

Neue Aspekte in der Therapie des Ovarialkarzinoms

Obergurgel, 01.02. – 06.02.2009

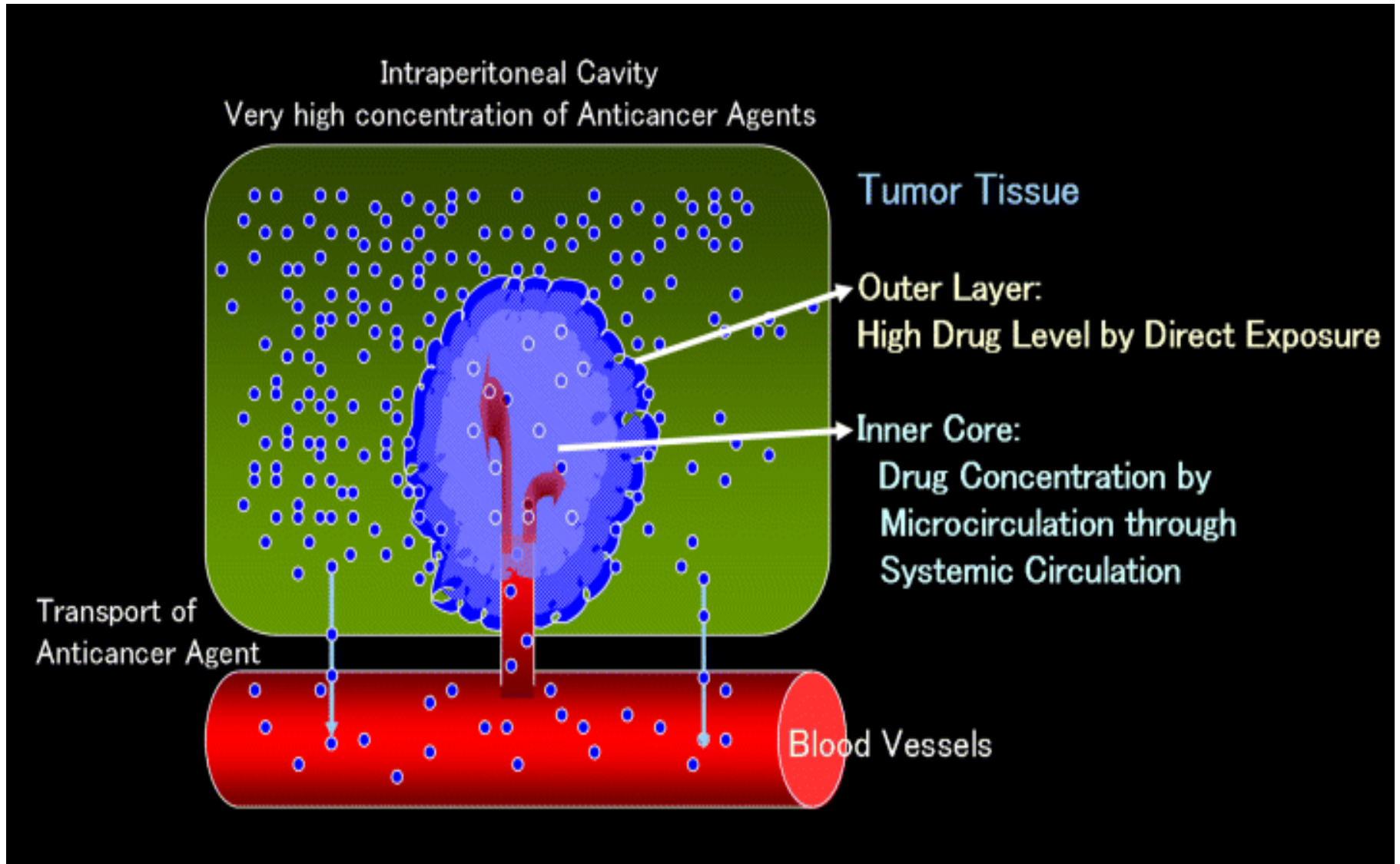
Alexander Reinthaller

Abteilung für Allgemeine Gynäkologie &
Gynäkologische Onkologie

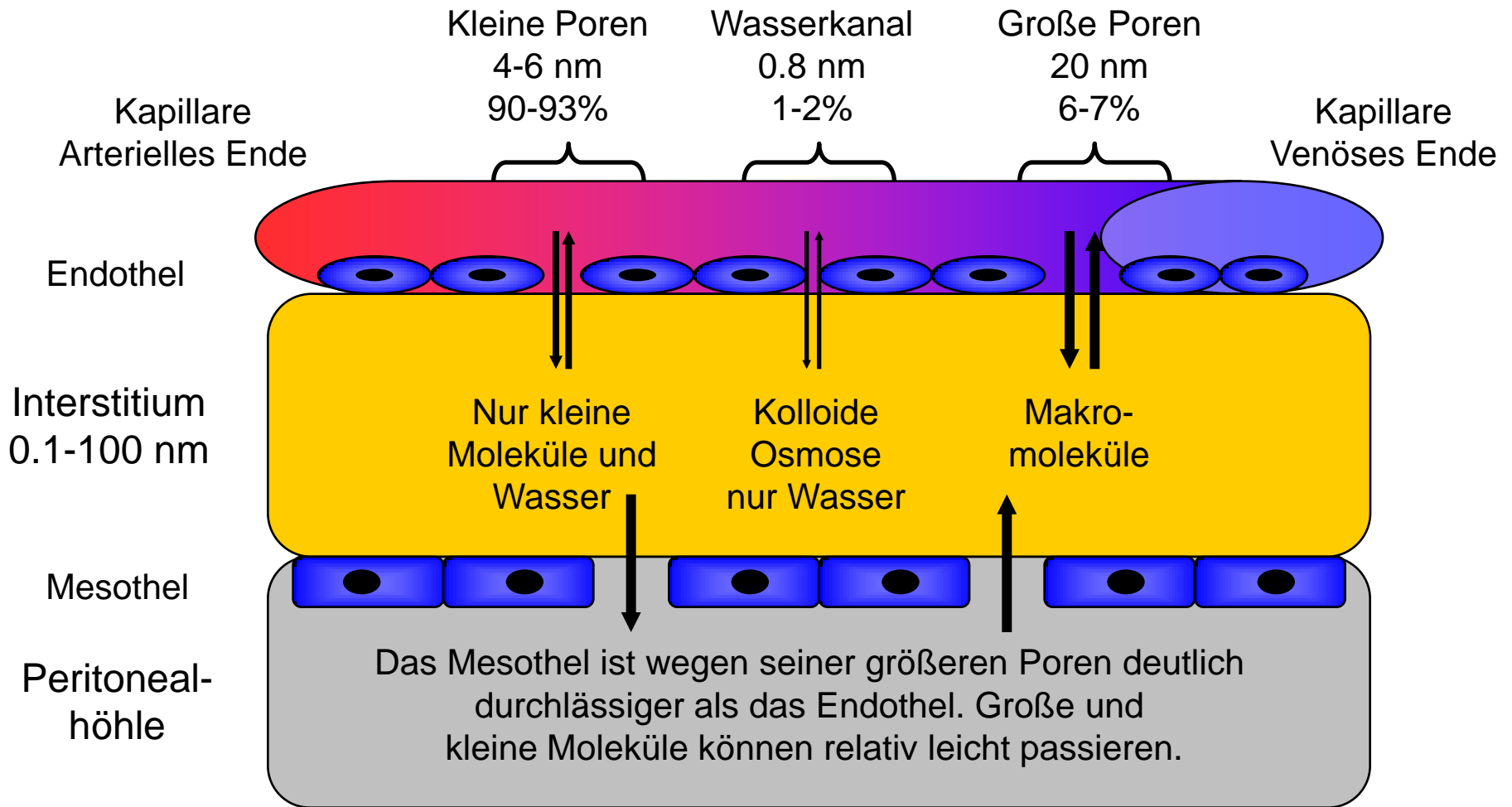
Universitätsklinik für Frauenheilkunde



IP-Chemotherapie- Grundlagen



IP-Chemotherapie-Grundlagen



IP-Chemotherapieschema

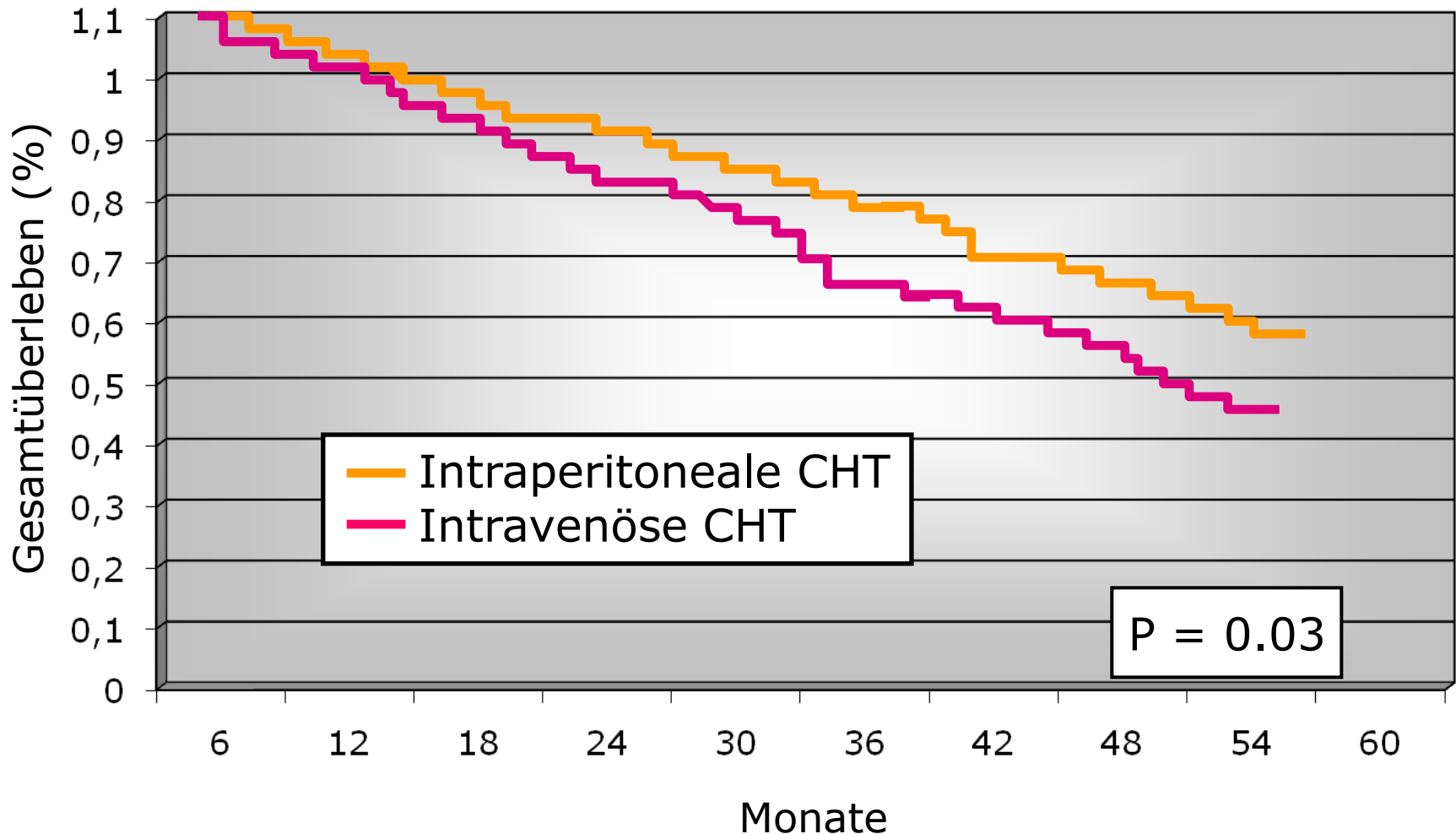


- **Tag 1:** Paclitaxel (**Taxol®**) 135 mg/m² über 24 h
- **Tag 2:** Cisplatin (**Platinol®**) 100 mg/m² intraperitoneal
- **Tag 8:** Paclitaxel (**Taxol®**) 60 mg/m² intraperitoneal

- **Tag 1:** Paclitaxel (**Taxol®**) 135 mg/m² über 24 h, Cisplatin (**Platinol®**) 75 mg/m² intraperitoneal

Armstrong D, N Engl J Med 2006, 354:34

IP vs. IV Chemotherapie Gesamtüberleben

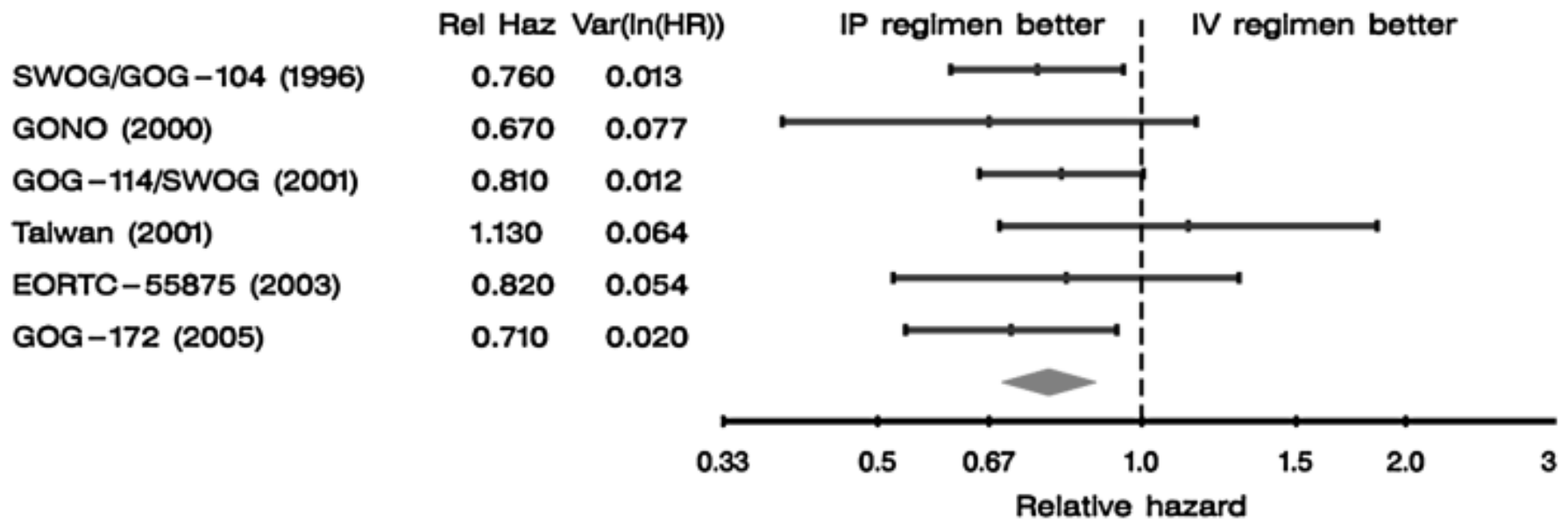


Armstrong D, N Engl J Med 2006, 354:34

Stellenwert der IP-Chemotherapie (Fujiwara, Int J Gynecol Cancer 2007, 17:1)



Treatment Hazard Ratios for Death
Intraperitoneal vs Intravenous Therapy



I^2 heterogeneity (5 d.f.) = 3.1, $p=0.68$

Hazard ratio is not reported for the GONO study but it is calculated from the available data reported.

Hazard ratio is not reported for the Greek study.



- Sicherer intraperitonealer Zugang
 - ▶ Implantation eines Port Systems
 - ▶ Entfernung des Port Systems nach der CHT
- Toxizität
 - ▶ Durch den IP-Zugang verursachte Komplikationen

Port-Systeme



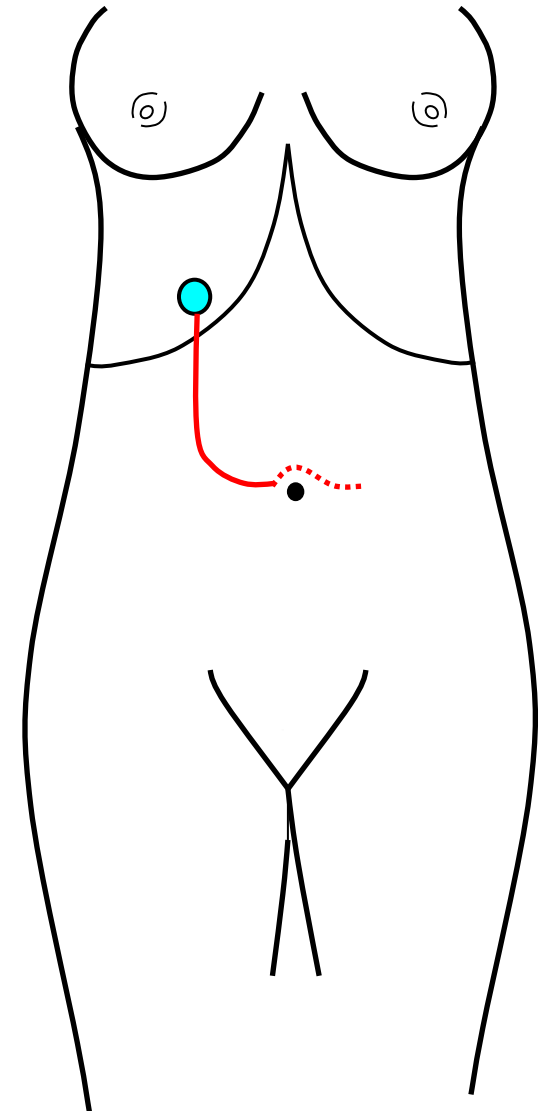
Titan Port, Fa. Bard
9.6 Fr. i.v. Silikonkatheter
Best.nr.: 0602210CE

X-Port, Fa. Bard
9.6 Fr. i.v. Silikonkatheter
Best.nr.: 0607525CE

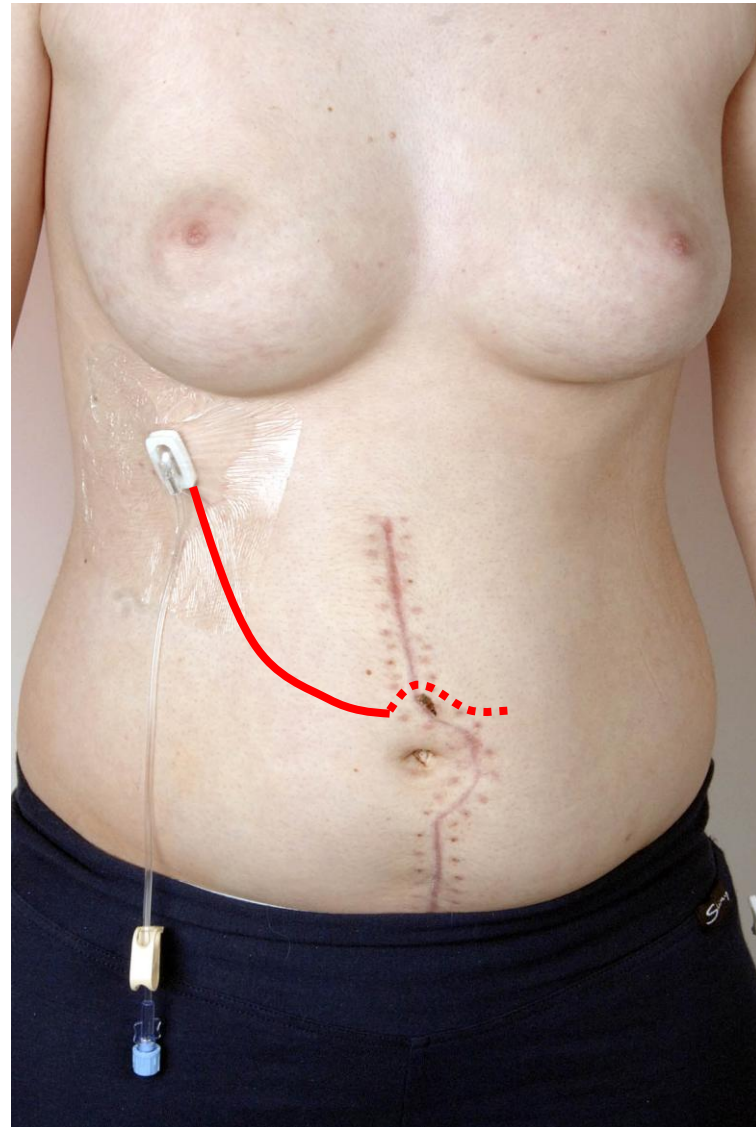
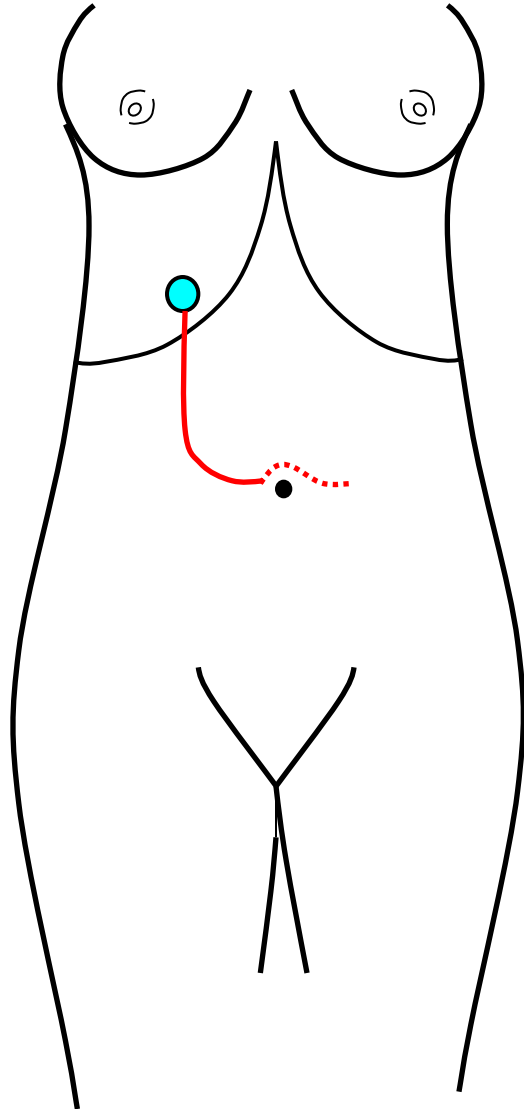
Portplatzierung



- Porttasche über dem unteren Rippenbogen
- Subkutane Tunnelierung bis paraumbilical
- Eingehen in die Bauchhöhle
- 10-15cm intraperitoneal
- Fixierung des Reservoirs
 - ▶ Nichtresorbierbares Nahtmaterial
- Anstechen, Funktionsüberprüfung, Heparinblock



Portplatzierung





- 33 Patientinnen – 162 geplante Zyklen
- 4 Patientinnen erhielten keine IP-CHT
- 110 vollständige Zyklen bei 29 Patientinnen (68%)
- 10 Patientinnen–vollständige CHT (35%)
- Bei 25 von 29 Patientinnen kam es zu 107 SAEs od. Grad 3/4 Toxizitäten
 - ▶ 3,7 SAEs od. Grad 3/4 Toxizitäten / Patient

Österreichischer Register intraperitoneale Chemotherapie (AGO 16 Studie)



Häufigste SAEs und Grad 3 und 4 Toxizitäten

Neutropenie	29
Anämie	17
Ileus	11
Subileus	9
Portkomplikationen	8
Thromboembolie	7
Fatigue	7
Scheidenstumpfdehiszenz	3



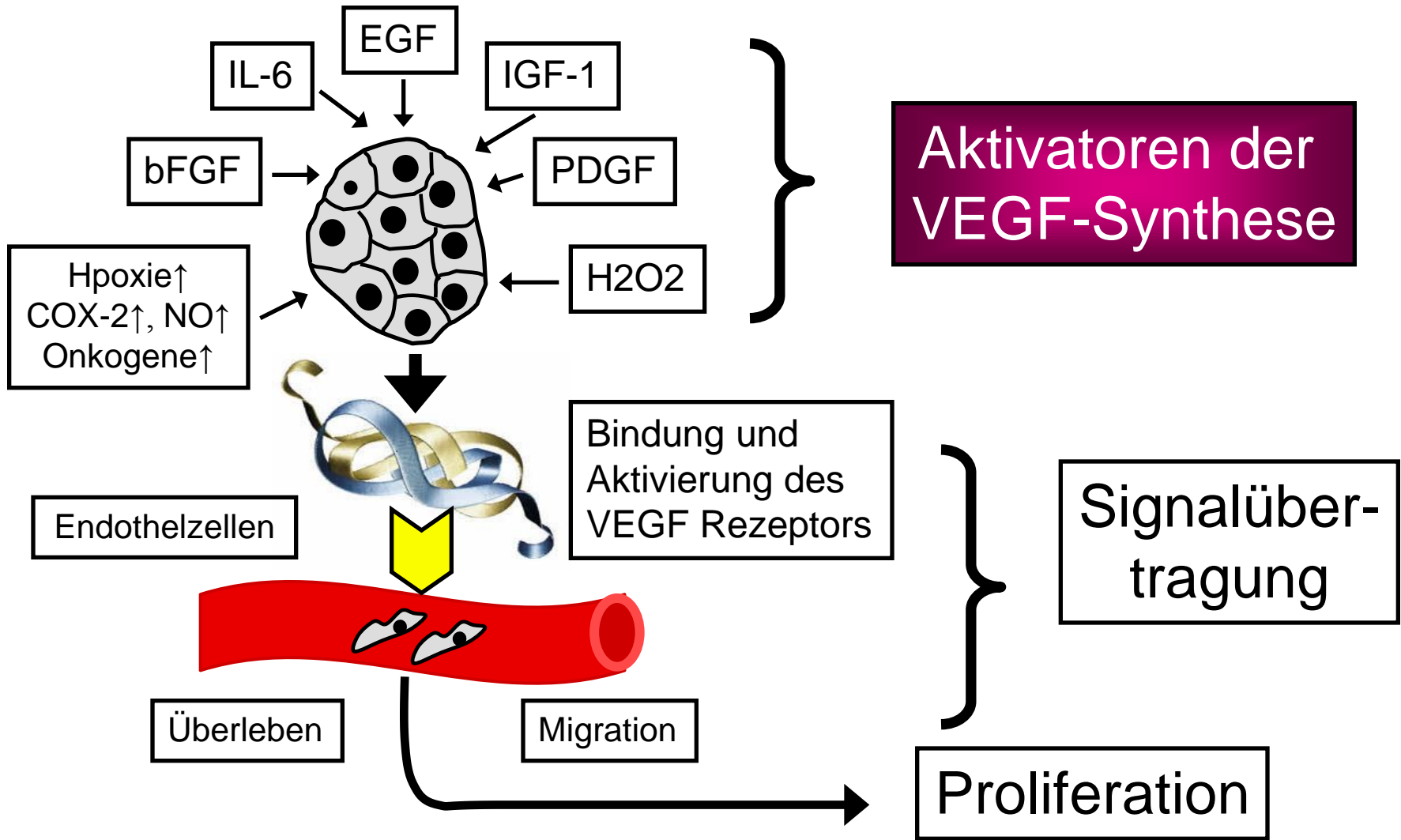
- Äquivalenz von Cisplatin und Carboplatin?
- Äquivalenz von Taxol und Taxotere ?
- Vergleich mit i.v. Carboplatin/Taxan ?
- Bestes Port-System
- Zeitpunkt der Portplatzierung
- Optimale Anzahl an CHT-Zyklen?
- Andere Chemotherapeutika?
- Einsatz bei anderen Tumorstadien?

Die VEGF-Familie und ihre Rezeptoren



- VEGF-A, -B, -C, -D, -E, PlGF-1, PlGF-2
- VEGFR-1, -2, -3
 - ▶ Tyrosinkinase
- Wichtig für das Tumorstadium
 - ▶ VEGF-A, VEGFR-1, -2

Angiogeneese und VEGF





- verhindert die Apoptose
- erhöht die Gefäßpermeabilität
- induziert Proliferation und Migration von Endothelzellen
- reguliert die Lymphangiogenese
- induziert Tumorzellproliferation
- **und ist somit lebenswichtig für Blutgefäße und Tumorzellen**



- Direkte Hemmung von VEGF-A durch Antikörper
 - ▶ Bevacizumab (Avastin®)
- Rezeptorblockade mittels Tyrosinkinasehemmern
 - ▶ Sorefanib (Nexavar®), Sunitinib (Sutent®)
- Abfangen von VEGF durch lösliche Rezeptoren (VEGF-TRAP)



- Monotherapie

- ▶ Burger et al., J Clin Oncol 23:457, 2005
 - ◆ Ansprechrates 17.7%
 - ◆ PFS 4.7 Monate
 - ◆ Keine GI Perforation
- ▶ Cannistra et al., J Clin Oncol 24:257, 2006
 - ◆ Ansprechrates 15%
 - ◆ Studienabbruch wegen 11% GI Perforationen



- 70 Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom
 - ▶ Ansprechrate 24%, Krankheitsstabilisierung 63%
 - ▶ Zeit bis zur Progression 7.2 Monate
 - ▶ Medianes Überleben 16.9 Monate
- Toxizität (Bevacizumab bezogen)
 - ▶ Hypertension, Proteinurie, 4x GI-Perforation, 1x GI Blutung, 3 Todesfälle

Garcia Alexander et al., J Clin Oncol 26:76, 2008

Phase II Studie - Bevacizumab + wöchentlichem Topotecan



- 22 Patientinnen mit platin-refraktärem Ovarialkarzinom
 - ▶ Ansprechrates 22.2%, Krankheitsstabilisierung 27.8%
 - ▶ Zeit bis zur Progression 7.2 Monate
 - ▶ Medianes Überleben 16.9 Monate
- Toxizität (Bevacizumab bezogen)
 - ▶ Hypertension, keine GI-Perforation

McGonigle et al., J Clin Oncol 26; 2008 (May 20 suppl; abstr. 5551)

Zusammenfassung - Bevacizumab



- Wirksam
- Hypertension, Proteinurie (selten Grad 3)
- GI-Perforation
 - ▶ Literaturangaben 0-11%
- Dzt. laufende Phase III Studien
 - ▶ Carboplatin/Paclitaxel +/- Bevacizumab

Wirkhypothese trifunktionaler Antikörper t-AK

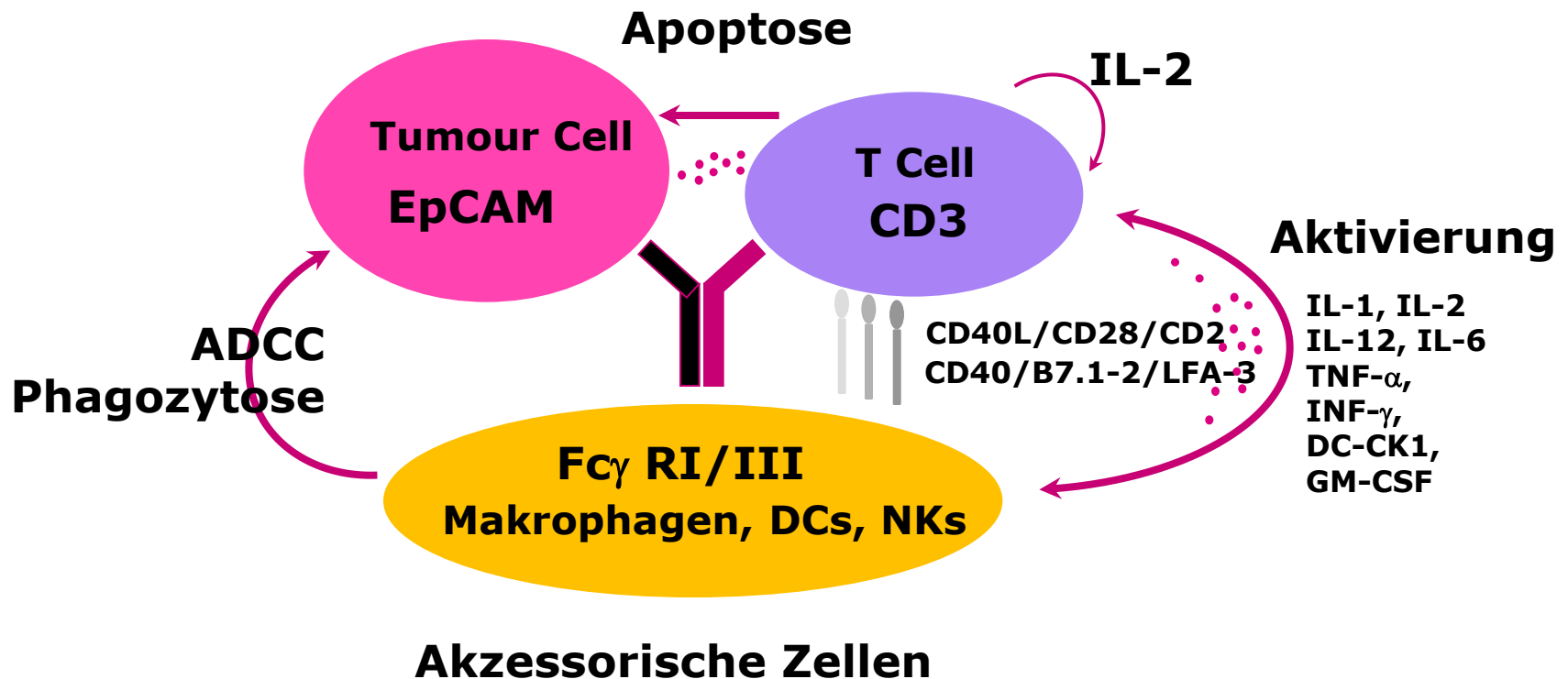


- Bindung an ein von der Tumorzelle exprimiertes spezifisches Antigen (EpCAM, HER2)
- Bindung an CD3 (Bestandteil des T-Zell-Rezeptor-Komplexes) und Aktivierung der T-Zelle
- Bindung an Fcγ-Rezeptoren von akzessorischen Zellen (Dendriten, Makrophagen) - Aktivierung

Trifunktionale Antikörper



Induktion einer verstärkten Immunantwort



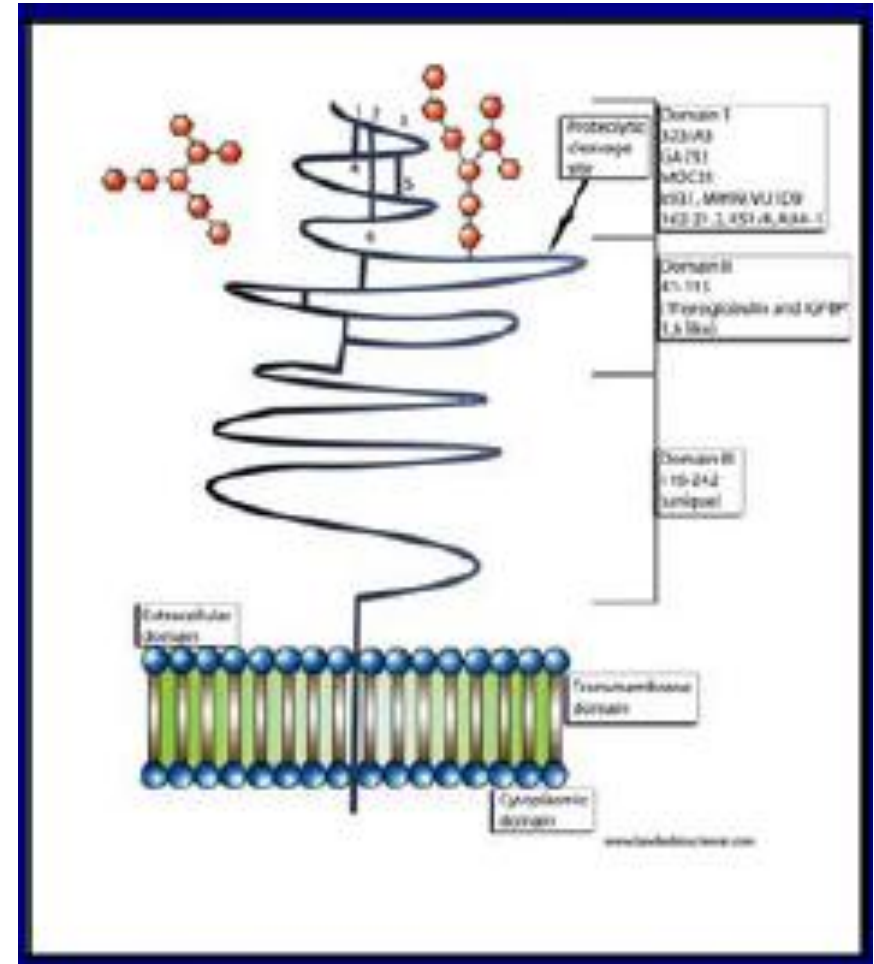
Ruf & Lindhofer, *Blood* 2001;98:2526-34

Riesenberg et al. *J Histochem Cytochem* 2001;49:911.

EpCAM



- **E**pithelial **C**ell
Adhesion **M**olecule
- ▶ Transmembranes
Glycoprotein
- ▶ MW 40.000

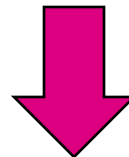


Armstrong & Eck. Cancer Biol Ther 2003;2:320-6

Rationale für EpCAM bezogene Therapie von malignem Ascites

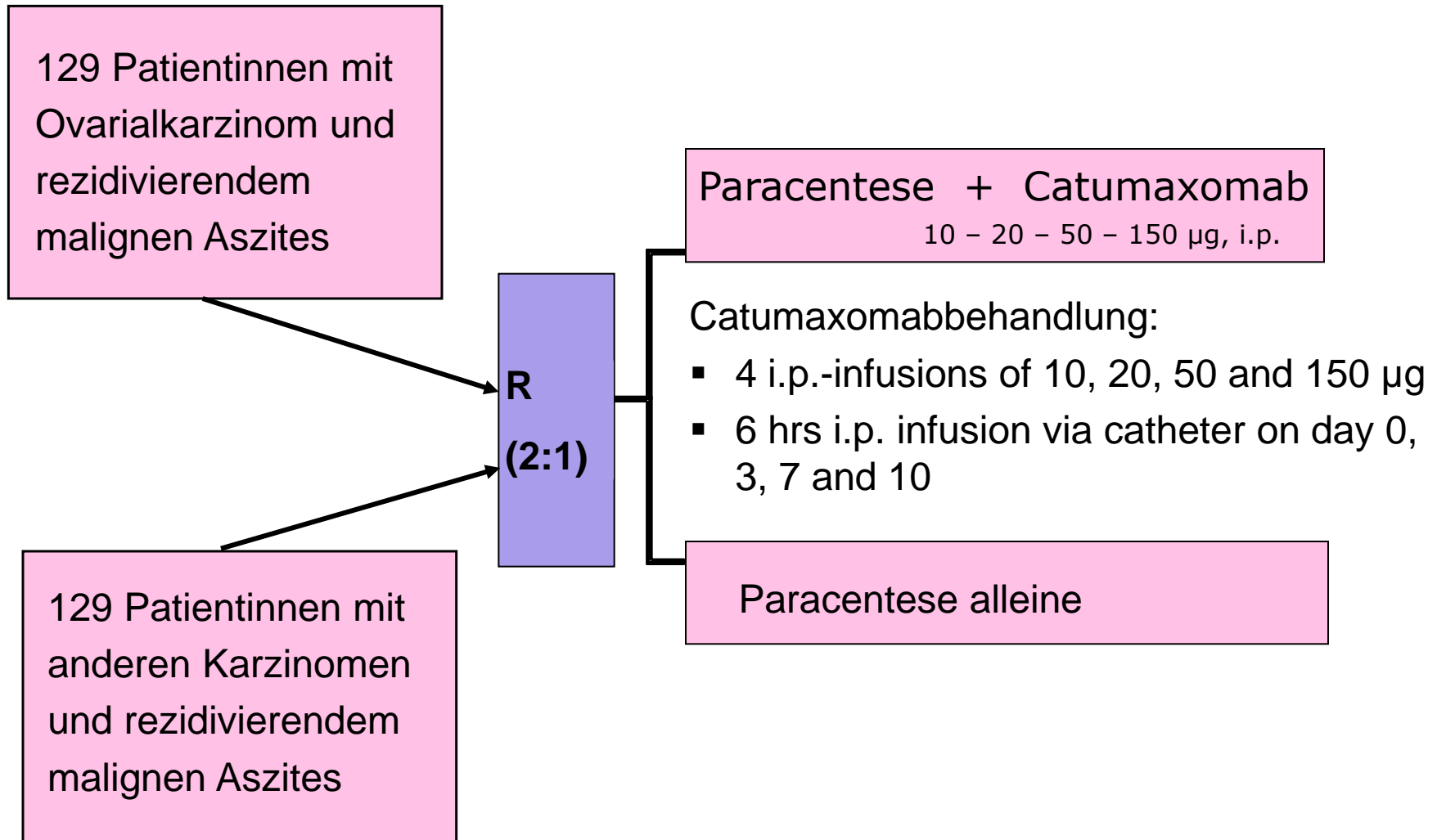


- EpCAM wird von fast allen ascites-produzierenden Tumoren exprimiert
- EpCAM wird von den meisten epithelialen Tumorzellen in malignen Ergüssen exprimiert
- Mesothelzellen exprimieren kein EpCAM



Intraperitoneal applizierte EpCAM spezifische Antikörper binden nur an epitheliale Tumorzellen und nicht an normales Gewebe

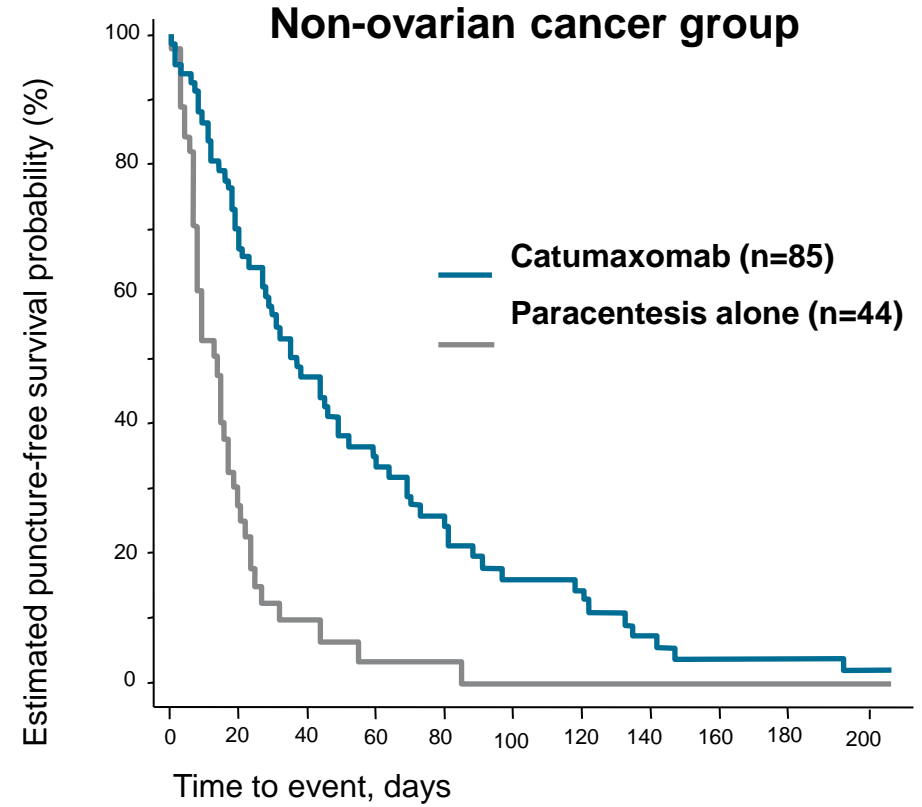
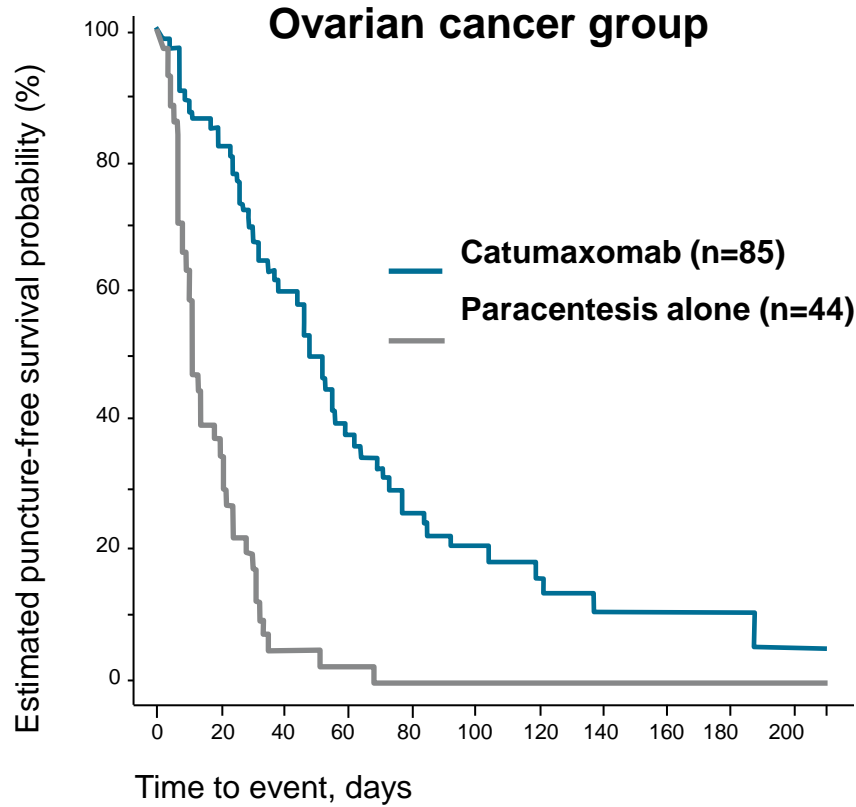
Studiendesign





- Primär
 - ▶ Punktionsfreies Überleben definiert als:
 - ◆ Zeit bis zur nächsten Punktion
 - ◆ Zeit bis zum Tod
- Sekundär
 - ▶ Gesamtüberleben
 - ▶ Zeit bis zur Tumorprogression
 - ▶ Toxizität
 - ▶ Aszites Symptome

Punktionsfreies Überleben





- Die meisten Patienten erhielten alle 4 Infusionen
 - ▶ 86% der Ovarialkarzinompatientinnen
 - ▶ 80.5% der nicht-Ovarialkarzinompatienten
- Die meisten AEs waren mild bis mäßiggradig ausgeprägt
- Die am häufigsten auftretenden AEs waren durch Zytokinaktivierung und damit durch den Wirkmechanismus von Catumaxomab bedingt und waren reversibel
 - ▶ Fieber, Exanthem, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Gliederschmerzen
- Keiner der Todesfälle wurde mit der Catumaxomabtherapie in Zusammenhang gebracht

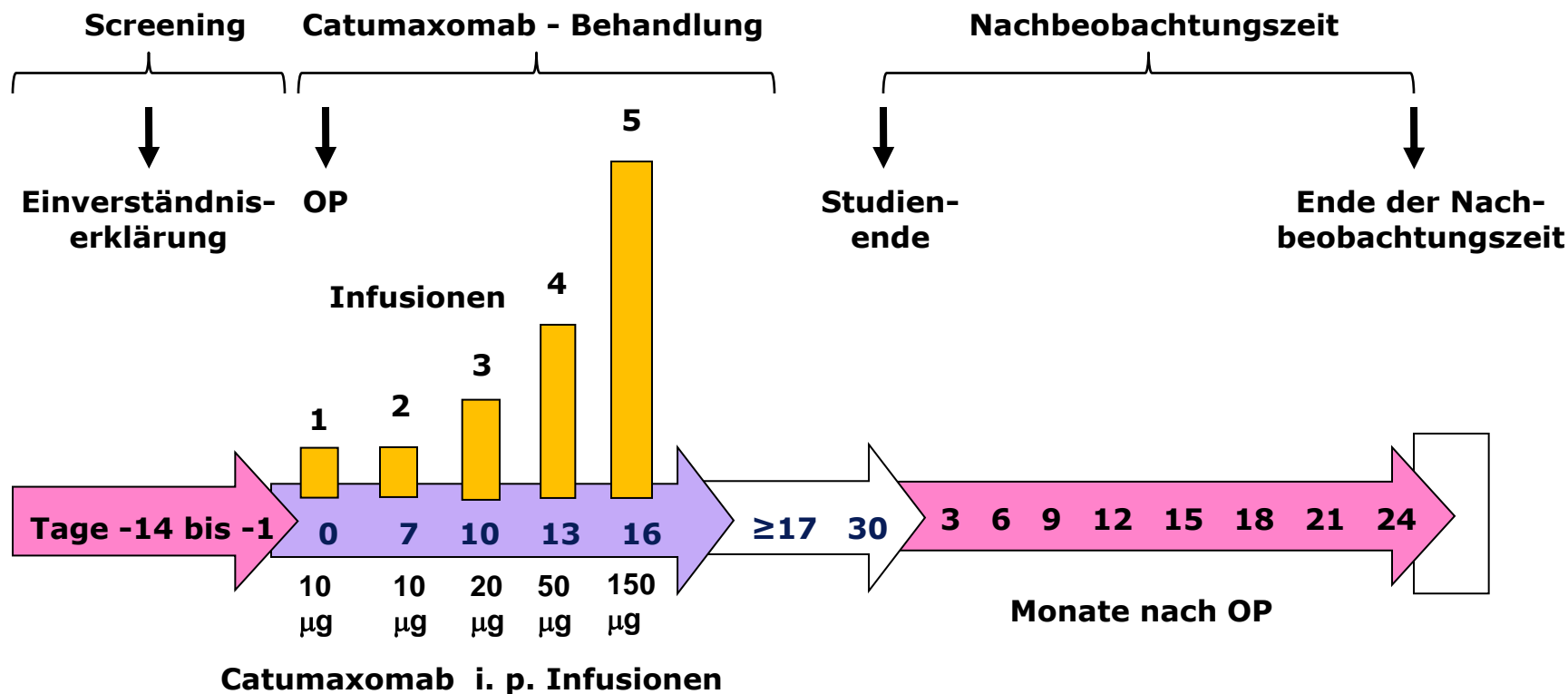



IP-CAT-OC-02

Catumaxomab

Multicenter, single-arm, phase II study of the trifunctional antibody catumaxomab (anti EpCAM x anti-CD3) administered intra- and postoperatively in patients with epithelial ovarian cancer

IP-CAT-OC-02 Studiendesign




 Catumaxomab Dosierung: 10 µg intraoperativ am Tag 0
 10, 20, 50 und 150 µg i.p. Infusion über 3h an den
 Tagen 7, 10, 13 und 16



- Zielgerichtete Therapien könnten die Effektivität der bisherigen Standardbehandlungen erhöhen
- Toxizitätsprofile erlauben möglicherweise Erhaltungstherapien auch zur Tumorstabilisierung
- Der Einsatz in der First-Line Therapie ist in klinischer Prüfung