Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

Medikamentöse Therapie des Prostatakarzinoms: Auf dem Weg zur individuellen Medizin

Prostatakrebs Informationstag
01.07.2023

Dr. Robert Tauber

Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München

CCC MÜNCHEN COMPREHENSIVE CANCER CENTER TZM – MÜNCHEN

PROSTATUM

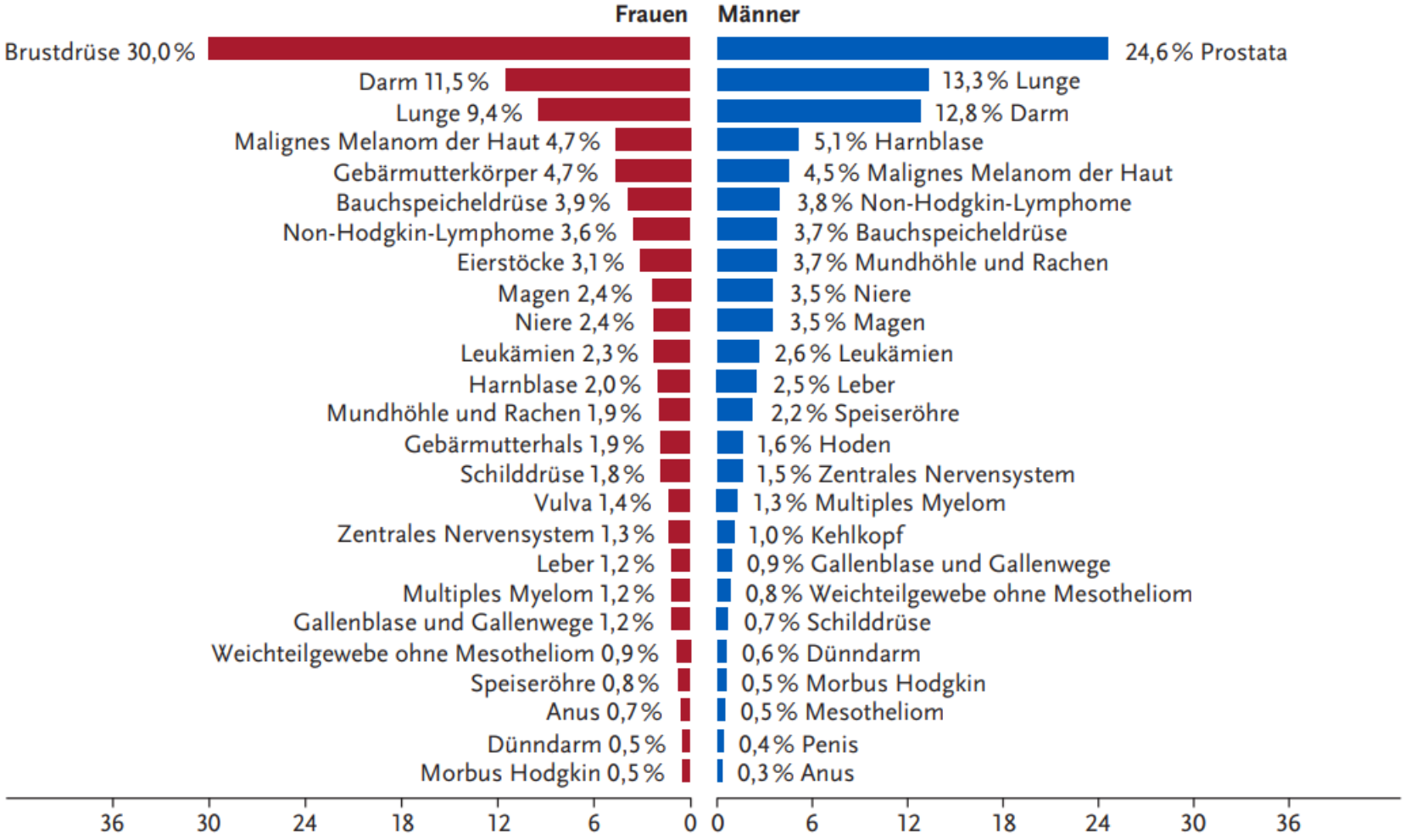
RHCCC Roman-Herzog-Krebszentrum Comprehensive Cancer Center

Einführung

©Tauber

Vorkommen und Häufigkeit:

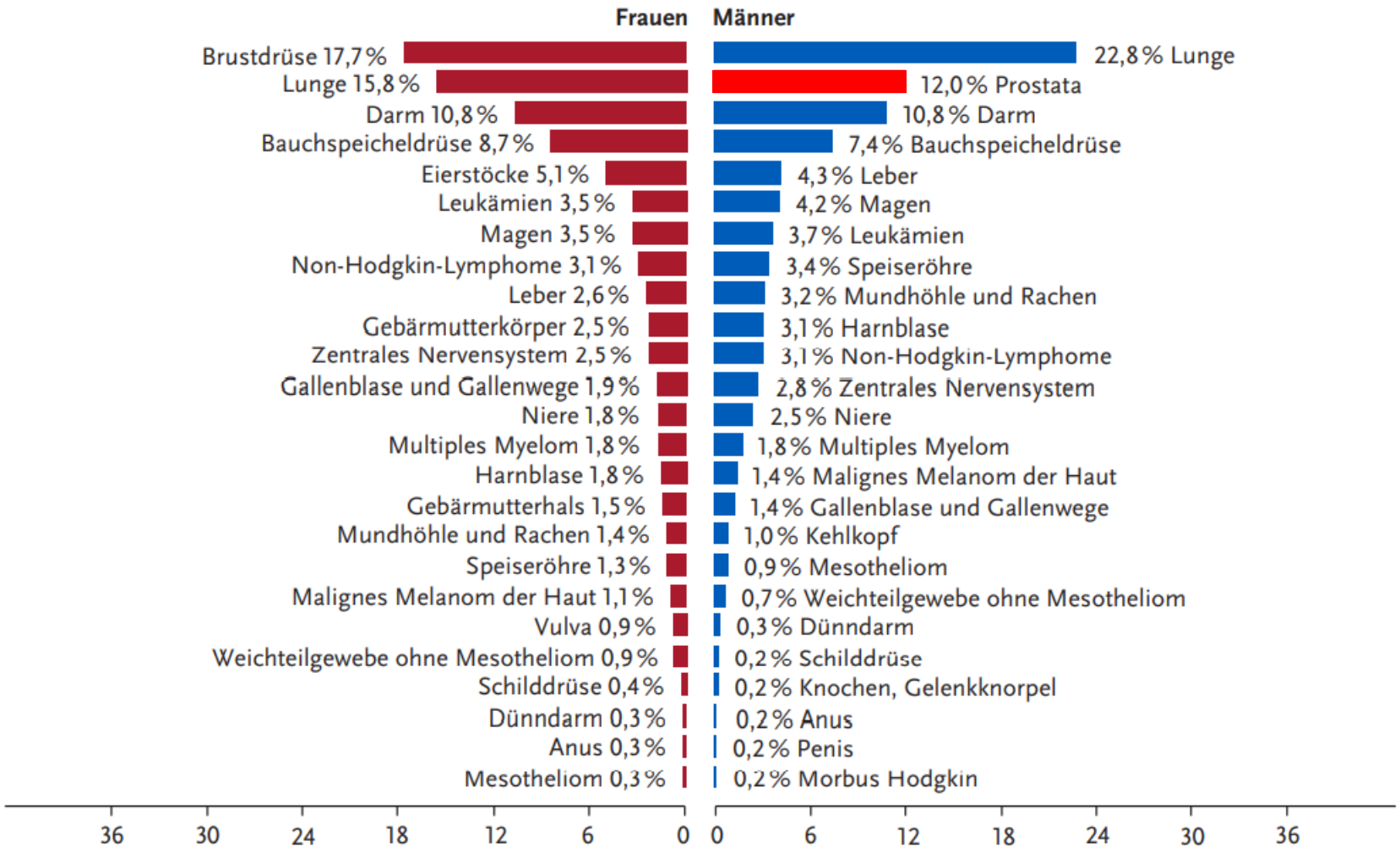
Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018
ohne nicht-melanotischen Hautkrebs (C44)



Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe, Robert Koch-Institut, Berlin 2021

Vorkommen und Häufigkeit:

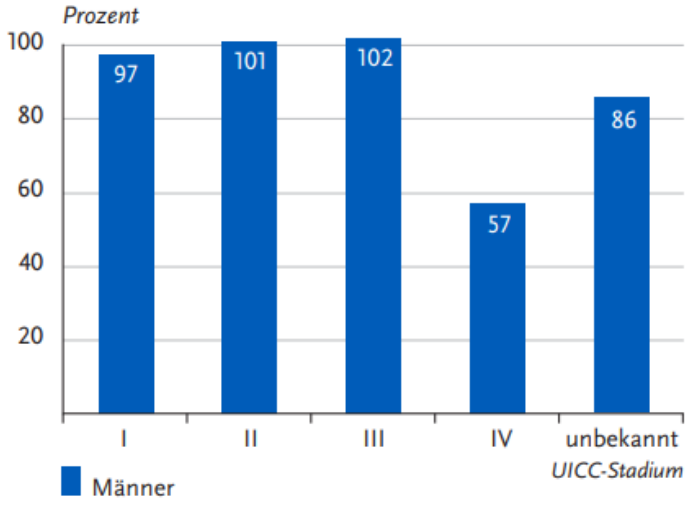
Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2018



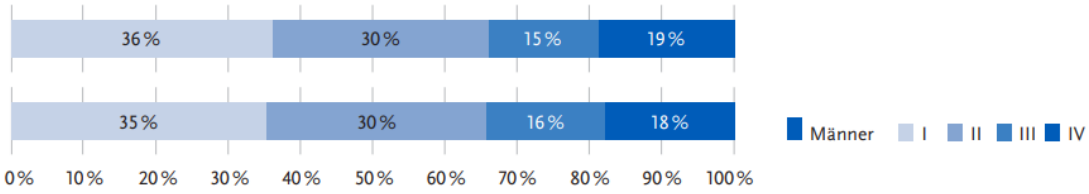
Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe, Robert Koch-Institut, Berlin 2021

Vorkommen und Häufigkeit:

Abbildung 3.22.5
Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM), ICD-10 C61, Deutschland 2016–2018



Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose, ICD-10 C61, Deutschland 2017–2018
oben: nach 7. Auflage TNM; unten: nach 8. Auflage TNM.
Der DCO-Anteil betrug 4%. Für 47% der übrigen Fälle konnte kein UICC-Stadium zugeordnet werden.

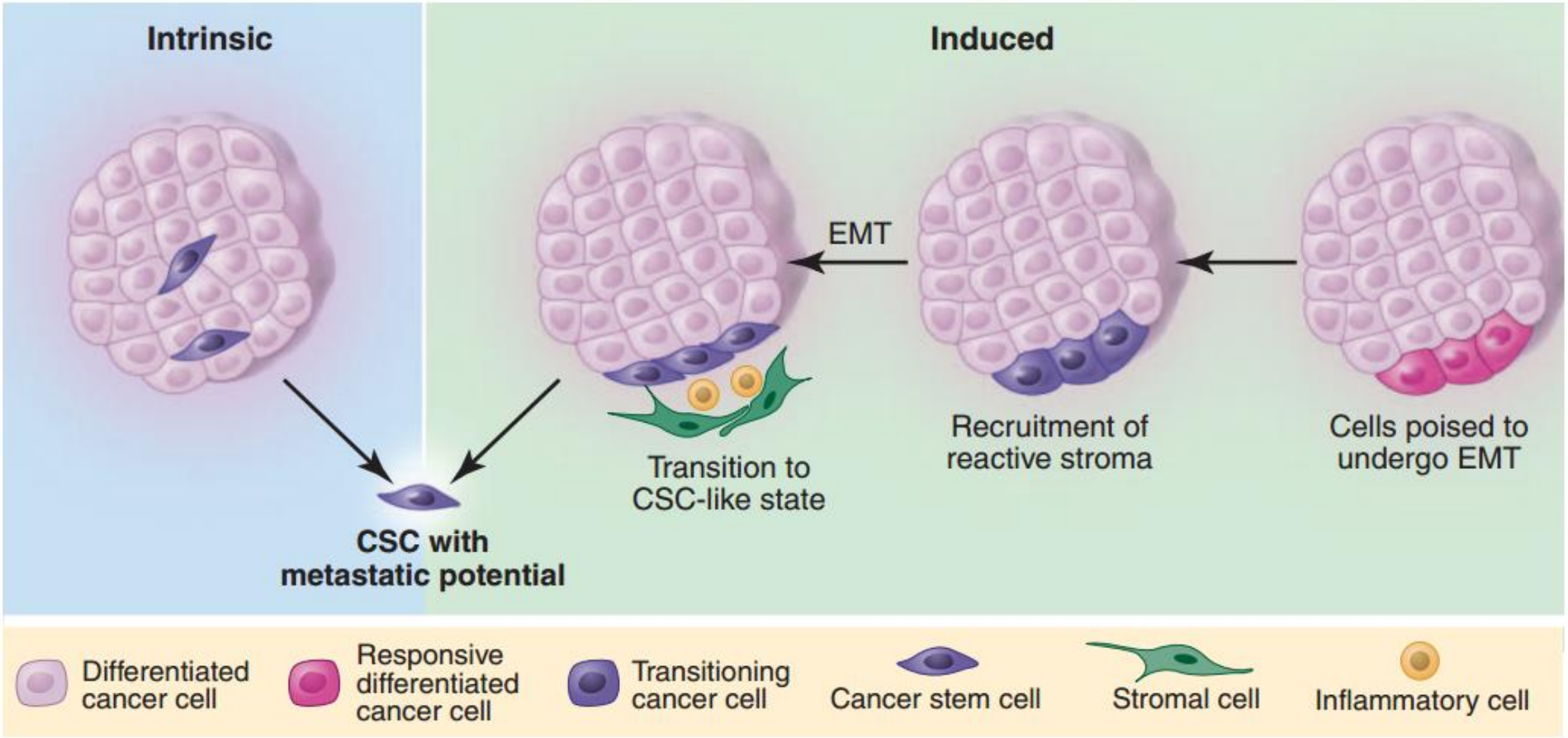


Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe, Robert Koch-Institut, Berlin 2021

Was sind Metastasen?

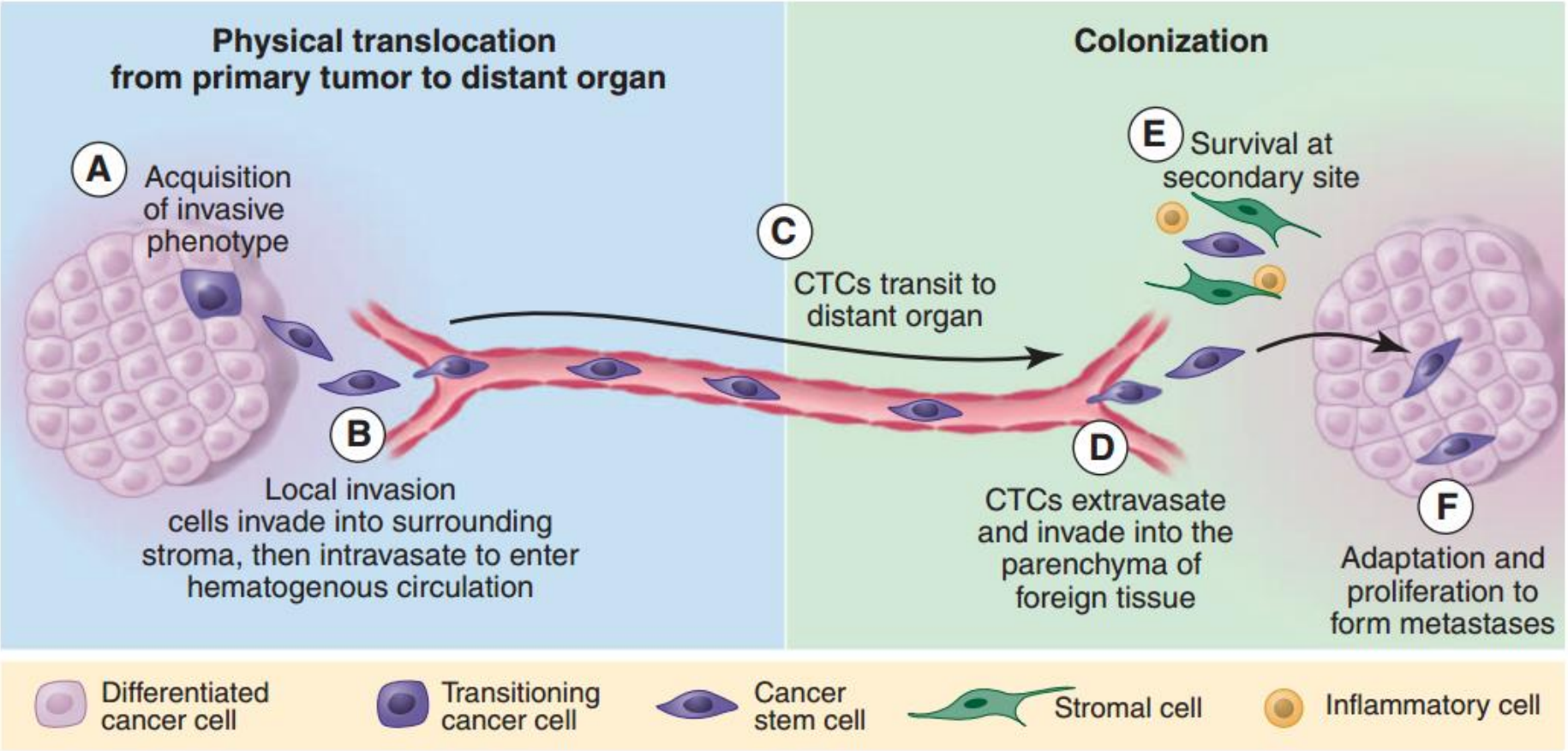
©Tauber

Was sind Metastasen?:



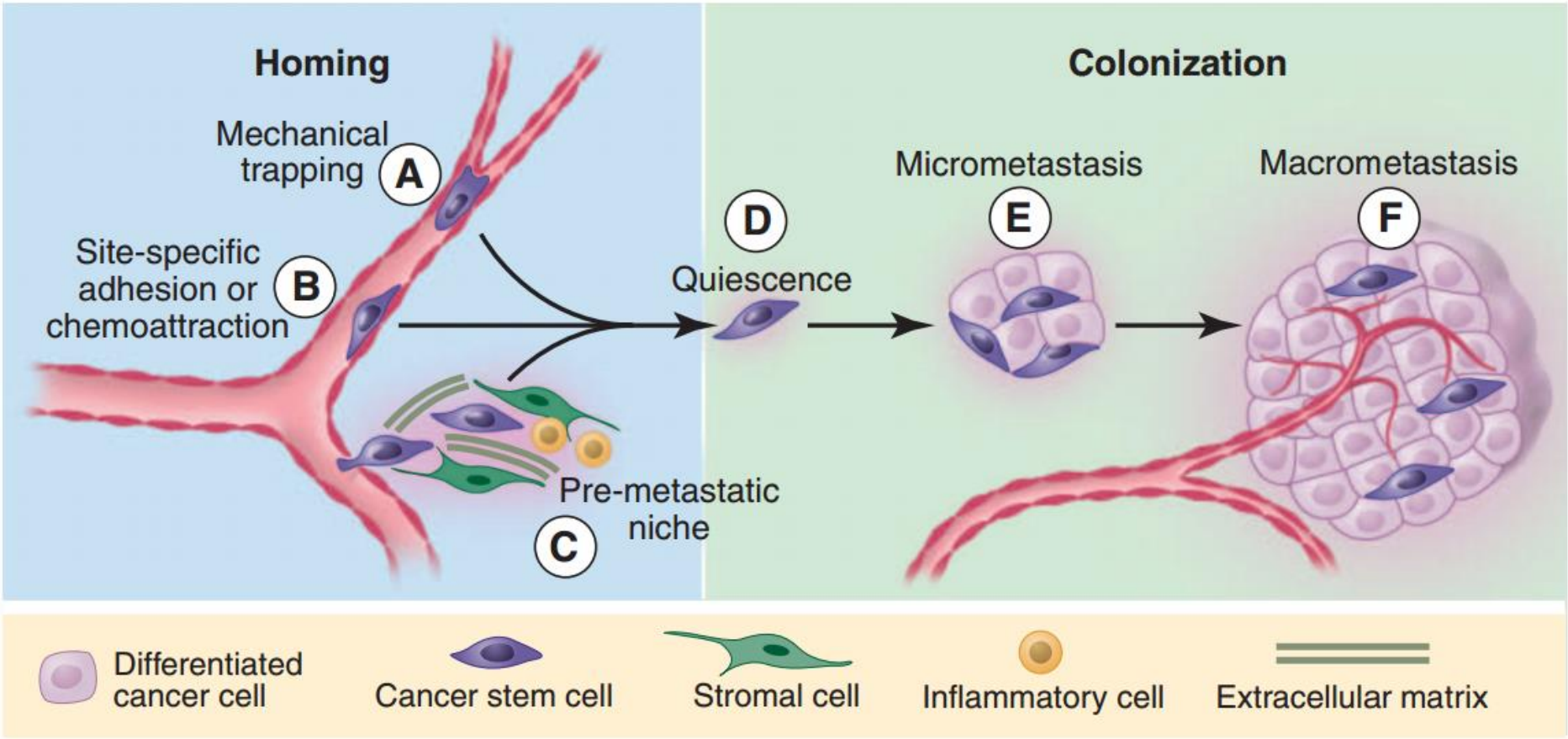
Chaffer CL, Science. 2011 Mar 25;331(6024):1559-64

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

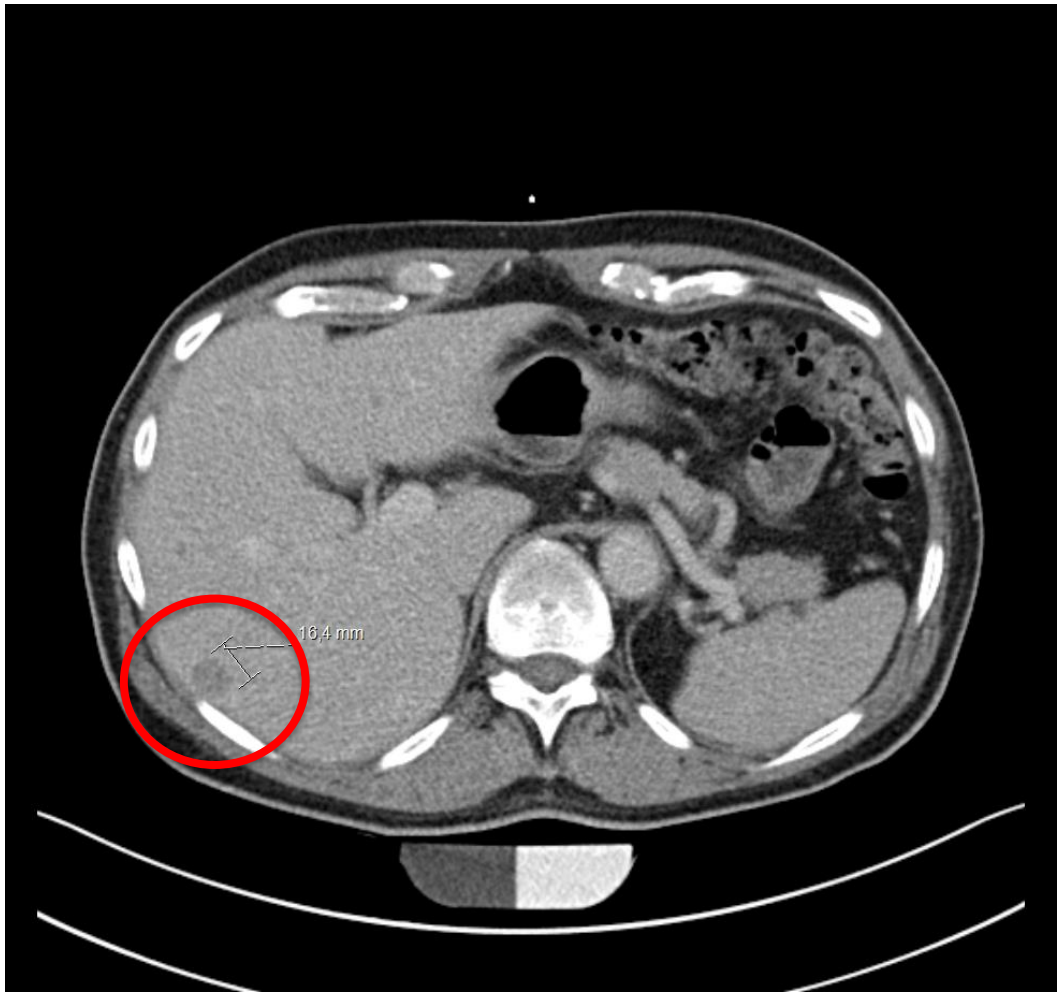
Welche Untersuchngstechniken sind wichtig?

Prostata spezifisches Antigen

- Wird spezifisch von Prostatazellen gebildet
- Guter Marker für den Therapieverlauf
- Ausschüttung von Karzinom zu Karzinom unterschiedlich
- Nur Vergleich mit Vorwerten sinnvoll
- Paradoxe Reaktionen während der Therapie, deshalb als alleiniger Verlaufsmarker besonders im fortgeschrittenen Stadium nicht sinnvoll

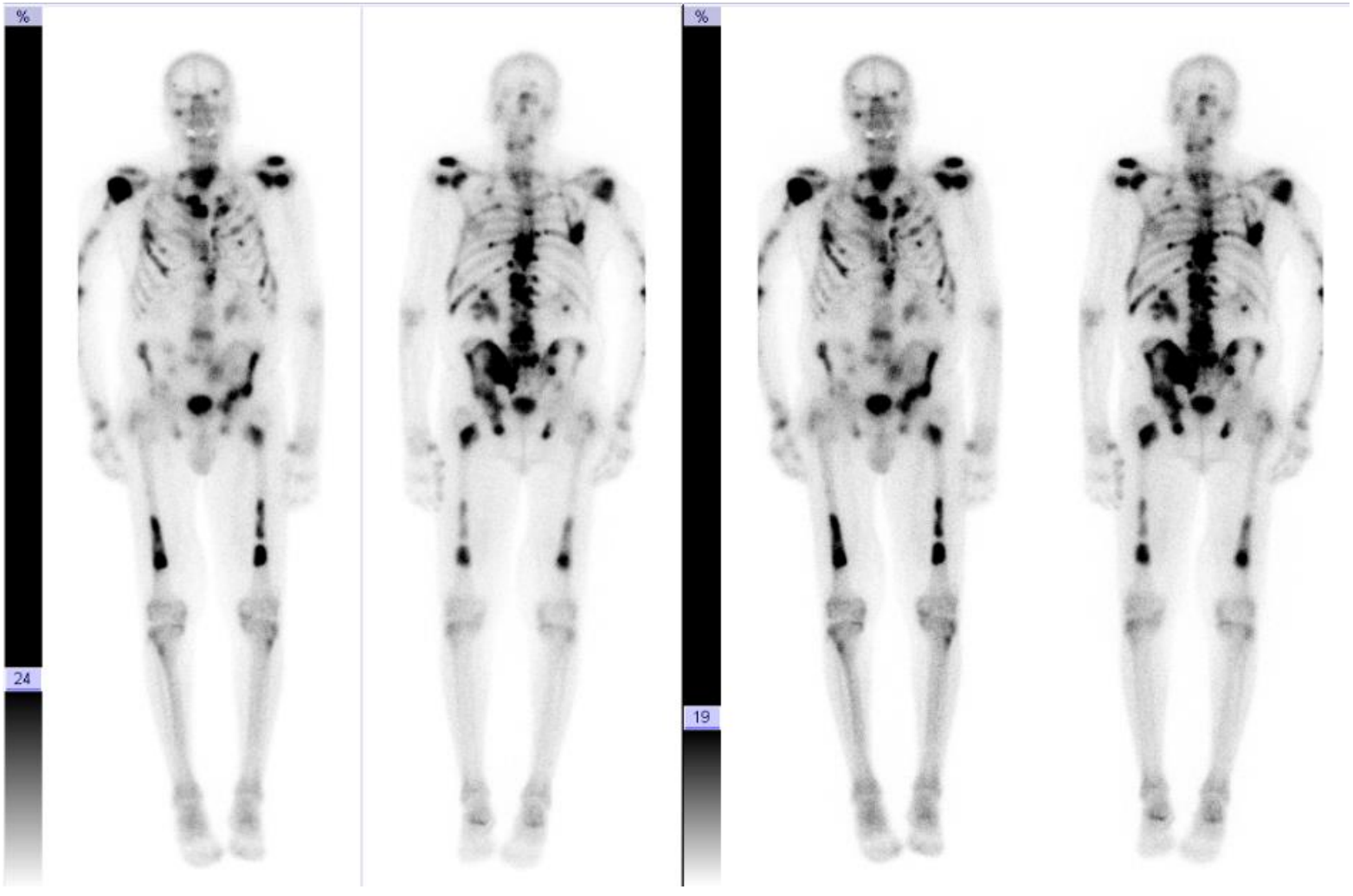
Welche Untersuchngstechniken sind wichtig?

Computertomographie



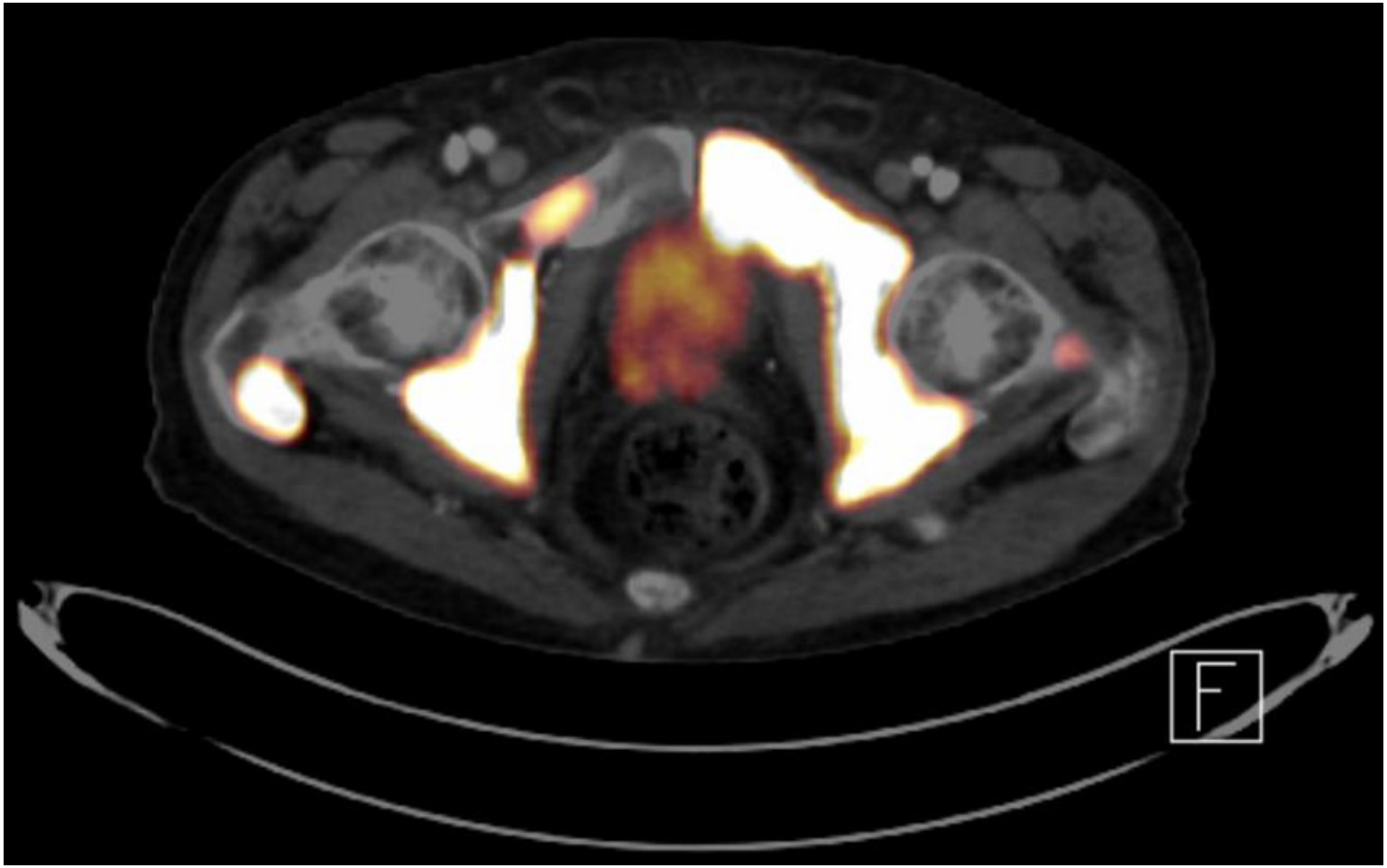
Welche Untersuchngstechniken sind wichtig?

Skelettszintigraphie



Welche Untersuchngstechniken sind wichtig?

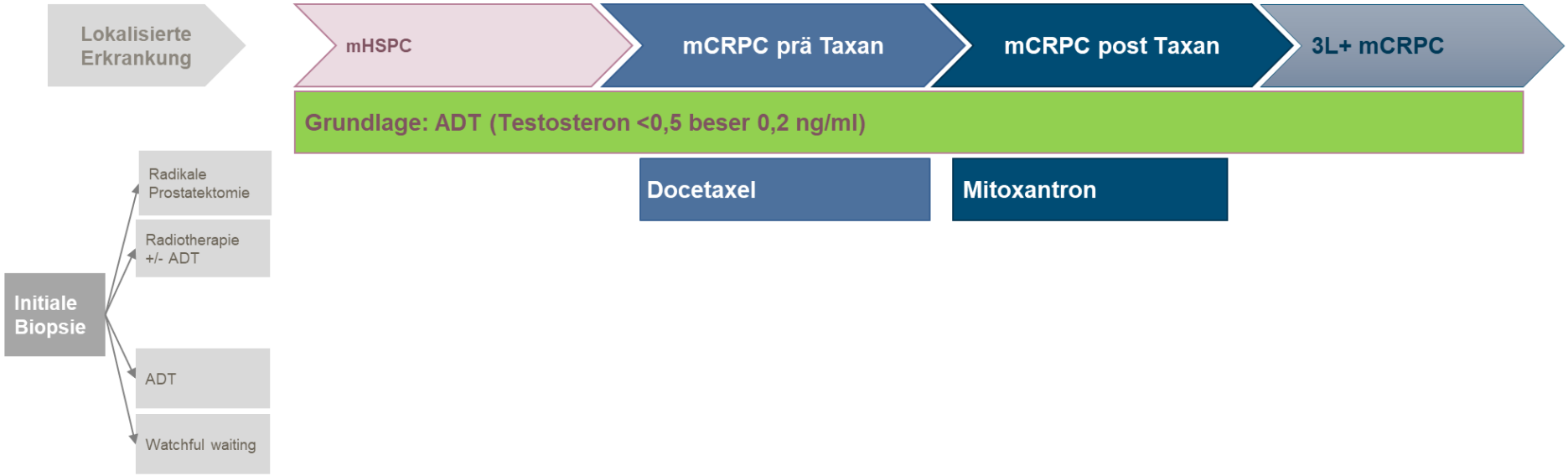
PSMA-PET-CT



Welche Therapien für metastasierte Karzinome gibt es?

©Tauber

Zeitreise ins 1. Jahrzehnt des 21. Jahrhunderts



Stand 01/2006

- **ADT** – Androgendeprivationsherapie; **Doc** – Docetaxel; **RTX** – Strahlentherapie; **RP** – Radikale Prostatektomie; **BRCA+** – Mutation im BRCA1 oder 2 Gen; **mHSPC** – metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; **nmCRPC** – nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; **mCRPC** – metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; **ARTA** - Androgen Receptor Targeted Agents; **Lu** - ^{177}Lutetium

©Tauber

Heutige Therapiealternativen

Lokalisierte Erkrankung → mHSPC → mCRPC prä Taxan → mCRPC post Taxan → 3L+ mCRPC

Grundlage: ADT (Testosteron <0,5 beser 0,2 ng/ml)

Initiale Biopsie:
- Radikale Prostatektomie
- Radiotherapie +/- ADT
- Active Surveillance
- ADT
- Watchful waiting

mHSPC	mCRPC prä Taxan	mCRPC post Taxan	3L+ mCRPC
Docetaxel	Docetaxel	Cabazitaxel	Cabazitaxel
Abirateron	Abirateron	Abirateron	Abirateron
Apalutamid	Enzalutamid	Enzalutamid	Enzalutamid
Enzalutamid	Olaparib (BRCA+, nach ARTA)	Olaparib (BRCA+)	Olaparib (BRCA+)
Darolutamid + Doc	Abirateron + Olaparib	Abirateron + Olaparib	Abirateron + Olaparib
Abirateron + Doc Studiendaten ohne Zulassungsantrag	Niraparib (HRRm) + Abirateron (BRCA+)	PSMA-Lu-Ligand +/- ARTA	PSMA-Lu-Ligand +/- ARTA
	PSMA-Lu-Ligand		Radium-223
Zytoreduktive RTX Zytoreduktive RP (low volume Kriterien)	Rucaparib nach ARTA		
	Talazoparib + Enzalutamid		

Sonderfall

nmCRPC
Enzalutamid
Apalutamid
Darolutamid

Stand 05/2023

- **ADT** – Androgendeprivationstherapie; **Doc** – Docetaxel; **RTX** – Strahlentherapie; **RP** – Radikale Prostatektomie; **BRCA+** – Mutation im BRCA1 oder 2 Gen; **mHSPC** – metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; **nmCRPC** – nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; **mCRPC** – metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; **ARTA** - Androgen Receptor Targeted Agents; **Lu** - ^{177}Lutetium

©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.

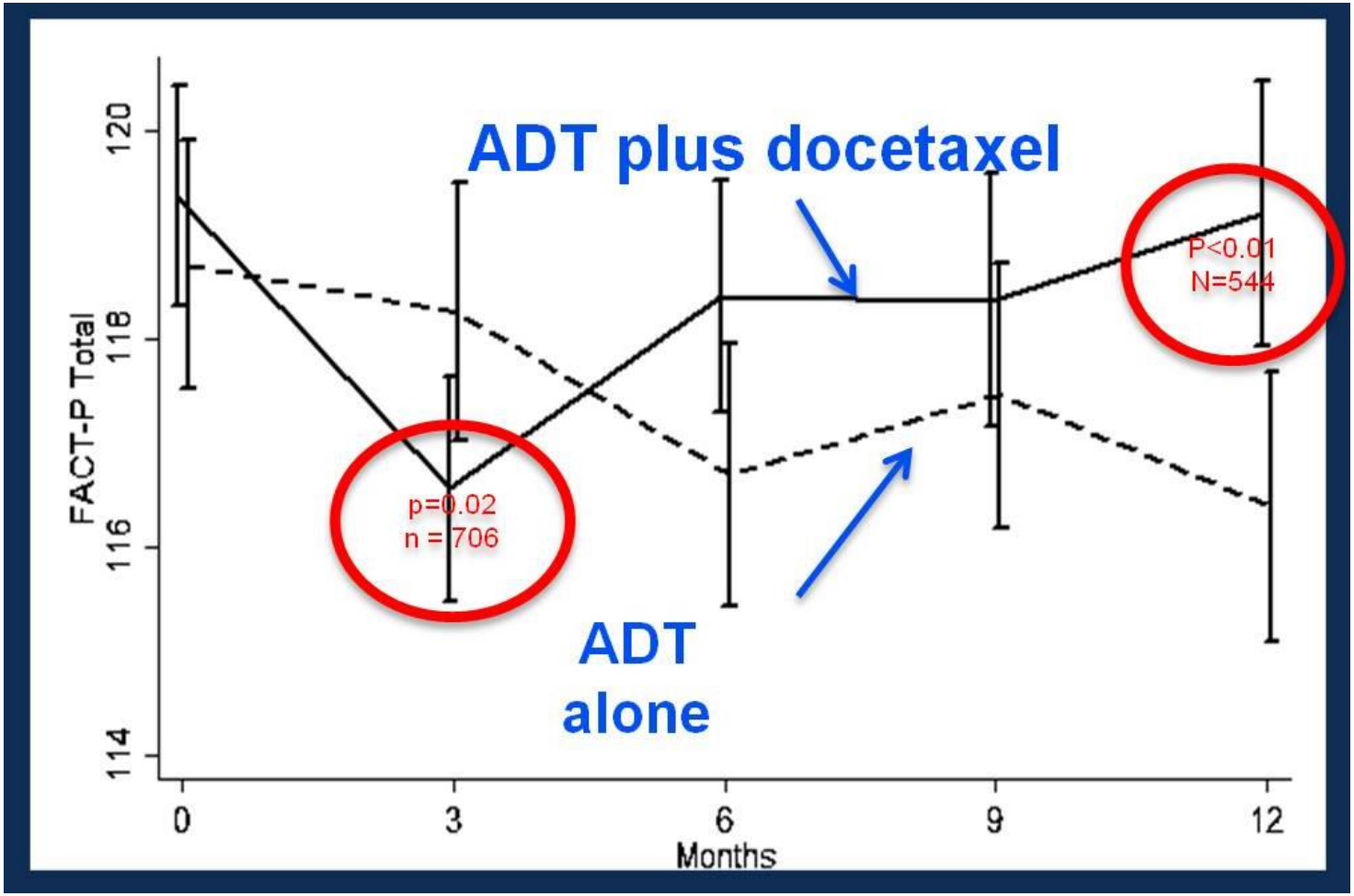
Wirkung von Zytostatika

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)

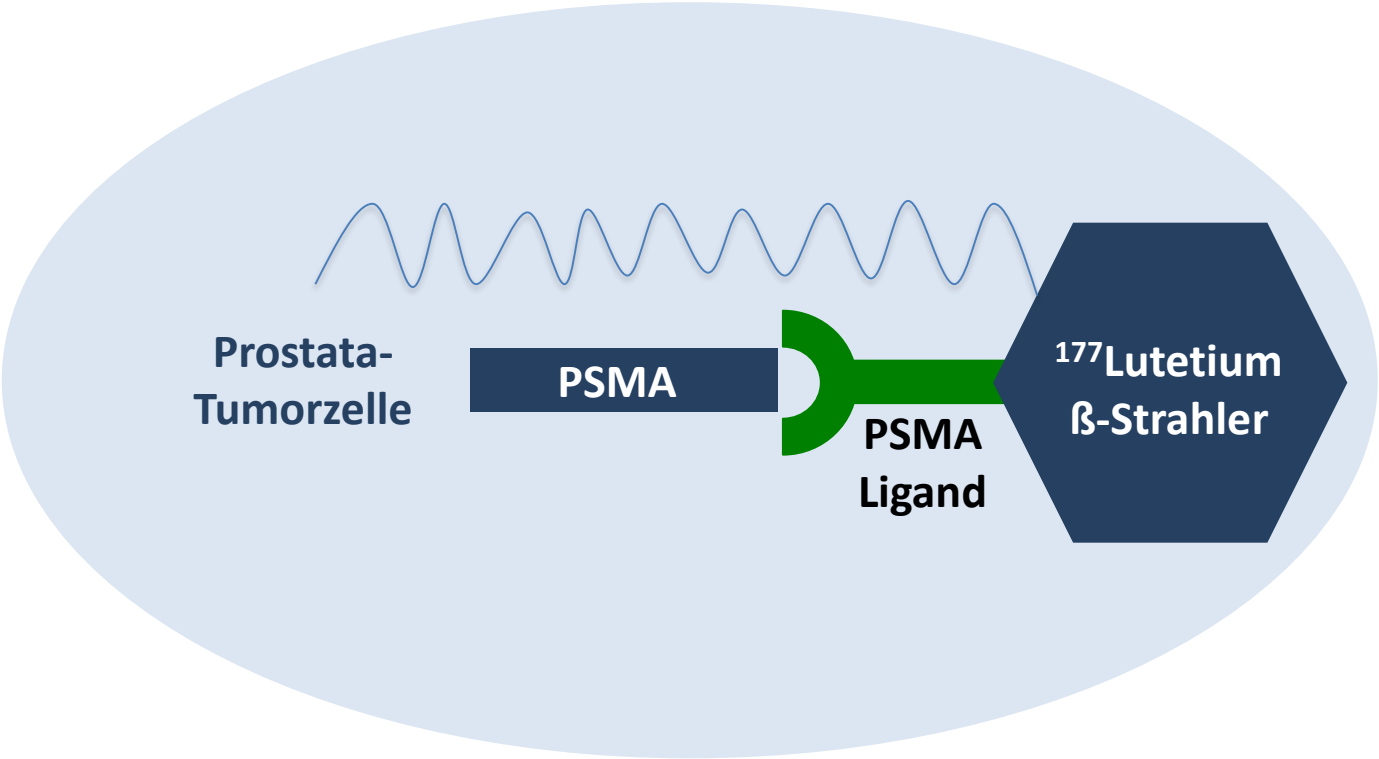
Die Chemotherapie steigert die Lebensqualität:

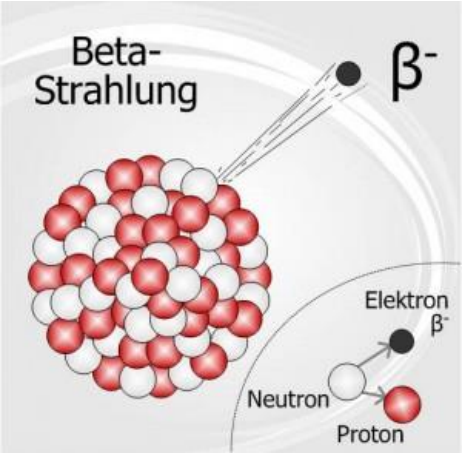


Presented By Linda Patrick-Miller at 2016 ASCO Annual Meeting

PSMA-Lutetium-Liganden-Therapie

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





PSMA-Lutetium-Liganden-Therapie - Ablauf

1. Injektion ^{177}Lu-PSMA
(2 Tage stationärer Aufenthalt
Nuklearmedizin)

↓

4-6 Wochen Pause

↓

2. und ggf. 3. Injektion ^{177}Lu-PSMA
(3 Tage stationärer Aufenthalt
Nuklearmedizin)

↓

4 Wochen

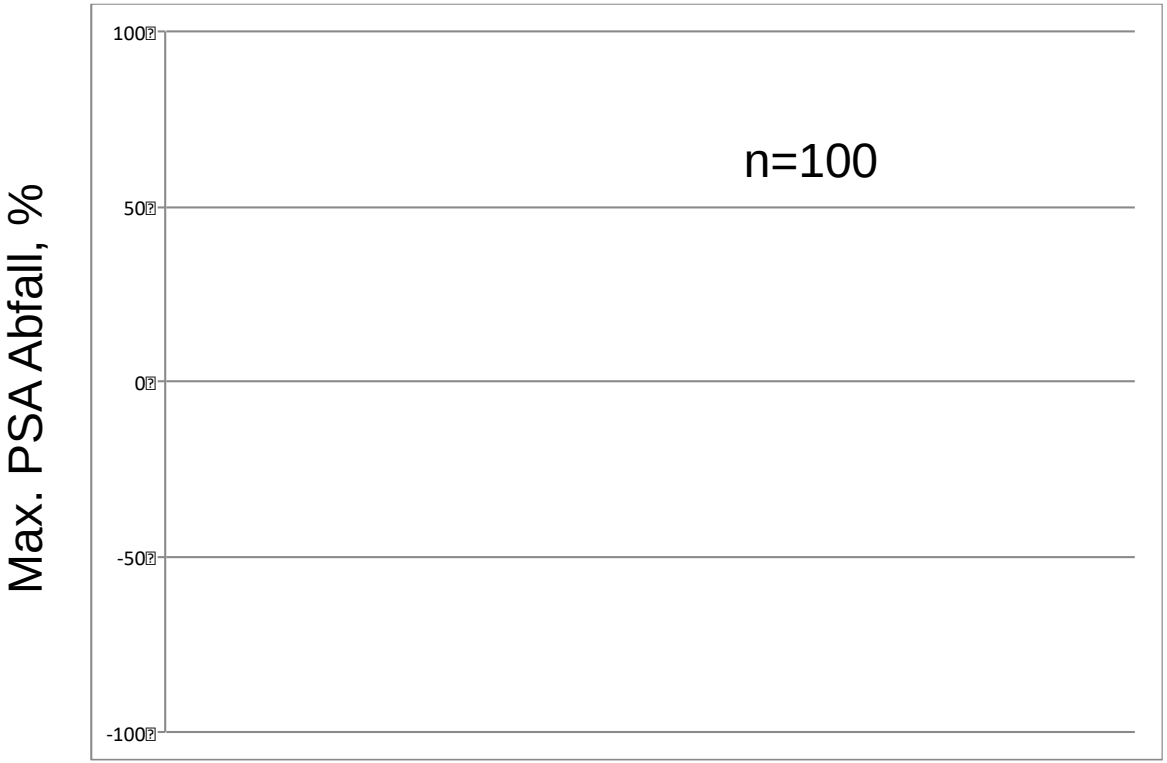
↓

PET/CT zur Überprüfung der
Behandlungserfolges

↓

Bis zu 6 Wiederholungen möglich

PSA Ansprechen nach PSMA-Lutetium-Ligand RDI

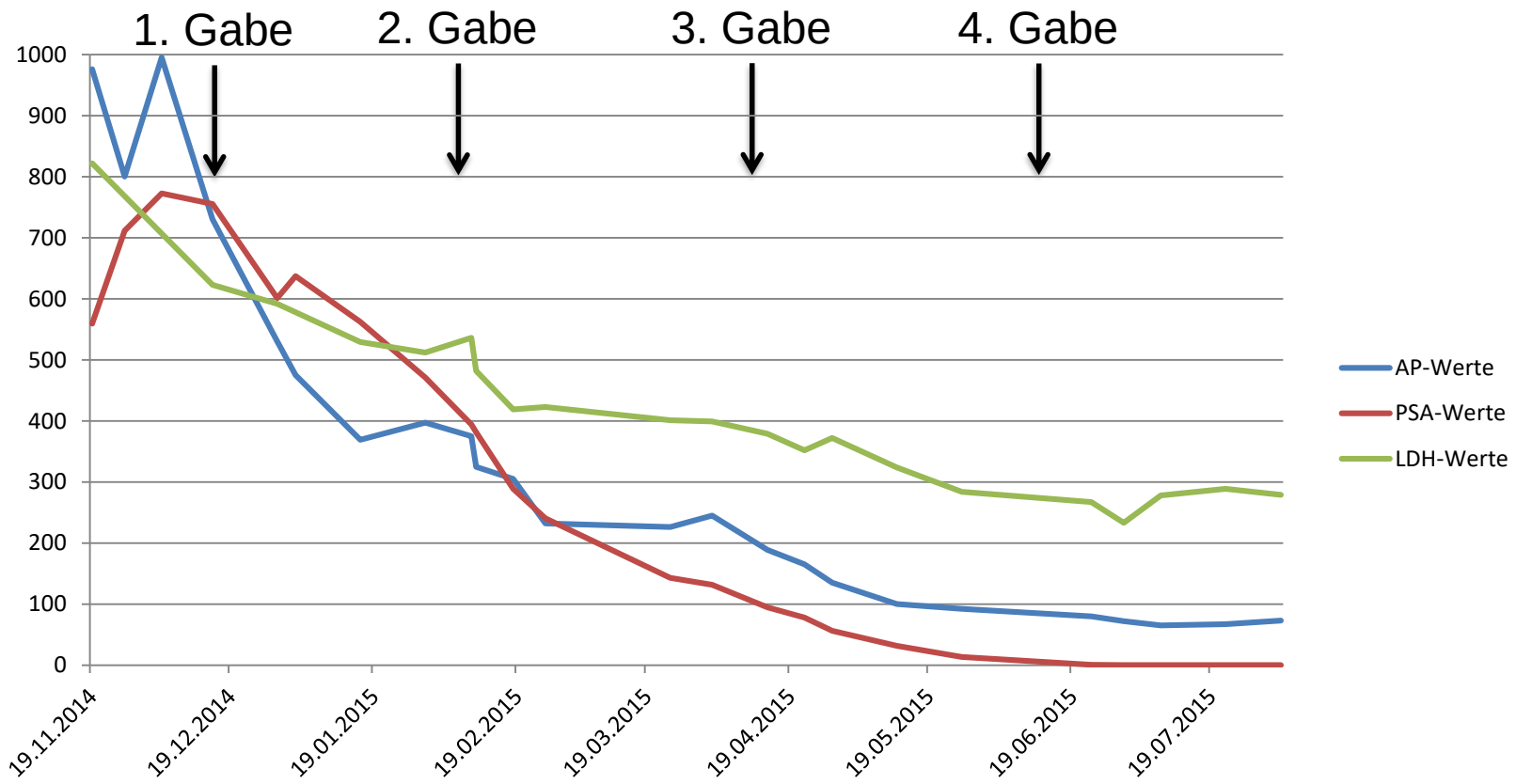


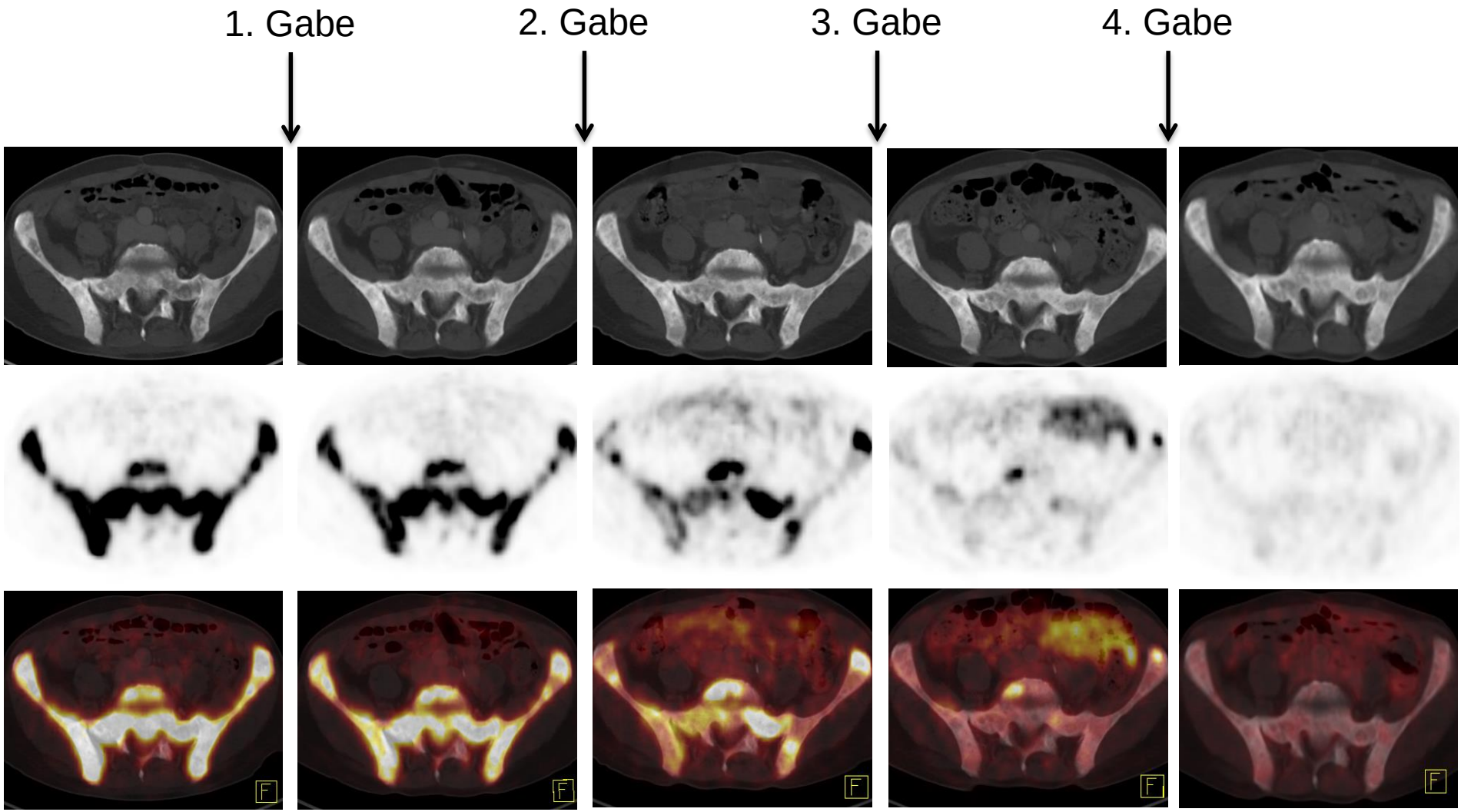
PSA Abfall:
≥ 30% bei 47 Pt.
≥ 50% bei 38 Pt.
≥ 90% bei 11 Pt.

1/3-Regel: 1/3 sehr gutes Ansprechen, 1/3 stabil, 1/3 schneller Progress

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

Radium-223 Dichlorid

- Ein radioaktives Isotop des Erdalkalimetalls Radium
- HWZ 11,4 Tage
- Kalzium-Analogon
  - Einlagerung

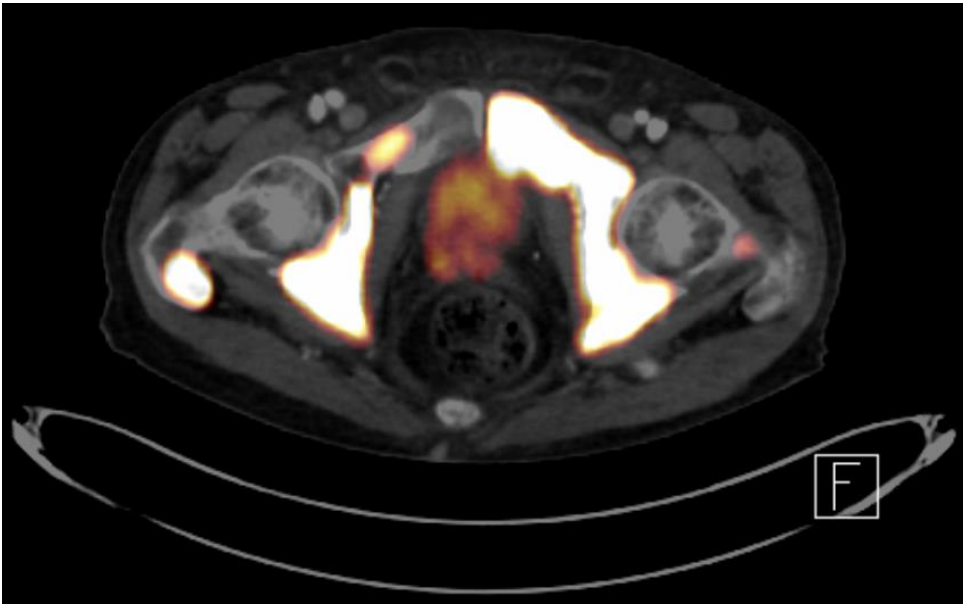
  in das mineralische Hydroxylapatitgitter in neu gebildetem Knochen innerhalb von Knochenmetastasen und deren Randzonen[1,2]

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.

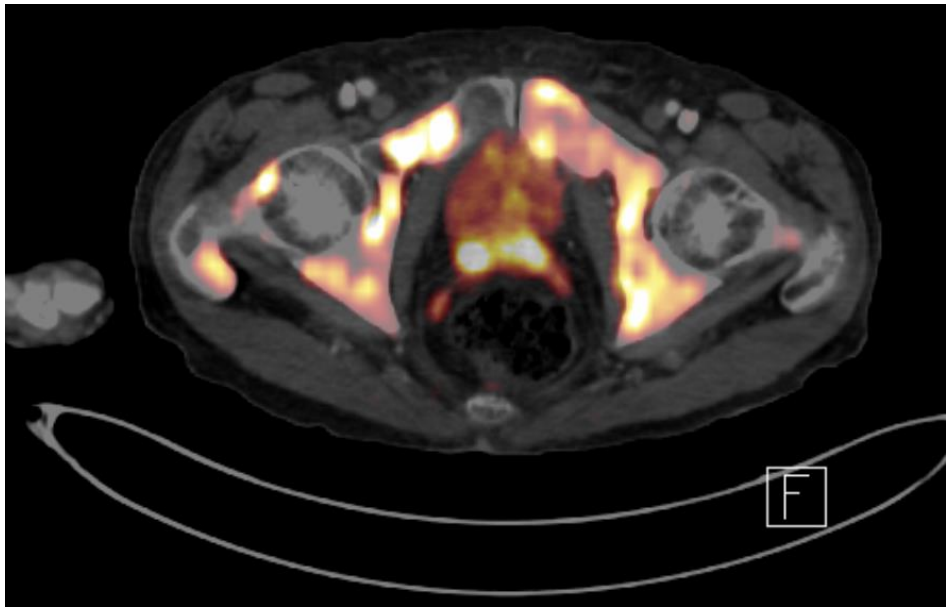
1. Bruland ØS et al. Clin Cancer Res 2006;12:6250s–57s; 2. Henriksen Get al. Cancer Res 2002;62:3120–25.

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

23.07.2014



12.02.2015



Wichtig! → In der Regel nur Bremsen der Krebserkrankung möglich!

Individualisierung der Krebstherapie (Präzisionsmedizin)

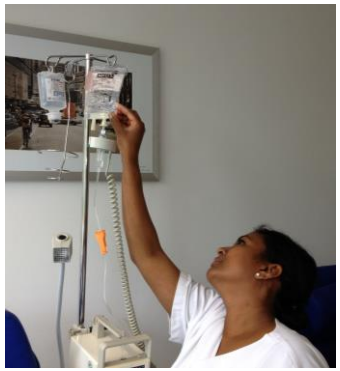
©Tauber

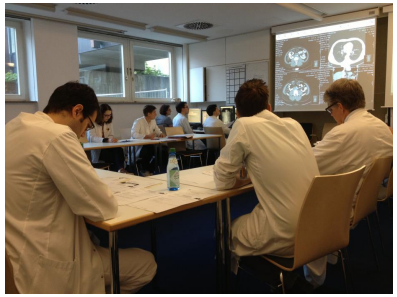
Zukünftige Entwicklung: Individualisierte Tumortherapie

Individuelle Therapie

Tumorkonferenz

Metastase





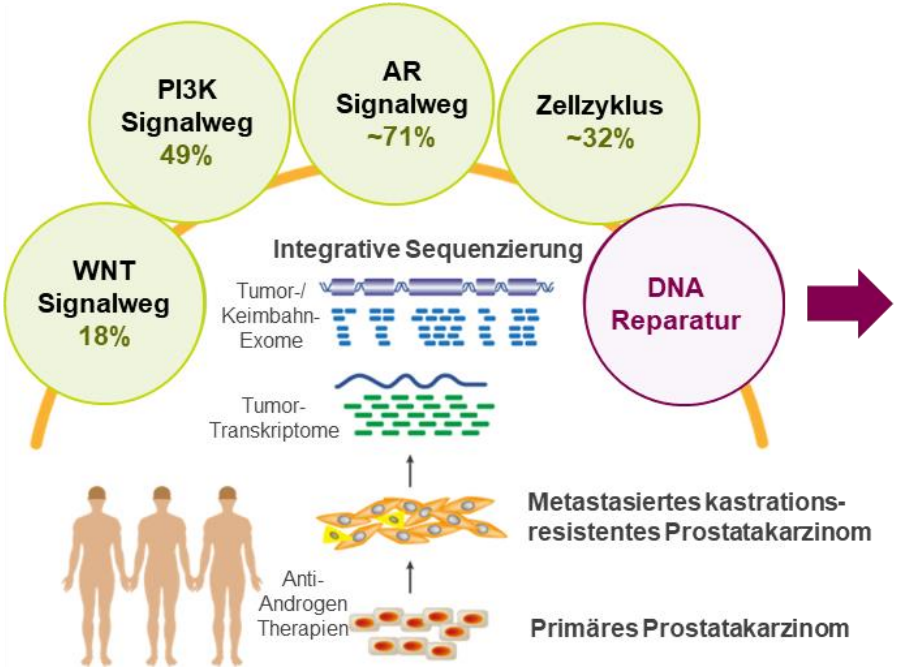
Biopsie

Molekulare Analyse

Datenbankabgleich

Molekurgenetische Analyse von Krebsgewebe

Ca. 90% der Patienten mit mCRPC weisen Abweichungen in AR-, PI3K-, DDR-, WNT- und Zellzyklus-assoziierten Signalwegen auf[1,2]

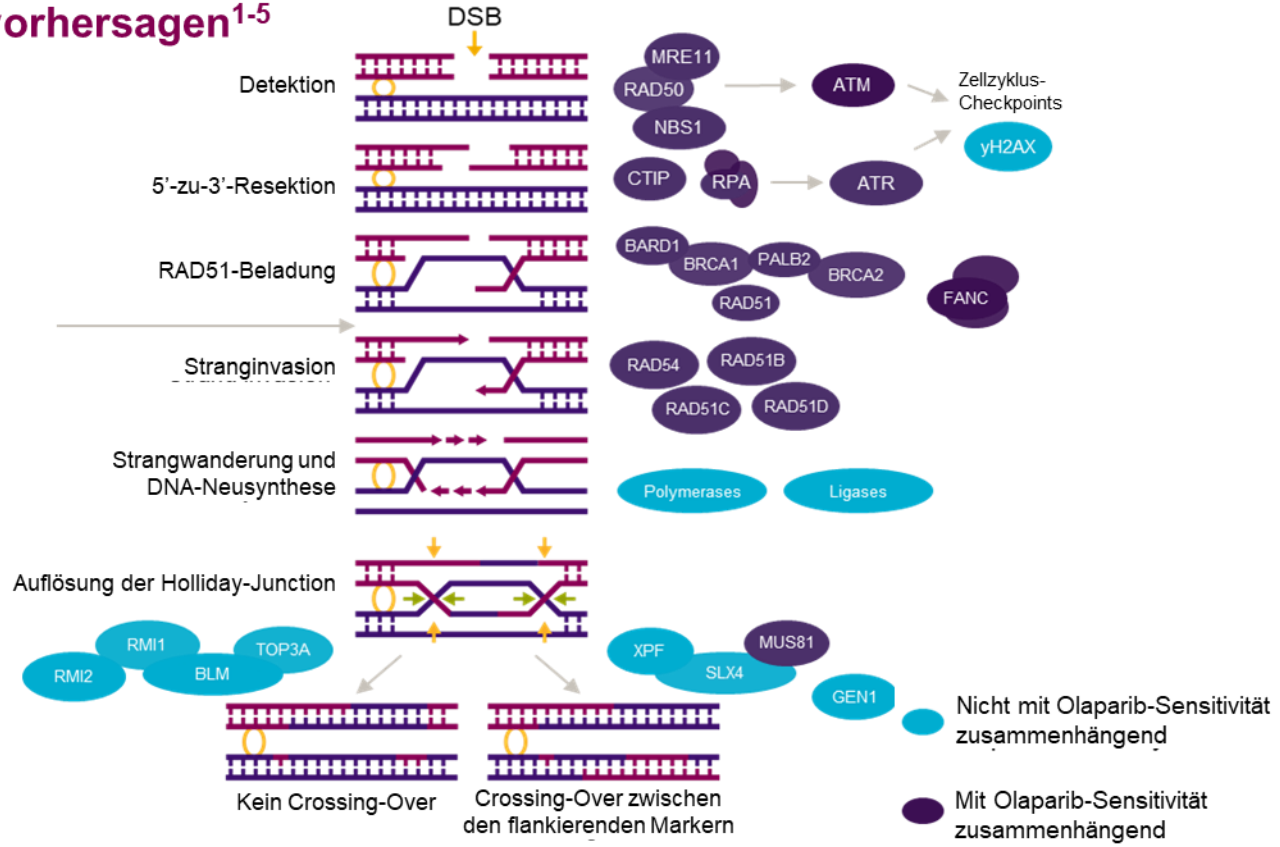


Ergebnisse einer an mehreren Instituten durchgeführten Studie, in der die Profile von N=150 Tumoren von Patienten mit mCRPC bestimmt wurden[2]

~23% der Mutationen wurden in DNA-Reparatur-Signalwegen identifiziert[2]

DNA-Reparatur-Eiweiße (Proteine)

Proteine, die direkt oder indirekt mit dem homologen Rekombinationsreparatur-Signalweg assoziiert sind, können eine Sensitivität gegenüber PARP-Inhibitoren vorhersagen[1-5]

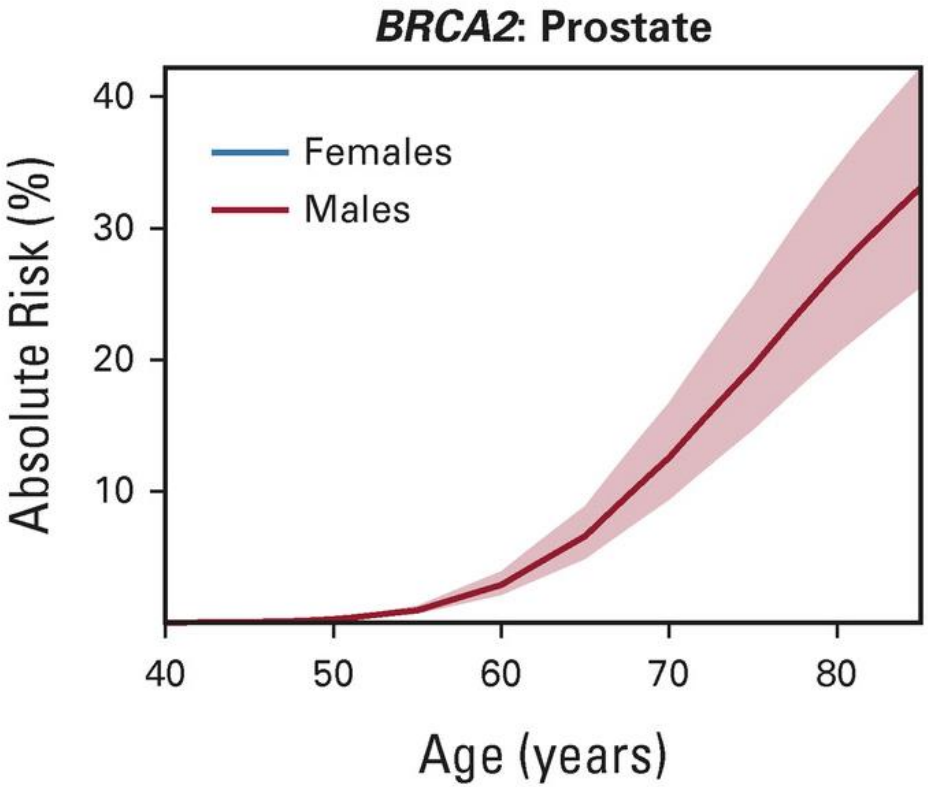


- Zu den häufigsten Veränderungen gehören solche von *BRCA1* und *BRCA2* sowie *ATM*, wobei *BRCA1* und *BRCA2* gut beschriebene an der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) beteiligte Gene sind, und *ATM* eine indirekte Funktion hat, indem es DNA-Schäden auffindet und die HRR aktiviert[1,6-8]
- Der aktuellen Evidenz zufolge sind auf HRR-Mutationen basierende Prostatakarzinome klinisch und histologisch aggressiv, wobei die umfangreichsten Daten für g*BRCA2*-Mutationen vorliegen[9-11]

DSB: Doppelstrangbruch; **HRR:** homologe Rekombinationsreparatur; **PARP:** Poly(ADP-Ribose)-Polymerase

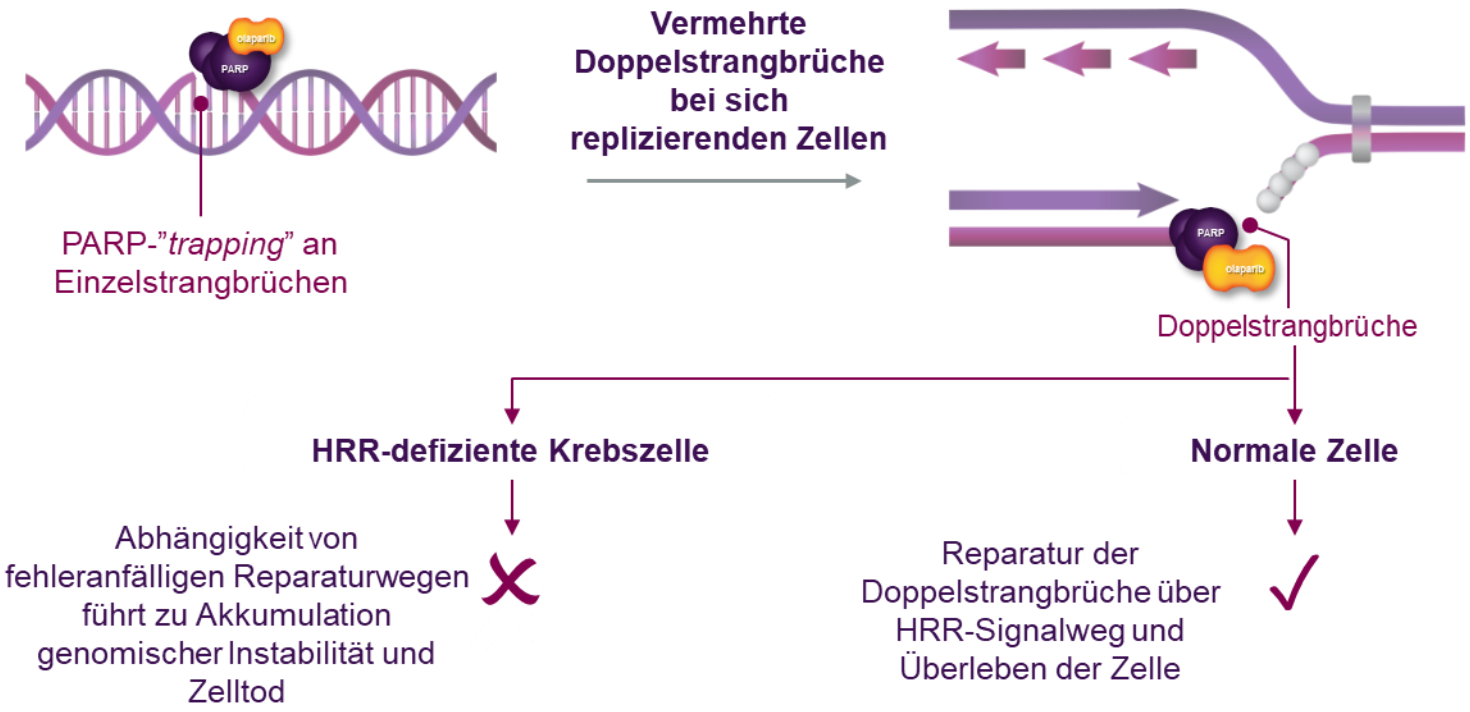
1. McCabe N et al. *Cancer Res*. 2006;66:8109–15; 2. Williams GJ et al. *DNA Repair (Amst)*. 2010;9:1299–306; 3.Ciccia A and Elledge SJ. *Mol Cell*. 2010;40:179–204; 4. Lord CJ, Ashworth A, Nat Rev Cancer. 2016;16:110-20; 5. Densham RM et al., *Nat Struct Mol Biol*. 2016; 23(7): 647–655. 6. Walsh CS. *Gynecol Oncol*. 2015;137:343–50; 7. Blackford AN and Jackson SP. *Mol Cell*. 2017;66:801–17; 8. Roy R et al. *Nat Rev Cancer*; ; 9. Castro E et al. *Eur Urol*. 2015;68:186–193; 10. Castro E et al. *J Clin Oncol*. 2013;31:1748–1757; 11. Na R et al. *Eur Urol*. 2017;71:740–747 2012;12(1):68–78.
Abbildung modifiziert nach: Van Den Bosch M et al. *Biol Chem*. 2002;383(6):873–92.

Prostatakarzinomrisiko bei BRCA-Mutationen



Silvestri V. et al.; Journal of Clinical Oncology 2022 40: 1529-1541.

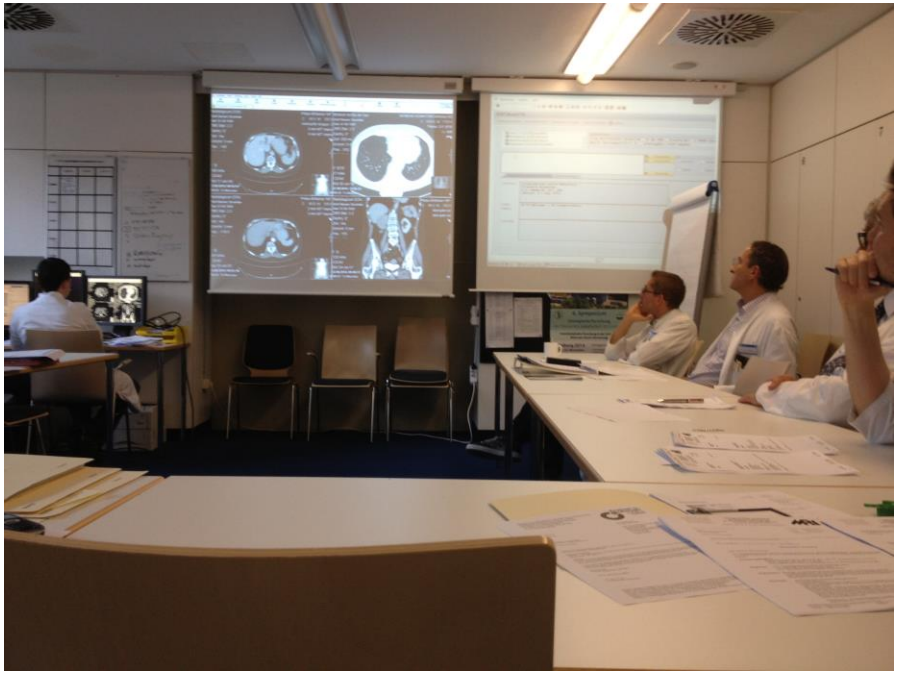
Wirkweise der PARP-Inhibitoren

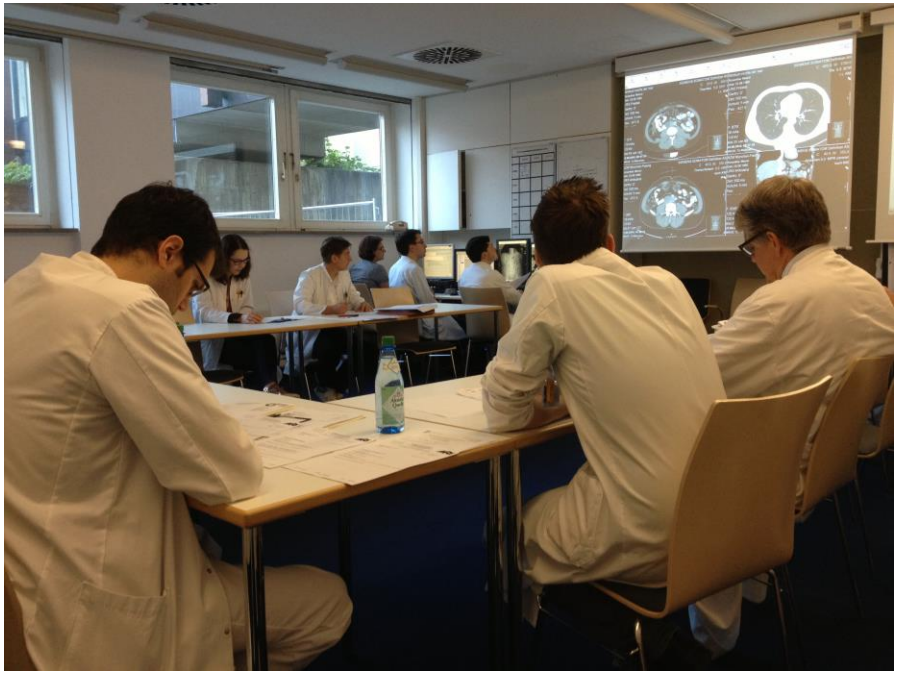


- Olaparib
- Niraparib
- Rucaparib
- Talazoparib

Personalisierung der Tumortherapie

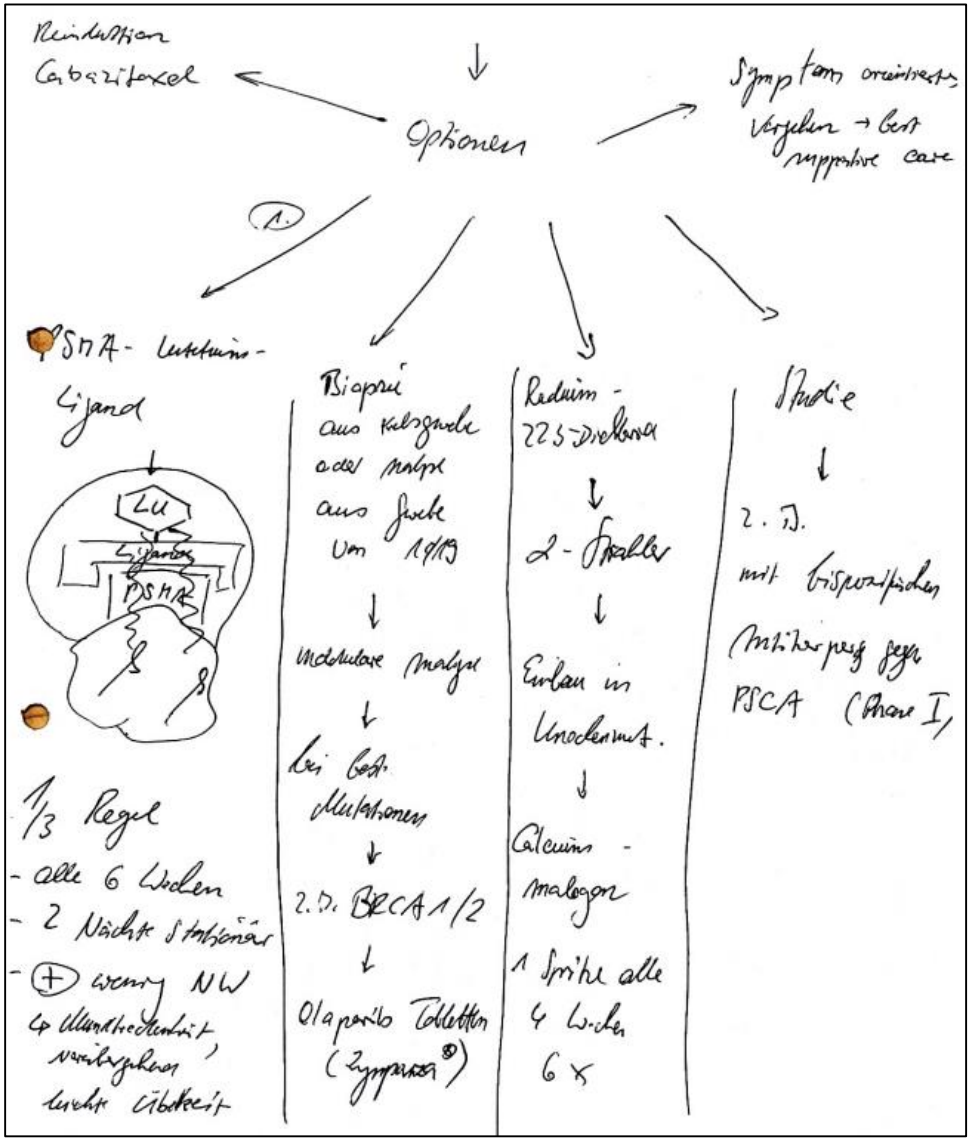
Medikamentöse Prostatakrebstherapie am Klinikum rechts der Isar





Besprechung in der Tumorkonferenz

Individuelle Beratung und Therapieanpassung



Neue Entwicklungen

Wie funktioniert das Immunsystem

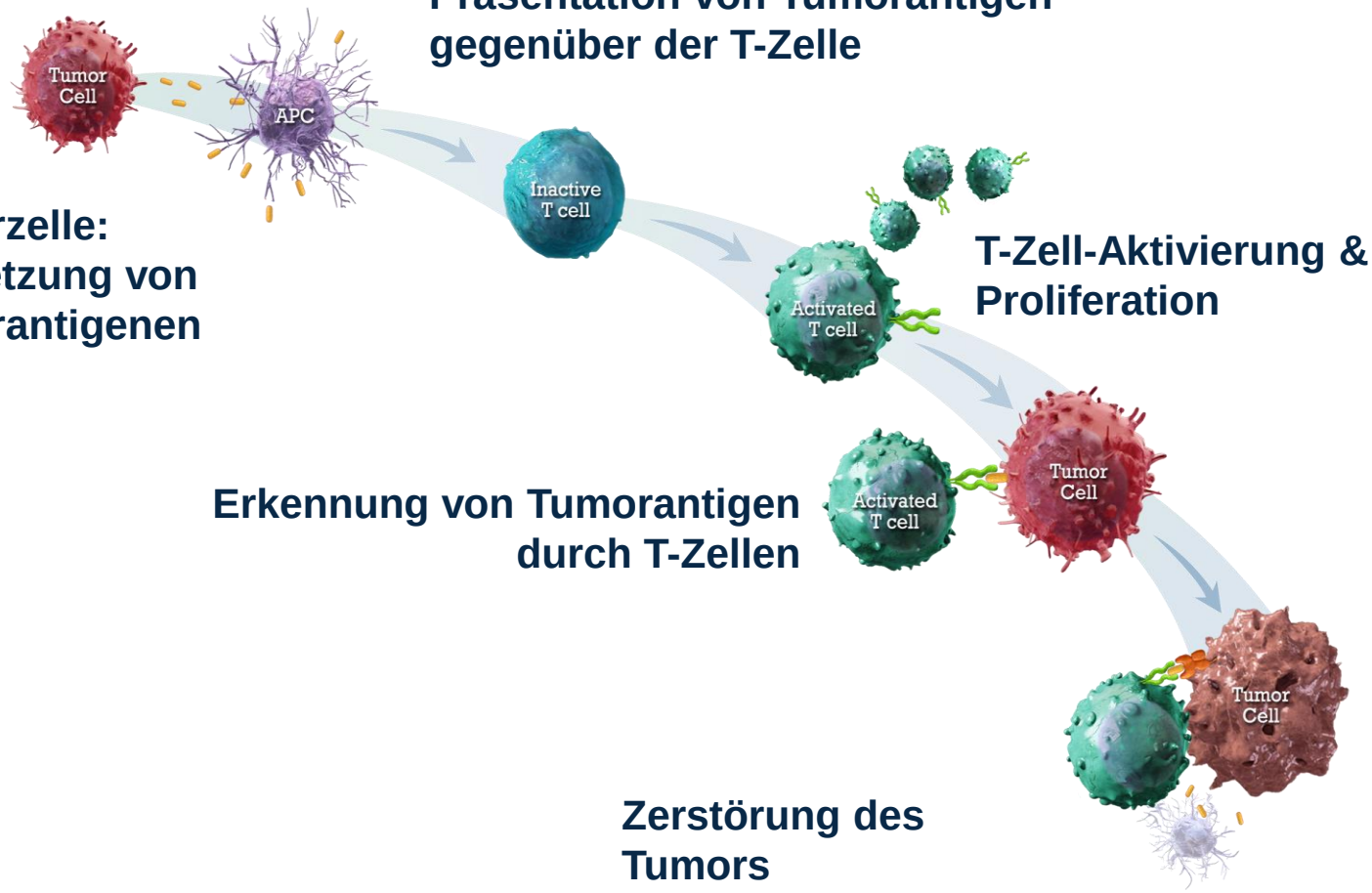
Präsentation von Tumorantigen gegenüber der T-Zelle

Tumorzelle: Freisetzung von Tumorantigenen

T-Zell-Aktivierung & Proliferation

Erkennung von Tumorantigen durch T-Zellen

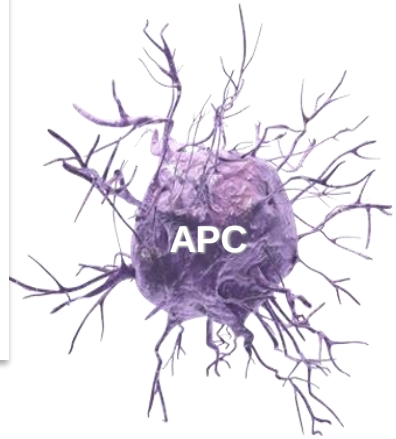
Zerstörung des Tumors durch T-Zellen



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.

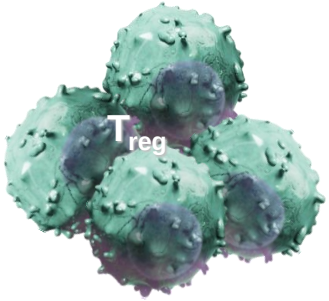
Krebs ist eine Immunerkrankung

Verstecken



Täuschen

Tarnen

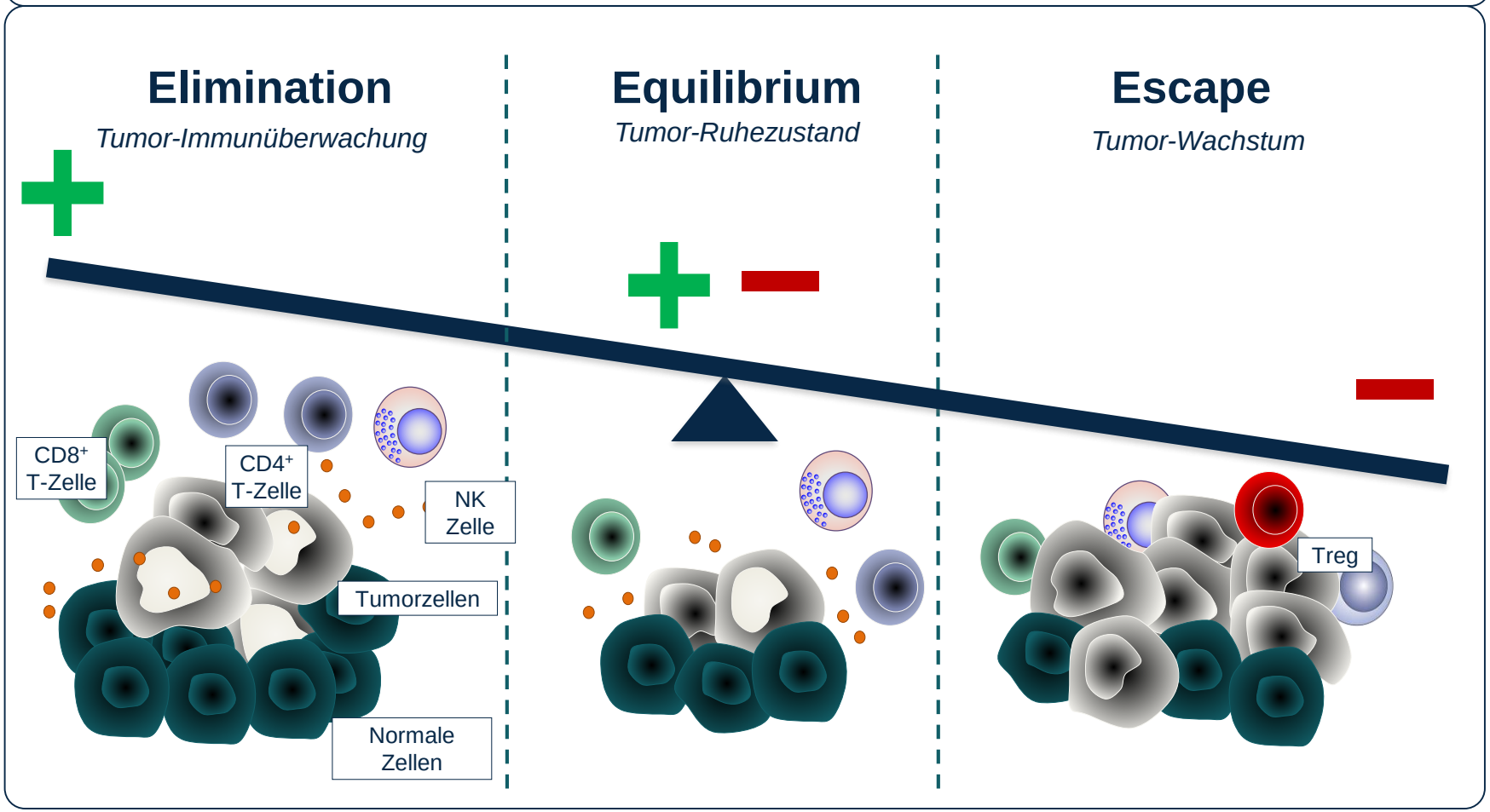


Beruhigen

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

Immuntherapie beim Prostatakarzinom

Leider bislang erfolgreichen Therapiestudien beim Prostatakarzinom

Zum Schluss:
Moden bei der onkologischen Behandlung

Kohlenhydratarme Diät – ich hungere meinen Krebs aus

Die Keto-Diät oder ketogene Diät ist eine der strengsten Low Carb-Diäten. Kohlenhydratreiche Lebensmittel sind tabu. Auf dem Speiseplan stehen stattdessen fett- und proteinreiche Lebensmittel wie Fleisch, Fisch, Milchprodukte, Nüsse und Samen. Kohlenhydratarmes Gemüse und Obst kann in geringen Mengen gegessen werden. 06.02.2023

Warum kann das nicht funktionieren?

Der Krebs bedient sich trotzdem!

Achten Sie auf Ihre Lebensqualität!

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit