

# Malign Asit Tedavisinde İntraperitoneal Catumaxomab Kullanımı: 4 Olgu

Esat Namal<sup>1</sup>, Özgül Pamukçu Cerciz<sup>2</sup>, Emel Gökmen<sup>3</sup>, Burcu Kurt<sup>4</sup>, Yağız Meriç Altun<sup>5</sup>

## ÖZET:

Malign asit tedavisinde intraperitoneal catumaxomab kullanımı: 4 olgu

**Amaç:** Malign asit tedavisinde catumaxomab tedavisinin etkinliğinin gösterilmesi

**Olgular:** Malign asit nedeniyle haftada 1 ve daha sık paracentez ihtiyacı olup catumaxomab tedavisi planlanan mide kanserli 4 olguda terapötik paracentezi takiben intraperitoneal port kateteri yoluyla 0., 3., 7. ve 10. günlerde catumaxomab uygulandı. Tedavi sonrası ve öncesi paracentez ihtiyaçları karşılaştırılan hastaların herbirinde bu sıklığın azaldığı görüldü.

**Sonuç:** Malign asiti olan hastaların tedavisinde catumaxomab iyi bir seçenek olabilmektedir ve özellikle bu hastaların yaşam kalitelerinin artırılması için göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Catumaxomab, malign asit, palyatif kemoterapi

## ABSTRACT:

Intraperitoneal catumaxomab for the treatment of malignant ascites: 4 cases

**Objective:** To evaluate the efficacy of catumaxomab treatment for malignant ascites.

**Cases:** Four patients with malignant ascites who required paracentesis once or more a week and were considered for catumaxomab treatment, received catumaxomab following the therapeutical paracentesis, via intraperitoneal port catheter on the day 0., 3., 7. and 10. The frequency of paracentesis need and before and after the treatment were compared and it was found that this frequency was decreased in each of the patients.

**Conclusion:** Catumaxomab therapy can be a good choice of treatment for the patients who suffer from malignant ascites and must be considered to improve particularly these patients' quality of lives.

**Keywords:** Catumaxomab, malignant ascites, palliative care

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;51(2):156-60



<sup>1</sup>Bilim Üniversitesi, Florence Nightingale Hastanesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

<sup>2</sup>Şişli Etfal Hamidiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul - Türkiye

<sup>3</sup>Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul - Türkiye

<sup>4</sup>Bilim Üniversitesi, Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

<sup>5</sup>İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yaşama Adresi / Address reprint requests to: Özgül Pamukçu Cerciz, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail: pamgul@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 1 Ocak 2016 / January 1, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance: 14 Haziran 2016 / June 14, 2016

## GİRİŞ

Malign asit peritondaki malign hücre infiltrasyonu sonucu lenfatik damarların obstrüksiyonu veya peritoneal permeabilite artışı nedeni ile oluşmaktadır (1). Bu hastaların üçte ikisinde peritoneal karsinomatozis mevcuttur. Malign asit ile ilişkili en sık abdominopelvik kanserler over, pankreas, kolon ve endometriyum kanserleridir (2). Hastaların %75'inde abdominal organlardan köken alan adenokarsinom mevcuttur. En sık ekstra- abdominal maligniteler ise lenfoma, akciğer ve meme kanserleridir. Malign asit ileri evre kanserler için kötü prognostik bir belirteç-

tir. Malign asit, serum asit-albümin gradyenti (SAAG) 1.1gr/dL'nin altında veya asitteki total protein düzeyi 2.5gr/dL'nin üzerinde olduğunda düşünülmelidir (3). Özellikle asit hemorajik görünümde ve hücre sayısı 1000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde ise sitoloji, hastaların %50'sinde diagnostiktir (4,5). Tedavi semptomların şiddetinin azaltılması ve hastanın rahatlatılması, yaşam kalitesini arttırmak üzere planlanmaktadır. Her ne kadar geniş hacimli paracentezler yarar sağlamakta olsa da palyasyon geçici olmaktadır. Bununla birlikte, paracentez işlemi ağrı, hipotansiyon, perforasyon, peritonit gibi bazı komplikasyonlara da yol açabilmektedir (6). Bu yüzden, malign asit için kalıcı

tedavi çözümleri halen araştırılmakta ve yeni tedavi yöntemleri denenmektedir. Catumaksomab, tümör hücreleri tarafından sekrete edilen epitelyal hücre adezyon molekülüne (EpCAM), T lenfositlerdeki CD3'e ve yardımcı hücrelerin yüzeyinde uzanan Fc gama reseptörlerine bağlanabilme potansiyeline sahip kimerik bir antikor olup gün geçtikçe kullanımı daha da yaygınlaşmaktadır (7,8).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Haftada bir veya daha fazla parasentez ihtiyacı olan malign asitli hastalara intraperitoneal port kate-teri yoluyla 0. günde 10 mcg; 3. günde 20 mcg; 7. Günde 50 mcg ve 10. günde 150 mcg olmak üzere catumaksomab tedavisi verildi.

### OLGU - 1

Periton ve omentumda implantasyonlar bulunan 48 yaşında erkek hastanın patolojisi taşlı yüzük hücreli gastrik kanser olarak değerlendirilmiş olup hasta inoperabl kabul edilmiştir. Palyatif kemoterapi olarak dosetaksel+ sisplatin + 5 florourasil (5-FU) (DCF) başlanmıştır. DCF protokolünün 5. siklusunda progresyon tespit edilen hastaya FOLFIRI (5 fluorourasil, folinik asit, irinotekan) başlanmıştır. Hastanın parasentez ihtiyacı haftada birden haftada 3'e yükseldiği için hastaya catumaksomab uygulanması planlanmış ve FOLFIRI tedavisinin ikinci siklusu sonrasında intraperitoneal catumaksomab uygulanmıştır. FOLFIRI rejimi altında 6.siklus sonrası progresyon izlendiği için kemoterapi rejimi EOX (epirubisin + oksaliplatin + kapesitabin) ile değiştirilmiştir. Catumaksomab tedavisi sonrası 6 aylık süreçte yalnızca 3 kez parasentez ihtiyacı olan hasta halen izlem altındadır.

### OLGU - 2

37 yaşında peritoneal ve omental implantlar ile tanı alan taşlı yüzük hücreli gastrik adenokarsinom tanısı alan kadın hasta inoperabl olarak kabul edilmiş olup polikliniğimize yönlendirilmiştir. Kemoterapi olarak DCF başlanan hastada progresyon ve malign asit saptanması üzerine hastaya catumaksomab infüzyonu uygulanmaya başlanmıştır. Catu-

maksomab sonrasında progresyon tespit edilen hastada tedaviye 3 siklus FOLFIRI rejimi ile devam edilmiştir. Hasta progresyon saptanmasından 4 ay sonra kaybedilmiştir. Bu 4 aylık süreçte catumaksomab öncesi ve sonrasındaki parasentez ihtiyacı sıklığı karşılaştırıldığında haftada 3 olan parasentez ihtiyacının 2 haftada bir sıklığına düştüğü görülmüştür.

### OLGU - 3

48 yaşında erkek hastaya gastrik adenokarsinom tanısı nedeniyle subtotal gastrektomi yapıldıktan sonra karaciğer metastazları saptanmış olup adjuvan kemoterapi açısından değerlendirilmek üzere tarafımıza yönlendirilmiştir. Sisplatin ve kapesitabin 5 siklus verilmesi sonrası progresyon izlenen hastada FOLFIRI rejimi başlanmıştır. Takiplerinde peritoneal karsinomatozis gelişen hastada malign asit saptanmış olup nefes darlığı şikayeti nedeniyle haftada bir kez terapötik parasentez ihtiyacı mevcuttur. Parasentez ihtiyacı nedeniyle yaşam kalitesi düşmüş olan hastaya intraperitoneal catumaksomab uygulanmıştır. Catumaksomab sonrası 3. ayda kaybedilen hastanın 2 kez FOLFIRI almış olduğu üç ay içerisinde yalnızca 3 kez parasentez ihtiyacı nedeniyle hastane başvurusu olmuştur.

### OLGU - 4

43 yaşında gastrik adenokarsinom tanısı alan hastada 6 siklus EOF rejimi (epirubisin + oksaliplatin + 5- fluorourasil) sonrasında progresyon nedeniyle FOLFIRI rejimine geçilmiştir. FOLFIRI tedavisinin 3.siklusunda malign asit nedeniyle haftada bir parasentez ihtiyacı gelişmiş olan hastaya aynı zamanda intraperitoneal catumaksomab uygulanmıştır. Parasentez ihtiyacı haftada birden ayda bir sıklığına belirgin şekilde azalma göstermiş olup hasta halen FOLFIRI tedavisi ile izlenmektedir.

## TARTIŞMA

Malign asit, tüm asit nedenlerinin %10'unu oluşturmaktadır (2). Asit patofizyolojisinde rol oynayan çok sayıda faktör bulunmaktadır. Peritondan proteinlerin taşınmasını önleyen beş çeşit bariyer sistemi

**Tablo- 1:** Malign asit tedavisi için intraperitoneal catumaksomab tedavisi uygulanan 4 hastanın bilgileri

Hasta	1	2	3	4
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
<b>Yaş</b>	48	37	48	43
<b>Tanı tarihi</b>	03.2013	09.2013	12.2012	07.2013
<b>Tümörün kökeni</b>	Mide	Mide	Mide	Mide
<b>Patolojik tanı</b>	Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom	Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom	Adenokarsinom	Adenokarsinom
<b>Genetik Analiz</b>	CerbB2 -	X	CerbB2 +3 FISH -	X
<b>Metastaz</b>	Periton - omentum	Periton - omentum	Karaciğer	Multipl
<b>Operasyon durumu</b>	-	-	+	-
<b>Kemoterapi</b>	DCF FOLFIRI	DCF	Cisplatin catecitabin/ FOLFIRI	EOF FOLFIRI
<b>Sikluslar</b>	5+2	3	5+2	6+3
<b>Tedavi öncesi parasentez sıklığı</b>	3/hafta	3/hafta	1/hafta	1/hafta
<b>Catumaksomab uygulanan tarih</b>	11.2013	12.2013	01.2014	01.2014
<b>Yan etkiler</b>	Gözlenmedi	Gözlenmedi	Gözlenmedi	Gözlenmedi
<b>Tedavi sonrası parasentez sıklığı</b>	6 haftada 1	2 haftada 1	3 haftada 1	4 haftada 1
<b>Catumaksomab sonrası Kemoterapi</b>	FOLFIRI+EOX	FOLFIRI	FOLFIRI	FOLFIRI
<b>Catumaksomab sonrası kemoterapi sayısı</b>	4+4	3	2	2
<b>Mortalite</b>	Yok	6 ay	15 ay	Yok

bulunmaktadır. Bunlar, kapiller endotel, kapiller bazal membran, interstisyel stroma, mezotelyal bazal membran ve periton membranındaki mezotelyal hücrelerdir. Peritoneal kavitede toplanan proteinler peritoneal lenfatik sistem ile intravasküler alana dönerler (9). Periton sıvısının dengesinden sorumlu olan vasküler permeabilite ve lenfatik drenajda oluşan hasar malign asit oluşumunun ana nedenidir. Sitolojik inceleme, serum asit- albümin farkı – 1.1gr/dL'nin altında olması – ve total protein miktarı – 2.5gr/dL üzerinde olması – malign asit tanısını desteklemektedir (3). Bunların mevcut olduğu durumlarda tedavi survinin uzatılmasından ziyade asit nedeniyle oluşan bulantı, kusma, karın ağrısı, dispne ve iştah kaybı gibi semptomların giderilmesine odaklanmalıdır. Hastaya malign asit tanısı konduğunda, tüm tedavilere rağmen beklenen survi 16 haftadan kısadır.

2009 yılında yapılmış olan bir derlemede, malign asit tedavisi için kullanılmış veya kullanılmakta olan tedaviler arasında diüretikler, parasentez, peritovenöz şantlar, intraperitoneal kemoterapiler, intraperitoneal TNF- $\alpha$ , interferon (IFN  $\alpha$ -2b), anti-VEGF, immün-modülatörler (streptokokkal anjiten – OK-432), metalloproteinaz inhibitörleri ve catumaksomabın bulunduğu belirtilmektedir (10). Bu tedavilerden diüretik tedavisinin etkisinin tartışmalı olduğu, peritovenöz şant tedavisinin ise genel anestezi altında yapılması ve bu yüzden riskli bir girişim olmasının bu gibi hastalarda kullanımını engellediği belirtilmektedir (6). Anti – VEGF kullanımı ile ilgili veriler henüz hayvan deneyleri ile; interferon ve immünmodülatör tedaviler de yine faz 2 çalışmaları ile sınırlıdır (11,12).

Diğer bir yaklaşım olan kemoterapötiklerin sistemik etkisinin azaltılması amacıyla verilen intraperi-

toneal ajanların batın içi enfeksiyon, kateter enfeksiyonları, kateterde sızıntı ve obstrüksiyon, karın ağrısı, adezyon, abse, ileus, perforasyon ve nekroz gibi bir çok yan etkisi ortaya konmuştur. Aynı zamanda loküle malign asit durumlarında moleküllerin peritoneal kaviteye yayılımının sağlanması da bir diğer sorunu oluşturmaktadır. Mitoksantron da yine intraperitoneal olarak denenmiş olup daha iyi tolere edilebilmektedir; ancak bununla ilgili çalışmalarla yeterli veri bulunmamaktadır (13,14).

Günümüzde epitelyal kanserlerdeki malign asit tedavisi için FDA onayı alan ilk molekül olan catumaksomab gibi intraperitoneal tedaviler başarılı bir şekilde uygulanmaya başlanmıştır. Catumaksomab, tümör hücreleri tarafından sekrete edilen epitelyal hücre adezyon molekülüne (EpCAM), T lenfositlerdeki CD3'e ve yardımcı hücrelerin yüzeyinde uzanan Fc gama reseptörlerine bağlanabilme potansiyeline sahip kimerik bir antikordur (7,8). Bu bağlanma, makrofaj, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücrelerle ilişkileri üzerinden interferon- $\gamma$ , tümör nekroz faktör -  $\alpha$ , IL-2 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını ve EpCAM pozitif hücrelerin azalmasını sağlamaktadır (15-17). Böylece, catumaksomab özellikle yaşam kalitesi açısından gelecek vaad etmekte olan yeni bir tedavi modalitesini oluşturmaktadır. Biz bu 4 vakalık serimizde bu tedavi modalitesi ile elde ettiğimiz sonuçları paylaştık. Her dört hastamızda da adenokarsinom veya adenokarsinomun taşlı yüzük hücreli varyantı mevcut olup periton ile birlikte farklı bölgelerde metastaz mevcuttu. Kemoterapi ile hastaların izlemleri süresince, hastalar malign asite bağlı olarak dispne, bulantı, kusma ve hareket kısıtlılığı gibi şikayetlerle hastane-

ye başvurmaktaydılar. Uygun destek tedavilerine rağmen parasentez ihtiyaçlarının fazlalığı bu hastaların yaşam kaliteleri üzerine oldukça olumsuz bir etki ile kısıtlamalar getirmekteydi. 2009 yılından beri literatürde bulunan bilgilere dayalı olarak, maksimal destek tedavi ile birlikte hastalarımıza intraperitoneal catumaksomab tedavisi uyguladık. Hastaların hiç birinde catumaksomaba bağlı bir yan etki gözlenmedi. Catumaksomab uygulamasından 3 hafta sonra kemoterapi rejimlerine devam edildi. Uygulama öncesi tüm hastalar için ortalama parasentez ihtiyacı haftada 2 (1 ila 3) sıklığında iken catumaksomab uygulaması sonrasında bu sıklık ayda ortalama 2'den az (1 ila 2) olarak izlenmiştir (Tablo-1). Hastalarımızın ikisi catumaksomab tedavisinden yaklaşık 3 ay sonra kaybedilirken, diğer iki hastamız halen takip edilmektedir. Parasentez ihtiyacı ile birlikte bulantı, kusma, dispne, hareket kısıtlılığı ve karın ağrısı gibi semptomlarda da azalma izlenirken, dolaylı olarak hastaların yaşam kalitelerinde belirgin bir artış izlenmiştir.

Sonuç olarak, bu vaka serisinde malign asiti bulunan terminal dönem hastalarında biyolojik tedavilerin palyatif tedavi ile birlikte kullanımı hastaların semptomların giderilmesinde ve sonuç olarak yaşam kalitelerinin yükseltilmesinde önemli bir rol oynamakta olup tedavi planlanmasında göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Sağ kalım açısından ise catumaksomabın direk bir etkisi bulunmamasına rağmen yaşam kalitelerinin artması ile birlikte kemoterapi alabilme imkanlarında artış gözlenmektedir ve bu durum da dolaylı olarak hastaların sağ kalımları üzerine olumlu bir etki oluşturabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Holm-Nielsen P. Pathogenesis of ascites in peritoneal carcinomatosis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1953; 33: 10-21. [CrossRef]
2. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994; 330: 337-42. [CrossRef]
3. Feldman GB, Knapp RC, Order SE, Hellman S. The role of lymphatic obstruction in the formation of ascites in a murine ovarian carcinoma. *Cancer Res* 1972; 32: 1663-66.
4. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988; 8: 1104-09. [CrossRef]
5. Parsons SL, Watson SA, Steele RJ. Malignant ascites. *Br J Surg* 1996; 83: 6-14. [CrossRef]
6. Becker G, Galandi D, Blum HE. Malignant ascites: systematic review and guideline for treatment. *Eur J Cancer* 2006; 42: 589-97. [CrossRef]
7. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multiinstitutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2370-7. [CrossRef]

8. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoablative surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575-81. [CrossRef]
9. Von Recklinghausen F. Zur Fettresorption. *Virchows Arch Path Anat* 1863; 26: 172-208. [CrossRef]
10. Woopen H, Sehouli J. Current and future options in the treatment of malignant ascites in ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 3353-9.
11. Huang S, Robinson JB, Deguzman A, Bucana CD, Fidler IJ. Blockade of nuclear factor  $\kappa$ -B signaling inhibits angiogenesis and tumorigenicity of human ovarian cancer cells by suppressing expression of vascular endothelial growth factor and interleukin 8. *Cancer Res* 2000; 60: 5334.
12. Xu L, Yoneda J, Herrera C, Wood J, Killian JJ, Fidler IJ. Inhibition of malignant ascites and growth of human ovarian carcinoma by oral administration of a potent inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases. *Int J Oncol* 2000; 16: 445-54. [CrossRef]
13. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 27-32. [CrossRef]
14. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1001-7. [CrossRef]
15. Zeidler R, Reisbach G, Wollenberg B, Lang S, Chaubal S, Schmitt B, et al. Simultaneous activation of T cells and accessory cells by a new class of intact bispecific antibody results in efficient tumor cell killing. *J Immunol* 1999; 163: 1246-52.
16. Chelius D, Ruf P, Gruber P, Plöschner M, Liedtke R, Gansberger E, et al. Structural and functional characterization of the trifunctional antibody catumaxomab. *MAbs* 2010; 2: 309-19. [CrossRef]
17. Jäger M, Schoberth A, Ruf P, Hess J, Hennig M, Schmalfeldt B, et al. Immunomonitoring results of a phase II/III study of malignant ascites patients treated with the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3). *Cancer Res* 2012; 72: 24-32. [CrossRef]