

Jacek Piechocki, Sławomir Mazur, Zbigniew I. Nowecki

Elektrochemioterapia w nowotworach piersi

Electrochemotherapy in breast cancer

Электрoхимиотерапия при раке молочной железы

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Jacek Piechocki, Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: +48 22 546 25 71, e-mail: jacek.piechocki@coi.waw.pl

Department of Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, Warsaw, Poland

Correspondence: Jacek Piechocki, MD, PhD, Department of Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, Roentgena 5, 02-781 Warsaw, Poland, Poland, tel.: +48 22 546 25 71, e-mail: jacek.piechocki@coi.waw.pl

Streszczenie

Elektrochemioterapia jest metodą terapii miejscowej zarezerwowaną dla przypadków nieoperacyjnych w zaawansowanych nowotworach zlokalizowanych powierzchownie w powłokach ciała. Może być stosowana zarówno w leczeniu pierwotnych nowotworów skóry (raki i czerniaki), jak i przerzutów innych nowotworów do skóry/tkanki podskórnej niekwalifikujących się do innej terapii (np. miejscowego wycięcia lub izolowanej perfuzji kończynowej, radioterapii), niezależnie od typu histologicznego nowotworu. Jest to z założenia leczenie paliatywne, a jego celem jest uzyskanie miejscowej kontroli nad zmianami nowotworowymi pogarszającymi jakość życia chorych (zakażenia, krwawienia, ograniczenie funkcji kończyn). W wybranych przypadkach możliwe jest uzyskanie długotrwałej kontroli miejscowej (np. w zaawansowanych, nieresekcyjnych lub kwalifikujących się do rozległego zabiegu okaleczającego nowotworach skóry głowy i szyi oraz rakach piersi z rozległym naciekiem skóry, słabo reagujących na leczenie systemowe). Zwłaszcza wznovy miejscowe raka piersi, nierzadko o dużej powierzchni lub liczne z naciekiem tkanek, utrzymujące się pomimo leczenia systemowego, mogą być poddane elektrochemioterapii. Dotyczy to szczególnie chorych z rozsianą chorobą nowotworową. W niniejszej pracy autorzy podsumowują własne doświadczenie w zastosowaniu tej metody u chorych na raka piersi.

Słowa kluczowe: elektrochemioterapia, rak piersi, wznova miejscowa

Abstract

Electrochemotherapy is a local therapy method reserved for cases not subject to surgery in advanced surface-localized cancers in the integuments. It may be applied in treating primary skin neoplasms (cancer and melanoma) as well as metastases of other neoplasms to the skin/hypodermis not qualified for another therapy (e.g. local removal or isolated limb perfusion, radiotherapy), regardless of the histological type of the neoplasm. It is a palliative type of treatment, and its objective is to obtain local control over cancerous lesions deteriorating the quality of life of the patients (infections, hemorrhages, limb function limitation). In selected cases, it is possible to obtain a long-term local control (e.g. in advanced, unresectable or qualifying to an extensive procedure on scalp and neck neoplasms and breast cancers with extensive dermis infiltration, reacting poorly to systemic treatment). Especially local breast cancer recurrence, frequently of large area or multiple with tissue infiltration, persisting despite systemic treatment, may be subject to electrochemotherapy. It especially applies to patients with disseminated cancer. In the paper, the authors are summarizing their experience in the application of that method among patients with breast cancer.

Key words: electrochemotherapy, breast cancer, local recurrence

Содержание

Электрoхимиотерапия представляет собой метод локальной терапии, зарезервированный для случаев неоперабельных опухолей на поздних стадиях, расположенных поверхностно в покрытиях тела. Он может использоваться как при лечении первичных опухолей кожи (карциномы и меланомы), так и в случае метастазирования других опухолей на кожу/подкожные ткани непригодные для других видов лечения

(например, местного вырезания или изолированной перфузии конечности, радиотерапии), независимо от гистологического типа опухоли. Это, по своей сути, паллиативное лечение, а его цель заключается в том, чтобы получить местный контроль опухолевых поражений, ухудшающих качество жизни пациентов (инфекция, кровотечение, ограничение функции конечностей). В некоторых случаях можно получить местный долгосрочный контроль (например, в продвинутых, неоперабельных или квалифицирующихся для обширной хирургии калечащих видах рака кожи, головы и шеи и раке молочной железы, с обширной инфильтрацией кожи, плохо реагирующих на системное лечение). В частности местный рецидив рака молочной железы, часто, с большой площадью, или обширной инфильтрацией ткани, удерживающийся, несмотря на системное лечение, может лечиться электрохимиотерапией. Это касается, в частности, у пациентов с метастатическим раком. В данной работе авторы подытоживают свой опыт в использовании этого метода у больных с раком молочной железы.

Ключевые слова: электрохимиотерапия, рак молочной железы, местный рецидив

WPROWADZENIE

Eлектрохимиотерапия (*electrochemotherapy*, ECT) jest metodą nietermicznej ablacji nowotworu. Wykorzystuje zjawisko elektroporacji w celu podniesienia efektywnego stężenia chemioterapeutyków we wnętrzu komórek nowotworu. Polega na czasowej destabilizacji błon komórkowych, występującej pod wpływem pola elektrycznego. Destabilizacja ta przejawia się powstawaniem w błonie komórkowej mikroporów, o średnicach do kilku nanometrów. W metodzie ECT utworzenie elektroporów ma na celu umożliwienie, na krótki czas, swobodnej dyfuzji cząsteczek pomiędzy środowiskiem zewnątrzkomórkowym a cytoplazmą. Pozwala to uzyskać wysokie, nieosiągalne innymi metodami, stężenia niektórych substancji w cytoplazmie. Stosowanymi chemioterapeutykami są najczęściej bleomycyna podawana systemowo lub doguzowo albo cisplatyna podawana miejscowo do guza. Efekt terapeutyczny związany jest ze stosowaniem leku, a nie działaniem pola elektrycznego.

ECT jest jednocześnie metodą bezpieczną, gdyż nie wywiera wpływu na tkanki niepoddane działaniu impulsów elektrycznych. W razie potrzeby zabiegi można powtarzać co kilka tygodni celem osiągnięcia maksymalnego efektu.

Standardowe procedury dla ECT opracowano w ramach projektu Unii Europejskiej ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) dla urządzenia Cliniporator. Zabieg przeprowadza się z reguły w krótkotrwałym znieczuleniu ogólnym w celu złagodzenia dolegliwości związanych ze stosowaniem impulsów elektrycznych (bolesne skurcze mięśni). Stosowane dawki chemioterapeutyku podawanego 8–10 minut przed elektroporacją to: bleomycyna dożylnie 15 j/m² w czasie 40–45 sekund lub doguzowo 0,25–1 j/cm³ guza bądź cisplatyna doguzowo 0,5–2 mg/cm³ guza. Czas powtarzanej elektroporacji musi mieścić się w zakresie od 8–10 minut (w zależności od sposobu podania leku) do 28 minut od podania chemioterapeutyku. W razie potrzeby zabiegi można powtarzać co kilka tygodni.

W zależności od rozległości obszaru planowanego do zastosowania ECT należy dobrać odpowiednią elektrodę.

INTRODUCTION

Electrochemotherapy (ECT) is a method of non-thermal neoplasm ablation. It utilizes the phenomenon of electroporation to increase the effective chemotherapeutic agents concentration inside the neoplastic cells. It consists in periodical destabilization of cell membranes present under the influence of magnetic field. Destabilization is observed by the creation of micropores in the cell membrane, having diameters of up to a few nanometers. In the ECT method, the creation of electropores is intended to enable, for a short period of time, free diffusion of particles between the extracellular environment and the cytoplasm. It makes it possible to obtain high, otherwise impossible to be obtained, concentrations of some substances in the cytoplasm. Chemotherapeutic agents most often applied as bleomycin administered systemically or intratumorally or cisplatin administered locally to the tumor. The therapeutic effect is related to the application of the drug, rather than the magnetic field operation.

ECT is simultaneously a safe method, since it exerts no pressure on the tissues not subject to the operation of electric impulses. If needed, the procedures may be re-taken every few weeks to obtain the maximum effect.

Standard procedures for ECT were developed under the European Union ESOPE project (European Standard Operating Procedure of Electrochemotherapy) for the Cliniporator device. The procedure is usually performed in a short-time general anesthesia to alleviate the symptoms related to the application of electric impulses (painful muscle cramps). The applied dosages of chemotherapeutic agents administered 8–10 minutes prior to electroporation include: bleomycin intravenously 15 units/m² in the period of 40–45 seconds or intratumorally 0.25–1 unit/cm³ of the tumor, or cisplatin intratumorally 0.5–2 mg/cm³ of the tumor. The time of repeated electroporation must fall within the scope of 8–10 minutes (depending on the manner of medicine administering) to 28 minutes from the time of chemotherapeutic agent administration. If needed, the procedures may be re-taken every few weeks.

Są one zaopatrzone w igły o różnej liczbie, które po zniesieniu chorej i podaniu chemioterapeutyku wkłują się w zmianę i przez które przepuszcza się prąd o odpowiednich wartościach.

Skuteczność ECT zależy od zewnątrzkomórkowego stężenia cytotatyku w czasie elektroporacji i dystrybucji impulsu elektrycznego w obrębie guza nowotworowego. Pierwszy czynnik jest pochodną perfuzji tkanek, w obrębie których występuje guz nowotworowy zakwalifikowany do leczenia. Przebyte wcześniej leczenie (operacje prowadzące do powstania blizn lub pooperacyjny obrzęk chłonny, radioterapia prowadząca do włóknienia tkanek) zaburzą perfuzję i mogą być przyczyną zmniejszonej skuteczności zabiegu ECT w następstwie nieprawidłowej dystrybucji lub zbyt niskich stężeń chemioterapeutyku w tkankach. Zaburzenia perfuzji są także bardziej prawdopodobne u chorych z patologią układu naczyniowego (np. mikroangiopatia cukrzycowa, przewlekłe niedokrwienie kończyn w przebiegu miażdżycy). Powyższe czynniki, a także niektóre lokalizacje anatomiczne guza (takie jak choćby bliskość kości) mogą wpływać na rozkład pola elektrycznego w tkankach, zmniejszając skuteczność elektroporacji. Wpływ tych czynników na skuteczność ECT nie został dotychczas dokładnie oceniony. Wiadomo jedynie, że efektywność ECT jest mniejsza w terapii zmian o wielkości powyżej 3 cm. Analiza 1466 zmian poddanych ECT wykazała, że odsetek odpowiedzi w takich przypadkach wynosi jedynie 33%, a obiektywnych odpowiedzi – 68%, w porównaniu z całkowitymi remisjami wynoszącymi około 60% przy zmianach mniejszych⁽¹⁾.

Przeciwwskazania do ECT obejmują przewlekłą niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny >150 mmol/l, znane uczulenie na bleomycynę lub cisplatynę, zwłóknienie śródmiąższowe płuc (w przypadku stosowania bleomycyny), osiągnięcie skumulowanej dawki bleomycyny >350 j/m² i lokalizacji zmian kwalifikowanych do ECT na przedniej powierzchni klatki piersiowej u chorych ze wszczepionym stymulatorem serca.

ECT jest bezpieczną procedurą, najczęstsze objawy uboczne obejmują ból i zaburzenia czucia w miejscu elektroporacji (do 75%), a także zaczerwienienie tej okolicy oraz bolesny skurcz mięśni (25%). Większość pacjentów wymaga jedynie łagodnych środków przeciwbólowych, a przeważająca część chorych nie zgłasza dolegliwości bólowych po zabiegu⁽²⁾. ECT stosuje się głównie do nowotworów skóry, czerniaków i nieoperacyjnych wznów miejscowych raków piersi. Nieliczne doświadczenia wskazują także na dobre wyniki zastosowania ECT w mięsakach tkanek miękkich, zwłaszcza nieoperacyjnych wznowach miejscowych *dermatofibrosarcoma protuberans* oraz mięsakach Kaposiego. Szczególnie w tej ostatniej postaci mięsaków stanowić może nowy standardowy sposób leczenia⁽³⁾.

U chorych na zaawansowanego czerniaka skóry skuteczności ECT wynosi 48–90%^(4,5).

Przyszłość w leczeniu czerniaków za pomocą ECT może stanowić jej skojarzenie z immunoterapią (np. za pomocą

Depending on the area planned for ECT to be applied, appropriate electrode should be selected. They are provided with needles in various numbers, which following anesthesia of the patient and administering the chemotherapeutic agent are inserted into the lesion with current of appropriate values transmitted.

The effectiveness of ECT depends of extracellular cytotoxic agents concentration at the time of electroporation and distribution of the electric impulse within the neoplasm. The first agent is a derivative of tissue perfusion, within which the tumor qualified to be treated occurs. Previous treatments (procedures leading to the creation of scars or postoperative lymphedema, radiotherapy leading to tissue fibrosis) disturb the perfusion and may be the cause of decreased effectiveness of the ECT procedure, being the consequence of improper distribution or too low concentrations of the chemotherapeutic agent in the tissues. Disturbed perfusion is also very possible in patients with pathological conditions of the vascular system (e.g. diabetic microangiopathy, chronic limb ischemia in the course of atherosclerosis). The above factors as well as some anatomical localizations of the tumor (for instance the proximity of the bone) may have an impact on the distribution of the magnetic field in the tissues, thus decreasing the effectiveness of electroporation. The effect of these factors on the effectiveness of ECT has not been well-researched so far. What is known is the fact that the effectiveness of ECT is lower in the therapy of lesions exceeding 3 cm. The analysis of 1466 lesions subject to ECT shown that the response rate in such cases amounts only to 33%, while objective responses – 68% as compared to the total number of remissions amounting to approx. 60% in the case of minor lesions⁽¹⁾.

Contraindications to perform ECT include chronic renal failure with creatinine concentration >150 mmol/L, the well-known allergy to bleomycin or cisplatin, pulmonary interstitial fibrosis (in the case of administering bleomycin), reaching the accumulated bleomycin dosage >350 units/m² and the localization of lesions qualified for ECT on the anterior portion of the thoracic cavity in patients with implanted pacemaker.

ECT is a safe procedure, most common side effects include pain and numbness at the place of electroporation (to 75%), and redness around that area and painful muscle cramps (25%). The majority of patients require only being administered mild analgesics, and the majority of patients report no pain following the procedure⁽²⁾. ECT is utilized mainly in the case of skin neoplasms, melanomas and non-operative recurrence of localized breast cancers. Few experiments also indicate good results of ECT application in soft tissue sarcomas, especially non-operative local recurrence of *dermatofibrosarcoma protuberans* and Kaposi's sarcomas. Especially the latter form of sarcomas may constitute a new standard manner of treatment⁽³⁾.

In patients suffering from advanced melanoma, the effectiveness of ECT amounts to 48–90%^(4,5).

ipilimumabu lub przeciwciał anti-PD-1, interleukiny 2) w celu poprawy systemowej kontroli nowotworu.

Doświadczenia w leczeniu nawrotów raków skóry są niewielkie. Podsumowując, ECT ma znaczenie jako nowa opcja terapeutyczna w leczeniu zaawansowanych niemelanocytarnych nowotworów złośliwych skóry, jednak jej ostateczne miejsce nie zostało nadal zdefiniowane.

Drugim najczęstszym nowotworem, w którym we wznowach skórnych wykorzystuje się ECT, jest rak piersi.

Wznovy miejscowe po leczeniu raków piersi stwierdza się u około 6% chorych po operacji oszczędzającej i radioterapii oraz u 6–23% po przebytej mastektomii.

W przypadku wznovy miejscowej w raku piersi standardem jest radykalne leczenie chirurgiczne. Leczenie chirurgiczne wiąże się z dobrym rokowaniem, szczególnie jeśli nie stwierdza się rozsiewu choroby, a wznowa nastąpiła w okresie powyżej 24 miesięcy po operacji, u chorej bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Po leczeniu chirurgicznym wznovy miejscowej należy rozważyć radioterapię (teleradioterapię lub radioterapię miejscową). Rola systemowej chemioterapii po leczeniu miejscowym u chorych bez współistniejącego rozsiewu choroby jest nadal tematem badań klinicznych.

Jeśli zaawansowanie miejscowe wyklucza radykalny zabieg chirurgiczny, należy rozważyć postępowanie miejscowe: radioterapię, radioterapię z hipertermią, chemioterapię miejscową lub ECT. Postępowanie takie ma doprowadzić do kontroli miejscowej – wyleczenia lub jeśli wyleczenie jest niemożliwe, to do zmniejszenia dolegliwości: owrzodzenia, krwawienia, obrzęku, bólu czy też zmniejszenia odoru wydzielającego się z rany, który znacznie ogranicza aktywność chorej.

Pomimo względnie częstego występowania nawrotów miejscowych raka piersi doświadczenie z zastosowania ECT opiera się na nielicznych badaniach klinicznych i doniesieniach ośrodków⁽⁶⁾. Doświadczenie w leczeniu raków piersi jest zdecydowanie mniejsze niż w przypadku czerniaków skóry. Powodem jest wysoka skuteczność i dostępność innych metod terapii miejscowej. Po ECT sięgają tylko nieliczne ośrodki, i to w przypadku, kiedy inne sposoby leczenia okazały się nieskuteczne. ECT w przypadku nieoperacyjnej wznovy raka piersi w chwili obecnej jest przykładem paliatywnego postępowania miejscowego.

Do ECT w przypadku raka piersi kwalifikowane są chore z izolowaną wznową miejscową, po radykalnym leczeniu miejscowym (z reguły po mastektomii) lub też w trakcie terapii systemowej ze względu na współistniejący rozsiew choroby. Nie zaleca się wykonywania ECT u chorych: z niewydolnością nerek, alergią na lek stosowany podczas zabiegu, mających śródmiąższowe włóknienie płuc (przeciwwskazana bleomycyna) lub po wcześniejszym podaniu skumulowanej dawki oraz w pobliżu portu dożylnego i/lub rozrusznika serca.

Decyzja o zastosowaniu ECT powinna zapaść po przeprowadzeniu szeregu badań dodatkowych, weryfikacji histologicznej zmiany i oceny jej charakteru (owrzodzenie,

The future of melanoma treatment utilizing ECT may be pairing it with immunotherapy (e.g. with the help of ipilimumab or anti-PD-1 antibodies, interleukin 2) to improve systemic neoplasm control.

The experience in treating cancer recurrence is small. Concluding, ECT is of importance as a new therapeutic option in treating advanced non-melanocyte skin cancers, but its final place has not yet been defined.

Second most common neoplasm, where in skin recurrence ECT is utilized, is a breast cancer.

Local recurrence following breast cancer treatment is observed in approx. 6% of the patients following sparing operation and radiotherapy and in 6–23% following mastectomy.

In the case of local recurrence, in the case of breast cancer, radical surgical treatment is a standard. Surgical treatment entails good prognosis, especially in the case of no dissemination of the disease, and the recurrence took place above 24 months following the procedure, in a patient with no metastases to regional lymph nodes. Radiotherapy should be considered following the surgical treatment of the local recurrence (teleradiotherapy or local radiotherapy). The role of systemic chemotherapy following local treatment in patients with no concomitant disease dissemination is still the subject matter of clinical trials.

In the case local advancement excludes radical surgical procedure, local procedure should be taken into account: radiotherapy, radiotherapy with hyperthermia, local chemotherapy or ECT. Such a process is supposed to lead to local control – recovery, or if impossible, reducing the ailment: ulceration, hemorrhage, edema, pain or reducing the smell from the wound, which significantly limits the activity of the patient.

Despite quite frequent occurrence of local relapse of breast cancer, the experience with ECT application is based on few clinical trials and information from the centers⁽⁶⁾. The experience in treating breast cancer is significantly smaller than in the case of melanomas. The reason is high effectiveness and availability of other methods of local therapy. ECT is utilized only by some centers, and it is in the case when other methods of treatment proved ineffective. ECT in the case of non-operative recurrence of a breast cancer is – for now – an example of palliative local procedure.

In the case of breast cancer, patients are qualified for ECT, who had isolated local recurrence, following radical local treatment (usually following mastectomy), or in the course of systemic therapy owing to the concomitant disease dissemination. It is not advised to perform ECT in patients: with renal failure, allergy to the medication used in the course of the procedure, with pulmonary interstitial fibrosis (contraindication: bleomycin), or following the previous administration of accumulated dosage and in the vicinity of an intravenous port and/or pacemaker.

The decision to apply ECT should be made after a series of additional tests, verification of the histological lesion and assessing its nature (ulceration, hemorrhage etc.).

krwawienie itp.). Wprowadzenie ECT powinno poprzedzać konsylium lekarskie z udziałem specjalistów chirurgii, onkologii klinicznej i radioterapii.

Zabieg ECT wykonywany jest w ramach procedury ambulatoryjnej lub krótkiej (z reguły 3-dniowej) hospitalizacji. Zabieg przeprowadza się zwykle w krótkotrwałym znieczuleniu ogólnym, w celu złagodzenia dolegliwości związanych ze stosowaniem impulsów elektrycznych^(7,8).

Z doświadczenia ośrodków wykonujących ECT u chorych ze wznową raka piersi wynika, że jest to metoda stosowana u większości pacjentów więcej niż jeden raz (mediana – 2 zabiegi ECT/pacjenta). Jak wynika z doświadczenia, ECT może być skutecznie powtarzana nawet po kilkunastu miesiącach od wcześniejszej odpowiedzi w przypadku nawrotu miejscowego choroby lub z powodu nowych zmian poza polem elektroporacji⁽⁹⁾. ECT może być także zastosowana jako metoda cytoredukcyjna przed resekcją wznowy raka piersi.

Najczęstszymi powodami odstąpienia od kolejnych ECT były odmowa dalszego takiego leczenia oraz pogorszenie stanu ogólnego z powodu progresji choroby i/lub chorób współistniejących.

Chemioterapeutykami stosowanymi w przypadkach wznów miejscowych raka piersi są aktualnie bleomycyna i cisplatyna. Doguzowe podanie chemioterapeutyku możliwe jest w przypadku leczenia nielicznych (<7) i małych (<20 mm średnicy) zmian nowotworowych. Natomiast w przypadku licznych i dużych (>20 mm) guzów stosuje się bleomycynę podawaną dożylnie. Przy powtarzaniu procedury ECT z zastosowaniem dożylnym bleomycyny wskazane jest zachowanie minimum tygodniowego odstępu pomiędzy procedurami. W bezpośrednim okresie od zastosowania ECT nie obserwowano poważnych działań ubocznych i zgonów. Najczęstszym powikłaniem tego typu zabiegów u chorych z rakiem piersi jest miejscowy odczyn zapalny z obrzękiem i zaczerwienieniem, u 17% chorych odnotowywano podwyższoną temperaturę ciała. Innym objawem są nudności i wymioty, u 9% chorych stwierdzano wypadanie włosów po podaniu bleomycyny. Stosunkowo częstym objawem związanym z zastosowaniem ECT jest ból. Jego obecność i nasilenie wiąże się z liczbą wykonanych zabiegów elektroporacji – dotyczy 17% chorych poddanych 3 zabiegom. W jednym z badań wykazano, że odpowiedź na leczenie nie była związana z drogą podania bleomycyny (dożylnie vs doguzowo, vs dożylnie + doguzowo), tylko z wielkością guza nowotworowego⁽¹⁰⁾. Dodatkowy efekt ECT wzmacniają jej działania immunologiczne i naczyniowe.

CEL PRACY

W Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w latach 2010–2013 zabiegom ECT poddano 13 chorych, u których wykonano 15 zabiegów elektroporacji (u 2 chorych dwukrotnie).

Autorzy postanowili podsumować własne doświadczenie w zastosowaniu tej metody u chorych na raka piersi.

The introduction of ECT should be preceded by a Medical Council with the presence of specialists in surgery, clinical oncology or radiotherapy.

ECT is performed under outpatient procedure or a short (usually 3-day) hospitalization. The procedure is usually performed in a short-time general anesthesia to alleviate the symptoms related to the application of electric impulses^(7,8).

The experience of the centers performing ECT in patients with breast cancer recurrence shows that it is a method applied in the majority of patients more than once (median – 2 ECT procedures/patient). Experience shows that ECT may be effectively repeated even after over ten months since the response in the case of local disease relapse, or due to new lesions outside the electroporation field⁽⁹⁾. ECT may be also applied as a cytoreduction method prior to the resection of breast cancer recurrence.

The most common reasons for abandoning further ECT was the refusal of further treatment with that method and deterioration in the general condition due to disease progress and/or concomitant diseases.

Chemotherapeutic agents applied in the case of local recurrence of the breast cancer currently include bleomycin and cisplatin. Intratumoral chemotherapeutic agent administration is possible in the case of treating some (<7) and small (<20 mm in diameter) neoplastic lesions. However, in the case of treating many and large (>20 mm) tumors, intravenously administered bleomycin is used. When repeating the ECT procedure with the intravenous application of bleomycin, it is recommended to apply a one-week break between the procedures. In the period directly following the application of ECT, no serious side effects or deaths were observed. The most common complication concerning such procedures in patients with breast cancers is local inflammation with edema and redness, in 17% of the patients increased body temperature was observed. Other symptoms were nausea and vomiting, in 9% of the patients hair loss was observed after bleomycin administration. A quite frequent symptom related to the application of ECT is pain. Its presence and intensification is related to the number of performed electroporation procedures – it applies to 17% of the patients subject to 3 procedures.

One research showed that the response to treatment was not related to the manner of bleomycin administration (intravenously vs. intratumorally, vs. intravenously + intratumorally), but to the size of the neoplasm⁽¹⁰⁾. The additional effect of ECT is reinforced by the immune and vascular activities.

AIM OF THE PAPER

At the Department of Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw, in the period of 2010–2013, 13 patients were subject to ECT, who were subject to 15 electroporation procedures (in 2 patients twice).

MATERIAŁ I METODY

Do wykonywania zabiegów ECT wykorzystano sprzęt Cliniporator (IGEA Clinical Piophysics, Włochy) z użyciem jednorazowych elektrod heksagonalnych igłowych 10 HG. Podawano cisplatynę doguzowo (*i.t.*) w dawce 1 mg/cm³ guza na 10–20 minut przed zabiegiem lub bleomycynę w dawce 15 j./m² na około 8–10 minut przed zabiegiem ECT. Całkowitą remisję (*complete remission*, CR) uzyskano u 1 (8%) chorej, częściową odpowiedź (*partial remission*, PR) – u 9 (70%) leczonych, a brak reakcji (*no change*, NC) – u 3 (22%) chorych.

Leczenie doguzowe z wykorzystaniem cisplatyny przeprowadzono u 9 chorych, u których uzyskano: u 1 chorej CR, u 5 chorych PR, u 3 chorych NC. U 1 pacjentki podawano bleomycynę systemowo i uzyskano PR. Natomiast u 2 chorych podanie systemowe bleomycyny połączone z leczeniem doguzowym (1 chora cisplatyna, 1 chora bleomycyna) – u obu pacjentek uzyskano PR (tab. 1).

W związku z zastosowaniem ECT w analizowanej grupie chorych obserwowano przejściowe zaczerwienienie jako proces zapalny w miejscu użycia elektrod u wszystkich leczonych.

U 11 (85%) osób wystąpiły miejscowe dolegliwości bólowe ustępujące po podaniu podstawowych leków bólowych. U 2 (15%) pacjentek wyjściowo z rozległymi zmianami martwiczymi w okresie ECT obserwowano powiększenie się martwicy, która po kilku tygodniach uległa wygojeniu, co wiązało się z uzyskaniem remisji zmian. Nie obserwowano objawów ogólnych w tej grupie chorych.

OMÓWIENIE

Problemem klinicznym leczenia miejscowego wznów lokoregionalnych u chorych z rakiem piersi z zastosowaniem ECT, poza progresją zmian poddanych leczeniu, jest także pojawienie się nowych zmian w polu leczenia. Pamiętać należy również, że wznowy miejscowe u tych chorych niezadko łączą się z występowaniem przerzutów odległych. Mamy więc do czynienia z rozsiewem choroby wymagającym leczenia systemowego i złym rokowaniem.

W analizie obejmującej 8 badań leczono 49 chorych ze wznową miejscową raka piersi i oceniano 397 zmian skórnych/podskórnych. Odpowiedź całkowitą uzyskano w 59% zmian, a odpowiedź częściową w 30% zmian; oznacza to, że obiektywną odpowiedź na leczenie zaobserwowano w 89% zmian poddanych leczeniu i obserwacji⁽¹¹⁾.

W innym badaniu oceniono wyniki leczenia, biorąc pod uwagę wiek chorych (≥ 70 lat i < 70 lat) oraz ich sprawność. Odpowiedź całkowitą uzyskano u 57% starszych chorych w porównaniu z 26% w młodszej grupie wiekowej ($p = 0,023$). Lepsze wyniki leczenia uzyskano u osób w lepszym stanie ogólnym (*performance status*, PS), CR uzyskano odpowiednio u 53% leczonych z PS = 0–1 i u 21% chorych z PS = 2 ($p = 0,048$). Odpowiedź na leczenie nie była związana z przebytą chemioterapią

The authors have decided to summarize their experience in the application of that method among patients with breast cancer.

MATERIAL AND METHODS

Cliniporator equipment (IGEA Clinical Piophysics, Italy) with the use of disposable hexagonal needle electrodes 10 HG was used to perform the ECT procedure. Cisplatin was administered intratumorally, dosage: 1 mg/cm³ of the tumor, 10–20 minutes before the procedure or bleomycin, dosage: 15 units/m², 8–10 minutes before the ECT procedure. Complete remission (CR) was obtained in 1 (8%) patient, partial remission (PR) – in 9 (70%) patients and no change (NC) – in 3 (22%) patients.

Intratumoral treatment with the application of cisplatin was conducted in 9 patients with the following results: CR in 1 patient, PR in 5 patients and NC in 3 patients. One patient was administered bleomycin systemically and PR was obtained. Yet, in 2 patients, the systemic administration of bleomycin was combined with intratumoral treatment (1 patient – cisplatin, 1 patient – bleomycin) – PR in the case of both patients (Tab. 1).

In connection with the application of ECT in the analyzed group of patients, temporary redness was observed, being inflammation at the place of electrodes use in all the patients.

In 11 (85%) of the patients, local pain was observed, which subsided after the administration of standard analgesics. In 2 (15%) of the patients, at the beginning with extensive necrotic lesions, at the time of ECT application the enlargement of necrosis was observed, which after several weeks was healed – it entailed the remission of lesions. No general symptoms observed in this group of patients.

DISCUSSION

The clinical problem concerning local treatment of locoregional recurrence in patients having breast cancer with the application of ECT, apart from progressing lesions subject to treatment, is also the occurrence of new lesions within the area subject to treatment. It should be also borne in mind that local recurrence in these patients often entails distant metastases. What results is the dissemination of the disease requiring systemic treatment and bad prognosis.

In the analysis covering 8 studies, 49 patients with local recurrence of the breast cancer were treated and 397 cutaneous/subcutaneous lesions were examined. Complete remission was observed in 59% of the lesions and partial remission in 30% of the lesions; it means that the objective response to the treatment was observed in 89% of the lesions subject to treatment and observation⁽¹¹⁾.

Another study assessed the results of treatment, taking into consideration the age of the patients (≥ 70 and < 70) and their fitness. Complete remission was obtained in

($p = 0,885$), leczeniem hormonalnym ($p = 0,271$) ani charakterystyką biologiczną nowotworu⁽¹²⁾.

Z przeprowadzonej analizy odpowiedzi na leczenie ECT chorych ze wznową skórną/podskórną raka piersi wynika, że odpowiedź ta związana jest z wielkością zmian nowotworowych. Przy guzach o wielkości >3 cm odpowiedź na leczenie (całkowite i częściowe remisje – CR + PR) zanotowano u 41,7% leczonych, a w przypadku nowotworów mniejszych (<3 cm) – u 91,8% chorych. Przy leczeniu licznych (≥ 10 zmian) i małych zmian (<3 cm) korzyść z leczenia (CR + PR) zaobserwowano w 92,5% guzów, w tym w 70,1% uzyskano całkowitą regresję nowotworu⁽¹²⁾. Należy jednak pamiętać, że zabiegi ECT wykonywane są najczęściej w grupie chorych także z uogólnionym procesem nowotworowym. Możliwa kontynuacja ECT nierzadko ograniczona jest pogarszającym się stanem ogólnym pacjentów i rezygnacją z dalszego leczenia.

57% of older patients as compared to 26% in the younger age group ($p = 0.023$). Better results were observed in people in a better general condition (performance status, PS), CR was obtained in 53% of the patients with PS = 0–1 and in 21% of the patients with PS = 2 ($p = 0.048$), respectively. The response to treatment was not related to the chemotherapy the patients were subject to ($p = 0.885$), hormone treatment ($p = 0.271$), nor the biological nature of the neoplasm⁽¹²⁾.

The conducted analysis of response to ECT treatment of patients with cutaneous/subcutaneous recurrence of the breast cancer shows that the response is related to the size of neoplastic lesions. In the case of tumors with the size >3 cm, the response to treatment (complete and partial remissions – CR + PR) were observed in the case of 41.7% of the patients, and in the case of smaller neoplasms (<3 cm) – in 91.8% of the patients. When treating multiple (≥ 10 lesions)

Lp. <i>Item</i>	ECT	Liczba zmian <i>Number of lesions</i>	Wielkość zmian (cm) <i>Size of lesions (cm)</i>	Odpowiedź <i>Remission/change</i>
1.	Bleomycyna i.t./i.v. (wykonano dwukrotnie) <i>Bleomycin i.t./i.v. (twice)</i>	3	2–5	PR
2.	Bleomycyna i.v. <i>Bleomycin i.v.</i>	6	3	PR
3.	Bleomycyna i.v. Cisplatyna i.t. <i>Bleomycin i.v. Cisplatin i.t.</i>	4	7	PR
4.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	1	6	PR
5.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	3	2–4	NC
6.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	4	10	PR
7.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	1	3	PR
8.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	1	10	NC
9.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	1	3	PR
10.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	8	3	PR
11.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	5	2	PR
12.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	1	4	CR
13.	Cisplatyna i.t. (wykonano dwukrotnie) <i>Cisplatin i.t. (twice)</i>	2	>10	NC

NC – brak remisji; PR – częściowa remisja; CR – całkowita remisja; i.t. – podanie doguzowe; i.v. – podanie dożylnie chemioterapeutyku.
NC – no change; PR – partial remission; CR – complete remission; i.t. – intratumorally; i.v. – intravenously administered chemotherapeutic agent.

Tab. 1. Chore leczone ECT w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Tab. 1. Patients treated at the Department of Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw

WNIOSKI

W Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie przeprowadzono 15 zabiegów ECT u 12 chorych. Przy stosunkowo niewielkiej toksyczności odpowiedź na leczenie uzyskano u 10 (78%) chorych (CR 1, PR 9 leczonych). ECT ma jedynie na celu kontrolę miejscową wznów miejscowych jako prosty, małoinwazyjny zabieg z krótkotrwałą hospitalizacją. Procedura ta jest dobrze tolerowana przez pacjentki i poprawia jakość życia. Niewielka grupa chorych poddana takiej terapii zalecają Working Group for Gynaecological Oncology i German Cancer Society.

Niestety pomimo korzystnej opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) ECT nie znajduje się w koszyku świadczeń refundowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Mali B, Miklavcic D, Campana LG et al.: Tumor size and effectiveness of electrochemotherapy. *Radiol Oncol* 2013; 47: 32–41.
2. Quaglino P, Mortera C, Osella-Abate S et al.: Electrochemotherapy with intravenous bleomycin in the local treatment of skin melanoma metastases. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2215–2222.
3. Di Monta G, Caracò C, Benedetto L et al.: Electrochemotherapy as “new standard of care” treatment for cutaneous Kaposi’s sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 61–66.
4. Mir LM, Glass LF, Sersa G et al.: Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. *Br J Cancer* 1998; 77: 2336–2342.
5. Byrne CM, Thompson JF, Johnston H et al.: Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy). *Melanoma Res* 2005; 15: 45–51.
6. Campana LG, Valpione S, Falci C et al.: The activity and safety of electrochemotherapy in persistent chest wall recurrence from breast cancer after mastectomy: a phase-II study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 1169–1178.
7. Sersa G, Cufur T, Paulin SM et al.: Electrochemotherapy of chest wall breast cancer recurrence. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 379–386.
8. Rutkowski P, Zdzienicki M, Nowecki ZI: Elektrochemioterapia – przydatność kliniczna w leczeniu nowotworów zlokalizowanych w powłokach ciała. *Med Prakt Onkol* 2013; 6: 43–47.

and small lesions (<3 cm), the advantage of the treatment (CR + PR) was observed in 92.5% of the tumors, including in 70.1% of the cases complete subsidence of the neoplasm was observed⁽¹²⁾. However, it should be borne in mind that the ECT procedures are most often performed in a group of patients also with general neoplastic process. The possible continuation of ECT is often limited due to the deteriorating general condition of the patients and resigning from further treatment.

CONCLUSIONS

At the Department of Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw there were 15 ECT procedures conducted in 12 patients. At a relatively low toxicity, response to treatment was obtained in 10 (78%) patients (CR 1, PR 9). ECT is solely aimed at local control of local recurrence as a simple, non-invasive procedure with short-time hospitalization. The procedure is well-tolerated by the patients and improves the quality of life. A small group of patients undergoing that type of therapy limits the multiple variant analysis. That kind of therapy is recommended by the Working Group for Gynaecological Oncology and German Cancer Society.

Unfortunately, despite the favorable opinion of the Agency for Health Technology Assessment, ECT is not included in the package of services refunded by the National Health Fund.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

9. Larkin JO, Collins CG, Aarons S et al.: Electrochemotherapy: aspects of preclinical development and early clinical experience. *Ann Surg* 2007; 245: 469–479.
10. Campana LG, Mocellin S, Basso M et al.: Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution’s experience with 52 patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 191–199.
11. Rutkowski P (ed.): Elektrochemioterapia – przydatność kliniczna w leczeniu nowotworów zlokalizowanych w powłokach ciała. Biblioteka Chirurga Onkologa, Vol. 2, Via Medica, Gdańsk 2015: 24.
12. Campana LG, Galuppo S, Valpione S et al.: Bleomycin electrochemotherapy in elderly metastatic breast cancer patients: clinical outcome and management considerations. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 1557–1565.