

## Elektrochemotherapie (ECT) bei Hauttumoren

# Die Wirkung am Tumor verstärken

Die Elektrochemotherapie ist eine Kombination aus Elektroporation und Chemotherapie und stellt mittlerweile einen fundamentalen Behandlungsansatz für alle primären und sekundären Hautläsionen dar.<sup>1</sup> Wann und wo kommt sie zum Einsatz und welche Vorteile bietet dieses Verfahren?

Emir Selak, Kornelia Aigner, Burghausen

■ Maligne Melanome, Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome sind die häufigsten Hautkrebsarten. Die Behandlungsmöglichkeiten und -erfolge für diese Krebsarten haben in den letzten Jahren erfreulich zugenommen. Die molekulare Diagnostik ermöglicht in immer mehr Fällen zielgenaue Therapien. Verschiedene Immuntherapien, wie Checkpoint-Inhibierung, Immunmodulatoren und onkolytische Viren, sowie zielgerichtete molekulare Therapien zeigen mittlerweile teilweise auch langfristige Erfolge. Sie sind aber nicht für jeden Patienten und jede tumorbiologische Gegebenheit geeignet.

### Höhere Aufnahme von Zytostatika

Für die Elektrochemotherapie (ECT) wird Elektroporation mit Chemotherapie kombiniert. Die Elektroporation ist ein nicht-thermisches Ablationsverfahren, welches durch das Anlegen elektrischer Impulse im Tumor entweder irreversible Poration der Tumorzellmembranen hervorruft oder die Zellmembran nur kurzzeitig

öffnet und damit die Aufnahme von Zytostatika in das Tumorzellinnere erhöht. So kann mit einer sehr geringen Dosierung der Zytostatika, meist Bleomycin oder Cisplatin, eine vielfach erhöhte Konzentration im Tumorzellinneren – und damit eine vielfach erhöhte Wirkung – erreicht werden. Besonders die Aufnahme großmolekularer Therapeutika kann durch die Öffnung der Tumorzellmembranen deutlich verstärkt werden. Daher wird die Elektroporation in den meisten Fällen mit Bleomycin kombiniert. Das ansonsten aufgrund der starken Nebenwirkungen nicht gängige Zytostatikum eignet sich besonders für die Elektrochemotherapie, da seine Wirkung am Tumor dabei derart verstärkt wird, dass mit sehr geringen ungefährlichen Dosierungen therapiert werden kann.

Die Chemotherapie kann dabei intratumoral, intravenös oder in neuesten Ansätzen auch intraarteriell appliziert werden. Die intraläsionale Applikation eignet sich vor allem für kleinere Läsionen bis zu 2 cm<sup>2</sup>. Sersa et al.<sup>3</sup> verglichen die intratumorale Applikation von Cisplatin mit und ohne anschließende Elektroporation. Die Elektroporation erhöhte die Remissionsrate intratumoraler Applikation von Cisplatin von 38% auf 78%. Die lokale Tumorkontrolle nach 2 Jahren verbesserte sich von 19% für Patienten, welche intratumorale Cisplatin-Injektionen erhielten, auf 77% in der Gruppe der Patienten mit Elektrochemotherapie. Die Verwendung von Bleomycin bei der Elektrochemotherapie führte laut Byrne 2005 zu Ansprechraten zwischen 77% bis 87% und Komplettremissionsraten von bis zu 72%.<sup>4,5</sup> Auf

Elektrische Impulse im Tumor öffnen dessen Zellmembran und machen ihn damit besser zugänglich für hochwirksame zytotoxische Therapien.



grund dieser Daten wird für die Behandlung von malignen Melanomen und Basalzellkarzinomen neben anderen lokal ablativen Methoden die Elektrochemotherapie in den aktuellen Leitlinien empfohlen.

### Studien belegen Wirksamkeit

Das pan-europäische Netzwerk für Elektrochemotherapie unterhält eine Datenbank mit Ergebnissen aus 28 Ländern.<sup>2</sup> In einer Auswertung von Daten aus den Jahren 2008–2019 wurden 987 Patienten mit 2.482 Tumorerläsionen eingeschlossen. Die Ansprechrate war insgesamt 85% mit 70% Komplettremissionen und 15% Teilremissionen bei der Behandlung mit Elektroporation und Bleomycin auf verschiedenen Applikationsrouten. Hier wurde die Überlegenheit der intravenösen Applikation für Läsionen über 2 cm gezeigt. Mit Bestrahlung vorbehandelte Läsionen zeigten eine schlechtere Ansprechrate.

Petrelli<sup>6</sup> zeigt in einer Metaanalyse zum malignen Melanom aus 27 Studien mit 1.161 Patienten und 5.308 Läsionen mit einer mittleren Größe von 14 mm eine lokale Tumorkontrollrate nach einem Jahr von 54–89%. Relevante Toxizitäten wurden in keiner der Studien beschrieben.

Hingegen zeigte eine weitere systematische Auswertung von 18 veröffentlichten Studien durch Ferioli et al. ähnliche Tumorkontrollraten. Nebenwirkungen wurden hier jedoch bei 24,2–92% der Patienten mit Schmerzen und bei 16,6–42% der Patienten mit Erythemen beschrieben. Insgesamt wurde die Effektivität und Tolerabilität der ECT-Behandlung nachgewiesen, wenn auch mit einer großen Variabilität der Ergebnisse.<sup>7</sup>

Für die Subgruppe seltener maligner Läsionen der Haut (Nicht-Melanome) konnte in einer Studie mit insgesamt 68 Patienten mit 699 kutanen Läsionen eine Ansprechrate von 92% mit 54% Komplettremissionen erreicht werden.<sup>8</sup>

### ECT mit Immuncheckpoint-Inhibition

In-Transit-Metastasen des malignen Melanoms werden mittlerweile standardmäßig mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) behandelt<sup>9</sup>, obwohl keine einzige der Zulassungsstudien explizit für Patienten mit In-Transit-Metastasen konzipiert war. Eine Verbesserung der Ansprechrate auf ICI



**Emir Selak**  
Leitender Oberarzt



**Kornelia Aigner**  
Wissenschaftliche Leitung  
und Leiterin der Abteilung  
für Tumorbioogie  
Medias Klinikum  
GmbH & Co KG  
Krankenhausstr. 3a  
D-84489 Burghausen  
Germany

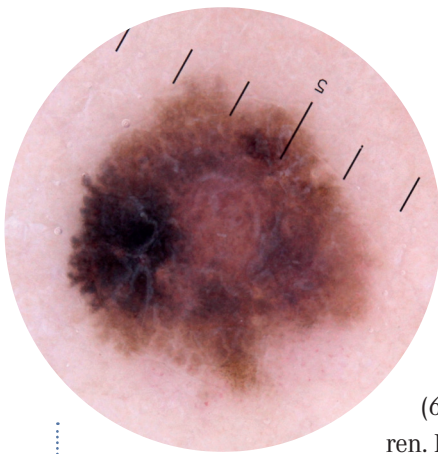
könnte jedoch noch durch die Kombination mit ECT erreicht werden, da ein immunogener Zelltod durch die ECT induziert wird. In einer Studie wurde die Behandlung maligner Melanome mit a) Pembrolizumab alleine, b) Pembrolizumab mit ECT<sup>10</sup> verglichen. Die Kombinationsbehandlung erreichte dabei eine verbesserte Ansprechrate von 78% gegenüber 51% in der Pembrolizumab-Gruppe ( $p < 0,001$ ) und die 1-Jahres systemische PFS-Rate lag bei 64% gegenüber 39%. Die 1-Jahres Gesamtüberlebensraten verhielten sich entsprechend 88% zu 64%.

In einem Einzelfall wird von einem PD-L1-negativen Patienten, welcher nicht auf ECT anspricht, berichtet. Hier wurde nach einmaliger Gabe eines PD-L1 Inhibitors eine Komplettremission erreicht.<sup>11</sup> Der Vergleich von Biopsien zeigte einen Abfall der myeloiden Zellen und T-Zellen, aber einen Anstieg in der Expression von MHC Klasse 1 auf den Tumorzellen. Außerdem zeigte sich ein Anstieg der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio und der Laktatdehydrogenase als Zeichen des Tumorerfalles post-ECT, welche nach der Avelumab-Gabe wieder sanken. Insgesamt deutet dies auf eine Veränderung des Tumormicroenvironments zu Gunsten der Effektivität eines Immuncheckpoint-Inhibitors hin.

### Therapie sehr alter Patienten

Ulzerierende Läsionen sprechen laut einer InspECT-Datenbankanalyse auf die ECT schlechter an als nicht-ulzerierende.<sup>12</sup> Jedoch konnte die Ulzerierung in den meisten (62%) Fällen durch die ECT gestoppt werden. Schmerzen und schwere Symptome konnten durch die Behandlung mit ECT bei ulzerierenden Läsionen verbessert werden. Patienten mit nicht-ulzerierenden Läsionen berichteten jedoch einen Schmerzpeak während der Behandlung. Schwere Nebenwirkungen wurden laut dieser Studie nicht berichtet.

Auch und gerade für sehr alte Patienten stellt die ECT eine Therapieoption dar, wie eine Studie zu Patienten ab 90 Jahre mit kutanen Tumorerkrankungen zeigte. Da mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit einer malignen Hauterkrankung stark steigt, sind hier besonders schonende Therapieoptionen willkommen. 61 Patienten mit einem medianen Alter von 92



Nicht nur beim malignen Melanom kommt die ECT zum Einsatz.

Jahren und einer medianen Größe der Hautläsion von 15 mm wurden mit Bleomycin-ECT behandelt. Die meisten Behandlungen wurden unter Lokalanästhesie durchgeführt. Dosierungen waren identisch zur Standardbehandlung. Die Komplettremissionsrate von 58% war vergleichbar zur Kontrollgruppe (65%) mit dem medianen Alter von 77 Jahren. Die 1-Jahresrate lokaler Tumorkontrolle lag bei 77% gegenüber 82% bei der Kontrollgruppe. Schmerz und Hyperpigmentierungen als Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen mild. Allerdings hielten Hautulzerationen bei der Gruppe der über 90-Jährigen länger an (4,4 gegenüber 2,4 Monate,  $p=0,92$ ).<sup>13</sup>

In einer weiteren Studie bei älteren Patienten wurde die Effektivität bei Dosisreduzierung untersucht.<sup>14</sup> Für Nicht-Melanom-Hautläsionen wird standardgemäß eine Dosierung von 15.000 IU/m<sup>2</sup> Bleomycin verwendet. 28 Patienten über 65 Jahre mit 52 Läsionen wurden in die Studie eingeschlossen. Zwölf Patienten mit 24 Läsionen erhielten eine reduzierte Dosis Bleomycin (10.000 IU/m<sup>2</sup>). Laut Autoren wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt, wenn auch bei 39% der dosisreduzierten Gruppe nach 28 Monaten gegenüber 15% der Kontrollgruppe mit Standarddosierung nach 40 Monaten ein Lokalrezidiv festgestellt wurde. Wenn die Lebenserwartung aufgrund des Alters eingeschränkt ist, lässt sich demnach über eine Dosisreduktion diskutieren. Die Lebensqualität während der ECT insgesamt wurde in einer Analyse der Registerdatenbank InspECT untersucht und in einer Studie mit 378 Patienten mit einer medianen Tumorgöße von 20 mm als gleichwertig zur Gesamtpopulation

dargestellt.<sup>15</sup> Insbesondere bei Patienten mit Komplettremissionen konnte die Lebensqualität durch die ECT Behandlung beibehalten werden.

### Fazit

Insgesamt zeigen alle beschriebenen Studien für einen sehr großen Patientenanteil aller Arten maligner Hautläsionen und histologischen Subtypen einen Benefit durch die Behandlung mit Elektrochemotherapie. Durchweg werden wenige und keine schwerwiegenden Nebenwirkungen genannt. Die Behandlungsmethode ist besonders dann indiziert, wenn eine chirurgische Exzision nicht sicher mit freien Rändern möglich oder aufgrund der anatomischen Lage schwierig erscheint. Es gibt Hinweise darauf, dass besonders die Kombination auch mit Immuncheckpoint-Inhibitoren einen Behandlungsvorteil bietet, da der immunogene Zelltod durch die Elektroporation eine Aktivierung des Immunsystems, besonders der T-Zellen, verursachen kann. Dann kann die Inhibierung der Immuncheckpoints ein verstärktes Angreifen des körpereigenen Immunsystems auf den Tumor bewirken.

Weitere prospektive Studien sind nötig, vor allem um die Patientengruppe, welche von der ECT profitiert, durch Biomarker prä-therapeutisch zu identifizieren und um geeignete Kombinationsbehandlungen mit bewährten und neuen Behandlungskonzepten wie Immuncheckpoint-Inhibitoren, molekular zielgerichteten Therapien, Kinase-Inhibitoren, Vakzinen und regionalen Chemotherapien wie isolierten Perfusionen zu etablieren.

Abgesehen von diesem hoffnungstragenden Therapiekonzept ist die Kosteneffizienz der ECT deutlich besser als die neuer molekularer Ansätze.<sup>16</sup>



Diesen Beitrag finden Sie auch online unter [www.aerztliches-journal.de/publikationen](http://www.aerztliches-journal.de/publikationen)

**Literatur:** 1. Ascierto PA et al. *J Transl Med.* 2022 Sep 4;20(1):391. doi: 10.1186/s12967-022-03592-4. PMID: 36058945; PMCID: PMC9440864. 2. Clover AJP et al. *Eur J Cancer.* 2020 Oct;138:30-40. doi: 10.1016/j.ejca.2020.06.020. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32836172. 3. Sersa et al. *Clin Cancer Res.* 2000. 6(3): p. 863-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10741708>. 4. Byrne CM et al. *Melanoma Research.* 2005. 15(1): p. 45-51. <Go to ISI>://WOS:000227602200007. 5. Gaudy C et al. *J Cutan Med Surg.* 2006. 10(3): p. 115-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17241586>[MMECTreview2022]. 6. Petrelli F et al. *Acta Oncol.* 2022 May;61(5):533-544. doi: 10.1080/0284186X.2021.2006776. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34889156. 7. Ferioli M et al. *Clin Exp Metastasis.* 2022 Oct;39(5):743-755. doi: 10.1007/s10585-022-10180-9. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35869314; PMCID: PMC9474499. 8. Borgognoni L et al. *Anticancer Res.* 2020 Nov;40(11):6485-6492. doi: 10.21873/anticancer.14670. PMID: 33109587. 9. Queiroz MM et al. *Curr Oncol Rep.* 2022 May;24(5):573-583. doi: 10.1007/s11912-022-01216-0. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35192119. 10. Campana LG et al. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 25;13(17):4289. doi: 10.3390/cancers13174289. PMID: 34503099; PMCID: PMC8428335. 11. Torchio M et al. *Front Oncol.* 2021 Jun 17;11:628324. doi: 10.3389/fonc.2021.628324. PMID: 34221958; PMCID: PMC8248546. 12. Claussen CS et al. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022 Apr;20(4):470-481. doi: 10.1111/ddg.14699. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35384261. 13. Sersa G et al. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Apr;47(4):902-912. doi: 10.1016/j.ejso.2020.10.037. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33183930. 14. Jamsek C et al. *Radiol Oncol.* 2020 Feb 19;54(1):79-85. doi: 10.2478/raon-2020-0009. PMID: 32074076; PMCID: PMC7087420. 15. Campana LG et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Jul 23. doi: 10.1111/jdv.18456. Epub ahead of print. PMID: 35870122. 16. Pirc E et al. *Clin Ther.* 2020 Aug;42(8):1535-1548.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.06.013. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32768246.