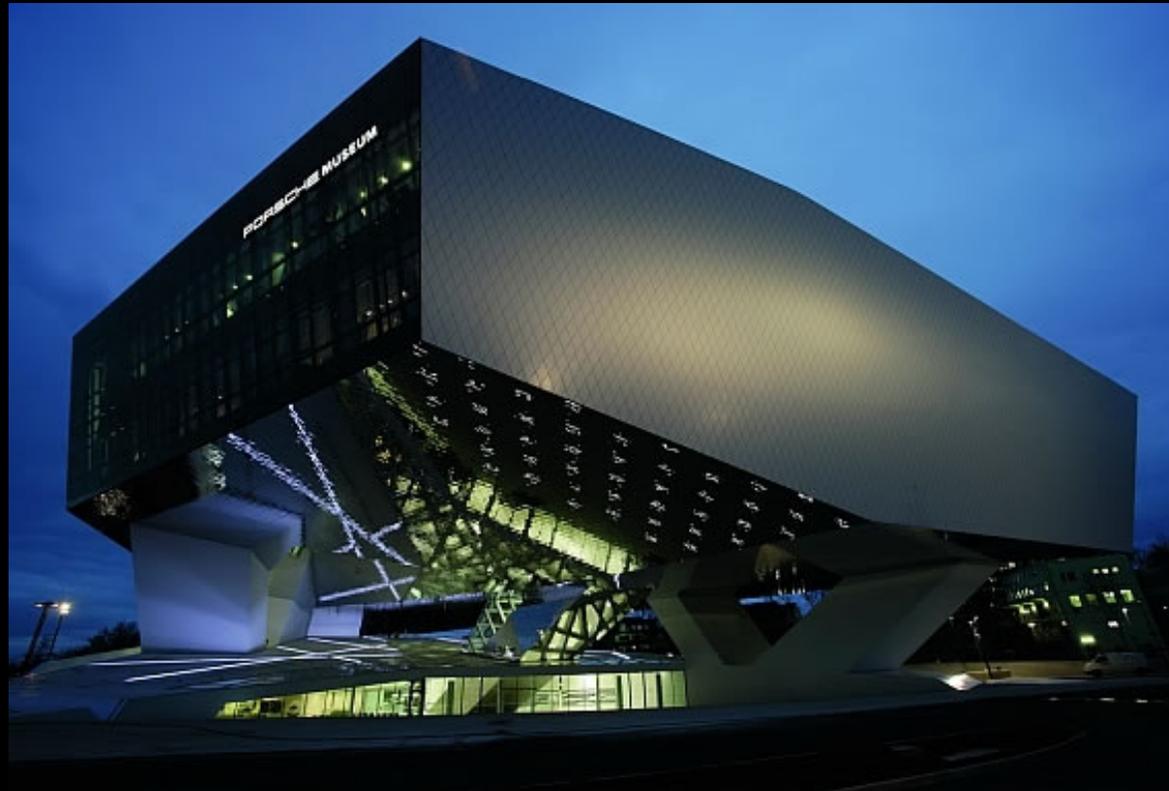


Wie ich mit Prostatakrebs umgehe
Stephen B. Strum, MD, FACP
Internistischer Onkologe



Stuttgart, Germany

11.05.2009

Translationale Medizin

Aktive Beobachtung

Tumorprofile

Vortragsthemen in Stuttgart

Chemo & Chemosensitivität

Optimale ADT

ADT und Bestrahlung



Aktive objektivierte Beobachtung & andere Strategien

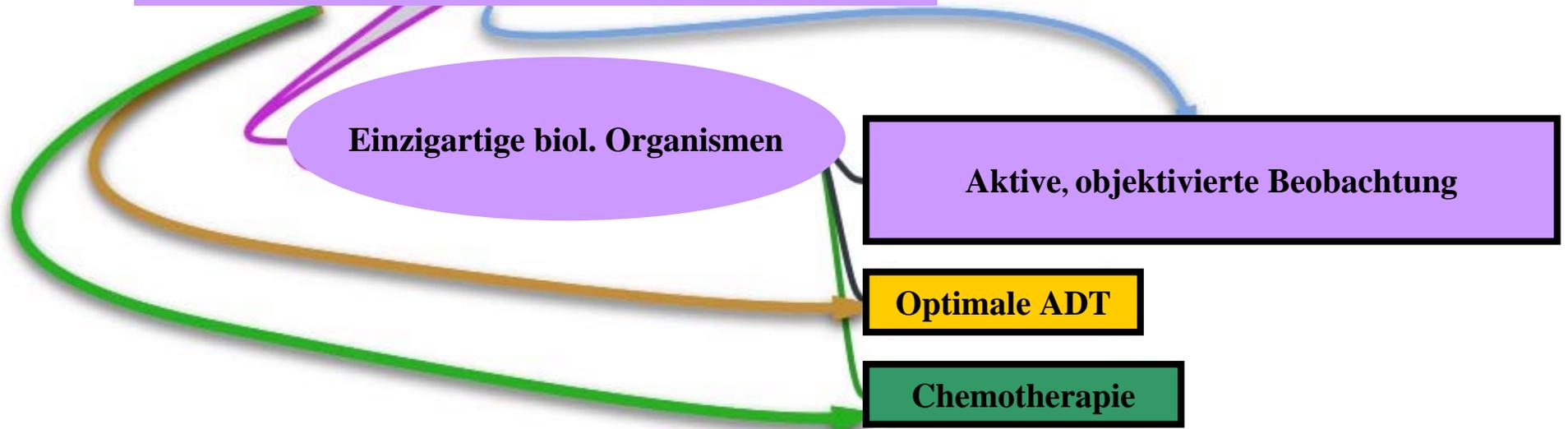
Der Status bestimmt die Strategie

Einzigartige biol. Organismen

Aktive, objektivierte Beobachtung

Optimale ADT

Chemotherapie



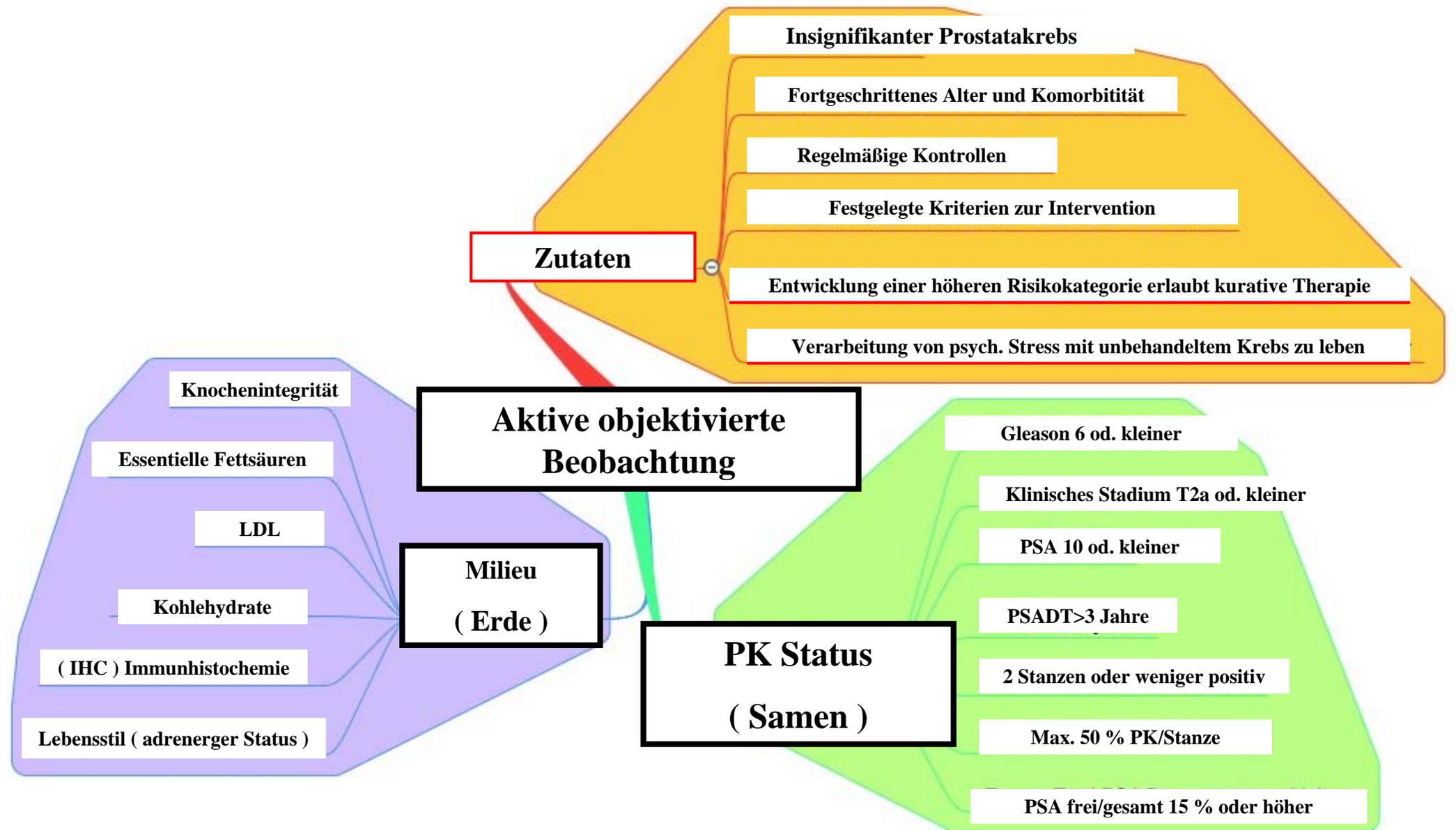
Aktive objektivierte Beobachtung

- Patienten mit “insignifikantem” PK auf dem Boden verschiedener klinischer & pathologischer Kriterien
- Patienten mit signifikanten Zusatzfaktoren wie Alter & Komorbidität
- Patienten können im Zeitablauf kontrolliert werden
- Definiere Schwellenwerte zur therapeutischen Intervention
- Patienten die später einer höheren Risikogruppe zugeordnet werden können geheilt werden
- Reduziere den psychologischen Stress mit einem unbehandelten Krebs zu leben

“Insignifikantes” Prostatakarzinom

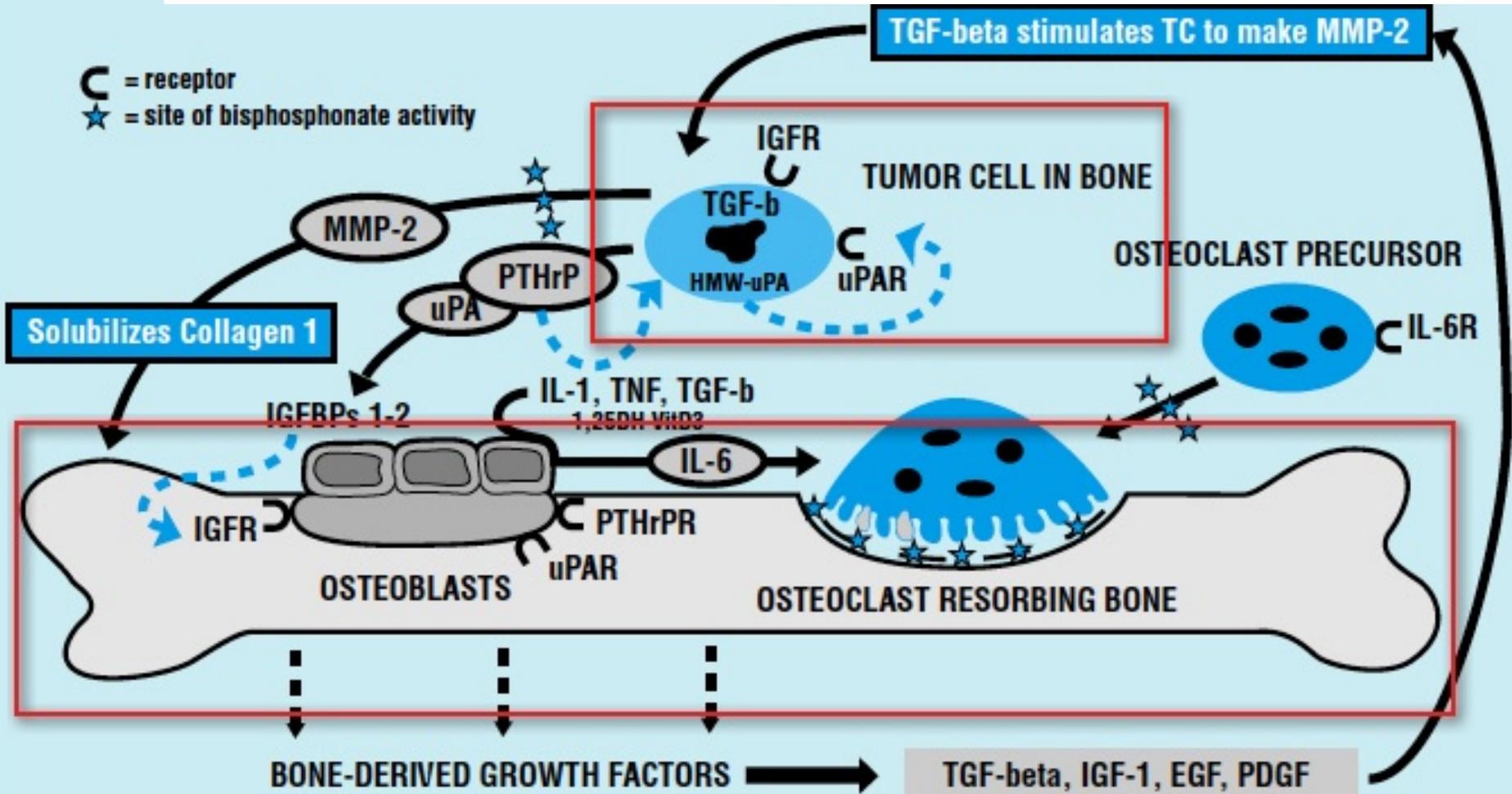
- Gleason Score 6 oder kleiner
- PSA 10 oder darunter
- Klinisches Stadium T2a oder kleiner
- % freies zu Gesamt PSA > 15%
- Weniger als 3 positive Stenzen
- 50% oder weniger Karzinom/Stanze
- PSA Verdopplungszeit > 3 Jahre

AOB (aktive objektivierte Beobachtung): Die Schlüsselrolle des Status



Der fatale Zyklus von Wachstumsfaktoren aus Tumor und Knochen

Figure 2:



PCRIInsights

THE PROSTATE CANCER
 RESEARCH INSTITUTE
*Patient and Physician
 in Co-Partnership*

January 1999 vol. 2, no. 1

New Developments in Prostate Cancer Treatment

Knochenintegrität beeinflusst den natürlichen Verlauf von Prostatakrebs

Die Bedeutung des Milieus für das Verhalten des Prostatakarzinoms

Ein Schlüsselement bei jeder Strategie des aktiven Beobachtens

Cancer Research 69, 3433, April 15, 2009. Published Online First April 7, 2009;

doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3506

© 2009 [American Association for Cancer Research](#)

Endocrinology

Osteoblasten – Faktoren induzieren eine ExpressionsSignatur die Prostatakrebsmetastasen und eine hormonale Progression identifiziert

Gang Wang¹, Simon Haile¹, Barbara Comuzzi¹, Amy H. Tien², Jun Wang¹, Theresa M.K. Yong¹, Anca E. Jelescu-Bodos¹, Natalie Blaszczyk¹, Robert L. Vessella³, Bassam A. Masri⁴ and Marianne D. Sadar¹

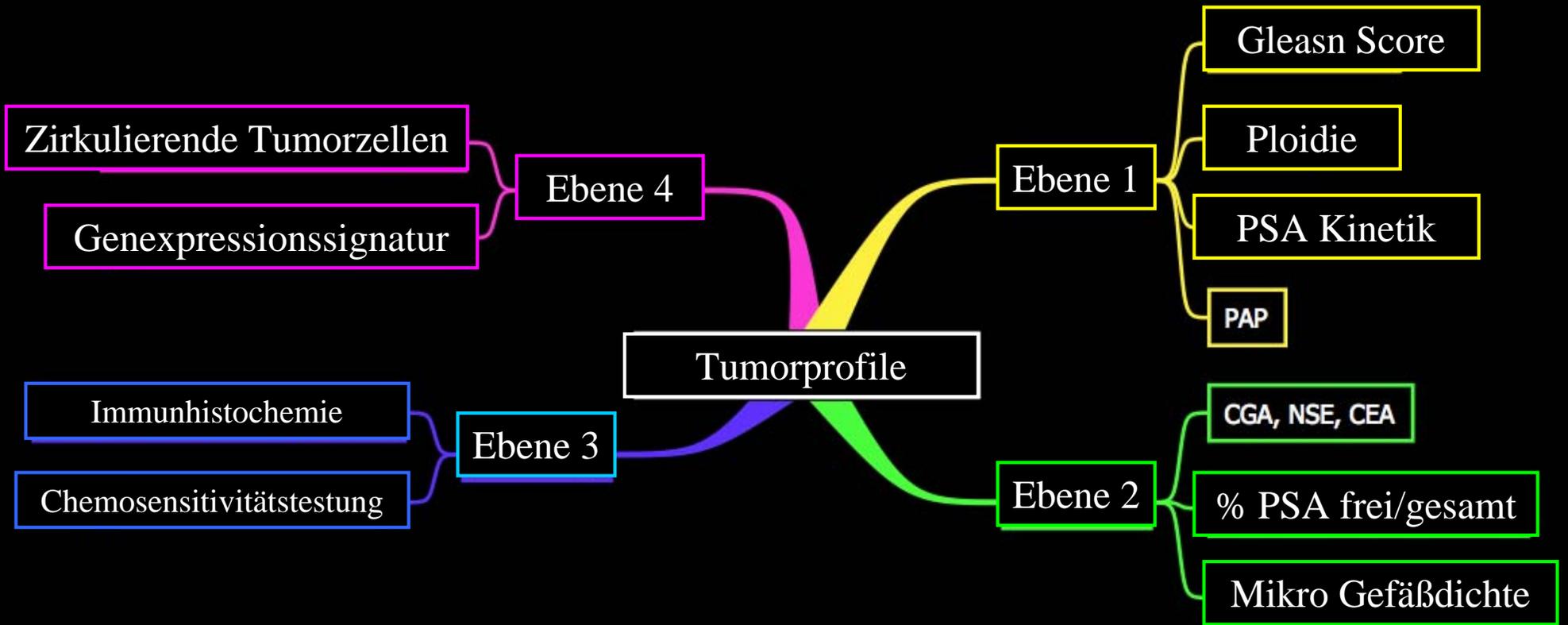
¹ Genome Sciences Centre and ² Cancer Endocrinology, British Columbia Cancer Agency, ³ Department of Urology, University of Washington, and ⁴ Orthopaedic Surgery Vancouver General Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada

Requests for reprints: Marianne D. Sadar, Genome Sciences Centre, BC Cancer Research Centre, 675 West 10th Avenue, Vancouver, BC, CANADA, V5Z 1L3.
Phone: 604-675-8157; Fax: 604-675-8178; E-mail: msadar@bcgsc.ca.

Klotz L: Aktive Beobachtung mit selektiver verzögerter Intervention ist die Behandlungsmethode für Prostatakrebs mit niedrigem Risiko Nat Clin Pract Urol 2:136-42; 2005.

Schlüsselergebnisse

1. Beginn der Studie 1995 mit 299 Patienten
2. Mediane PSADT 7 Jahre; 42% hatten eine DT > 10 Jahre
3. Nach 8 Jahren lag das aktuelle Gesamtüberleben bei 85% - das prostatakrebspezifische Überleben bei 99%



Chemosensitivitätstestung

Ausergewöhnliche technische Begabung erforderlich

Sensitivität könnte die Auswahl von Chemo & anderen Substanzen erleichtern

Extreme Resistenz gegen eine Substanz korreliert mit wenig Wirkung

Lebendes Tumorgewebe erforderlich

Wird von Urologen selten entnommen

Schwierig ausreichend Tumolvolumen zu bekommen – außer bei der RP

PK wächst außerhalb des Körpers

Umgehender Transfer des Tumorgewebes in ein auf Chemosensitivitätstestung spezialisiertes Labor erforderlich

Tumorzellen werden mit verschiedenen Substanzen inkubiert

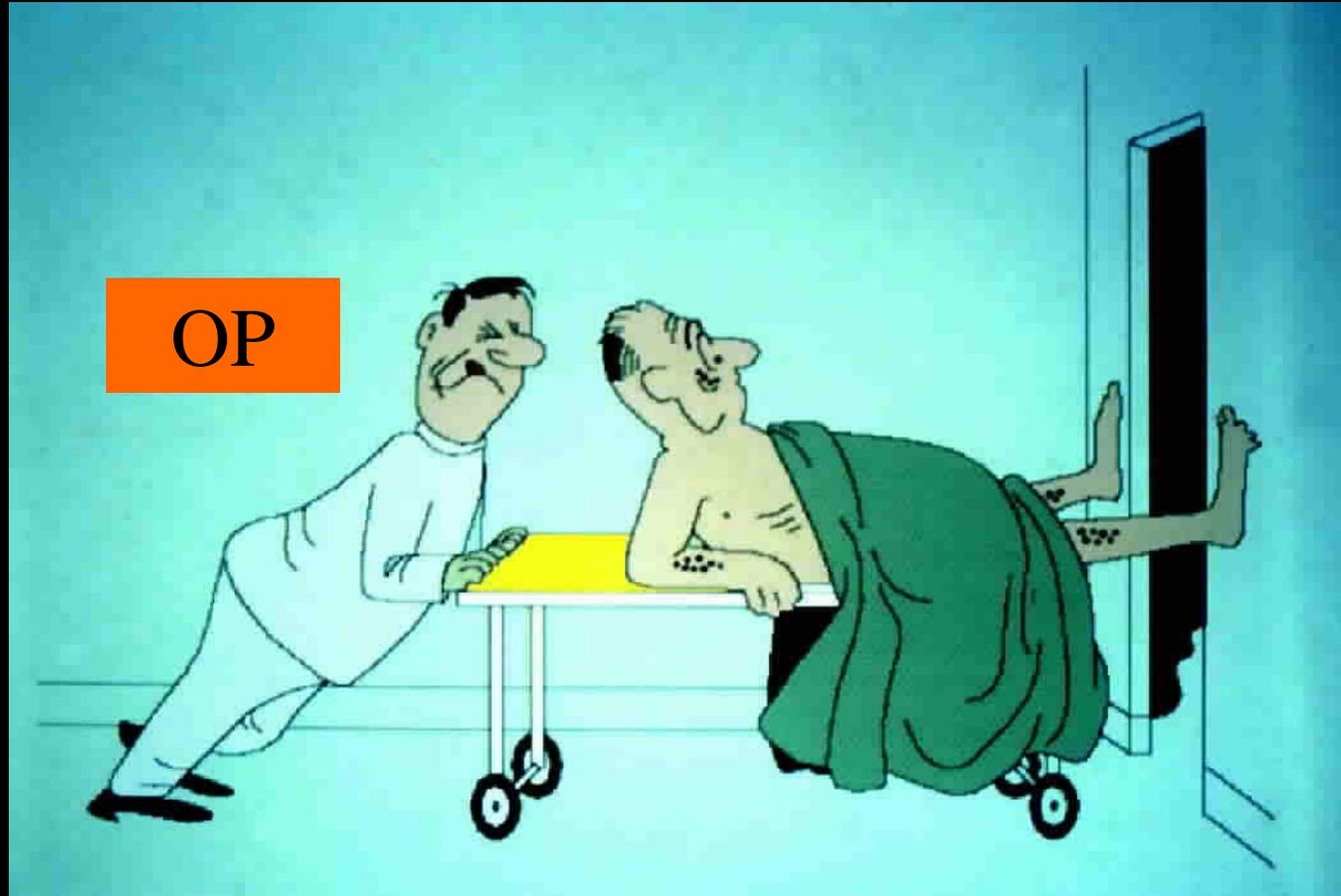
Chemische Substanzen

Nahrungsmittelergänzungen

Hemmer von Wachstumsfaktoren

Neue Substanzen

Optimale ADT (Androgen Deprivationstherapie)



Optimierung der ADT

```
graph LR; A([Optimierung der ADT]) --- B[Blockiere den Androgenzugang zur PK Zelle]; A --- C[Senke den Testosteronspiegel]; A --- D[Messe den T Spiegel mit höchster Genauigkeit]; A --- E[Verwende das ultrasensitive PSA als Endpunkt]; A --- F[Senke die Sensitivität des Androgenrezeptors]; A --- G[Blockiere Wachstumsfaktoren die durch ADT aus dem Knochen gelöst werden];
```

A mind map diagram with a central blue oval containing the text 'Optimierung der ADT'. Six lines radiate from this central node to six rectangular boxes, each containing a specific strategy. The boxes are color-coded: orange, yellow, green, magenta, cyan, and light blue. The strategies are: 'Blockiere den Androgenzugang zur PK Zelle', 'Senke den Testosteronspiegel', 'Messe den T Spiegel mit höchster Genauigkeit', 'Verwende das ultrasensitive PSA als Endpunkt', 'Senke die Sensitivität des Androgenrezeptors', and 'Blockiere Wachstumsfaktoren die durch ADT aus dem Knochen gelöst werden'.

Blockiere den Androgenzugang zur PK Zelle

Senke den Testosteronspiegel

Messe den T Spiegel mit höchster Genauigkeit

Verwende das ultrasensitive PSA als Endpunkt

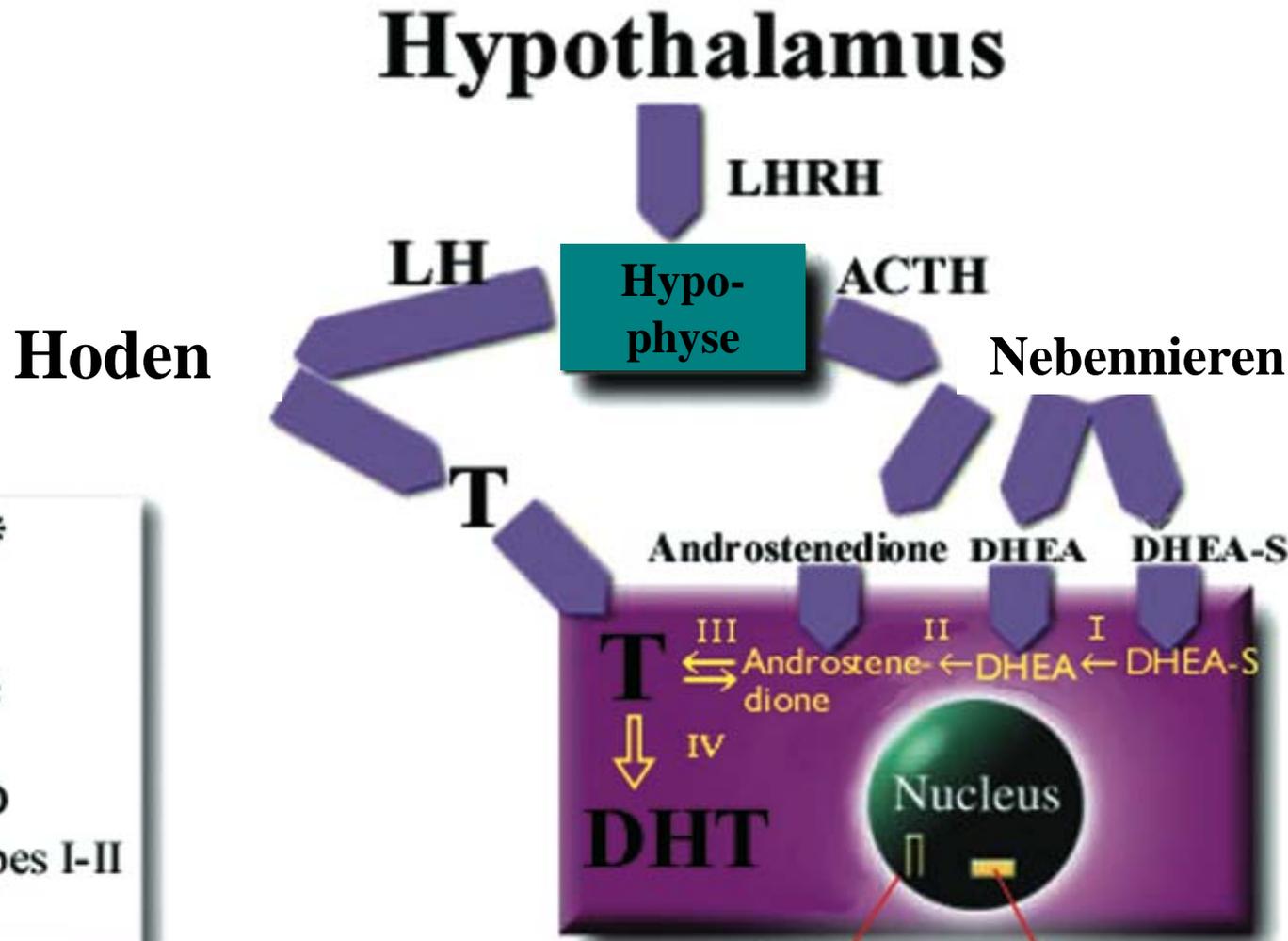
Senke die Sensitivität des Androgenrezeptors

Blockiere Wachstumsfaktoren die durch ADT aus dem Knochen gelöst werden

6 Möglichkeiten zur Optimierung der ADT

1. Blockiere den Zugang für Androgene zur Prostatakarzinom - Zelle
2. Stelle einen signifikanten Abfall des Testosteronspiegels sicher
3. Messe Testosteron mit einem genauen Labor Assay
4. Verwende US-PSA als biologischen Endpunkt für die ADT
5. Nutze Möglichkeiten zur Herunterregulierung (dR) der Sensitivität des Androgenrezeptors (AR)
6. Blockiere Wachstumsfaktoren aus den Knochen die durch exzessive Osteoklastenaktivität freigesetzt werden (ausgelöst durch Androgenenzug)

Die Prostatazelle und die intraprostatiche Synthese von Androgenen



Legende *

- I = Sulfatase
- II = 3 β -HSD
- III = 17 β -HSD
- IV = 5-AR Types I-II

- * 3 β -HSD = 3-beta hydroxydehydrogenase
- 17 β -HSD = 17-beta hydroxydehydrogenase
- 5-AR = 5-alpha reductase

Avodart (Dutasterid) blockiert Typ I und Typ II 5 AR

Avodart
verringert das
Drüsenvolumen

DHT stimuliert
PK Wachstum
5x stärker als T

Avodart lindert
Symptome des
unteren Harntraktes
(LUTS)

DHT

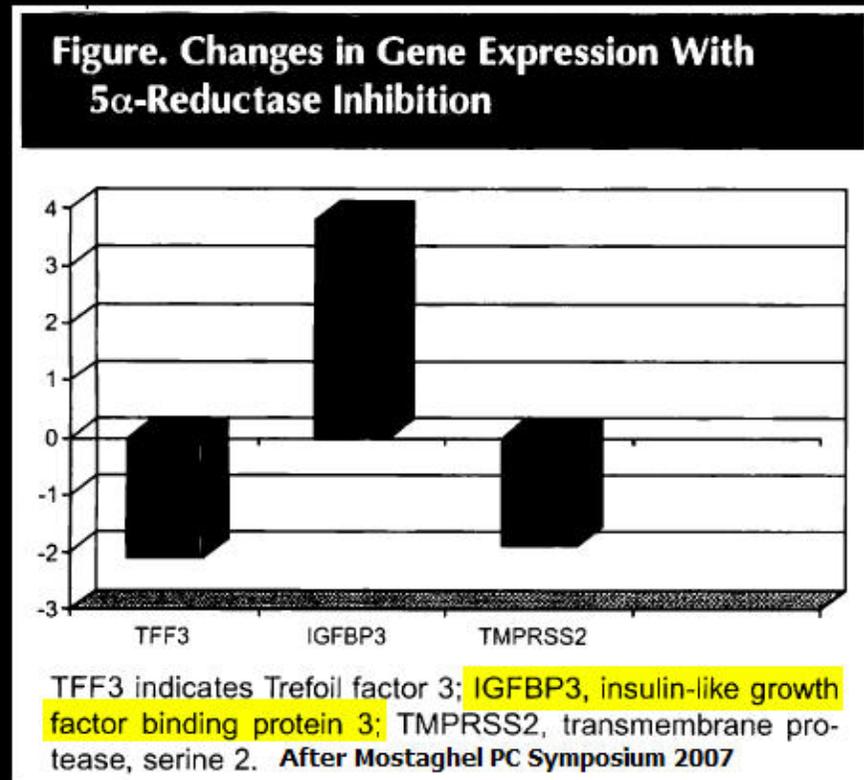
Avodart
induziert anti-
PK
Genexpression

dR TMPR-SS2

dR TFF3

uR IGF-BP3

Verwenden wir die optimale Dosis von Dutasterid ?



Dr. Mostaghel's Arbeitsgruppe untersuchte Genveränderungen bei 75 Männern mit organbegrenztem Prostatakrebs. 25 hatten nur eine RP; 26 bekamen neoadjuvant Dutasterid 0.5 mg, die verbleibenden 24 bekamen oral **3.5 mg Dutasterid /Tag** 4 Monate vor der RP

ADT bezieht sich auf die Androgen Verfügbarkeit

- PK Wachstum wird durch Androgene vermittelt
- Wir nennen das androgen – abhängigen PK oder androgen-unabhängigen PK (AUPK) oder kastrations-resistenten PK (KRPK) - aber das PK Wachstum hängt von Androgenen ab.
- PK Metastasen können sogar ihr eigenes Testosteron synthetisieren
- Der Testosteronspiegel (T) ist ein biologischer Schlüssel-Endpunkt
- T wird bei 95% der Männer mit PK nicht gemessen.
- “Kastrationsniveau ” sollte < 20 ng/dl sein
- Weiteres absenken von T könnte das Ansprechen verbessern

Testosteron - Assays sind bei niedrigen Testosteronwerten ungenau: es sollten Assays auf der Basis von LC/MS/MS verwendet werden

Huggins hat vor 43 Jahren den Nobelpreis bekommen weil er nachweisen konnte dass PK von Androgenen abhängig ist.

Neudefinition von signifikanten Kastrationsniveaus bei Prostatakarzinom - Patienten unter kontinuierlicher Androgenblockade

J Urol. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1290-5. Epub 2007 Aug 14.

PMID: 17698136 [PubMed - Indexed for MEDLINE]

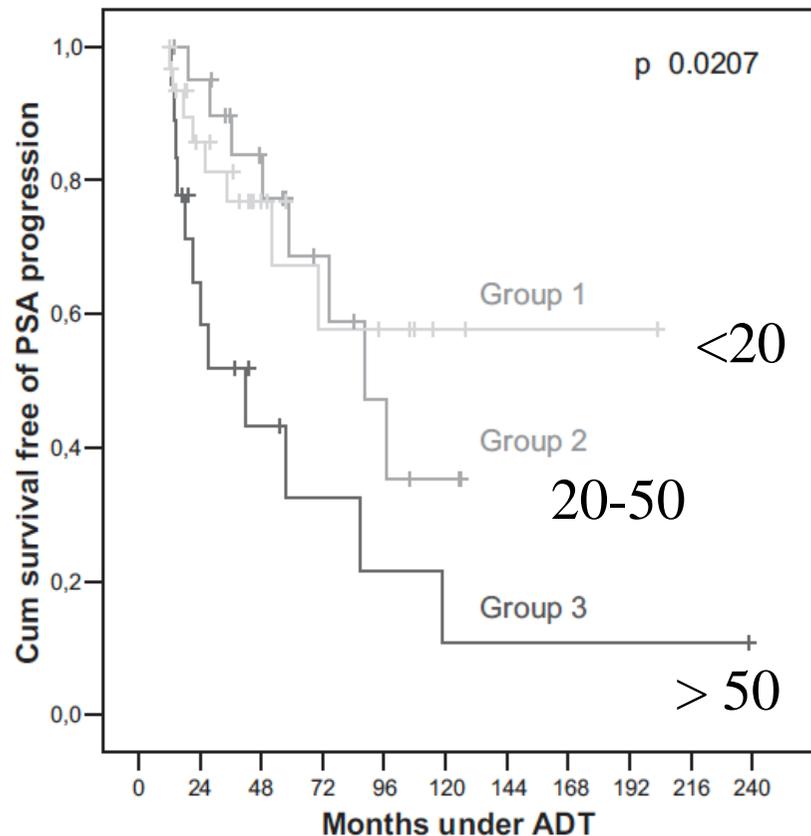


FIG. 1. Survival free of AIP according to serum testosterone behavior. Group 1, patients with all 3 serum testosterone determinations less than 20 ng/dl. Group 2, patients with breakthrough increases between 20 and 50 ng/dl. Group 3, patients with breakthrough increases greater than 50 ng/dl.

★ Der niedrigste T Spiegel mit Einfluß auf das Überleben war 32 ng/dl.

★ Das durchschnittliche Überleben ohne Entstehung eines AUPK bei Männern mit Überschreiten von T > 32 ng/dl betrug 88 Monate (KI 55-121 Monate).

★ Das durchschnittliche Überleben von Männern mit T < 20 ng/dl ohne Überschreiten von > 32 ng/dl betrug 137 Monate (KI 104-170).

★ Bei Männern mit T Anstieg über > 50 ng/dl hatte die Gruppe mit maximaler ADT ein signifikant längeres AUPK freies Überleben

Die Bedeutung des US-PSA (ultra-sensitiv) zur Kontrolle der ADT

- PSA nadir > 0.05 korreliert eng mit einer kürzeren Zeit zu progressivem PK & prostatakrebs - spezifischem Überleben

Prostatakrebs spezifisches Überleben und klinisches progressionsfreies Überleben bei Männern mit Prostatakrebs unter intermittierender Therapie mit testosteron – inaktivierenden Medikamenten

Mark Scholz, Richard Lam, Stephen Strum, Robert Jennrich, Henry Johnson, and Tom Trilling

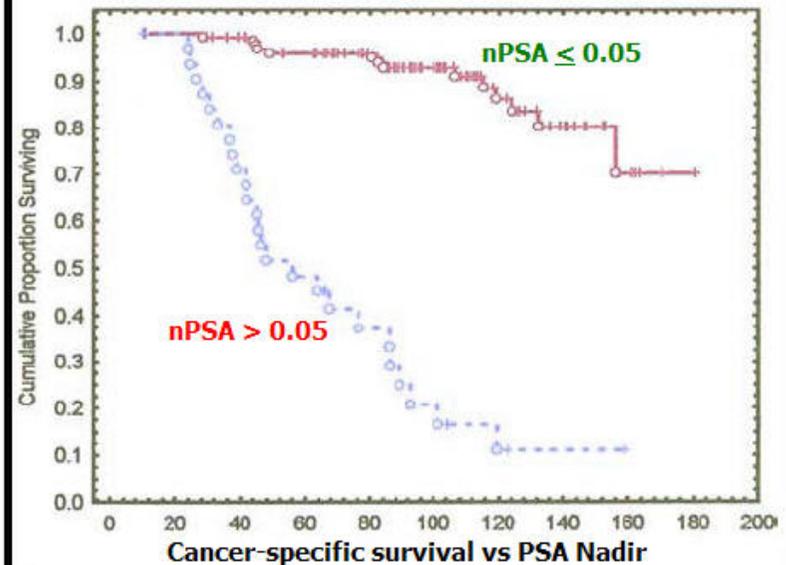


TABLE 2. Cox regression analysis of time to progression and mortality

	Univariate		Multivariate (n = 136)	
	Relative Hazard	P Value	Relative Hazard	P Value
Time to progression				
PSA nadir >0.05 ng/mL	17.8	<0.0001	17.3	<0.0001
PSA DT <12 mo (n = 136)	4.7	0.0002	2.7	0.03
Gleason score	2.3	<0.0001	1.9	0.03
Stage	2.5	<0.0001	1.2	0.5
Baseline PSA >20 ng/mL	2.6	0.001	1.4	0.4
Age	0.98	0.45	1.0	0.4
Time to mortality				
PSA nadir >0.05 ng/mL	14.2	<0.0001	11.6	<0.0001
PSA DT <12 mo (n = 136)	4.9	0.0012	2.9	0.04
Gleason score	2.4	<0.0001	1.7	0.1
Stage	2.3	<0.0001	1.0	0.9
Baseline PSA >20 ng/mL	2.8	0.002	1.7	0.2
Age	1.0	0.98	1.0	0.2

Risk Factors Related to Time to PC Progression & Time to PC Mortality. After Scholz, Lam, Strum et al. Urology 2007. In Press.

Das Erreichen eines PSA Nadir von 0.05 oder weniger war der wichtigste Endpunkt bezüglich Zeit bis zum PK Progress und PK Mortalität

Funktionsstörungen des Androgen Rezeptor's (AR)

- (1) Reduktion der AR
Sensitivität

- Prolactin Hemmer
- 5AR Hemmer
- EGCG
- HSP Hemmer
- PPAR-G Liganden
- DIM & POMx
- Silymarin
- Melatonin

- (2) Vermeide Medikamente
die den "promisken" AR
stimulieren

- Vermeide die Anwendung der
üblichen Glucocorticoide wie
Prednison oder Dexamethason
oder verwende sie mit
Vorsicht
- Nehmen Sie Triamcinolon
z.B. HDK & Triamcinolon
statt Hydrocortison (HC)

Funktionsstörungen des Androgen Rezeptor's (AR)

- (3) Achten Sie auf die Möglichkeit einer ARM (Androgen Rezeptor Mutation)– siehe http://www.prostate-cancer.org/education/andepv/Strum_IADT.html
 - Setzen Sie das Antiandrogen, Progestin, Östrogen ab um festzustellen ob PSA oder andere Marker abfallen
 - Bei einer möglichen ARM unter Casodex dauert es 6 Wochen um Casodex (Bicalutamid) im Körper abzubauen
- (4) Vermeide Medikamente die eine ARM stimulieren
 - Steroidale Antiandrogene wie CPA (Cyproteronacetat)
 - Progestine, in manchen Fällen

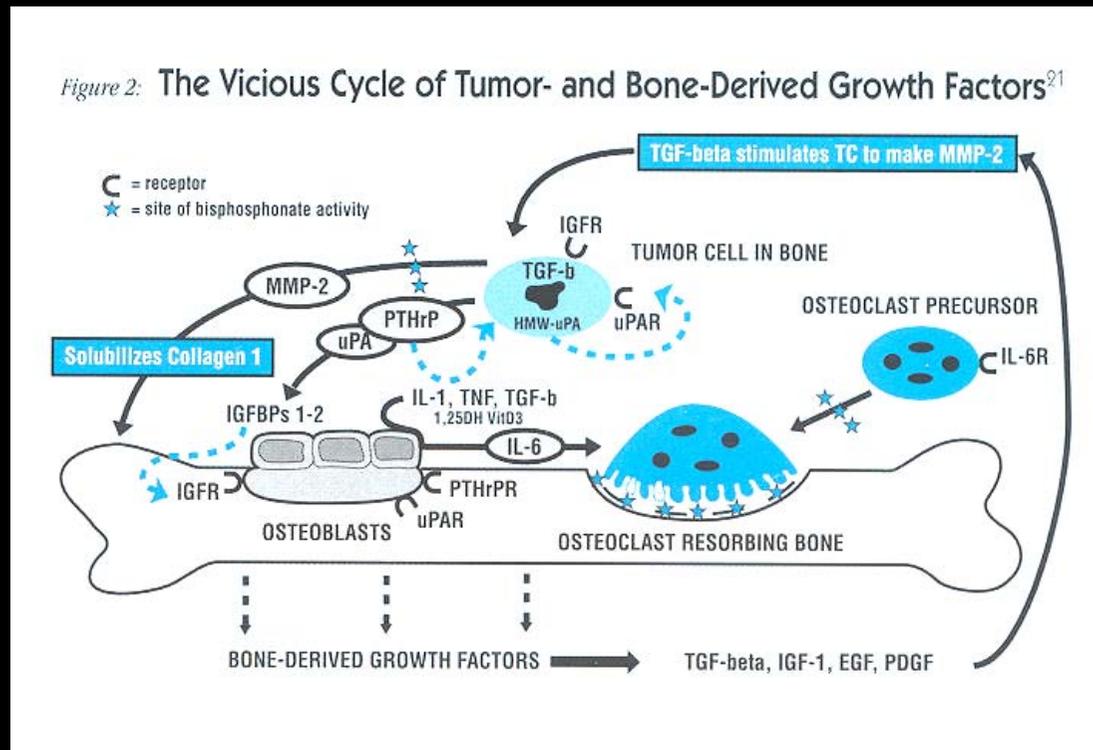
Androgen Deprivations Therapie (ADT) induziert umgehend Knochenresorption

- Chirurgische Orchiectomie
- LH-RH – Agonisten wie Zoladex, Lupron
- GnRH Antagonisten wie Degarelix
- Anti-Androgene wie Bicalutamid, Eulexin
- Ketoconazol
- Östrogene
- Androgen Rezeptor Antagonisten

Ziel → die durch ADT verursachte Knochenresorption und Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus dem Knochen zu blockieren

Testosteron (T) hemmt die Osteoklasten Aktivierung

- T hemmt normalerweise PTH (Parathormon).
- PTH führt durch Aktivierung von Osteoklasten zu Knochenabbau
- ADT senkt T und die Osteoklasten Hemmung – dadurch entwickelt sich Knochenabbau

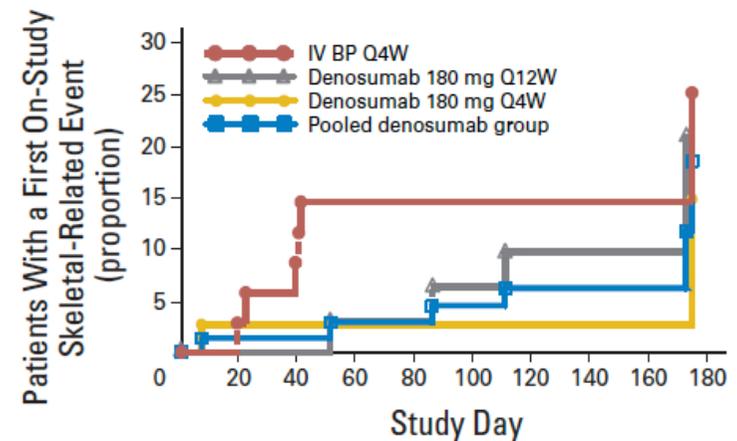


Chen Q, Kaji H, Sugimoto T, et al: Testosteron hemmt die Osteoklastenformation stimuliert von parathyroidem Hormone über den Androgenrezeptor. FEBS Lett 491:91-3, 2001.

Alles in der Biologie ist ein zweischneidiges Schwert

- Zum Teil besteht die Optimierung der ADT in der Anerkennung des obigen Statements
- Wir müssen Maßnahmen zur Minimierung von Nebenwirkungen jeder Therapie die wir verwenden ergreifen – einschließlich der ADT.
- Ein besonderes Augenmerk sollte darauf gerichtet sein die Osteoklastenaktivierung mit Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus den Knochen zu vermeiden
- Wirkstoffe wie Bisphosphonate & Denosumab sollten bei der Behandlung von Männern mit PK frühzeitig eingesetzt werden

Ein monoklonaler Antikörper gegen den Rezeptoraktivator des nuklearen Kappa Liganden (RANKL) stoppt die Knochenresorption & verringert skelett-bezogene Ereignisse besser als Aredia oder Zometa.



No. of patients at risk									
IV BP Q4W	35	34	31	28	28	27	26	23	23
Denosumab 180 mg Q12W	35	35	33	31	30	28	26	25	24
Denosumab 180 mg Q4W	38	35	34	31	30	30	29	29	28
Pooled denosumab group	73	70	67	62	60	58	55	54	52

	IV BP Q4W (N = 35)	Denosumab 180 mg Q12W (N = 35)	Denosumab 180 mg Q4W (N = 38)	All denosumab (N = 38)
Patients with SREs	6 (17%)	4 (11%)	2 (5%)	6 (8%)
Odds ratio (95% CI)	N/A	0.36 (0.08 to 1.76)	0.26 (0.05 to 1.44)	0.31 (0.08 to 1.18)

Schlussfolgerung

Bei Patienten mit erhöhtem uNTx unter i.v. Bisphosphonattherapie normalisierte Denosumab uNTX Spiegel häufiger als eine fortgesetzte i.v. Therapie mit Bisphosphonaten. Unter Denosumab hatten während der Studie weniger Patienten SRE's als unter i.v. Therapie mit Bisphosphonaten

Wenn wir die Nebenwirkungen einer Therapie verringern verbessern wir den therapeutischen Index. (TI)

$$\frac{\text{Nutzen der Behandlung}}{\text{Nebenwirkungen der Behandlung}} = \text{TI}$$

<http://www.prostate-cancer.org/resource/pdf/Is2-1.pdf>

Tab. 3a Präventive & aktive Behandlungen beim akuten ADS	
Akutes ADS Syndrom	Präventive Behandlungsstrategie
Hitzewallungen	Soy**, genistein**, Megace®, Depo-provera®, DES*, Effexor®*
Muskel & Gelenkbeschwerden	Acetaminophen, ibuprofen, Fosamax®, Aredia®, plus calcium, vitamin D, aerobic exercise, walking
Müdigkeit, Schwäche	Aerobic exercises, muscle stretching
Gedächtnisstörungen	Gingko**, Eldepryl®, memory excises
Stimmungsschwankungen	Depo-provera® Zuwarten (Spontane Besserung möglich)
Symptomatische Anämie (Kurzatmigkeit, Schwindel, Schwäche)	Humanes Erythropoetin s.c. z.B. Procrit
Häufiger Harndrang	Hytrin®, Cardura®, Flomax®*
Impotenz, Libidoverlust	Viagra®, Muse®, Caverject®*

Tab. 3b Präventive & aktive Behandlung des chron. ADS	
Chron. ADS Symptome	Präventive Behandlungsstrategie
Verlust von Muskelmasse und Kraft; meist Oberarm und Brustmuskulatur	Regelmäßiges Training des m. pectoralis, bizeps, quadrizeps mit leichten Gewichten; elektrische Muskelstimulation ?
Gewichtszunahme & Fettumverteilung	Fettreduzierte Diät; regelm. Training
Chron. Fatigue Syndrom	Vermeide Inaktivität; Laufen, Übungen
Gynäkomastie	Vorsorglich bestrahlen oder Arimidex; in schweren Fällen Fettabsaugung oder Operation
Osteoporose	Fosamax®, Aredia® or Evista®, plus calcium & vitamin D, aerobics, walking
Alzheimer Symptome	Gingo, Aricept, Lesen, Gedächtnistraining
Erhöhtes Cholesterin, Triglyceride	Fettarme Dät; regelm. Training; Cholesterinsenker wie Zocor, Mevacor, Lipitor



1.) Zeigt Statusbestimmung an dass
Bestrahlung adäquat ?

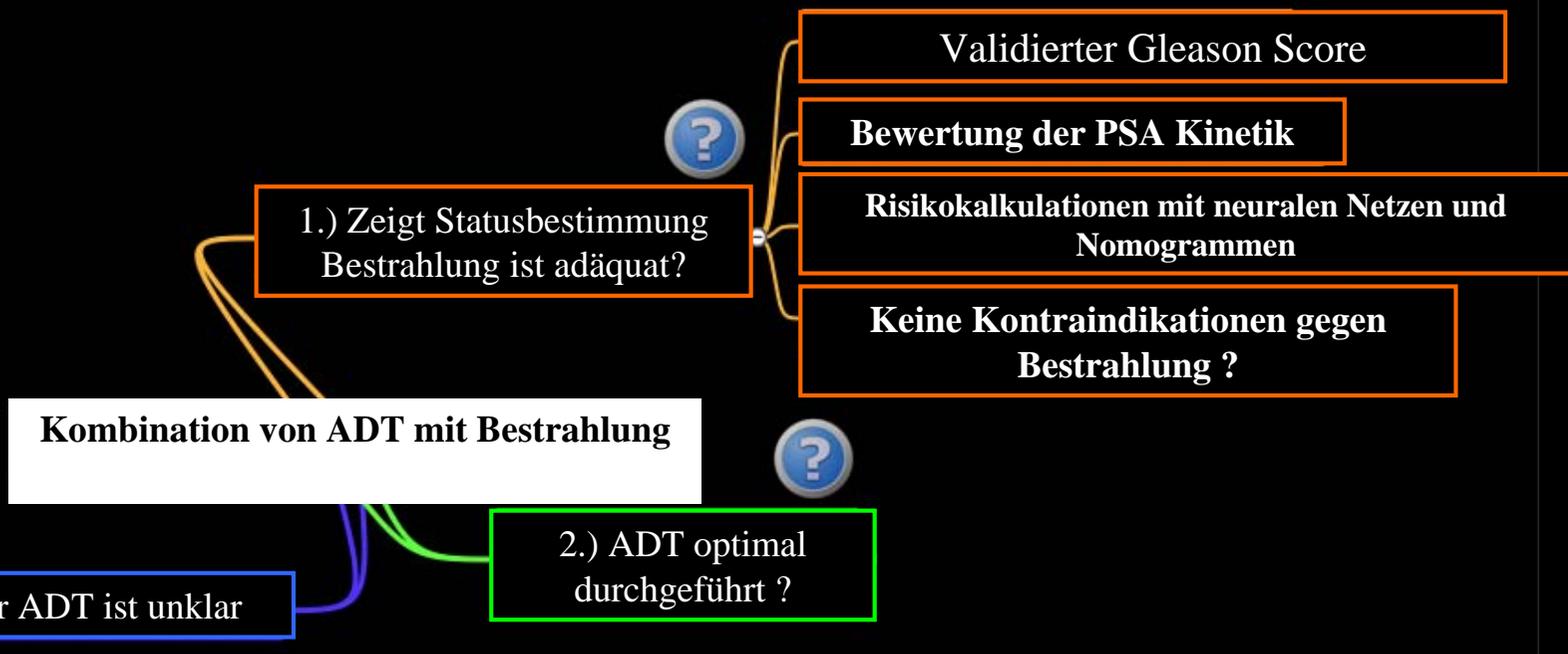
Kombination ADT & Bestrahlung



2.) ADT optimal
durchgeführt ?



3.) Optimale Dauer der ADT unklar





3.) Optimale Dauer der ADT ist unklar

Kombination von ADT mit Bestrahlung

1.) Zeigt Statusbestimmung Bestrahlung ist adäquat?



Validierter Gleason Score

Bewertung der PSA Kinetik

Risikokalkulationen mit neuronalen Netzen und Nomogrammen

Keine Kontraindikationen gegen Bestrahlung ?



2.) ADT optimal durchgeführt ?

Lesen Sie den Vortrag über optimale ADT

Hat ADT Tumormasse reduziert ?

Fällt PSA unter ADT in den unmessbaren Bereich ?

Kombination von ADT mit Bestrahlung

1.) Zeigt Statusbestimmung Bestrahlung ist adäquat?

- Validierter Gleason Score
- Bewertung der PSA Kinetik
- Risikokalkulationen mit neuronalen Netzen und Nomogrammen
- Keine Kontraindikationen gegen Bestrahlung ?

2.) ADT optimal durchgeführt ?

Lesen Sie den Vortrag über optimale ADT

- Hat ADT Tumormasse reduziert ?
- Fällt PSA unter ADT in den unmessbaren Bereich ?

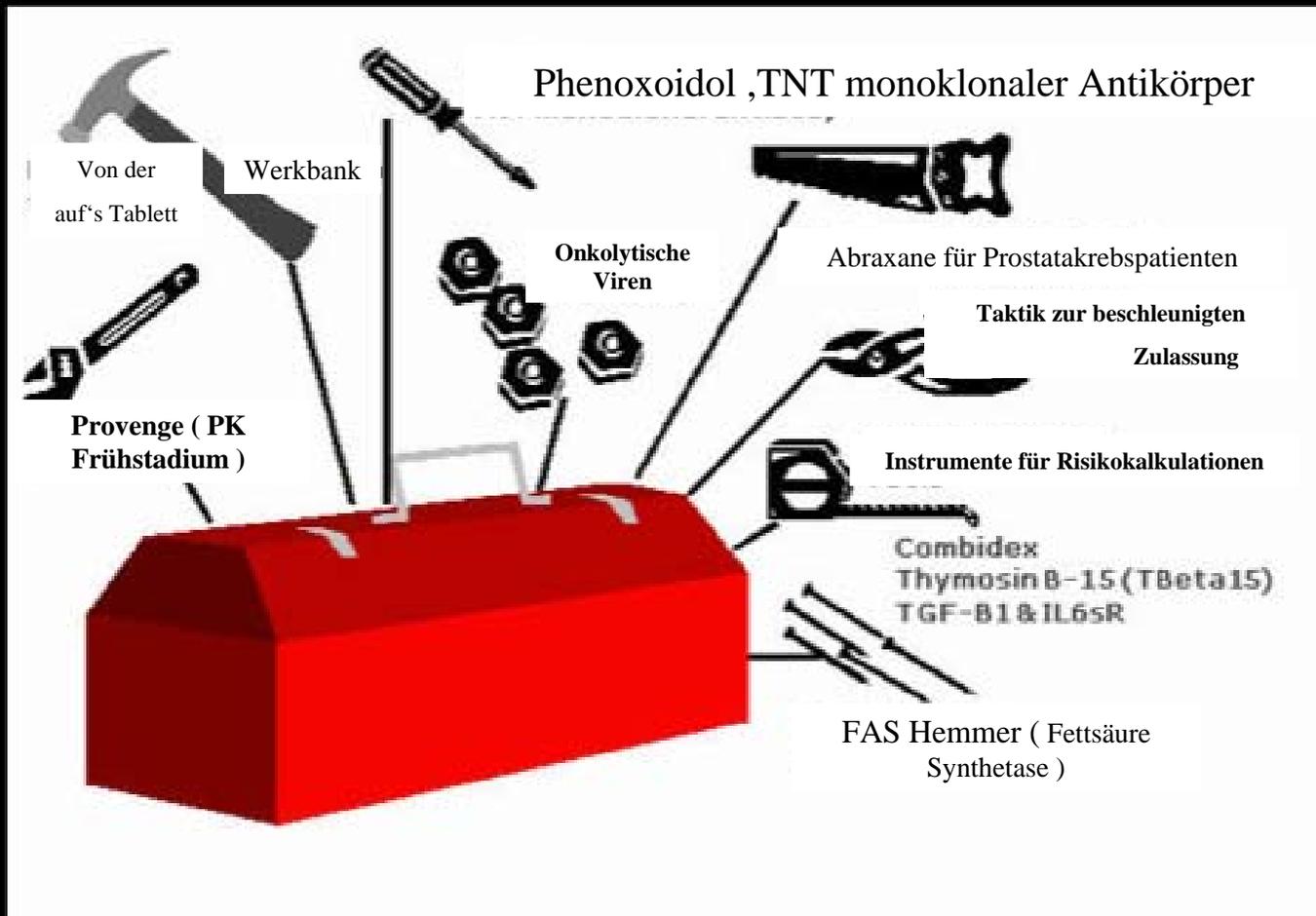
3.) Optimale Dauer der ADT ist unklar

Siehe vorangegangene Schlüssel - botschaften

Testosteronerhöhung nach ADT wichtig

Nebenwirkungen der ADT zu vermeiden ist ein wesentlicher Faktor





Translationale Medizin und neue Konzepte

Provenge und andere
Vakzine

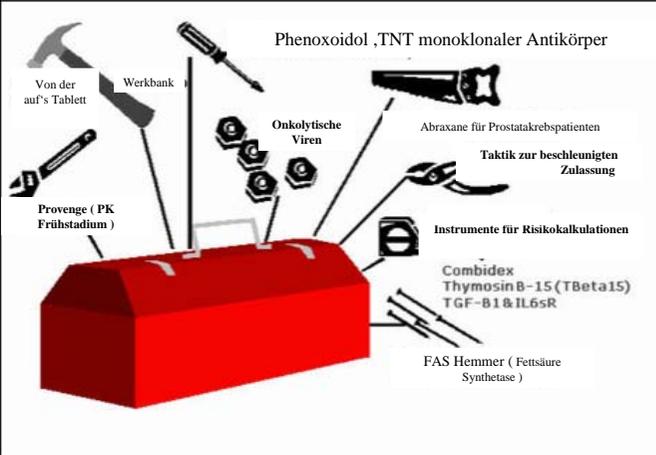
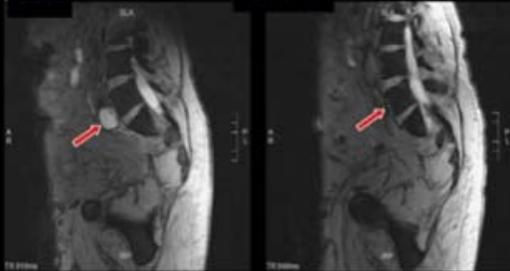
UT Tablo

Overall survival: APC8015 vs. placebo

Treatment	No. of subjects	Deaths	Alive at 36 months	M...
APC8015	82	54	28 (34%)	25.9
Placebo	45	40	5 (11%)	21.4
p value	--	--	.0046	

Source: Eric J. Small, MD

Combindex zur Erfassung des
Lymphknotenstatus



Translational Medicine und neue Konzepte

Es werden viele neue Therapien entwickelt

Es dauert zu lange bis Medikamente zum Patienten kommen

Ärzte scheuen sich nneue Medikamente zu verwenden

Arzthaftung in Amerika ein Problem

PSA
Kinetik

Proscar oder Avodart zur
PK Prävention



Wird die PK Diagnose im
fortgeschr. Stadium vermeiden

Wird zu mehr AOB führen

Wird den früheren Einsatz von
Vakzinen ermöglichen