Braz J Otorhinolaryngol. 2016;**82(3)**:285-288

Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY
www.bjorl.org.br

ARTIGO ORIGINAL

Electrochemotherapy as palliative treatment in patients with thyroid papillary carcinoma☆

Juan José Grau[a], Miguel Caballero[b,c,*], Cristobal Langdon[c], Manuel Bernal-Sprekelsen[c], Jose Luis Blanch[b]

[a] *Departamento de Oncologia Clínica, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona, Espanha*

[b] *Setor de Oncologia Cirúrgica/ORL, Departamento de Oncologia Clínica, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, Espanha*

[c] *Departamento de Otorrinolaringologia, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, Espanha*

Recebido em 4 de dezembro de 2014; aceito em 7 de maio de 2015

KEYWORDS
Bleomycin;
Electrochemotherapy;
Head and neck cancer;
Palliative therapy;
Thyroid

Abstract
Introduction: Local progression of papillary thyroid carcinoma (PTC) after failure of standard therapies may cause pain, ulceration, and bleeding. As patients are fully aware of the tumor growth, they might suffer high grade anxiety. Electrochemotherapy (ECT) is a new local palliative treatment for skin metastases of malignant melanoma or other tumors, including squamous head e neck cancer patients.
Objective: To evaluate the impact of ECT in patients with local progression of PTC.
Methods: Four patients with local progression of PTC were treated with ECT based on Bleomycin, and evaluated according to tumor response, local pain and side effects.
Results: In all cases, some grade of tumor response was observed, lasting 6, 7, 12 and 8 months, respectively. Also, reduction of local pain and anxiety was registered in all patients. Tumor infiltrated skin necrosis was the only collateral effect of the treatment. ECT induced a tumor response in all PTC patients with improvement of symptoms.
Conclusions: ECT may be an option for local palliative treatment in PTC patients with local tumor progression.
© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

DOI se refere ao artigo: http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.05.008
☆Como citar este artigo: Grau JJ, Caballero M, Langdon C, Bernal-Sprekelsen M, Blanch JL. Electrochemotherapy as palliative treatment in patients with thyroid papillary carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82:285-8.
* Autor para correspondência.
E-mail: mcaba@clinic.ub.es (M. Caballero).

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença CC BY (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt).

PALAVRAS-CHAVE
Bleomicina;
Eletroquimioterapia;
Câncer de cabeça e pescoço;
Terapia paliativa;
Tireoide

Eletroquimioterapia como tratamento paliativo em pacientes com carcinoma papilar da tireoide

Resumo
Introdução: A progressão local do carcinoma papilífero de tireoide (CPT) após a falha da terapia de rotina pode causar dor, ulceração e sangramento. Considerando que os pacientes estão perfeitamente cientes do crescimento tumoral, podem apresentar um alto grau de ansiedade. A eletroquimioterapia (EQT) é um novo tratamento paliativo para metástases de pele de melanoma maligno ou de outros tumores, inclusive em pacientes com carcinoma escamoso de cabeça e pescoço.
Objetivo: Avaliar o impacto da EQT em pacientes com progressão local de CPT.
Método: Quatro pacientes com progressão local de CPT foram tratados com EQT com base em bleomicina, e avaliados em relação ao grau de resposta tumoral, dor local, efeitos colaterais.
Resultados: Em todos os casos, foi observado algum grau de resposta tumoral, que perdurou por 6, 7, 12 e 8 meses, respectivamente. Da mesma forma, foi registrada diminuição da dor local e da ansiedade em todos os pacientes. Necrose cutânea na infiltração tumoral foi o único efeito colateral do tratamento. EQT induziu resposta tumoral em todos os pacientes com CPT, com melhora dos sintomas.
Conclusões: EQT pode ser uma opção para o tratamento paliativo tópico em pacientes com CPT com progressão tumoral local.
© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introdução

É rara a ocorrência de recidiva local ou de metástases cervicais regionais após a falha da terapia de rotina para carcinoma papilífero de tireoide (CPT). No entanto, pacientes que sofrem de progressão tumoral local ou regional podem apresentar ansiedade, dor local, exsudação ou sangramento.

A eletroquimioterapia (EQT) é uma nova tecnologia experimental, fundamentada no aumento da permeabilidade da membrana celular da célula tumoral (eletroporação) para moléculas. EQT consiste na administração de pulsos elétricos no tumor durante a perfusão da quimioterapia, com o objetivo de facilitar a penetração da medicação nas células malignas.[1,2] Atualmente, a EQT vem sendo utilizada como terapia paliativa para metástases cutâneas e para cânceres de cabeça e pescoço.[3-7] Meta-análise recentemente publicada com 915 pacientes analisou os resultados da terapia direcionada à pele em casos de metástases cutâneas, avaliando a eletroquimioterapia, terapia fotodinâmica, radioterapia, terapia intralesional e terapia tópica.[8] A histologia dos tumores primários revelou principalmente melanoma e carcinoma de mama; não houve caso de carcinoma de tireoide. A EQT foi mais efetiva do que as demais terapias direcionadas à pele, pois foi relatado um percentual de 59% de resposta completa; e o efeito colateral mais comum foi dor local temporária em 49% dos pacientes, que desapareceu em um período de trinta dias.

Apresentamos nossos resultados preliminares de um estudo piloto com pacientes portadores de câncer de tireoide com progressão da recorrência local ou metástases cervicais, tratados com EQT.

Método

Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes resistentes ao iodo radiativo e ao sorafenibe (um agente antitumoral), com progressão local de CPT depois da terapia primária (tireoidectomia, dissecção cervical e radioterapia) e do tratamento da recidiva (cirurgia cervical de resgate e radioterapia). Resistência ao sorafenibe foi definida quando um aumento de 20% foi observado no somatório dos diâmetros da lesão alvo.

Critérios de inclusão adicionais: estado de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* ≤ 2, expectativa de vida mínima de três meses, ausência de doença respiratória ou de doença pulmonar crônica grave, contagem absoluta de leucócitos > 4.000 células/μL, hemoglobina > 10 g/dL, contagem de plaquetas > 100.000/μL e ausência de história clínica prévia de alergia à bleomicina.

O estudo foi aprovado por nossa comissão de ética e pesquisa institucional e foi obtido consentimento livre e informado dos pacientes.

Tratamento

Sob anestesia geral e com uma fração de oxigênio inspirado de (FiO_2) ≤ 36%, administramos bleomicina, 20 mg/m^2 iv em *bolus*. Oito a 28 minutos após a administração, foram ministrados pulsos elétricos de 100 μs e 1000V no tumor alvo através de um eletrodo (modelo N-30-HG, IGEA S.r.l., Carpi, Itália), alimentado por um gerador de pulso comercial para tratamentos de eletroporação (CLINIPORATOR, IGEA S.r.l.,

Carpi, Itália). O tecido tumoral recebeu tratamento homogêneo, com cobertura de todo o volume alvo.

Critérios de resposta

A avaliação radiológica foi realizada 0, 6 a 12 semanas após a EQT, em conformidade com os critérios RECIST (versão 1.1).[9] A avaliação dos sintomas de dor e ansiedade foi realizada com o *Edmonton Symptom Assessment System* (Sistema de Avaliação de Sintomas de Edmonton) antes do tratamento e 12 semanas após a EQT. Os pacientes avaliaram subjetivamente a intensidade desses sintomas em uma escala analógica visual (EAV), de 0 (ausência) a 10 (máxima intensidade). A toxicidade e os eventos adversos relacionados à EQT também foram avaliados 6, 12 e 24 horas após o procedimento.

Durante o período de seguimento, os pacientes foram avaliados pelo menos a cada três meses, ou quando fosse observada progressão da doença.

Resultados

Quatro pacientes consecutivos (um homem e três mulheres) foram recrutados para o presente estudo. A idade variou entre 51 e 60 anos. O tumor alvo era um grande tumor cervical em três pacientes e metástases de pele (< 2 cm) em um.

Nas três primeiras semanas após a EQT, foi observada resposta clínica nos quatro pacientes (fig. 1). Esses achados foram consistentes com a avaliação radiológica, com demonstração de resposta parcial (RP) em dois pacientes; nos dois outros houve estabilização da doença com redução do tumor, sem, entretanto, alcançar os critérios para RP, conforme definição do RECIST.

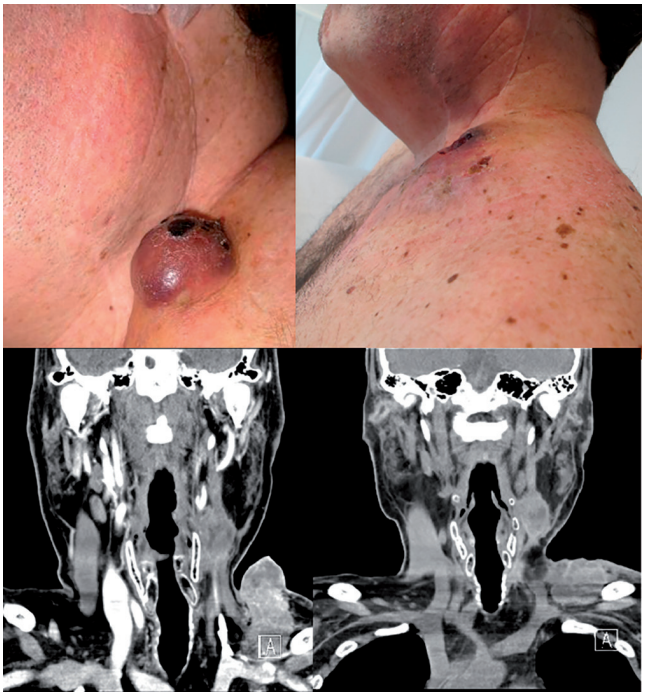

Figura 1 Caso 1: Aspecto externo e TC de massa cervical esquerda inferior antes (imagens à esquerda) da eletroquimioterapia e após quatro semanas (imagens à direita).

Ocorreu redução no tamanho das lesões-alvo até os três meses seguintes, e não houve progressão durante 6 a 12 meses após o procedimento. Três dos pacientes evoluíram para óbito em decorrência de metástases viscerais, mas não ocorreu progressão da doença nas lesões alvo tratadas com EQT. Em um caso, o paciente evoluiu para óbito aos 18 meses após EQT, em decorrência de progressão local e metastásica da doença.

A avaliação dos sintomas revelou decréscimo moderado na mediana da escala numérica informada para ansiedade (10 para 7) e ligeira redução na dor (7 para 6). Não foram observados eventos adversos graves nas 24 horas que se seguiram à EQT, exceto leve dor local controlada com analgesia não opioide. Como alteração nas lesões alvo, ocorreu necrose cutânea indolor.

Discussão

Este é o primeiro artigo a avaliar a eficácia clínica de EQT como tratamento paliativo para CPT. A resposta foi avaliada pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumor* [RECIST versão 1.1]).[9] Nos deparamos com algumas dificuldades na interpretação dos critérios RECIST. Inicialmente, pudemos observar certo aumento no tamanho da lesão, sobretudo nas primeiras semanas, o que foi atribuído à reação inflamatória local pós-EQT. Nos dois casos descritos como "doença estável", a resposta tumoral foi observada na parte central do tumor, mas esse achado não é avaliado nos critérios RECIST.

Os pacientes informaram melhora moderada nos dois sintomas mais frequentemente encontrados nos casos de tumores: dor local e ansiedade. Houve boa tolerância ao tratamento, e, considerando que a dose administrada de bleomicina ficou abaixo da dose máxima tolerada, o procedimento poderia ter sido repetido. Nenhum dos pacientes apresentou as toxicidades frequentemente relatadas em tratamentos com bleomicina.[10]

Em geral, considera-se que CPTs sejam resistentes à bleomicina devido a não ocorrência de difusão do agente através da membrana celular. EQT induz eletroporação da membrana celular, o que facilita a penetração da bleomicina plasmática na célula.[2,11,12] Uma vez no interior da célula, a bleomicina parece exercer forte ação anticrescimento celular, com indução de apoptose – o que pode ser observado até algumas semanas após o procedimento.[13]

Nossos resultados demonstraram que a EQT pode ser uma opção válida como tratamento paliativo local em pacientes com CPT que apresentam recidiva local ou metástases cutâneas. O número de pacientes inicialmente recrutados foi pequeno, mas uma explicação plausível é que o câncer papilífero de tireoide é uma doença altamente curável, sendo raros os pacientes com doença progressiva; além disso, todos os casos foram provenientes de uma mesma instituição. Ademais, outros agentes quimioterápicos sistêmicos estão sendo investigados para uso em tais pacientes.

Parece-nos que esse procedimento pode exercer efeito antitumoral, particularmente em lesões com menos de 3 cm de diâmetro.[5] Outra meta-análise publicada, abrangendo 413 pacientes com tumores cutâneos e subcutâneos, indicou que a EQT teve eficácia significativamente maior ($p < 0,001$; mais do que 50%) *vs.* uso exclusivo de bleomicina ou cisplatina, e que a EQT foi mais efetiva em pacientes com sarcoma

vs. pacientes com melanoma ou carcinoma. Nessa meta-análise, não houve relato de paciente com carcinoma de tireoide.[14] Futuros estudos clínicos com maior número de pacientes elucidarão o papel deste procedimento e esclarecerão se um eletrodo maior permitiria alcançar o tumor com maior abrangência, resultando em melhores desfechos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimento

Departamento de Oncologia Clínica, Hospital Clínico de Barcelona, Instituto Memorial de Pesquisas Biomédicas Augusto Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidade de Barcelona, Barcelona, Espanha.

Referências

1. Miklavčič D, Mali B, Kos B, Heller R, Serša G. Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. Biomed Eng Online. 2014;13:29.
2. Larkin JO, Collins CG, Aarons S, Tangney M, Whelan M, O'Reily S, et al. Electrochemotherapy: aspects of preclinical development and early clinical experience. Ann Surg. 2007;245:469-79.
3. Gargiulo M, Papa A, Capasso P, Moio M, Cubicciotti E, Parascandolo S. Electrochemotherapy for non-melanoma head and neck cancers: clinical outcomes in 25 patients. Ann Surg. 2012; 255:1158-64.
4. Landstrom FJ, Nilsson CO, Crafoord S, Reizenstein JA, Adamsson GB, Lofgren LA. Electroporation therapy of skin cancer in the head and neck area. Dermatol Surg. 2010;36:1245-50.
5. Mali B, Miklavcic D, Campana LG, Cemazar M, Sersa G, Snoj M, et al. Tumor size and effectiveness of electrochemotherapy. Radiol Oncol. 2013;47:32-41.
6. Mir LM, Orlowski S, Belehradek J Jr, Paoletti C. Electrochemotherapy potentiation of antitumour effect of bleomycin by local electric pulses. Eur J Cancer. 1991;27:68-72.
7. Reinhold U. Electrochemotherapy for primary skin cancer and skin metastasis related to other malignancies. Anticancer Drugs. 2011;22:711-8.
8. Spratt DE, Gordon Spratt EA, Wu S, DeRosa A, Lee NY, Lacouture ME, et al. Efficacy of skin-directed therapy for cutaneous metastases from advanced cancer: a meta-analysis. J Clin Oncol. 2014;32:3144-55.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-47.
10. Albiol S, Grau JJ, Pereira A, Reguart N, Gascon P. Epidemichemolytic-uremic syndrome related to bleomycin. Haematologica. 2001;86:E10.
11. Mir LM, Orlowski S. Mechanisms of electrochemotherapy. Adv Drug Deliv Rev. 1999;35:107-18.
12. M Mir LM, Orlowski S. The basis of electrochemotherapy. Methods Mol Med. 2000;37:99-117.
13. Mir LM, Tounekti O, Orlowski S. Bleomycin: revival of an old drug. Gen Pharmacol. 1996;27:745-8.
14. Mali B, Jarm T, Snoj M, Sersa G, Miklavcic D. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2013;39:4-16.