna skala analogowa

WM — wznowa miejscowa

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Lek. Mateusz Wichtowski

Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I

Wielkopolskie Centrum Onkologii

ul. Garbary 15, 61-866 Poznań

e-mail: mateusz.wichtowski@wco.pl

Otrzymano: 17 stycznia 2016 r.

Przyjęto do druku: 16 lutego 2016 r.

Piśmiennictwo

1. Fernández-Antón Martínez MC, Parra-Blanco V, Avilés Izquierdo JA i wsp. Cutaneous metastases of internal tumors. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104: 841–853.
2. Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J* 2003; 96: 164–167.
3. Hu SC, Chen GS, Wu CS i wsp. Rates of treatment of cutaneous metastases from different internal malignancies: experience from a Taiwanese medical center. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 379–387.
4. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 228–236.
5. Queirolo P, Marincola F, Spagnolo F. Electrochemotherapy for the management of melanoma skin metastasis: a review of the literature and possible combinations with immunotherapy. *Arch Dermatol Res* 2014; 306: 521–526.
6. Nashan D, Meiss F, Braun-Falco M i wsp. Cutaneous metastases from internal malignancies. *Dermatol Ther* 2010; 23: 567–580.
7. Kähler KC, Egberts F, Gutzmer R. Palliative treatment of skin metastases in dermato-oncology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 1041–1046.
8. Gehl J, Skovsgaard T, Mir LM. Enhancement of cytotoxicity by electroporation: an improved method for screening drugs. *Anti-cancer Drugs* 1998; 9: 319–325.

9. Luo XD, Sun JC, Liu F i wsp. Energy controllable steep pulse (ECSP) treatment suppresses tumor growth in rats implanted with Walker 256 carcinosarcoma cells through apoptosis and an antitumor immune response. *Oncol Res* 2012; 20: 31–37.
10. Mali B, Jarm T, Snoj M i wsp. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 4–16.
11. Quagliano P, Mortera C, Osella-Abate S i wsp. Electrochemotherapy with intravenous bleomycin in the local treatment of skin melanoma metastases. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2215–2222.
12. Cabula C, Campana LG, Grilz G i wsp. Electrochemotherapy in the Treatment of Cutaneous Metastases from Breast Cancer: A Multicenter Cohort Analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; Suppl 3: 442–450.
13. Byrne CM, Thompson JF, Johnston H i wsp. Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy). *Melanoma Res* 2005; 15: 45–51.
14. Mali B, Miklavcic D, Campana LG i wsp. Tumor size and effectiveness of electrochemotherapy. *Radiol Oncol* 2013; 47: 32–41.
15. Marty M, Sersa G, Garbay JR. Electrochemotherapy — an easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPe (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *Eur J Cancer* 2006; Suppl 4: 3–13.
16. Mir LM, Orłowski S, Belehradek J i wsp. Electrochemotherapy potentiation of antitumour effect of bleomycin by local electric pulses. *Eur J Cancer* 1991; 27: 68–72.
17. Jaroszeski MJ, Dang V, Pottinger C i wsp. Toxicity of anticancer agents mediated by electroporation in vitro. *Anticancer Drugs* 2000; 11: 201–208.
18. Jarm T, Cemazar M, Miklavcic D i wsp. Antivasular effects of electrochemotherapy: implications in treatment of bleeding metastases. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10: 729–746.
19. Cemazar M, Parkins CS, Holder AL i wsp. Electroporation of human microvascular endothelial cells: evidence for an anti-vascular mechanism of electrochemotherapy. *Br J Cancer* 2001; 84: 565–570.
20. Orłowski S, An D, Belehradek J i wsp. Antimetastatic effects of electrochemotherapy and of histoincompatible interleukin-2-secreting cells in the murine Lewis lung tumor. *Anticancer Drugs* 1998; 9: 551–556.
21. Serša G, Miklavcic D, Cemazar M i wsp. Electrochemotherapy with CDDP on LPB sarcoma: comparison of the anti-tumor effectiveness in immunocompetent and immunodeficient mice. *Bioelectrochem Bioenerg* 1997; 43: 279–283.
22. Nilsson E, von Euler H, Berendson J i wsp. Electrochemical treatment of tumours. *Bioelectrochem Bioenerg* 2000; 51: 1–11.
23. Turler A, Schaefer H, Schaefer N i wsp. Experimental low-level direct current therapy in liver metastases: influence of polarity and current dose. *Bioelectromagnetics* 2000; 21: 395–401.
24. Mir LM, Gehl J, Sersa G i wsp. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator by means of invasive or non-invasive electrodes. *Eur J Cancer* 2006; Suppl 4: 14–25.
25. Kreuter A, van Eijk T, Lehmann P i wsp. Electrochemotherapy in advanced skin tumors and cutaneous metastases — a retrospective multicenter analysis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 308–315.
26. Spratt DE, Gordon Spratt EA, Wu S i wsp. Efficacy of skin-directed therapy for cutaneous metastases from advanced cancer: a meta analysis. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3144–3155.
27. National Institute for Health and Care Excellence. *Electrochemotherapy for metastases in the skin from tumours of non-skin origin and melanoma from tumours of non-skin origin and melanoma. Interventional procedure guidance*. <http://nice.org.uk/guidance/ippg446>.
28. National Institute for Health and Care Excellence. *Electrochemotherapy for primary basal cell carcinoma and primary squamous cell carcinoma. NICE interventional procedure guidance [IPG478]*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ippg478>.
29. Adelaide Health Technology Assessment. *Electrochemotherapy for the treatment of local malignant tumours*. [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/BB580B674729F620CA-2575AD0080F351/\\$File/Electrochemotherapy%20%28ECT%29%20for%20Malignant%20Tumours%20%28update%29.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/BB580B674729F620CA-2575AD0080F351/$File/Electrochemotherapy%20%28ECT%29%20for%20Malignant%20Tumours%20%28update%29.pdf).
30. European Dermatology Forum. *Guideline malignant melanoma (Guideline-CM-09-2012-V8)*. <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous>.
31. British Association of Dermatologists. *Comments on the NICE Interventional Procedures Consultation: Interventional Procedures Consultation: Electrochemotherapy for metastases in the skin (of non skin origin and melanoma)*. <http://www.bad.org.uk/official-responses-archive?sitectionid=1206&group=00016001000200070001&range=NICE>.