

Therapie maligner Ergüsse

Dr. Alexander Schmittel

Charité, Centrum für Tumormedizin CC14

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt

Hämatologie und Onkologie

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. E. Thiel

Maligner Pleuraerguss

Maligner Aszites

Neue Entwicklungen

Maligner Pleuraerguss

- **Ca. 40.000 Neuerkrankungen in D p.a.**
- **Malignome:**
 - **Lungen-Ca (35%)**
 - **Mamma-Ca (23%)**
 - **NHL**
 - **Ovarial-Ca**
 - **Magen-Ca**
 - **CUP-Syndrom (5-10%)**

Pathophysiologie

- **Resorption von Flüssigkeit durch Tumor behindert**
- **Permeabilität von Gefäßen gesteigert**
- **Lymphdrainage vermindert**

Indirekte Ursachen “Paramaligner Erguss”

- Bei (Poststenotischer-) Pneumonie
- Chylothorax durch Obstruktion des Ductus Thoracicus (NHL)
- LAE
- Strahlentherapie
- MTX, Cyclophosphamid, Bleomycin, Procarbazin

Symptome

- **Dyspnoe (96%)**
- **Schmerzen (56%)**
- **Husten (44%)**
- **Keine Symptome (25%)**

Martinez-Moragon et al. Respiration 1998



Prognosefaktoren

Prognosefaktoren

- **Prospektive Studie**
- **85 Patienten**
- **Rezidivierende, symptomatische maligne Pleuraergüsse**
- **Alle Patienten erhielten eine thorakoskopische Pleurodese**

Prognosefaktoren

- **Untersuchte Variablen:**
 - pH-Wert der Pleuraflüssigkeit
 - Karnofsky-Index
 - Glucose-Konzentration der Pleuraflüssigkeit
 - Extent of Pleural Carcinomatosis (EPC-Score)
 - Werte 0-9
 - Diaphragmal, costoparietal und visceral jeweils 3 Schweregrade die summiert werden
 - Alter
- **Endpunkt: Überleben**

Prognosefaktoren

Patientencharakteristik (n= 85)

	Median	Range
Alter:	62	24-84
Glucose	99 mg/dl	6-196
pH	7,40	7,0-8,5
EPC	6	0-9
Karnofsky	50	10-90

Prognosefaktoren

- **Ergebnisse:**
 - **Karnofsky-Index $\geq 70\%$ vs $< 70\%$ signif. Überlebensvorteil : 352 vs. 30 Tage**
 - **Alle übrigen Variablen zeigen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens**
 - **Medianes Überleben der Gesamtgruppe: 3,3 Monate**

Probleme beim therapeutischen Vorgehen

Gleichzeitiges Vorliegen von

- **Lymphangiosis carcinomatosa**
 - **Steroide / Chemotherapie**
- **Bronchusobstruktion**
 - **Interventionelles Verfahren /
Strahlentherapie**
- **Fehlende Entfaltbarkeit der Lunge**

Therapiemöglichkeiten

- **Beobachten**
- **Punktion**
- **Chemotherapie**
- **Strahlentherapie**
- **Thoraxdrainage \pm Pleurodese**
- **VATS (+Talkum-Pleurodese)**
- **Pleurektomie**
- **Pleuro-peritonealer Shunt**

Beobachten

- **Asymptomatischer Patient**
- **Rasche Progression wahrscheinlich**

Punktion

- **Vorteile:**
 - Schnelle Symptomverbesserung
 - Ambulant gut durchführbar
- **Nachteile / Risiken:**
 - Häufig Re-Punktionen erforderlich
 - Kammerungen
 - Infektionen
 - Pneumothorax

Systemische Chemotherapie

- **Sinnvoll bei Chemotherapie-sensiblen Tumoren**
 - NHL
 - Mamma-Ca
 - Kleinzelliges Lungen-Ca
 - Ovarial-Ca
- **CAVE: 3. Raum**

Strahlentherapie

- **Möglicherweise sinnvoll als mediastinale Strahlentherapie bei**
 - **Lymphom-bedingtem Chylothorax**

Thoraxdrainage

- **Alleine nicht sonderlich effektiv**
- **Indiziert bei (Sero-)Pneumothorax**
- **Idealerweise verbunden mit einer Pleurodese**

Thoraxdrainage bzw. VATS kombiniert mit Pleurodese

Goldstandard bei rezidiviertem Erguss:

- Hohe Effektivität (> 90% Kontrolle)
- **Voraussetzungen:**
 - guter AZ (Karnofsky > 60%)
 - vollständig entfaltbare Lunge

Pleurodese

- **Fibrosierung und Verklebung der Pleurablätter durch Inflammation**
- **Medikamente:**
 - Talkum
 - Bleomycin
 - Tetrazyklin
 - Mitoxantron

Pleurodese

- **Kontrolliertes Ablassen der Pleuraflüssigkeit nach Katheteranlage (500ml/h oder max 1-1,5 l pro Portion)**
- **Pleurodese-Erfolg hängt vom kompletten Anliegen der Pleurablätter ab**
- **Signifikant geringere Erfolgsraten bei Pneumothorax oder gefesselter Lunge**

Kathetergröße

Kathetergröße

- **Große Katheter (24-32 Ch)**
 - Weniger Verlegungen/Verklebungen
 - Katheteranlage komplizierter und unangenehmer für den Patienten
- **Kleine Katheter (10-14 Ch, Matthys-Drainagen)**
 - Einfache Anlage
 - Angenehm für den Patienten, ambulante Pleurodese möglich

Kathetergröße

Studien

- **10 Ch vs. 24 Ch bei Tetracyclin-Pleurodese**
- **Gleiche Erfolgsquote**
- **Größere Patientenzufriedenheit bei 10 Ch**
- **Kleine Patientenzahl**
- **Clements et al 1998**

Kathetergröße

Studien

- 58 Pat. mit 12 Ch „van Sonnenberg“ vs. 44 Pat. mit großen Drainagen
- Infektionen: small 9% vs. large 14%
- Pneumothorax: s 21% vs. L 36%
- Tod: 7% beide Gruppen
- Rezidivrate:

	12 Ch	>12 Ch
6 Wo	45%	41%=ns
4 Mo	53 %	51%=ns

Kathetergröße

Gängige Praxis

< 14 Ch	5%
14-18 Ch	14%
20-24 Ch	34%
28-32 Ch	45%
>32 Ch	2%

Lee et al. 2003

Kathetergröße

Empfehlungen/Guidelines

- **ATS 2000:** keine
- **ACCP 2003:** keine
- **BTS 2003:** Kathetergröße 10-14 Ch
(Evidenzgrad B)

Kathetergröße

CALGB-NCI

- Phase 3 Studie, die kleine mit großen Kathetern vergleicht.
- Rekrutierung noch aktiv
- Geplante Patientenzahl pro Arm: 265
- Talkumpleurodese
- Performancestatus 0-2
- Nur Mamma-Ca und NSCLC

Substanzen

Substanzen

Talkum

- **Aktueller Goldstandard**
- **Wird als Poudrage thorakoskopisch oder als**
- **Suspension via pleuralem Katheter eingesetzt**
- **Unklar ist die Dosis**
- **Bedenklich sind die Nebenwirkungen**

Substanzen

Talkum

- 5g als die gängige Dosierung
- **Ong et al 2000**: Talkum vs Bleomycin
CR nach 1 Monat 89% vs. 70%
- **Lynch et al 1996**:
Talkum vs. Bleomycin vs. Tetracyclin
CR nach 14d 90% vs 79%,
Tetracyclin war vom US-Markt
genommen worden

Substanzen

Talkum

– Nebenwirkungsprofil:

- Pleuritische Schmerz
- Fieber
- Akutes respiratorische Versagen durch ARDS oder Pneumonitis (abhängig von Dosis und Teilchengröße?). Inzidenz unklar (0-33%)
- Talkum-induziertes resp. Versagen wird von 70% der behandelnden Ärzten als seltene Komplikation beschrieben (Lee 2003)

Substanzen

Bleomycin

- Mittlere Erfolgsquote 61% (58-85%) nach Einmalgabe
- Hohe systemische Absorption (40%)
- Bessere Wirksamkeit vs. Tetrazyklin
- 0,75 mg/kg als Einmaldosis

Substanzen

Tetracyclin

- Mittlere Erfolgsrate 65% (50-92%)
- Wenig Nebenwirkungen außer Fieber und Thoraxschmerz
- Dosis 1-1,5g

Substanzen

Methylprednisolon

- Enttäuschende Daten in einer Phase 3 Studie (North 2003)
- 160 mg Methylprednisolon vs Placebo ip nach Thorakozenese
- Re-Thorakozenese nach 6 Wochen
50 vs. 56% (ns)

Substanzen

Interleukin 2

- Phase-2 Studie, 100 Pat.
- IL-2 21 Mio IU/m² über 5 Tage kontinuierlich intrapleural
- Keine Grad 3/4-Toxizitäten
- Vorwiegend Pleuramesotheliompatienten
- Hohe Remissionsrate von 92%

Abklemmen?

- Keine Daten vorhanden
- Empfohlen wird ein 1-stündiges Abklemmen der Drainage nach Instillation der Pleurodese-Substanz
 - BTS-Guidelines 2003
- Lee 2003:

1h	24%
2h	36%
3h	3%
>3h	30%

Erfolgskriterien

Erfolgskriterien

- **Kompletter Erfolg (complete success):**
 - Keine Symptome des MPE
 - Kein erneuter MPE im Röntgen bis zum Tod
- **Partieller Erfolg (partial success)**
 - Abnahme der Dyspnoe
 - Erneuter MPE <50% zum initialen Röntgen
 - Keine erneute Punktion notwendig
- **Kein Erfolg (failed pleurodesis)**
 - Alles Übrige

Pleurektomie / Decortikation

Nur in ausgewählten Situationen sinnvoll

- Z. B. Mesotheliom
- Hohe Effektivität bei ausgewählten Patienten

Pleuroperitonealer Shunt

Nur in ausgewählten Situationen sinnvoll

- Z. B. Chylothorax
- Problem: Karzinomzellverschleppung

Zusammenfassung

- **Goldstandard:**
 - Talkum-Pleurodese (ggf. als VATS)
 - Voraussetzung:
 - guter AZ (KI > 60%)
 - keine Kammerung
 - Lunge voll entfaltbar
 - Interdisziplinäre Kooperation
- **Alternativen:**
 - Systemische Chemotherapie u.v.m.

iSPOT

Interdisziplinärer Schwerpunkt Onkologie der Thoraxorgane

CHARITÉ CAMPUS BENJAMIN FRANKLIN

**Thorax-
chirurgie**



Pneumologie



**Radio-
onkologie**



**Internist.
Onkologie**



Maligner Pleuraerguss

Maligner Aszites

Neue Entwicklungen

Maligner Aszites

- **Malignome:**
 - Ovarial-Ca
 - Endometrium-Ca
 - Mamma-Ca
 - Kolon-Ca
 - Magen-Ca
 - Pankreas-Ca
 - CUP-Syndrom

Pathophysiologie

- **Lymphdrainage vermindert durch Tumor**
- **Permeabilität von Gefäßen gesteigert**
- **Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Na⁺ und Flüssigkeitsretention**

Symptome

- **Völlegefühl**
- **Schmerzen**
- **Obstipation**
- **Bauchumfangszunahme**
- **Dyspnoe**
- **Gewichtszunahme**

Therapiemöglichkeiten

- **Diuretika**
- **Punktion (Parazentese)**
- **Chemotherapie systemisch**
- **Chemotherapie intraperitoneal**
- **Peritoneovenöser Shunt**

Diuretika



Diuretika

Umfrage unter Ärzten:

- 61% verwenden Diuretika (27/44)
- 45% halten Diuretika für wirksam (20/44)

Lee et al. 1998

Diuretika

Umfrage unter Ärzten:

- 61% verwenden Diuretika (27/44)
- 45% halten Diuretika für wirksam (20/44)

Lee et al. 1998

Problem:

- KEINE prospektiv randomisierten Studien
- Es gibt nur kleine Fallserien max. N=16

Diuretika

-Fallserie-

Pockros et al. 1992:

- N = 16
- Spironolacton \pm Furosemid
- Wirkdauer: Median 7.8 Tage
- N = 2, mit vorbestehender Niereninsuff., beide Therapieversager

SAAG

Serum-Aszites-Albumin-Gradient
(Serum-Albumin – Aszites-Albumin = SAAG)

- **SAAG > 1.1 g/dl: Portale Hypertension**
 - **SAAG < 1.1 g/dl: *Keine* portale Hypertension**
- > 1.1 g/dl prediktiv für Ansprechen auf Diuretika
(Pockros et al. 1992)**

Punktion (Parazentese)

Autor	N	Tumor	Symptom- verbesserung	Komplikationen
Fischer 1979	300	-	-	Keine, alle erhielten Dextrose 5% iv
Appel- qvist 1982	100	mehrere		4 fatale: 2 LAE, 1 Perforation, 1 Peritonitis
Ross 1989	43	mehrere	87%	2 fatale: Hypotensionen
Gotlieb 1998	15	Ovar	100% (89% komplett)	0 fatal Hypotonien 1x
Mc Namara 2000	44	mehrere	100%	25% Schmerzen 3% Erbrechen

Becker et al. Eur. J. Cancer 42: 589-597, 2006.

Parazentese beim malignen Aszites

Frage 1:

Albuminsubstitution sinnvoll?

Parazentese beim malignen Aszites

Frage 1:

Albuminsubstitution sinnvoll?

- Beim **benignen** Aszites
 - Albumin besser als Plasmaexpander (RR↓)
 - Kein Unterschied im Überleben

(Gines et al. N Engl J Med 2004)
- **Keine** randomisierten Daten zum **malignen** Aszites

Parazentese beim malignen Aszites

Frage 2:

Welche Aszitesmenge darf drainiert werden?

Parazentese beim malignen Aszites

Frage 2:

Welche Aszitesmenge darf drainiert werden?

- **Stephenson et al. 2002**
 - 12 Patienten, 30 Punktionen, max. 5 Liter
 - Bei 6 Punktionen i.v. Volumen/Blutprod.
 - Keine Hypotension
- **McNamara et al. 2000**
 - Welche Menge für Symptomverbesserung nötig
 - 44 Patienten, 48 Punktionen
 - 0,8 – 15 liter; Median 5,3L
 - Keine schwerwiegenden NW, obwohl keine Volumengabe

Vorgeschlagene Guidelines

Nach: Becker et al. Eur. J. Cancer 42: 589-597, 2006.

- **Parazentese bei Symptomen bis zu 5 Litern (Level D)**
- **Bis zu 5 Liter keine Volumensubstitution nötig (Level D)**
- **Bei Hypotonie oder Dehydratation Parazentese + i.v. Volumen (Level D)**
- **Diuretika: widersprüchliche Daten (Level D)**
 - Pro: massive Lebermetastasierung
 - Contra: Peritonealkarzinose
 - Spironolacton ± Schleifendiuretikum

Chemotherapie

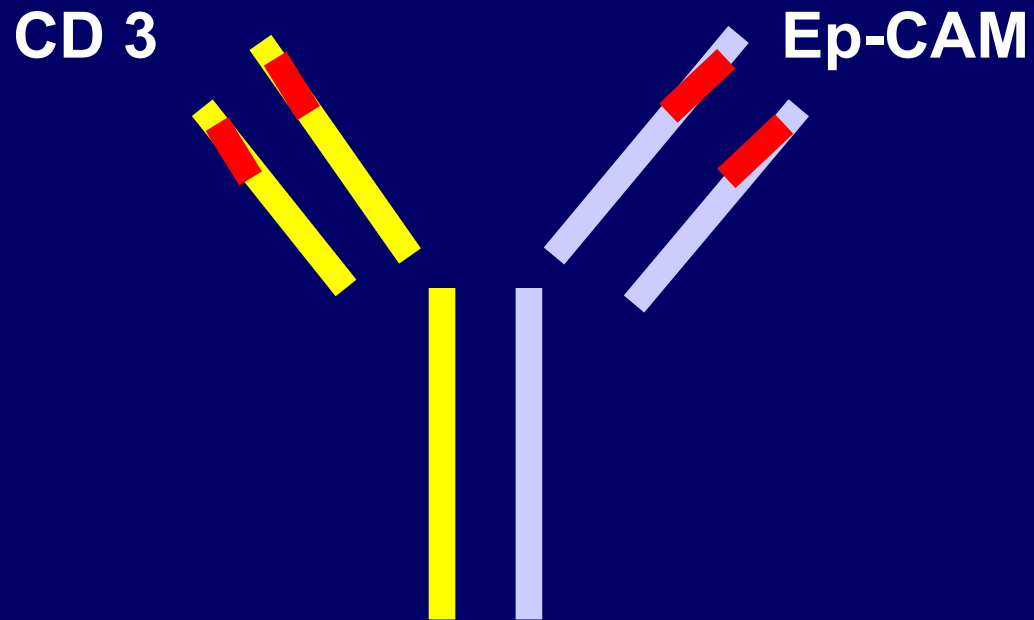
- **Systemisch**
 - Ovarial-Ca. (1st line)
- **Lokal**
 - Mitoxantron
 - Cis-, Carboplatin
 - Paclitaxel
 - 5-FU

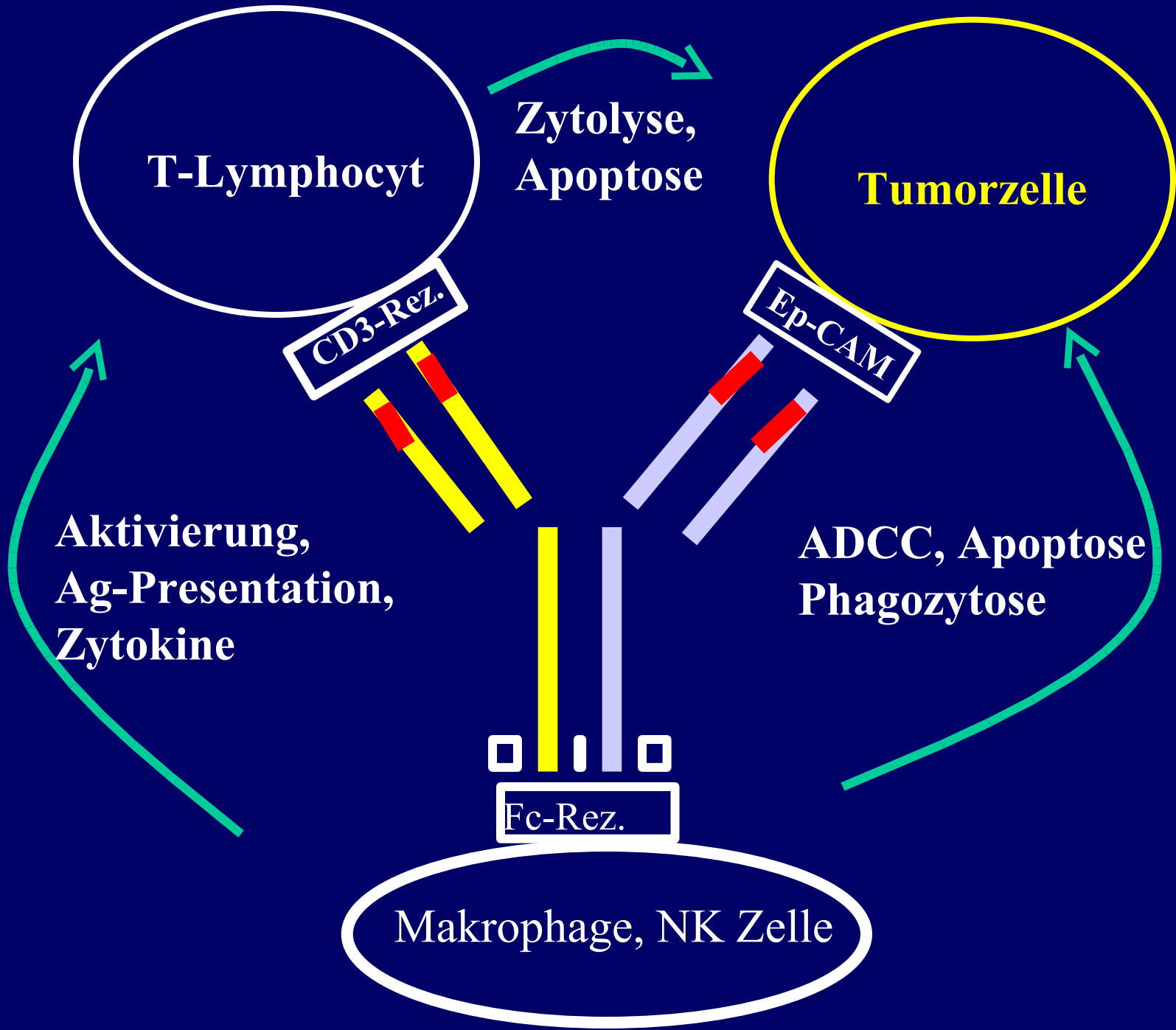
Maligner Pleuraerguss

Maligner Aszites

Neue Entwicklungen

Bispezifischer Antikörper (catumaxomab) CD3 x Ep-CAM

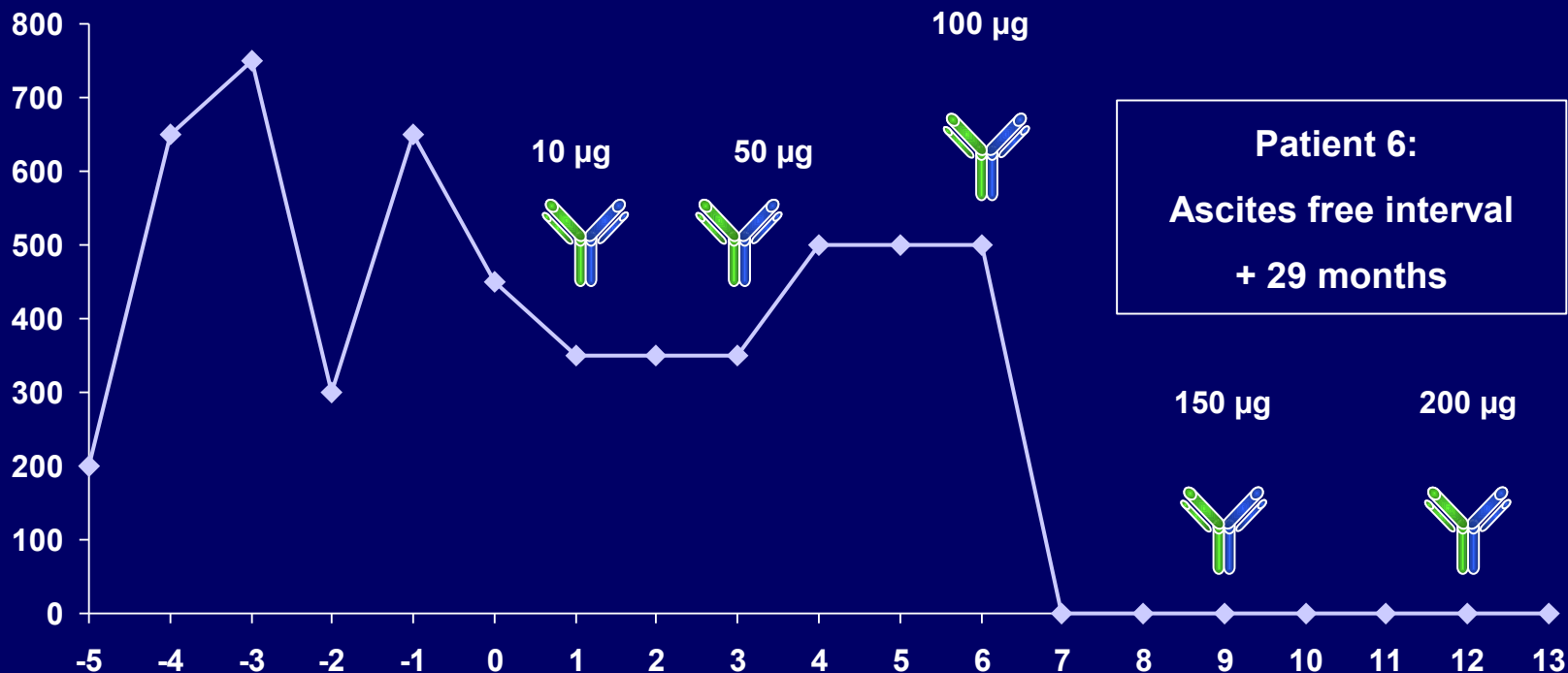




LONG-LASTING RELIEF OF ASCITES IN PILOT STUDY

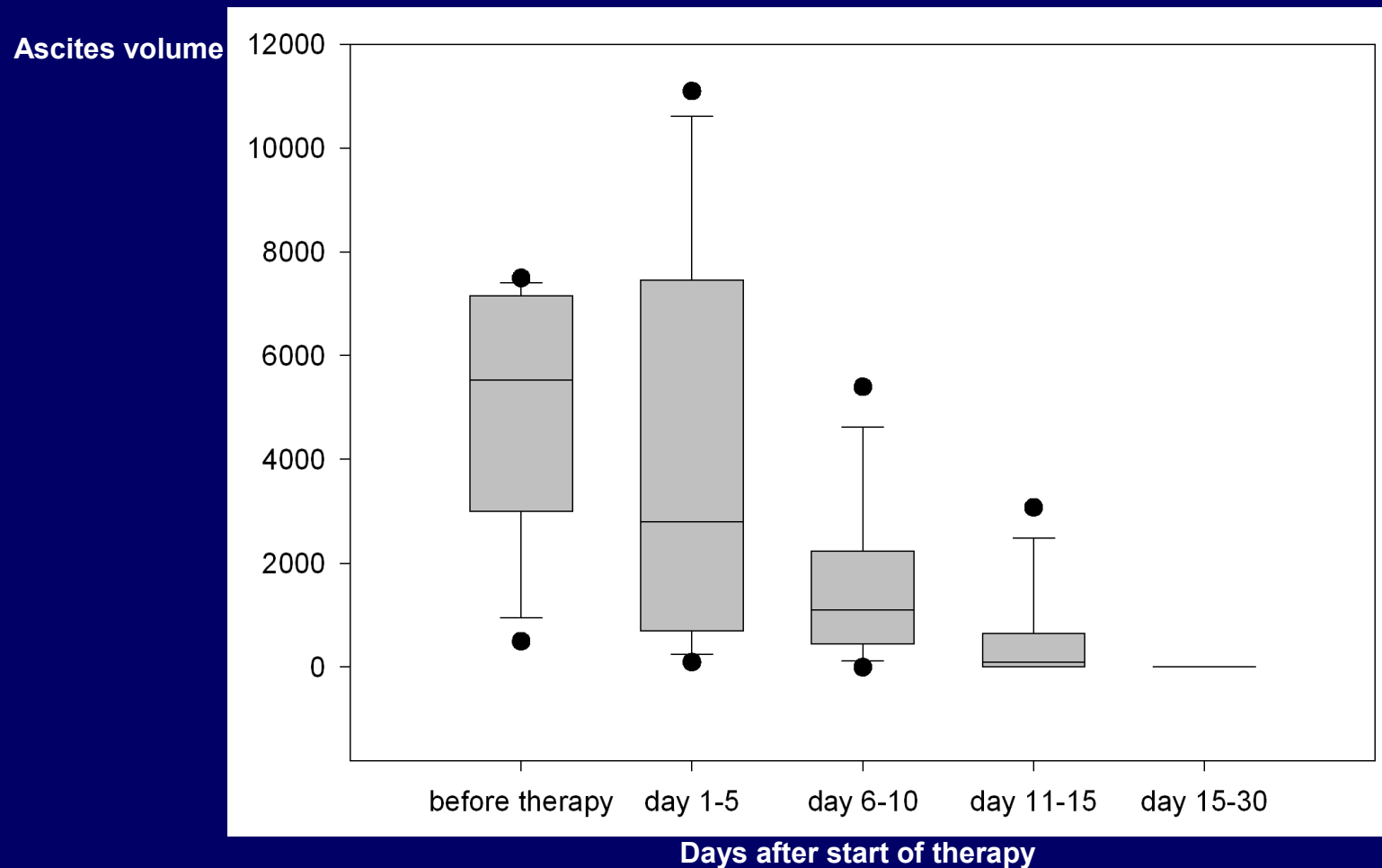
Results of Investigator-initiated Ascites Pilot Study (catumaxomab)

Ascites fluid
ml / day



ASCITES FLUID PRODUCTION BEFORE, DURING AND AFTER TRIFUNCTIONAL AB THERAPY

Results of Investigator-initiated Ascites Pilot Study



BENEFIT OF TRIOMAB® I.P. TREATMENT

Results of Investigator-initiated Malignant Ascites Pilot Study

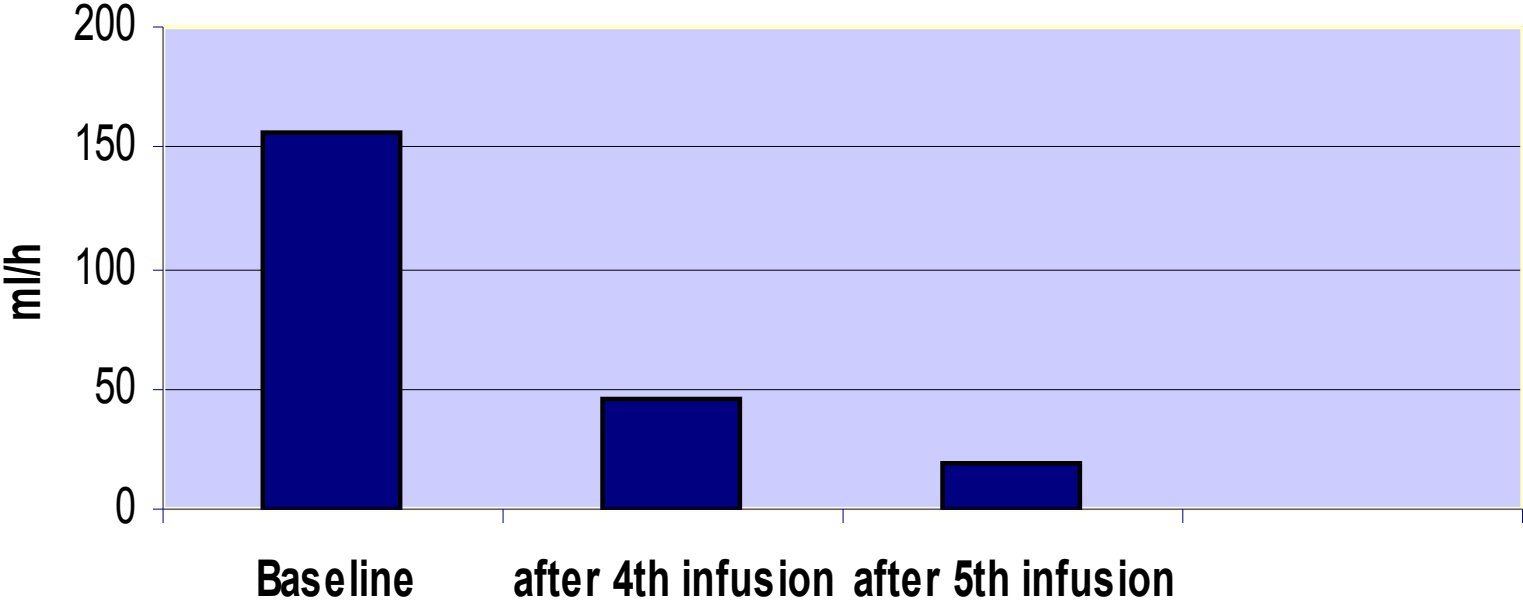
Patient	Diagnosis	Ascites before therapy	Interval to next paracentesis after therapy (weeks)	Patient survival (weeks)	Chemotherapy after triomab® therapy
1	Ovarian Ca	2,000 ml	-	22 †	+
2	CUP ¹⁾	500 ml	-	136 †	+
3	Breast Ca	7,200 ml	-	6 †	-
4	Ovarian Ca	6,000 ml	4	41 †	-
5	Breast Ca	7,100 ml	-	21 †	-
6	Breast Ca	6,100 ml	-	+ 128	-
7	Lung Ca	12,800 ml	-	19 †	+
8	Gastric Ca	4,000 ml	-	17 †	-

Median: 6,050 ml

**Ascites-free interval
21.5 weeks**

22/23 PATIENTS WERE ASCITES-FREE AT THE END OF THE STUDY

Ascites flow reduction - mean values



Catumaxomab: aktueller Stand

Randomisierte Phase III

- Ovarialkarzinom mit mal. Aszites
- 2:1, Catumaxomab : Beobachtung
- N = 190
- abgeschlossen

Phase I

- Karzinom mit mal. Pleuraerguß
- MTD definiert

Maligner Pleuraerguss

Phase I Catumaxomab

- **Dosiseskalation**
 - 5 – 10 – 20 µg i.pl.
 - 10 -20 – 50 µg i.pl.
 - 20 – 50 – 100 µg i.pl.
- **N= 25**
- **Mamma, NSCLC, Magen, Ösophagus, CUP**
- **DLT: Fieber, Hypotonie**
- **11 / 25 PR (12 + Monate)**

**DANKE
FÜR IHRE
AUFMERKSAMKEIT !!!**

Alexander Schmittel

Tel.: 030-8445-3090

alexander.schmittel@charite.de