Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

Prostatakrebs (im metastasierten Stadium) Aktuelle Möglichkeiten der Behandlung

Krebs Informationstag

24.09.2016

Dr. Robert Tauber

Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München

CCC MÜNCHEN COMPREHENSIVE CANCER CENTER

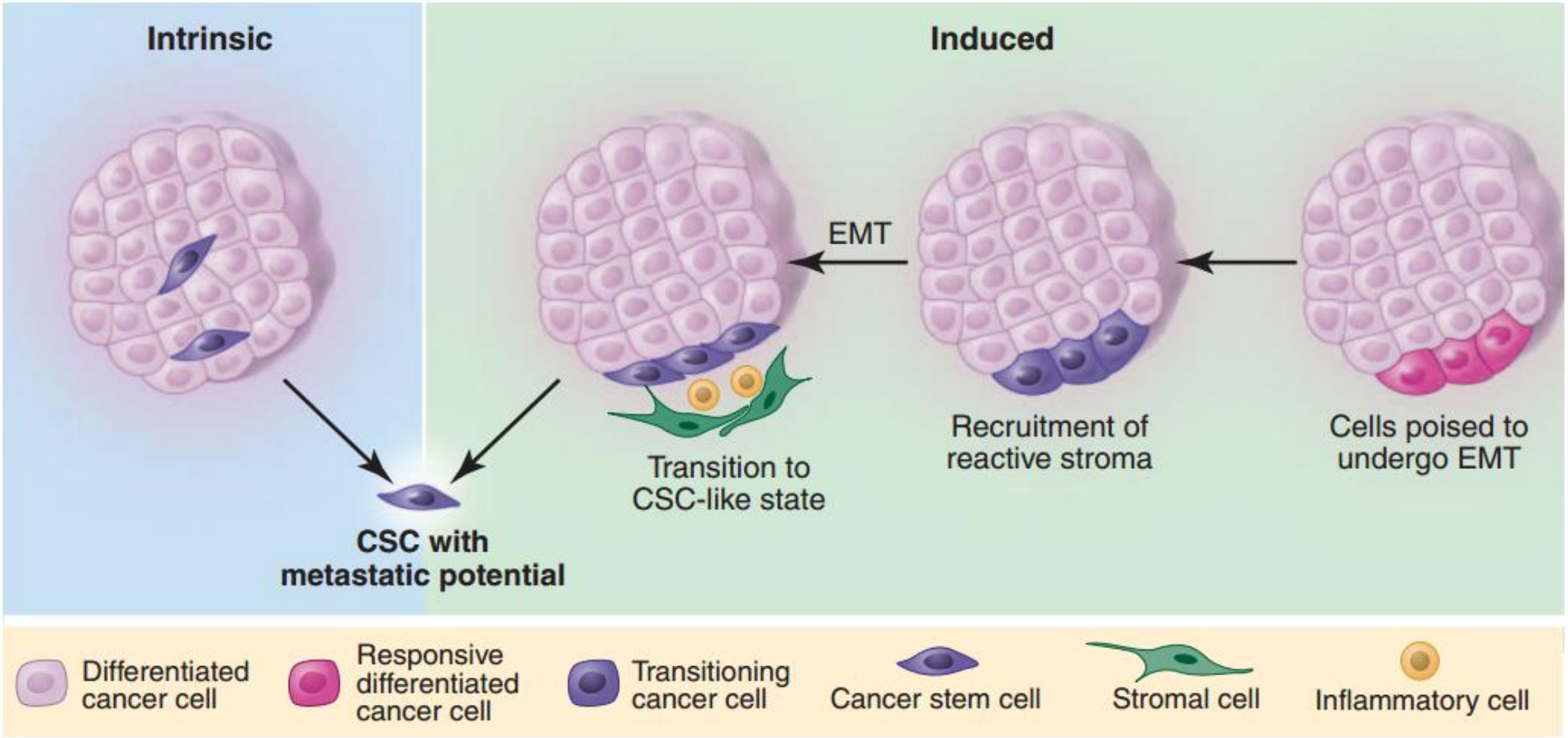
PROSTATUM

RHCCC Roman-Herzog-Krebszentrum Comprehensive Cancer Center

Was sind Metastasen?

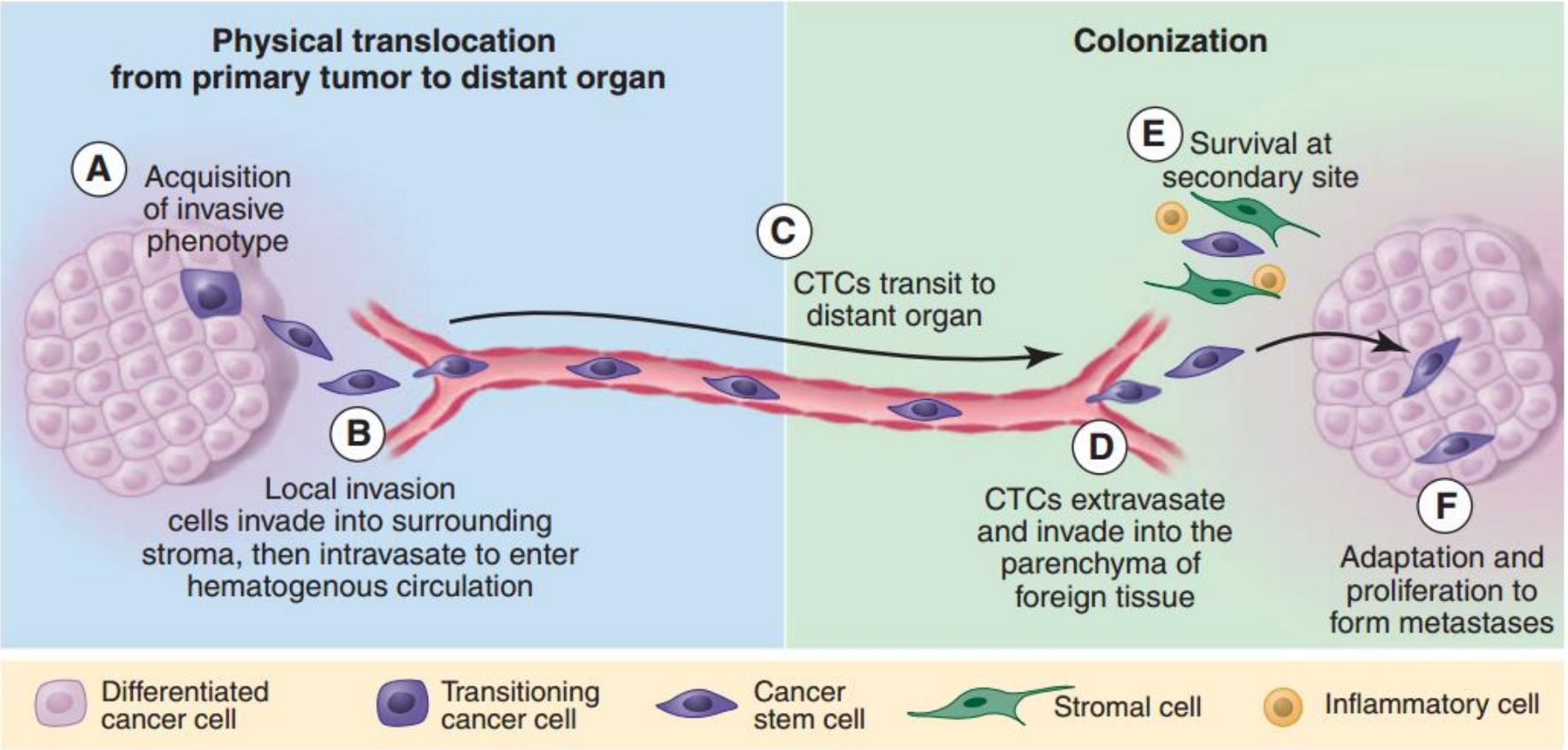
©Tauber

Was sind Metastasen?:



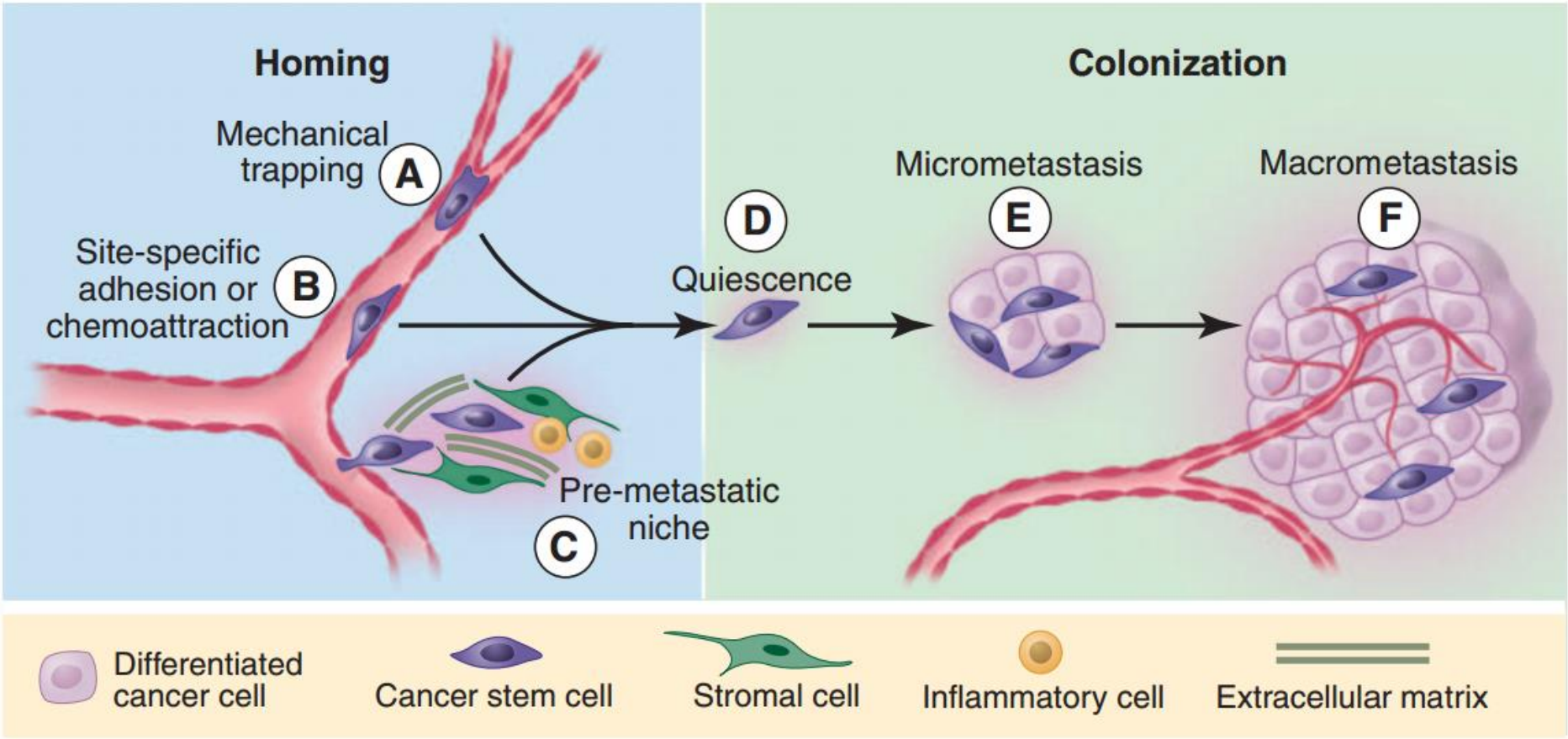
Chaffer CL, Science. 2011 Mar 25;331(6024):1559-64

Was sind Metastasen?:



Chaffer CL, Science. 2011 Mar 25;331(6024):1559-64

Was sind Metastasen?:



Chaffer CL, Science. 2011 Mar 25;331(6024):1559-64

Welche Untersuchungstechniken sind wichtig?

©Tauber

Welche Untersuchngstechniken sind wichtig?

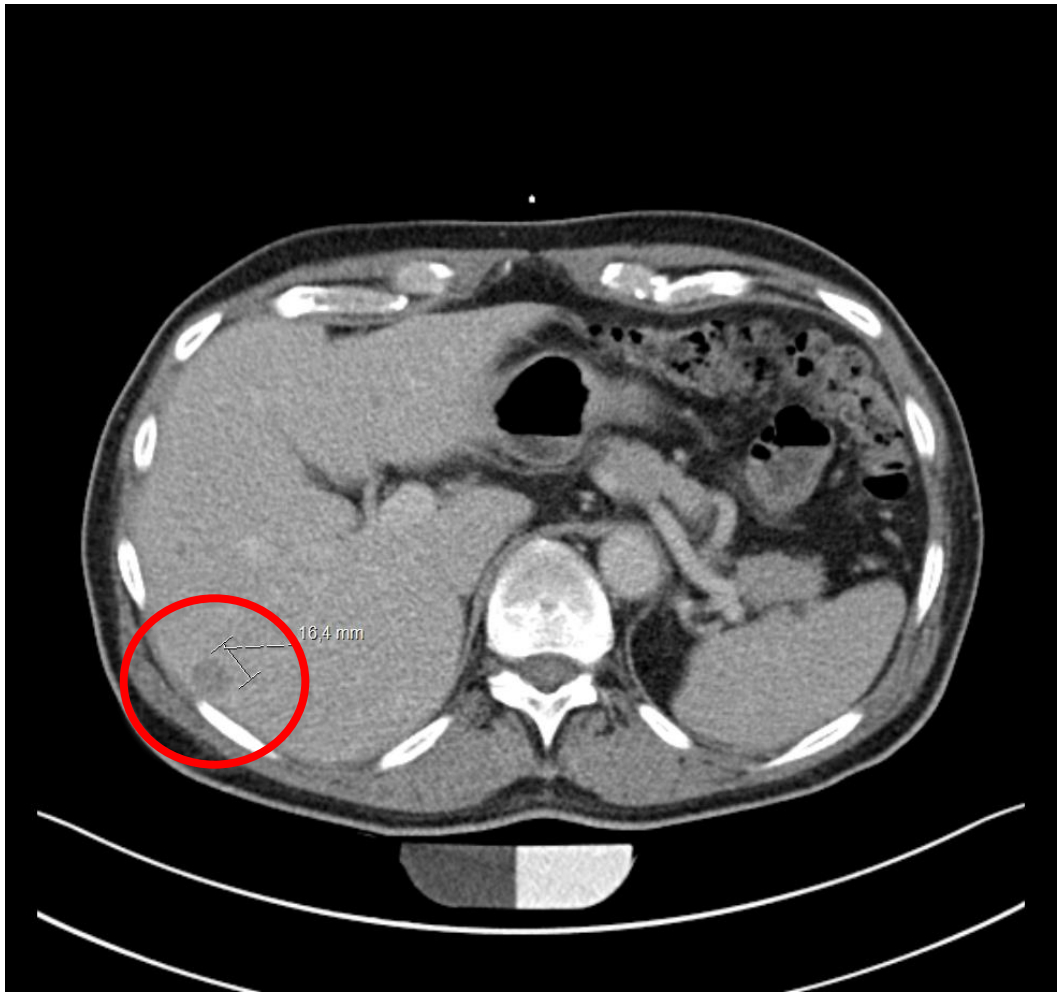
PSA-Bestimmung

•Prostata spezifisches Antigen
•Wird von Prostatazellen gebildet
•Enzym, das für die Verflüssigung des Spermas wichtig ist

•Guter Marker für den Therapieverlauf
•Nur Vergleich mit den eigenen Werten sinnvoll
•Paradoxe Reaktionen während der Therapie, deshalb als alleiniger Verlaufsmarker besonders im fortgeschrittenen Stadium nicht sinnvoll

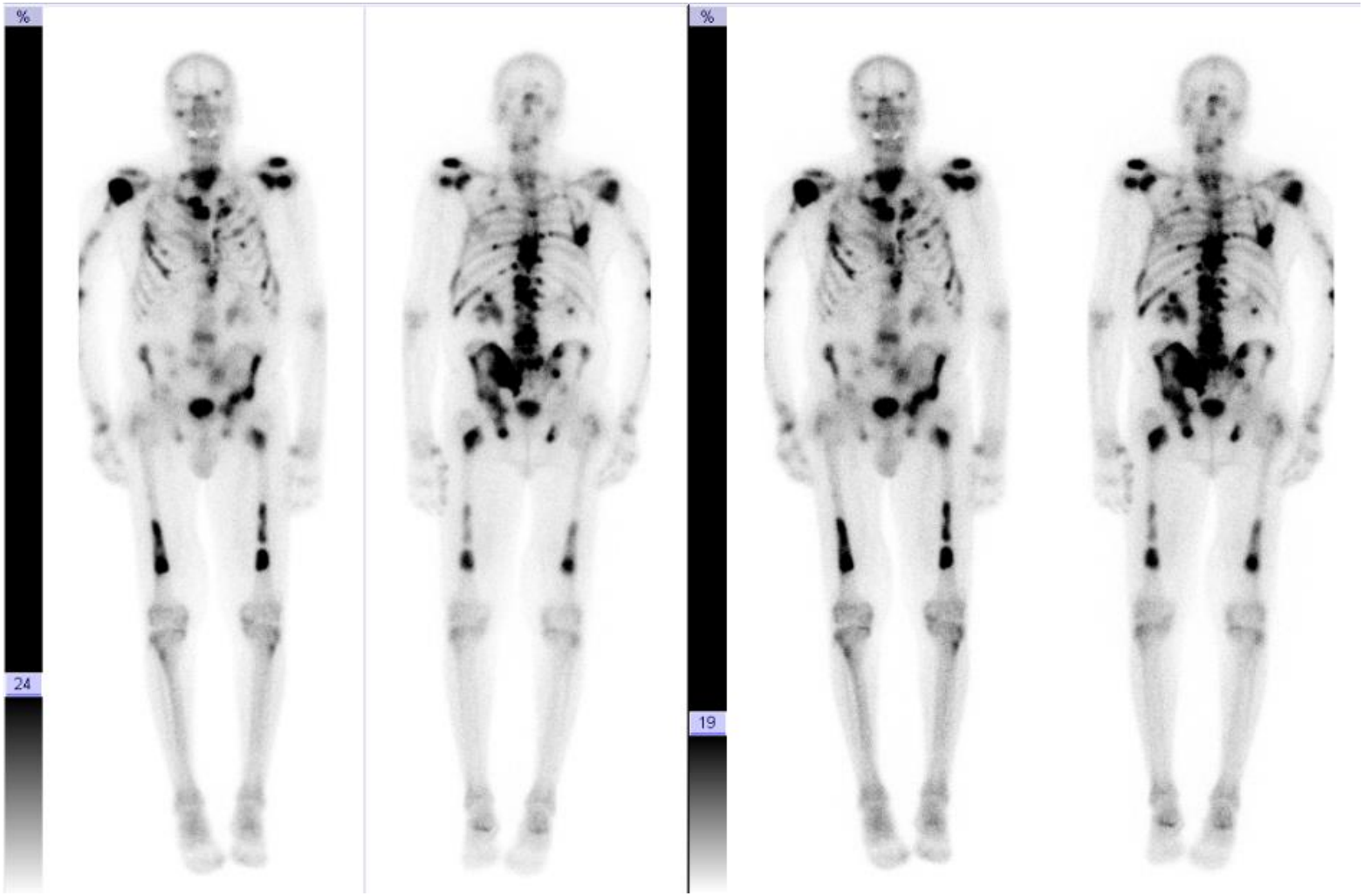
Welche Untersuchngstechniken sind wichtig?

Computertomographie



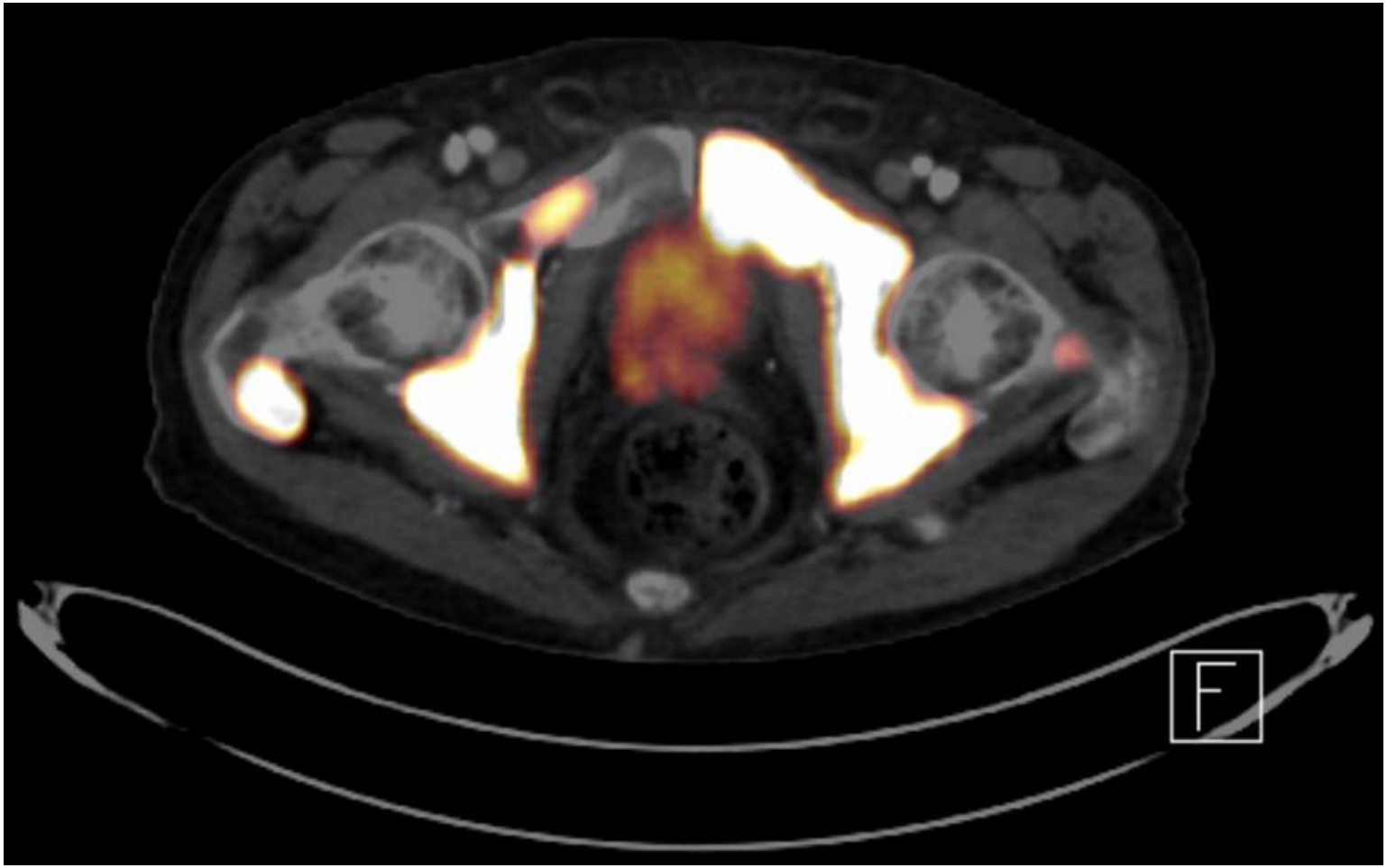
Welche Untersuchngstechniken sind wichtig?

Skelettszintigraphie



Welche Untersuchngstechniken sind wichtig?

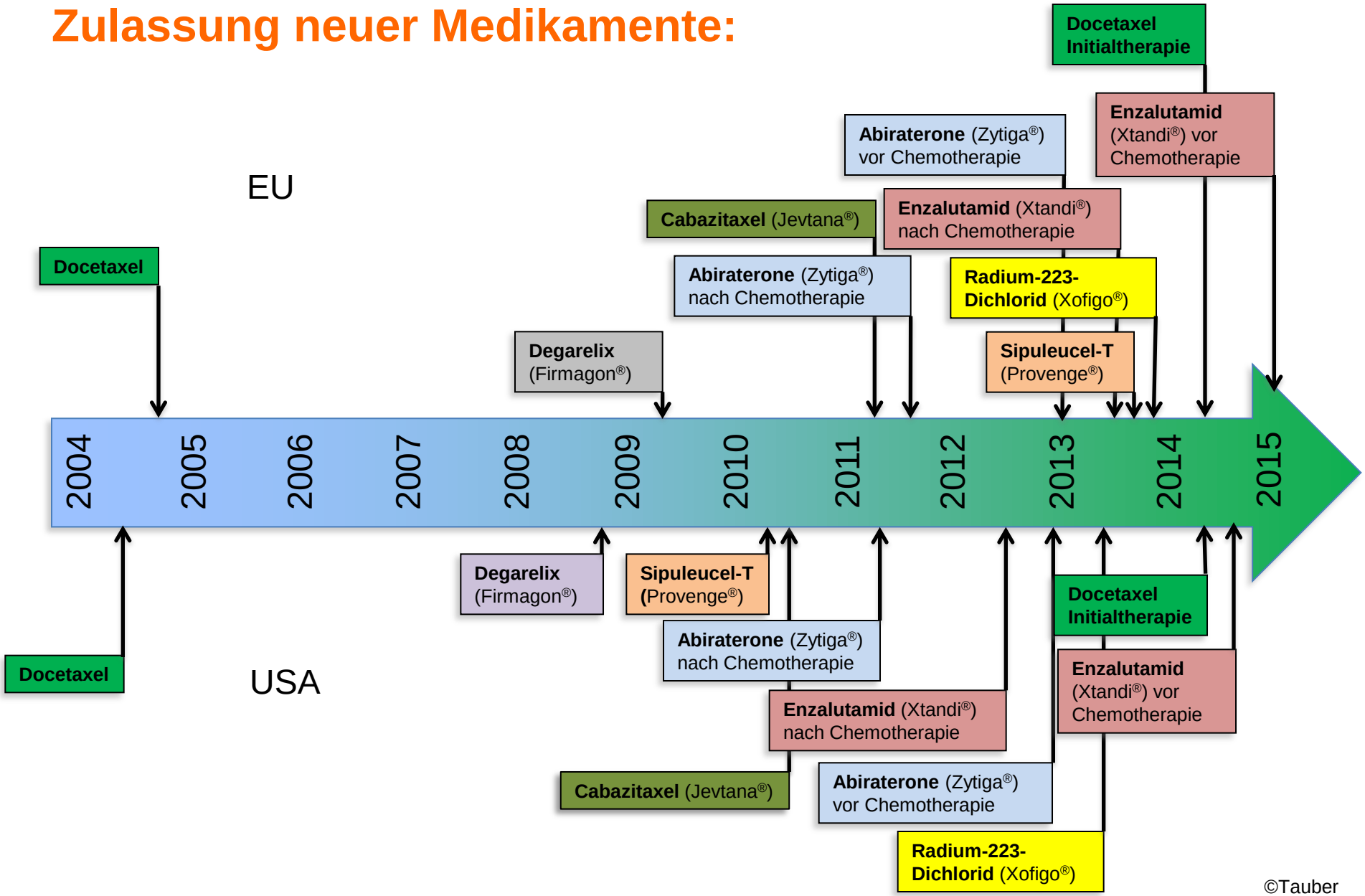
PSMA-PET-CT



Welche Therapien für metastasierte Karzinome gibt es?

©Tauber

Zulassung neuer Medikamente:



©Tauber

Charles Brenton Huggins – Vater der Hormontherapie:

Nobel Preis für Physiologie und Medizin 1966

Studies on Prostatic Cancer

I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate*

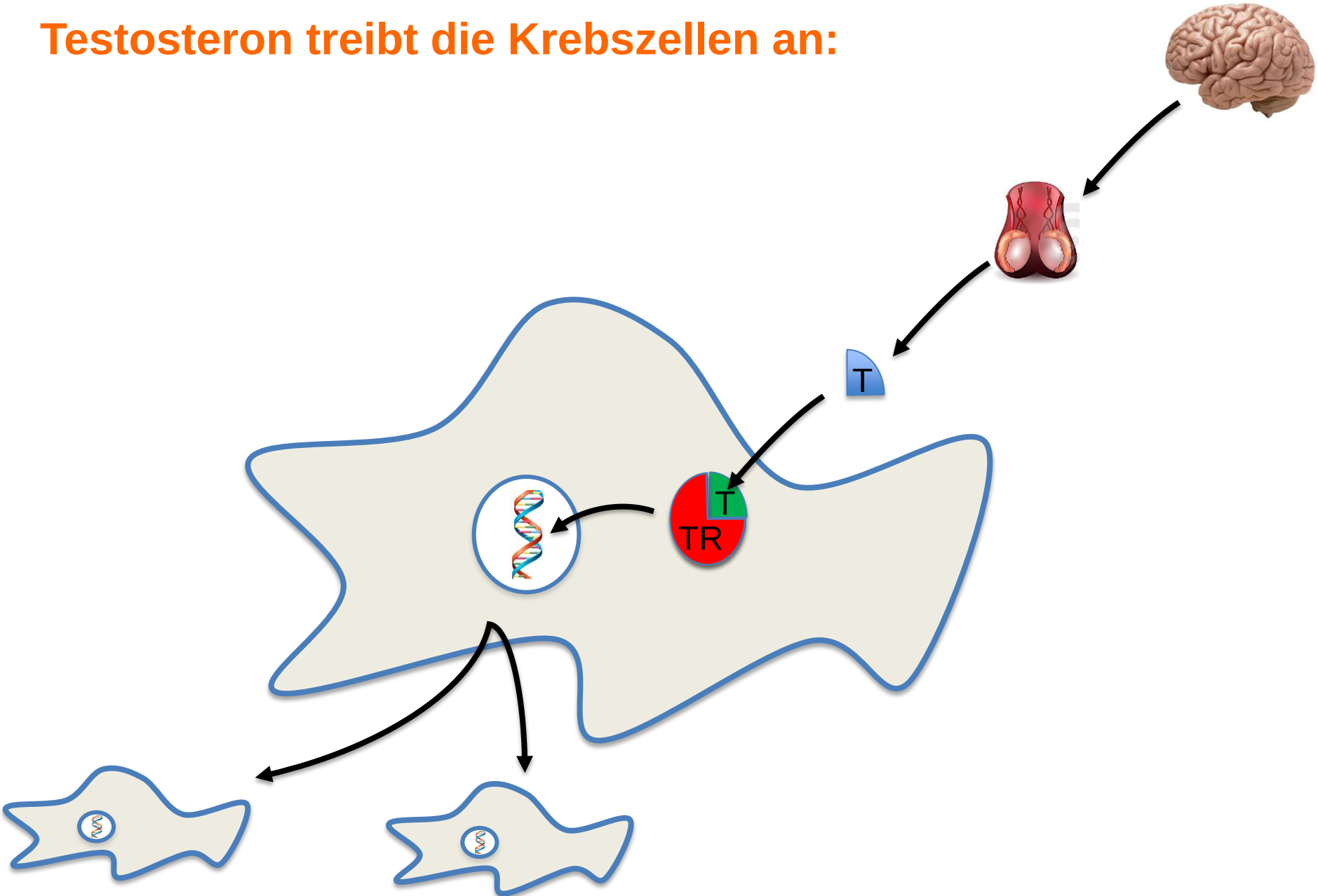
Charles Huggins, M.D., and Clarence V. Hodges, M.D.

(From the Department of Surgery, the University of Chicago, Chicago, Illinois)

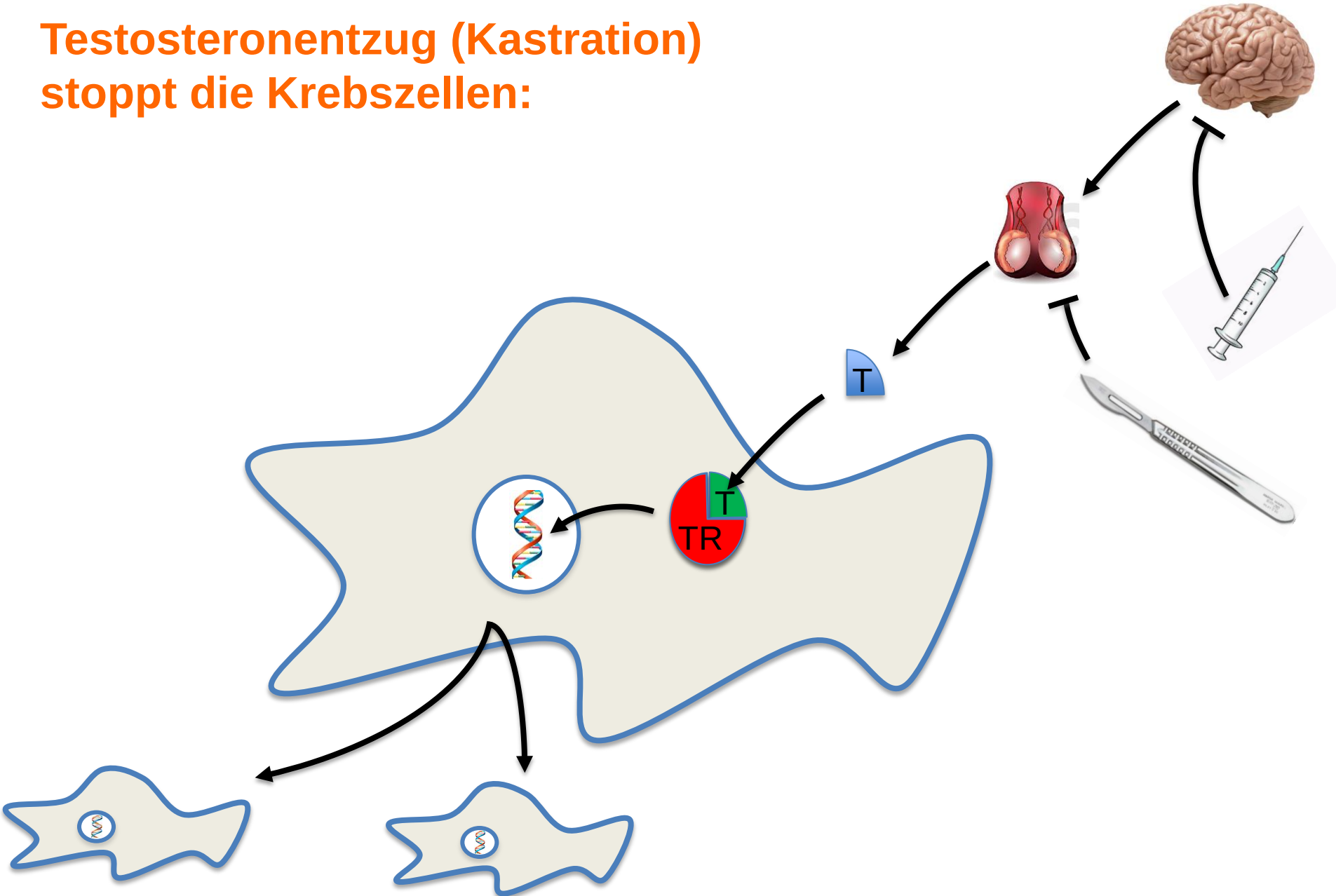
(Received for publication March 22, 1941)

Cancer Research 1:293-297, 1941

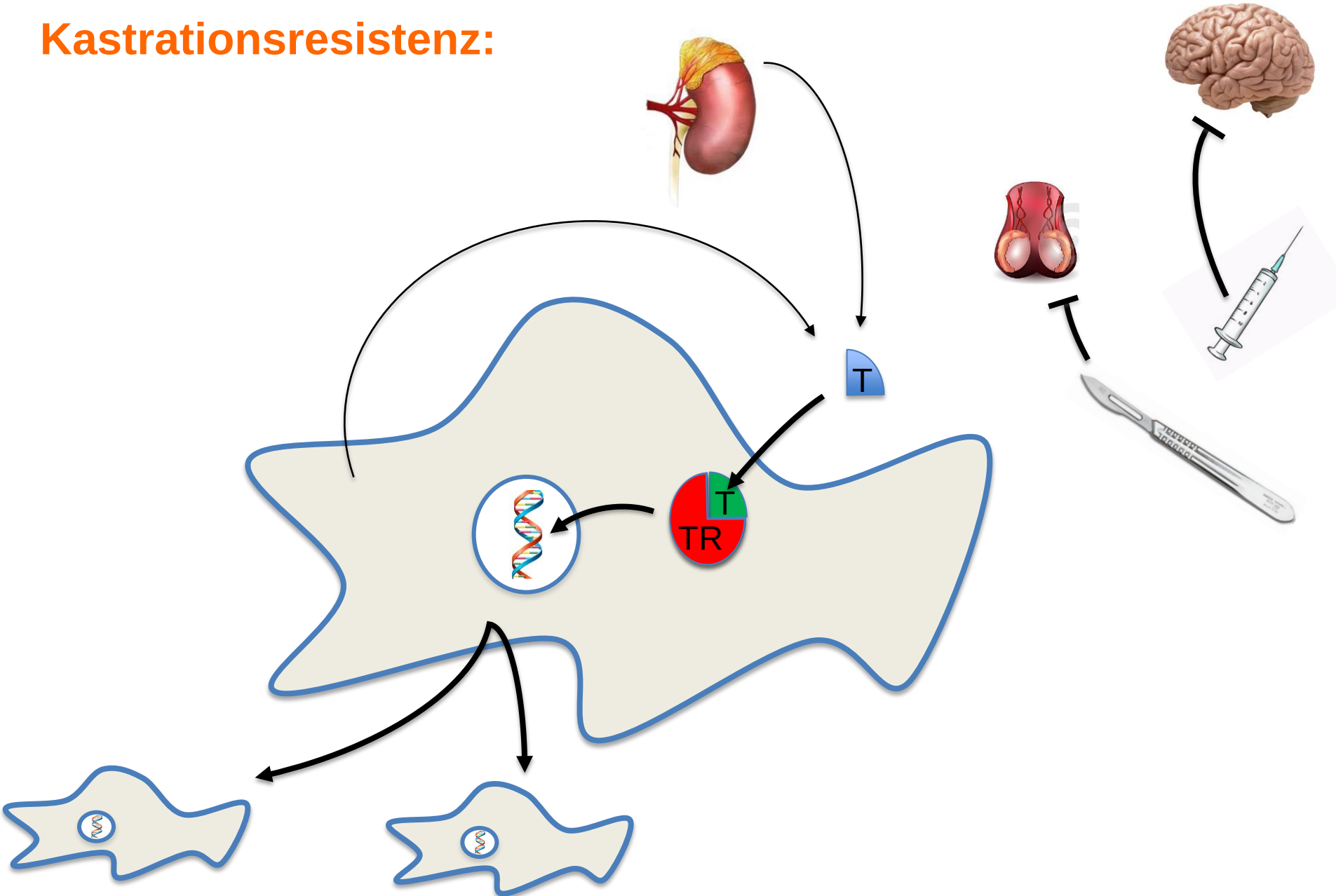
Testosteron treibt die Krebszellen an:



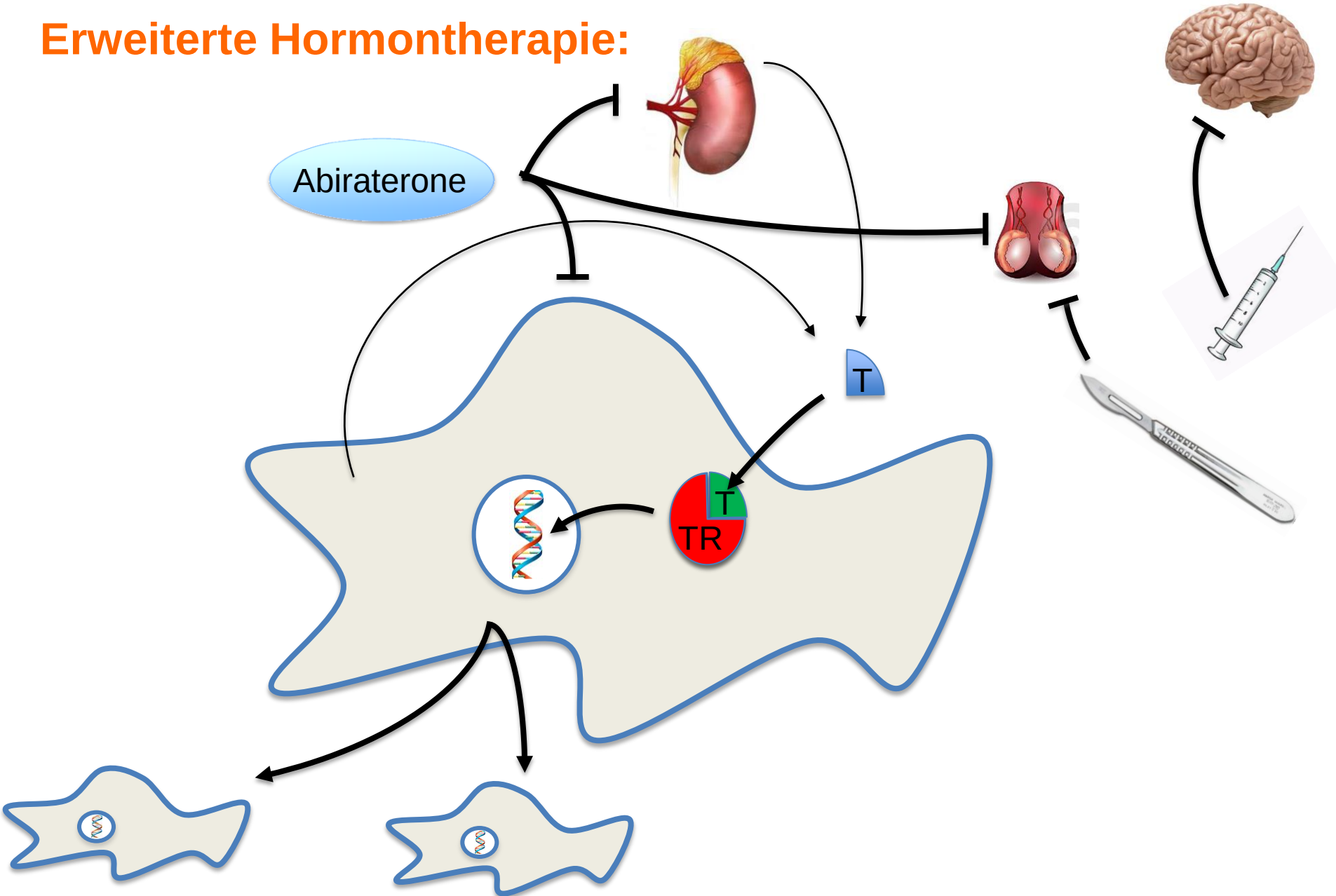
Testosteronentzug (Kastration) stoppt die Krebszellen:



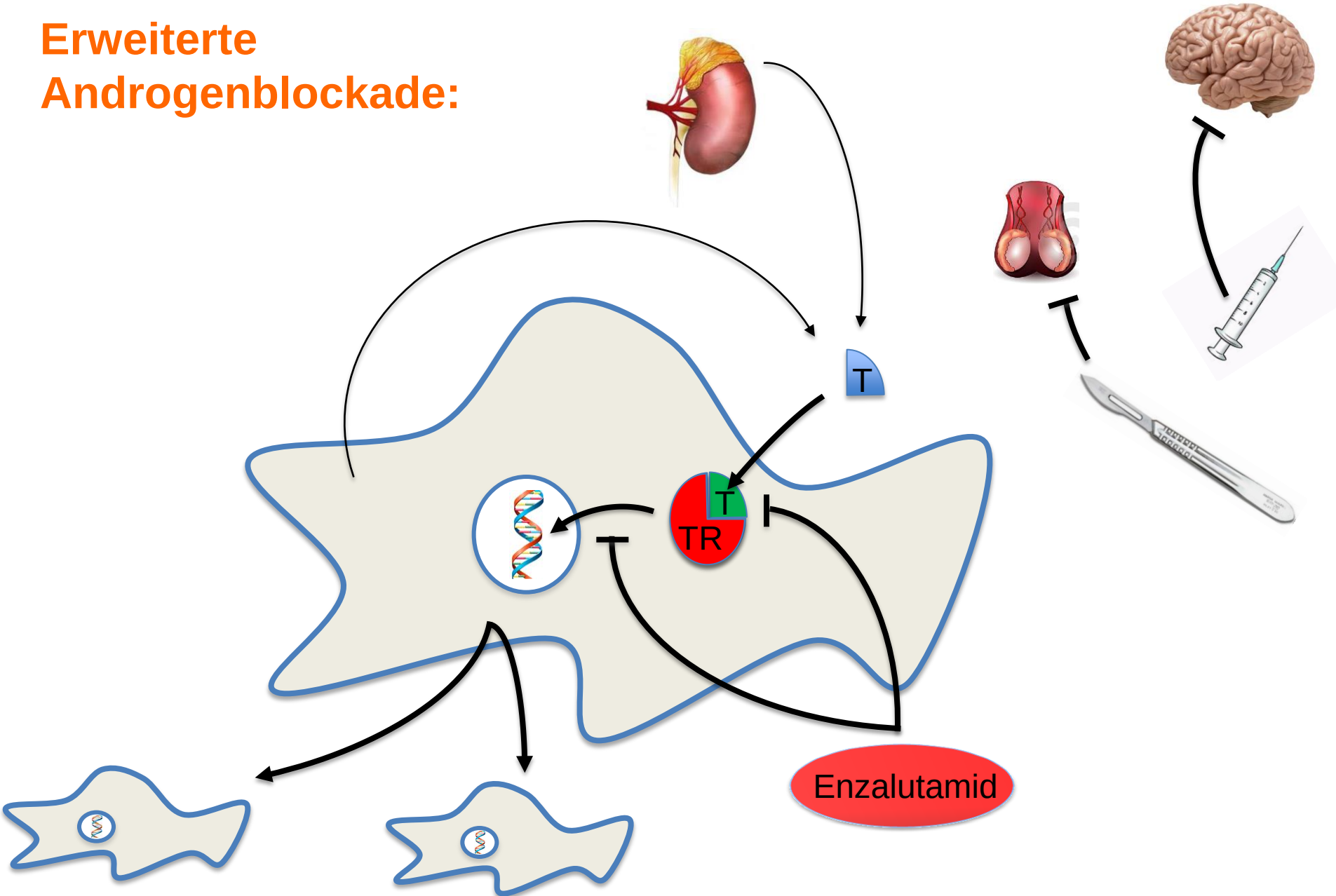
Kastrationsresistenz:



Erweiterte Hormontherapie:



Erweiterte Androgenblockade:



Fazit:
Krebszellen passen sich den aktuellen Gegebenheiten an

z.B. Treibstoffunabhängigkeit durch den Einbau eines Hybridmotors

Was ist eine Chemotherapie?

©Tauber

Was ist eine Chemotherapie?:

- Systemische Therapie über den Blutkreislauf
- Therapie aller Tumorzellen im Körper (Primärtumor und Metastasen)
- Aber Wirkung auch auf gesunde Körperzellen

Was ist eine Chemotherapie?:

Definition von Zytostatika

Substanzen, die die Tumorzellteilung hemmen oder Tumorzellen zum Absterben bringen.

Wirkung von Zytostatika

Interaktion mit DNA, RNA, Proteinsynthese, Proteinen

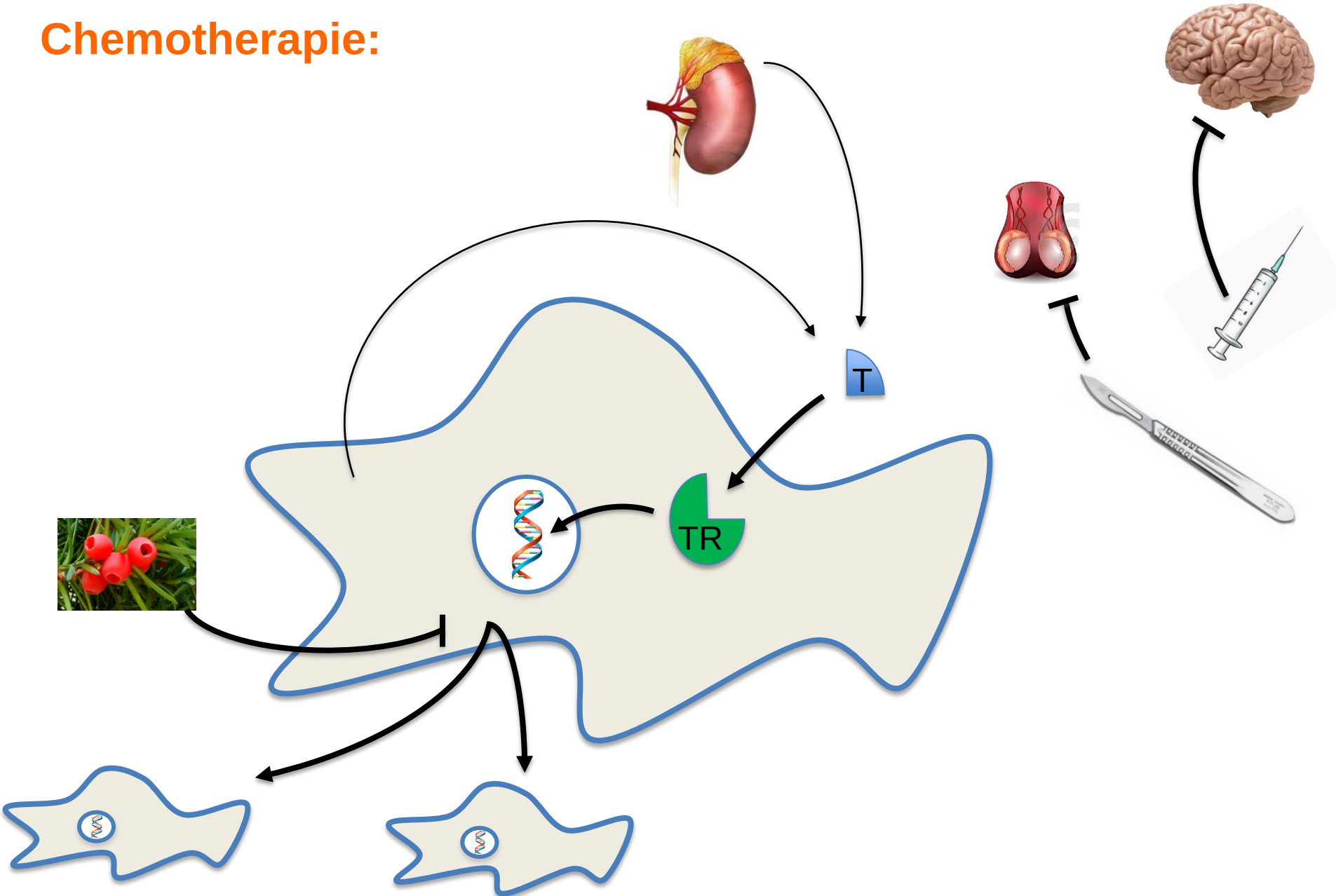
Zytostatika sind klassische Giftstoffe, die in Ihrer Urform häufig in der Natur vorgefunden werden:
Bsp.: Docetaxel – Gift der europäischen Eibe (Taxus baccata)

Chemotherapie mit Docetaxel oder Cabacitaxel

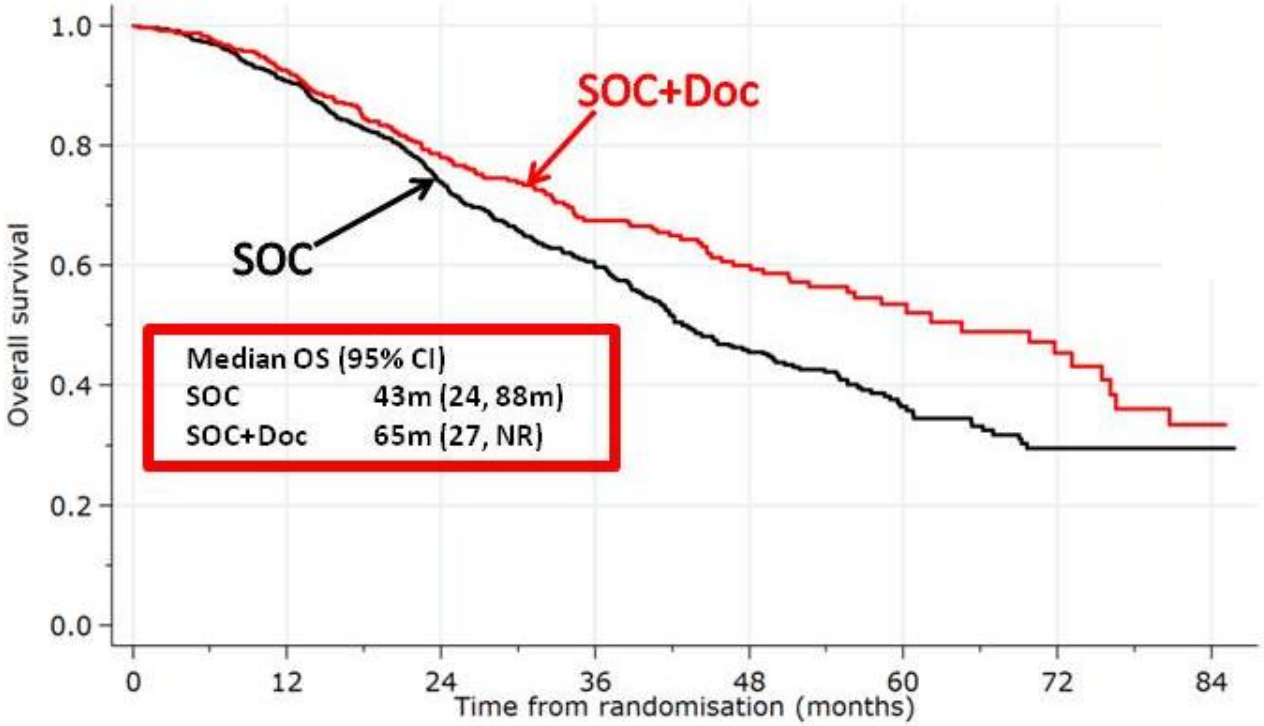
Hergestellt aus dem Giftstoff der Eibe

Zelltod durch Hemmung der geordneten Zellteilung

Chemotherapie:

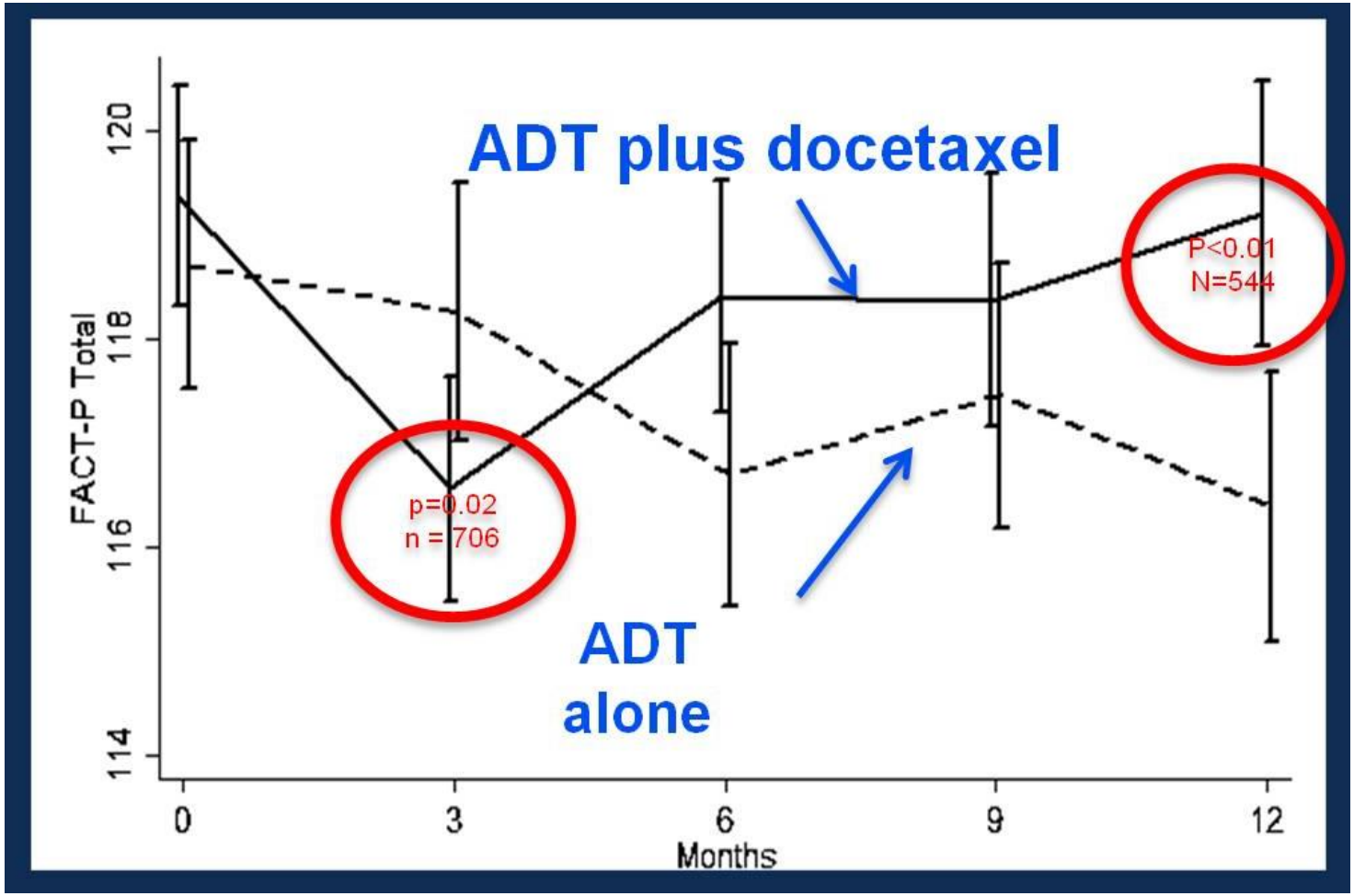


Neue Daten 2014 und 2015: Deutliche Lebensverlängerung durch eine frühe Chemotherapie



Presented By Nicholas James at 2015 ASCO Annual Meeting

Die Chemotherapie steigert die Lebensqualität:



Presented By Linda Patrick-Miller at 2016 ASCO Annual Meeting

Radium-223 Dichlorid

- Ein radioaktives Isotop des Erdalkalimetalls Radium
- HWZ 11,4 Tage
- Kalzium-Analogon
  - Einlagerung in das mineralische Hydroxylapatitgitter in neu gebildetem Knochen innerhalb von Knochenmetastasen und deren Randzonen[1,2]

Einbau in neugebildete Knochensubstanz

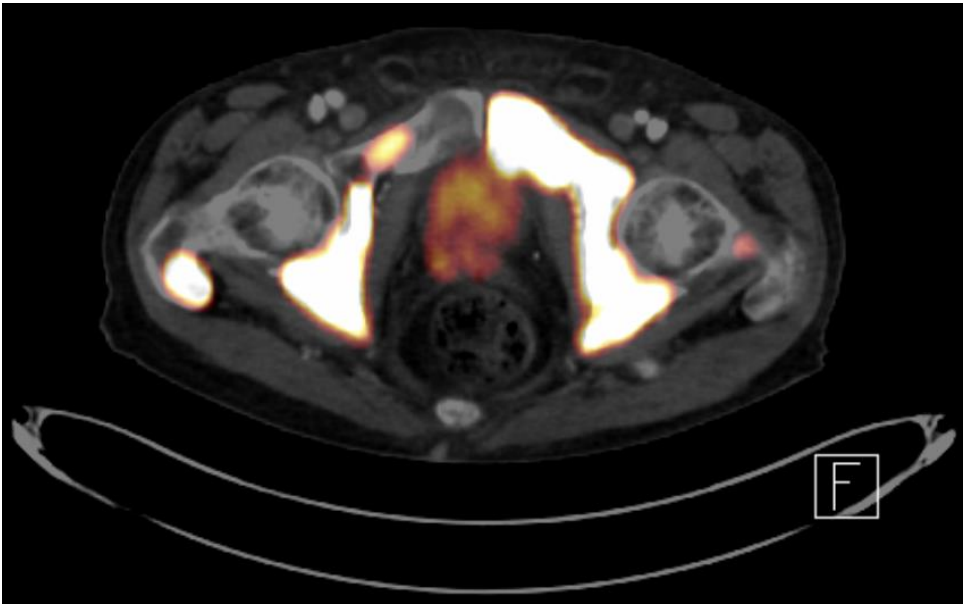
Eradiziert benachbarte Tumorzellen
→ hoch lokalisierte Tumorzellabtötung

Hydroxyapatit, ein anorganisches Mineral, besteht vor allem aus Kalzium und Phosphat ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) und stellt den anorganischen Hauptbestandteil des Knochens dar.

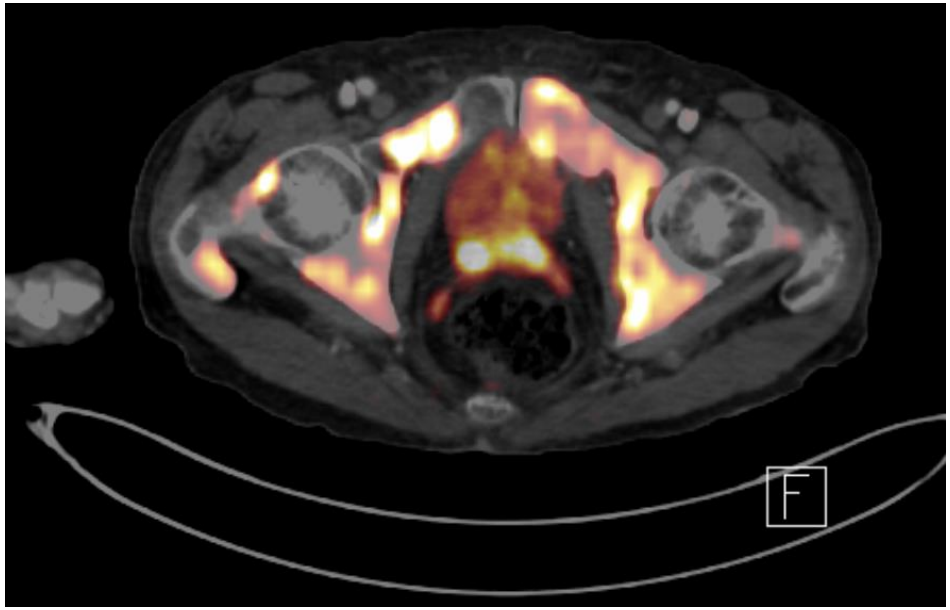
1. Bruland ØS et al. Clin Cancer Res 2006;12:6250s–57s; 2. Henriksen Get al. Cancer Res 2002;62:3120–25.

Therapie mit Radium-223-Dichlorid (Alpharadin, Xofigo®)

23.07.2014



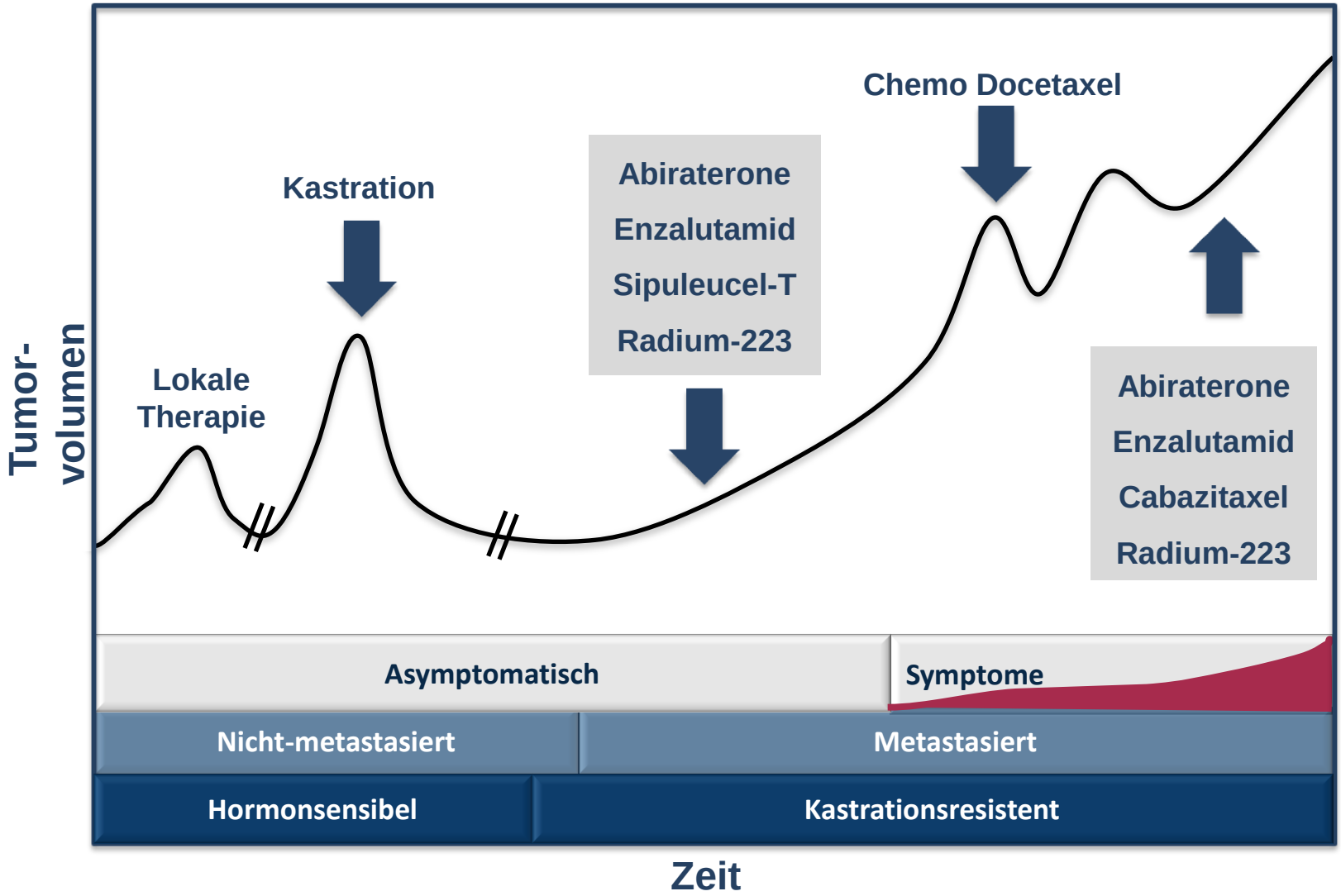
12.02.2015



Welche Therapieoptionen gibt es im kastrationsresistenten Stadium?

©Tauber

Sequenztherapie des Prostatakarzinoms:



Kohli &Tindall. Mayo Clin Proc 2010;85:77–86.

Gibt es Studien, an denen ich teilnehmen kann?

©Tauber

Wie funktioniert das Immunsystem

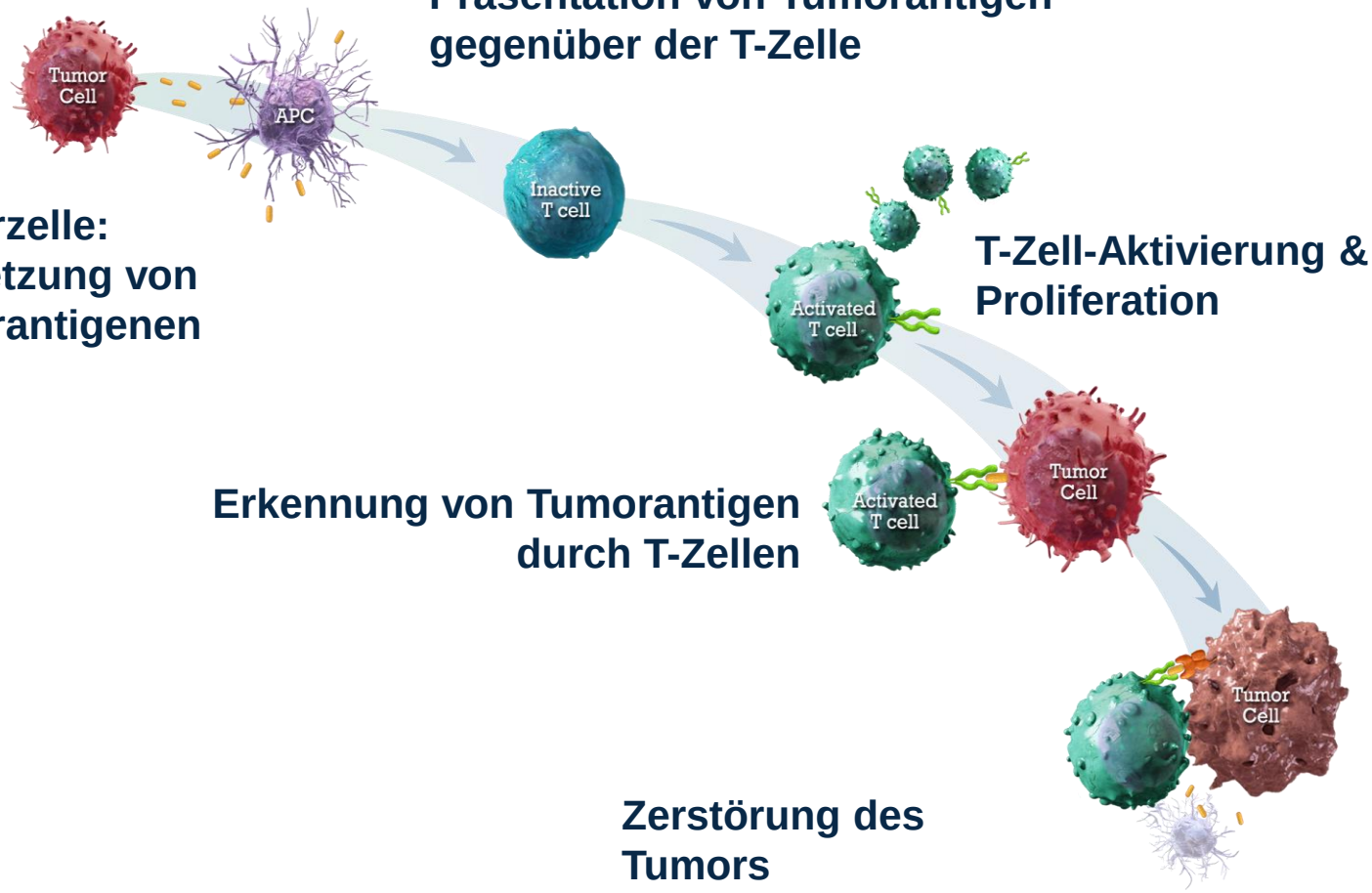
Präsentation von Tumorantigen gegenüber der T-Zelle

Tumorzelle: Freisetzung von Tumorantigenen

T-Zell-Aktivierung & Proliferation

Erkennung von Tumorantigen durch T-Zellen

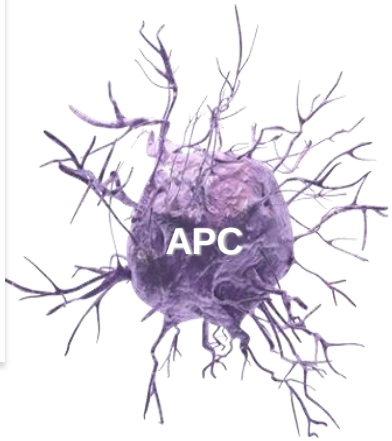
Zerstörung des Tumors durch T-Zellen



Andersen et al, J Invest Dermatol 2006, 126: 32; Pardoll DM, Nat Rev Cancer 2012, 11: 252; Mellman et al, Nature 2011, 480: 480; Heemskerk et al, EMBO J 2013, 32: 194; Boudreau et al, Mol Ther 2011, 19: 841; Janeway et al, Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 6th ed, 2004.

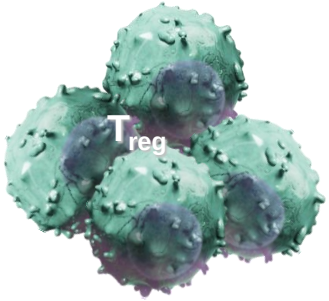
Krebs ist eine Immunerkrankung

Verstecken



Täuschen

Tarnen

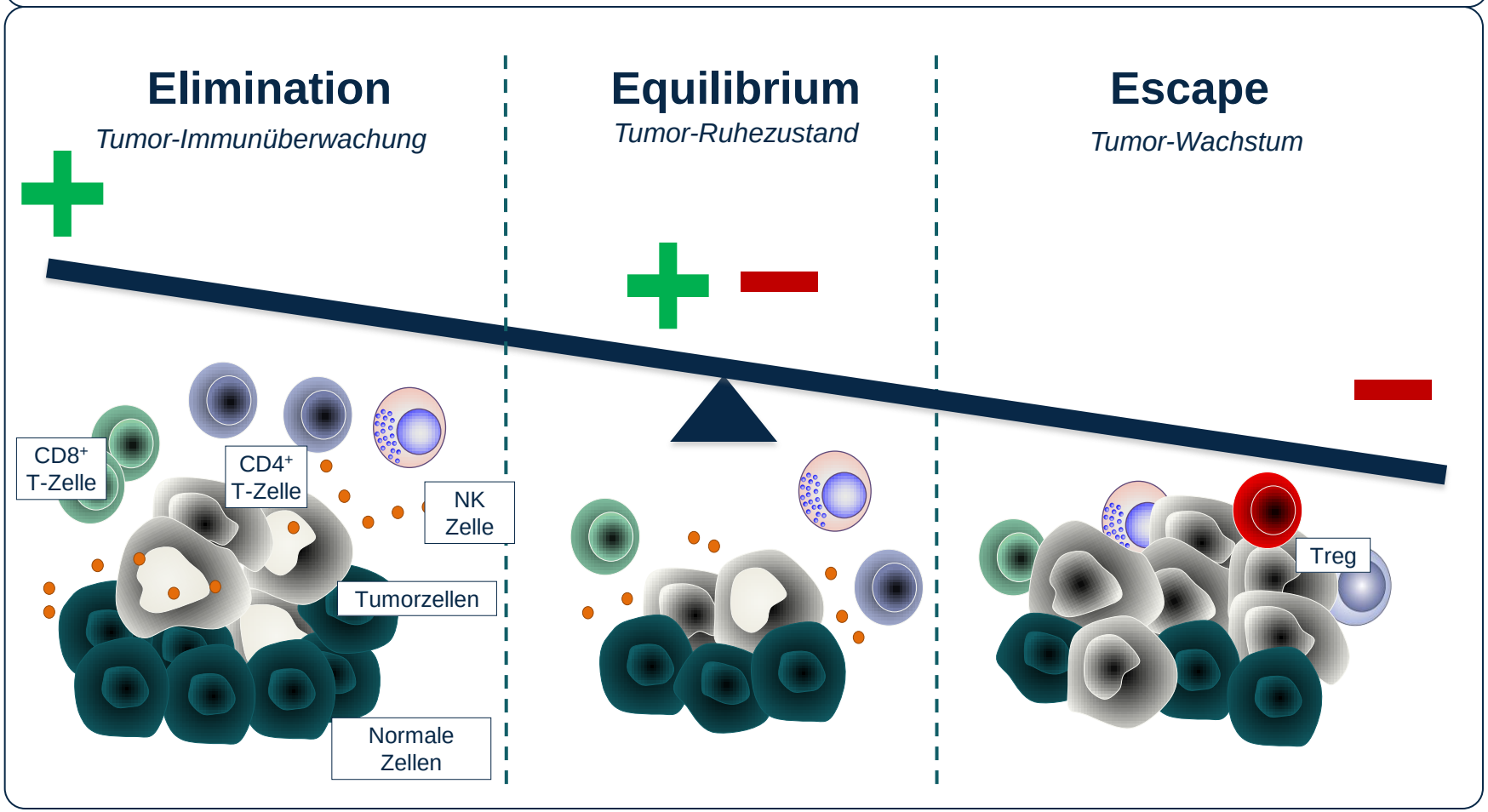


Beruhigen

Drake et al, Adv Immunol 2006, 90: 51; Vesely et al, Annu Rev Immunol 2011, 29: 235

Immunediting

Die drei "E" des Immunediting beschreiben die Prozesse der Tumorkontrolle durch das Immunsystem und wie der Tumor dieser Kontrolle entkommt.



Vesely et al, Ann Rev Immunol 2011, 29: 235

Immuntherapiestudie KEYNOTE-365

Studientitel:

Phase Ib/II Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) in Kombinationstherapien beim metastasierten kastrations-resistenten Prostatakarzinom (CRPC)

Immuntherapiestudie KEYNOTE-365

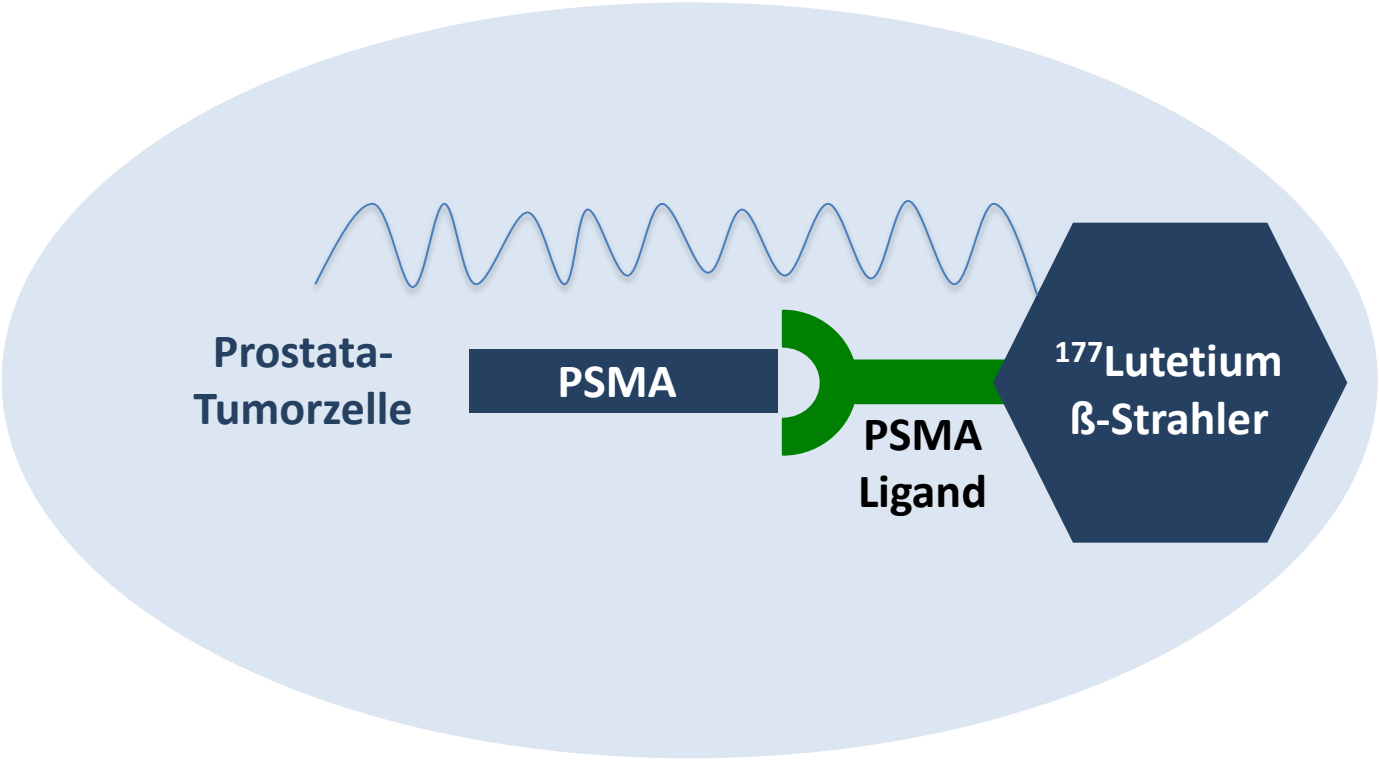
Für welche Patienten kommt die Studie in Frage?

Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom:

Nach Chemotherapie und moderner Hormontherapie	→	Kohorte A: Pembrolizumab und Olaparib (70 Patienten)
Nach moderner Hormontherapie mit Abiraterone oder Enzatluatmid vor Chemotherapie	→	Kohorte B: Pembrolizumab und Docetaxel-Chemotherapie (70 Patienten)
Nach moderner Hormontherapie mit Abiraterone vor Chemotherapie	→	Kohorte C: Pembrolizumab und Enzalutamid (70 Patienten)

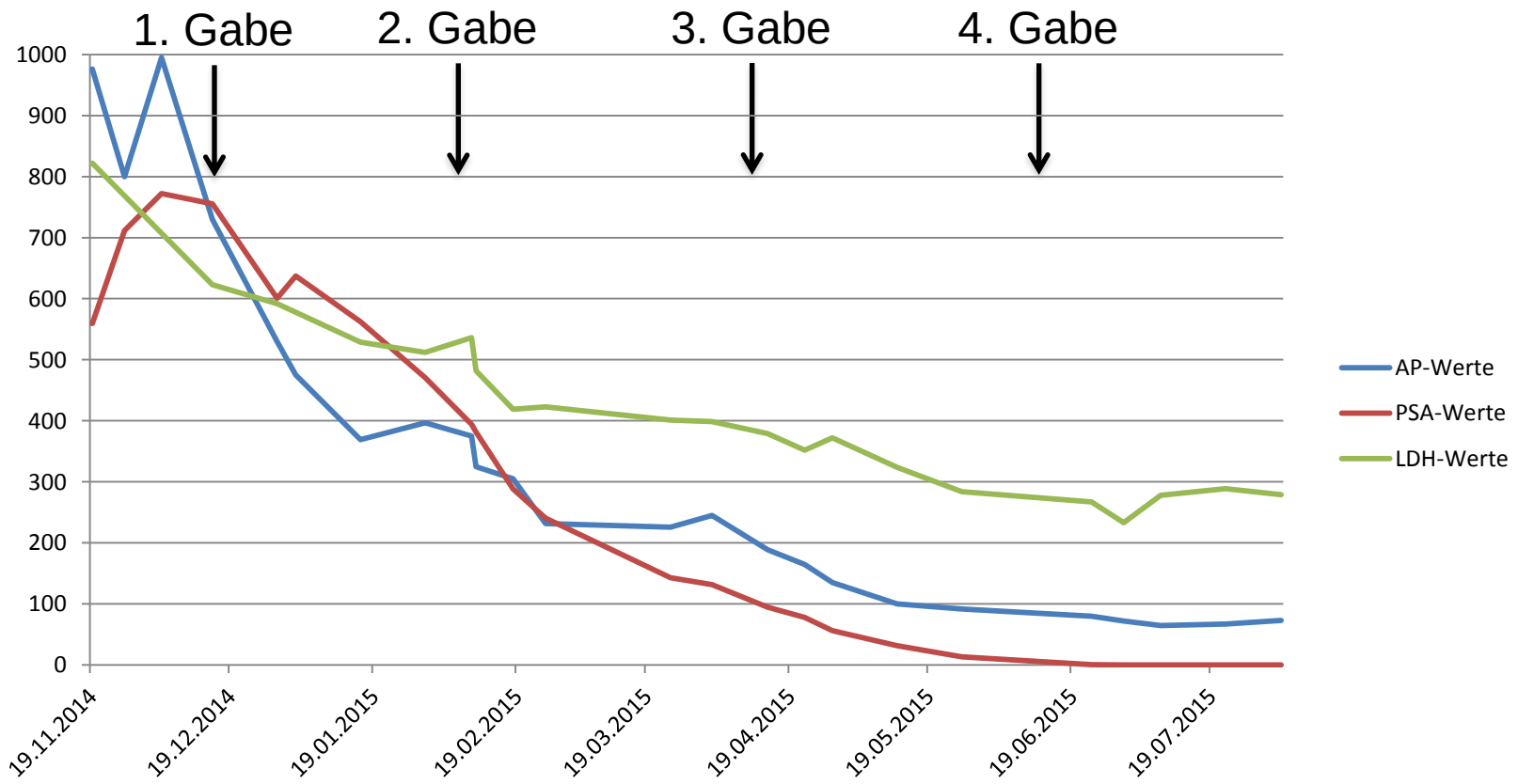
PSMA-Lutetium-Liganden-Therapie

- Metastasiertes Prostatakarzinom
- Bereits Chemotherapie in der Vorgeschichte
- Individueller Therapieversuch, noch wenig Erfahrung

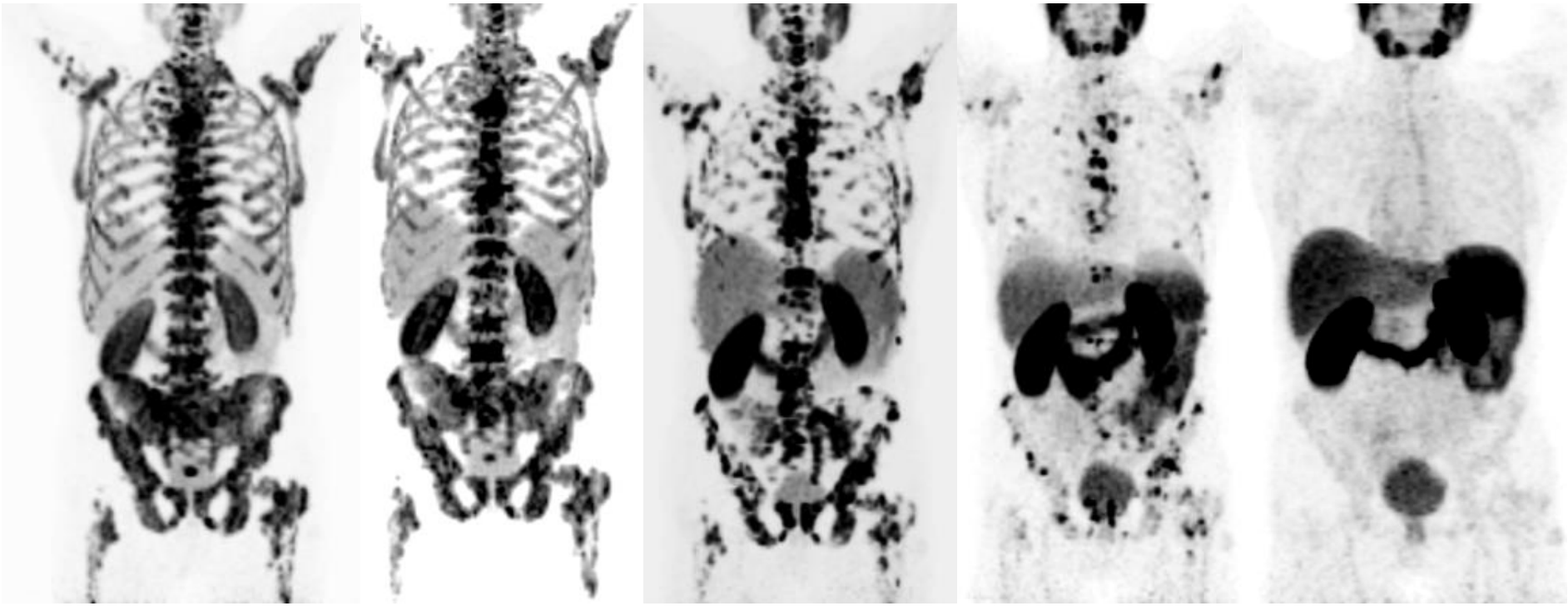


Labor-Verlauf eines Patienten (71 Jahre)

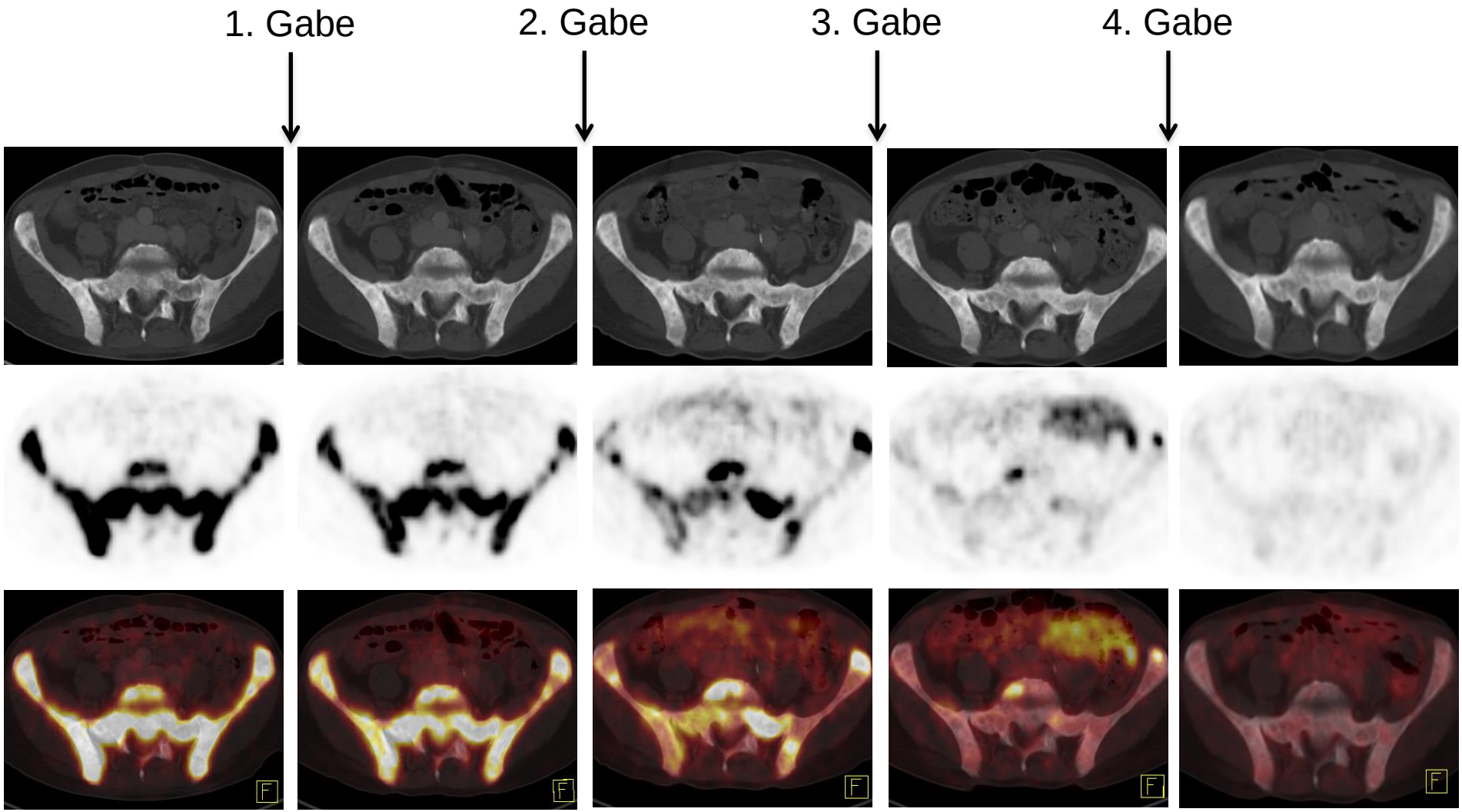
- Z.n. 6Z Docetaxel (PSA-Progr.), Abiraterone, 3x Radium-223-Dichlorid
- ECOG 0
- Insgesamt 4 Zyklen Lu-PSMA (kumulativ 29,6 GBq)
- Klinisch deutliche Besserung des AZ, keine wesentlichen UAW



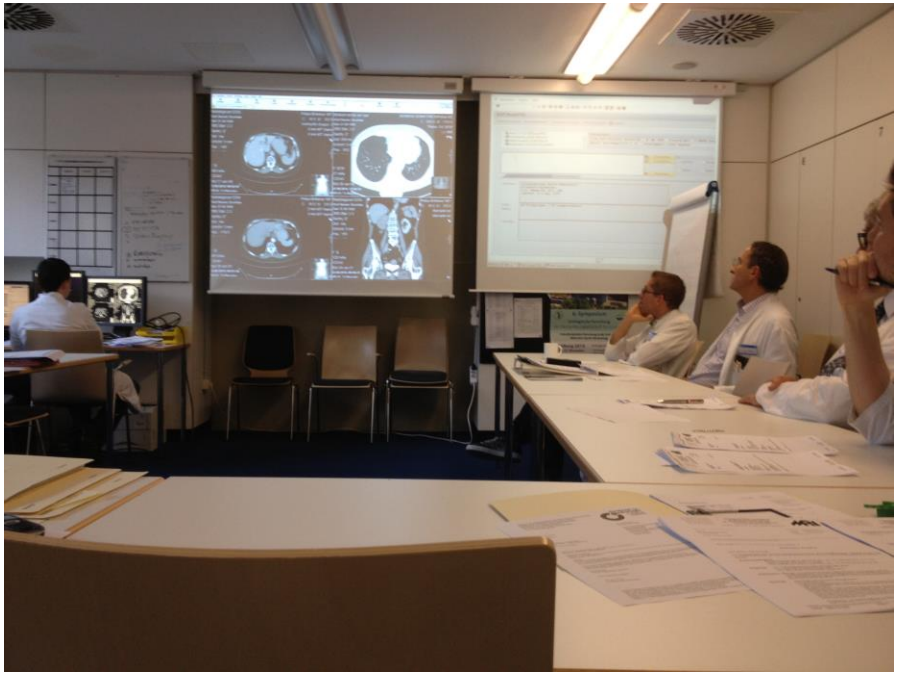
1. Gabe ↓ 2. Gabe ↓ 3. Gabe ↓ 4. Gabe ↓

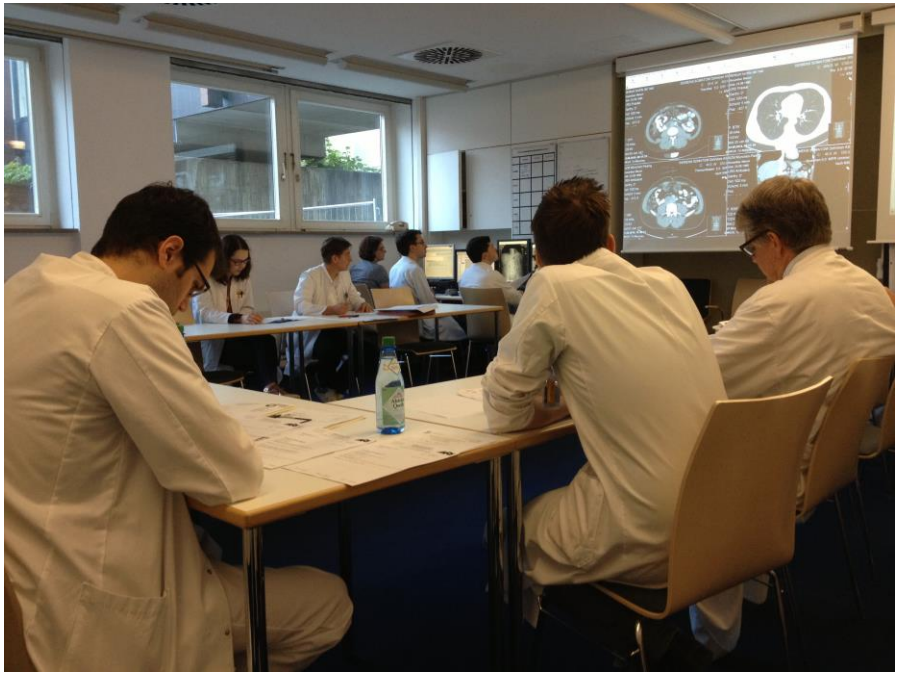


10.12.2014 30.01.2015 24.03.2015 26.05.2015 03.08.2015


1. Gabe
2. Gabe
3. Gabe
4. Gabe
10.12.2014
30.01.2015
24.03.2015
26.05.2015
03.08.2015

Medikamentöse Prostatakrebstherapie am Klinikum rechts der Isar





Besprechung in der Tumorkonferenz