



Die Therapie solider Tumoren mit Elektroporation und intra-arterieller Chemotherapie

Ansprechverhalten steigern – Nebenwirkungen gering halten

Einleitung

Im Sinne des erkrankten Patienten sollten der Einsatz und die Indikation zu stark belastenden Therapien möglichst vermieden werden, denn "der Patient sollte unter einer Tumorthherapie nicht mehr leiden als sein Tumor". Um ungewünschte Nebenwirkungen zu reduzieren und damit auch die Lebensqualität des Patienten im Blick zu haben, sollte eine möglichst geringe Dosis des jeweiligen Zytostatikums gewählt werden. Die Landschaft der therapeutischen Optionen hat sich in den letzten Jahrzehnten zunehmend zu minimal-invasiven, interventionell-radiologischen und lokal-therapeutischen Verfahren wie der Elektrochemotherapie (ECT) hin entwickelt. Das kombinierte Verfahren der Elektrochemotherapie nutzt die lokale Wirkung eines Chemotherapeutikums, welche durch elektrische Impulse vermittelt wird.

Die ETC ist etabliert bei Tumorarten im Haut- und Subkutanbereich, beim Plattenepithelkarzinom und Melanom, Mammakarzinom und Merkelzellkarzinom, als auch in jüngster Zeit bei Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms und dem primären Pankreaskarzinom. Die Ansprechraten liegen vor allem im kutanen Bereich zwischen 80 – 90 % mit einem sehr hohen Anteil kompletter Remissionen.

Die Voraussetzung und das Ziel jeglicher Tumorbehandlung sollte die größtmögliche Wirkung vor Ort bei gleichzeitig bestmöglicher Lebensqualität sein. Bei Einsatz einer Chemotherapie gelingt eine Steigerung der Effektivität nur durch Erhöhung der lokalen Zytostatikaexposition durch Steigerung der Dosis des intravenös zu applizierenden Chemotherapeutikums. Diese ist jedoch limitiert aufgrund der damit einhergehenden Zunahme der Toxizität

und der damit einhergehenden Belastung für den Patienten.

Lokale Therapiekonzepte

Ein sehr interessantes therapeutisches Konzept ist die Elektrochemotherapie, welche die Zielvorstellung einer hochwirksamen Chemotherapie und erhaltener Lebensqualität bei nahezu völlig fehlender Toxizität vereint. Das Prinzip zielt auf eine lokal gesteigerte Zytostatikaaufnahme in die Tumorzelle ab. Was bei der herkömmlichen systemischen Chemotherapie nur durch Erhöhung der Zytostatikakonzentration vor der Tumorzelle und damit der verabreichten Gesamtdosis bewerkstelligt werden kann, geschieht bei der Elektrochemotherapie durch Erleichterung der Passage der Wirksubstanz in die Tumorzelle mithilfe von elektrischen Impulsen, welche über einen Impulsgenerator (Abb. 1, Cliniporator VITAE, IGEA S.p.A. Deutschland) mit in den Tumor eingebrachten Nadelsonden erfolgt. Je nach Herznähe unter dem Eingriff werden die Stromimpulse EKG-gesteuert in der refraktären Phase abgegeben, um Herzrhythmusstörungen zu vermeiden. Da jedoch bei jedem Stromstoß auch Kontraktionen der Skelettmuskulatur auftreten, muss das Verfahren in jedem Fall unter Intubationsnarkose erfolgen.

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen der irreversiblen Elektroporation (IRE) und der reversiblen Elektroporation. Bei der IRE werden im Vergleich stärkere elektrische Impulse eingesetzt. Die am Tumor induzierten elektrischen Impulse verursachen Mikroporationen der Zellmembran. Diese sind im Falle der IRE nicht reversibel und verursachen direkt Apoptosen und Nekrosen des Gewebes.



Prof. Dr. med. Karl Aigner



OA Emir Selak

Besonders in sensiblen Bereichen (wie z. B. größeren Blutgefäßen), ist eher die reversible Elektroporation anzustreben. Bei der reversiblen Elektrochemotherapie werden die Tumorzellmembranen nur temporär elektroporiert und während eines kurzen Zeitfensters für Chemotherapeutika permeabel. Besonders großmolekulare Therapeutika, wie Bleomycin und Cisplatin, erreichen damit eine vielfach gesteigerte Wirksamkeit ausschließlich im Tumor. Das umgebende gesunde Gewebe wird geschont.

Aufgrund der gesteigerten Zellpermeabilität reicht eine relativ geringe, systemisch verabreichte Zytostatikadosis, welche unter Normalbedingungen kaum wirksam wäre, bereits für eine hohe Anreicherung in den Tumorzellen und entfaltet damit starke lokale Tumortoxizität. Der Faktor der Toxizitätssteigerung ist je nach Zytostatikum und Tumorart unterschiedlich. Dazu sind verschiedene situationsadaptierte unterschiedliche Nadeln zur gezielten Applikation verfügbar (Abb. 1). Die Nadeln werden CT-gesteuert bei tieferliegenden Tumoren wie Lebermetastasen, primären Leber- oder Pankreastumoren perkutan in Abständen von Minimalabstand ist 0,5 cm und Maximalabstand ist 3 cm eingebracht. Beim Pankreaskarzinom erfolgt die ECT bevorzugt unter Laparotomie am offenen Abdomen. Dabei können maximal 6 Nadelsonden synchron bedient werden; die gewünschte Eindringtiefe wird vom Operateur manuell eingestellt. Für Tumore, die sich in oder direkt unter der Haut befinden, wird eine hexagonale Sonde mit 6 fix angeordneten Nadeln verwendet. Die venöse Applikation der systemisch verträglichen niedrig dosierten Chemotherapie erfolgt 8 bis 10 Minuten vor Einsetzen der Elektroporation. Das Chemotherapeutikum kann bei sehr kleinen und oberflächlich liegenden Läsionen auch intra-tumoral injiziert werden. Die Ansprechraten nach intra-tumoraler Injektion sind bei größeren Tumoren denen unter systemischer Applikation unterlegen. Dies mag mit einer homogenen Verteilung der Chemotherapie nach intravasculärer Verabreichung zusammenhängen. Ebenso wie unter konventioneller Chemotherapie sprechen Radiochemotherapie-naive Tumore besser an als mit Radiochemotherapie vorbehandelte. Dieses Phänomen ist sowohl bei konventioneller systemischer Chemotherapie als auch bei intra-arterieller Infusionschemotherapie bekannt. In den ersten Wochen nach Radiotherapie ist die Zytostatikazufuhr durch reaktive lokale Hyperämie verbessert, nach 6 bis 9 Monaten durch Bindegewebsfibrose im Bestrahlungsfeld stark vermindert. Das gleiche gilt nach bisherigen Erfahrungen wohl auch für die ECT.

Durchführung der intra-arteriellen Therapie

Die Elektroporation verstärkt die Wirkung der Chemotherapie am Tumorgeschehen durch lokales Anlegen kurzer elektrischer Impulse. Eine weitere Wirkverstärkung wird durch die lokale Applikation der Zytostatika erreicht. Die intra-arterielle Chemotherapie erzielt bei relativ geringer Dosierung

hohe Konzentrationen am Tumor. Grundbedingung einer starken Wirkung ist die gesteigerte Aufnahme von Chemotherapeutika in der Tumorzelle. Werden Chemotherapeutika in die tumorzuführende Arterie appliziert, wird der sogenannte "first-pass-effect" zur Steigerung der Wirkstoffaufnahme genutzt. Während einer kurzen Infusionszeit von ungefähr 10 Minuten werden dabei mit relativ geringen Gesamtdosierungen hohe Konzentrationen am Tumor erreicht, mit dem Ziel, während der Elektroporation durch höhere Zellpermeabilität, eine weiter gesteigerte Aufnahme der Chemotherapeutika zu erreichen. Für die intra-arterielle Chemotherapie sind als mögliche Zytostatika Cisplatin, Adriamycin und Mitomycin besonders geeignet. Patienten, für die Bleomycin als Standardmedikament der Elektrochemotherapie nicht in Frage kommt, profitieren also ebenfalls von dieser Kombinationsbehandlung aus Elektroporation und intra-arterieller Chemotherapie. Die intra-arterielle Therapie wird über angiographisch platzierte Katheter durchgeführt. Diese werden über die A. femoralis durch Punktion eingeführt und abhängig von der Tumorlokalisation in die entsprechende, die Tumorregion versorgende, Arterie platziert. Im Falle von Lebermetastasen liegt die Katheterspitze in der A. hepatica, bevorzugt hinter dem Abgang der A. gastroduodenalis. Beim primären Pankreaskarzinom im Pankreaskopf aber vor allem im Corpus- und Schwanzbereich, liegt die Spitze des Angiokatheters im Truncus coeliacus. Liegen variable arterielle Gefäßversorgungen der Tumorregion vor, so werden die Katheterlagen entsprechend adaptiert. Bei der Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms oder bei Thoraxwandrezidiven liegt die Katheterspitze zur arteriellen Infusion in der A. subclavia proximal des Abgangs der A. mammaria.

Die Dauer der arteriellen Infusion beträgt 10 bis maximal 15 Minuten je nach Volumen des zu therapierenden Tumors und damit Dauer der Elektroporationen, welche nach einer Vorlaufzeit der intra-arteriellen Infusion von 3 Minuten gestartet wird.

Eine Verlängerung und Verstärkung der lokalen Zytostatikaexposition kann bei großen Tumormassen im Thoraxbereich mit dem gleichzeitigen Einsatz der isolierten Thoraxperfusion (Abb.2) erreicht werden. Die Elektroporation wurde hier jeweils



Abb. 1 Cliniporator VITAE, Elektroporationsgerät, IGEA S.p.A. Deutschland; Lineare und hexagonale Nadelsonden

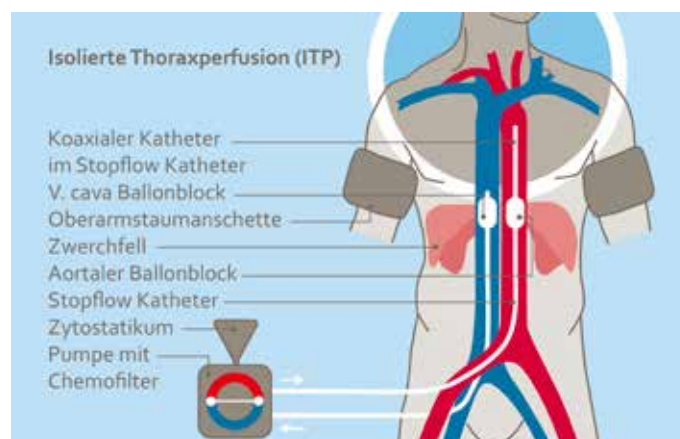


Abb. 2 Schema der Isolierten Thoraxperfusion mit Chemofiltration (ITP-F)

Fallbericht 1:

Eine 51-jährige Patientin mit progressivem duktalem Mammakarzinom des Malignitätsgrades G3, ER und PR positiv, HER2-positiv, Ki67: 28% wurde nach Abbruch systemischer Chemotherapie (ACE, Paclitaxel, Trastuzumab) wegen Unverträglichkeit mit Elektrochemotherapie unter simultaner A.-subclavia-Infusion mit Cisplatin, Adriamycin und Mitomycin (30 mg, 20 mg, 10 mg) behandelt. Die ECT wurde drei Minuten nach Beginn der A.-subclavia-Infusion gestartet. Gesamtinfusionsdauer: 15 Minuten. Die gesamte inflammatorisch stark aufgetriebene Brust wurde flächendeckend mit der hexagonalen Sonde therapiert. Zum zweiten Zyklus wurde bei deutlich rückläufigem Tumolvolumen dieselbe Therapie mit der hexagonalen Sonde (Abb. 3) und A.-subclavia-Infusion wiederholt. Nachdem unter weiterer Regression zu Beginn des dritten Zyklus immer noch ein relativ großes Tumolvolumen vorhanden war, wurde die Elektrochemotherapie zur Applikation einer höheren Zytostatikadosis (80 mg Cisplatin, 30 mg Adriamycin, 10 mg Mitomycin) mit isolierter Thoraxperfusion und Chemofiltration kombiniert. Sechs Monate nach dieser Therapie ist der Befund noch in Komplettremission ohne Hinweis für ein Rezidiv. Der Tumormarker CA 15-3 war von 917 U/ml vor Therapie auf zuletzt 25 U/ml abgefallen. Es ist anzunehmen, dass auch unter verstärkter Zellmembranpermeabilität eine Erhöhung der intra-arteriell infundierten Zytostatikadosierung das Ansprechverhalten steigern kann, wie nach isolierter Perfusion dokumentiert. Dies zu untermauern bedarf es einer vergleichenden Studie mit ausreichenden Fallzahlen.



Abb. 3
Mammakarzinom a) vor ECT, b) vor 2. ECT mit hexagonaler Sonde und c) nach 4. ECT

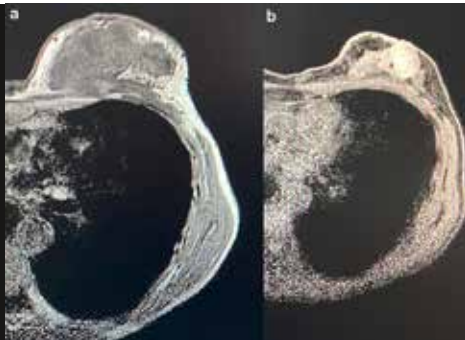


Abb. 4a und b
a) CT-Aufnahme, Mammakarzinom vor ECT mit intra-arterieller Infusion
b) CT-Aufnahme, Mammakarzinom nach 4 Zyklen ECT mit intra-arterieller Infusion

Fallbericht 2:

Eine 52-jährige Patientin mit gering differenziertem invasivem Mammakarzinom links, triple-negativ und dem Malignitätsgrad G3, kam zur Behandlung wegen zuletzt deutlich progredienten Primärtumors als auch größenprogredienter multipler Lymphknotenmetastasen links axillär Level 2 (Abb. 4a und 4b). Im CT des Thorax und Abdomens fand sich kein Hinweis für Fernmetastasierung. Innerhalb von vier Zyklen mit Elektrochemotherapie mit 15-minütiger A.-subclavia-Infusion von je 40 mg Cisplatin, 15 mg Adriamycin und 10 mg Mitomycin über 15 Minuten bei gleichzeitigem Oberarmblock links, konnte im CT eine eindrucksvolle Remission dokumentiert werden. Die Patientin befindet sich derzeit in klinischer Nachkontrolle und Diagnostik.

während der Perfusionsbehandlung durchgeführt. Nach ersten Ergebnissen bei Mammakarzinom-Patientinnen kann so eine weitere Steigerung des Responseverhaltens erreicht werden.

Der Eingriff selbst ist zeitintensiver und dauert insgesamt 1,5 Stunden, wobei über einen kurzstreckigen Zugang in einer Leiste über die A. und V. femoralis sogenannte dreilumige Stop-Flow-Balloonkatheter eingeführt und in der Aorta und Vena cava in Zwerchfellhöhe platziert werden. Beide Oberarme sind mit Blutdruckmanschetten geblockt. Es wird eine höhere Zytostatikadosierung als bei der arteriellen Infusion über einen koaxialen Kanal im aortalen Perfusions-Stop-Flow-Katheter oder einen gleichzeitig in die tumorversorgende A. subclavia platzierten Angiokatheter injiziert. Die Gesamtdauer der isolierten Thoraxperfusion beträgt 15 Minuten, währenddessen die Elektroporation großflächigerer Tumorherde an der Brust oder Thoraxwand erfolgt. Um die Lebensqualität weit möglichst nicht zu beeinflussen, wird unmittelbar nach Entblocken der Ballons und der Blutdruckmanschetten eine etwa 45-minütige Chemofiltration über beide entblockte Ballonkatheter angeschlossen. Anschließend werden die Katheter entfernt, die Gefäße und die kurzstreckige Wunde vernäht. Die Patienten werden noch am selben Tag, spätestens am Tag darauf, voll mobilisiert.

Die Fallberichte zeigen, dass vergleichsweise zu systemischen Chemotherapien mit minimalen Zytostatikadosierungen, welche ohne den Effekt der unter Elektroporation erhöhten Tumorzellpermeabilität wirkungslos wären, sehr gute Ansprechraten erzielt werden können.

Zusammenfassung

Das Ansprechverhalten solider Tumoren kann mit Elektrochemotherapie (ECT) bei allenfalls geringen Nebenwirkungen und erhaltener Lebensqualität deutlich gesteigert werden.

Die überlegene Wirksamkeit der Elektrochemotherapie wurde in europaweiten Studien kollaborierender Zentren, vor allem bei Hautmetastasen und Tumoren wie dem malignen Melanom, Tumoren in der Kopf-Hals-Region, Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen und nicht zuletzt in einer randomisierten Studie bei kolorektalen Lebermetastasen nachgewiesen.

Die intra-arterielle Zytostatikainfusion über 15 Minuten während der Elektroporation scheint den therapeutischen Effekt nochmals zu steigern. Dieser ist wiederum abhängig von der applizierten Gesamtdosis. Vergleichende Studien dazu sind in Vorbereitung.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Karl Aigner
Ärztlicher Direktor
OA Emir Selak
Medias Klinikum GmbH & Co. KG.
Krankenhausstraße 3a
84489 Burghausen
www.medias-klinikum.de

■ Weitere Informationen

IGEA S.p.A. Deutschland
Marcel-Breuer-Str. 15
80807 München
www.igeamedical.de