

Jolanta Lubin, Janina Markowska

Klinika Onkologii, Oddział Ginekologii w Poznaniu

Leczenie nawracającego wodobrzusza w chorobie nowotworowej przeciwciałem katumaksomab

The treatment of recurrence ascites with antibody catumaxomab in neoplasma

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jolanta Lubin
Klinika Onkologii
Oddział Ginekologii
ul. Szamarzewskiego 82/84
60-569 Poznań
e-mail: jola.lubin@gmail.com

STRESZCZENIE

Wodobrzusze jest objawem często towarzyszącym chorobom nowotworowym: ponad 70% raków jajnika jest rozpoznawanych w zaawansowanych stadiach choroby i u około 35–60% kobiet chorych na raka jajnika wodobrzusze jest pierwszym objawem choroby. Jest to niekorzystny czynnik rokowniczy. Obiecującą opcją terapeutyczną dla pacjentów leczonych paliatywnie z powodu choroby nowotworowej z wodobrzuszem, EpCAM-pozytywnych, u których standardowa terapia nie jest już dostępna lub nie jest możliwa, wydaje się dootrzewnowe stosowanie przeciwciała monoklonalnego katumaksomab (Removab). W artykule opisano przypadek pacjentki, u której zastosowano przeciwciało.

Słowa kluczowe: choroba nowotworowa, rak jajnika, wodobrzusze, katumaksomab (Removab)

ABSTRACT

Ascites is a symptom that often accompanies cancer: more than 70% of ovarian cancers are diagnosed in advanced stages of the disease and in about 35–60% of women with ovarian cancer, ascites was the first symptom of the disease. Ascites is an adverse prognostic factor. Intraperitoneal application of monoclonal antibody catumaxomab (Removab) appears to be a promising therapeutic option for palliative care patients with ascites, in which standard therapy is no longer available, is not possible and in those who are EpCAM-positive (EpCAM Epithelial Cell Adhesion Molecule). The article describes the case of a patient in whom antibody treatment was applied.

Key words: neoplasma, ovarian cancer, ascites, catumaxomab (Removab)

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2013, tom 9, nr 4, 139–142
Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 4: 139–142

Wstęp

Ponad 70% raków jajnika jest rozpoznawanych w zaawansowanych stadiach choroby, ze względu na brak objawów klinicznych nasuwających podejrzenie raka we wczesnym okresie choroby [1]. Wyniki badań ankietowych Goffa i wsp. [2] przeprowadzonych na 1725 kobietach wykazały jednak, że 95% z nich miało objawy kliniczne przed rozpoznaniem raka, zlokalizowane głównie w jamie brzusznej. Jednym z takich objawów, występującym u około 35–60% kobiet chorych na raka jajnika, jest wodobrzusze, które ułatwia krążenie

zawartych w nim komórek raka w jamie brzusznej, ich osiedlanie się na powierzchni otrzewnej, w przeponie, sieci większej i jelitach, tworzenie ukrytych wszczepów i następnie ognisk przerzutowych, co przyczynia się do progresji choroby [3–5].

Gromadzenie się patologicznego płynu wysiękowego w jamie otrzewnej u chorych na raka jajnika nie zostało w pełni wyjaśnione. Uważa się, że powstaje na skutek zaburzeń przepływu chłonki poprzez nacieczenie nowotworowe naczyń i węzłów chłonnych oraz zwiększoną przepuszczalność mikrokrążenia guza. Wzrost wodobrzusza jest zależny od czynnika wzrostu śródbłonna

naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), działającego proangiogenicznie i zwiększającego przepuszczalność naczyń; ten mechanizm jest uzależniony od obniżenia stężenia kłaudyny 5, odpowiadającej za ścisłe połączenia międzykomórkowe [6]. Ponadto VEGF indukuje aktywność metaloproteinaz (zwłaszcza MMP-2), zwiększając migrację i inwazyjność komórek raka, co doprowadza do wszczepów w otrzewnej ściennej i na narządach jamy brzusznej, przyczyniając się do dalszego wzrostu wodobrzusza [7]. Według badań Stadimanna i wsp. [8] produkcja VEGF odpowiedzialnego za powstawanie wodobrzusza jest spowodowana aktywacją komórek mezotelium otrzewnej IL-1 β u chorych na raka jajnika.

Wodobrzusze jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym — przeżycia 5-letnie u kobiet w III/IV stopniu zaawansowania bez wodobrzusza wynoszą 45%, a tylko 5% kobiet z takim samym zaawansowaniem raka i obecnością wodobrzusza przeżywa 5 lat [9]. Obecność krążących w płynie puchlinowym komórek raka wiąże się zwykle z opornością na stosowane dożylnie cytostatyki. Częstość występowania wodobrzusza z komórkami EpCAM-pozytywnymi (EpCAM, *epithelial cell adhesion molecule*) wynosi około 90% wśród pacjentów z nowotworami pochodzącymi z przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego [10, 11]. Guzy EpCAM-pozytywne wiążą się z gorszym rokowaniem niż ich negatywne odpowiedniki, zwłaszcza w trójnegatywnych rakach piersi [12, 13].

Obiecującą opcją terapeutyczną wydaje się dootrzewnowe stosowanie przeciwciała monoklonalnego katumaksomab (Removab). Jest to hybrydowe, szczurzo-mysie przeciwciało mające 3 następujące miejsca indukowania odporności immunologicznej:

- antygen cząsteczki adhezyjnej komórek nabłonkowych EpCAM, który ulega nadekspresji w większości nowotworów złośliwych;
- antygen CD3 na dojrzałych limfocytach T;
- receptory pomocniczych komórek odpornościowych — poprzez wiązanie się z regionem Fc katumaksomabu.

Katumaksomab poprzez wiązanie z tymi 3 miejscami powoduje kompleksową odpowiedź immunologiczną, co prowadzi do zniszczenia komórek nowotworowych [14, 15]. To przeciwciało ma 2 swoiste uchwyty skierowane na EpCAM (poprzez mysie IgG2a) i CD3 (poprzez szczurze IgG2b); fragmentem Fc (poprzez Fc γ RI, Fc γ RIIa i Fc γ RIII) angażuje komórki (neutrofile, komórki NK, makrofagi, monocyty i komórki dendrytyczne) w terapii wodobrzusza u pacjentów EpCAM-pozytywnych [16]. W badaniu klinicznym II/III fazy udowodniono, że odpowiedź humoralna na katumaksomab koreluje z przeżyciem wolnym od nakłuć, czasem do kolejnej punkcji i całkowitym czasem przeżycia [17].

Opis przypadku

U 52-letniej pacjentki zdiagnozowano raka jajnika w stopniu zaawansowania III C według *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). Pierwszym objawem chorobowym, z jakim pacjentka zgłosiła się do szpitala, było powiększenie obwodu brzucha. W badaniu USG przezpochwowym przeprowadzonym we wrześniu 2008 roku stwierdzono obustronne guzy przydatków o średnicy około 5,5 cm oraz dużą ilość płynu w jamie brzusznej i miednicy mniejszej. Stężenie surowicze antygenu CA125 wynosiło 2296,7 j./ml. W trakcie zabiegu operacyjnego, który wykonano 18.09.2008 roku, wycięto obustronnie przydatki oraz sieć większą, założono cewnik do chemioterapii dootrzewnowej, ewakuowano około 3000 ml płynu z jamy brzusznej, nie usunięto macicy z powodu nacieku nowotworowego między pęcherzem moczowym a macicą (wykonano także plastykę przepukliny kresy białej). Histologicznie zdiagnozowano *Adenocarcinoma serosum ovariogenes* G3. Od września 2008 roku do stycznia 2009 roku chora otrzymywała chemioterapię pierwszej linii według schematu paklitaksel dożylnie i cisplatyna dootrzewnowo. Pacjentka zakończyła leczenie z całkowitą remisją choroby nowotworowej (stężenie antygenu CA125: 4,6 j./ml). Po około 12 miesiącach od zakończenia leczenia stwierdzono wznowę choroby nowotworowej: w jamie brzusznej zdiagnozowano znaczną ilość płynu — w trakcie paracentezy ewakuowano około 1500 ml płynu (stężenie antygenu CA125: 192 j./ml). Nie stwierdzono zmian guzowatych w obrębie jamy brzusznej w badaniach obrazowych. Pacjentka otrzymała chemioterapię drugiej linii: paklitaksel i karboplatynę. Po leczeniu uzyskano powtórnie całkowitą remisję choroby nowotworowej (stężenie antygenu CA125: 2,8 j./ml). Po około 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii u pacjentki ponownie pojawił się w jamie brzusznej płyn w znacznej ilości, a stężenie antygenu CA125 wynosiło 1232,7 j./ml. W chemioterapii trzeciej linii zastosowano liposomalną doksorubicynę. W trakcie leczenia pacjentka wymagała jednorazowej punkcji jamy brzusznej, ewakuowano wówczas 1600 ml płynu. W trakcie leczenia cytostatykami po 5. podaniu stwierdzono progresję kliniczną i markerową choroby — w miednicy mniejszej poza płynem w jamie otrzewnej pojawiły się zmiany lite. Zastosowano chemioterapię czwartej linii według schematu gemcytabina i karboplatyna. W trakcie leczenia, z uwagi na powikłania hematologiczne (neutropenia, anemia), zmniejszono dawkę należną leków i zastosowano pegfilgrastim. Po zakończonym leczeniu pacjentka uzyskała częściową odpowiedź na terapię. Po 3 miesiącach, z powodu progresji choroby nowotworowej, pacjentka była 2-krotnie hospitalizowana w odstępach 14-dniowych celem paracentezy; ewakuowano wówczas średnio po około

4800 ml płynu z jamy otrzewnej i włączono piątą linię chemioterapii — topotekan. Oporność na leczenie spowodowała zmianę schematu leczenia: w szóstej linii zastosowano etopozyd. Pacjentka nadal średnio co 14 dni miała wykonywane punkcje jamy brzusznej z powodu wodobrzusza (ewakuowano średnio ok. 6000–7000 ml płynu). Dalsza progresja choroby spowodowała kolejną zmianę sposobu leczenia — podano paklitaksel, co nieco spowolniło narastanie wodobrzusza: wydłużył się czas między kolejnymi punkcjami (do ok. 21 dni) i zmniejszyła się ilość ewakuowanego płynu (do ok. 4000 ml). Po 12 cotygodniowych podaniach cytostatyku ponownie zaobserwowano szybką progresję raka jajnika, a chora wymagała coraz częstszych punkcji jamy otrzewnej. Od października 2012 roku do stycznia 2013 roku wykonywano średnio co 14 dni punkcje jamy brzusznej, podczas których upuszczano około 6000–7000 ml płynu. W międzyczasie wykonano oznaczenie EpCAM w guzie jajnika i płynie z jamy otrzewnej — stwierdzono brak ekspresji białka w litej masie guza oraz ekspresję w grupach komórek na powierzchni zmiany. Zdecydowano o podaniu katumaksomabu w 4 rosnących dawkach: I dawka — 10 μg po uprzedniej punkcji jamy otrzewnej (4200 ml), II dawka — po 3 dniach 20 μg po uprzedniej punkcji jamy otrzewnej (4100 ml), III dawka — po 6 dniach 50 μg (pacjentka wymagała laparoskopowego wszczepienia cewnika do jamy otrzewnej celem podania katumaksomabu, ponieważ nie było możliwości podania leku za pomocą wenflonu), IV dawka — po 2 dniach 150 μg . Po podaniu drugiej dawki u chorej wystąpiły pierwsze objawy cytokinowej reakcji zapalnej po podaniu katumaksomabu (dreszcze, zaczerwienienie, świąd i ucieplenie skóry w okolicy infuzji leku), dobrze kontrolowane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (ryc. 1 i 2). Kolejna hospitalizacja związana z paracentezą była po 46 dniach, ewakuowano wówczas 3100 ml płynu z jamy brzusznej. Po kolejnych 10 dniach pacjentka ponownie została przyjęta celem paracentezy i ewakuowano 5000 ml. Chora zmarła po 2 tygodniach od ostatniej hospitalizacji.

Omówienie wyników i dyskusja

Niskie odsetki 5-letnich przeżyć u kobiet z obecnością wodobrzusza są spowodowane nie tylko ułatwieniem rozsiewu raka poprzez krążenie zawartych komórek nowotworowych w płynie, ale także poprzez antyapoptotyczne działanie zawartych w nim cytokin [18]. Poza tym odbarczanie uciążliwego wodobrzusza obniża stężenie białka w surowicy krwi i elektrolitów, a obecność w nim komórek raka stanowi trudny do penetracji cel dla cytostatyków podawanych drogą dożylną.

W badaniach Burgersa i wsp. [19] u 22 na 23 pacjentki z nawracającym wodobrzuszem w przebiegu opornego



Rycina 1. Reakcja skórna cytokinowa po podaniu katumaksomabu na przednio-bocznej ścianie brzucha



Rycina 2. Reakcja skórna cytokinowa po podaniu katumaksomabu na tylnej ścianie brzucha

na leczenie raka stwierdzono znamienne statystycznie wydłużenie czasu między paracentezami (do 37 dni). W badaniach Heissa i wsp. [15] również uległ wydłużeniu czas między nakłuciami odbarczającymi wodobrzusze — z 11 dni w grupie kontrolnej do 46 dni w grupie leczzonej. U opisywanej pacjentki czas ten także znacznie się wydłużył (do 32 dni) i poprawił się komfort jej życia. Istotny jest fakt poprawy czasu przeżycia pacjentek, a znamienne różnice w całkowitym przeżyciu (OS, *overall survival*) zaobserwowano u chorych na raka żołądka [20].

Mając na uwadze leczenie paliatywne pacjentów z chorobą nowotworową, ważnym aspektem jest jakość życia. Wimberger i wsp. [20] potwierdzili przy użyciu kwestionariuszy jakości życia opóźnienie pogorszenia jakości życia w grupie pacjentów leczonych katumaksomabem w porównaniu z grupą pacjentów z wodobrzuszem.

Objawy uboczne towarzyszące podaniu katumaksomabu związane z uwalnianiem cytokin to głównie podwyższenie ciepłoty ciała, nudności i wymioty [19]. Opisywana pacjentka nie zgłaszała takich dolegliwości w znacznym nasileniu i nie było to powodem do przerwania terapii. Nie zaobserwowano również innych objawów ubocznych, takich jak bóle brzucha, ostre infekcje czy zaburzenia funkcji nerek. Pacjentka miała obrzęk podudzi ze zmianami skórnymi przedstawionymi na rycinach 1 i 2. Było to spowodowane głównie uwalnianiem cytokin po podaniu katumaksomabu, ale także zmianami nowotworowymi w układzie chłonnym toczącymi się w jamie brzusznej. Matte i wsp. [18] stwierdzili podwyższone stężenie wielu cytokin w płynie puchlinowym (angiopoetyny 2, TIMP-2, UPAR, IL-6, IL-6R i IL-8). Natomiast stężenie osteoprotegeryny (OPG), interleukiny 10 (IL-10) i leptyny w płynie puchlinowym korelowało z krótszym czasem do progresji.

Być może leczenie immunologiczne katumaksomabem powinno być zastosowane we wcześniejszym etapie choroby. Pozwoliłoby to zniszczyć komórki raka w płynie puchlinowym i zapobiegłoby rozwojowi implantów i przerzutów skracających życie pacjentki.

Od wielu lat trwają badania nad opracowaniem nowych leków do zastosowania w terapii wodobrzusza u pacjentów onkologicznych. Jednym z takich leków jest batimastat (BB-94) — inhibitor metaloproteiny będący inhibitorem angiogenezy, który pomimo badań klinicznych III fazy nie znalazł szerszego zastosowania w leczeniu z powodu powikłań, jakie występowały po podaniach dootrzewnowych [20]. U chorych z nowotworami przewodu pokarmowego (przełyk, żołądek, trzustka, pęcherzyk żółciowy, wątroba, jelito grube) ze współistniejącym wodobrzuszem obecnie jest prowadzone badanie kliniczne II fazy z bewacizumabem — rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym blokującym wiązanie VEGF do jego receptorów [21].

Poszukiwanie nowych leków do zastosowania w terapii wodobrzusza jest ważnym wyzwaniem dla onkologów. Opracowywanie nowych rozwiązań terapeutycznych jest niewątpliwie konieczne w postępowaniu paliatywnym, zwłaszcza że chorzy onkologiczni żyją obecnie coraz dłużej.

Piśmiennictwo

1. Mining L., Colombo N. Early stage epithelial ovarian cancers. W: Ayhan A., Reed M.N., Gultekin M., Dursun P. (red.). Textbook of Gynaecological Oncology 2012; 69: 429–431.
2. Goff B.A., Mandel L., Muntz H.G., Melancon C.H. Ovarian carcinoma diagnosis. Cancer 2000; 89: 2068–2075.
3. Ayhan A., Gultekin M., Celik N.Y. i wsp. Occult metastasis in early ovarian cancers: risk factors and associated prognosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; 196: 81.e1–6.
4. Seidman J.D., Yemelyanova A.V., Khedmati F. i wsp. Prognostic factors for stage I ovarian carcinoma. Int. J. Gynecol. Pathol. 2010; 29: 1–7.
5. Goff B. Symptoms associated with ovarian cancer. Clin. Obstet. Gynecol. 2012; 55: 36–42.
6. Herr D., Sallman A., Bekes I. i wsp. VEGF induces ascites in ovarian cancer patients via increasing peritoneal permeability by down-regulation of Claudin 5. Gynecol. Oncol. 2012; 127: 210–216.
7. Yabushita H., Shimazu M., Noguchi M. i wsp. Vascular endothelial growth factor activating matrix metalloproteinase in ascitic fluid during peritoneal dissemination of ovarian cancer. Oncol. Rep. 2003; 10: 89–95.
8. Stadmann S., Amberger A., Polheimer J. i wsp. Ovarian carcinoma cells and IL-1beta-activated human peritoneal mesothelial cells are possible sources of vascular endothelial growth factor in inflammatory and malignant peritoneal effusions. Gynecol. Oncol. 2005; 97: 784–789.
9. Puls L.E., Duniho T., Hunter J.E. i wsp. The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer. Gynecol. Oncol. 1996; 61: 109–112.
10. Went P.T., Lugli A., Meier S. i wsp. Frequent EpCAM protein expression in human carcinomas. Hum. Pathol. 2004; 35: 122–128.
11. Spizzo G., Fong D., Wurm M. i wsp. EpCAM expression in primary tumour tissues and metastases: an immunohistochemical analysis. J. Clin. Pathol. 2011; 64: 415–420.
12. Schmidt M., Hasenclever D., Schaeffer M. i wsp. Prognostic effect of epithelial cell adhesion molecule overexpression in untreated node-negative breast cancer. Clin. Cancer Res. 2008; 14: 5849–5855.
13. Gastl G., Spizzo G., Obrist P., Dünser M., Mikuz G. Ep-CAM overexpression in breast cancer as a predictor of survival. Lancet 2000; 356: 1981–1982.
14. Sebastian M., Kuemmel A., Schmidt M., Schmitt A. Catumaxomab: a bispecific trifunctional antibody. Drugs Today 2009; 45: 589–597.
15. Heiss M.M., Murawa P., Koralewski P. i wsp. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. Int. J. Cancer 2010; 127: 2209–2221.
16. Sebastian M. Review of CatmAb in the treatment of malignant ascites. Cancer Manag. Res. 2010; 2: 283–286.
17. Ott M.G., Marmé F., Moldenhauer G. i wsp. Humoral response to catumaxomab correlates with clinical outcome: Results of the pivotal phase II/III study in patients with malignant ascites. Int. J. Cancer 2012; 130: 2195–2203.
18. Matte J., Lane D., Laplante C. i wsp. Profiling of cytokines in human epithelial ovarian cancer ascites. Am. J. Cancer Res. 2012; 2: 566–580.
19. Burgers A., Wimberger P., Kümper C. i wsp. Effective relief of malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer by a trifunctional anti-EpCAM x anti-CD3 antibody: a phase I/II study. Clin. Cancer Res. 2007; 13: 3899–3905.
20. Wimberger P., Gilet H., Gonschior A.K. i wsp. Deterioration in quality of life (QoL) in patients with malignant ascites: results from a phase II/III study comparing paracentesis plus catumaxomab with paracentesis alone. Ann. Oncol. 2012; 23: 1979–1985.
21. Rothenberg M.L., Nelson A.R., Hande K.R. New drug on the horizon: Matrix Metalloproteinase Inhibitors. Stem Cells 1999; 17: 237–240.
22. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01200121>.