

Kausale Therapiemöglichkeiten in der Tumorschmerztherapie aus internistisch-onkologischer Sicht

06/23

Johann J. Klocker

Pörtschach am Wörthersee

Es bestehen keine potentiellen
Interessenskonflikte

SCHMERZ

bei Krebserkrankten Menschen

physisch

psychischer Schmerz

tumorbedingt

therapiebedingt

tumorassoziiert

tumorunabhängig

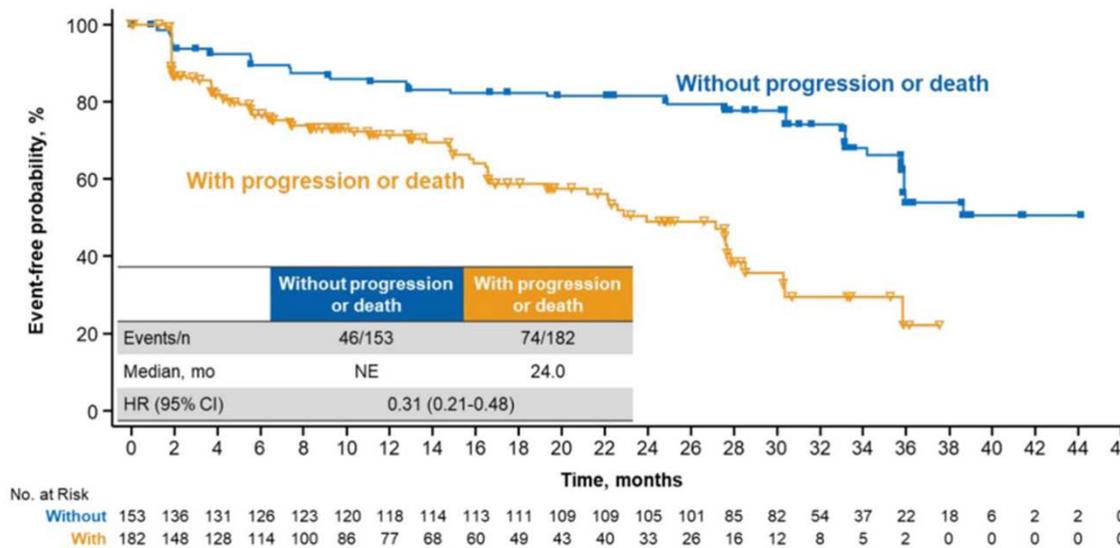
Vorgehen bei tumorbedingten Schmerzen

sofort: medikamentöse Schmerzreduktion

mittelfristig: Versuch einer **Tumorreduktion**, wenn dadurch Schmerzreduktion möglich

langfristig: **remissionserhaltende Therapie**, so möglich

PFS und Lebensqualität



Time in deterioration in health related quality of life

MONALEESA-7; Harbeck N et al, 2020, Ther Adv Med Oncol

Überblick

- Zytostatika Therapie
- Stammzelltransplantation
- Hormontherapie

- Antikörpertherapie
- Therapie mit Tyrosinkinase Inhibitoren

- Immuntherapie
- CAR-T-Zell-Therapie

Zytostatika Therapie

DNS - Biosynthese

DNS

RNS

Protein

DNS - Biosynthese

Enzyminhibition

- DHFR
- Thymidilsynthase
- DNS – Polymerase
- Ribonukleotid – Reduktase

Antimetaboliten

- MTX
- 5 - FU
- Ara - C
- Hydroxyharnstoff

DNS

Strangbrüche

- Zwischenstrang – vernetzung
- Interkalation
- Topoisomerasegifte

Alkalanzen
Platinkomplexe
Antrazykline
Bleomycin
Actinomycin D
Epipodophyllotoxine

RNS

Blokade der mRNS-Synthese durch Interkalation

Antrazykline
Bleomycin
Actinomycin D

Einbau in RNS

Antimetaboliten
(5 - FU)

Protein

Rezeptorbindung

Hormone und Antagonisten
Vitamin A Säure ,

Inhibition der Tubulipolimerisation

Vinca - Alkaloide

Proteinvernetzung

Alkylanzien

Phosphorylierung

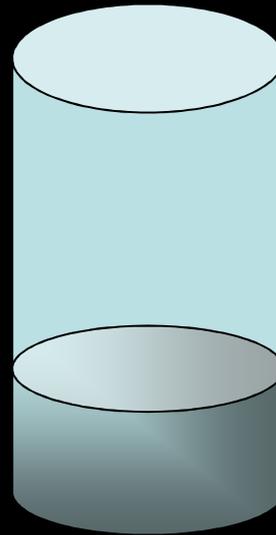
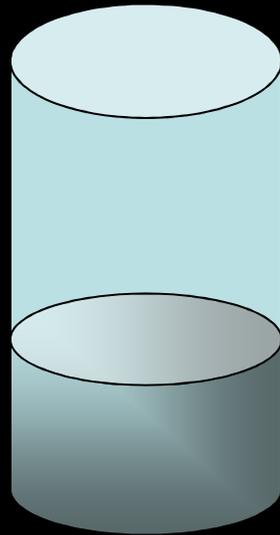
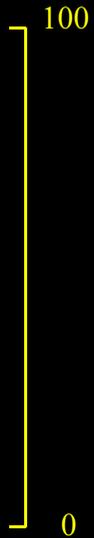
Proteinkinase - Inhibitoren

Farnesylierung

Farnesyltransferase -

Gegenüberstellung der Monochemotherapie mit zwei Einzelsubstanzen und ihrer Kombination

% Remissionen



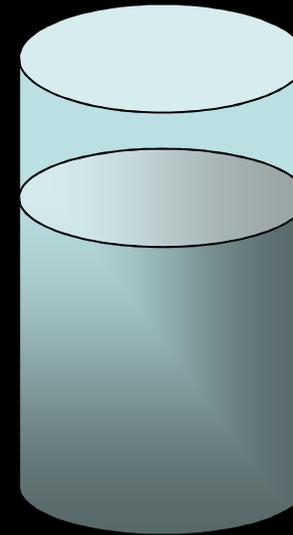
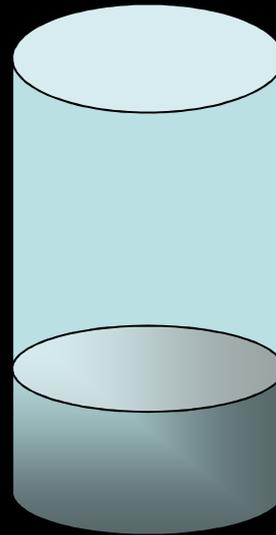
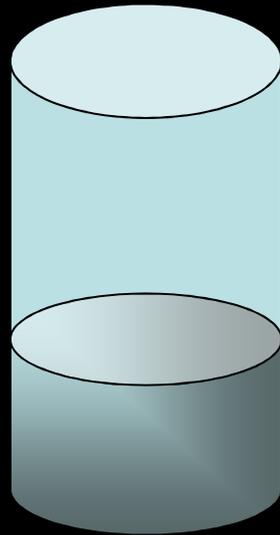
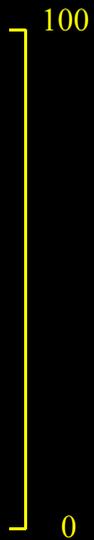
Zytostatikum A

Zytostatikum B

	Zytostatikum A	Zytostatikum B	
Wirkung	alkylierend (zyklusunspezifisch)	Mitoseblock (zyklusspezifisch)	
Remissionsquote:	mäßig	mäßig	
Remissionsqualität:	mäßig	schlecht	
Remissionsdauer:	kurz	kurz	
Toxizität:	Knochenmark	neurologisch	

Gegenüberstellung der Monochemotherapie mit zwei Einzelsubstanzen und ihrer Kombination

% Remissionen



Zytostatikum A

Zytostatikum B

Zytostatikum A + B

	Zytostatikum A	Zytostatikum B	Zytostatikum A + B
Wirkung	alkylierend (zyklusunspezifisch)	Mitoseblock (zyklusspezifisch)	(umfassend)
Remissionsquote:	mäßig	mäßig	sehr gut
Remissionsqualität:	mäßig	schlecht	gut
Remissionsdauer:	kurz	kurz	lang
Toxizität:	Knochenmark	neurologisch	komplex, jedoch verteilt

Am meisten belastende Faktoren einer Chemotherapie aus Sicht der Patienten (nach Coates et al., 1983)

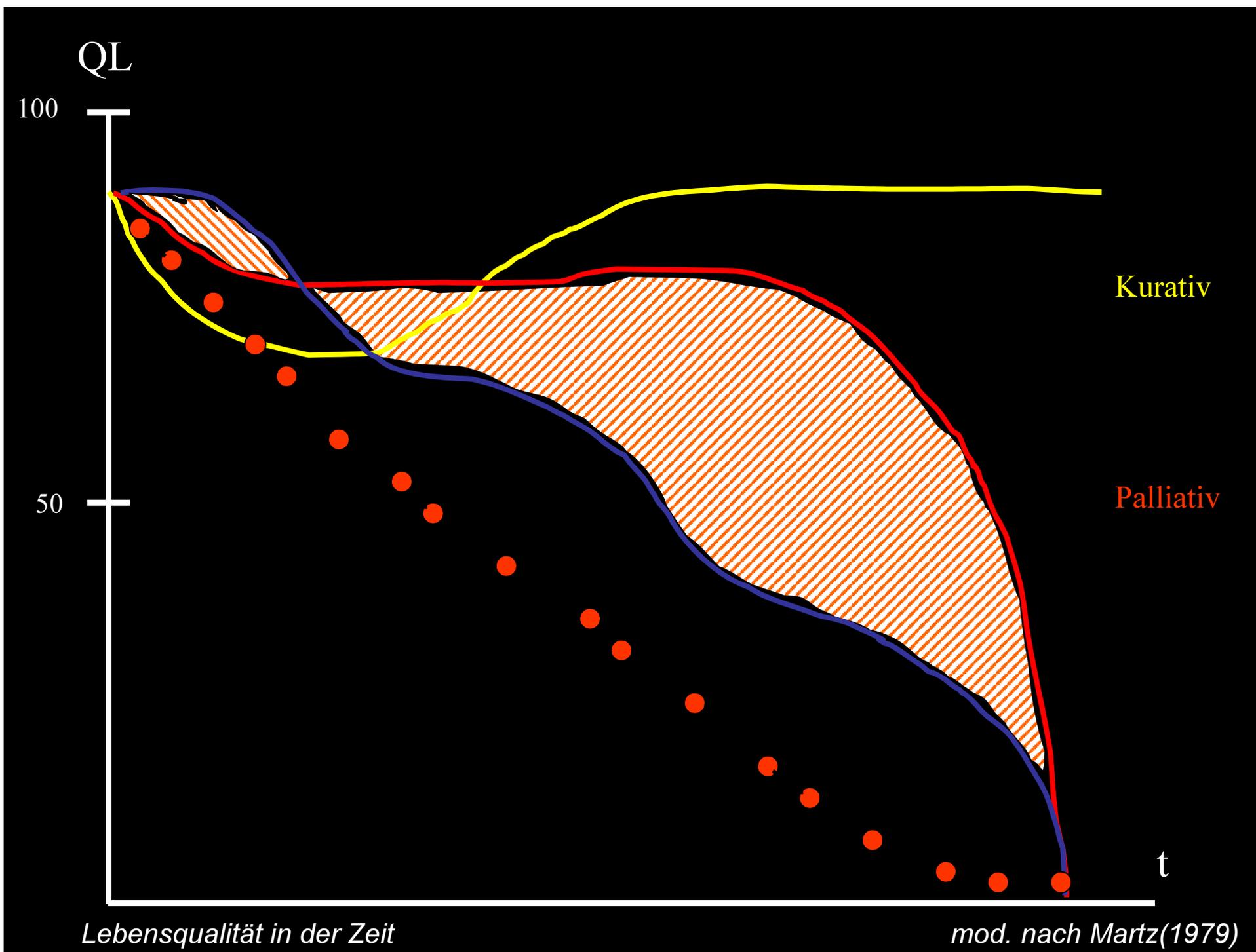
Belastender Faktor	Score
• <i>Erbrechen</i>	168
• <i>Übelkeit</i>	156
• <i>Haarausfall</i>	108
• <i>Grübeln und Nachdenken</i>	98
• <i>Behandlungsdauer in der Klinik</i>	56
• <i>Angst vor Injektionen</i>	53
• <i>Atemnot</i>	49
• <i>Müdigkeit</i>	47
• <i>Schlafstörungen</i>	40
• <i>Familiäre Schwierigkeiten</i>	39
• <i>Berufliche Beeinträchtigung</i>	34

Intensionen der Tumorthherapie

- *kurativ*

[adjuvant]

- *pallativ*

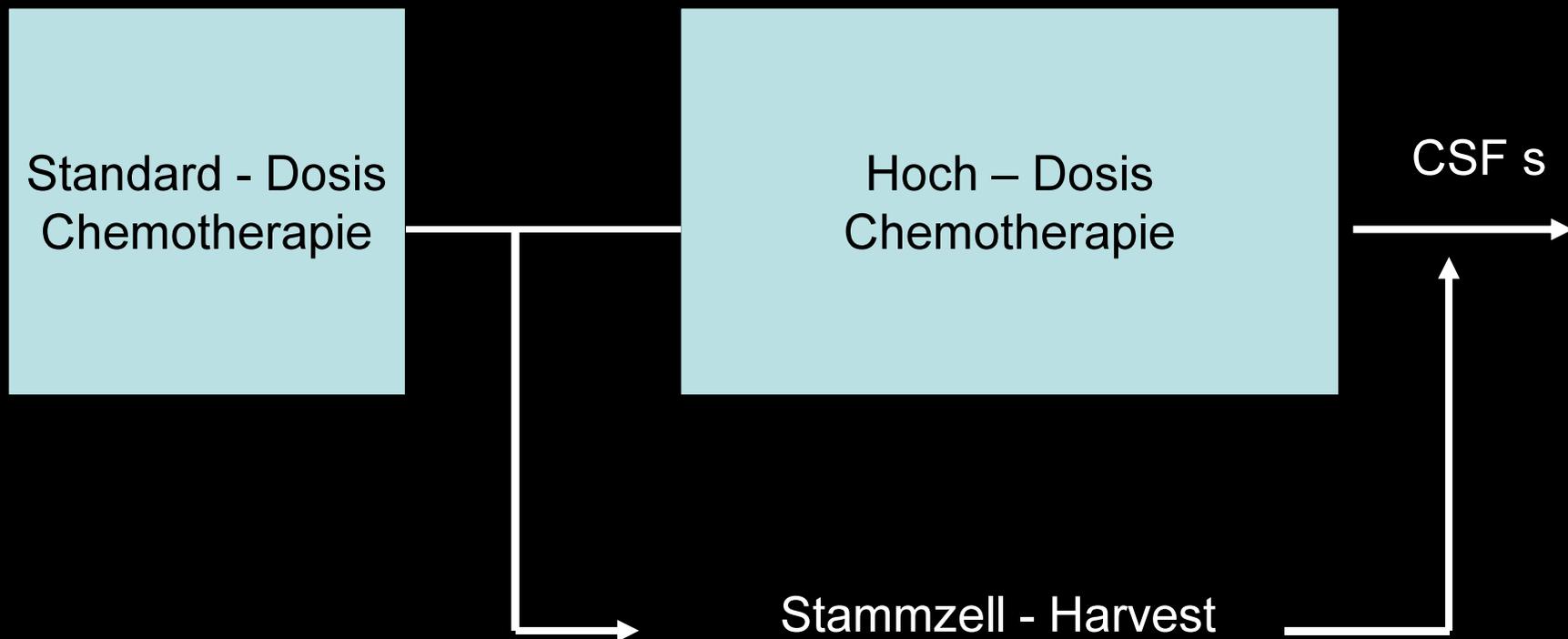


Lebensqualität in der Zeit

mod. nach Martz(1979)

Autologe und allogene Stammzelltransplantation

Autologe Stammzelltransplantation



Indikationen für eine autologe Stammzelltransplantation

- **multiples Myelom**
-
- **nicht seminomatöse Hodentumore** im Chemotherapie sensiblen Rezitiv
- **Hoch maligne NHL** im Rezitiv und bei Hochrisikopatienten im Rahmen der Erstlinientherapie
- **Morbus Hodgkin** im Rezitiv

F s



allogene Stammzelltransplantation

Indikationen:
hämatologische Erkrankungen:
akute Leukämie,
Myelodisplasie,
aplastische Anämie
etc...

Hoch – Dosis
Chemotherapie

CSF s

Stammzell – Harvest
Fremdspender

Hormontherapie

Das Wachstum hormonabhängig Mammakarzinome

(ER+/PgR+) kann beeinflusst werden durch:
Chemische oder chirurgische Ovariectomie

*

Senkung des Östrogenspiegels

Selektiver-Estrogen-Rezeptor-Modulator (SERM).

*

Hemmung der Östrogenwirkung am Rezeptor

Aromatasehemmer

*

Verringerung der Zahl der Rezeptoren

Hormontherapie des Prostatakarzinom

- **androgen deprivation therapy (ADT)** durch Entzug der männlichen Geschlechtshormone (Buserelin, Goserelin)
- **Enzalutamid** Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalweges
- **Abirateron** reduziert die Testosteron-Produktion

Antikörpertherapie

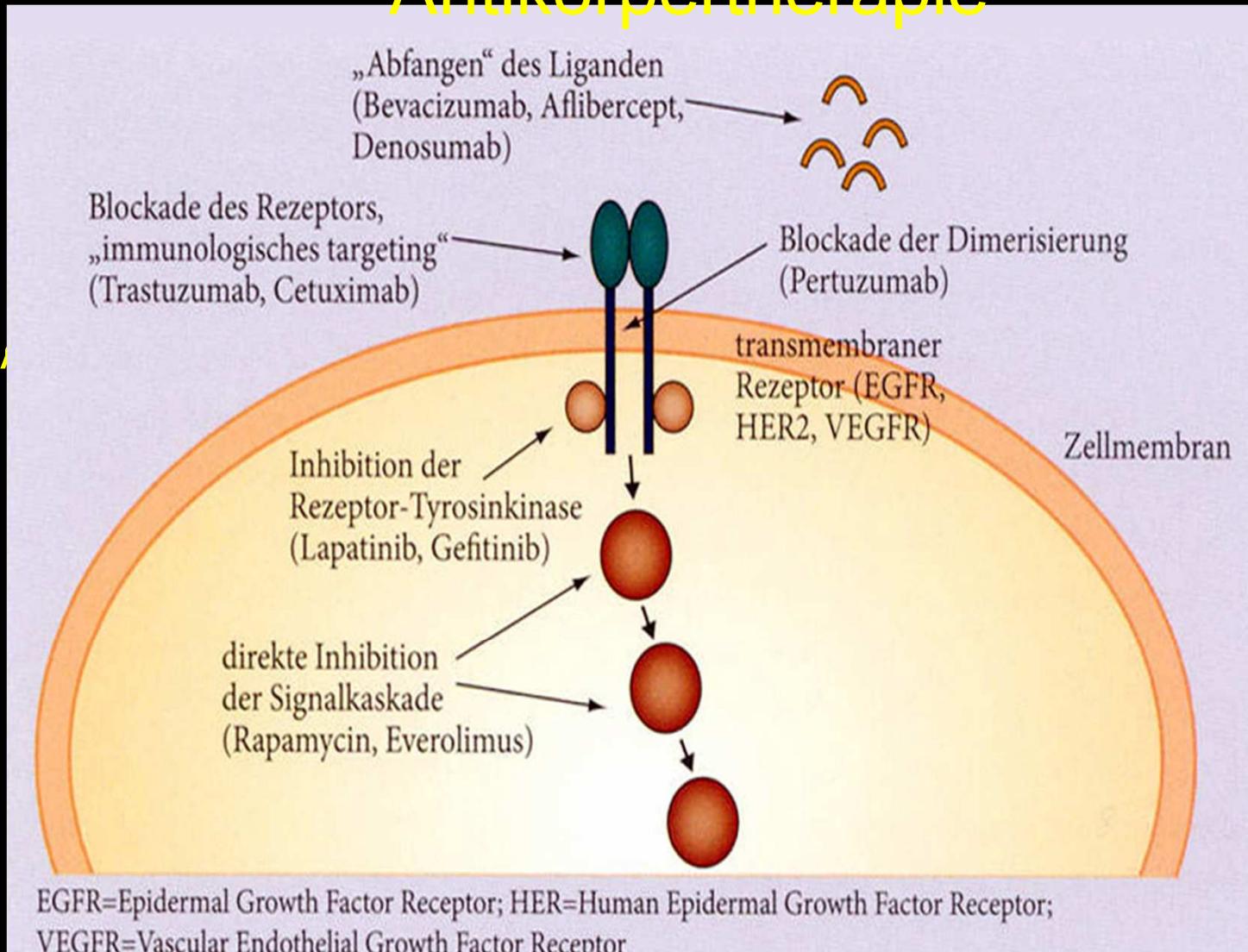
1950 1960 1960 1970 1980 1990 2000



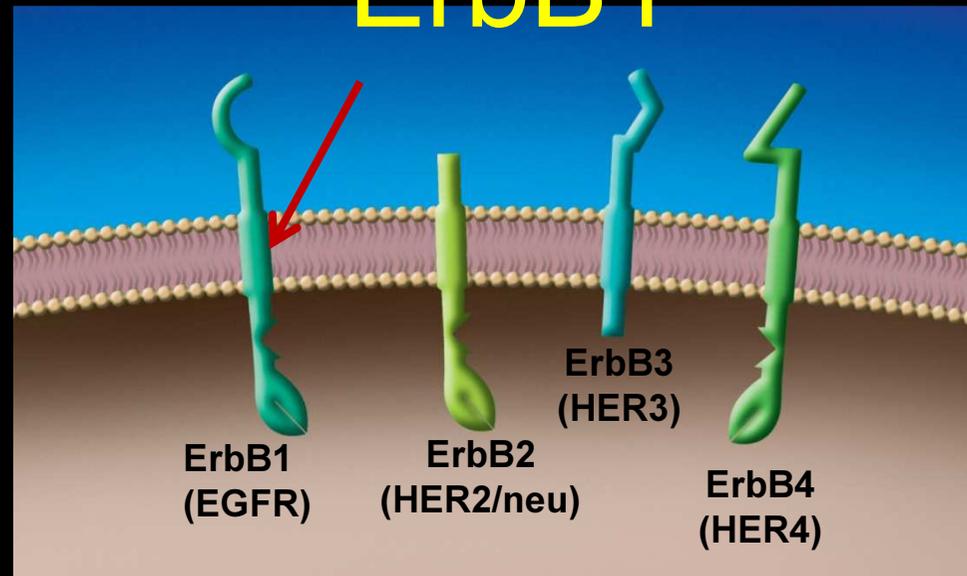
Zytotoxische Chemotherapie
Strahlentherapie
Hormontherapie
Chirurgie

Onkogen-basierte Diagnostik
Zielgerichtete Therapien
Patienten-spezifische,
individuelle Therapien

Antikörpertherapie



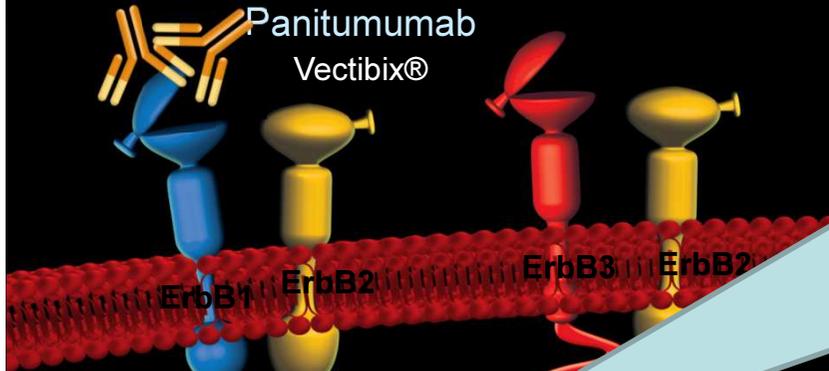
ErbB1



EGFR-AK Cetuximab und Panitumumab

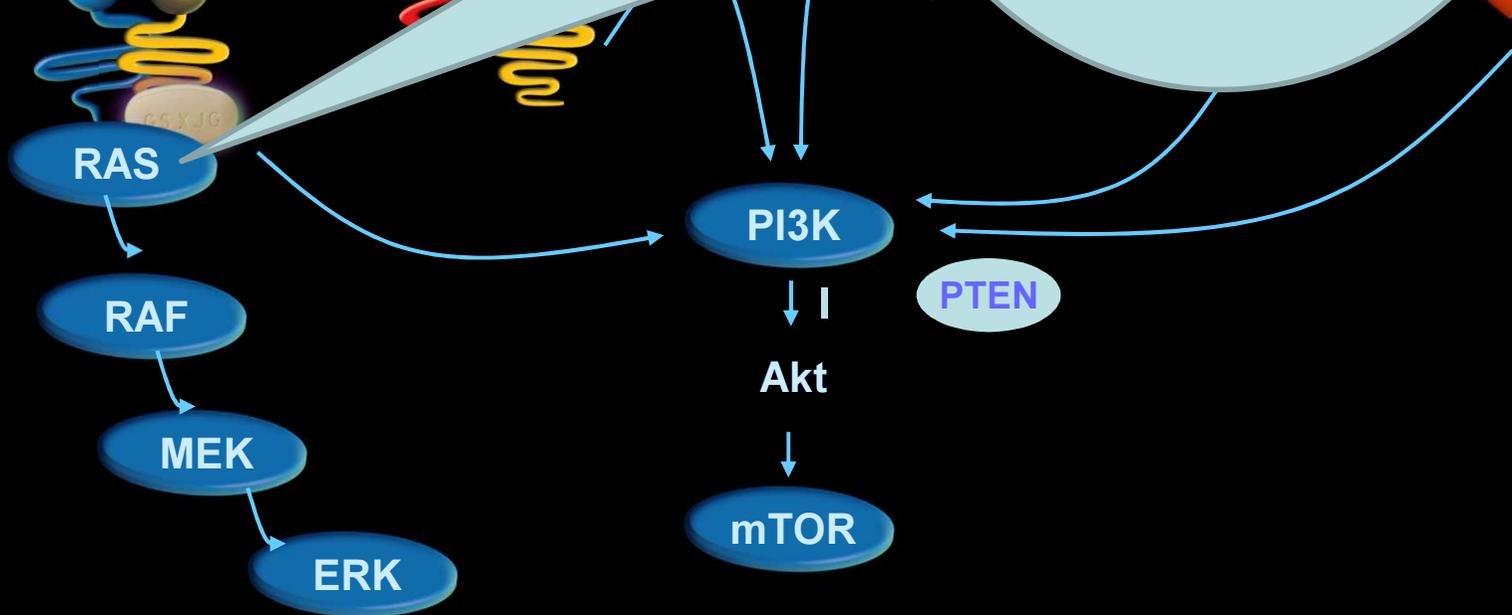
Cetuximab
Erbitux®

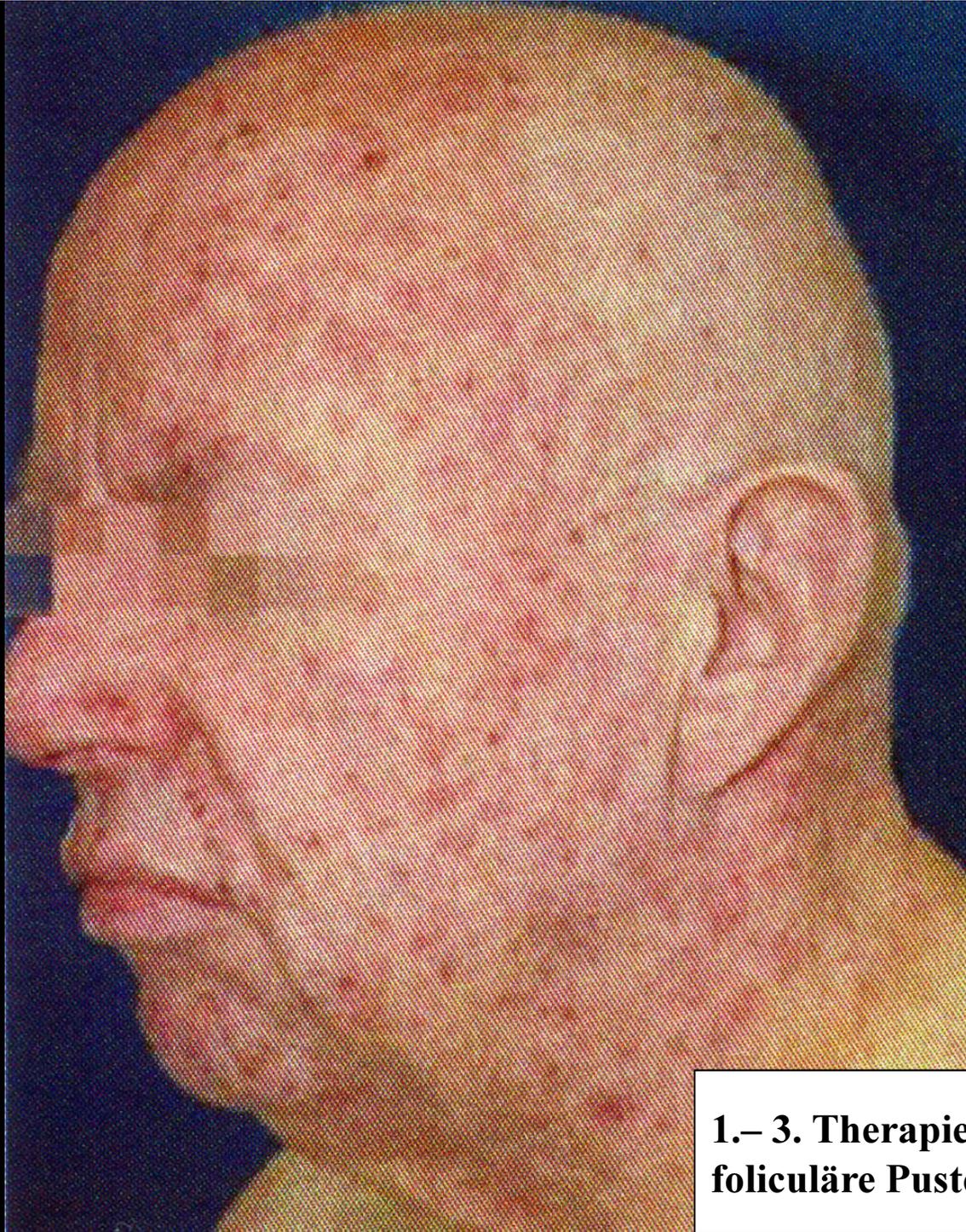
Panitumumab
Vectibix®



EGFR Blockade nur
wirkungsvoll wenn
keine Muntation in
N-RAS & K-RAS

EGFR
Vascular
endothelial cell
membrane

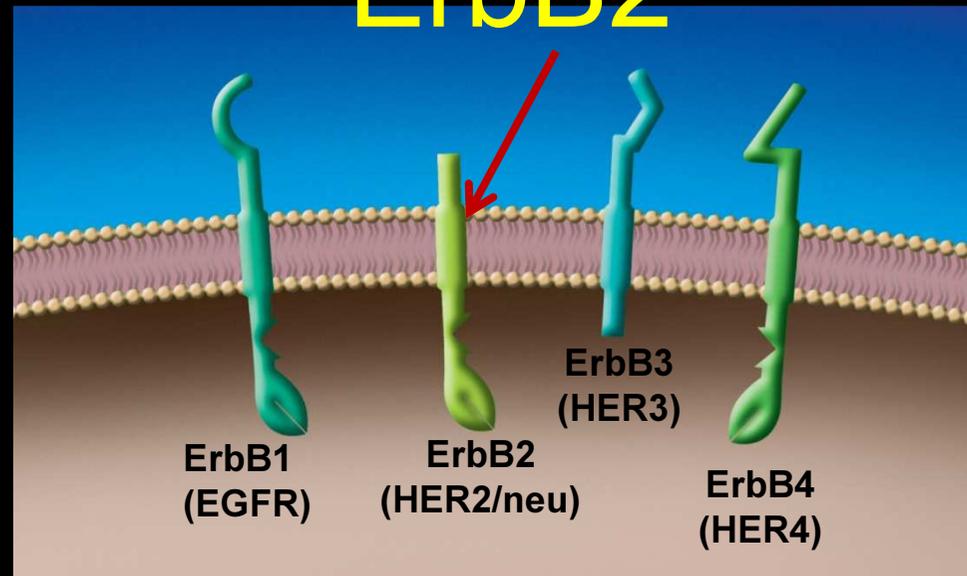




Erbitux

**1.– 3. Therapiewoche:
folliculäre Pusteln und Pappeln**

ErbB2

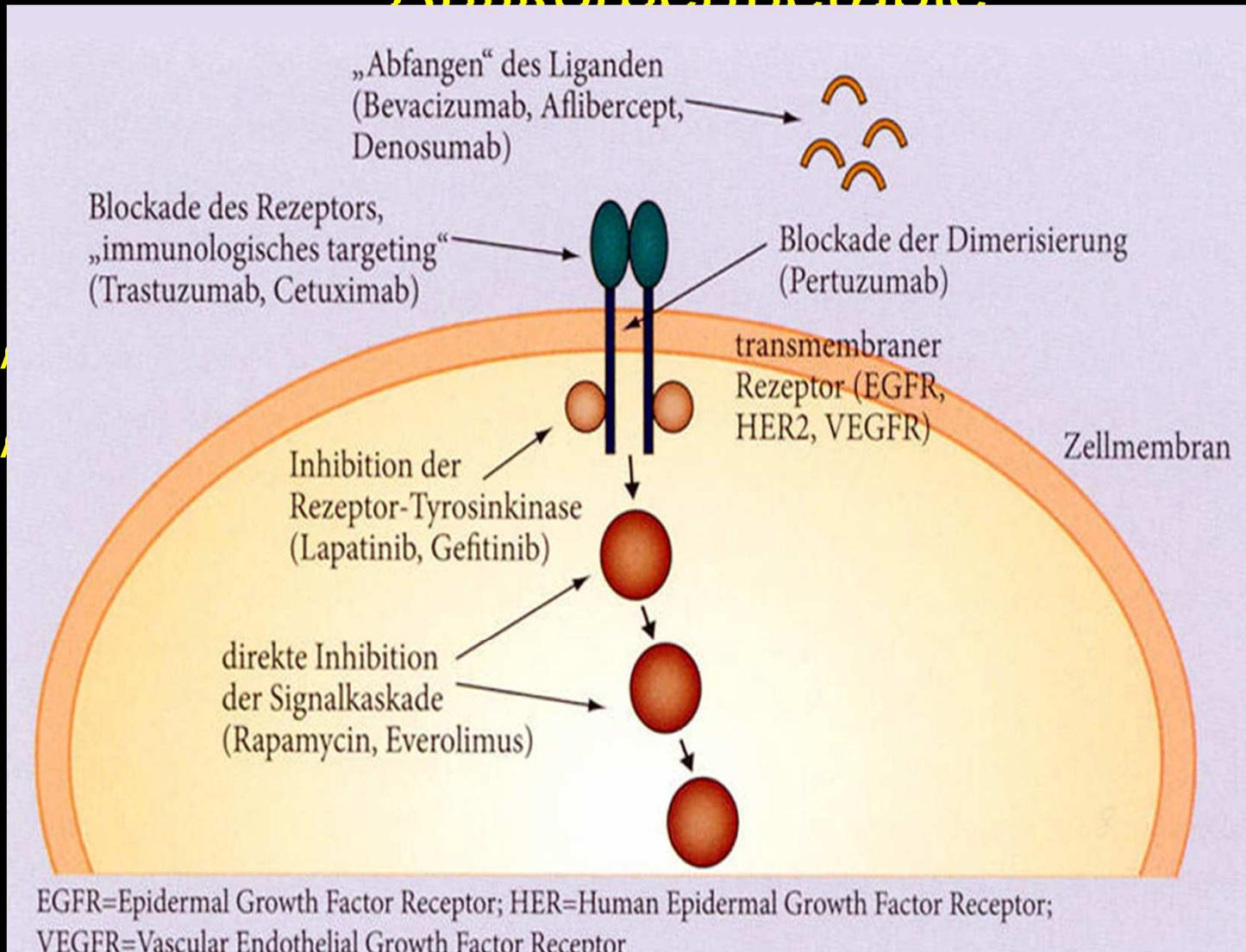


Her-2neu-AK Trastuzumab

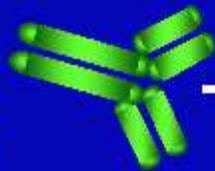
Transtuzumab (Herceptin[®]): ein monoklonaler Antikörper gegen HER2

- Behandlung des metastasierten Her2 pos Mammakarzinoms
- Adjuvante Therapie des Her2 pos Mammakarzinoms
- Behandlung des metastasierten Her2 pos Magenkarzinoms

Antikörpertherapie



**Anti-VEGF
antibodies**



VEGF

**Anti-VEGFR
antibodies**



VEGFR-1

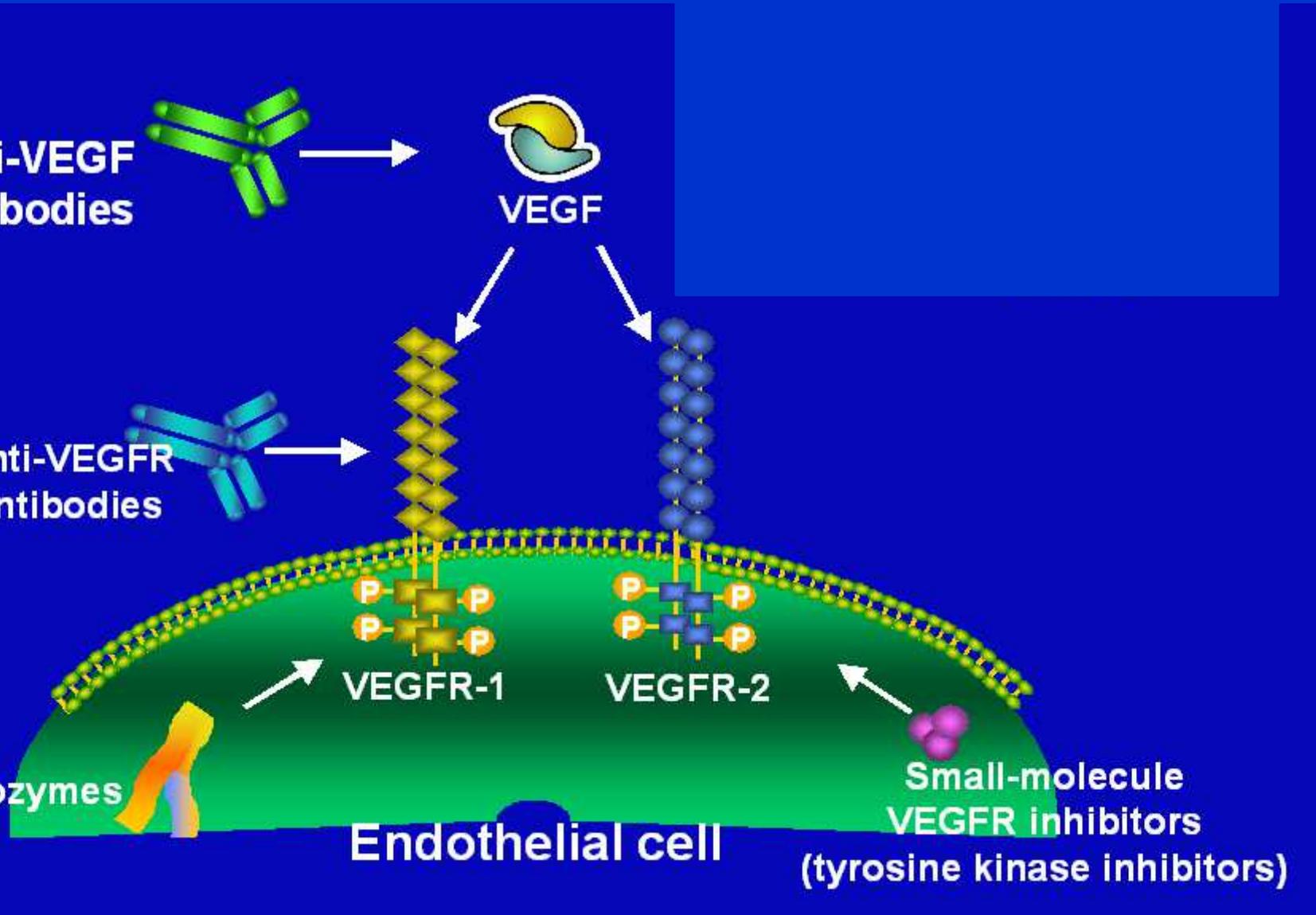
VEGFR-2

Ribozymes



Endothelial cell

**Small-molecule
VEGFR inhibitors
(tyrosine kinase inhibitors)**



VEGF-AK Bevacizumab

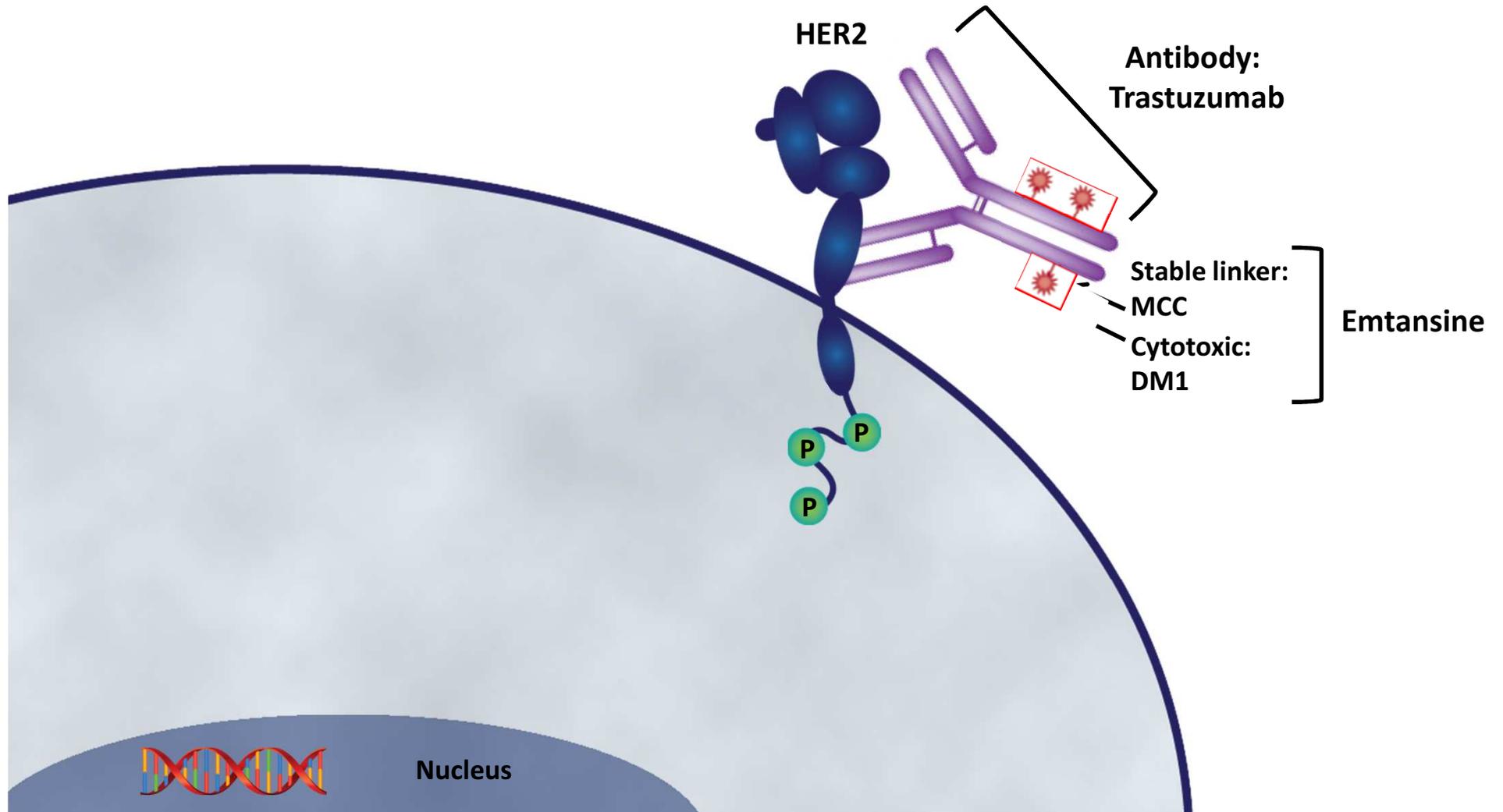
Indikationen:

- Dickdarmkarzinom
- Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom,
außer Plattenepithelkarzinome
- Mammakarzinom
- Ovarialkarzinom
- Glioblastom
- HCC in Kombination mit Immuntherapie

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

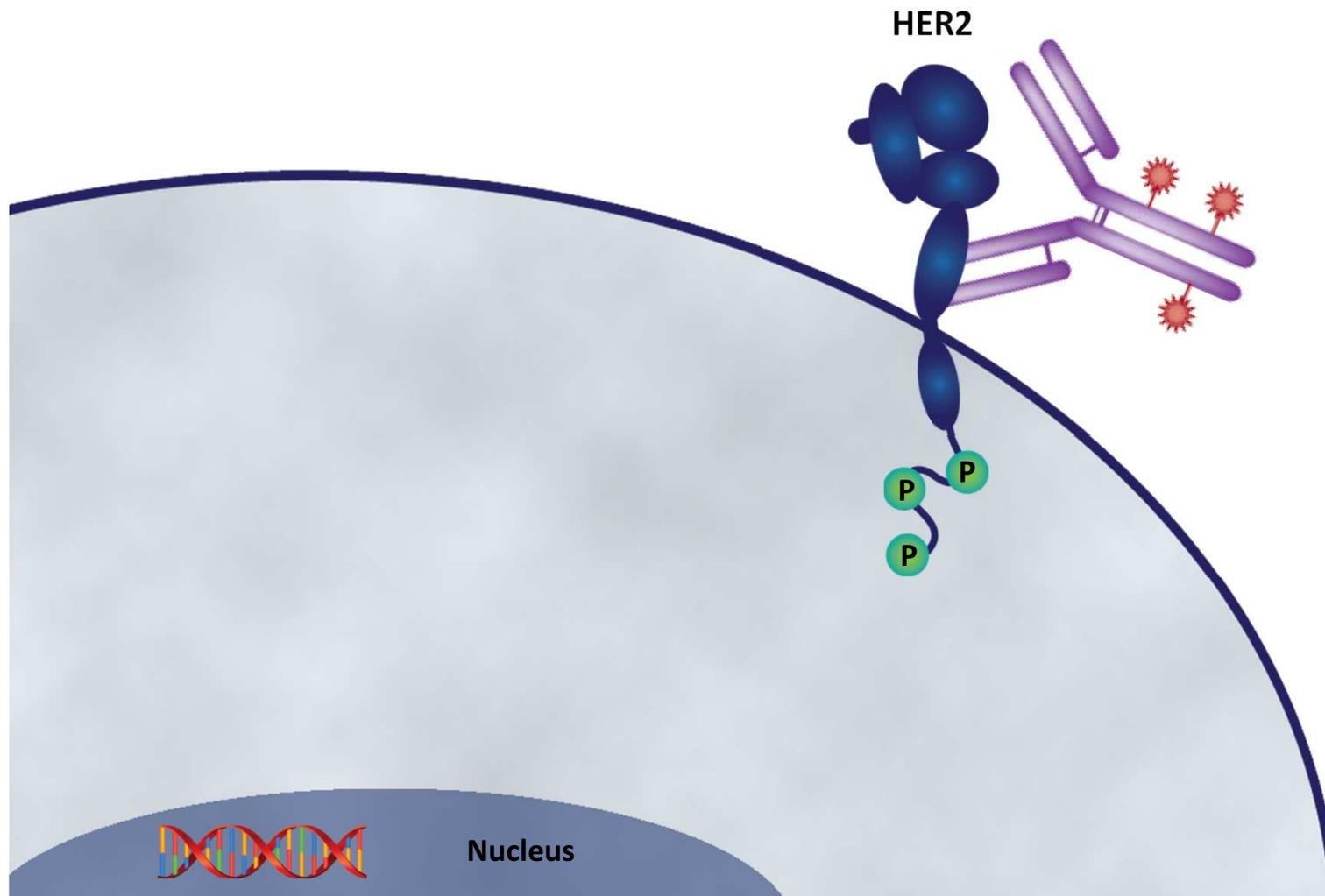
ADC

Trastuzumab Emtansine (T-DM1): Mechanism of Action



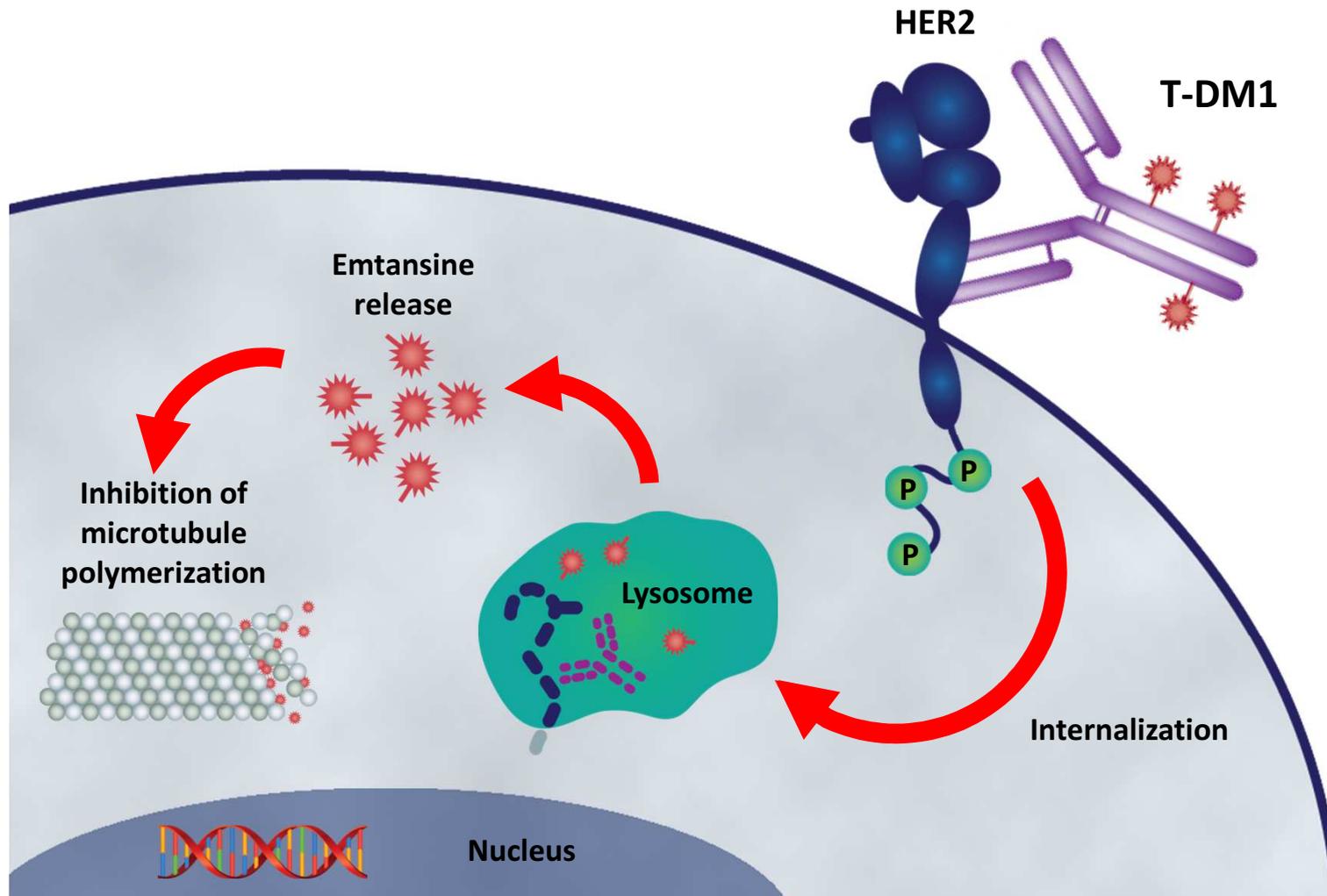
Adapted from LoRusso PM, et al. *Clin Cancer Res* 2011.

Trastuzumab Emtansine (T-DM1): Mechanism of Action



Adapted from LoRusso PM, et al. *Clin Cancer Res* 2011.

Trastuzumab Emtansine (T-DM1): Mechanism of Action



Adapted from LoRusso PM, et al. *Clin Cancer Res* 2011.

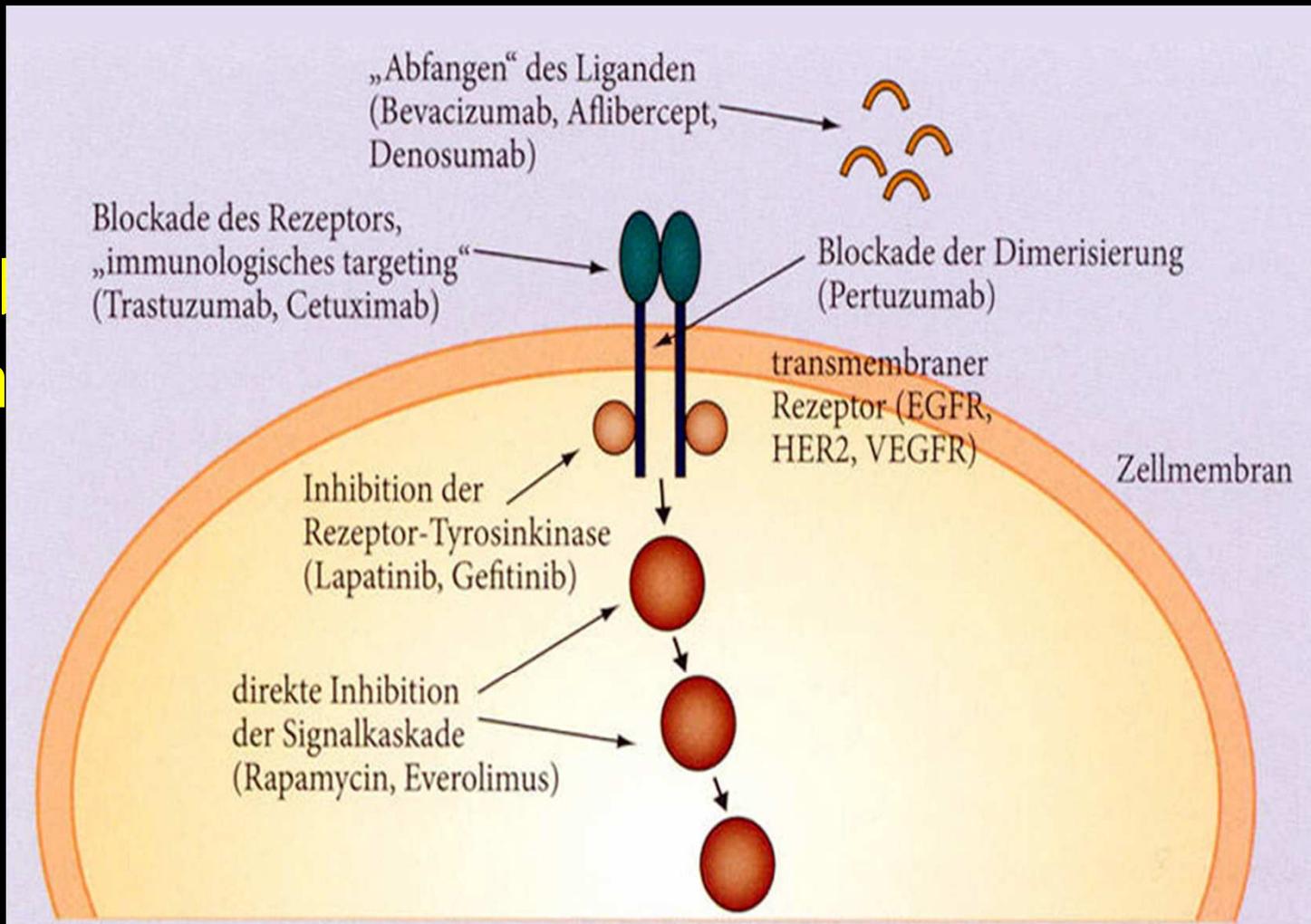
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate ADC

Trastuzumab-Emtansin *Kadcyla*[®]
Trastuzumab-Deruxtecan *Enhertu*^{®P}
Sacituzumab-Govitecan *Troelvy*[®]
Polatuzumab-Vedotin *Polivy*[®]
Brentuximab-Vedotin *Adcetris*[®]

.....

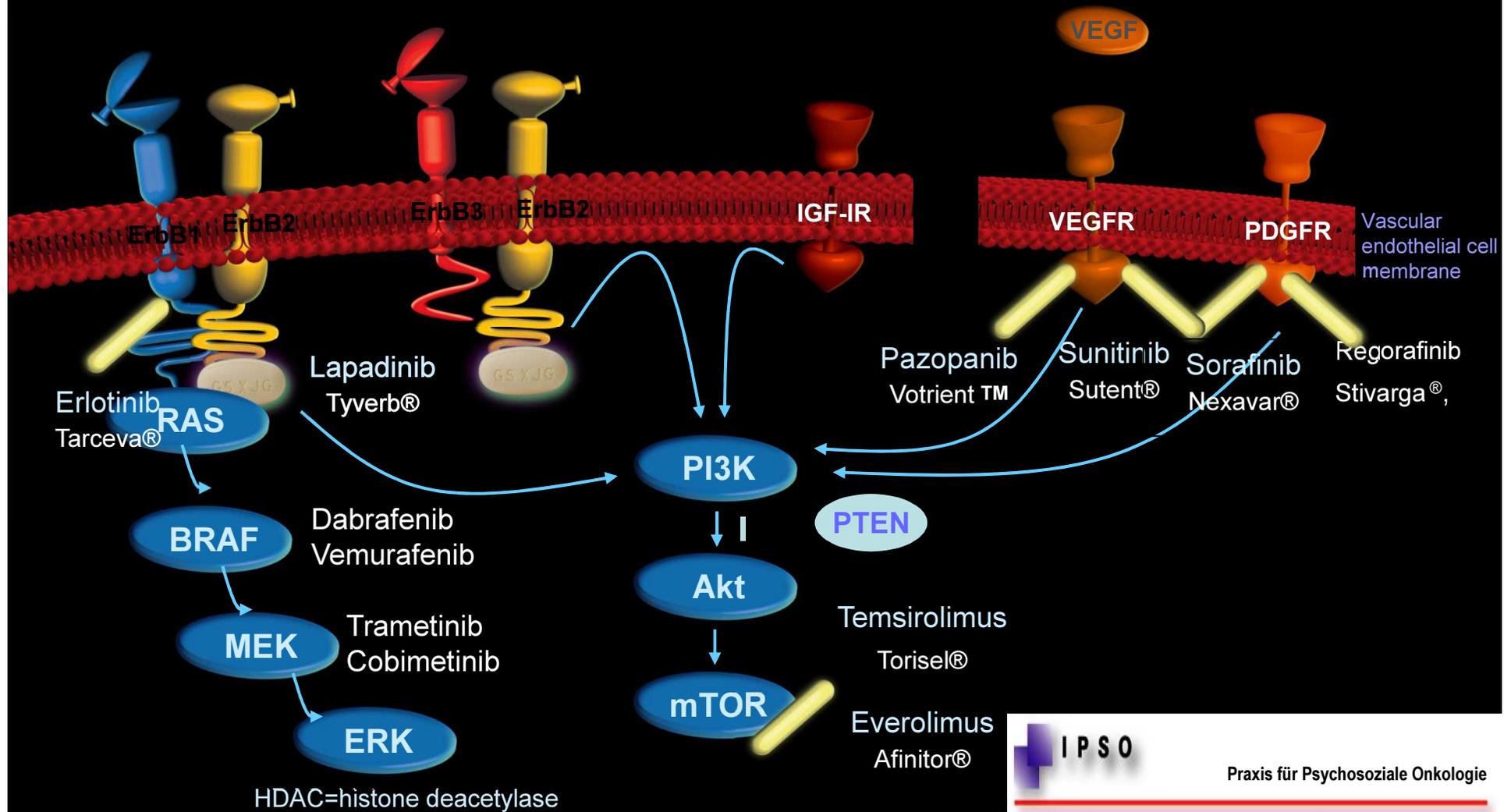
Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren TKI

• B
m



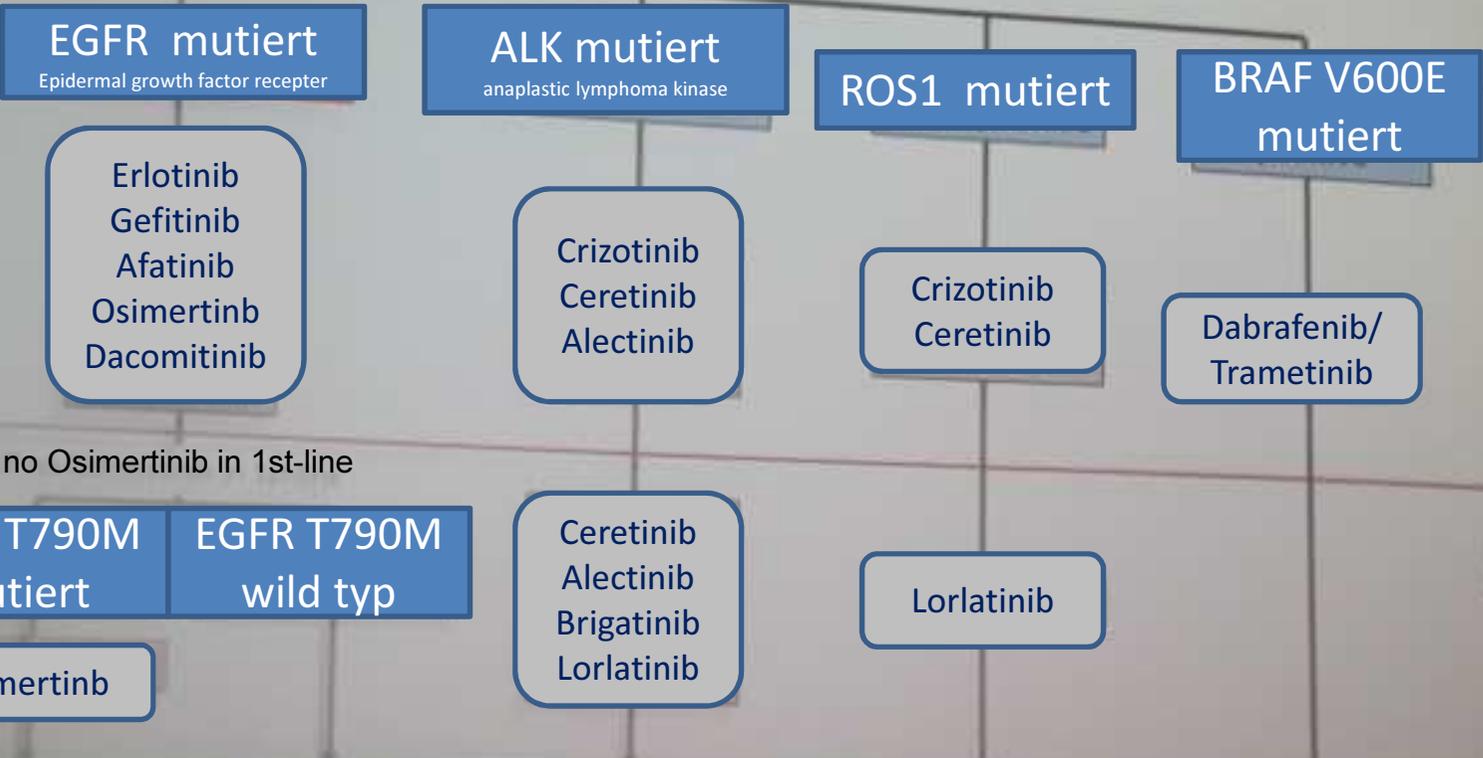
EGFR=Epidermal Growth Factor Receptor; HER=Human Epidermal Growth Factor Receptor;
VEGFR=Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

Blockieren innerzelluläre Abläufe, die maligne Eigenschaften produzieren



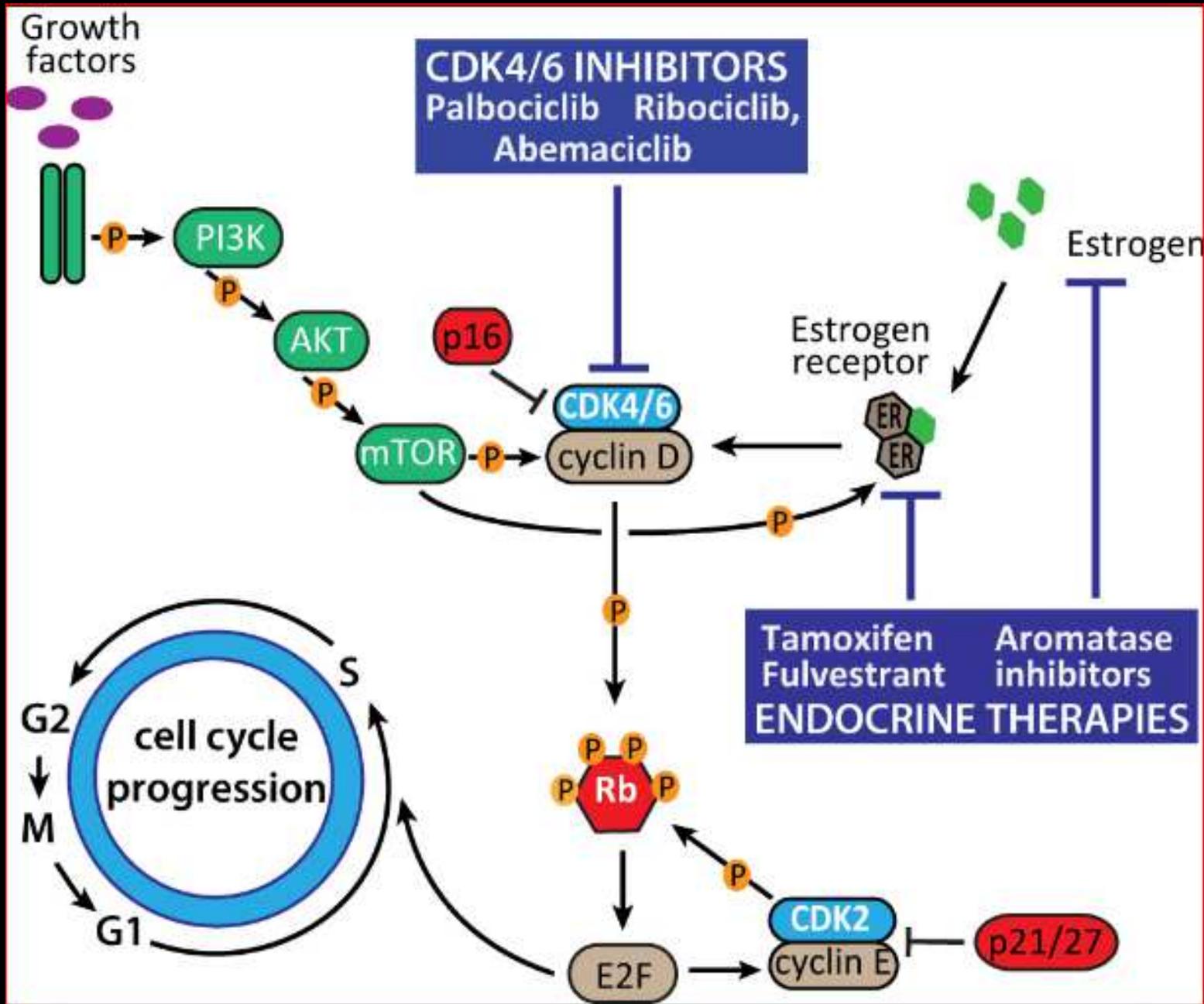
Targeted Therapies NSCLC

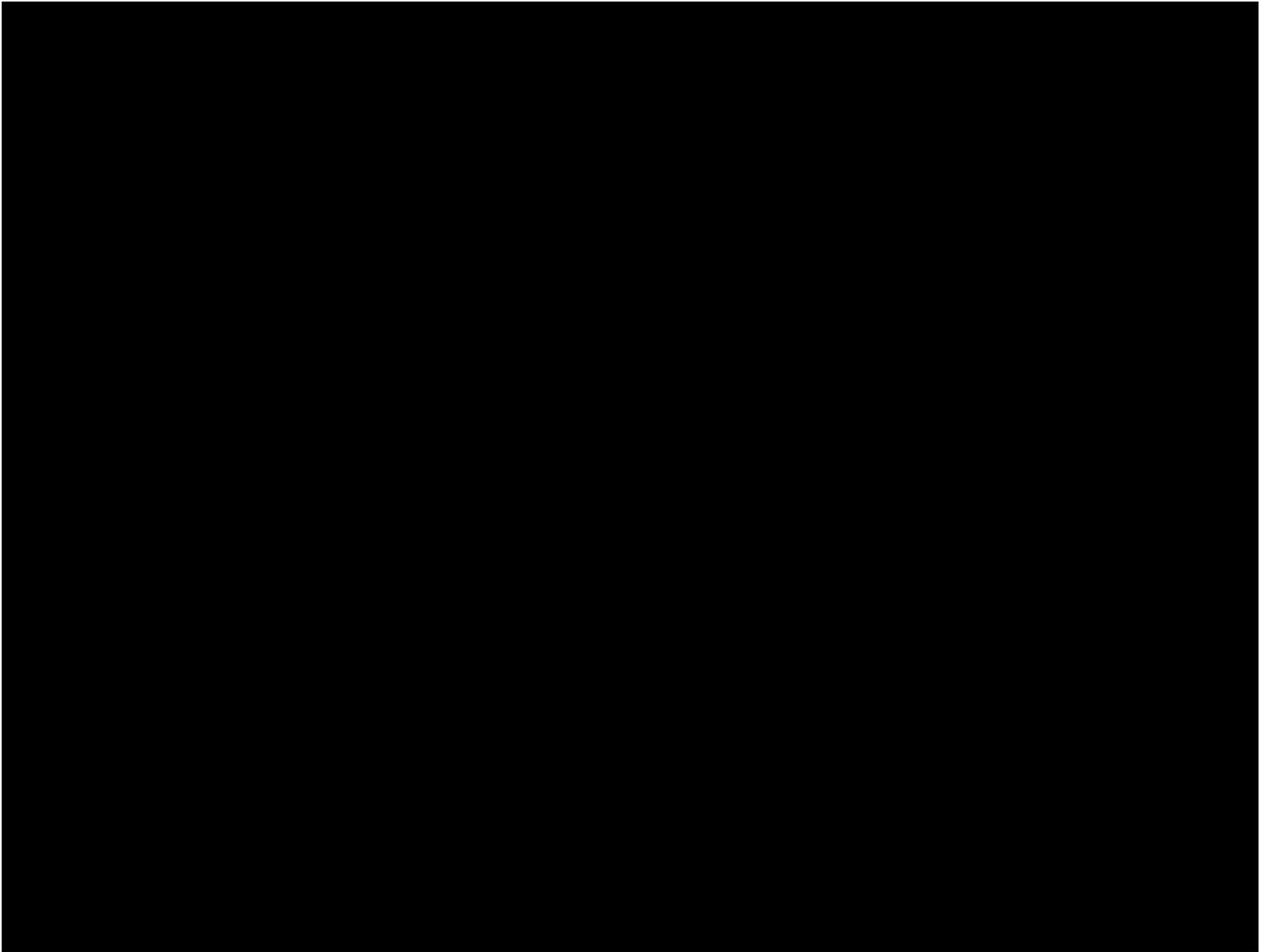
[molekulare Veränderungen]



If no Osimertinb in 1st-line

Follow treatment options for adenocarcinoma or squamous cell carcinoma without actionable biomarker





1950 1960 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020

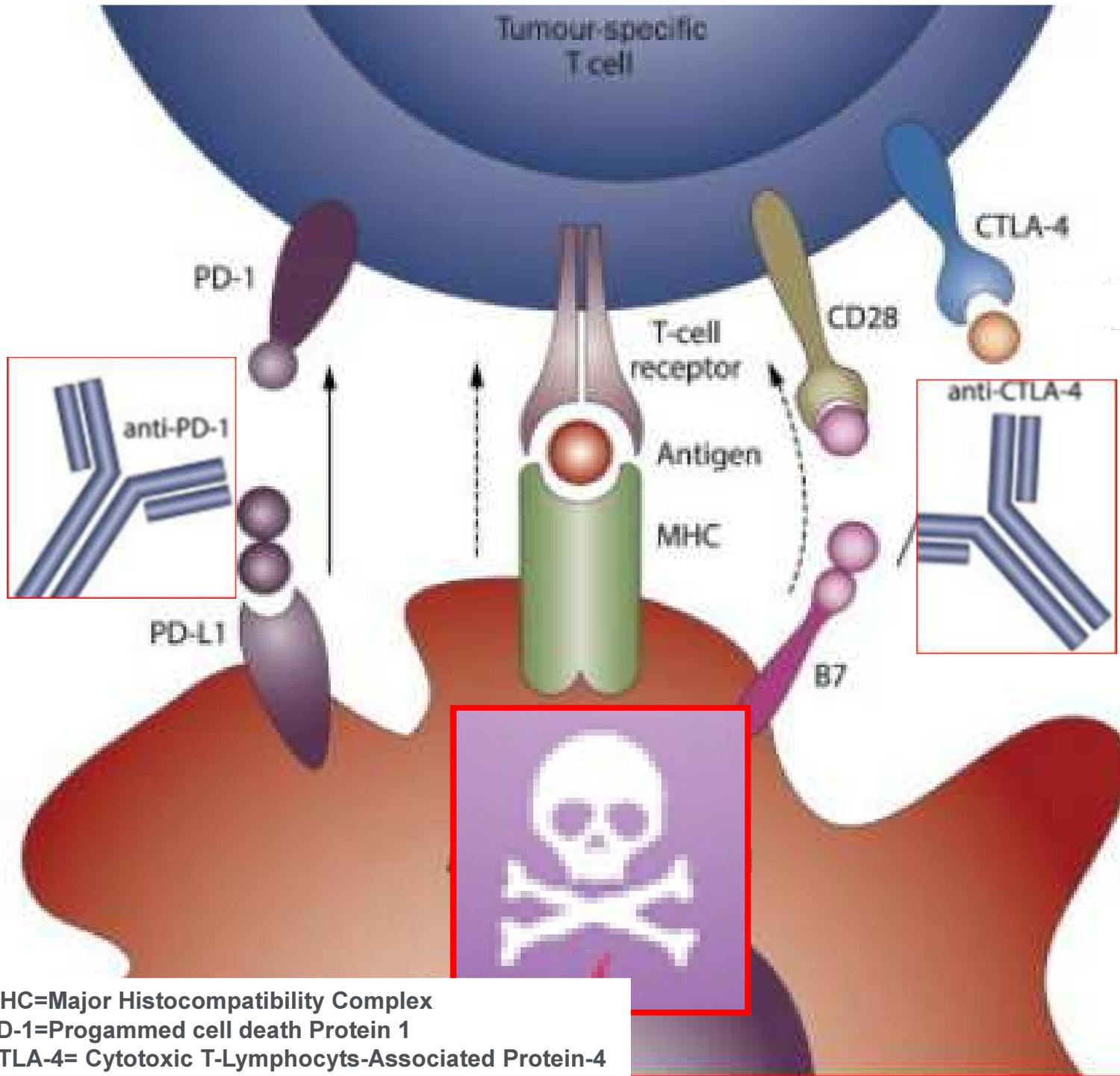


Immun-Onkologie



Zytotoxische Chemotherapie
Strahlentherapie
Hormontherapie
Chirurgie

Onkogen-basierte Diagnostik
Zielgerichtete Therapien
Patienten-spezifische, individuelle Therapien



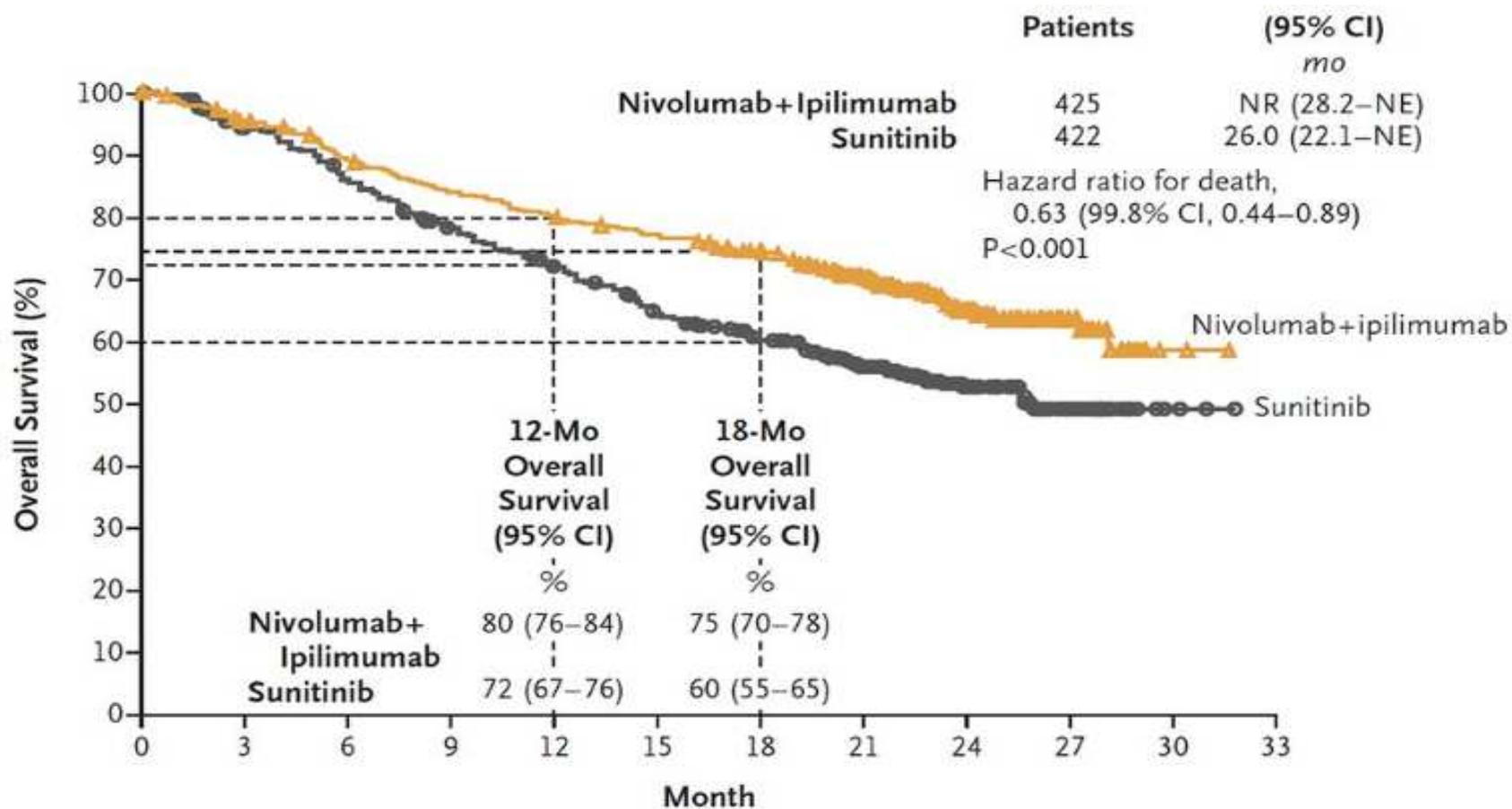
MHC=Major Histocompatibility Complex
 PD-1=Programmed cell death Protein 1
 CTLA-4= Cytotoxic T-Lymphocytes-Associated Protein-4

Checkpoint-Inhibitoren

Substanz	Target
Atezolizumab	PD-L1
Avelumab	PD-L1
Durvalumab	PD-L1
Ipilimumab	CTLA-4
Nivolumab	PD-1
Pembrolizumab	PD-1

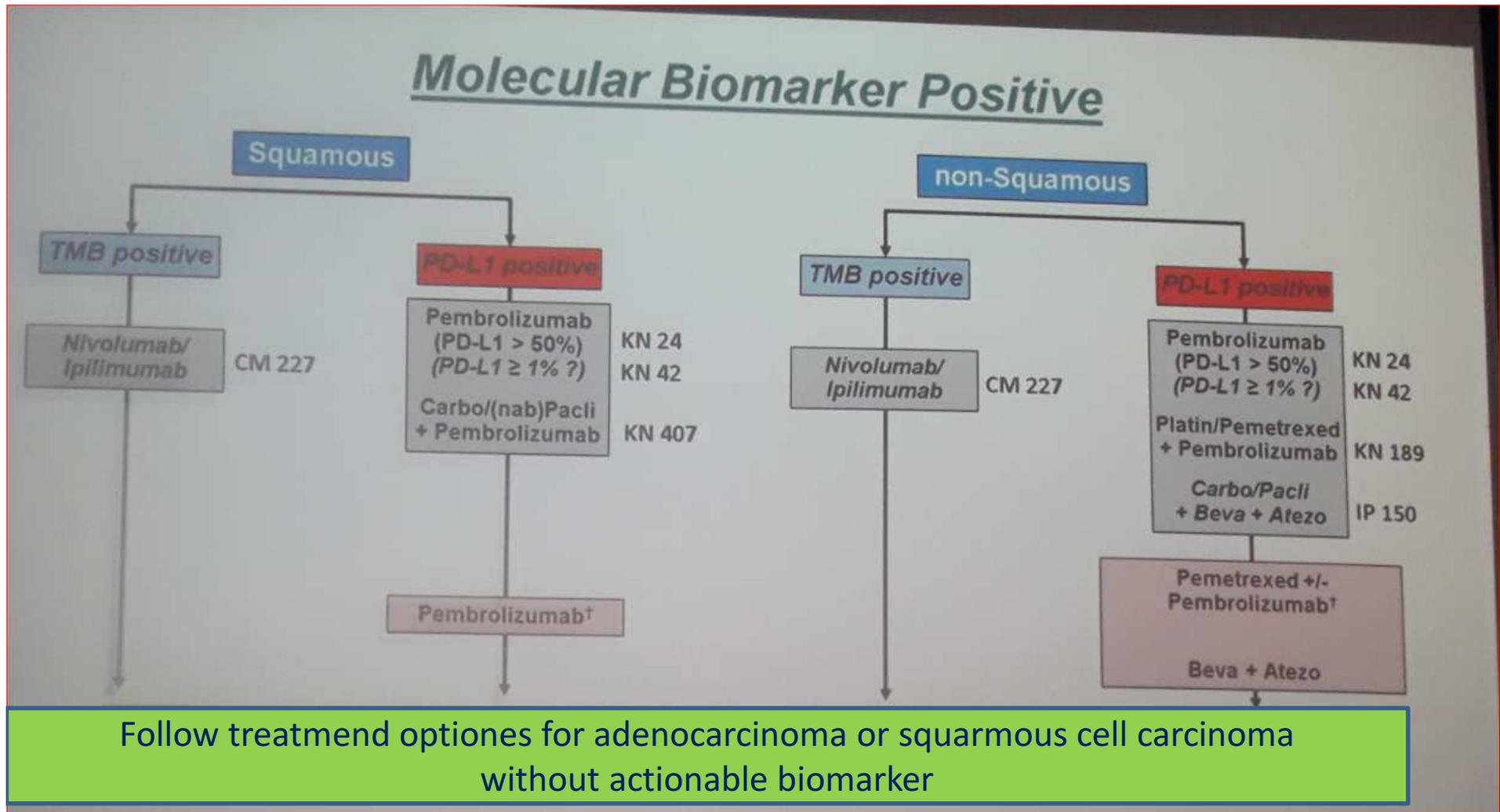
Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma

Robert J. Motzer, M.D., Nizar M. Tannir, M.D., David F. McDermott, M.D., Osvaldo Arén Frontera, M.D., Bohuslav Melichar, M.D., Ph.D., Toni K. Choueiri, M.D., Elizabeth R. Plimack, M.D., Philippe Barthélémy, M.D., Ph.D., Camillo Porta, M.D., Saby George, M.D., Thomas Powles, M.D., Frede Donskov, M.D., Ph.D., *et al.*, for the CheckMate 214 Investigators*



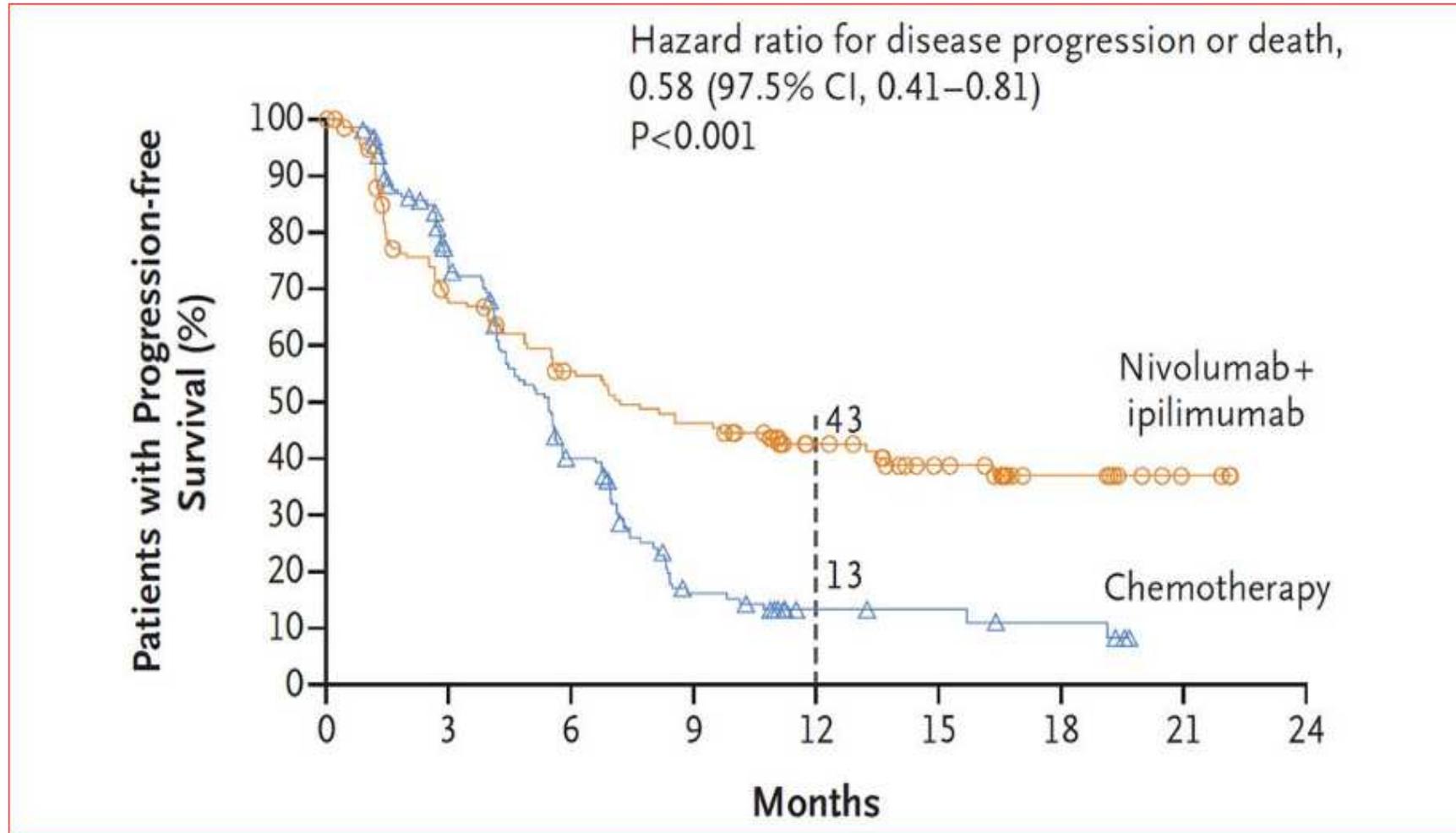
“NEJM 2018; 378:1277-1290

NSCLC



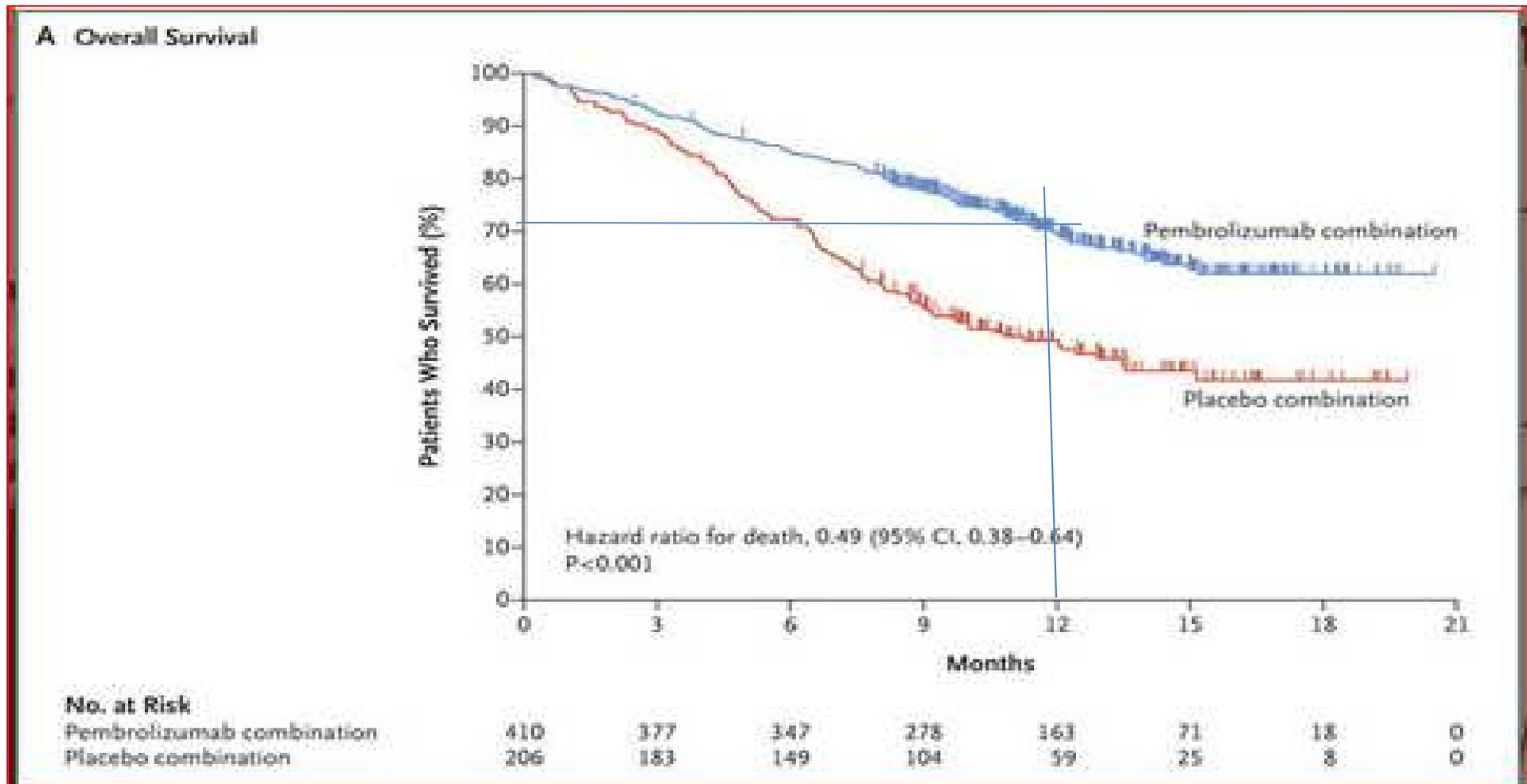
Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden

Matthew D. Hellmann, M.D., Tudor-Eliade Ciuleanu, M.D., Adam Pluzanski, M.D., Jong Seok Lee, M.D., Gregory A. Otterson, M.D., Clarisse Audigier-Valette, M.D., Elisa Minenza, M.D., Helena Linardou, M.D., Sjaak Burgers, M.D., Pamela Salman, M.D., Hossein Borghaei, D.O., Suresh S. Ramalingam, M.D., *et al.*



Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer

Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgeel, M.B., B.S., Emilio Esteban, M.D., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Flávia De Angelis, M.D., Manuel Domine, M.D., Ph.D., Philip Clingan, M.B., B.S., Maximilian J. Hochmair, Ph.D., Steven F. Powell, M.D., Susanna Y.-S. Cheng, M.D., Helge G. Bischoff, M.D., *et al.*, for the KEYNOTE-189 Investigators*



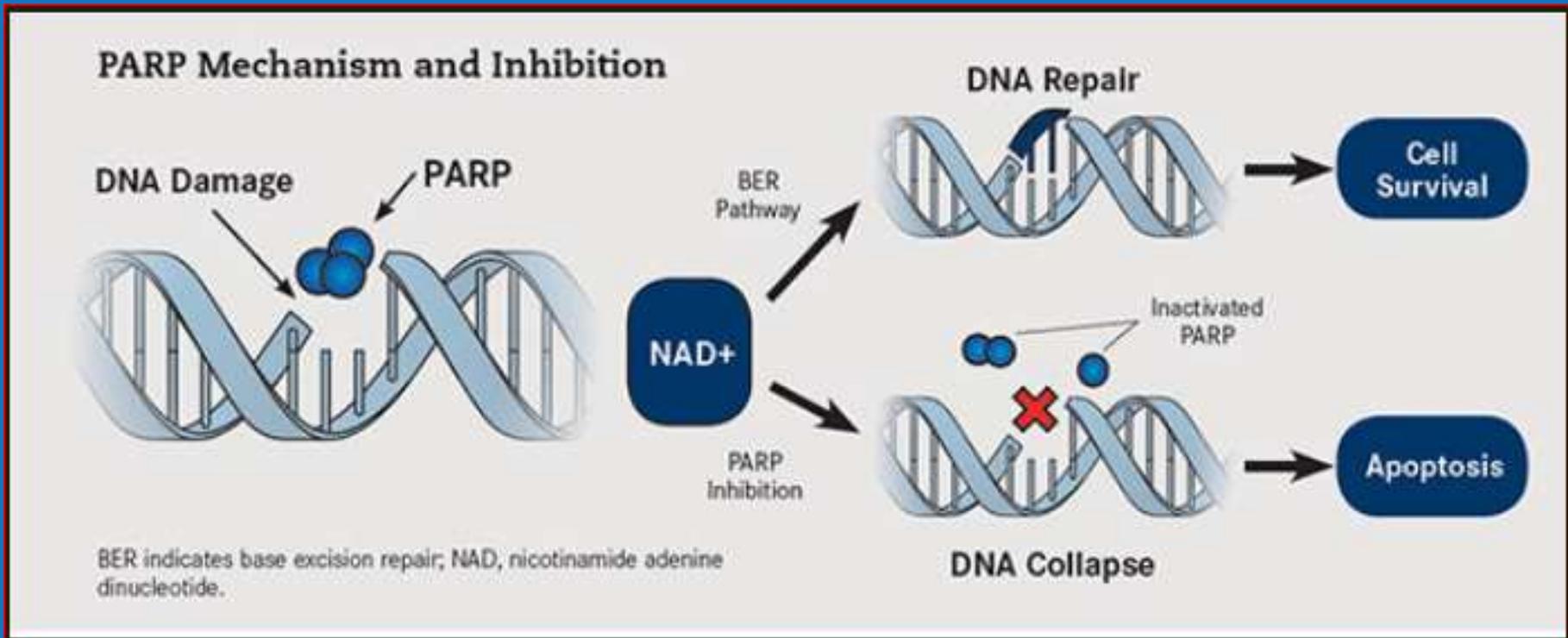
NEJM 2018; 378:2078-2092

Indikationen für Pembrolizumab (Keytruda)

- *Melanom*
- *Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung carcinoma, NSCLC)*
- *Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)*
- *Urothelkarzinom*
- *Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region*
- *Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)*
- *Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)*
- *Ösophaguskarzinom*
- *Triple-negatives Mammakarzinom (triple-negative breast cancer, TNBC)*
- *Endometriumkarzinom (endometrial carcinoma, EC)*

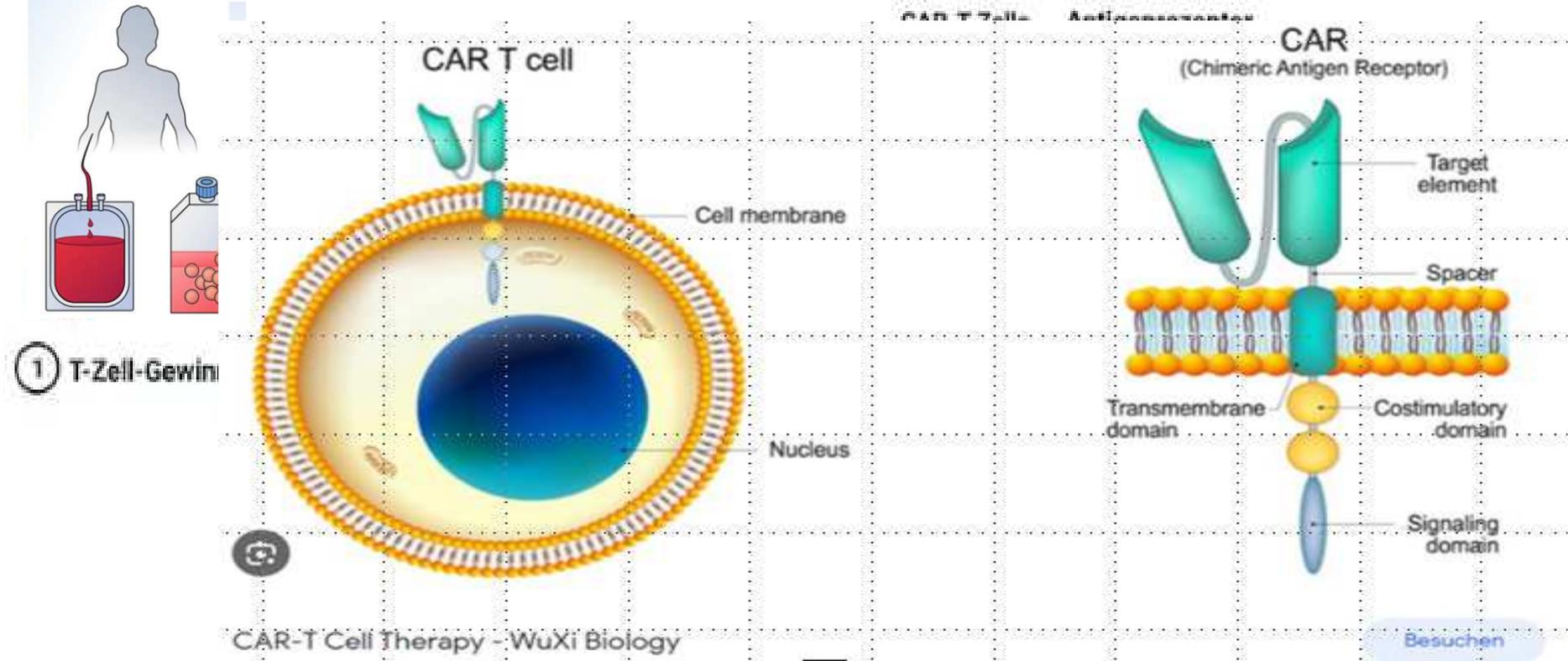
PARP Inhibioren

Poly(ADP-Ribose)-Polymerase - Inhibitoer

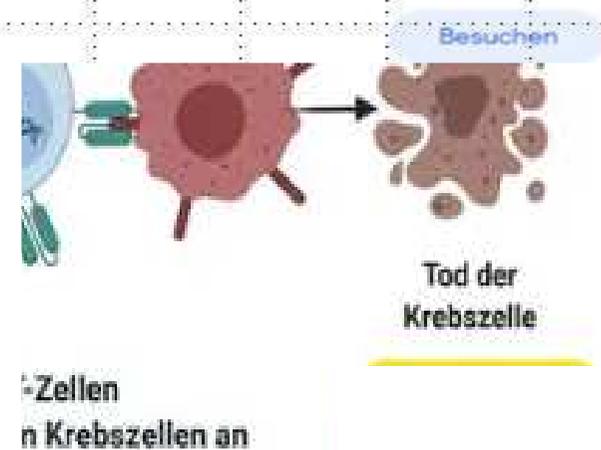


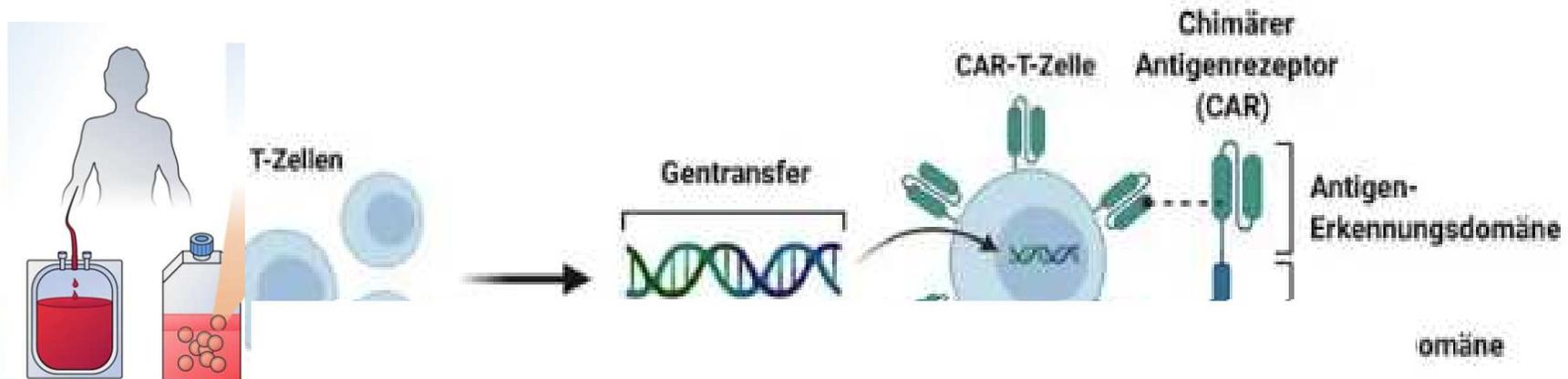
CAR-T-Zell-Therapie

Chimäre Antigenrezeptor-T-Zell Therapie



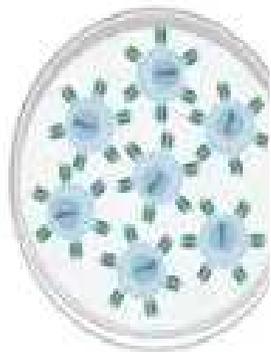
Die Rezeptoren sind chimär, weil sie sowohl Antigen-bindende als auch T-Zell-aktivierende Funktionen in einem einzigen Rezeptor vereinen.





① T-Zell-Gewinnung

- Tisagenlecleucel (Handelsname Kymriah®)
- Axicabtagen Ciloleucel (Handelsname Yescarta®).

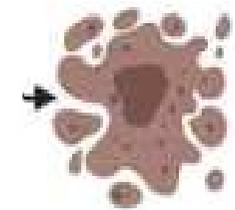


③ Expansion der CAR-T-Zellen

Beide Produkte sind CD19-spezifische CAR - T -Zellen: Angriffspunkt ist das CD19-Antigen auf B-Lymphozyten.

④ Infusion der CAR-T-Zellen

⑤ CAR T-Zellen greifen Krebszellen an



Tod der Krebszelle

bispezifische Antikörper

