

Elektrochemotherapie – Möglichkeiten lokaler Tumorkontrolle

Electrochemotherapy – Possibilities of Local Tumor Management

Autoren

F. Angeletti, M. Meissner, R. Kaufmann, E. Valesky

Institut

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-120582>
 Akt Dermatol 2016; 42: 510–514
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Eva Valesky
 Klinik für Dermatologie,
 Venerologie und Allergologie
 Universitätsklinikum Frankfurt
 Theodor-Stern-Kai 7
 60590 Frankfurt am Main
 Eva.Valesky@kgu.de

Zusammenfassung

Die Elektrochemotherapie (ECT) ist ein Verfahren, bei dem mittels kurzer elektrischer Pulse lokal eine Erhöhung der Zellmembranpermeabilität erzielt wird. Gleichzeitig applizierte Chemotherapeutika können so in Tumorzellen gelangen und dort ihre Wirkung entfalten. Die Methode ist einfach anzuwenden und Nebenwirkungen sind gering. Sie eignet sich zur Therapie kutaner und subkutaner Tumoren, die durch chirurgische oder andere Verfahren nicht oder nur schwer zu

behandeln sind. Bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen kann so eine gute lokale Tumorkontrolle erreicht und die Lebensqualität der Betroffenen, die häufig unter Blutungen und Geruchsentwicklung der Metastasen leiden, verbessert werden. Bei alten und/oder multimorbiden Patienten ist die Therapie einfach durchzuführen und weitgehend schonend. Neuere Erkenntnisse über immunologische Effekte bei der Kombination aus ECT und Immuntherapien eröffnen möglicherweise neue Therapieoptionen für Patienten mit metastasiertem Melanom.

Einleitung

Aufgrund neuer Therapieoptionen hat sich die Lebenserwartung vieler Patienten mit metastasierten Tumorerkrankungen verlängert. Damit einher geht auch das gehäufte Auftreten von kutanen Metastasen [1]. Neben lokalen Komplikationen wie Blutungen tritt häufig eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität, beispielsweise durch Geruchsentwicklung, auf. Die Therapie stellt den behandelnden Arzt oftmals vor eine Herausforderung. Aufgrund der Anzahl der Tumoren oder deren Lokalisation und Verteilung kann mittels chirurgischer Exzision bisweilen kein gutes funktionales und kosmetisches Ergebnis erzielt werden. Eine gute Therapieoption bietet dann in vielen Fällen die Elektrochemotherapie (ECT). Wohl am meisten in der Behandlung kutaner Metastasen des Melanoms und des Mammakarzinoms angewandt, kommt das Verfahren auch bei anderen Tumorentitäten zum Einsatz. Gute Ergebnisse konnten in der Therapie des Kaposi-Sarkoms, aber auch des Basalzellkarzinoms und des spinözellulären Karzinoms, des Merkelzellkarzinoms und des Angiosarkoms erzielt werden [2, 3].

Wirkprinzip und Anwendung der ECT

In den Grundzügen erstmals in den 80er-Jahren angewandt, wurde die Methode der ECT in den vergangenen Jahren kontinuierlich weiterentwickelt und standardisierte Anwendungsempfehlungen etabliert [4]. Kurze elektrische Pulse hoher Intensität ermöglichen eine Erhöhung der Membranpermeabilität durch Elektroporation. Auf diese Weise können beispielsweise Chemotherapeutika in hoher Konzentration ins Zellinnere gelangen und dort ein Vielfaches der extrazellulären Wirkung entfalten (Abb. 1). Verstärkt wird die Wirkung durch elektrisch induzierte lokale Vasokonstriktion, die zu einer längeren Verweildauer des Chemotherapeutikums im Tumorgewebe führt. Des Weiteren wird ein antivaskulärer Effekt beobachtet, der vermutlich durch den Untergang vaskulärer Endothelzellen durch die ECT induziert wird [5]. Bleomycin und Cisplatin zeigen in Kombination mit der ECT den besten Effekt. Es handelt sich jeweils um hydrophile Substanzen, die ihre Wirkung durch Interaktion mit DNA entfalten. Dabei wird Bleomycin, das systemisch und intraläsional verabreicht werden kann, am häufigsten verwendet. Seine Wirkung wird durch die Elektroporation lokal auf das bis zu 5000-Fache erhöht [6]. Cisplatin hingegen wird lediglich lokal appliziert. Aufgrund des geringen Nebenwir-

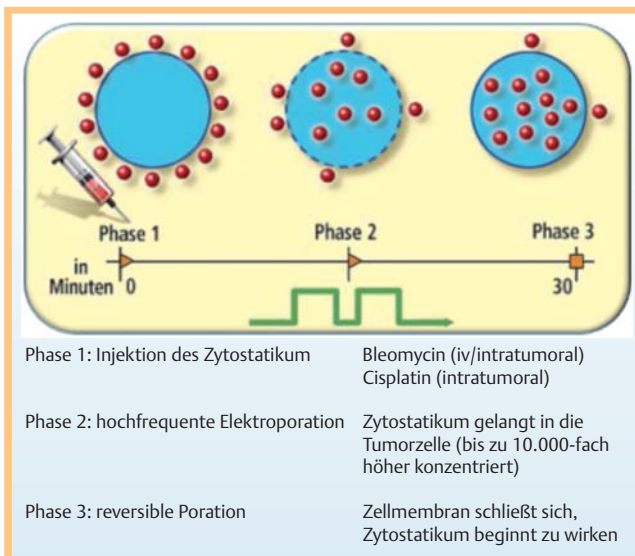


Abb. 1 Darstellung der drei Phasen der Elektrochemotherapie (Abb. zur Verfügung gestellt durch die Firma IGEA).

kungsprofils eignet sich die ECT auch zur Behandlung älterer oder zahlreich vorerkrankter Patienten. Allerdings ist bei der Verwendung von Bleomycin auf die kumulative Gesamtdosis zu achten. Diese sollte 350000IU/m² aufgrund der Gefahr einer Lungenfibrose nicht überschreiten. Weitere Kontraindikationen sind eine chronische Niereninsuffizienz, eine bereits bestehende interstitielle Lungenfibrose, bekannte Allergien gegen Bleomycin oder Cisplatin sowie Tumoren auf der vorderen Brustwand bei Patienten mit Herzschrittmachern.

Seit 2006 gibt es Empfehlungen zur standardisierten Durchführung der ECT (standard operating procedure, SOP) [7]. Zahl, Größe und Dicke der zu behandelnden Läsionen bestimmen die systemische oder intratumorale Anwendung des Chemotherapeutikums. Bei maximal 5–7 Tumoren mit einem Durchmesser von bis zu 2 cm wird die lokale Injektion empfohlen. Bei multiplen Knoten mit Tumoren von über 0,8 cm Durchmesser hingegen sollte die intravenöse Gabe des Medikaments vorgezogen werden. Bei sehr großen Tumoren ist die Kombination von intravenösem und intratumoralem Chemotherapeutikum möglich, um die Anzahl der Behandlungen zu minimieren [8]. Die Wahl der Anästhesie, ob lokal oder allgemein, obliegt dem Operateur und ist befundabhängig.

Bei systemischer Anwendung werden 15.000 IU/m² Bleomycin im Bolus innerhalb von 1 Minute intravenös verabreicht. Zur Reduktion des Lungenfibrosierisikos sollte für die Narkose ein niedriges FiO₂ gewählt werden. Nach einer 8-minütigen Wartezeit, in der sich das Chemotherapeutikum im Organismus verteilt, beginnt die Behandlung. Hierzu hat der Operateur ein Zeitfenster von zirka 20 Minuten. Bei intratumoraler Applikation wird die Menge anhand der Tumorgöße kalkuliert. Die Dosis bei intraläsionaler Injektion beträgt 1000 IU/ml für Bleomycin und 2 mg/ml für Cisplatin. Die Behandlung kann sofort beginnen und muss innerhalb von 10 Minuten durchgeführt werden.

Das gängigste und auch in der SOP implementierte System ist der Cliniporator™ (IGEA, Italien) (● **Abb. 2 a**). Bei dem Gerät handelt es sich um einen computergesteuerten Rechteckgenerator, welcher elektrische Pulse variabler Amplitude generiert. Diese werden auf einem Bildschirm visualisiert, sodass der Anwender eine direkte Information über die Qualität der Pulse erhält und die Be-



Abb. 2 a Beispiel eines Elektroporators der Firma IGEA. b Beispiele für die verschiedenen verwendbaren Elektroden (Fotos zur Verfügung gestellt durch die Firma IGEA).

handlung gegebenenfalls im Falle insuffizienter Signale an gleicher Stelle wiederholen kann. Bezüglich der Frequenz kann zwischen 1 und 5000 Hz gewählt werden.

Für die Behandlung kutaner und subkutaner Tumoren wurden verschiedene Elektroden entwickelt. Neben Plattenelektroden für die Behandlung kleiner oberflächlicher Tumoren stehen zwei Arten von Nadelelektroden zur Verfügung. Kleine einzelne Knoten lassen sich mit Elektroden mit parallel angeordneten Nadeln mit einem Abstand von 4 mm therapieren. Für größere Tumoren (> 1 cm) eignen sich hexagonale Nadelelektroden (● **Abb. 2 b**). Bei allen Elektroden handelt es sich um Einwegartikel.



Abb. 3 a Blutende Metastase eines malignen Melanoms im Bereich des Unterschenkels rechts bei einer Stadium-IV-Patientin vor palliativer ECT-Therapie. b MRT-Bild des Unterschenkels vor Therapie (der gelbe Kreis markiert die Metastase). c Zustand nach einmaliger ECT mit systemischer Gabe von Bleomycin nach 8 Wochen. d MRT-Bild des Unterschenkels nach Therapie (der gelbe Kreis markiert die restliche Metastase).

Stellenwert der ECT

Vor allem bei inoperablen Hauttumoren oder multiplen kutanen Metastasen bietet die ECT eine gute palliative Therapieoption, wenn durch andere Verfahren, wie Radiatio oder Chemotherapie, keine ausreichende Tumorkontrolle erzielt werden kann oder eine bereits vorbestrahlte Region nicht mehr radiotherapeutisch behandelbar ist (▶ **Abb. 3a–d**; ▶ **Abb. 4a–d**). Die Behandlung mittels ECT ist vergleichsweise kostengünstig, erfordert neben dem Cliniporator™ (IGEA, Italien) kein aufwändiges Instrumentarium und ist leicht anzuwenden. Besonders bei kleineren Tumoren ist das Verfahren effektiv. Jedoch werden auch größere kutane Rezidive des Mammakarzinoms nach extensiver Vortherapie erfolgreich mittels ECT behandelt [9]. Bei ausgeprägten Befunden oder Rezidiven sind häufig mehrere Behandlungssitzungen notwendig. Viele Patienten berichten über postinterventionelle muskelkaterähnliche Schmerzen. Im kurzfristigen Verlauf (ca. 12–24 Stunden nach dem Eingriff) kommt es häufig zur Entwicklung von erhöhter Temperatur oder Fieber. Selten sind Nekrosen, Hyperpigmentierung, Blutungen oder lokale Infektionen [10]. Hinzu kommen die allgemeinen Risiken und Nebenwirkungen einer Intubationsnarkose.

Damit unterscheidet sich die ECT von der weitaus invasiveren isolierten Extremitätenperfusion (ILP), die eine Alternative zur Behandlung von In-transit-Metastasen des Malignen Melanoms der Extremitäten darstellt. Hierbei werden die großen zuführenden Gefäße der jeweiligen Extremität freipräpariert und Melphalan über einen erwärmten extrakorporalen Kreislauf isoliert der zu behandelnden Extremität zugeführt. Proximal wird der Blutfluss zum Systemkreislauf mittels Tourniquet unterbunden. Dies erlaubt die Anwendung einer bis zu 25-fach höheren Dosis des

Chemotherapeutikums. Eine Wiederholung des Eingriffs ist aufgrund veränderter anatomischer Verhältnisse nach Erstbehandlung oftmals schwierig [11]. Eine gefürchtete Komplikation ist der Verlust der Extremität durch lokale Toxizität in 1% der Fälle, tiefe Gewebenekrosen treten in 2–3% auf [12]. Weniger invasiv ist die isolierte Extremitäteninfusion (ILI), bei der die zuführenden Gefäße radiologisch-interventionell punktiert werden. ILP und ILI sind distal lokalisierten Läsionen vorbehalten. Tumore der proximalen Extremitäten, des Rumpfs oder des Kopf-/Halsbereichs können mithilfe dieser Methoden nicht erfasst werden. Anders als bei der ECT, bei der das Behandlungsfenster pro Sitzung zeitlich begrenzt ist, können mittels ILP und ILI allerdings alle Tumoren der entsprechenden Extremität auf einmal therapiert werden.

Ansprechraten

ECT zeigt eine gute Wirksamkeit in fast allen kutanen Metastasen unterschiedlicher Entitäten. Neuere Erkenntnisse weisen jedoch darauf hin, dass es Unterschiede in Abhängigkeit des Tumortyps gibt [13]. Ungleiche Membranpermeabilität in verschiedenen Tumoren, die Empfindlichkeit gegenüber dem Chemotherapeutikum, dessen Verfügbarkeit in Abhängigkeit von der Vaskularisation und die Immunogenität des Tumors könnten dafür verantwortlich sein. Laut ESOPE-Studie (European Standard Operating Procedures for Electrochemotherapy) erreichten 73,3% der behandelten kutanen Knoten eine komplette Remission, die objektive Gesamtansprechrate 6 Monate nach einer einzigen ECT-Sitzung lag bei 84,8% [3]. Dabei zeigten Nicht-Melanom-Knoten eine höhere komplette Remissionsrate (83,6 vs. 66,3%) und auch



Abb. 4 a Multiple Satelliten- und In-transit-Filiae eines Malignen Melanoms im Bereich des Primärtumors. Der Defekt wurde damals mit einem freien Lappen gedeckt. b Intraoperatives Bild während ECT mit systemischer Gabe von Bleomycin. c Zustand nach 2 Wochen, hier bereits wesentliche Regression der Metastasen. d Zustand nach 3 Monaten

Gesamtansprechrates (90,4 vs. 80,6%) als Melanom-Knoten (statistisch nicht signifikant). Basalzellkarzinome zeigen ein besonders gutes Ansprechen [13,14]. Weitere Studien beschreiben eine Tumorregression in 60% der behandelten Läsionen bzw. eine objektive Gesamtansprechrates von 85% [6]. Lokalrezidive werden nur in sehr seltenen Fällen beschrieben. Für die Behandlung von In-transit-Metastasen des Melanoms sind die Gesamtansprechrates für ILP und ILI von 40–90% vergleichbar. Dabei sind die Ergebnisse für das Verfahren der ILP (81%) höher als für die ILI (43%), das Gesamtüberleben ist jedoch gleich [15].

Indikationen

Im europäischen Raum ist die ECT mittlerweile ein anerkanntes Verfahren. So wird die ECT bereits in der Leitlinie zur Therapie des fortgeschrittenen Malignen Melanoms und des Mammakarzinoms empfohlen [16] und als Behandlungsoption des nicht-resezierbaren Basalzellkarzinoms und des nicht-resezierbaren spinzellulären Karzinoms in den NICE-Guidelines anerkannt [17]. Ebenfalls empfohlen wird sie in den interdisziplinären europäischen Guidelines zur Therapie des metastasierten spinzellulären Karzinoms sowie des Merkelzellkarzinoms [18, 19]. Eine weitere Indikation stellt das Kaposi-Sarkom dar. Ausgeprägte Befunde, die mittels Exzision nur schwer zu kontrollieren sind, können mittels hexagonaler Elektroden großflächig mit gutem Erfolg behandelt werden [3].

Auch findet die ECT vermehrt Anwendung in der Therapie viszeraler Metastasen. Oben erwähnte vaskuläre Effekte treten bei größeren Gefäßen wie beispielsweise den Leberarterien nicht auf und ermöglichen somit auch die Behandlung gefäßnaher Tumoren. Ein Vorteil gegenüber der Radiofrequenzablation ist die fehlende thermische Erwärmung [20].

Bisher wird ECT vor allem im palliativen Setting zur Tumorkontrolle angewandt. Um ihren Stellenwert im Hinblick auf progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben zu überprüfen, bedarf es weiterer Studien und Vergleiche zu anderen herkömmlichen Verfahren.

Ausblick

Neben den oben genannten Wirkungen spielt die Immunantwort des Organismus eine Rolle. Ansprechrates nach ECT in immungeschwächten Organismen sind wesentlich niedriger als in immunkompetenten [21]. Dem zugrunde liegt wahrscheinlich eine lokale Immunantwort auf Tumorantigene, die beim Zellerfall durch ECT freigesetzt werden. Während ein Großteil der Zellen durch die direkte toxische Wirkung des Chemotherapeutikums apoptotisch wird, gehen einige Tumorzellen durch die lokal induzierte Immunreaktion zugrunde. Systemische Effekte werden durch die ECT allein nicht beobachtet. Kombinationen von ECT mit Immuntherapien scheinen daher vielversprechend. Eine weitere Möglichkeit bietet der sogenannte immunogene Elektro-

transfer. Mittels Elektroporation werden Moleküle wie DNA oder RNA, die für Tumorantigene oder Cytokine kodieren, peri- oder intratumoral appliziert. Im Sinne einer Vakzinierung wird durch die verstärkte Aktivierung des Immunsystems die Bildung spezifischer T-Lymphozyten gefördert und eine systemische tumorspezifische Immunantwort induziert [22,23]. So wurde in einer Phase-I-Studie ein Plasmid, das für IL-12 kodiert, in Melanommetastasen mittels Elektroporation transferiert. Ein Ansprechen konnte sowohl in behandelten als auch andernorts lokalisierten unbehandelten Läsionen festgestellt werden [24]. Ähnliche Effekte lassen sich für die Kombination von ECT mit BRAF-, MEK-, PD1- oder CTLA-4-Inhibitoren erhoffen. Erste Untersuchungen solcher Kombinationen zeigen positive Effekte, müssen jedoch mit größeren Fallzahlen bestätigt werden [25,26].

Zusammenfassung

Die ECT ist ein einfach anzuwendendes sicheres Verfahren zur lokalen Tumorkontrolle, wenn Chirurgie und andere Verfahren kein zufriedenstellendes Ergebnis erzielen können. Aufgrund weniger Nebenwirkungen eignet es sich auch zur Behandlung älterer und multimorbider Patienten und schafft in der palliativen Situation oftmals eine beträchtliche Verbesserung der Lebensqualität. Neuere Erkenntnisse über immunologische Prozesse im Zusammenhang mit der ECT eröffnen neue Perspektiven für die Therapie des fortgeschrittenen Malignen Melanoms aber möglicherweise auch anderer Tumorentitäten.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Electrochemotherapy – Possibilities of Local Tumor Management

Electrochemotherapy (ECT) allows the delivery of chemotherapeutic agents into tumors through electroporation. The method is easy to apply and side effects are mild. When surgical resection or other procedures are contraindicated or impossible to perform, ECT offers an alternate treatment option for cutaneous and subcutaneous metastases. By this means in patients with advanced disease local tumor control can be achieved. Also quality of life, which is often impaired due to bleeding and fetor, can be improved. Even elderly and patients with many concomitant illnesses can profit from ECT. Furthermore, insights on immunologic effects when ECT and immunotherapies are combined, offer new treatment options for patients with malignant melanoma in the future.

Literatur

- 1 Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 2: 228–236
- 2 Guida M, Campana LG, Curatolo P et al. Local treatment with electrochemotherapy of superficial angiosarcomas: Efficacy and safety results from a multi-institutional retrospective study. *J Surg Oncol* 2016; 114: 246–253
- 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 Neumann E, Schaefer-Ridder M, Wang Y et al. Gene transfer into mouse lymphoma cells by electroporation in high electric fields. *EMBO J* 1982; 1: 841–845
- 5 Landström F, Ivarsson M, Von Sydow AK et al. Electrochemotherapy – Evidence for Cell-type Selectivity In Vitro. *Anticancer Res* 2015; 35: 5813–5820
- 6 Miklavčič D, Mali B, Kos B et al. Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. *Biomed Eng Online* 2014; 13: 29
- 7 Mir LM, Gehl J, Sersa G et al. 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, Suppl.* 2006; 4: 14–25
- 8 Maglietti F, Tellado M, Olaiz N et al. Combined local and systemic bleomycin administration in electrochemotherapy to reduce the number of treatment sessions. *Radiol Oncol* 2016; 50: 58–63
- 9 Matthiessen LW, Johannesen HH, Hendel HW et al. Electrochemotherapy for large cutaneous recurrence of breast cancer: a phase II clinical trial. *Acta Oncol* 2012; 51: 713–721
- 10 Kreuter A, van Eijk T, Lehmann P et al. Elektrochemotherapie bei fortgeschrittenen Hauttumoren und Hautmetastasen – eine retrospektive multizentrische Auswertung. *JDDG* 2015; 13: 308–316
- 11 Deroose JP, Grünhagen DJ, Eggermont AM M et al. Repeated isolated limb perfusion in melanoma patients with recurrent in-transit metastases. *Melanoma Res* 2015; 25: 427–431
- 12 Kroon BB R, Noorda EM, Vrouwenraets BC et al. Isolated limb perfusion for melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17: 785–794, viii–ix
- 13 Mali B, Jarm T, Snoj M et al. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 4–16
- 14 Campana LG, Mali B, Sersa G et al. Electrochemotherapy in non-melanoma head and neck cancers: a retrospective analysis of the treated cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52: 957–964
- 15 Dossett LA, Ben-Shabat I, Olofsson Bagge R et al. Clinical Response and Regional Toxicity Following Isolated Limb Infusion Compared with Isolated Limb Perfusion for In-Transit Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2330–2335
- 16 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen, D. K. e.V. (DKG) und Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. 2016
- 17 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Electrochemotherapy for primary basal cell carcinoma and primary squamous cell carcinoma. *Interventional procedure guidance*. 2014
- 18 Stratigos A, Garbe C, Lebbe C et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1989–2007
- 19 Lebbe C, Becker JC, Grob J-J et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. *European consensus-based interdisciplinary guideline*. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2396–2403
- 20 Edhemovic I, Gadzijev EM, Breclij E et al. Electrochemotherapy: a new technological approach in treatment of metastases in the liver. *Technol Cancer Res Treat* 2011; 10: 475–485
- 21 Sersa G, Mikiavcic D, Cemazar M et al. Electrochemotherapy with CDDP on LPB sarcoma: comparison of the anti-tumor effectiveness in immunocompetent and immunodeficient mice. *Bioelectrochemistry Bioenerg* 1997; 43: 279–283
- 22 Calvet CY, Mir LM. The promising alliance of anti-cancer electrochemotherapy with immunotherapy. *Cancer Metastasis Rev* 2016; 35: 165–177
- 23 Sersa G, Teissie J, Cemazar M et al. Electrochemotherapy of tumors as in situ vaccination boosted by immunogene electrotransfer. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 1315–1327
- 24 Daud AI, DeConti RC, Andrews S et al. Phase I trial of interleukin-12 plasmid electroporation in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5896–5903
- 25 Mozzillo N, Simeone E, Benedetto L et al. Assessing a novel immunology-based combination therapy: Ipilimumab plus electrochemotherapy. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1008842
- 26 Valpione S, Campana LG, Pigozzo J et al. Consolidation electrochemotherapy with bleomycin in metastatic melanoma during treatment with dabrafenib. *Radiol Oncol* 2015; 49: 71–74