Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

DIE DEUTSCHEN UNIVERSITÄTSKLINIKA

TUM

Gezielte Behandlung beim Prostatakrebs: PSMA im Fokus

R:CCC
Roman-Herzog-Krebszentrum
Comprehensive Cancer Center

TZM

PROSTATUM

PD Dr. med. Tobias Maurer

Dr. med. Karina Knorr

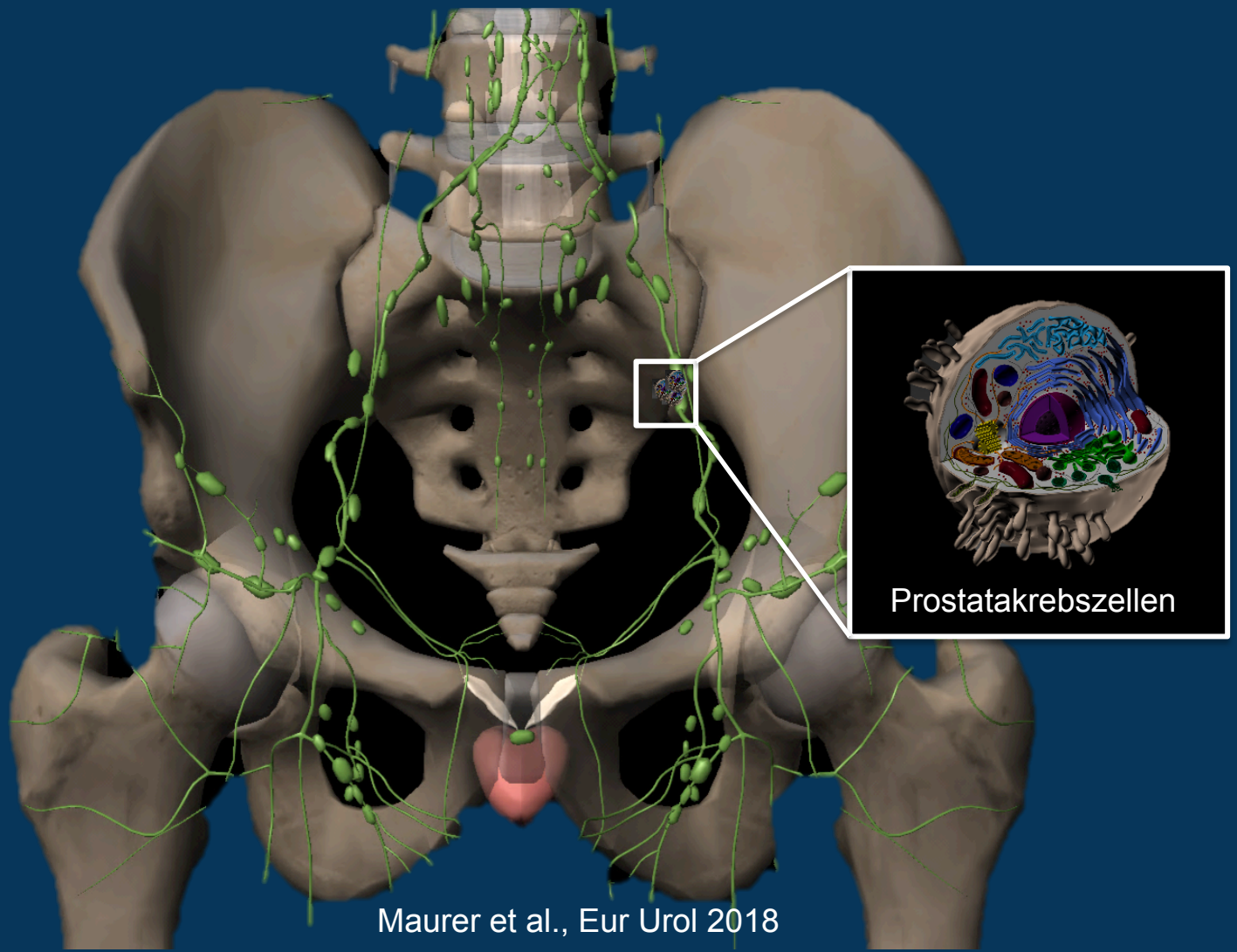
CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

Prostatakrebs

Vorsorge – Diagnostik – Therapie

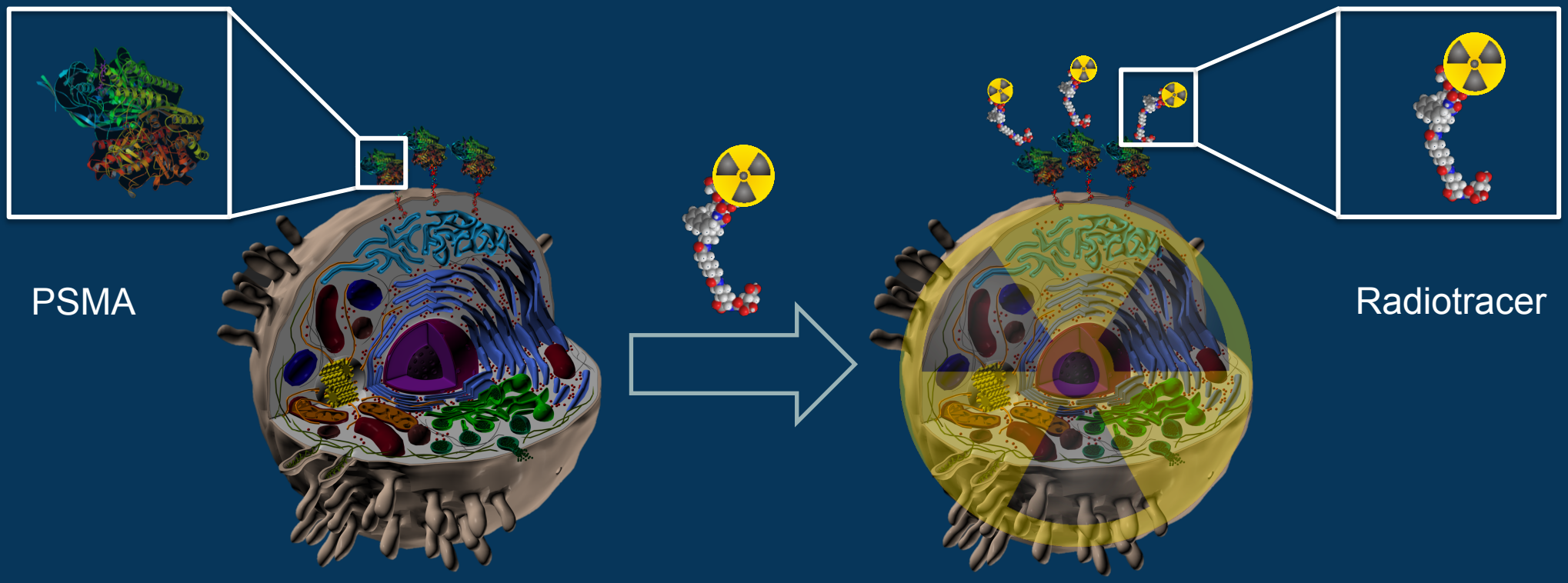
Informationstag
Samstag, 12. Mai 2018, 10.00-14.00 Uhr

Lymphknotenrezidiv nach Operation



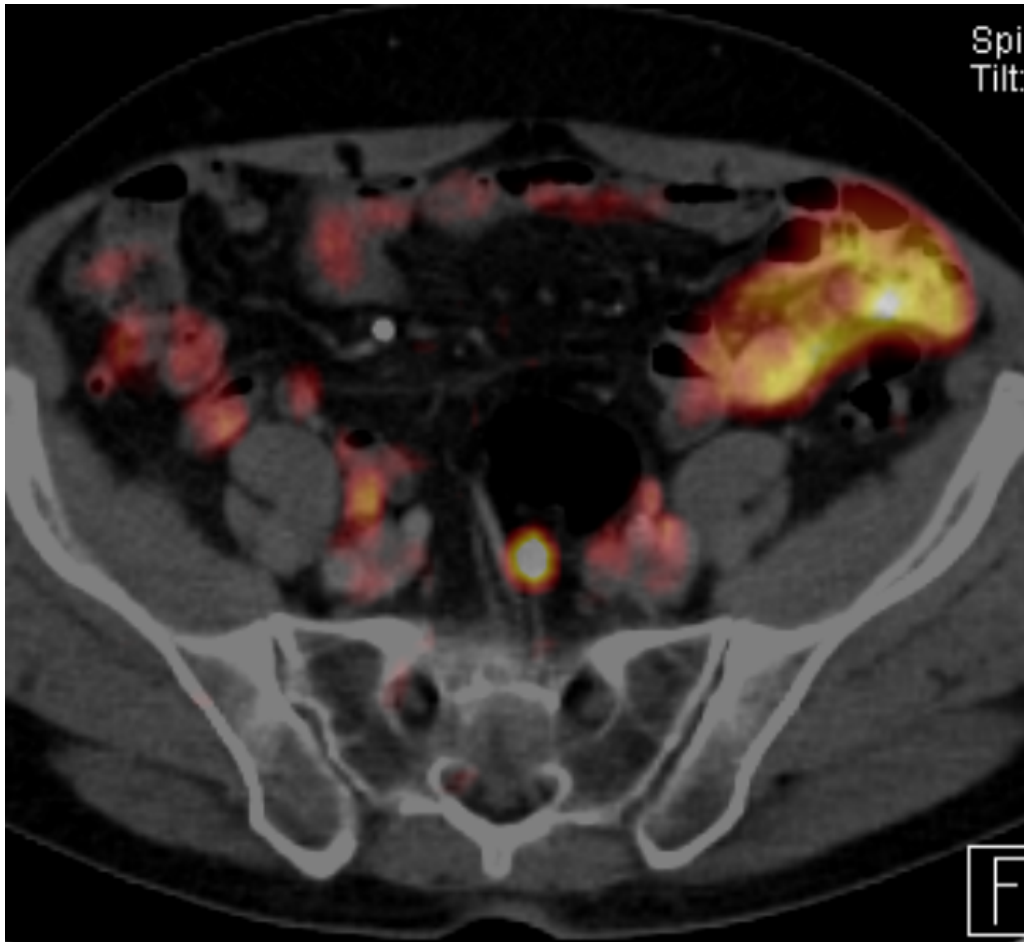
Maurer et al., Eur Urol 2018

Prostata-spezifisches Membranantigen als Targetstruktur



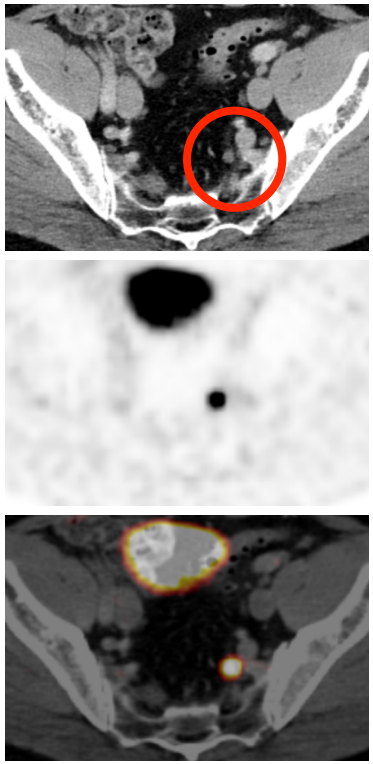
Maurer et al., Nat. Rev. Urol 2016; Maurer et al., Eur Urol 2018

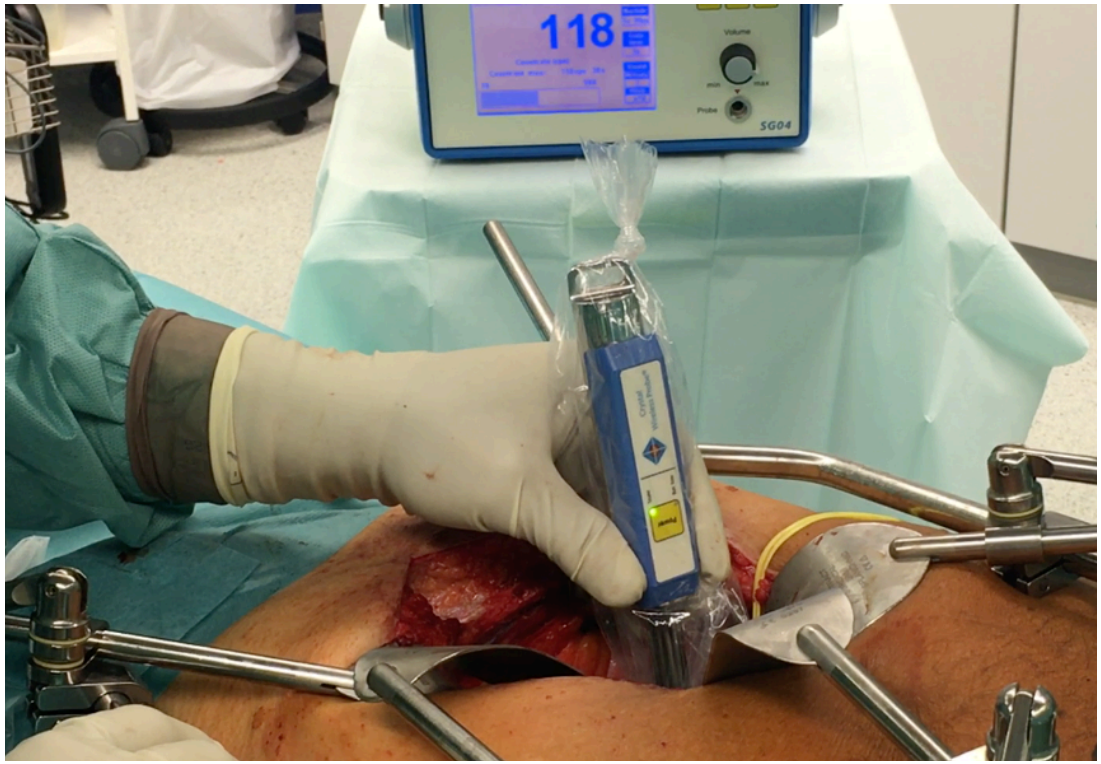
Erschwertes Auffinden kleiner Metastasen bei Operation

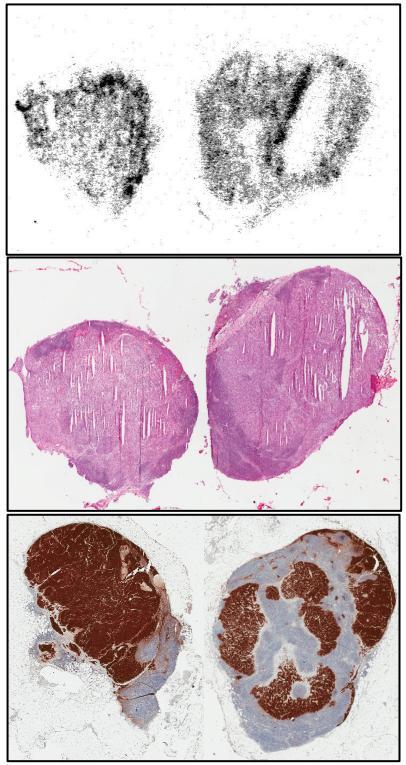


Lösungsansatz: PSMA-radioguided surgery (RGS)

- Intravenöse Gabe von radioaktiv-markierten PSMA-Tracern
- Auffinden der befallenen Lymphknoten mittels Gammasonde während der OP

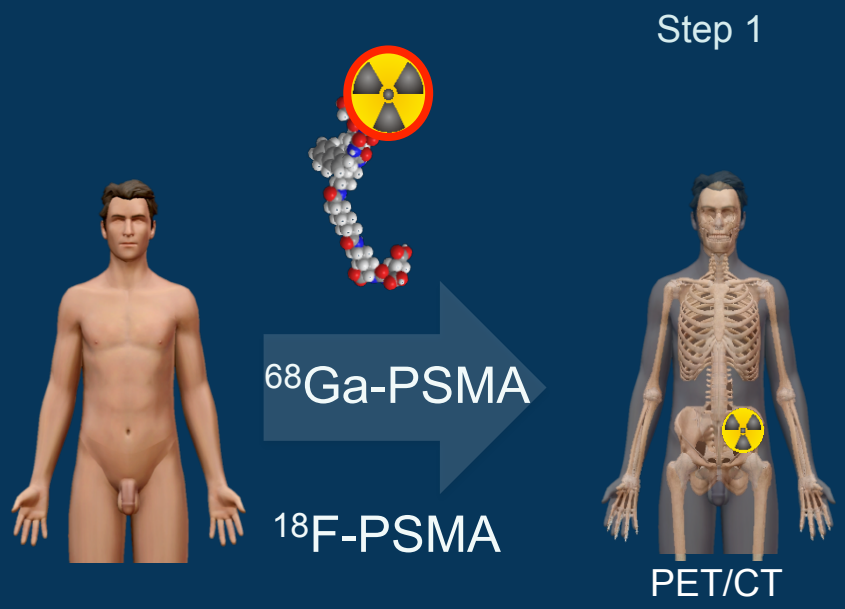


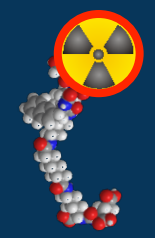




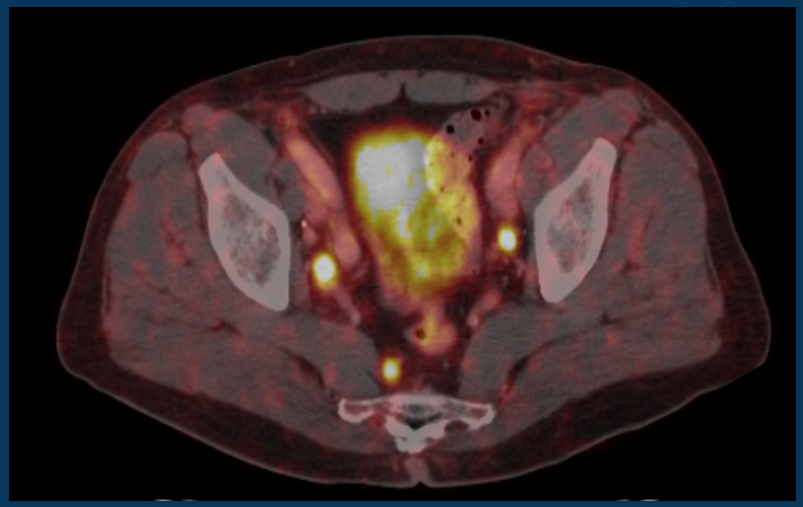
Maurer et al., Eur Urol 2015; Maurer et al., Clin Genitourin Cancer 2016;
Maurer et al., Curr Opinion Urol 2017; Rauscher et al., BJU Int 2017; Maurer et al., Eur Urol 2018

Schritt 1: Indikationsstellung für PSMA-RGS





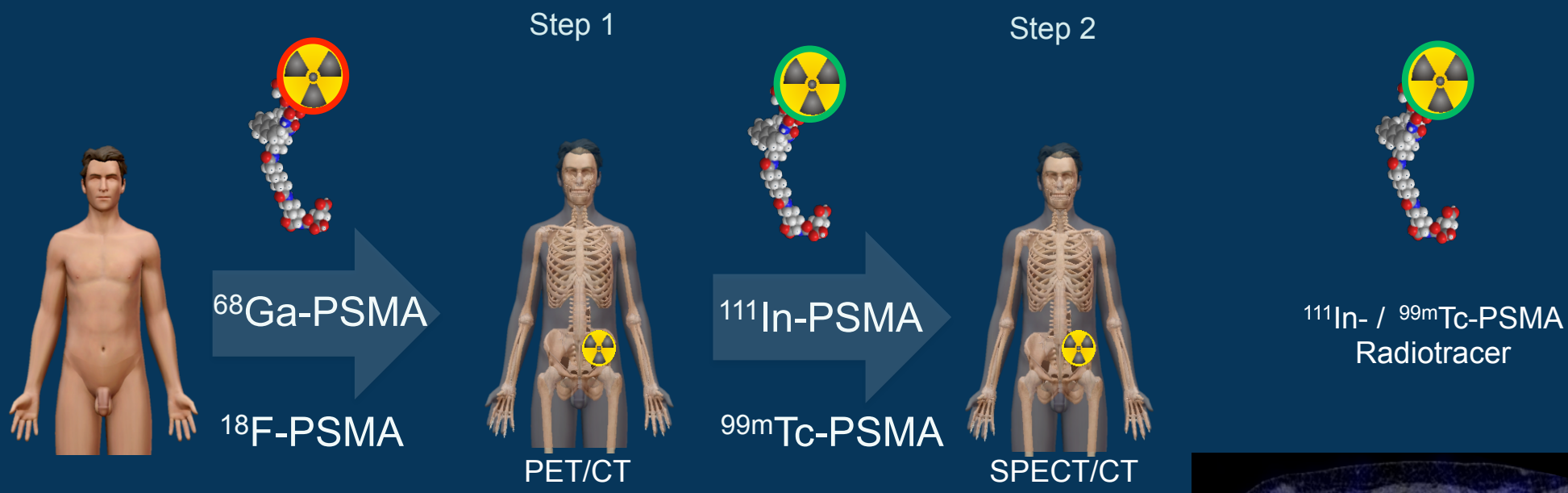
^{68}Ga- / ^{18}F-PSMA Radiotracer

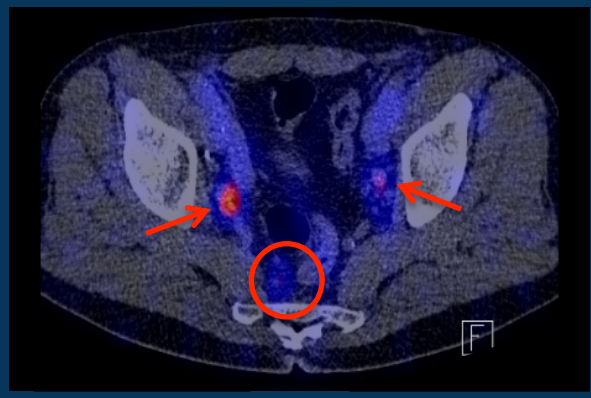


Biochemisches Rezidiv mit:
- Niedrigem PSA
- Langsamer PSA-Progression
- Nur einzelne Läsionen in PSMA-PET
- …

Maurer et al., Eur Urol 2018

Schritt 2: Validierung durch präoperative PSMA-SPECT/CT

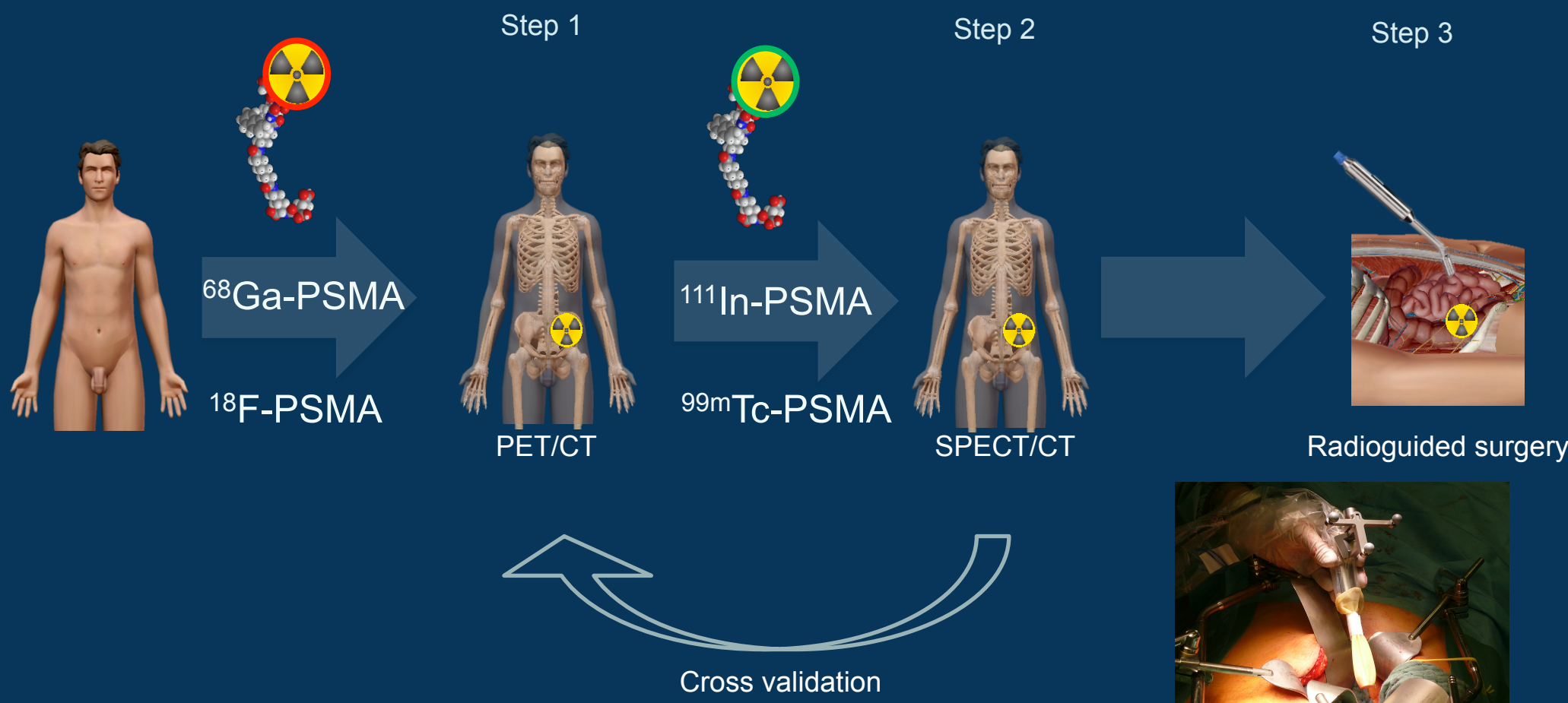


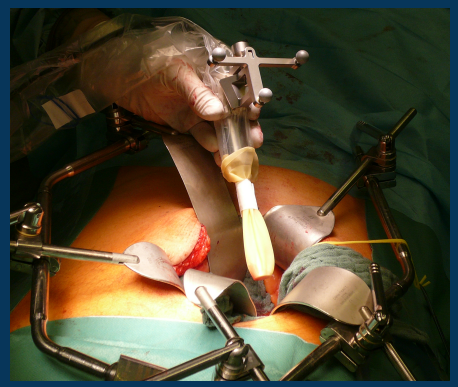


Cross validation

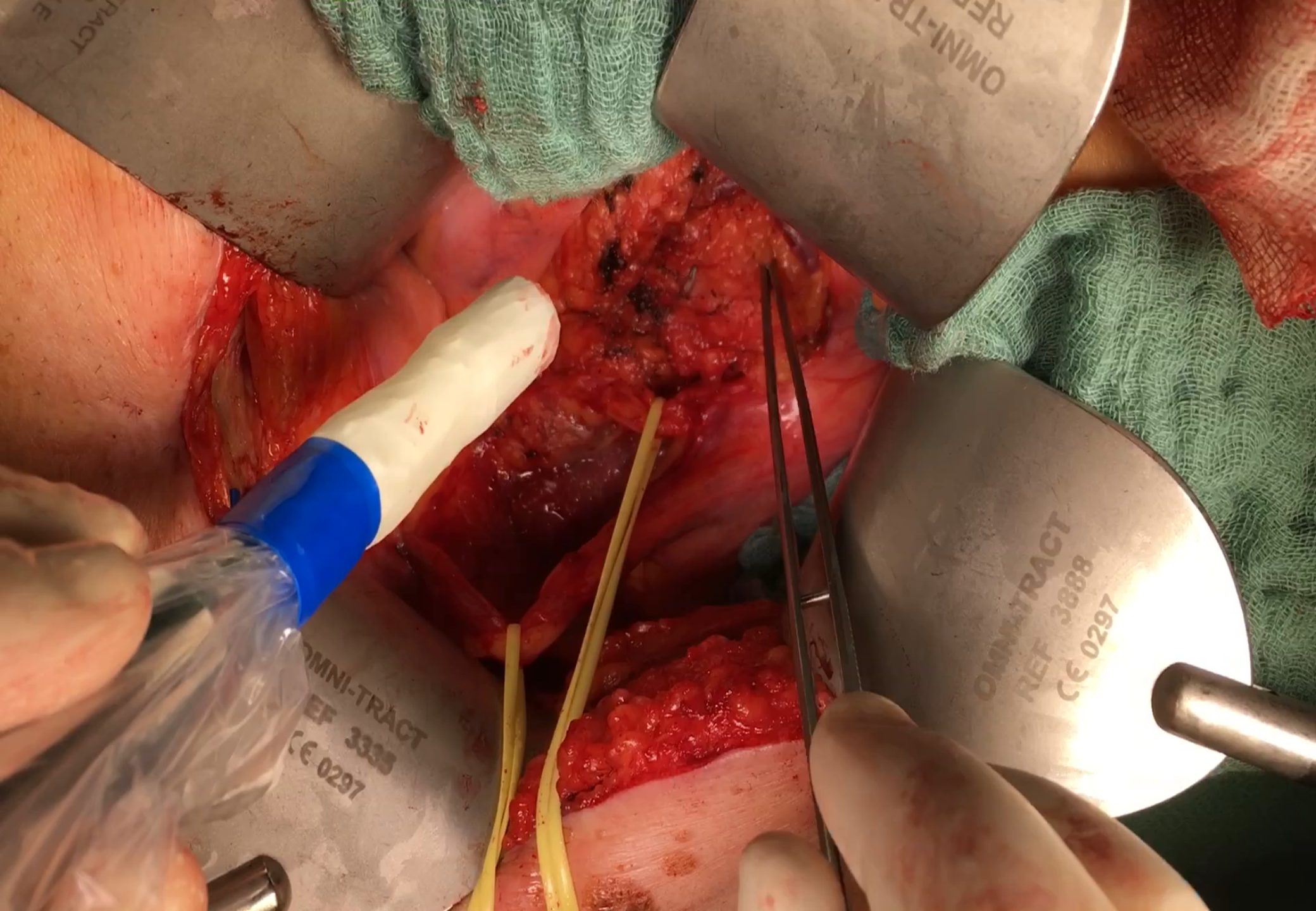
Rauscher et al., Clin Nucl Med 2016; Maurer et al., Eur Urol 2018

Schritt 3: Salvagechirurgie mittels PSMA-radioguidance





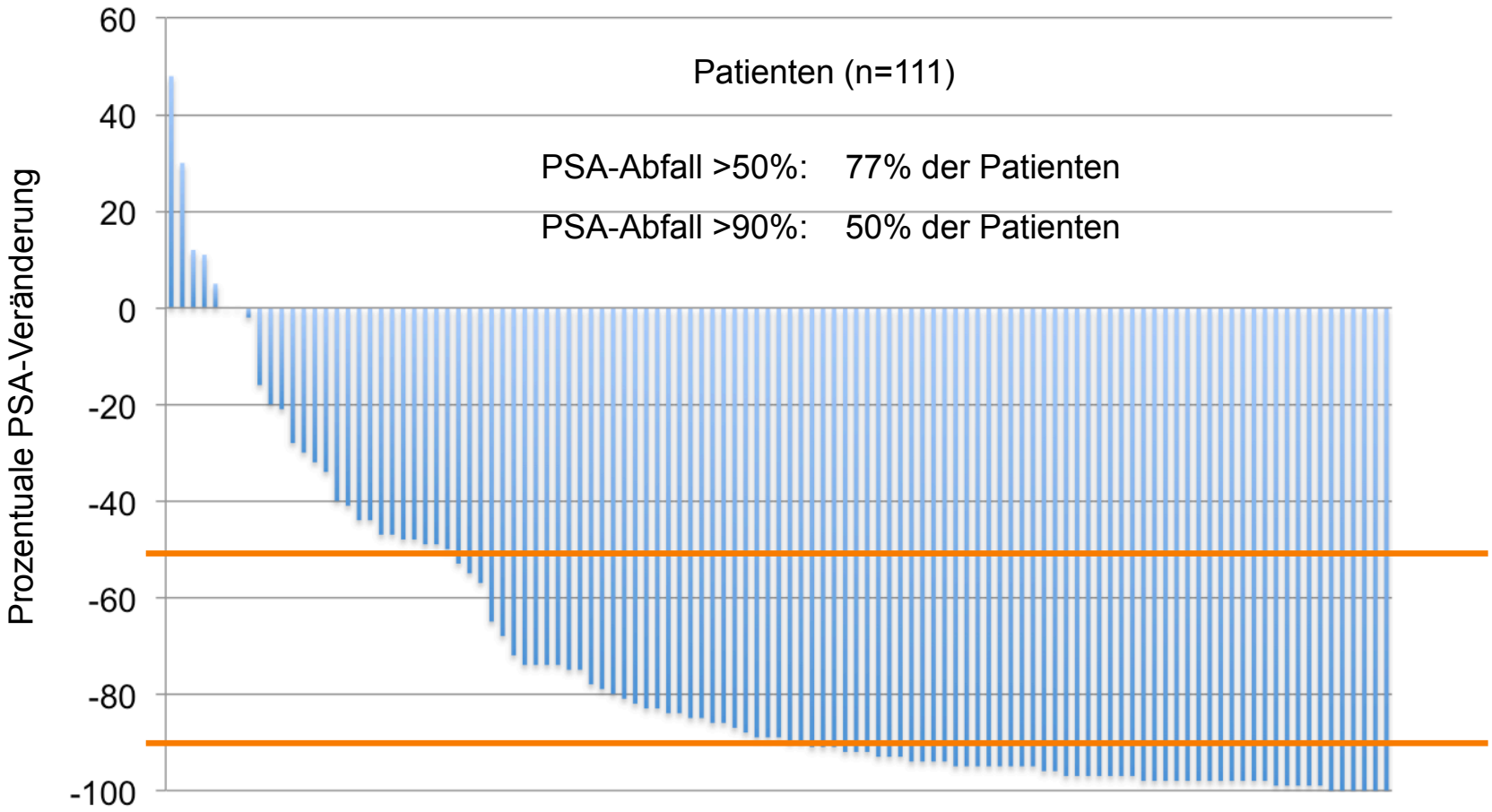
Maurer et al., Eur Urol 2015; Maurer et al., Eur Urol 2018


OMNI-TRACT
REF 3888
CE 0297
OMNI-TRACT
REF 3335
CE 0297

Patientencharakteristika (n=111)

Variable	Wert
Mittleres Alter bei PSMA-RGS	68,1 Jahre (49 – 79 Jahre)
Primärtherapie: Radikale Prostataektomie	108 (97,3%)
Primärer Gleason-Score	7 (Range: 5 – 10)
pT	
≤pT2c	42 (37,8%)
≥pT3a	65 (58,6%)
N/A	4 (3,6%)
pN	
pN0	67 (60,3%)
pN1	35 (31,5%)
pNx / N/A	9 (8,1%)
Salvagetherapien	83 (74,8%)
Salvage-Strahlentherapie	67 (60,3%)
Salvage-Chirurgie	8 (7,2%)
Hormontherapie	21 (18,9%)
Medianer PSA bei PSMA-RGS	1,13 ng/ml (0,29 – 13,9 ng/ml)

PSMA-RGS: Bestes postoperatives PSA-Ansprechen



Horn, ..., Maurer, unpublished

PSMA-RGS: PSA-rezidivfreies und therapiefreies Überleben

PSA-rezidivfreies Überleben (%):

Median: 5,1 Monate

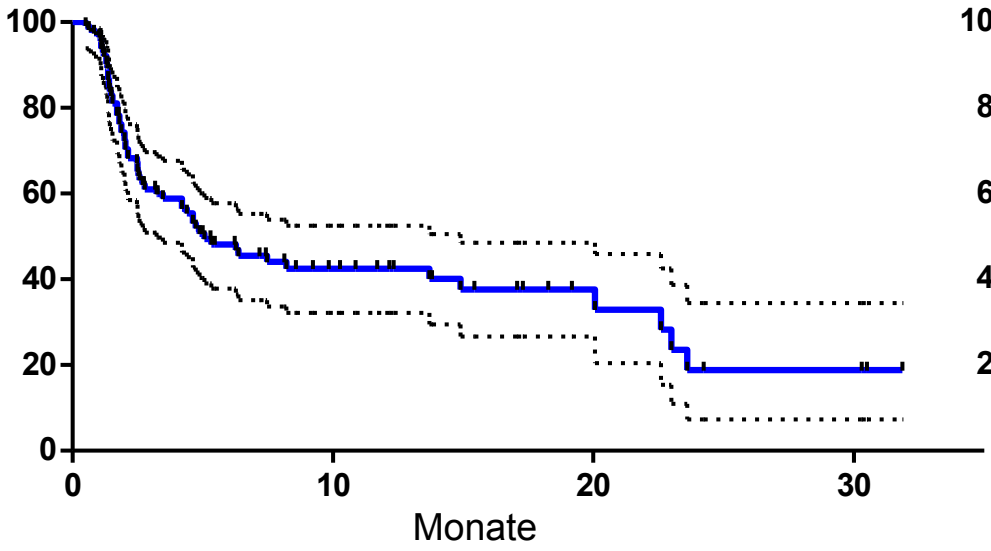
Median (Nullbereich): 22,6 Monate

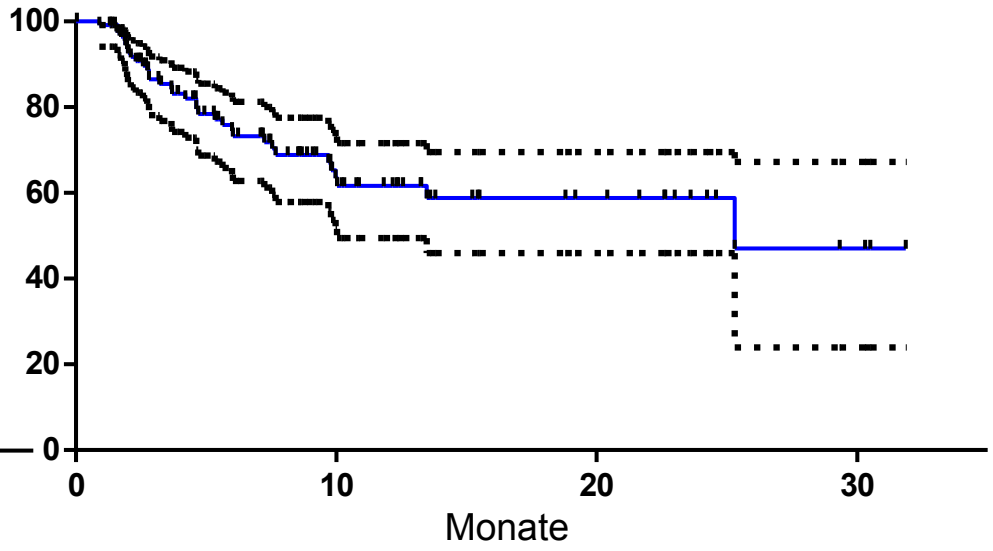
18 Monate: 37,6%

Therapiefreies Überleben (%):

Median: 25,3 Monate

18 Monate: 58,8%





Kaplan-Meier estimate
95% confidence interval

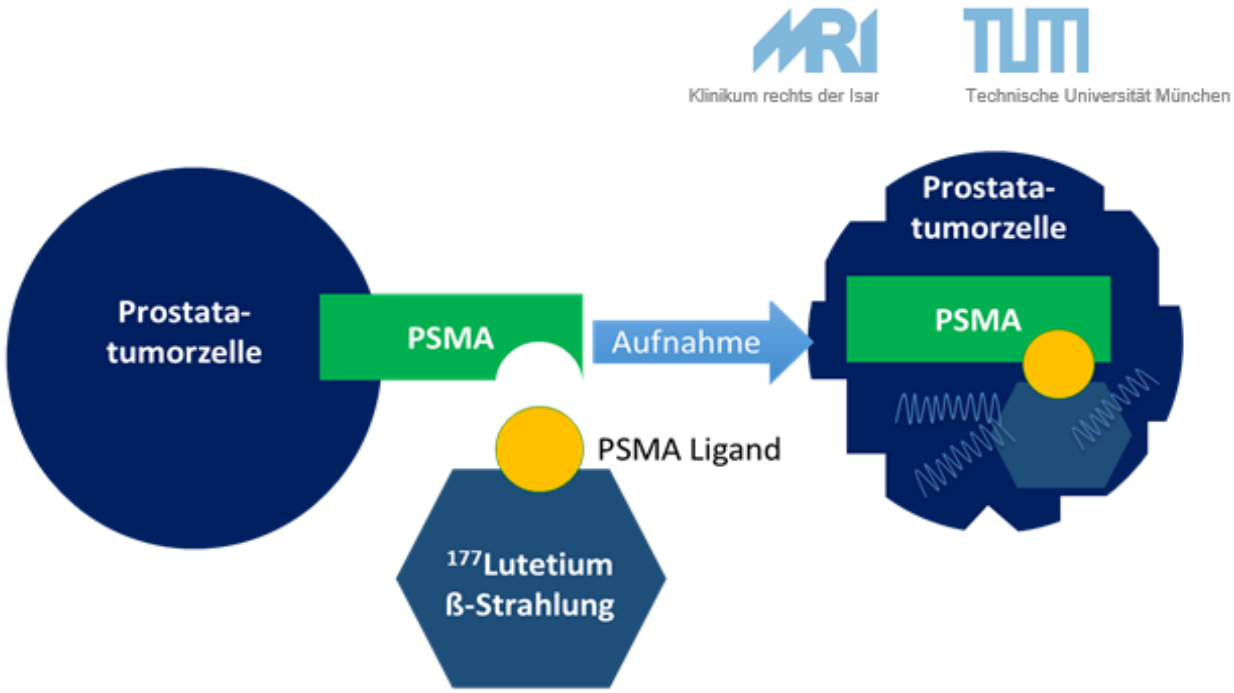
Horn, ..., Maurer, unpublished

Fazit: PSMA-radioguided surgery...

- ist technisch durchführbar und verlässlich
- ermöglicht sichere Detektion und Entfernung kleiner und atypisch gelegener Prostatakarzinommetastasen
- könnte als zusätzliche Therapieoption systemische Folgetherapien aufschieben („Zeit gewinnen“) und onkologische Langzeitergebnisse möglicherweise positiv beeinflussen

- Kritische Patientenselektion jedoch notwendig
- ^{99m}Tc-markierte PSMA-Liganden begünstigen weitere Verbreitung dieser neuartigen Operationsmethode

Wie funktioniert die ^{177}Lu-PSMA-Therapie



Erstellt von Retz, Knorr, Eiber

Was ist die ^{177}Lu-PSMA-Therapie?

- ^{177}Lutetium ist eine radioaktive Substanz bei dessen Zerfall eine Beta-Strahlung ausgeht
- Die energiereiche Beta-Strahlung trifft auf die Tumorzellen, die dadurch gezielt zerstört werden
- Aufgrund der kurzen Reichweite von ^{177}Lutetium kommt es zu einer geringen Strahlenbelastung des Knochenmarks und der inneren Organe

Was versteht man unter einem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) (EAU-Leitlinie März 2015)

- Testosteronserumspiegel <50 ng/dl und

- Biochemische Progression:
  - 3 steigende PSA-Werte in mind. 1 wöchigem Abstand.
  - 2 Werte >50% des PSA-Nadirs
  - PSA > 2 ng/ml

- Bildgebende Progression:
  - ≥ neue Knochenmetastasen in der Skelettszinitigraphie oder
  - Progress von Weichteilmetastasen nach RECIST

- Eine alleinige Symptomprogression ist nicht ausreichend für die Diagnosestellung eines CRPC

Einschlußkriterien für eine Lu-177 PSMA-Therapie an der TUM:

Histologie: Adenokarzinom der Prostata
Kastrationsresistentes metastasiertes Prostatakarzinom mit: • Fortführung der Hormondeprivation (LH-RH Agonisten/Antagonisten, Orchiektomie)
• Klinischer und/oder bildgebender Tumorprogress
Vorherige Therapie mit: • Hormontherapie mit Abiraterone oder Enzalutamid • Taxanhaltige Chemotherapie (Docetaxel oder Cabazitaxel) oder für Chemotherapie nicht geeignet
Medizinisch nicht für Alpharadin-Therapie geeignet, Progress nach Alpharadin
Speicherung der Tumorherde im PSMA-PET
ECOG Performance Status 0 oder 1
Adäquate Nierenfunktion (Kreatinin < 1,5 mg/dl)
Adäquate Knochenmarkfunktion (Hämoglobin ≥ 8 g/dl; Thrombozyten ≥ 80 x10_9 /l; Leukozyten ≥ 2,5 x 10_9/l)

In Anlehnung an die Konsensusempfehlungen der DGN Stand 01/16

Ausschlußkriterien
Relevante andere med. Erkrankung, die Durchführung des individuellen Heilversuchs (inkl. Nachkontrollen, f/u) erschweren
Hirnmetastasen (relative KI, ggf. Therapie unter Cortison-Schutz)
Harnstauungsniere
Nephrotoxische Medikamente (Aminoglykoside, rel.: NSAID, Schleifendiuretika)

Wie ist der Ablauf

- PSMA-PET/CT zum Nachweis einer PSMA-Expression
- Vorstellung in der uroonkologischen Ambulanz
- Gemeinsame Aufklärung Urologie-Nuklearmedizin
- Nierenszintigraphie zum Ausschluss von Nierenschäden
- Therapie auf Station S2a – stationär für 48h

Therapieablauf am Rechts der Isar

Tag-28-0

Screening:

^{68}Ga-PSMA-PET/CT

MAG3-Clearance

Tag 1-4 1. Zyklus

Stationäre Aufnahme: ^{177}Lu-PSMA-Therapie

Aktuelles Labor und posttherapeutische Szintigraphie

Tag 28

Labor(Urologie, niedergelassene Kollegen)
Dokumentation NW

Nach 6 Wo 2. Zyklus

Stationäre Aufnahme: ^{177}Lu-PSMA-Therapie

Aktuelles Labor und posttherapeutische Szintigraphie

Nach 10 Wochen

^{68}Ga-PSMA-PET/CT

Labor
Dokumentation NW

Nach 11 Wochen

Zwischen-/ Abschlussgespräch bei den Kollegen der Urologie;
Je nach Ergebnis der PET/CT und des PSA-Verlaufs Planung weiterer 2 Zyklen ^{177}Lu-PSMA-Therapie oder Therapiewechsel

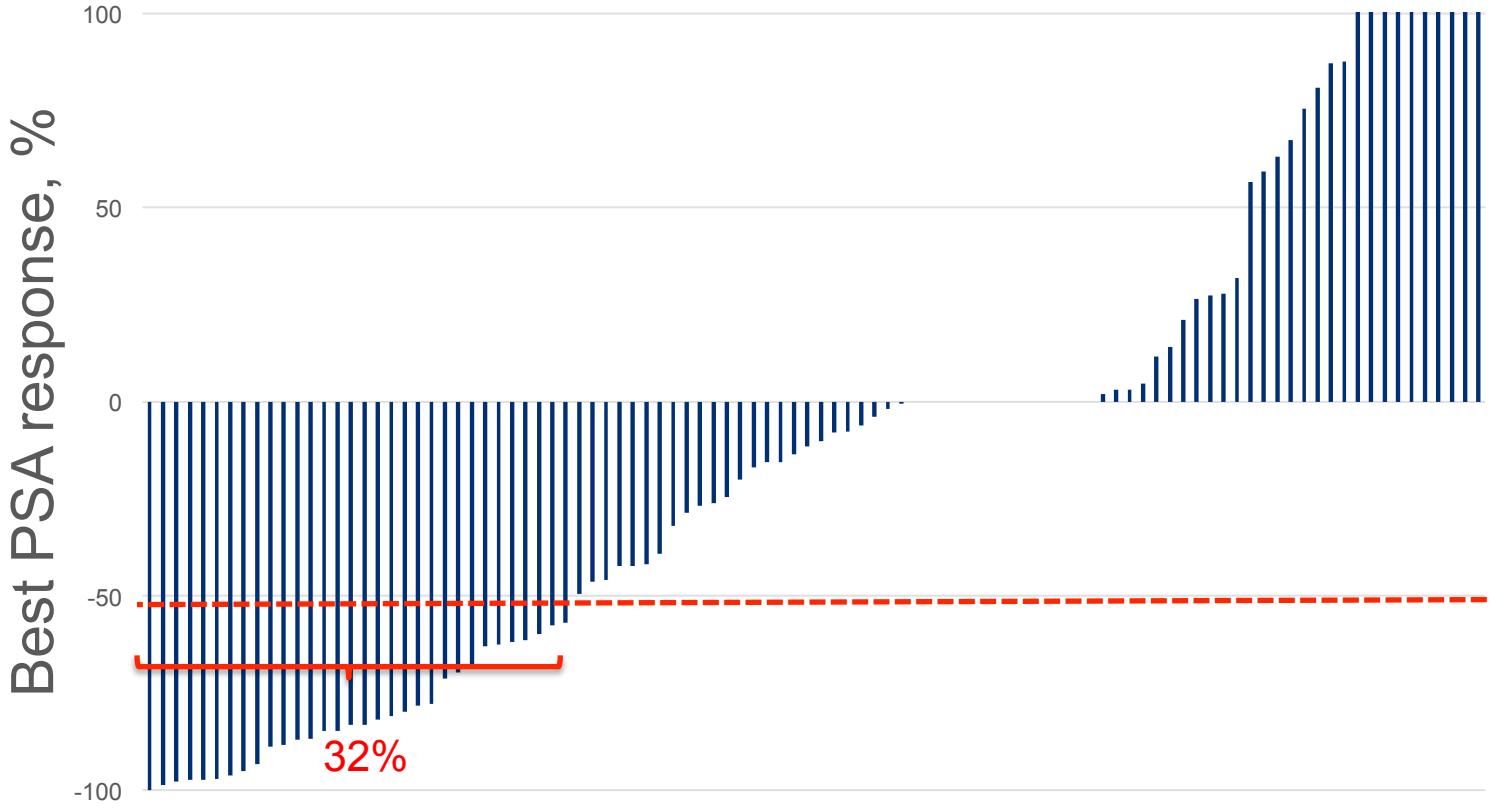
Patientenzimmer auf der Therapiestation

Erfahrungen mit ^{177}Lu-PSMA am Klinikum rechts der Isar
Patientenkollektiv

- Zeitraum: 11/14 - 05/17
- N = 100
- Alter: median 72 Jahre (46-85 Jahre)
- Vortherapien:
  - Docetaxel: 83% (83)
  - Cabazitaxel: 20% (20)
  - Abirateron: 89% (89)
  - Enzalutamid: 61% (61)
  - Radium-223: 19% (19)
- Zyklen: 1-8/Patient; insgesamt 319 Zyklen
- Standardaktivität 7,4 GBq pro Zyklus
- ECOG-Status: median 1 (0-2)
- Initialer PSA-Wert (Median): 164 ng/ml

Erfahrungen mit ^{177}Lu-PSMA am Klinikum rechts der Isar
Ergebnisse

- PSA-Abfall ≥30%, ≥50% und ≥90% wurde jeweils erreicht in 40%, 32% und 9% der Patienten



Erfahrungen mit ^{177}Lu-PSMA am Klinikum rechts der Isar
Nebenwirkungen

Hämatotoxizität	Grad 1-2	Grad 3-4
Anämie	36% (36)	7% (7)
Thrombozytopenie	18% (18)	4% (4)
Neutropenie	20% (20)	5% (5)

Allgemein	Grad 1-2	Grad 3-4
Mundtrockenheit	18% (18)	-
Fatigue	16% (16)	-
Appetitlosigkeit	16% (16)	-

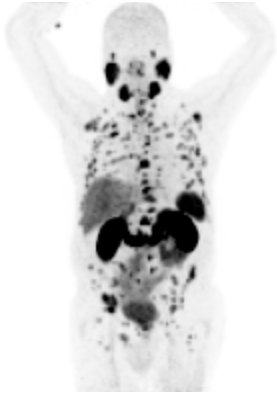
Fall 1

74 jähriger Patient mit mCRPC; (ED 07/2002), initial pT1c, Gleason 6, iPSA 24 ng/ml

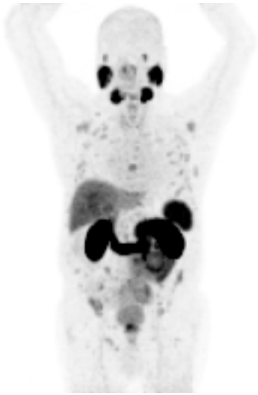
- 11/02 – 03/13 einfache Hormontherapie
- 03/13 – 04/14 erweiterte Hormontherapie mit Abiraterone
- 04/14 – 05/14 Chemotherapie mit Docetaxel
- 06/14 – 12/14 6 Gaben Radium-223-dichlorid
- 12/14 – 02/15 erweiterte Hormontherapie mit Enzalutamid

Prätherapeutisches PET 06/15
PSA 1193 ng/ml

Nach 1. Zyklus 08/15
PSA 180 ng/ml



Nach 2. Zyklus 10/15
PSA 28 ng/ml



Nach 3. Zyklus 12/15
PSA 14 ng/ml

Nach 4. Zyklus 02/16
PSA 19 ng/ml

Entscheidung zur Therapiepause

3 month after 4th cycle 05/16
PSA 66 ng/ml

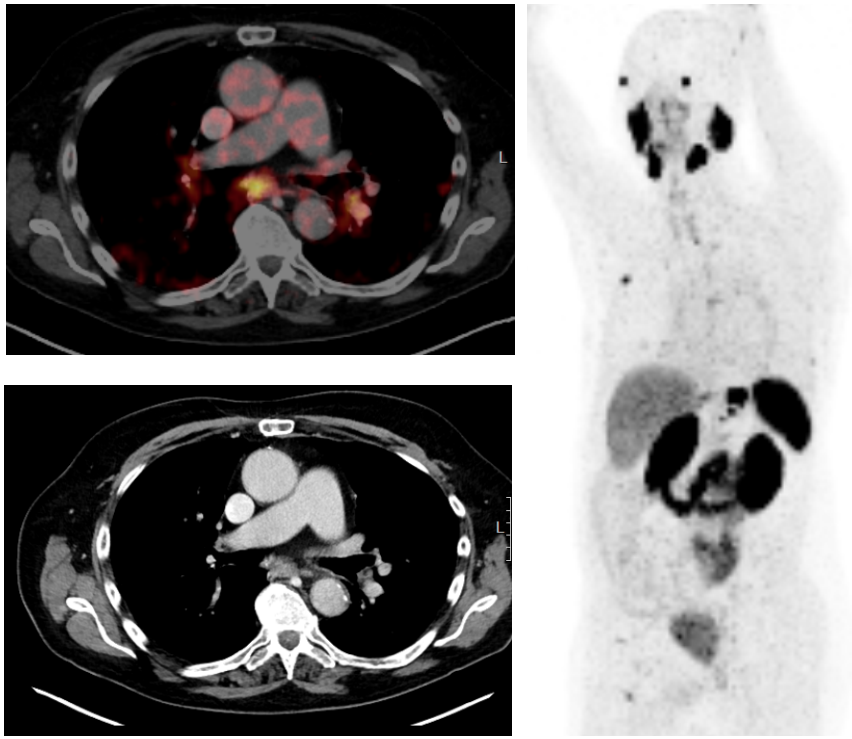
After 5th and 6th cycle
PSA 41 ng/ml

Fall 2

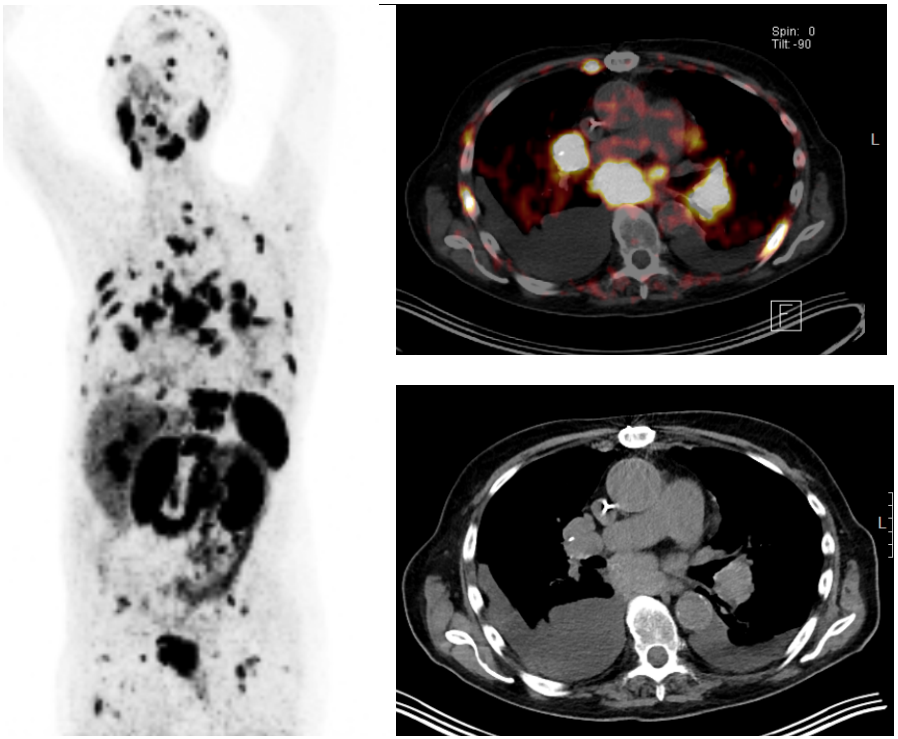
75 jähriger Patient mit mCRPC ED 01/13; iPSA 13,7 ng/ml (pT3b pN1 cM0 G3 R1; GS 9)

- 01/13 RPE
- 05/14 Salvage-Bestrahlung Prostataloge
- 04/16 – 10/17 erweiterte Hormontherapie mit Abiraterone (Chemotherapie aufgrund kardialer Vorerkrankung nicht möglich)

PSMA-PET/CT vor LuPSMA, PSA 9.5 ng/ml



PSMA-PET/CT nach 2 Zyklen, PSA 298.6 ng/ml



^{225}Actinium-PSMA-Therapie

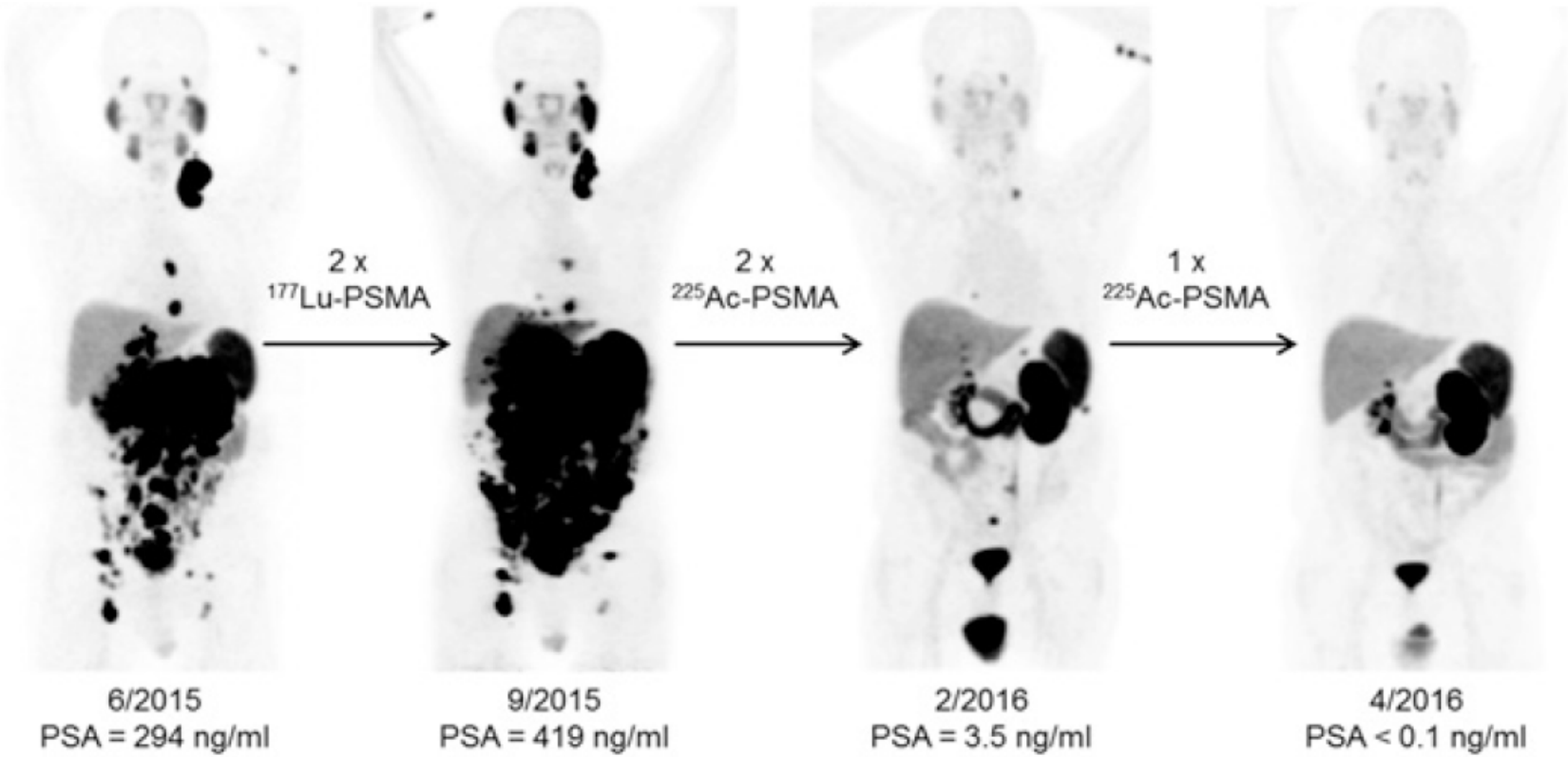
- Alphastrahler ^{225}Actinium führt zu Doppelstrangbrüchen
- seit 10/2017 am Rechts der Isar als individueller Heilversuch
- noch wenig Erfahrung (bisher ca. 100 Patienten in HD)

- Indikation:
  - Metastasiertes Prostatakarzinom
  - Chemotherapie in der Vorgeschichte zwingend erforderlich
  - Fortschreiten trotz ^{177}Lu-PSMA-Therapie

- Höhere Nebenwirkungsrate: v.a. starke Mundtrockenheit

- Aber: in HD gute Ansprechraten

^{225}Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α-Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer



Kratochwil et al, JNM 2016

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Prostatakrebs

Vorsorge – Diagnostik – Therapie

Informationstag

Samstag, 12. Mai 2018, 10.00-14.00 Uhr