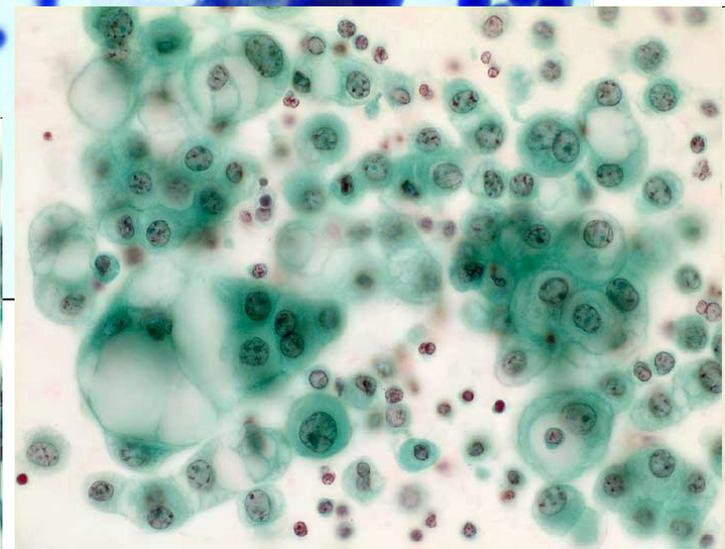
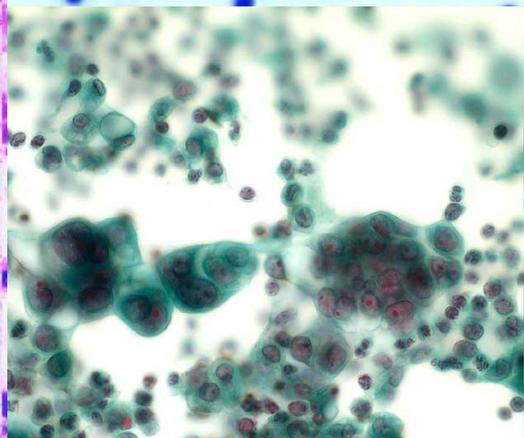
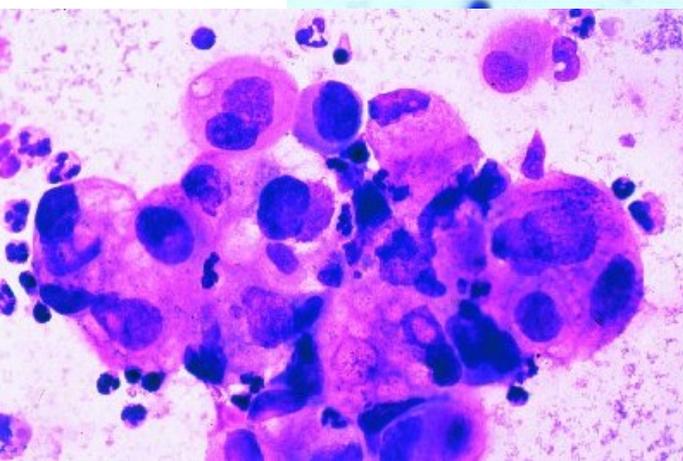
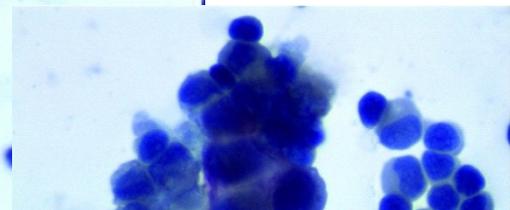
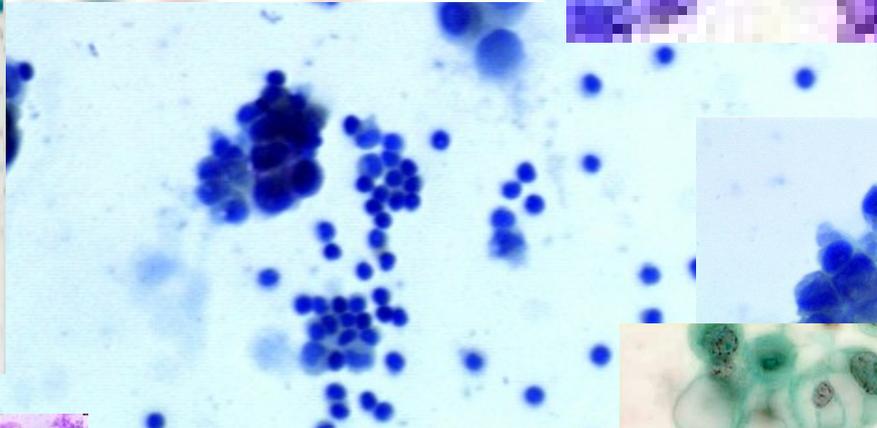
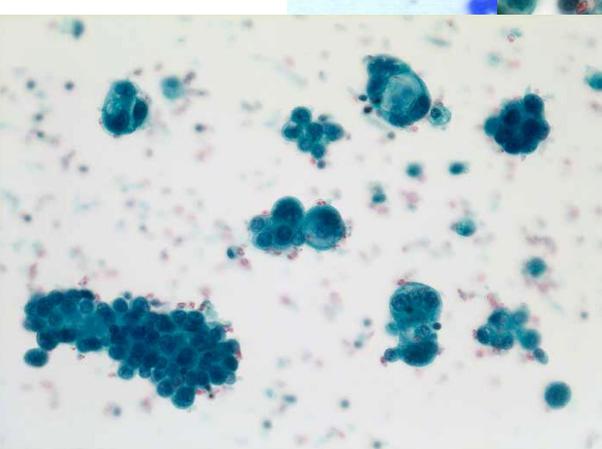
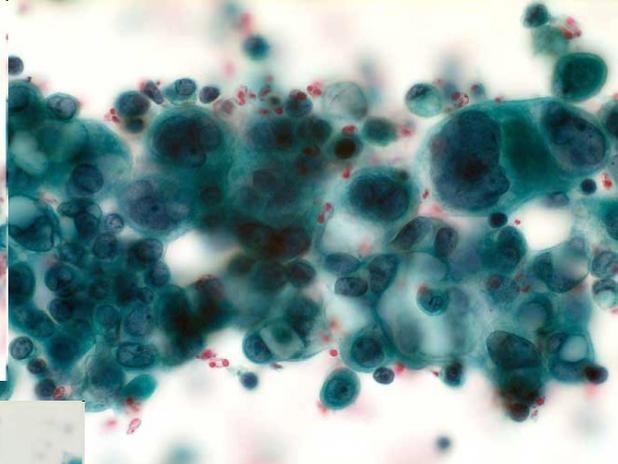
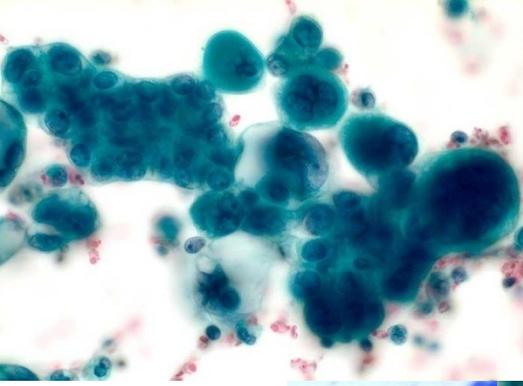




Aktuelle Therapiestrategien des malignen Aszites bei gynäkologischen Malignomen

J. Sehouli, H. Woopen, Oskay-Özcelik

Charité Comprehensive Cancer Center
Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs (EKZE)
Klinik für Gynäkologie
Charité/ Campus Virchow-Klinikum
Universitätsmedizin Berlin



Gynäkologische Tumoren

Maligner Aszites

Tumorentität	Primär	Rezidiv/ metastasiert
	Peritonealkarzinose / Aszites	Peritonealkarzinose / Aszites/
Ovarialkarzinom	+ / +	+ / +
Mammakarzinom	- / -	+ / +
Endometrium Ca Typ II	+ / +	+ / +
Endometrium Ca Typ I	- / -	+ / -
Zervixkarzinom	- / -	+ / -
Vulvakarzinom	- / -	- / -

Tumorbefallmuster

214 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom (FIGO III/IV)



- Peritoneum 76%
- Lymphknoten 68%
- Kolon 52%
- Diaphragma 44%
- Mesenterium 36%
- Aszites >500mL 30%
- Dünndarm 27%
- Bursa omentalis 12%

Sehouli et al, Journal of Surgical Oncology, 2009

Maligner Aszites /Symptome

- Völlegefühl
- Bauchumfangzunahme
- Gewichtszunahme trotz eingeschränkten Appetits
/Nahrungsaufnahme
- Abdominale Schmerzen
- Dyspnoe
- Obstipation

Aszites - Bauch voller Tränen

Bauch voller Tränen - Aszites

geschrieben am 30.05.2007

Meine Augen kam mit dem Weinen nicht mehr nach, deshalb ist mein Bauch voller Tränen gelaufen.

Persephone aka Tharanis

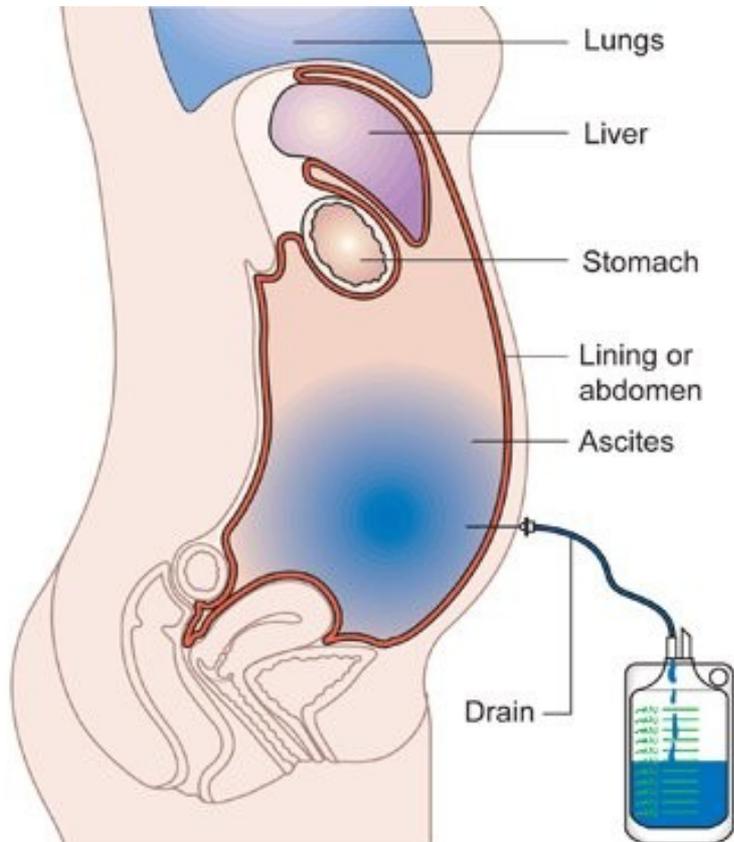
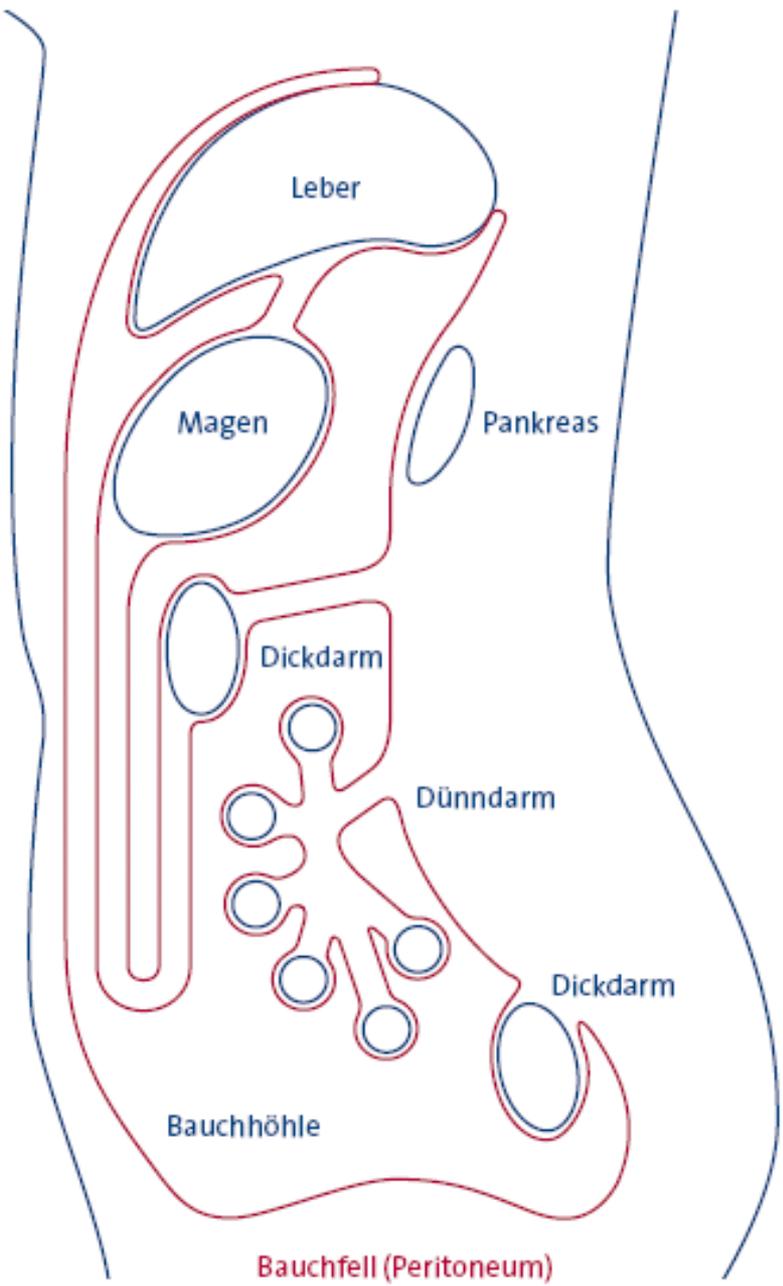


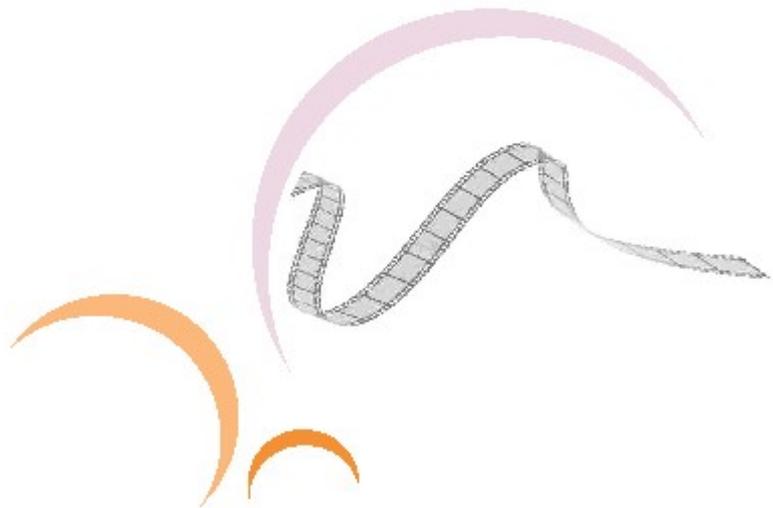
Diagram showing fluid (ascites) being drained from the abdomen
Copyright © CancerHelp UK



Abbildung 1: Das Bauch



aus:
Sehouli J, Lichtenegger W
Eierstockkrebs, Eileiterkrebs und
Bauchfellkrebs:
100 Fragen –100 Antworten
Patientenbroschüre, 2. Auflage,
2008



Therapieoptionen maligner Aszites

- Punktionen!
- Diuretika?
- Systemische Chemotherapie?
- Intraperitoneale Chemotherapie?
- HIPEC?
- Symptomatische Behandlung /Schmerztherapie!

Parazentese

Author	Number of patients	Primary tumour	Number of paracenteses	Symptom relief	Duration of effect	Complications
Appelqvist <i>et al.</i> , 1982 [32]	100	varied	127	—	—	four died; two from pulmonary emboli, one – peritonitis, one perforation
Gotlieb <i>et al.</i> , 1998 [31]	15	Ovary	35	100%	—	Nil – no perforation, peritonitis, no hypovolaemia
Ross <i>et al.</i> , 1989 [98]	43	Varied	109	39 (87%)	4–45 days mean 10.4 days	two fatal ↓BP, one nonfatal hypotension
	Total = 158			Mean = 93%	Mean = 10.4 days	

Smith *et al.*, Clin Oncol 2003

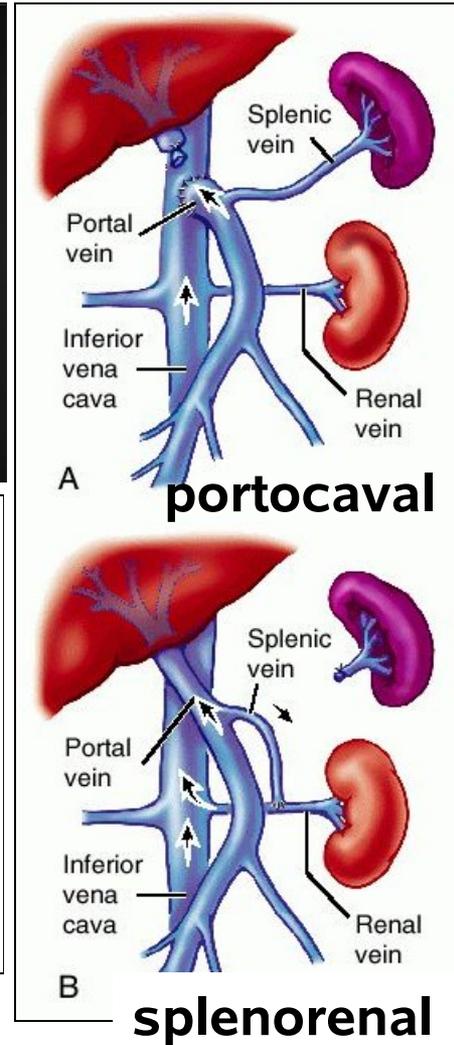
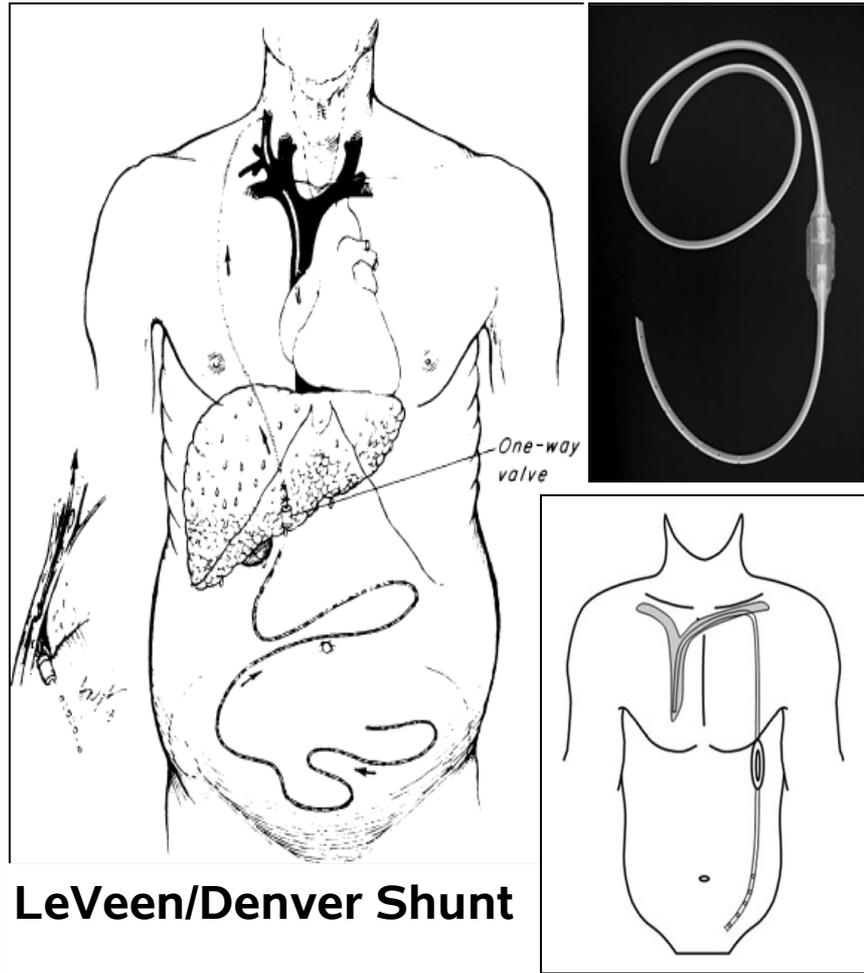
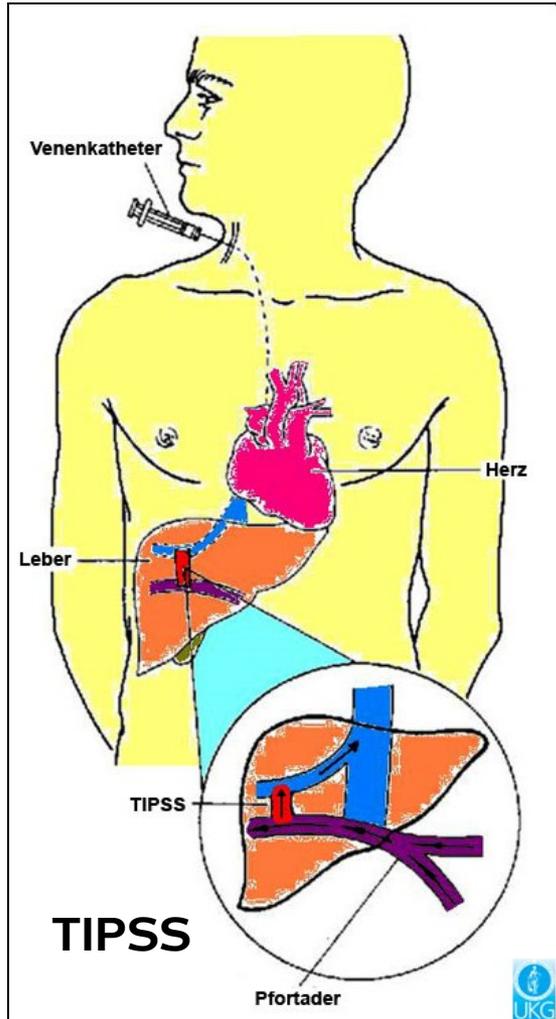
- Gute, aber nur kurze Symptomkontrolle
- Infektionsgefahr, Peritonitis (< 1%)
- Eiweiß- & Salzverlust, ggf. Albuminsubstitution
- keine randomisierten Studien

Aszitespunktion

Komplikationen

- Darmperforation
- Blutung Einstichstelle
- Abdominale Blutung
- Schmerzen
- Entzündungen (Erysipel/ abd.Abszess)
- Hypotonien
- Katheterkomplikationen

Peritoneovenöse Shunts



Aszitesbehandlung

Diuretika sinnvoll?

Aktuelle Situation:

- keine prospektiv randomisierten Studien vorhanden
- kleine Fallserien



Lee at al, 1998 : 44 Ärzte befragt zu Diuretika
>61 % verwenden Diuretika
>45 % denken, dass Diuretika wirksam sind

Vorsicht: Thromboserisiko!

Aszitespunktion Albuminsubstitution

Keine randomisierten Daten bzgl.
dieser Fragestellung !!!

Intraperitoneale Chemotherapie?

Beispiele eingesetzte Zytostatika:

- Cisplatin
- 5-FU
- Methotrexat
- Carboplatin
- Paclitaxel

Vermutung: Wirkung von hohen Dosen zytotoxischer Substanzen auf peritoneale Tumorzellen mit geringerem Toxizitätsprofil!



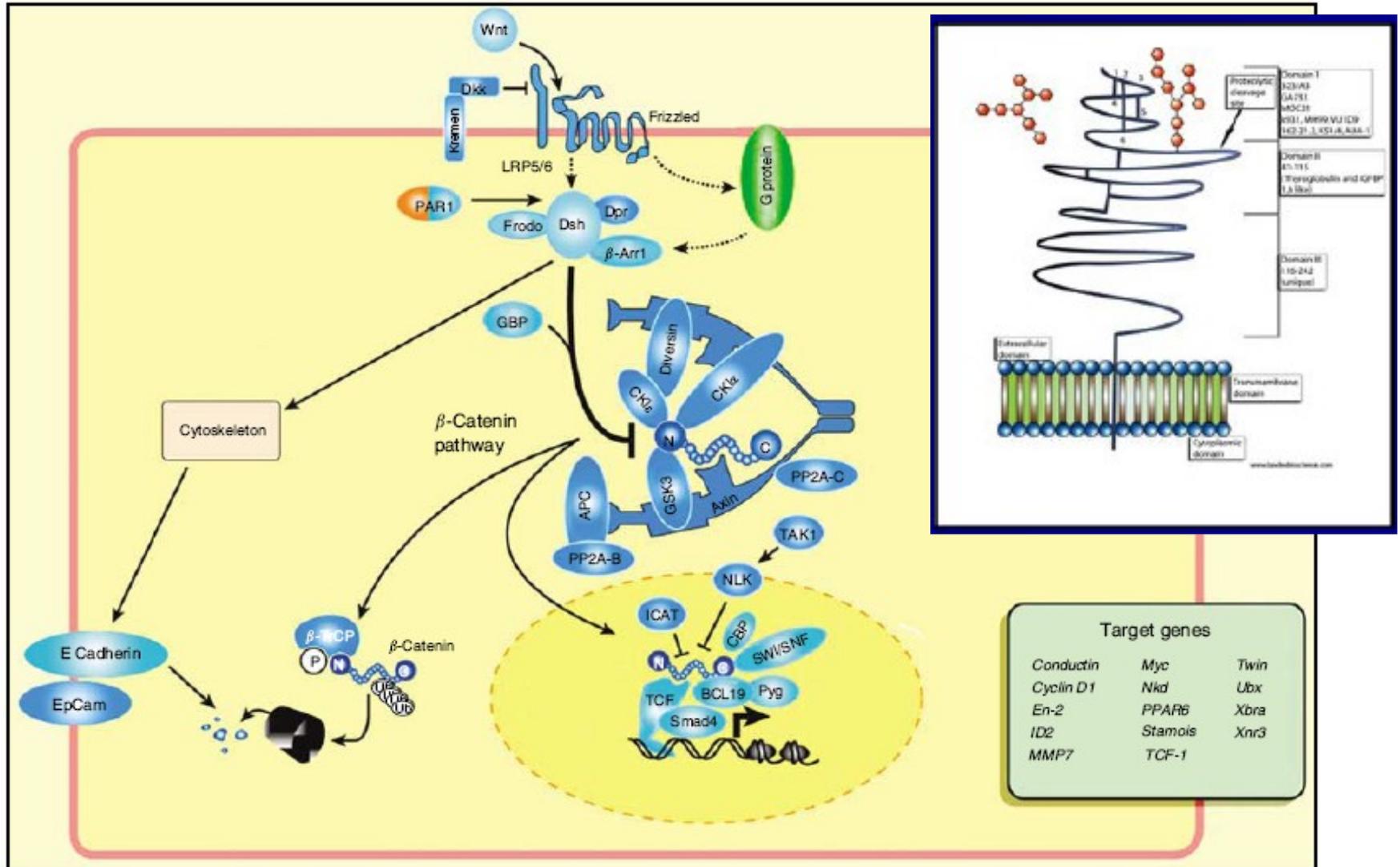
- **geringe Penetration (1 mm) in Tumorgewebe**
- **(un)gleichmäßige Verteilung der Chemotherapeutika**
- **notwendige Flüssigkeitsvolumina für adäquate Verteilung nicht definiert**
- **kann schmerzhaft sein (Chemoperitonitis!)**
- **wird teilweise resorbiert und macht systemische NW**
- **Evidenz auch für höhere Nebenwirkungen unter ip-Therapie**

Zusammenfassung maligner Aszites

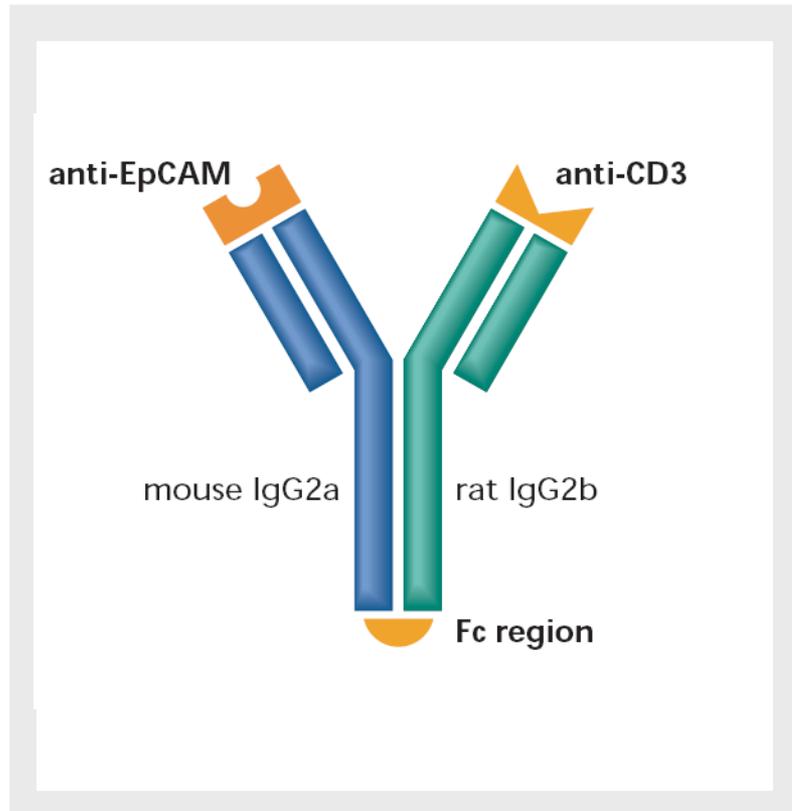
Woopen et Sehouli/Anticancer Research,2009

- Schwerwiegendes Symptom
 - Häufig erhebliche Einschränkung d. Lebensqualität
- Zweifelhafter und nur sehr temporärer Nutzen von Diuretika
- Parazentese nur kurze Erleichterung
- Peritoneovenöse Shunts mögliche aber invasive Alternative
- Unzureichend systematische Untersuchungen zur spezifischen Therapie
 - Kleine Fallzahlen, gemischte Entitäten
 - Unterschiedliche Endpunkte
- Vielversprechende neue Therapieansätze
 - Antikörpertherapie mit Anti-VEGF

EpCAM as immunotherapeutic target



Catumaxomab



Removab[®]:

EpCAM

Tumor

Rat-murine hybrid

Monoclonal antibody

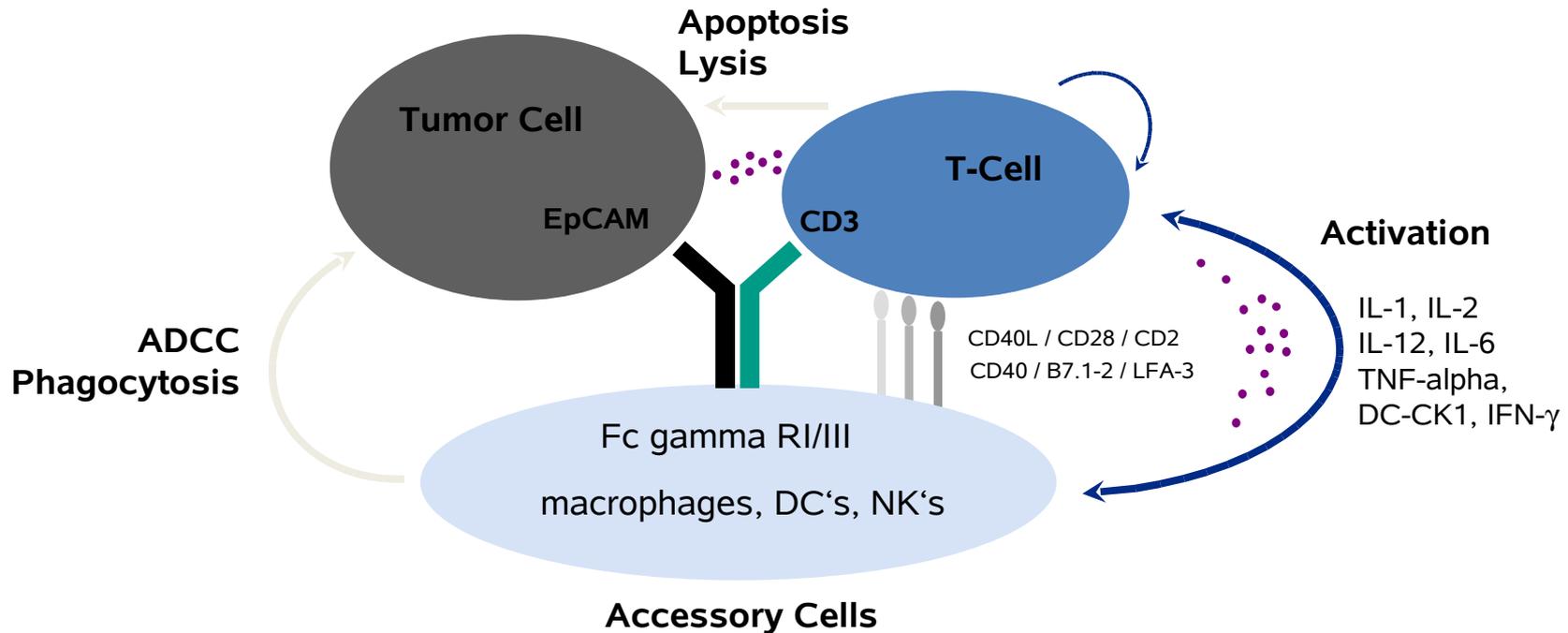
-tum-

-axo-

-mab

Trifunctional Antibody Catumaxomab

Induction of an enhanced immune response



The postulated Tri-cell-complex.

The intact trifunctional antibody catumaxomab accelerates the recognition and destruction of tumor cells by different immune cells. ADCC: Antibody dependent cellular toxicity; DC-CK1: Dendritic cell cytokine 1; IL: Interleukin; IFN-γ: Interferon gamma; LFA: Leukocyte function associated antigen; TNF-alpha: Tumor necrosis factor alpha.

EpCAM: Expression in normalem Gewebe

Oral cavity

Oesophagus

Stomach

Duodenum

Jejunum

Ileum

Colon

Rectum

Salivary gland

Pancreas

Bile ducts

Gallbladder

Trachea

Bronchi

Lung acini

Kidney

Ureter

Bladder

Urethra

Thyroid gland

Parathyroid gland

Adrenal gland

Pituitary gland

Prostate

Epididymus

Seminal vesicles

Ovary

Oviduct

Uterus/cervix

Mammary gland

Thymus

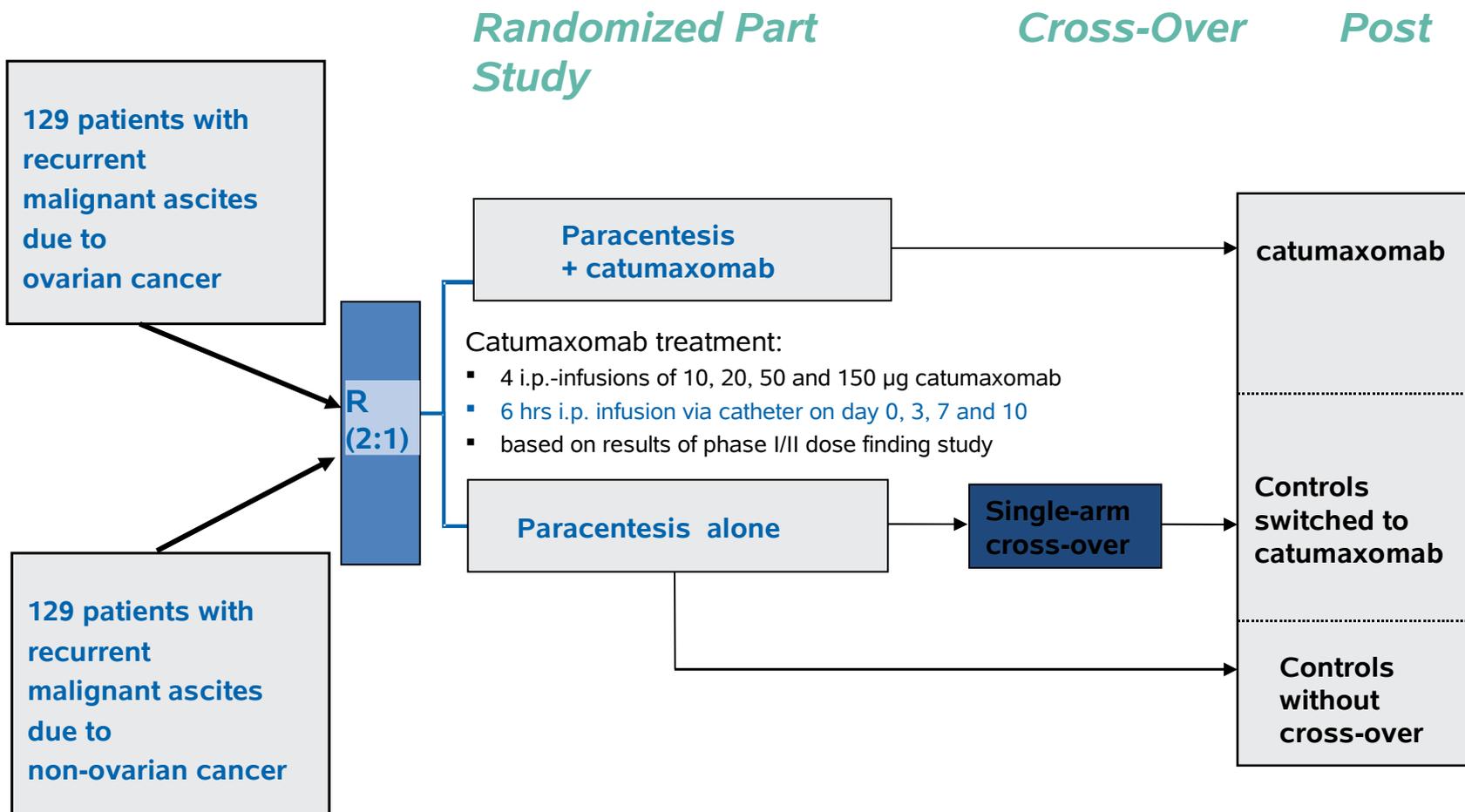
Tonsils

Skin (hair follicles and sweat glands)

EpCAM-positive Tumoren

Tumorart	EpCAM expression	Tumorart	EpCAM expression
Lung carcinoma	+++	Prostate carcinoma	++
Carcinoma of the small intestine	+++	Ovarian carcinoma	++
Colorectal adenocarcinoma	+++	Endometrium carcinoma	++
Transitional cell carcinoma of the bladder	++	Cervical carcinoma	++/+++
Thyroid carcinoma	++	Mammary carcinoma	++

Study Design/ Parson et al, ASCO 2008



Demographische Daten

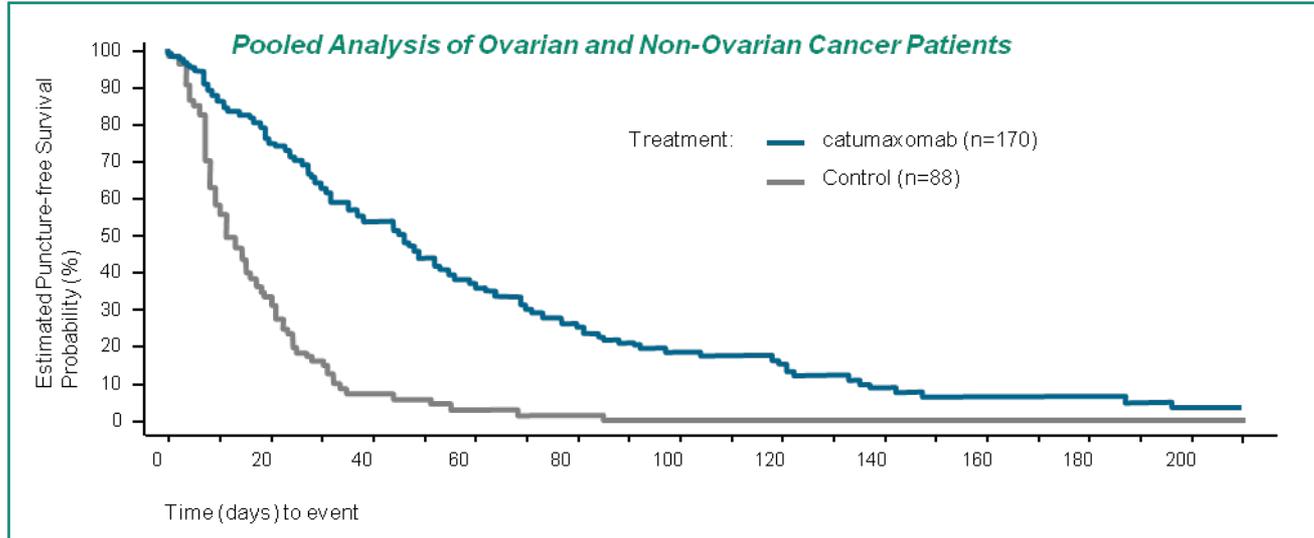
Ovarialkarzinom Stratum

	<i>Paracentesis + catumaxomab</i> <i>(n = 85 pts)</i>	<i>Paracentesis</i> <i>(n = 44 pts)</i>
Median age [years]	59	58
Median time since diagnosis of ascites (range)	7 months (0-62)	6.5 months (0-82)
Median time since last therapeutic ascites puncture [days] (range)	17 (1-46)	20 (3-36)
Number of previous ascites punctures		
1	48 (57%)	25 (57%)
2	15 (18%)	11 (25%)
3	6 (7%)	2 (4%)
4	4 (5%)	3 (7%)
> 4	12 (13%)	3 (7%)

Tumorentitäten der Nicht-Ovarcohorde

<i>Underlying Tumors</i>	<i>N (%)</i>
Gastric carcinoma	66 (51.2)
Breast carcinoma	13 (10.1)
Pancreatic carcinoma	9 (7.0)
Colon carcinoma	8 (6.2)
Endometrial carcinoma	6 (4.7)
Other (total)	27 (21.0)

Puncture-Free Survival (Primärer Endpunkt) (Kaplan-Meier estimates; full analysis set)

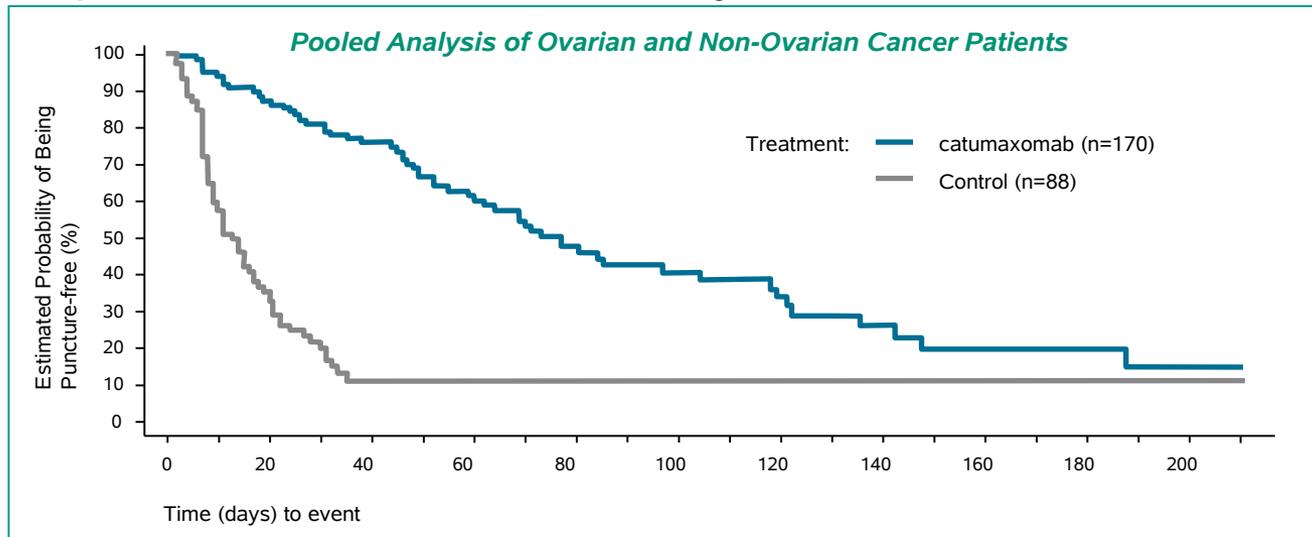


Median Puncture Free Survival in days

	Pooled Population	Ovarian Cancer Stratum	Non-Ovarian Cancer Stratum	Gastric Cancer Subgroup
Catumaxomab (Number of pat. with event)	46 (119)	52 (56)	37 (63)	44 (39)
Control (Number of pat. with event)	11 (82)	11 (42)	14 (40)	15 (18)
Difference [Factor]	35 [4.2]	41 [4.7]	23 [2.6]	29 [2.9]
p-value (log-rank test)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

Zeit bis zur nächsten Punktion

(Kaplan-Meier estimates, full analysis set)



Median Time to First Puncture in days

	Pooled Population	Ovarian Cancer Stratum	Non-Ovarian Cancer Stratum	Gastric Cancer Subgroup
Catumaxomab (Number of pat. with event)	77 (64)	71 (36)	80 (28)	118 (15)
Control (Number of pat. with event)	13 (69)	11 (42)	15 (31)	15 (14)
Difference [Factor]	64 [5.9]	60 [6.4]	65 [5.3]	103 [7.9]
p-value (log-rank test)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

Nebenwirkungsspektrum

Pooled Population (n=157)

Catumaxomab/Treatment Procedure-Related AEs in ≥ 5% of Patients [number of patients (%)]

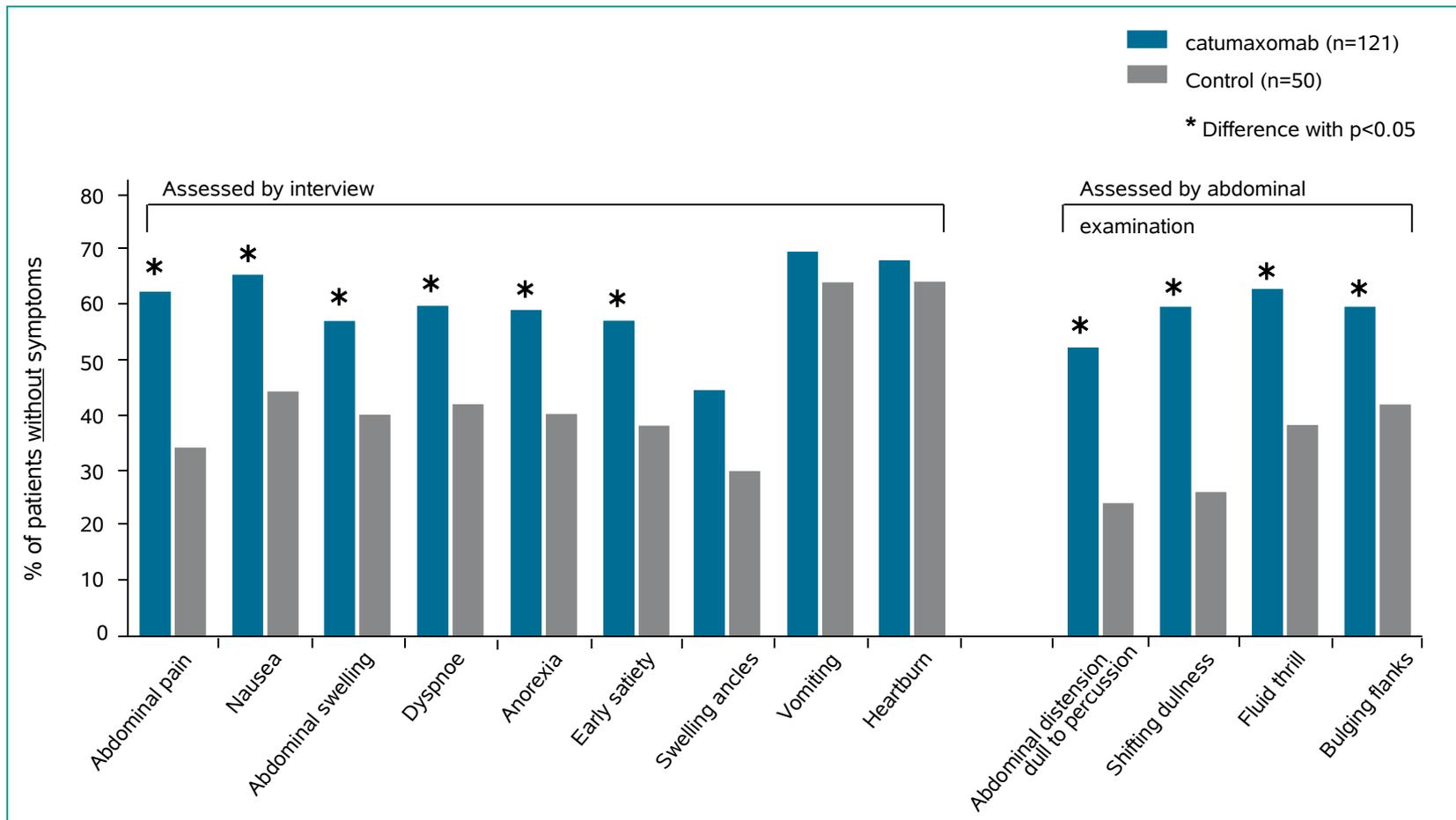
<i>Cytokine Release Related Symptoms</i>		
Preferred term	all	CTCAE grade ≥ 3
Pyrexia	95 (60.5)	9 (5.7)
Nausea	52 (33.1)	5 (3.2)
Vomiting	43 (27.4)	4 (2.5)
Chills	21 (13.4)	2 (1.3)
Tachycardia	15 (9.6)	1 (0.6)
Hypotension	13 (8.3)	3 (1.9)

<i>Hematological Disorders</i>		
Preferred term	all	CTCAE grade ≥ 3
Lymphopenia	22 (14.0)	6 (3.8)
Leukocytosis	16 (10.2)	2 (1.3)
Anaemia	14 (8.9)	2 (1.3)

<i>Other Non Hematological Disorders</i>		
Preferred term	all	CTCAE grade ≥ 3
Abdominal Pain	67 (42.7)	15 (9.6)
C-reactive protein increased*	23 (14.6)	7 (4.5)
Gamma-glutamyltransferase (GGT) increased	18 (11.5)	9 (5.7)
Fatigue	17 (10.8)	5 (3.2)
Diarrhea	16 (10.2)	3 (1.9)
Anorexia	14 (8.9)	5 (3.2)
Blood alkaline phosphatase (AP) increased	14 (8.9)	4 (2.5)
Aspartate aminotransferase (AST) increased	12 (7.6)	4 (2.5)
Alanin aminotranferase (ALT) increased	10 (6.4)	3 (1.9)
Ileus	10 (6.4)	5 (3.2.)
Pain	8 (5.1)	1 (0.6)

*Most probably related to catumaxomab's mode of action.

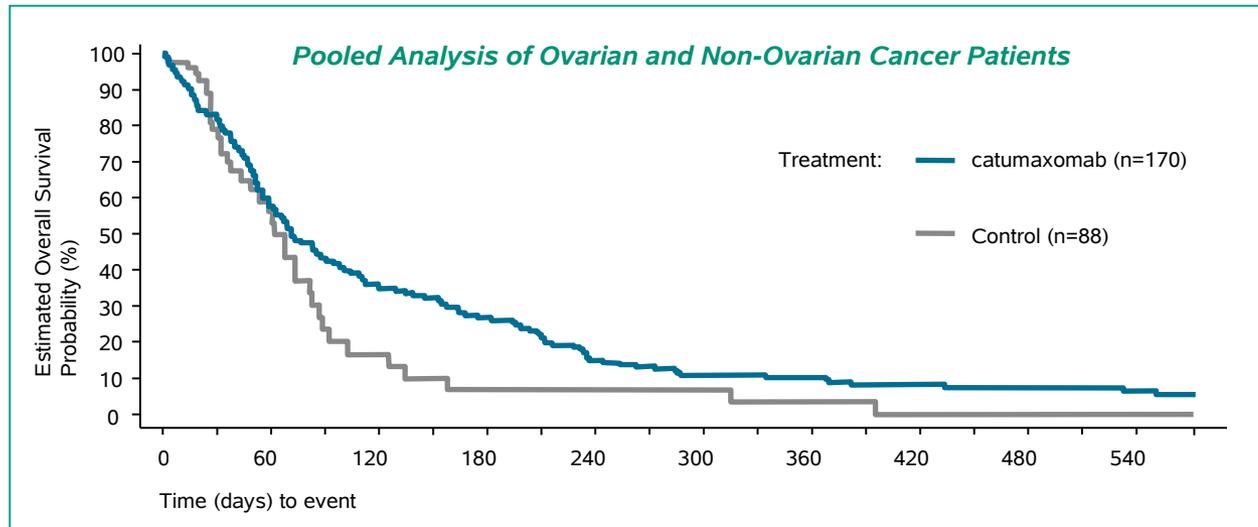
Besserung der Beschwerden und der QoL



Clinical signs and symptoms were assessed 8 days after last infusion (catumaxomab group) or 8 days after paracentesis (control group).

Gesamtüberleben

(Kaplan-Meier estimates; full analysis set)



Median Overall Survival in days

	Pooled Population	Pooled Population (per protocol)	Ovarian Cancer Stratum	Non-Ovarian Cancer Stratum	Gastric Cancer Subgroup
Catumaxomab (Number of pat. with event)	72 (144)	86 (107)	110 (66)	52 (78)	71 (43)
Control (Number of pat. with event)	68 (38)	68 (34)	81 (14)	49 (24)	44 (12)
Difference [Factor]	4 [1.1]	18 [1.3]	29 [1.4]	3 [1.1]	27 [1.6]
p-value (log-rank test)	0.0846	0.0085	0.1543	0.4226	0.0313

CASIMAS

Catumaxomab **s**tudy with
intraperitoneal
infusion in **M**alignant **A**scites patients -

- **Two-arm, randomized, open-label, phase IIIb study investigating the safety of a 3-hour i.p. infusion of catumaxomab with and without prednisolone premedication in patients with malignant ascites due to epithelial cancer**

Falldarstellung 1

- 58-jährige Patientin mit Ovarialkarzinomrezidiv (ED 01/2007)
- Histologie: Seröses Ovarialkarzinom
- Initiales Stadium pT3c pN0 pM1 G2 L1 V0
- Z.n. Adnektomie bds, tiefer anteriorer Rectumresektion, Appendektomie, infragastraler Omentektomie, Cholezystektomie, Leberresektion Teilsegment I, Zwerchfelldeperitonealisierung, Blasendeperitonealisierung, Lymphknotensampling
- 6 Zyklen Carboplatin AUC5 und Paclitaxel 175 mg/m² bis 05/2007

Nebendiagnosen:

- Vaginale HE bei Uterus myomatosus 1995
- Arterielle Hypertonie
- Lungensegmentarterien-embolie rechts, Stadium II 2007

Weiterer Verlauf

- Rezidiv 08/2007 mit Tumordestruktion der Hepaticusgabel
- Einlage eines Gallengangstents
- Anschließend systemische Therapie im Rahmen der Topotecan weekly Studie von 08/2007 bis 02/2008
- Behandlung mit Sunitinib von 07/2008 bis 09/2008
- Behandlung mit Tamoxifen 20 mg/d von 12/2008 bis 06/2009

Indikation Catumaxomab-Therapie

01/2009: Bauchumfangzunahme, sonographisch zunehmender Aszites

Intermittierend durchgeführte Aszites-Punktionen seit 02/09

Entschluss zu Catumaxomab wegen rezidivierendem Aszites mit progredienten abdominalen Beschwerden (Übelkeit, zunehmendes Spannungsgefühl, Kurzatmigkeit).

Behandlung und Nebenwirkungen

Behandlung in der Casimas-Studie:

- 10.03.2009: 1. Gabe 10 µg
- 13.03.2009: 2. Gabe 20 µg
- 24.03.2009: 3. Gabe 50 µg
- 27.03.2009: 4. Gabe 150 µg

Kontrollarm: Gabe von 1g
Perfalgan vor
Catumaxomab-Gabe, keine
Gabe von Kortison

Gabe 1 und 2 stationär
Gabe 3 und 4 ambulant

Nebenwirkungen: etwas Bauschmerzen (Punktum max. nach Gabe 2 und 3), Fieber bis c. 39 ° C, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen

Situation nach Behandlung

- Die Patientin wurde am 14.03.09 zur weiteren ambulanten Behandlung entlassen
- Bei Nachuntersuchung nach 4. Gabe kaum noch Aszitesabfluss über Drainage (Drainage ex)



• **Aktuell keine abdominelle Symptomatik**

- Sonographisch kein punktionswürdiger Aszites (kleine Depots im rechten Oberbauch und linken Mittelbauch)
- Wegen Tumormarkeranstieg von 948 U/l (25.05.09) auf 1264 U/l (11.06.2009) und progredienter Peritonealkarzinose im MRT (06/2009) Entschluß zur weiteren Chemotherapie
- 26.06.2009: Start Carboplatin Mono
- 15.09.2009 Remission, sehr guter AZ
-

Catumaxomab Gabe (2nd cycle)

- Gaben 1 und 2 stationär
 - Gabe 3 ambulant
 - Gabe 4 stationär
 - Kein Kortison
 - 1g Perfalgan vor Gabe
-
- Catumaxomab wurde auch im 2nd cycle relativ gut vertragen
 - Leichte Bauchschmerzen und Übelkeit als Nebenwirkung

Hama Values (Medac)

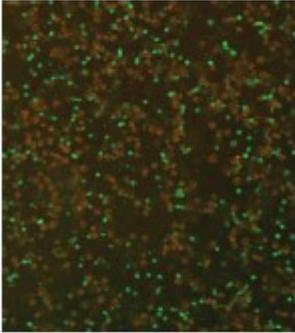
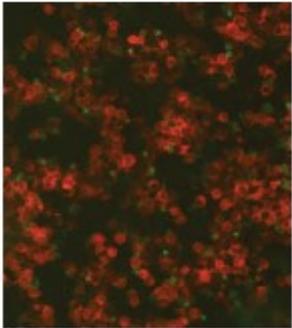
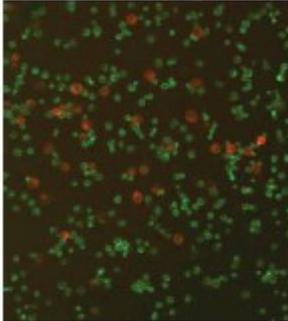
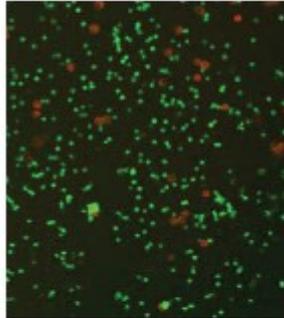
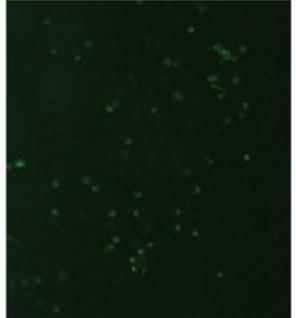
Mean value of 6 measurements

Sample	Ascites (ng/ml)	Plasma (ng/ml)	% HAMA Ascites compared to plasma
Screening 1	371	1488	25 %
Screening 2	340	1627	21 %
Before 3rd infusion	610	3335	18 %
Before 4th infusion	16941	19740	86 %
After 4th infusion	587 983	783 893	75 %

- Before 2nd cycle HAMA values in ascites lower than in blood
- After 3rd infusion blood and ascites HAMA values are nearly identical



Tumor cellcount, CD45 cellcount, CSC count

Screening 1	Screening 2	Before 3rd	Before 4th	After 4th
				
EpCAM: 12623	EpCAM: 21545	EpCAM: 7760	EpCAM: 3259	EpCAM: 14
CD45: 11483	CD45: 5141	CD45: 20672	CD45: 7045	CD45: 4369
EpCAM : CD45 1 : 0,9	EpCAM : CD45 1 : 0,2	EpCAM : CD45 1 : 2,7	EpCAM : CD45 1 : 2,2	EpCAM : CD45 1 : 312,1
CD133: 1766	CD133: 386	CD133: 859	CD133: 150	CD133: 0

Catumaxomab: Wer sollte? / Wer sollte eher nicht therapiert werden?

THERAPIE	EHER NICHT
Therapierefraktärer und symptomatischer maligner Aszites	Sehr kurze Lebenserwartung (präfinal)
EpCAM pos. Tumor	Stark reduzierter AZ
Zustand erlaubt prinzipiell weitere symptomatische bzw. andere (spätere) medikamentöse Therapie	Ileus, symptomatischer Subileus
	Akute (latente) Infektion

Keine alleinigen Entscheidungskriterien

Alter
Laborparameter
Tumorbefallmuster

©Sehouli 2010

Schlussfolgerungen

- 1) Catumaxomab lässt sich sehr gut in das multimodale Therapiemanagement fortgeschrittener gynäkologischer Malignome etablieren
- 2) Die Catumaxomab-Gabe erscheint weder das Ansprechen auf folgende Systemtherapien noch die operative Morbidität negativ zu beeinflussen.
- 3) Intensivierung der Fortbildungsaktivitäten auf dem Gebiet des Azites
- 4) Aufruf zur Teilnahme an klinische Studien: CASIMAS, SECIMAS (Tel. 030-450564404)