Behandlung von Satelliten-, In-transit- und Hautmetastasen des Melanoms

Elektrochemotherapie steigert Medikamentenkonzentration

Jürg Hafner^a, Josef Aschwanden^b, Simone M. Goldinger^a, Reinhard Dummer^a, Michael Mühlstädt^c

- ^a Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich (USZ), 8091 Zürich; ^b Klinik für Dermatologie/Allergologie, Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen;
- ° Service de Dermatologie, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), 1211 Genève 14

Quintessenz

- Die Elektrochemotherapie kombiniert eine Chemotherapie mit der lokalen Applikation von Stromstössen.
- Für Bleomycin konnte gezeigt werden, dass die in der Krebszelle intrazytoplasmatisch gemessene Medikamentenkonzentration nach Applikation äusserer Stromstösse um den Faktor 1000 gesteigert werden kann.
- Die klinische Anwendung erstreckt sich bisher auf Satelliten-, In-transitund Hautmetastasen des Melanoms, des Mamma- und Vulvakarzinoms, des Kaposisarkoms sowie neuerdings auch von nicht-resezierbaren viszeralen Karzinomen, ORL-Karzinomen und malignen ZNS-Tumoren.
- Bei im Allgemeinen guter Verträglichkeit beläuft sich die lokale Ansprechrate für In-transit- oder Hautmetastasen des Melanoms auf ungefähr 50% vollständige Remissionen plus 35% Teilremissionen (Resultate grösserer Fallserien).
- Bisher gibt es keine Daten, ob die Elektrochemotherapie das durchschnittliche Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem Melanom verlängert.

© Skypixel | Dreamstime.com

Fallpräsentation

60

Jürg Hafner



Josef Aschwanden

Eine 40-jährige Patientin entwickelte im Frühjahr 2010 am lateralen Fussrand rechts einen hautfarbenen, knotigen Hauttumor, den sie zunächst als Plantarwarze interpretierte und nach einigen Monaten, als er rasch höher wurde und oberflächlich zu bluten begann, bei ihrem Hausarzt entfernen liess. Die Histologie ergab ein primäres kutanes Melanom vom akrolentiginösen Typ mit einem nodulären Anteil, in sano exzidiert. Der Breslow-Index (Tumordicke nach Breslow) des klinisch und histologisch ulzerierten Tumors betrug 6,0 mm. Die Patientin wurde zur Nachexzision (+2 cm Seitenabstand) und zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie an das UniversitätsSpital Zürich überwiesen. Im Ganzkörper-Staging mittels PET-CT fanden sich keine lokoregionären und keine Fernmetastasen. Bei der Lymphszintigraphie fanden sich popliteal ein und inguinal drei Sentinel-Lymphknoten, die chirurgisch entfernt wurden. Der distalste inguinale Leistenlymphknoten zeigte eine Melanommetastase mit einem Durchmesser von 2 mm, die zwei weiteren inguinalen Lymphknoten vereinzelte metastatische Tumorzellen; der popliteale Lymphknoten war tumorfrei. Die molekulargenetische Analyse zeigte eine V600E-Punktmutation im BRAF-Gen. In den darauffolgenden 24 Monaten, von September 2010 bis 2012, führte die Patientin eine immunstimulierende Therapie mit 3 Mio. Einheiten Interferon-alfa-2b subkutan an drei Tagen pro Woche (Mo–Mi–Fr) durch. In den halbjährlichen Staging-Untersuchungen mit Ganzkörper-PET-CT fand sich kein Rezidiv.

Ein halbes Jahr später, im Februar 2013, traten am rechten medialen Unterschenkel erstmals eine rasch wachsende, 1 cm grosse In-transit-Metastase und im Umfeld von 3 cm drei weitere, kleinere In-transit-Metastasen zum Vorschein (Abb. 1). Im PET-CT fanden sich keine weiteren In-transit-Metastasen, keine neuen Lymphknoten- und Fernmetastasen (Abb. 2). Daher wurde eine topische immunstimulierende Therapie mit Diphenylcyclopropenon (DCP) begonnen, die zunächst zu einer heftigen ekzematösen Reaktion führte, auf der sich sekundär ein Erysipel ausbreitete. Die In-transit-Metastasen bildeten sich unter der lokalen Immunstimulation nicht zurück. Es traten noch drei weitere In-transit-Metastasen auf, wobei die proximalste am distalen medialen Oberschenkel lokalisiert war (Abb. 3).



Abbildung 1: Sechs In-transit-Melanommetastasen am rechten medialen Unterschenkel (vor Resektion der grössten Läsion).

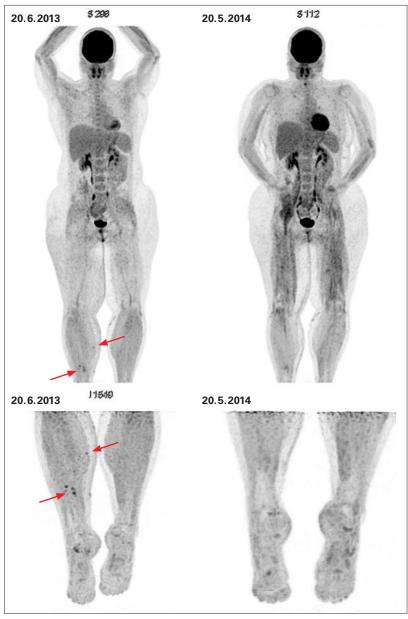


Abbildung 2: Ganzkörper-PET-CT.
20.6.2013 (Baseline): In-transit-Metastasen am rechten Unterschenkel, keine Fernmetastasen.
20.5.2014 (nach zwei ECT): vollständige lokale Remission, weiterhin keine Fernmetastasen.

Zwei Monate später schlugen wir der Patientin die Elektrochemotherapie (ECT) – eine Kombination aus Chemotherapie und Elektroimpulsen – vor. Unter zwei Zyklen ECT zerfielen die Metastasen nekrotischulzerös und bildeten sich schliesslich klinisch komplett zurück (Abb. 4). Im PET-CT vom Juni 2014, elf Monate nach der ersten ECT-Sitzung, befand sich die Patientin in einer vollständigen Remission (Abb. 2).

Technik und Wirkmechanismus der Elektrochemotherapie

Die Elektrochemotherapie kombiniert eine Chemotherapie mit der lokalen Applikation von Stromstössen. Das Gerät Cliniporator® (IGEA SpA, Carpi, MO, Italien) wurde im Rahmen der European Standard Operating Procedure of Electrochemotherapy-(ESOPE-) Studie entwickelt und CE-zertifiziert [1]. Die Nadelelektroden, die in unterschiedlichen Längen und Konfigurationen erhältlich sind, werden in und um die Tumorknoten in die Haut gesteckt. Ein weiterer Elektrodentyp ist mit zwei etwas breiteren rechteckigen Elektroden bestückt, die sich zur äusseren Behandlung exophytischer Tumorknoten eignen.

Zur Anästhesie sollte je nach Ausdehnung des Tumorbefalls eine Allgemeinanästhesie oder Regionalanästhesie durchgeführt werden [1]. Die Tumeszenzlokalanästhesie ist in der Erfahrung der Autoren für die Durchführung einer ECT unzureichend.

Die beiden Chemotherapeutika, die für die Elektrochemotherapie primär in Frage kommen und experimentell ausgetestet wurden, sind Bleomycin und Cisplatin. Beide Substanzen sind stark hydrophil und penetrieren daher kaum die Zellmembran von Tumorzellen. Durch Applikation von äusseren Stromstössen wird die Zellmembran von Krebszellen (und normalen Zellen) permeabler, und die intrazytoplasmatisch messbare Medikamentenkonzentration vervielfacht sich für Bleomycin um den Faktor 1000, für Cisplatin um den Faktor 100 [2, 3]. In zellbiologischen Experimenten zeigt sich unter der Elektrochemotherapie eine Absterberate von praktisch 100% für Krebszellen, während normale Lymphozyten mit einer Absterberate von rund 10% resistenter sind [4]. Da systemisch appliziertes Bleomycin in der empfohlenen Dosis von 15000 Einheiten pro m² eine deutlich geringere Toxizität und weniger allgemeine Nebenwirkungen zeigt als systemisch verabreichtes Cisplatin, werden gegenwärtig die meisten ECT-Protokolle mit Bleomycin durchgeführt.

Wenn die Tumore direkt mit Bleomycin infiltriert werden, kann die Elektroporation zeitlich unmittelbar angeschlossen werden. Bei einer systemischen



Abbildung 3: Lokale Progredienz trotz topischer immunstimulierender Therapie mit Diphencypron (DCP).



Abbildung 4: Vollständige lokale Remission nach zwei ECT.

Bolus-Applikation wird zunächst ein Zeitintervall von acht Minuten abgewartet, um eine vollständige systemische Verteilung des Medikaments zu gewährleisten. Für die Elektroporation stehen nach dieser Wartezeit 20 Minuten zur Verfügung. Nach dieser relativ kurzen Zeitperiode sinken die Plasma- und Gewebespiegel von Bleomycin bereits wieder ab, so dass der Therapieeffekt rund 30 Minuten nach der Bolus-Injektion nicht mehr gewährleistet ist [1].

Während einer Behandlung werden, je nach Tumorlast, zwischen 10 und 150 klinische Elektroimpulse zu 1,5 Millisekunden appliziert. Zwischen jedem Elektroimpuls vergehen einige Sekunden, da die Elektrode aus der Haut herausgezogen, an der nächsten Stelle neu platziert und das Gerät wieder neu geladen werden muss [1].

Effektiv generiert der Cliniporator® für jeden Einzelimpuls mit einer Frequenz von 5000 Hertz ein kurzes «Serienfeuer» von acht Stromimpulsen zu 100 Mikrosekunden mit sieben Intervallen, was sich zu einem klinisch applizierten «Summenimpuls» von 1,5 Millisekunden addiert. Die applizierte Spannung beträgt 400 bis 700 Volt (variiert je nach Widerstand in diesem vorgegebenen Rahmen) [1].

Die Nebenwirkungen der Therapie sind für die Patienten relativ gut tolerierbar. Die behandelten Hautareale können während einiger Tage bis maximal drei Wochen schmerzen und brennen. Viele Patienten geben postoperativ keine Haut- oder Muskelschmerzen an. Ein Muskelkater von drei bis fünf Tagen tritt bei ungefähr einem Drittel der Patienten auf. Tumorzerfall kann vorübergehend einen erhöhten Wundpflegeaufwand nach sich ziehen [5–16].

Bei der Elektrochemotherapie handelt es sich um eine rein lokale Therapie, die keine Auswirkungen auf das Geschehen in nicht unmittelbar durch die Elektroden erreichten Arealen hat.

Melanom-Hautmetastasen können lymphogen oder hämatogen am gesamten Integument auftreten. Hautmetastasen im Umkreis von 2 cm um den Primärtumor sind als Satellitenmetastasen, Hautmetastasen in einem Abstand >2 cm vom Primärtumor, entlang des Lymphabflusses zur regionären Lymphknotengruppe, als In-transit-Metastasen definiert. Die ECT wird vor allem zur Behandlung der lymphogenen Metastasierung eingesetzt, aber auch hämatogene Hautmetastasen sind der ECT grundsätzlich zugänglich.

Bei der Behandlung von Satelliten- oder In-transit-Melanommetastasen kann man an der Haut von einer lokalen Ansprechrate von 50% vollständiger Remissionen (Complete Response), 35% Teilremissionen (Partial Response) und 15% Nichtansprechen (Non-Response) ausgehen [5-9]. Bei guten Voraussetzungen (<7 Hautmetastasen mit einem Durchmesser <2 cm) tritt schon nach einer Sitzung eine komplette lokale Remission ein. Bei ungefähr der Hälfte der Patienten sind nach einem gemischten Ansprechen nach der ersten Sitzung ein bis zwei weitere Sitzungen, üblicherweise in einem Intervall von jeweils vier Wochen, nötig. Bei einer lokalen Complete Response der Satelliten-, In-transit- oder sonstigen Haut-Melanommetastasen bleiben die behandelten Stellen in den meisten Fällen für einen Beobachtungszeitraum von mindestens 24 Monaten rezidivfrei. Durch wiederholte Behandlung kann die lokale Complete Response-Rate erhöht werden [9]. Bis heute gibt es keine Daten, ob die ECT das durchschnittliche Gesamtüberleben verlängert.

Diskussion

Die Idee der Elektrochemotherapie, 1988 erstmals als onkologisches Experiment an Zellkulturen vorgestellt [2], wurde seither kontinuierlich weiterentwickelt. Im Moment fokussiert sich die Forschung auf die Frage, wieweit die Applikation elektromagnetischer Felder, die von aussen berührungsfrei angelegt werden, die Wirksamkeit von Chemotherapien potenzieren kann.

Über die klinische Anwendung in der Behandlung von Melanom-Hautmetastasen wurde seit dem Jahr 2000 erstmals und dann immer wieder sporadisch berichtet. Seit 2008 [5] sind mehrere grössere Fallserien erschienen, die an der klinischen Wirksamkeit keine Zweifel mehr offenlassen [6–9]. Randomisierte Studien stehen bis heute allerdings aus.

Eine lokoregionäre Metastasierung (Satelliten- oder In-transit-Metastasierung) findet bei ca. 10% aller Patienten mit metastasierendem Melanom statt. Oft bleibt die Tumorprogression für Monate und sogar Jahre auf das betroffene Areal beschränkt, ohne dass eine generalisierte Metastasierung auftritt [5–9]. Für diese Patienten, aber auch für Patienten mit einem generalisiert metastasierten Melanom mit störenden Hautmetastasen, stellt die ECT eine Ergänzung des

Therapiespektrums dar. Bestechend sind die einfache Anwendung und die hohe Wirksamkeit bei geringen Nebenwirkungen.

In der Zwischenzeit wurde die ECT auch zur Behandlung von lokoregionären Hautmetastasen des Mammakarzinoms [10–12], des rezidivierenden Vulvakarzinoms [13], von kontinuierlich metastasierenden ORL-Tumoren im Kopfbereich [14–15] sowie des Kaposisarkoms [16] erfolgreich eingesetzt.

Mindestens so interessant ist jedoch auch der Einsatz der ECT in der Behandlung nicht-resezierbarer Lebermetastasen beim Kolonkarzinom [17]. Dabei wird die ECT am offenen Bauch eingesetzt, was zu dramatischen Reduktionen der Tumorlast bei gleichzeitiger Schonung des normalen ortsständigen Gewebes führt. Durch die Therapie von Gliomen und von nicht-resezierbaren Hirnmetastasen findet die ECT neuerdings auch Einzug in die Neurochirurgie [18–20].

In der Dermatoonkologie haben die systemischen Immunbehandlungen mit Ipilimumab und/oder PD1-Antikörpern grosses Interesse geweckt. Da bei der ECT in grösseren Mengen Tumorantigene freigesetzt werden, wäre ein kombinierter Therapieansatz mit einer Immuntherapie prüfenswert.

Zusammenfassend ist die Elektrochemotherapie bei relativ geringen Nebenwirkungen einfach anzuwenden und gut wirksam. In der onkologischen Dermatologie sind Satelliten-, In-transit- oder Haut-Melanommetstasen, aber auch Hautmetastasen von spinozellulären Karzinomen und schliesslich das Kaposisarkom gute Indikationen.

Gleichzeitig eröffnet die ECT aber auch neue Perspektiven für die gesamte onkologische Chirurgie zur palliativen Behandlung nicht-resezierbarer Primärtumore oder Fernmetastasen sowie für die onkologische Neurochirurgie [21].

Allen sich neu eröffnenden Indikationsfeldern ist gemeinsam, dass die Evidenz für die klinische Wirksamkeit der ECT am besten gleich während der Einführung der noch relativ neuen Technik in randomisierten kontrollierten Studien besser erhärtet und quantifiziert werden sollte.

Finanzierung/Interessenkonflikte

Michael Mühlstädt hat Referentenhonorare von IGEA SpA erhalten. Die weiteren Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

 $\label{linear} Die \, vollständige \, nummerierte \, Literaturliste \, finden \, Sie \, unter \, www.medicalforum.ch.$

Korrespondenz Prof. Dr. med. Jürg Hafner Dermatologische Klinik UniversitätsSpital CH-8091 Zürich juerg.hafner[at]usz.ch



Behandlung von Satelliten-, In-transit- und Hautmetastasen des Melanoms

Elektrochemotherapie steigert Medikamentenkonzentration

Traitement des métastases satellites, des métastases en transit et des métastases cutanées du mélanome

L'électrochimiothérapie accroît la concentration médicamenteuse

Literatur / Référence

- 1 Mir LM, Gehl J, Sersa G. 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.
- Orlowski S, Belehradek J Jr, Paoletti C. Transient electropermeabilization of cells in culture. Increase of the cytotoxicity of anticancer drugs. Biochem Pharmacol 1988;37:4727–4733.
- 3 Mir LM, Morsli N, Garbay JR, Billard V, Robert C, Marty M. Electro-chemotherapy: a new treatment of solid tumors. J Exp Clin Cancer Res 2003 (4 Suppl):145–148.
- Berg H, Günther B, Hilger I, Radeva M, Traitcheva N, Wollweber L. Bioelectromagnetic field effects on cancer cells and mice tumors. Electromagn Biol Med 2010;29:132–143.
- Quaglino P, Mortera C, Osella-Abate S, Barberis M, Illengo M, Rissone M, Savoia P, Bernengo MG. Electrochemotherapy with intravenous bleomycin in the local treatment of skin melanoma metastases. Ann Surg Oncol 2008;15:2215–2222.
- 6 Campana LG, Testori A, Mozzillo N, Rossi CR. Treatment of metastatic melanoma with electrochemotherapy. J Surg Oncol 2014; 109:301–307.
- Ricotti F, Giuliodori K, Cataldi I, Campanati A, Ganzetti G, Ricotti G, Offidani A. Electrochemotherapy: An effective local treatment of cutaneous and subcutaneous melanoma metastses. Dermatol Ther 2014;27:148–152.
- 8 Solari N, Spagnolo F, Ponte E, Quaglia A, Lillini R, Battista M, Queirolo P, Cafiero F. Electrochemotherapy for the management of cutaneous and subcutaneous metastasis: A series of 39 patients treated with palliative intent. J Surg Oncol 2014;109:270–274.
- 9 Caracò C, Mozzillo N, Marone U, Simeone E, Benedetto L, Di Monta G, Di Cecilia ML, Botti G, Ascierto PA. Long-lasting response to electrochemotherapy in melanoma patients with cutaneous metastsis. BMC Cancer 2013;13:564.

- Benevento R, Santoriello A, Perna G, Canonico S. Eletrochemotherapy of cutaneous metastases from breast cancer in elderly patients: a preliminary report. BMC Surg 2012;12 Suppl 1:S6.
- 11 Campana LG, Valpione S, Falci C, Mocellin S, Basso M, Corti L, Balestrieri N, Marchet A, Rossi CR. 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.
- Matthiessen LW, Johannesen HH, Hendel HW, Moss T, Kamby C, Gehl J. Electrochemotherapy for large cutaneous recurrence of breast cancer: A phase II clinical trial. Acta Oncol 2012;51:713–721.
- Perrone AM, Galuppi A, Cima S, Pozzati F, Arcelli A, Cortesi A, Procaccini M, Pellegrini A, Zamagni C, De Iaco P. Electrochemotherapy can be used as palliative treatment in patients with repeated loco-regional recurruce of squamous vulvar cancer:

 A preliminary study. Gynecol Oncol 2013;130:550–553.
- Landström FJ, Nilsson CO, Crafoord S, Reizenstein JA, Adamsson GB, Löfgren LA: Electroporation therapy of skin cancer in the head and neck area. Dermatol Surg 2010;36:1245–1250.
- 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: 1158–1164.
- 16 Curatolo P, Quaglino P, Marenco F, Mancini M, Nardò T, Mortera C, Rotunno R, Calvieri S, Bernengo MG. Electrochemotherapy in the treatment of Kaposi sarcoma cutaneous lesions: A two-center prospective phase II trial. Ann Surg Oncol 2012:192–198.
- Edhemovic I, Brecelj E, Gasljevic G, Marolt Music M, Gorjup V, Mali B, Jarm T, Kos B, Pavliha D, Grcar Kuzmanov B, Cemazar M, Snoj M, Miklavcic D, Gadzijev EM, Sersa G. Intraoperative electrochemotherapy of colorectal liver metastases. J Surg Oncol 2014; 110:320–327.
- Linnert M, Ifversen HK, Gehl J. Multiple brain metastases current management and perspectives for treatment with electrochemotherapy. Radiol Oncol 2012;46:271–278.
- Agerholm-Larsen B, Iversen HK, Ibsen P, Moller JM, Mahmood F, Jensen KS, Gehl J. Preclinical validation of electrochemotherapy as an effective treatment for brain tumors. Cancer Res 2011;71: 3753–3762.
- Neal RE 2nd, Rossmeisl JH Jr, D'Alfonso V, Robertson JL, Garcia PA, Elankumaran S, Davalos RV. In vitro and numerical support for combinatorial irreversible electroporation and electrochemotherapy glioma treatment. Ann Biomed Eng 2014;42:475–487.
- Cadossi R,Ronchetti M, Cadossi M. Locally enhanced chemother-apy by electroporation: Clinical experiences and perspective of use of electrochemotherapy. Future Oncol 2014;10:877–890.