

Internistisch-onkologische Möglichkeiten der Schmerzbehandlung krebskranker Menschen

06/24

Johann J. Klocker

Es bestehen keine potentiellen Interessenskonflikte

SCHMERZ

bei Krebskranken Menschen

physisch

psychischer Schmerz

tumorbedingt

therapiebedingt

tumorassoziiert

tumorunabhängig

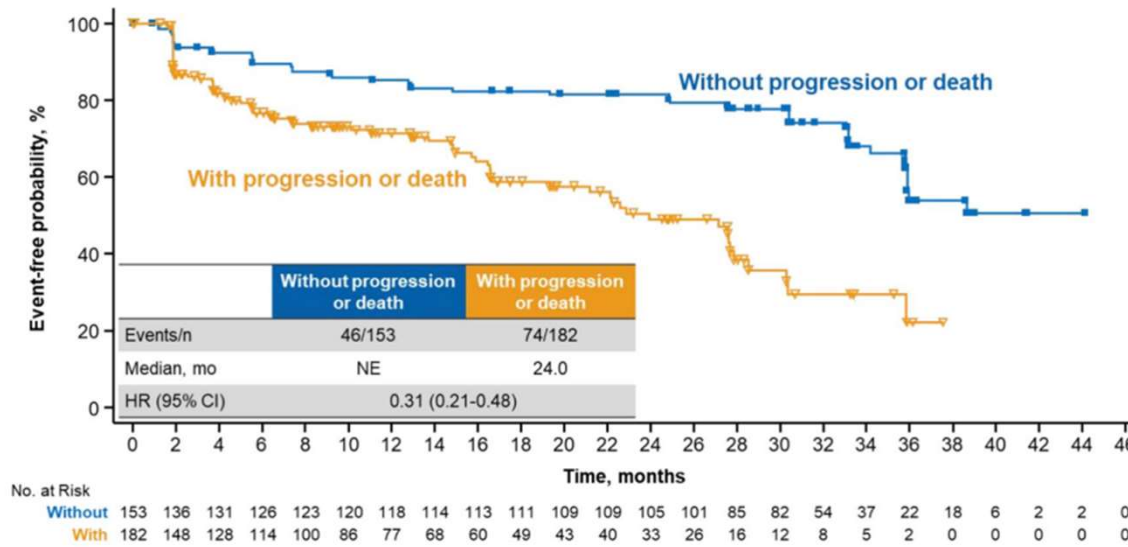
Vorgehen bei tumorbedingten Schmerzen

sofort: medikamentöse Schmerzreduktion

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

langfristig: **remissionserhaltende Therapie**, so möglich

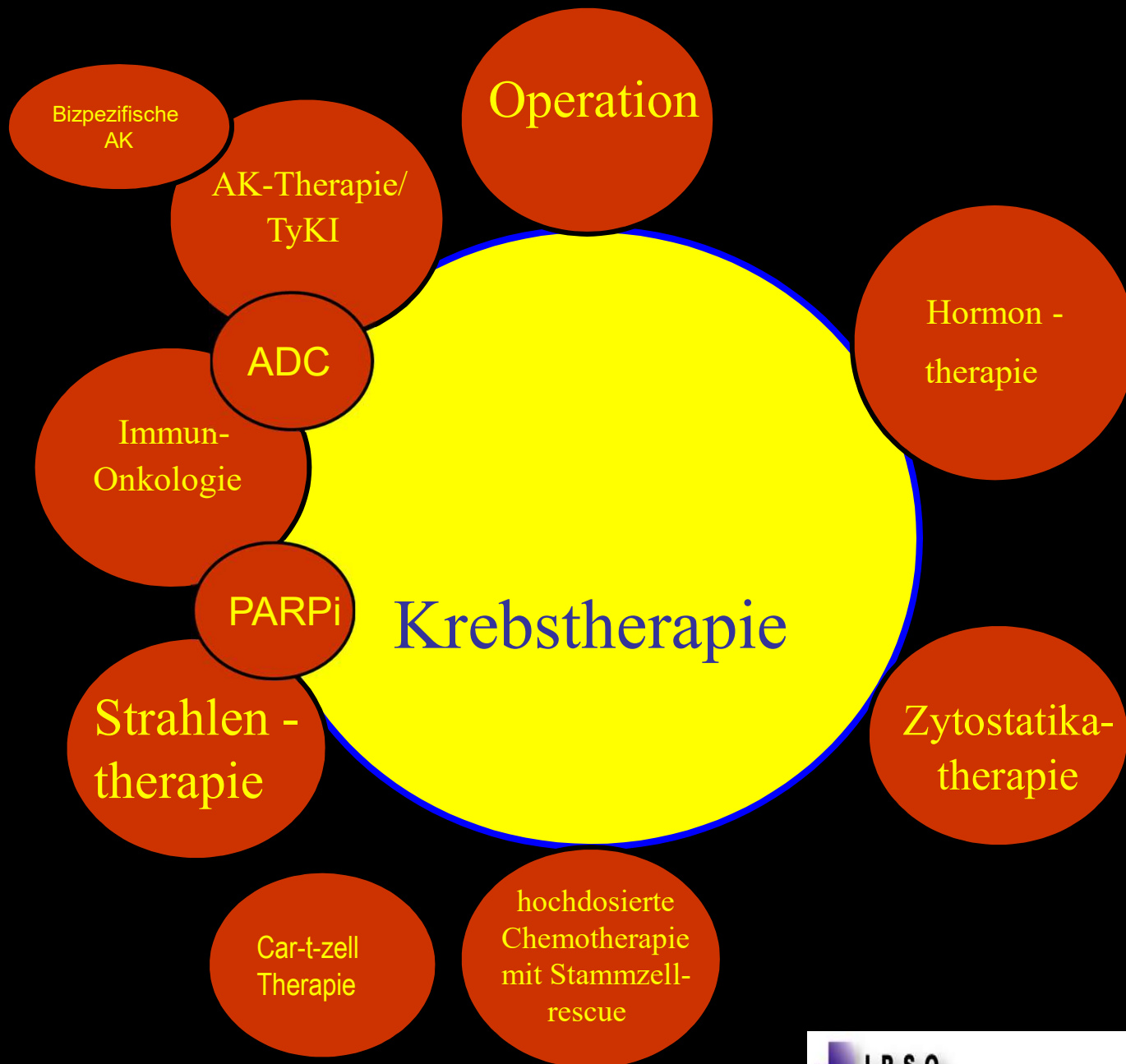
PFS und Lebensqualität



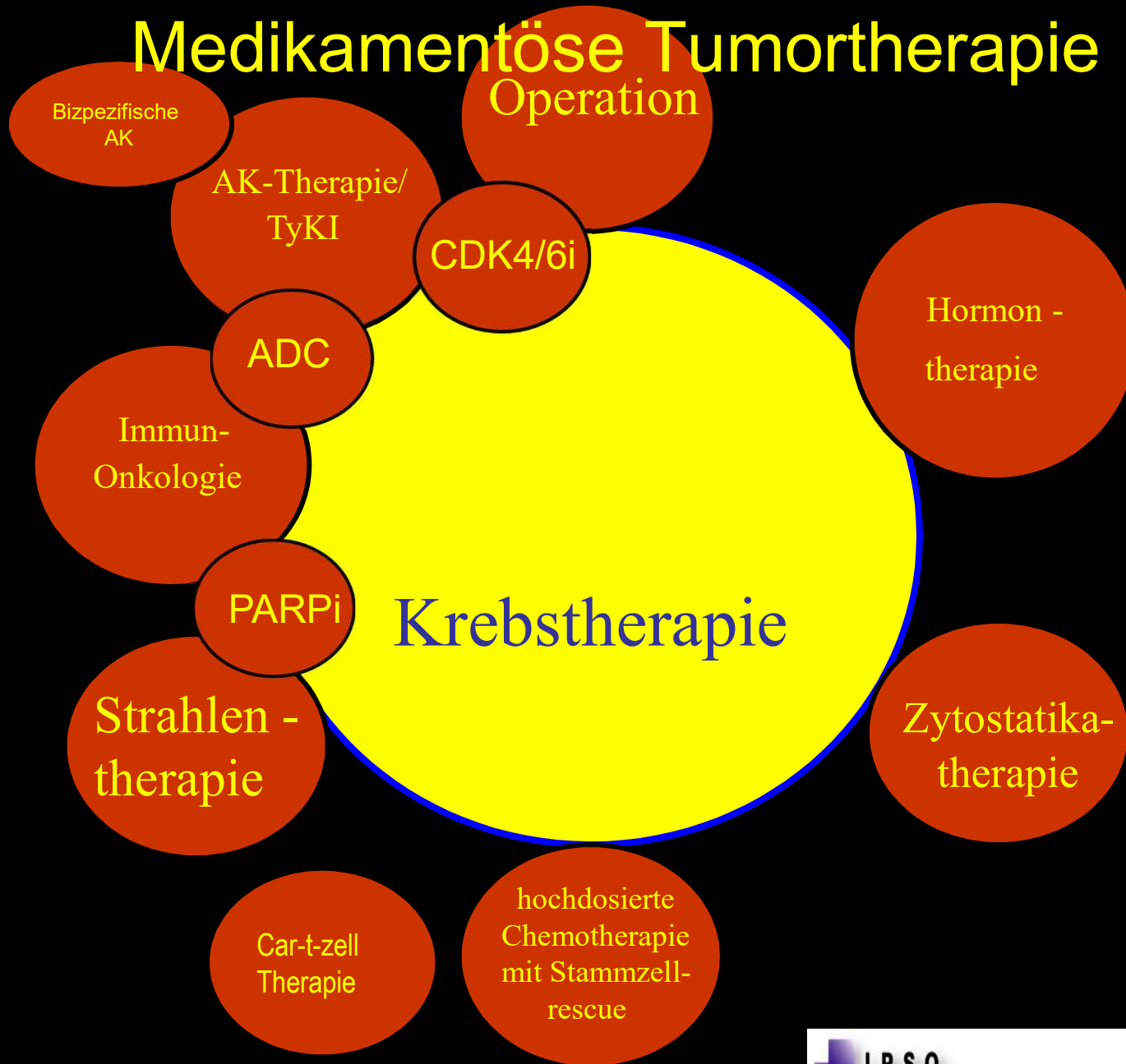
Time in deterioration in health related quality of life

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





Medikamentöse Tumorthherapie



Medikamentöse Tumorthherapie

Zytostatika-
therapie

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

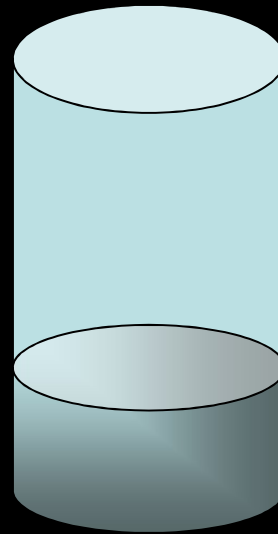
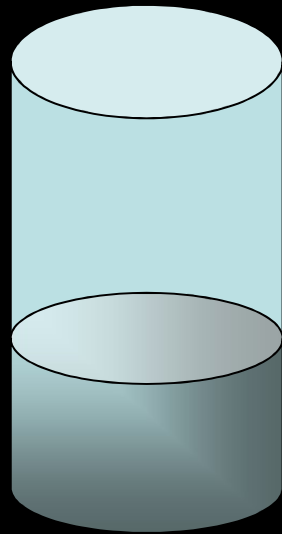
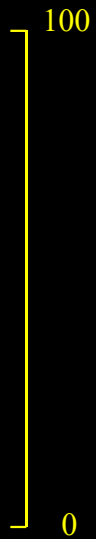
Proteinkinase - Inhibitoren

Farnesylierung

Farnesyltransferase -

Gegenüberstellung der Monochemotherapie mit zwei Einzelsubstanzen und ihrer Kombination

% Remissionen



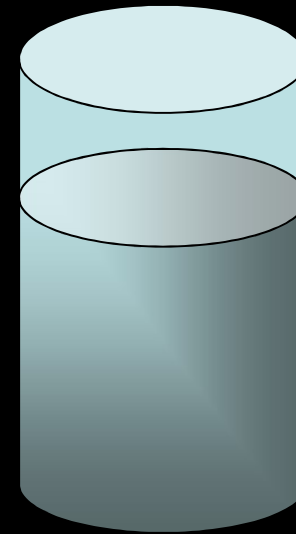
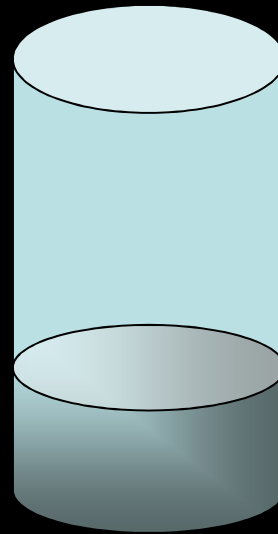
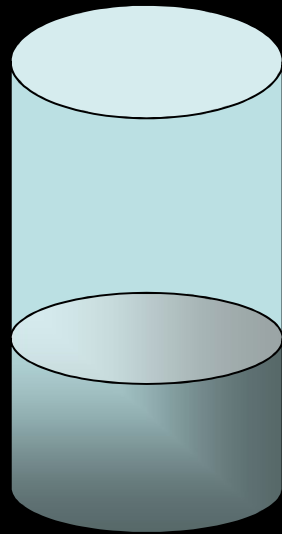
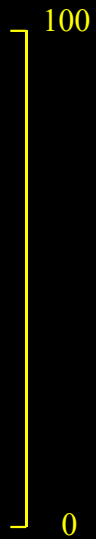
Zytostatikum A

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

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

Medikamentöse Tumorthherapie

**hochdosierte
Chemotherapie
mit Stammzell-
rescue**

Standard - Dosis
Chemotherapie

Hoch - Dosis
Chemotherapie

CSF s

Stammzell - Harvest

Richtlinien zur Hochdosis – Therapie mit Stammzelltransplantation bei Malignomen

NHL high Grade : E einer autologen SCT bei Relaps und bei Hochrisikopatienten im Rahmen der Primärtherapie

Hoden – Tumoren : E bei Rezidiv nicht – seminomatöser tumoren

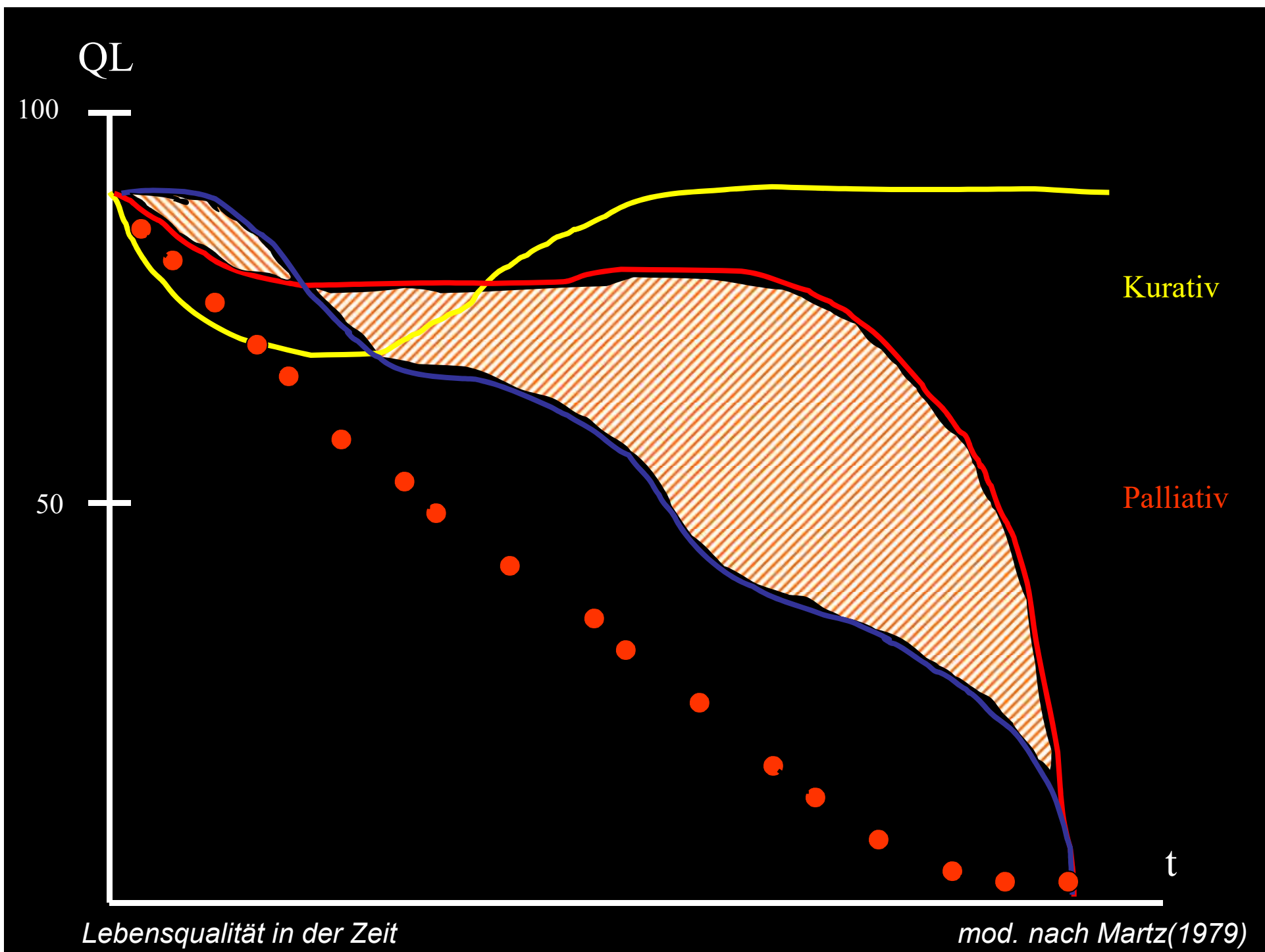
Plasmozytom : E einer autologen SCT

Morbus Hodkin: E einer autologen SCT nach Relaps der Erkrankung

Intensionen der Tumorthherapie

- *kurativ*
[adjuvant]

- *pallativ*



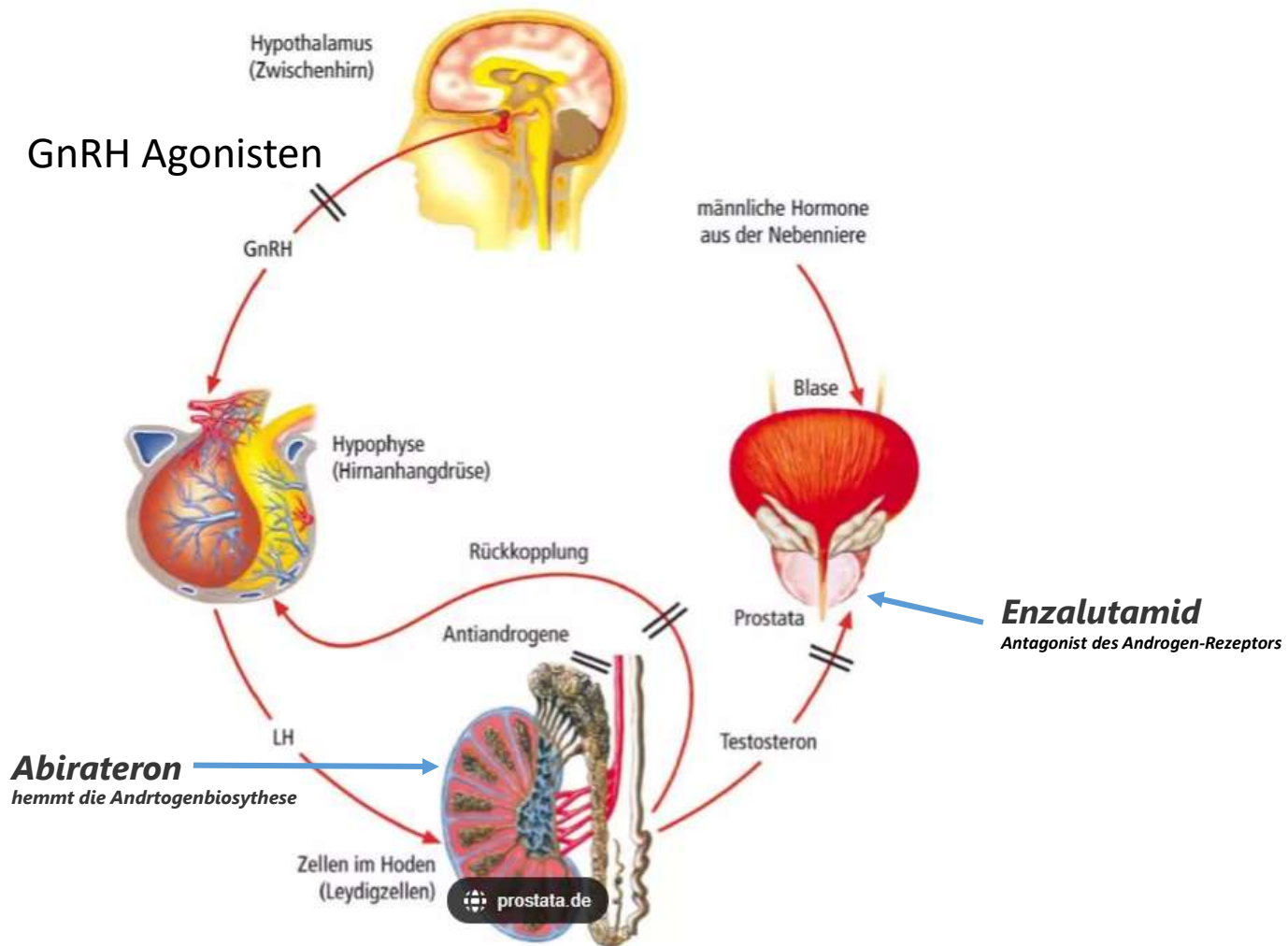
Lebensqualität in der Zeit

mod. nach Martz(1979)

Medikamentöse Tumorthherapie

**Hormon -
therapie**

Hormontherapie beim Prostatakarzinom



Das Wachstum hormonabhängig Mammakarzinome

(ER+/PgR+) kann beeinflusst werden durch:

Senkung des Östrogenspiegels

LHRH-Analagon/Tamoxifen
Elacestrant

Hemmung der Östrogenwirkung am Rezeptor

Aromatasehemmer

Verringerung der Zahl der Rezeptoren

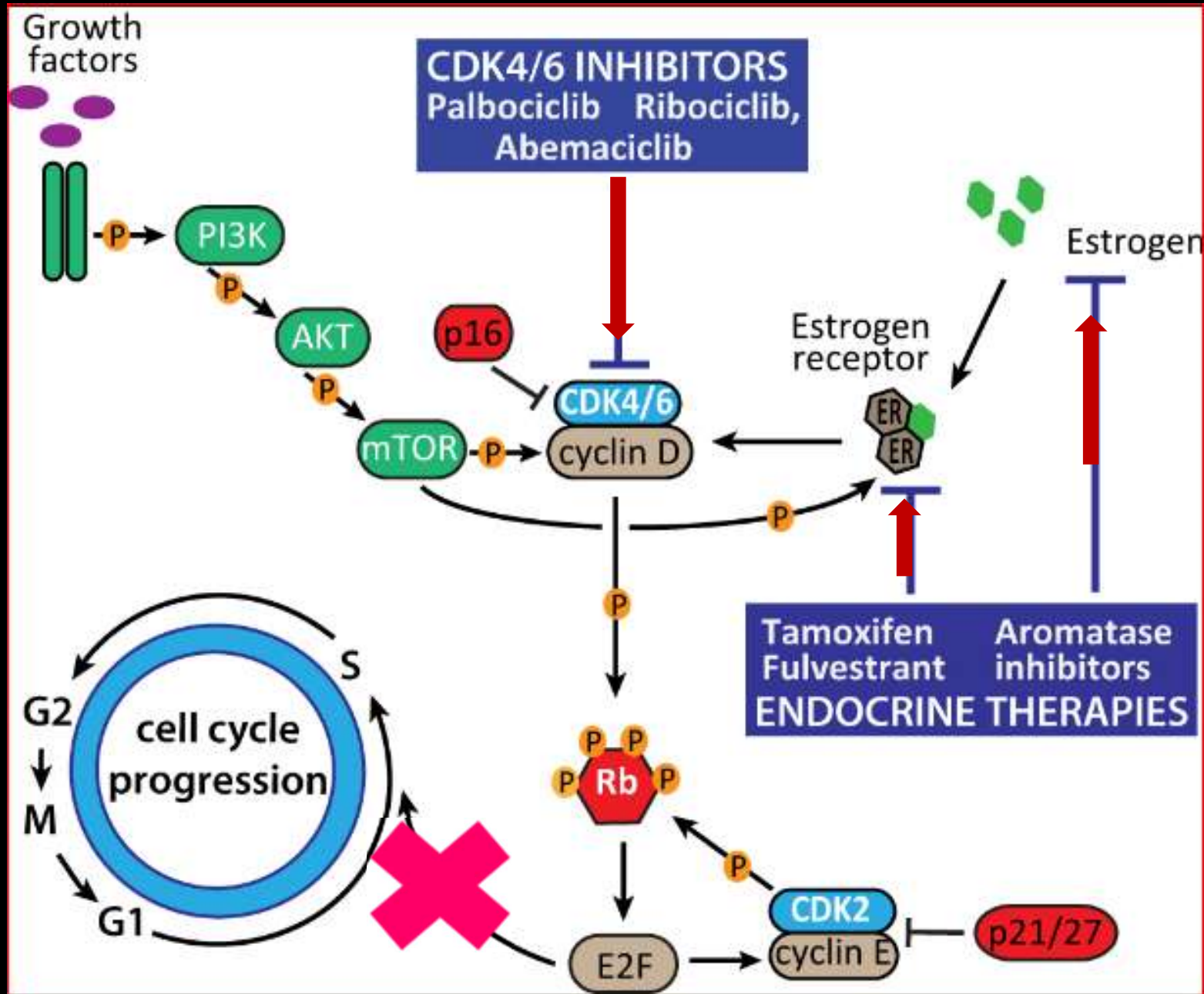
Fulvestrand

Medikamentöse Tumorthherapie



CDK4/6i

CDK4/6 inhibioren



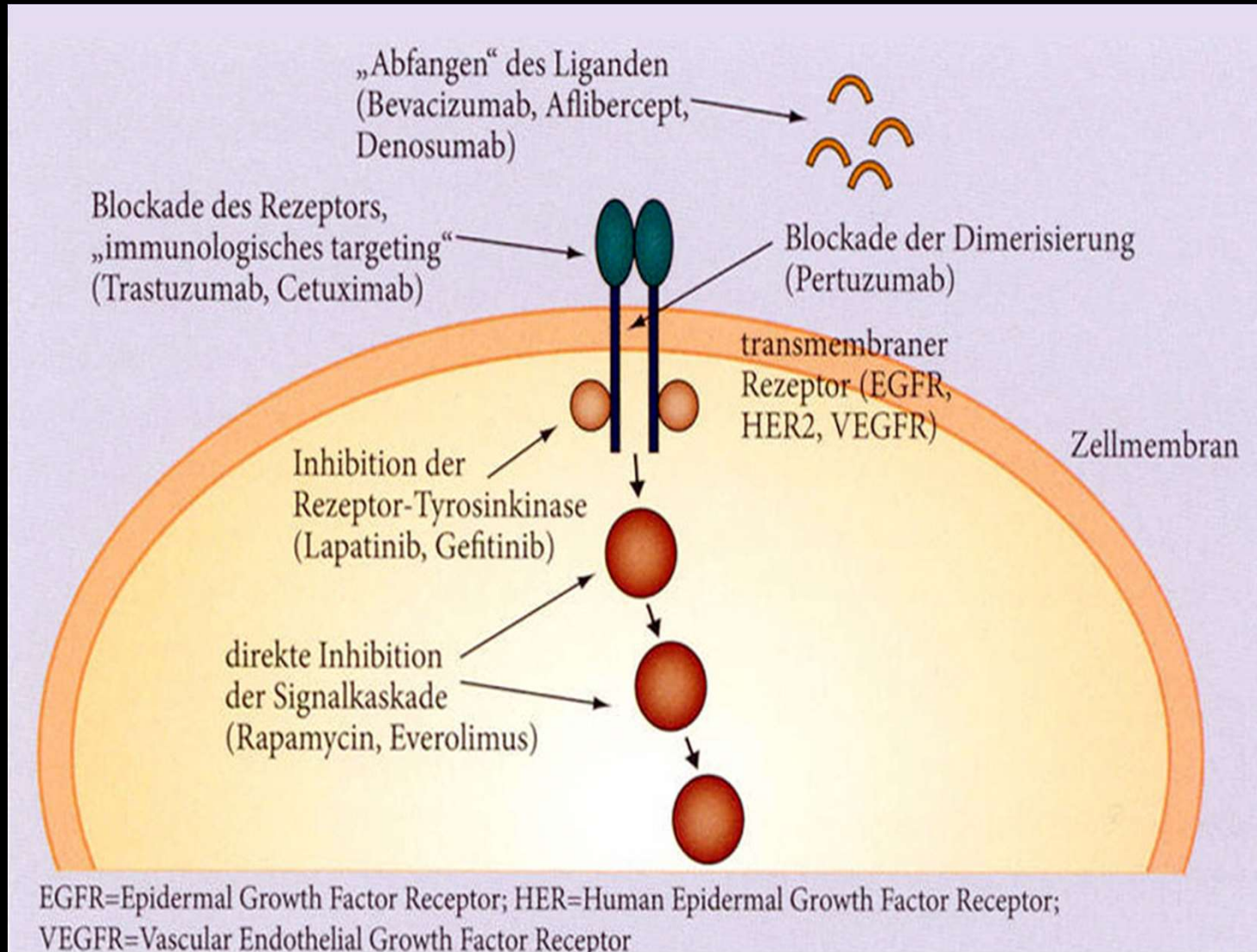
**AK-Therapie/
TyKI**

1950 1960 1960 1970 1980 1990 2000 2010

**Zytotoxische Chemotherapie
Strahlentherapie
Hormontherapie
Chirurgie**

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

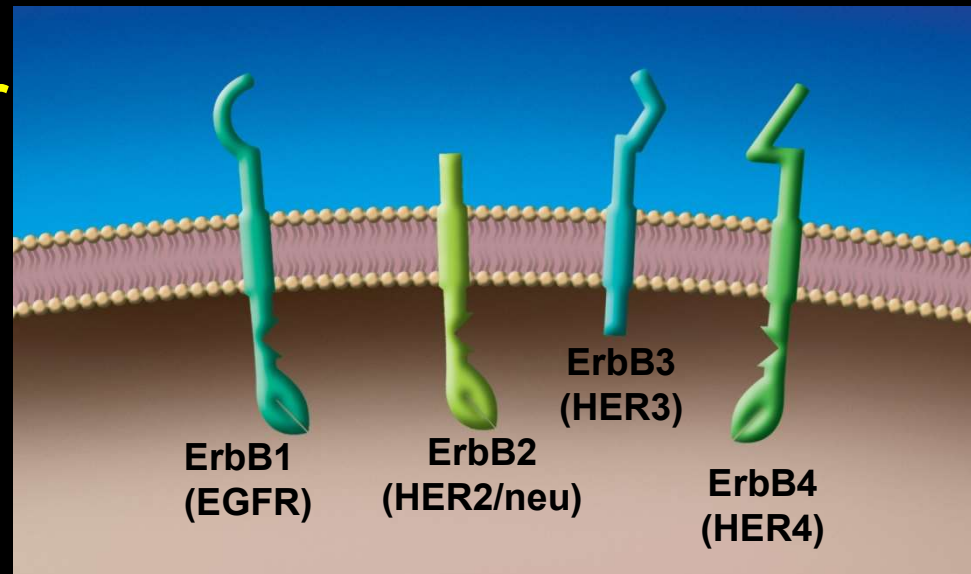
Zielgerichtete Therapien



ren

Zielgerichtete Therapien Targeted Therapies

- Antikörper



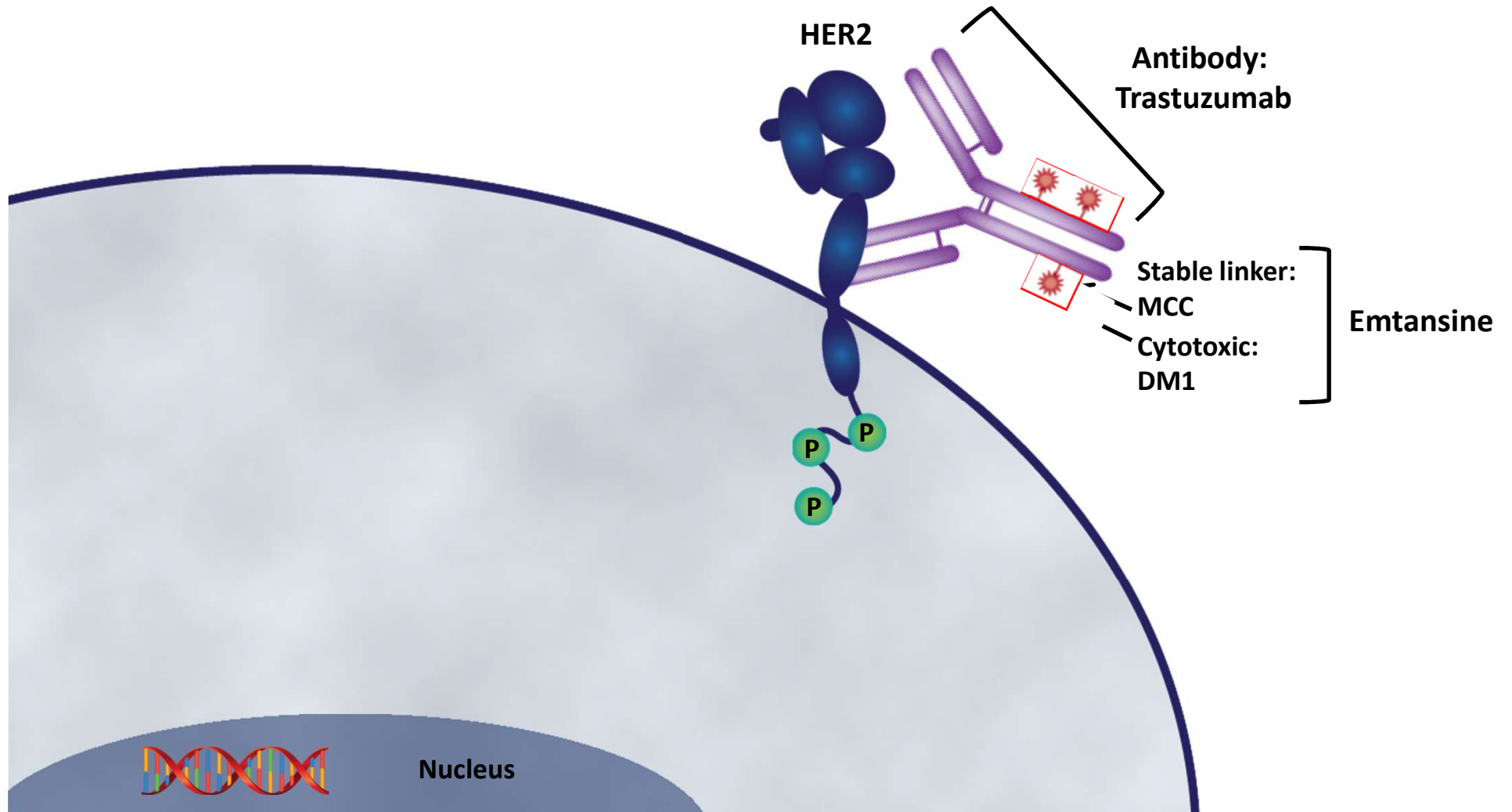
Strukturen

Medikamentöse Tumorthherapie

ADC

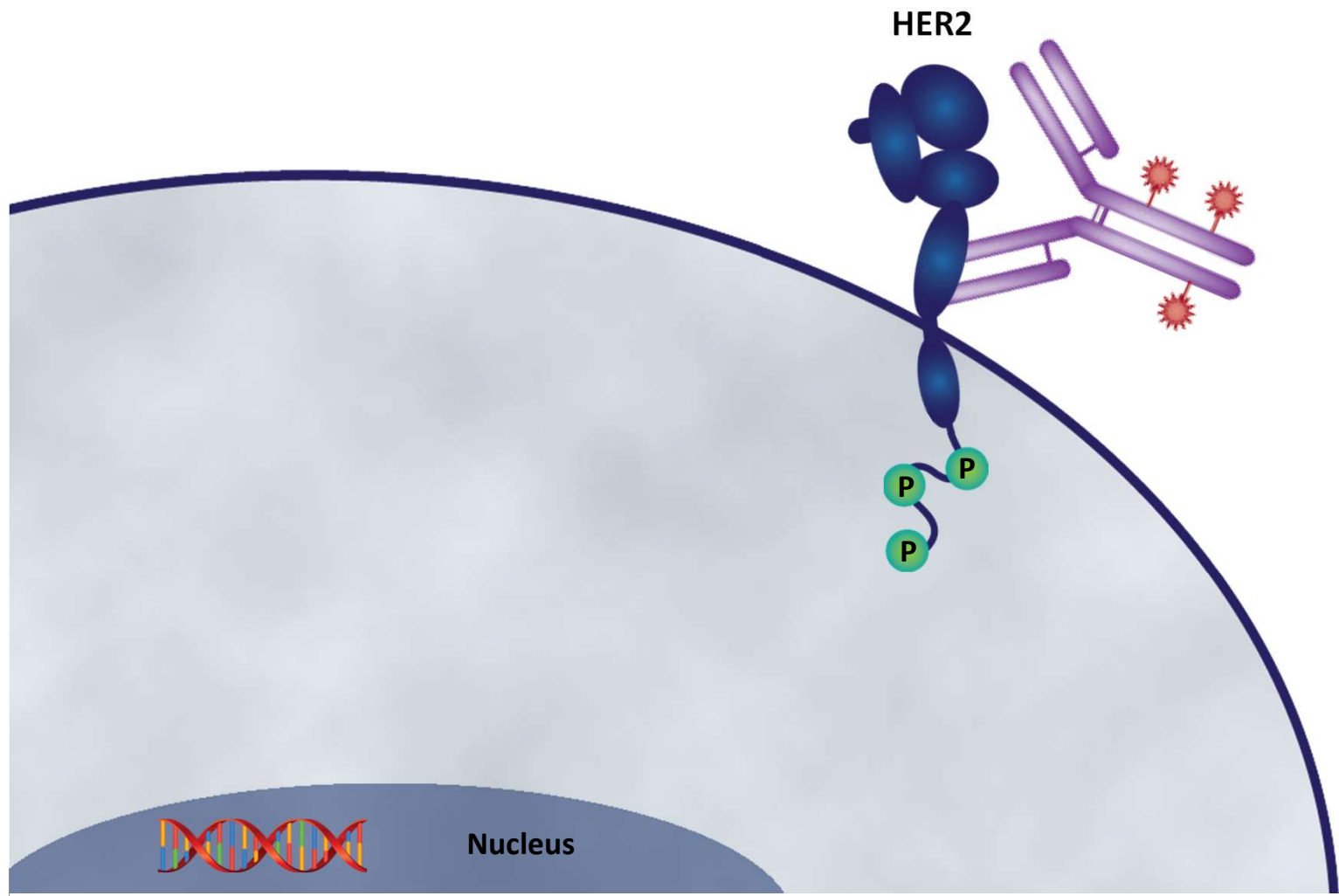
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Trastuzumab Emtansine (T-DM1): Mechanism of Action



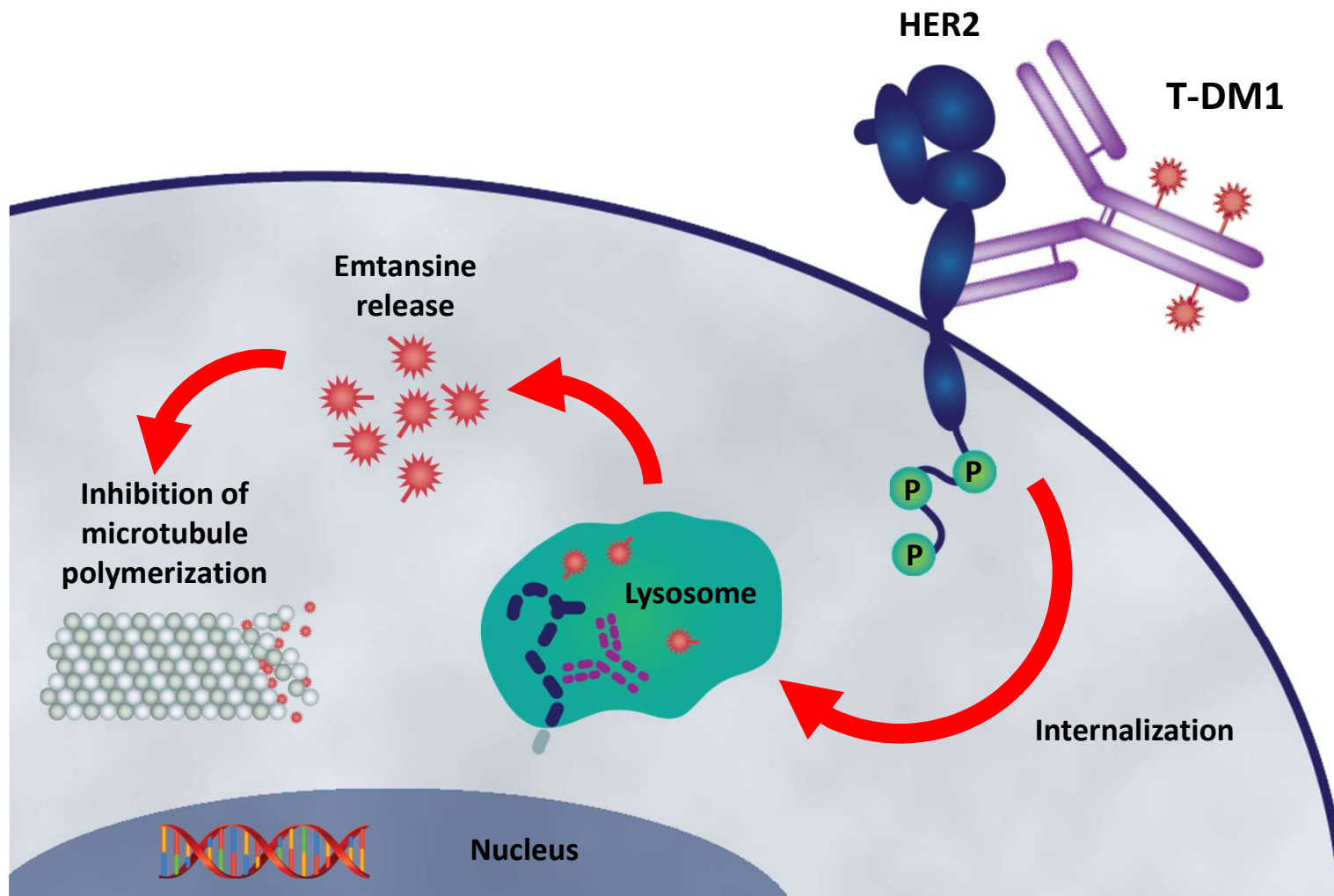
Adapted from LoRusso PM, et al. *Clin Cancer Res* 2011.

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*[®]
Enfortumab Vedotin *Padcev*[®]

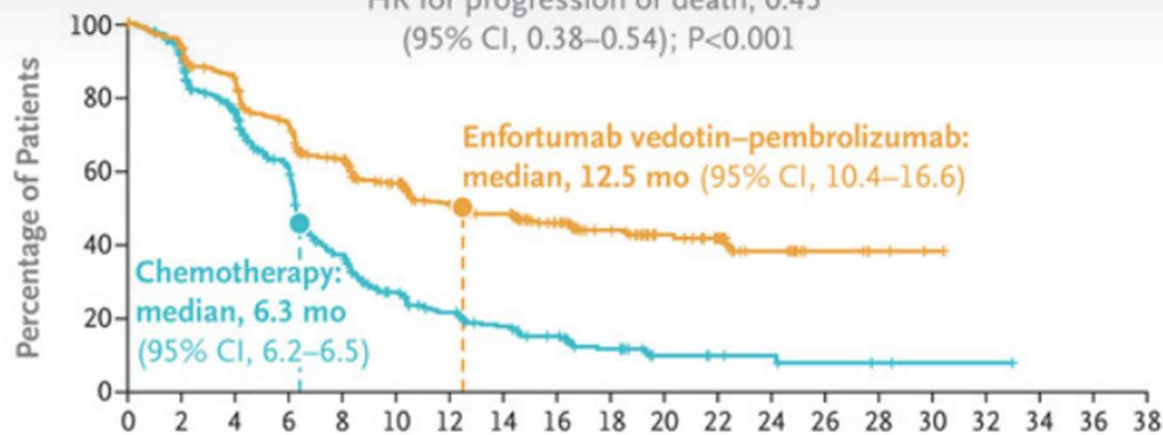
.....

Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer

Powles T et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2312117

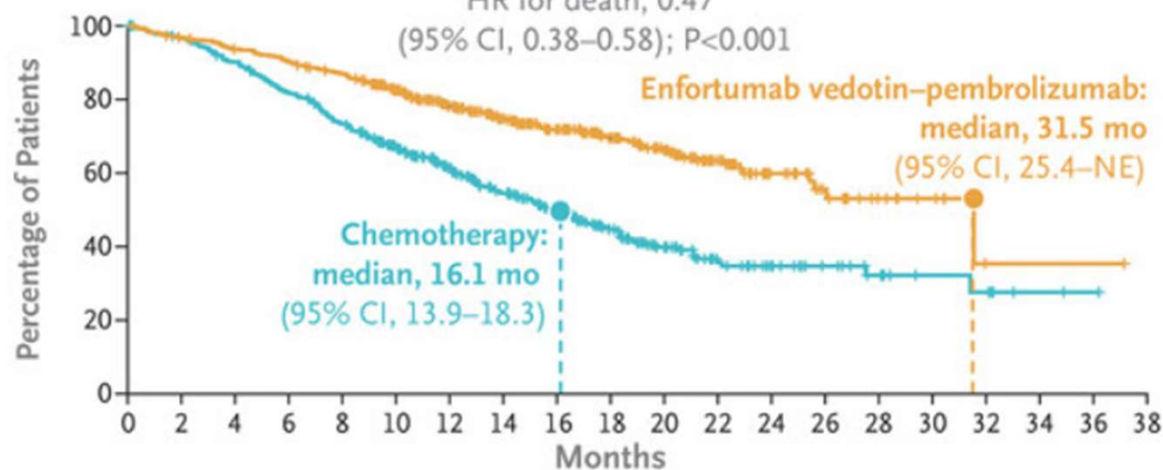
Progression-free Survival

HR for progression or death, 0.45
(95% CI, 0.38–0.54); $P < 0.001$



Overall Survival

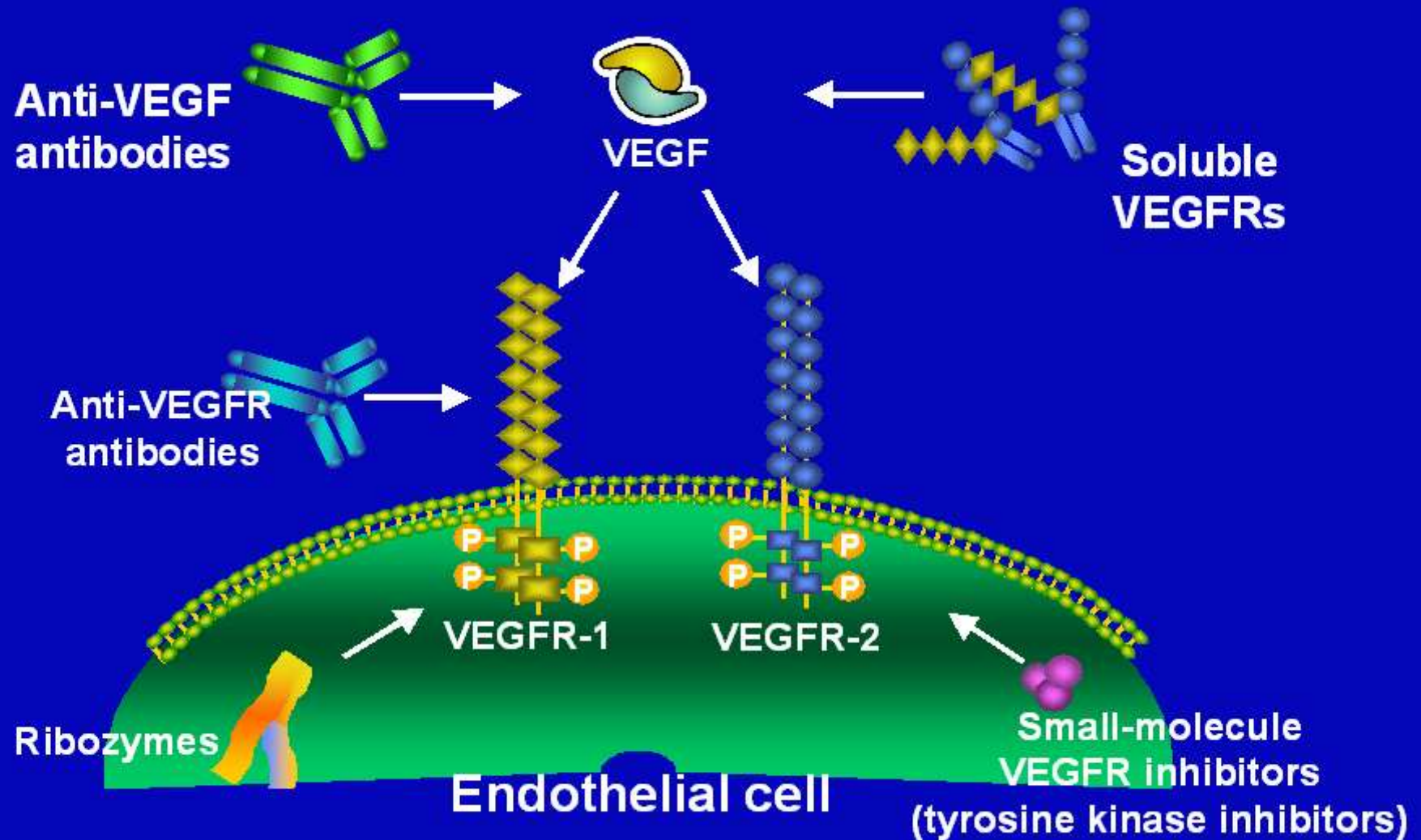
HR for death, 0.47
(95% CI, 0.38–0.58); $P < 0.001$



Zielgerichtete Therapien Targeted Therapies

- Angiogenesehemmung

Many new drugs target the VEGF pathway



Medikamentöse Tumorthherapie

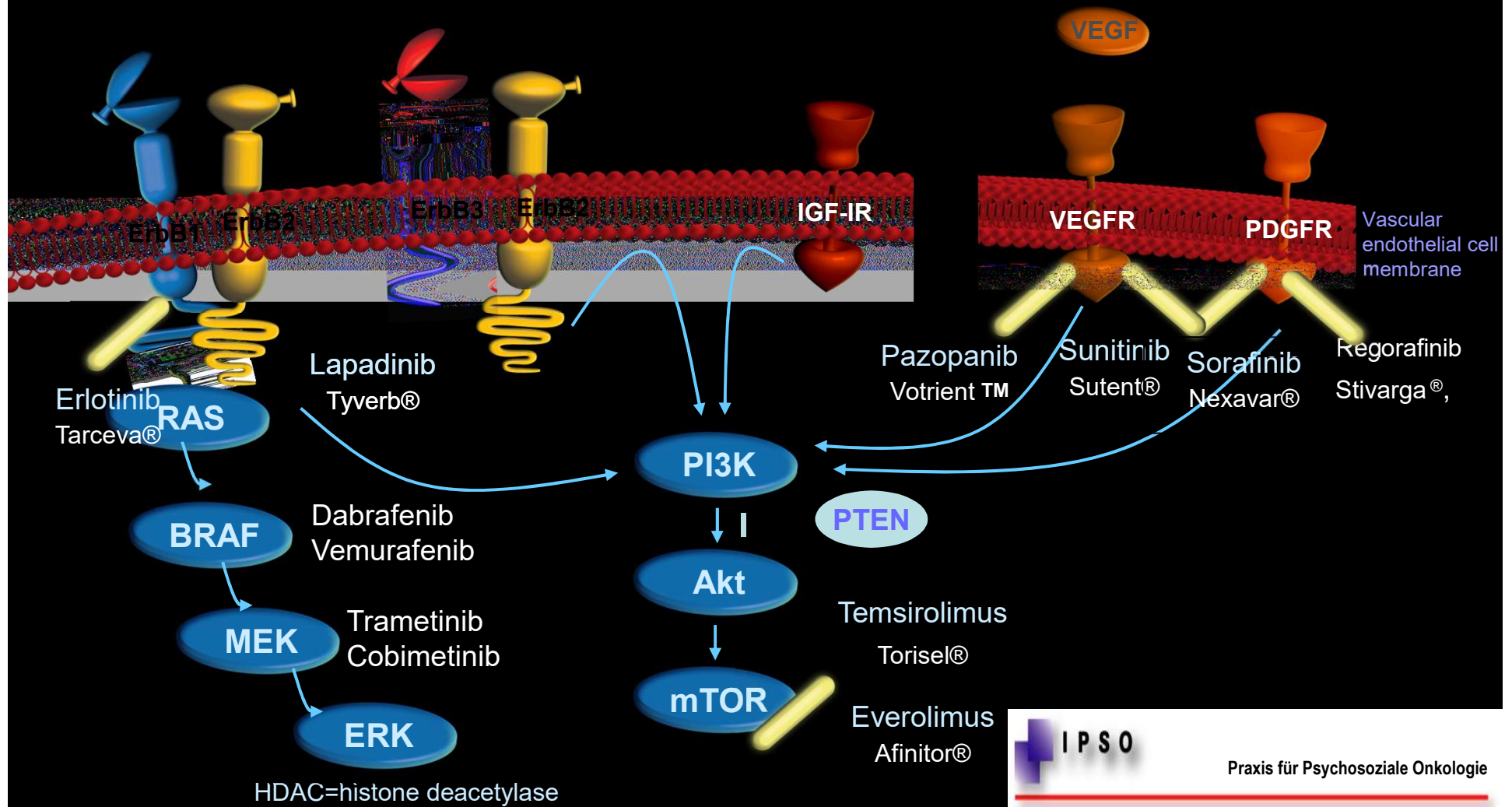
TyKI = Tyrosinkinaseinhibitor

Medikamentöse Tumorthherapie

TyKI = Tyrosinkinaseinhibitor

Blockieren innerzelluläre Abläufe, die maligne Eigenschaften produzieren

Blockieren innerzelluläre Abläufe, die maligne Eigenschaften produzieren



Targeted Therapies NSCLC

[molekulare Veränderungen]

EGFR positiv

Epidermal growth factor receptor

Erlotinib
Gefitinib
Afatinib
Osimertinb
Dacomitinib

ALK positiv

anaplastic lymphoma kinase

Crizotinib
Ceretinib
Alectinib

ROS1 positiv

Crizotinib
Ceretinib

BRAF V600E positiv

Dabrafenib/
Trametinib

EGFR T790M positiv

Osimertinb

EGFR T790M negativ

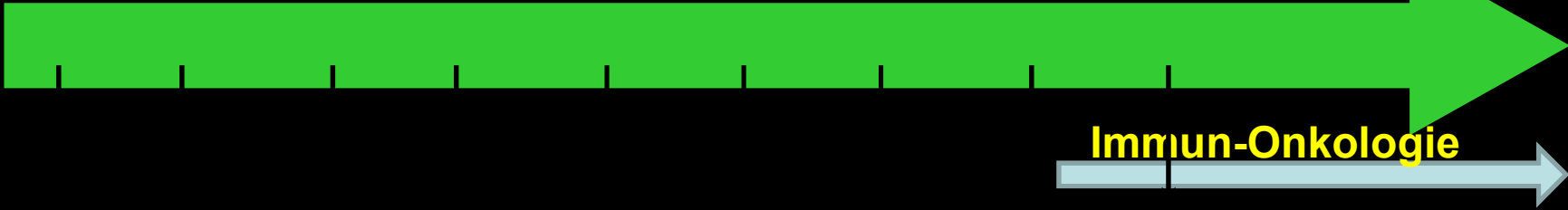
Ceretinib
Alectinib
Brigatinib
Lorlatinib

Lorlatinib

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

Immun-
Onkologie

1950 1960 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020



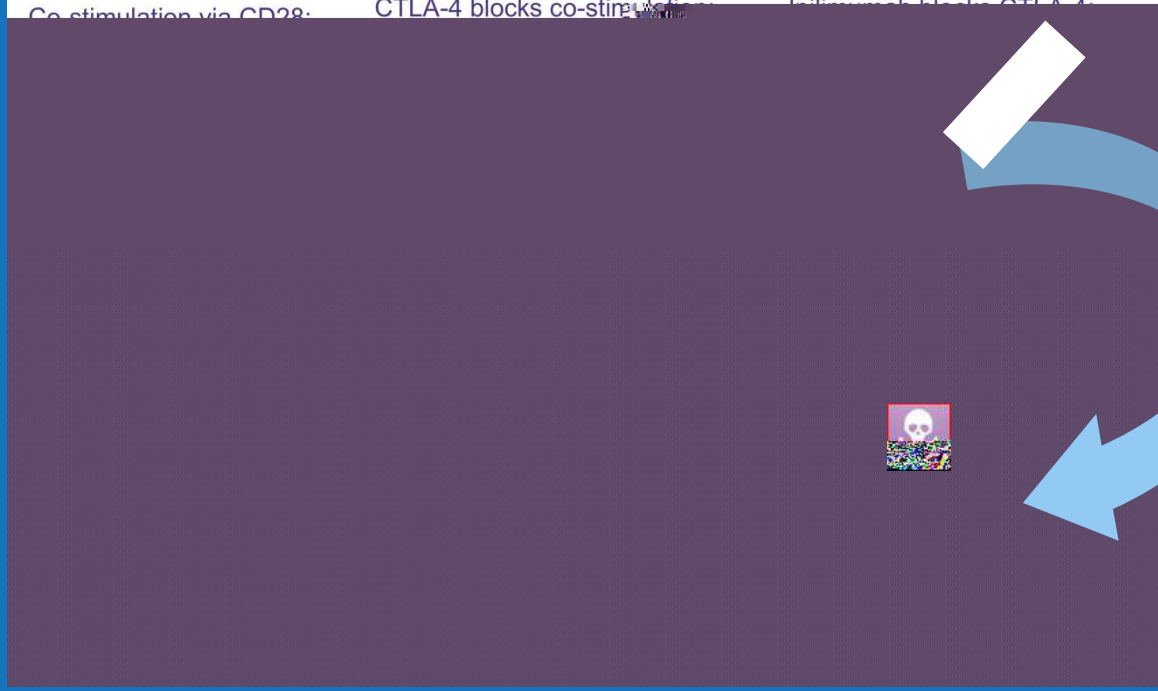
Zytotoxische Chemotherapie
Strahlentherapie
Hormontherapie
Chirurgie

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

CTLA-4 cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4"

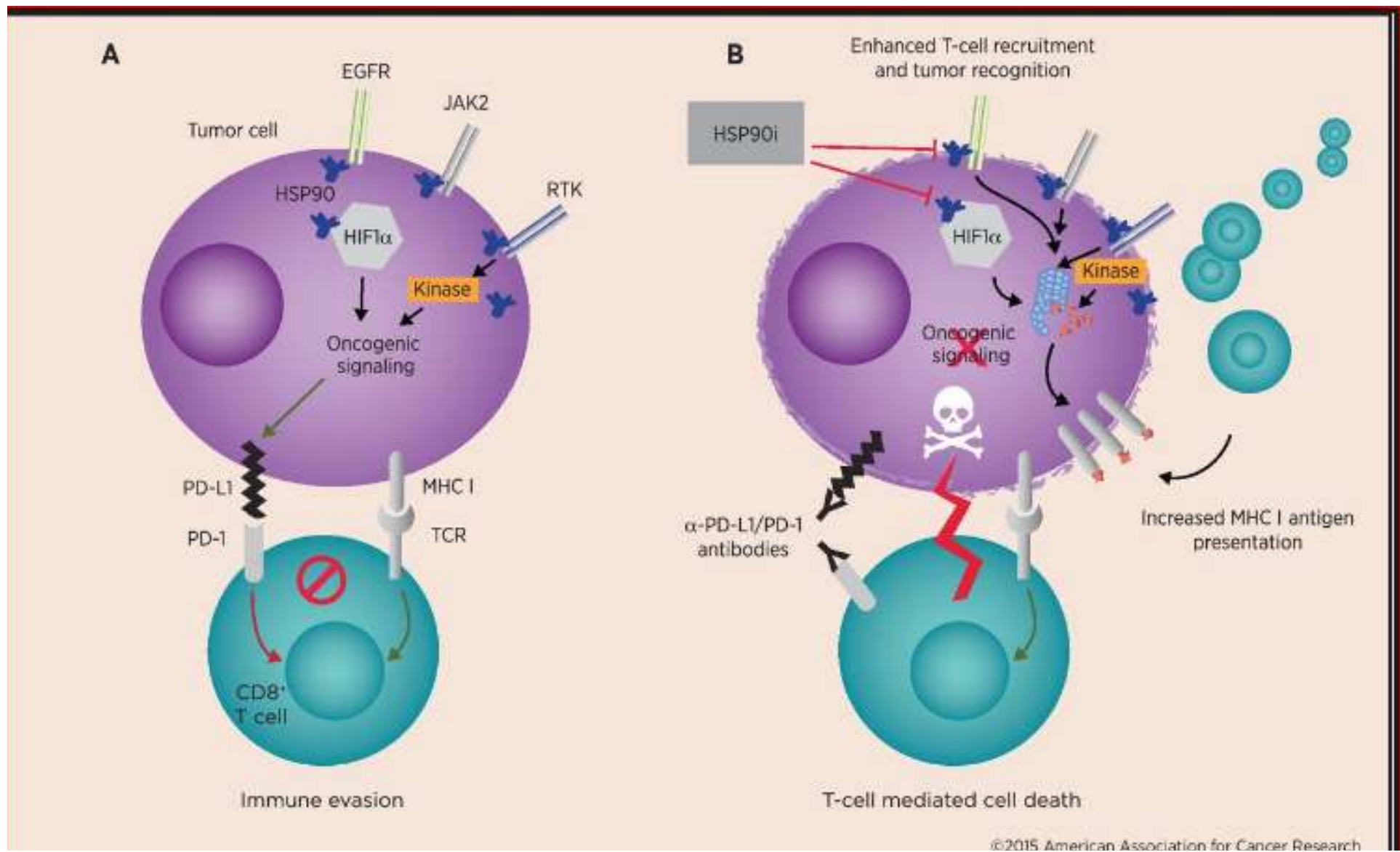
Ipilimumab Blocks Negative Signaling From CTLA-4

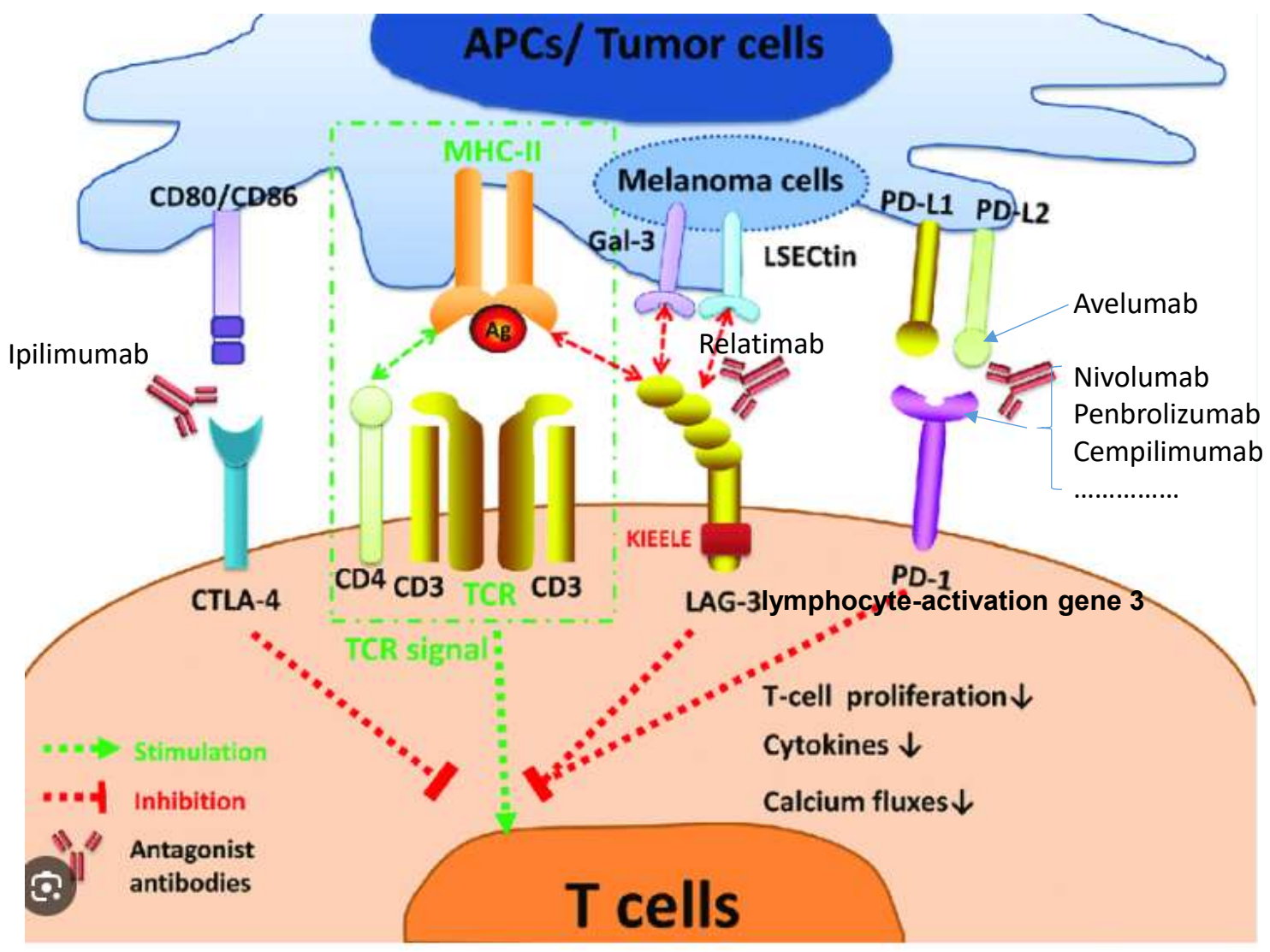
Co-stimulation via CD28: CTLA-4 blocks co-stimulation. Ipilimumab blocks CTLA-4.



"Insert applicable Class information here."

PD-1, programmed cell death Protein 1, PD-L1 programmed cell death ligant 1,



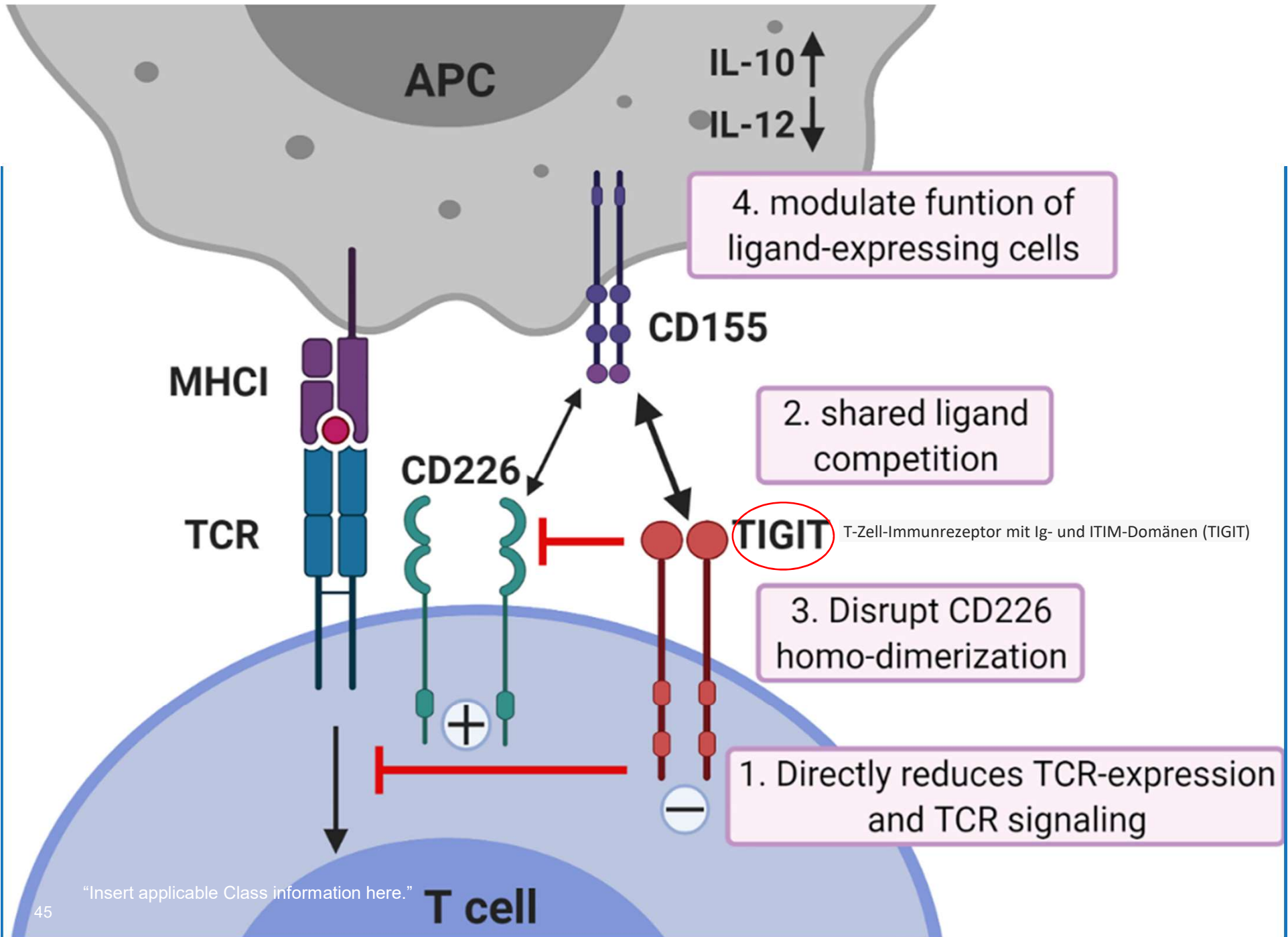


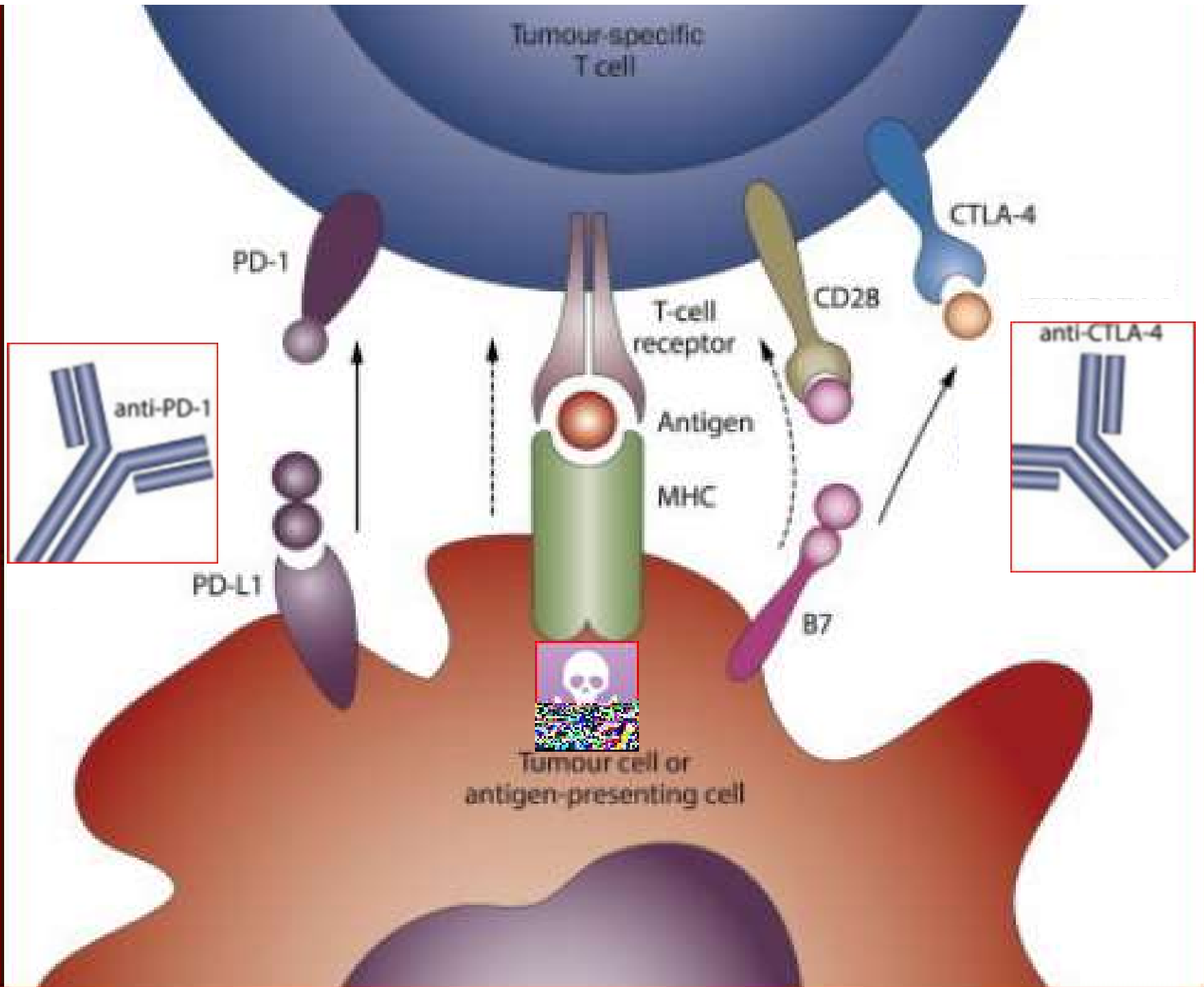
Checkpoint-Inhibitoren

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

Relatimab
Vibostolimab

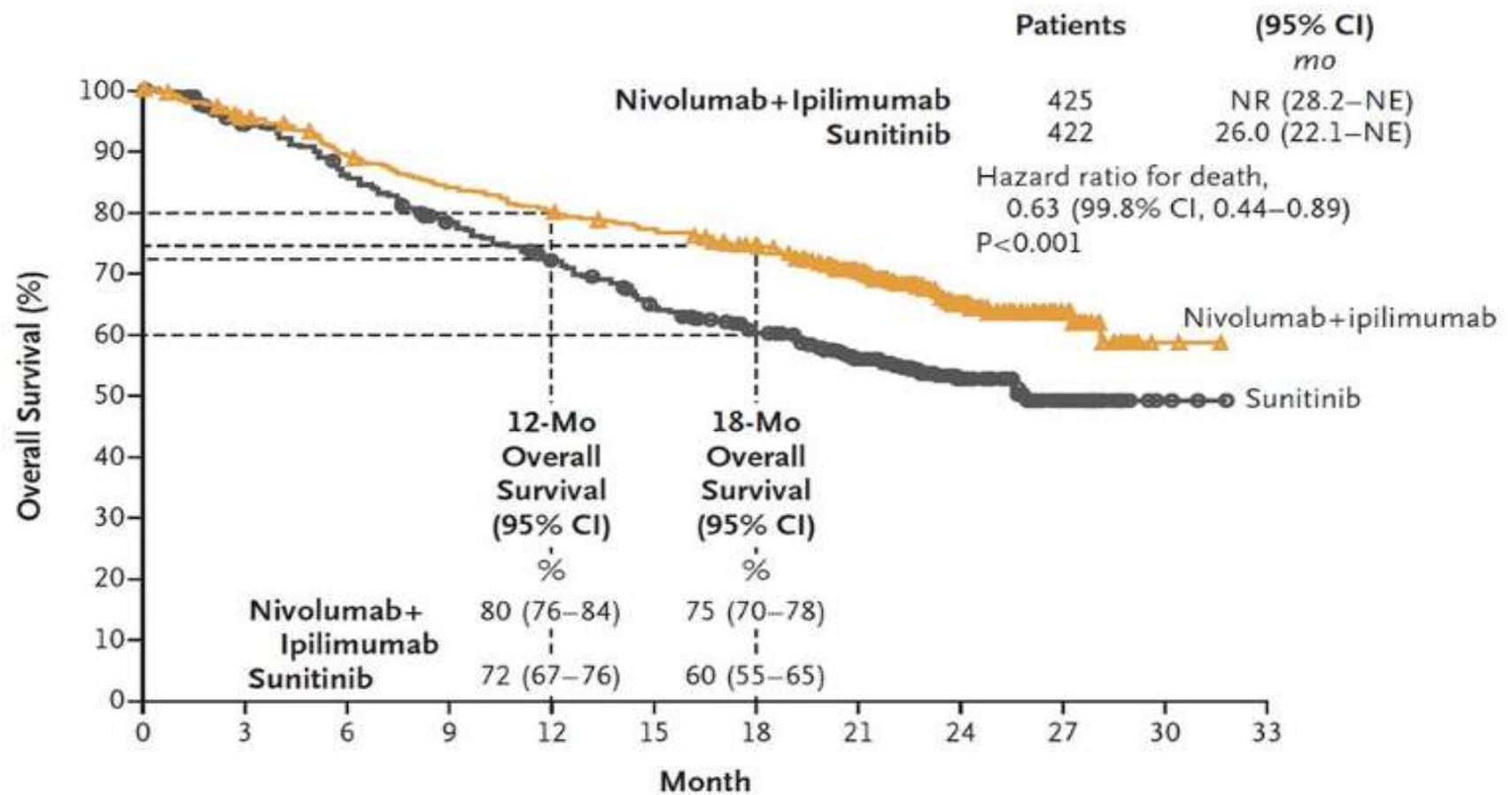
LAG-3
TIGIT





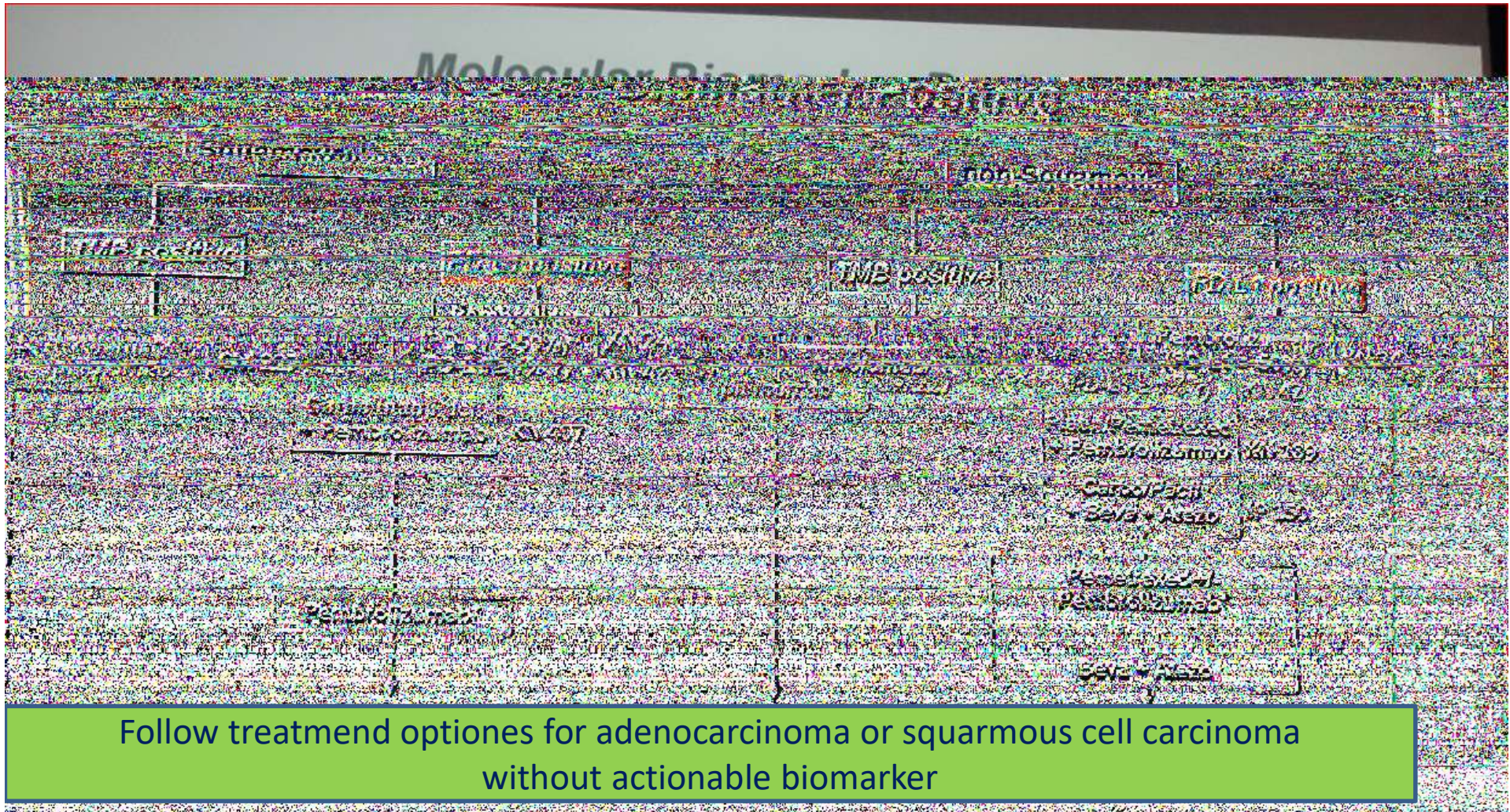
Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma

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*



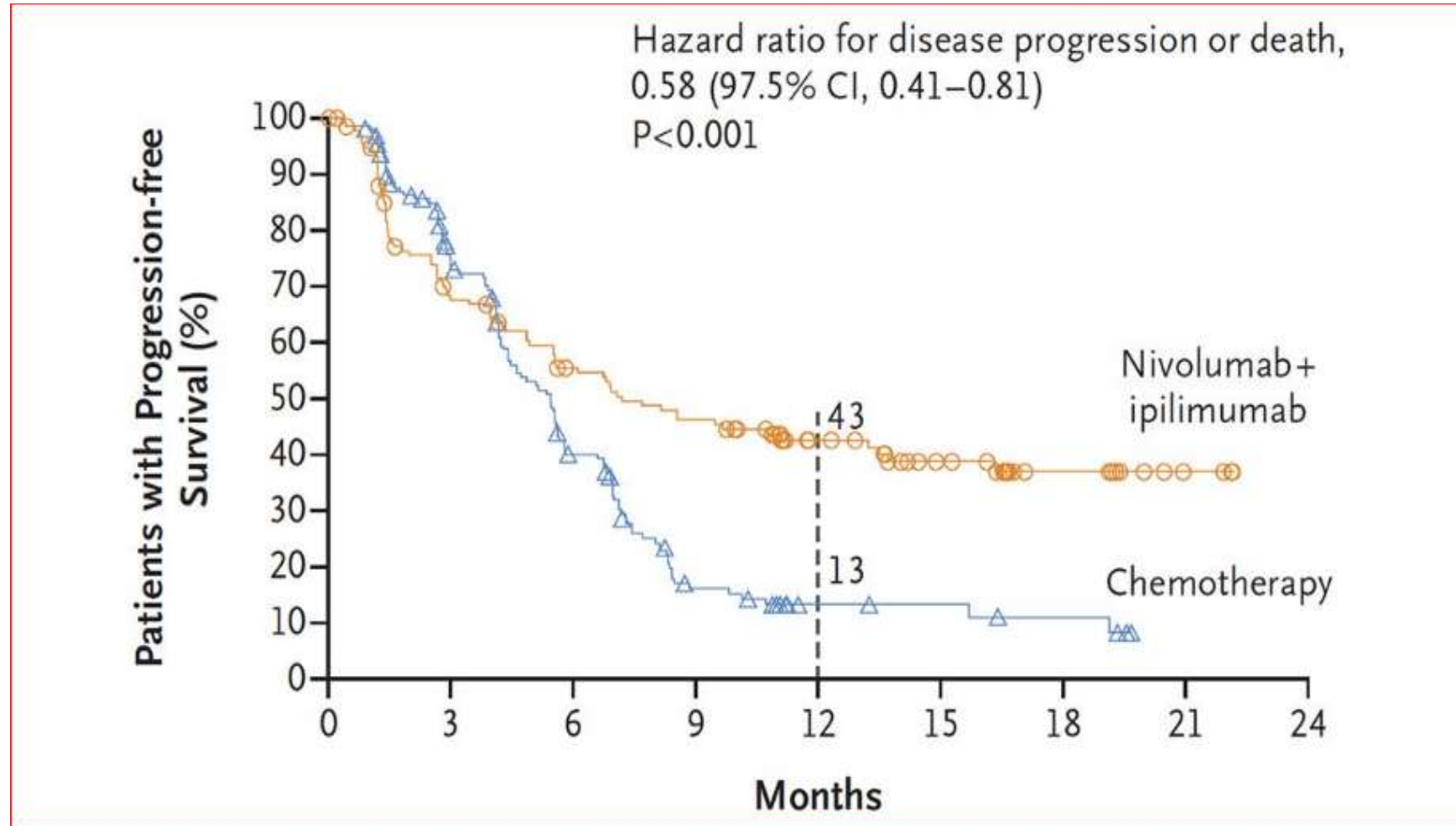
“NEJM 2018; 378:1277-1290

NSCLC



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

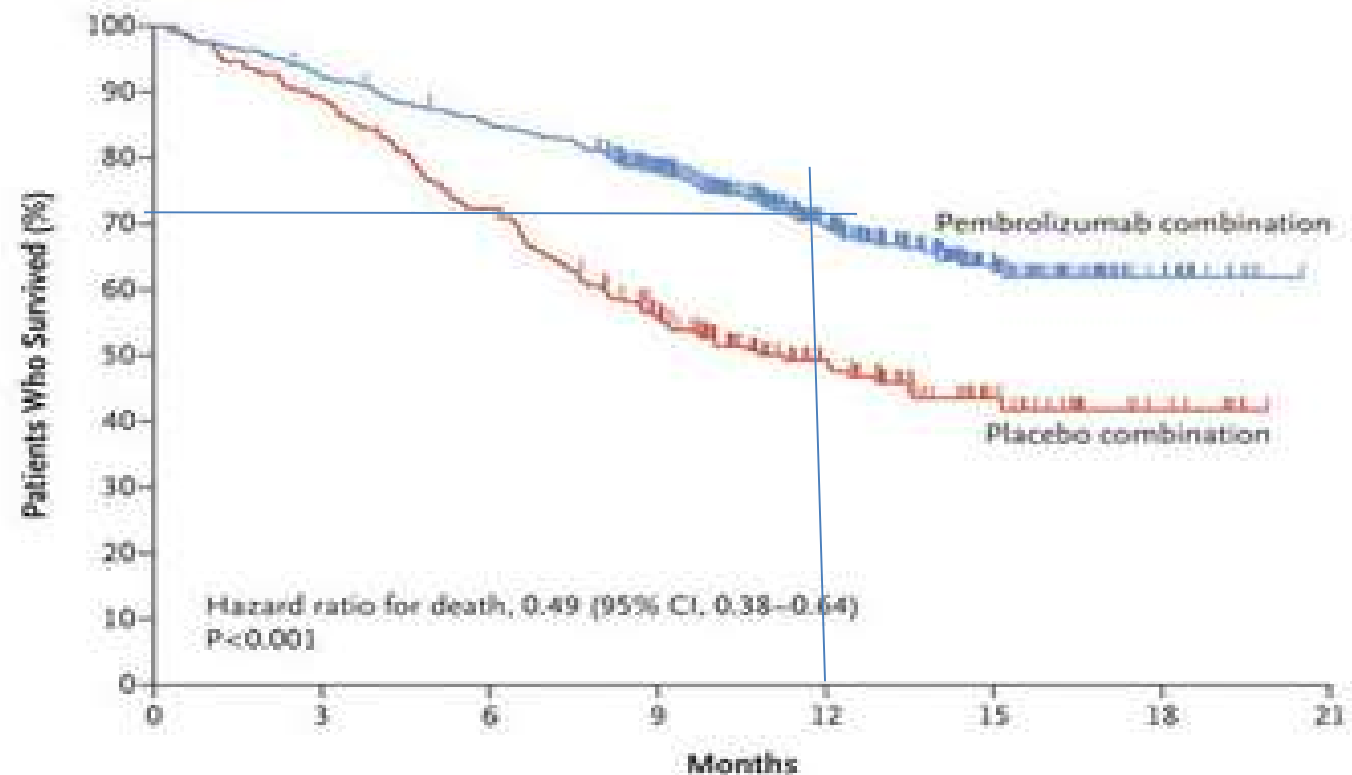
Matthew D. Hellmann, M.D., Tudor-Eliade Ciuleanu, M.D., Adam Pluzanski, M.D., Jong Seok Lee, M.D., Gregory A. Otterson, M.D., Clarisse Audigier-Valette, M.D., Elisa Minenza, M.D., Helena Linardou, M.D., Sjaak Burgers, M.D., Pamela Salman, M.D., Hossein Borghaei, D.O., Suresh S. Ramalingam, M.D., *et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

A Overall Survival



No. at Risk

Pembrolizumab combination	410	377	347	278	163	71	18	0
Placebo combination	206	183	149	104	59	25	8	0

Indikationen für Pembrolizumab (Keytruda)

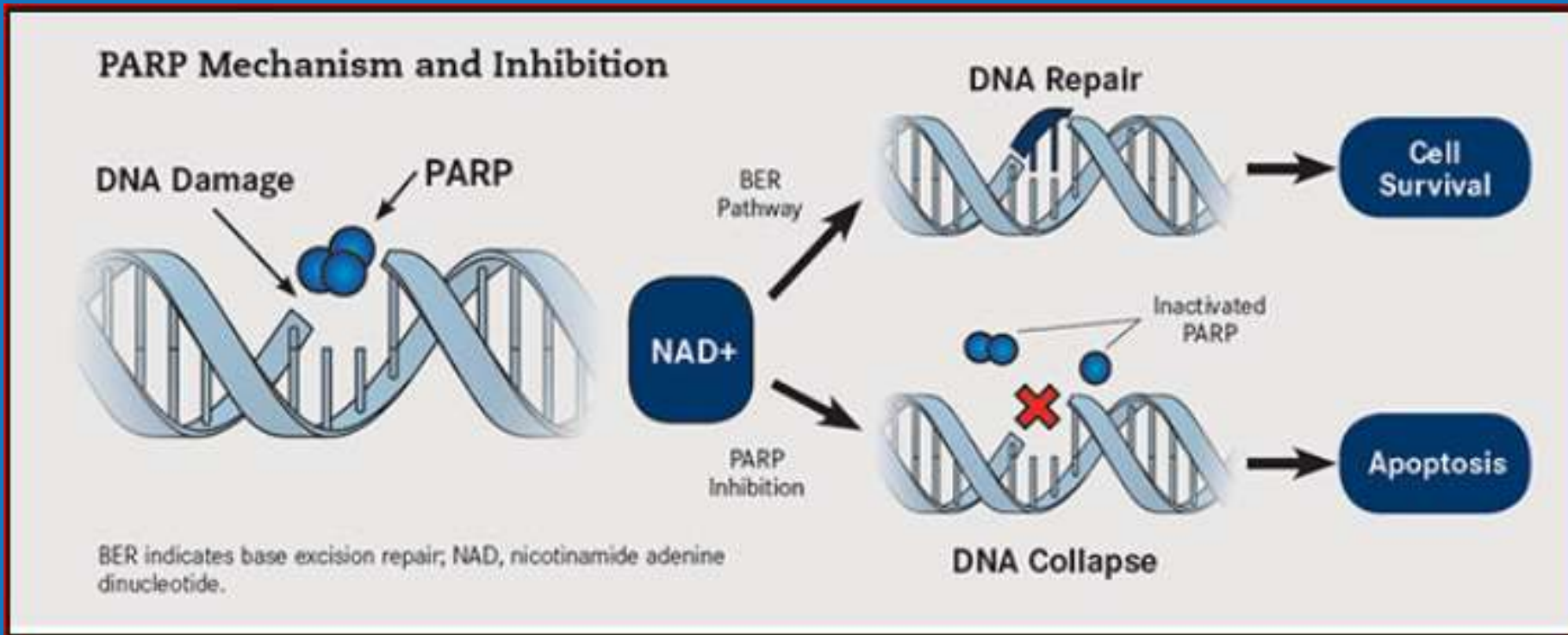
- *Melanom*
- *Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung carcinoma, NSCLC)*
- *Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)*
- *Urothelkarzinom*
- *Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region*
- *Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)*
- *Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)*
- *Ösophaguskarzinom*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

Medikamentöse Tumorthherapie

PARP Inhibitoren

PARP Inhibioren

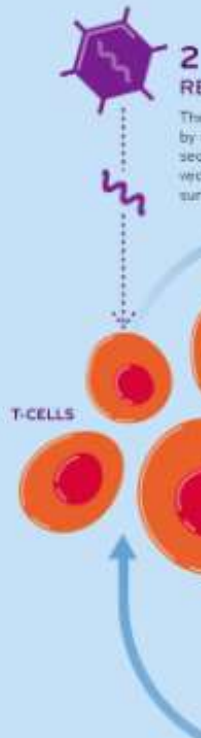
Poly(ADP-Ribose)-Polymerase - Inhibitoer





Car-t-zell
Therapie

Chimäre Antigenrezeptor-T-Zell Therapie



2 REPROGRAMMING

The
by
sec
we
sur

CAR
T-CELL

3 CAR T-CELL

4 EXPANSION

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



1 LEUKAPHERESIS

Blood is drawn from a patient and T-cells are separated out in a process known as 'leukapheresis'. The rest of the blood is returned to the body.

MONITORING

After treatment, the patient is monitored to make sure any side effects are managed appropriately.

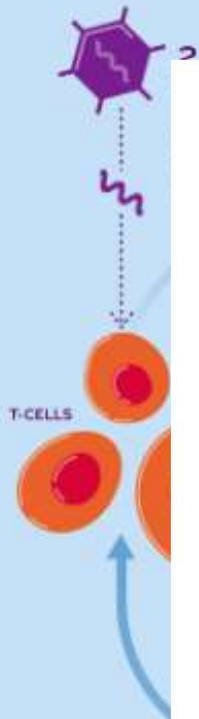
ADMINISTRATION

CAR T-cells are infused back into the patient.

Chimäre Antigenrezeptor-T-Zell Therapie

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

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



1 LEUKAPHERESIS
Blood is drawn from a patient and T-cells are separated out in a process known as 'leukapheresis'. The rest of the blood is returned to the body.

7 MONITORING
After treatment, the patient is monitored to make sure any side effects are managed appropriately.

6 ADMINISTRATION
CAR T-cells are infused back into the patient.

5 TIONING
CAR T-cells are patient undergoes chemotherapy.



Bizpezifische
AK

bispezifische Antikörper

