

Krebs im Jahr 2020

09. September 2020

Miklos Pless
Tumorzentrum
Winterthur

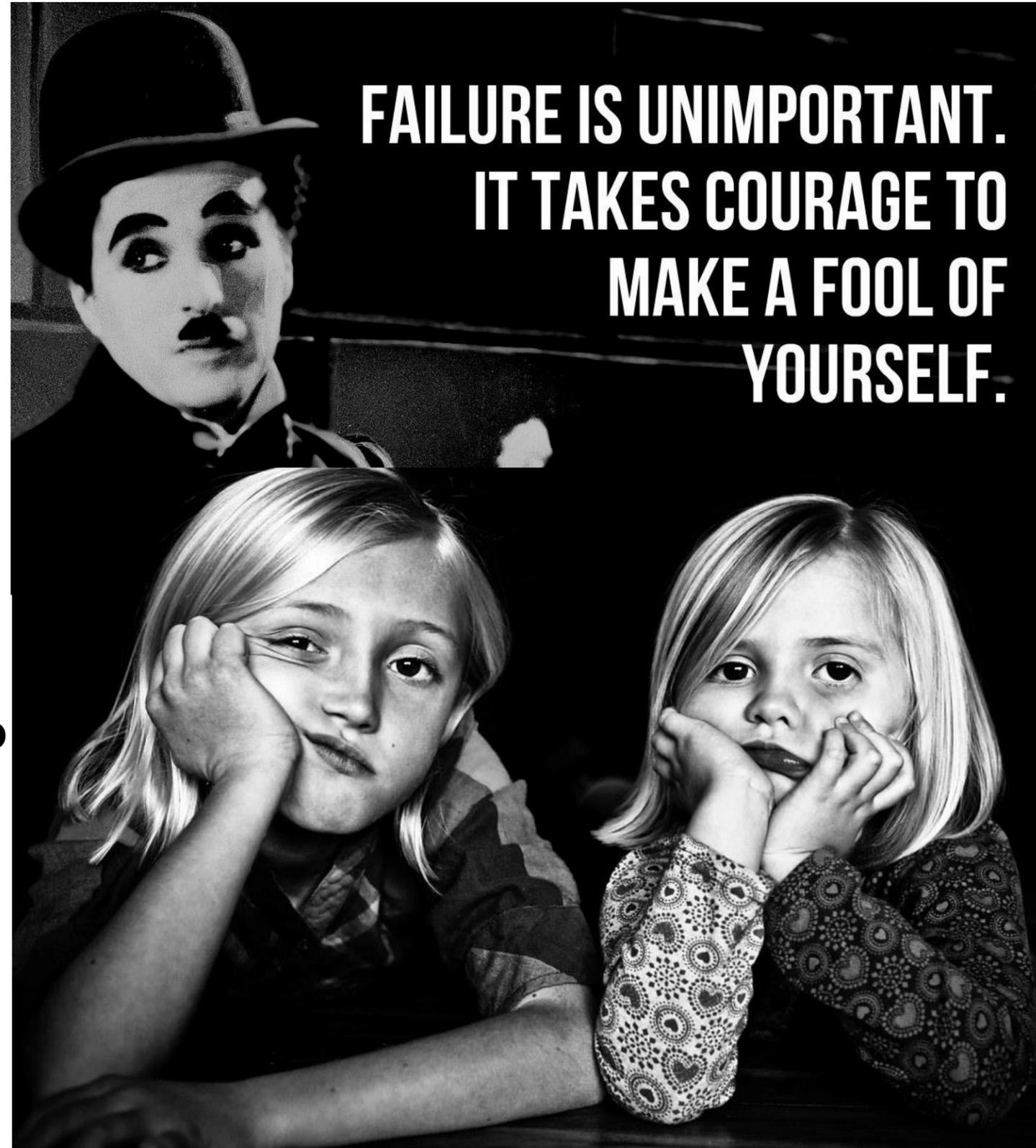


KSW

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Conflict of interest

- Keine
- Aber was soll ich erzählen?
- Über Ernährung (und Krebs)?
- Über Krebs (und Ernährung)?



Worum geht's eigentlich?



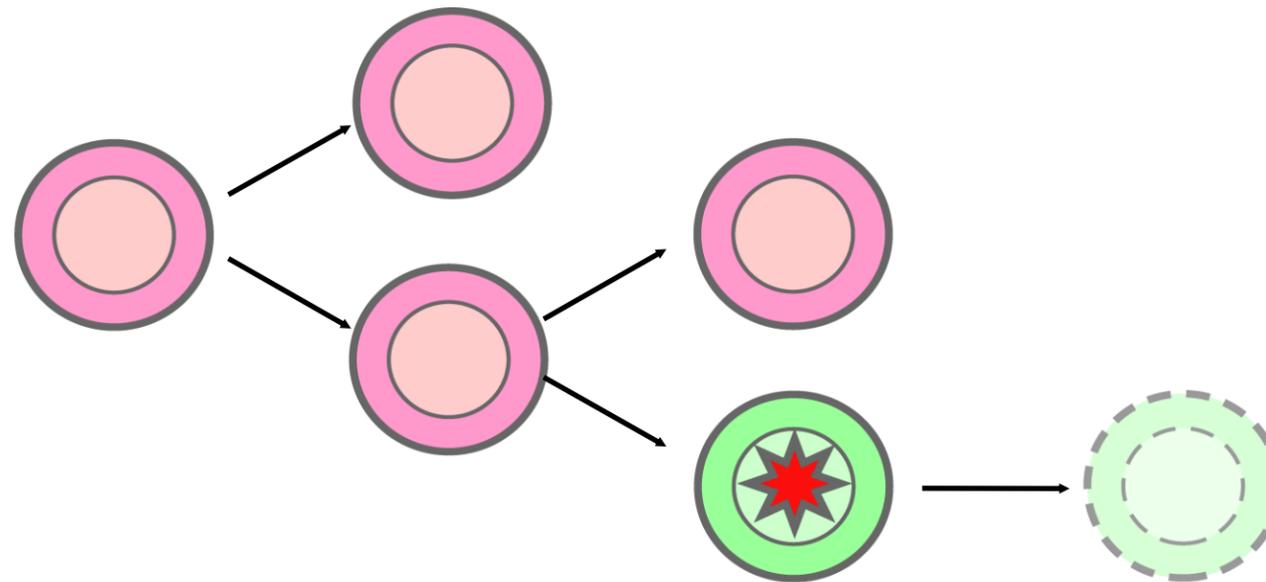
Krebs! Was ist das?

- Traditionell
 - Beschreibung eines klinisch klaren Krankheitsbildes
 - Wachstum von Tumoren am ganzen Körper, "**Wasting**", Tod



Verlust der normalen Wachstumskontrolle

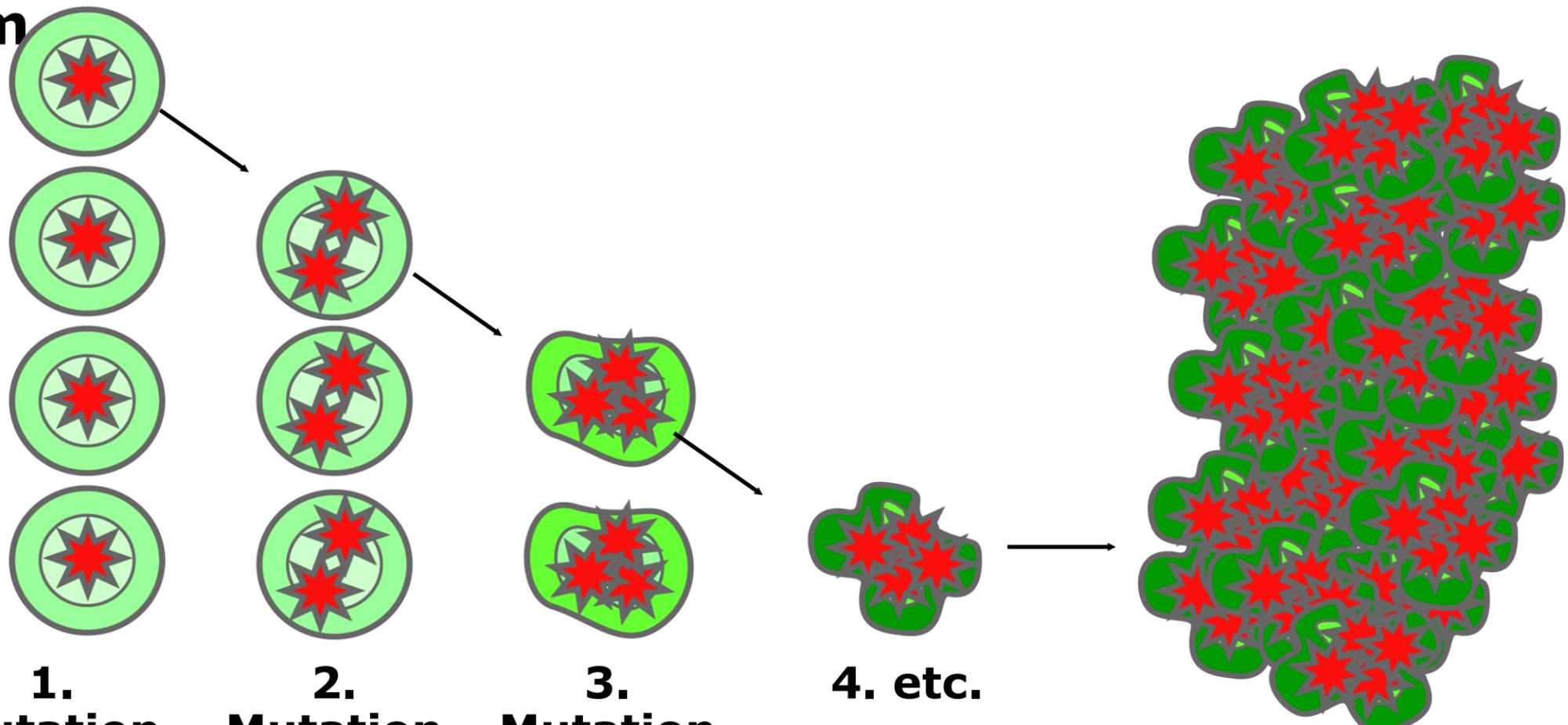
Normale Zellteilung



Zelltod oder Apoptose

**Zellschaden
Keine Reparatur**

Krebswachstum



**1.
Mutation**

**2.
Mutation**

**3.
Mutation**

4. etc.

Unkontrolliertes Wachstum

Klinische und pathologische Definition

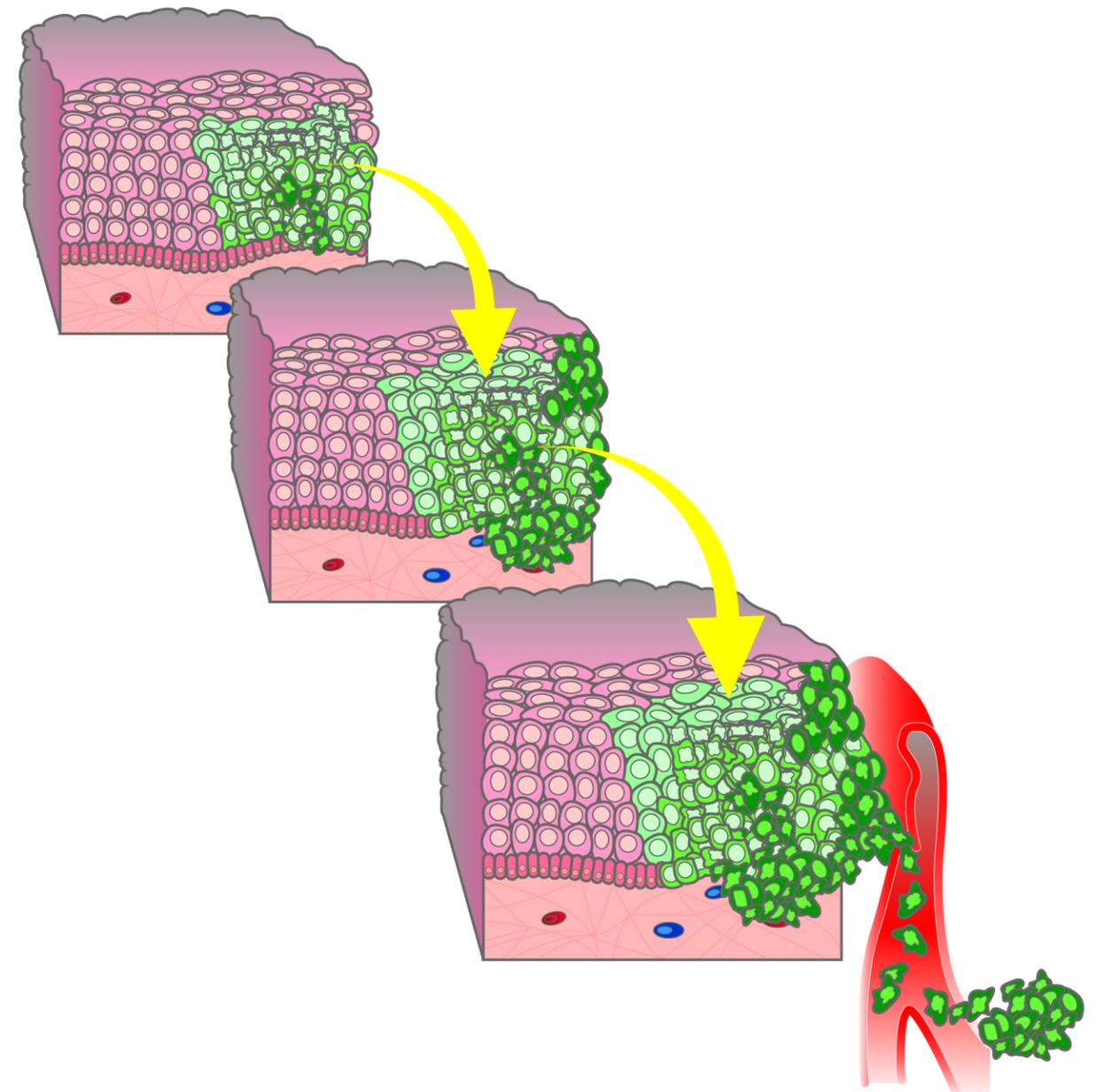
Bösartige Tumore

1. Wachsen
2. Wachsen
3. Setzen

Infiltrativ

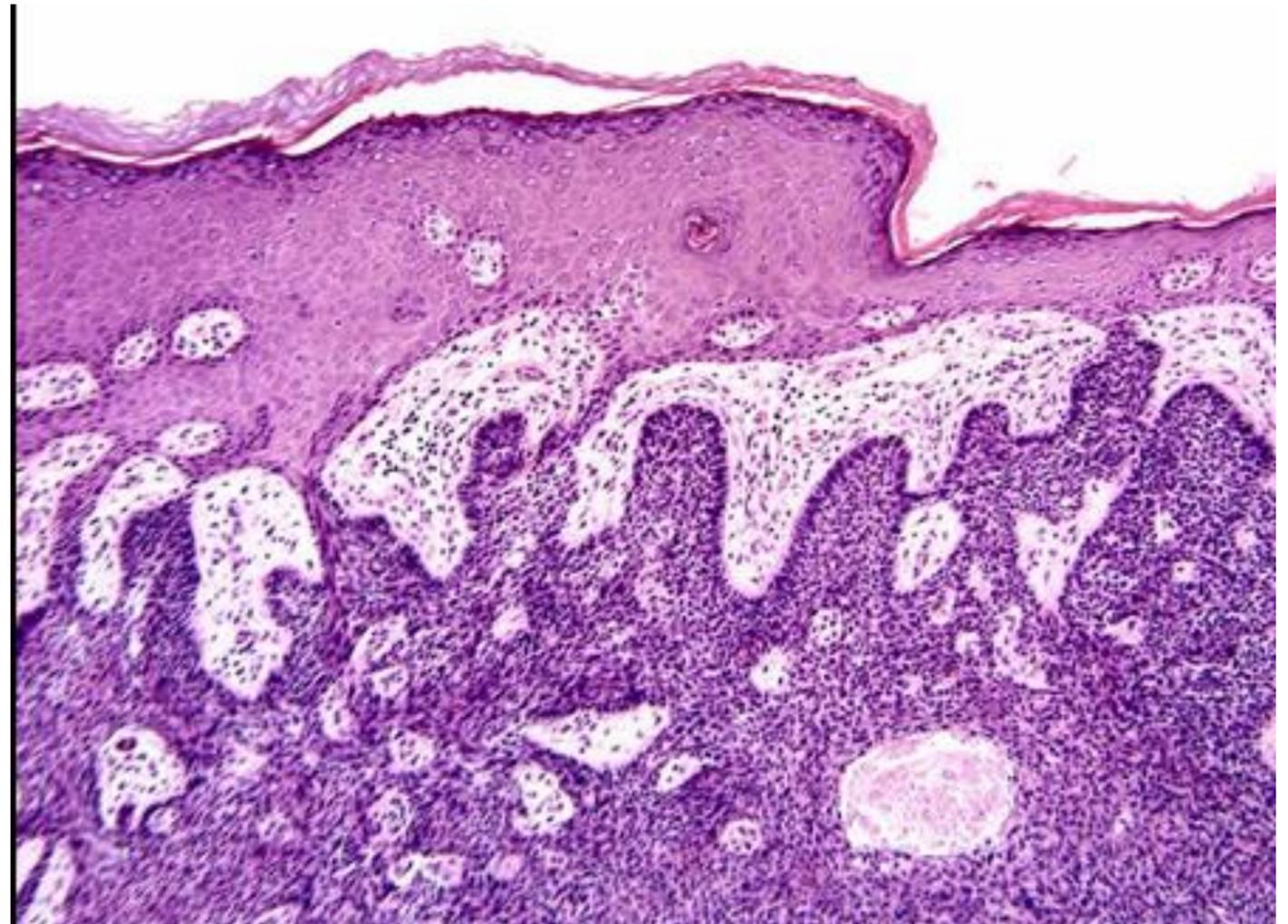
Destruktiv

Metastasen



Invasion

- Eindringen in gesunde Gewebe
- Missachten der Gewebegrenzen



Destruktion

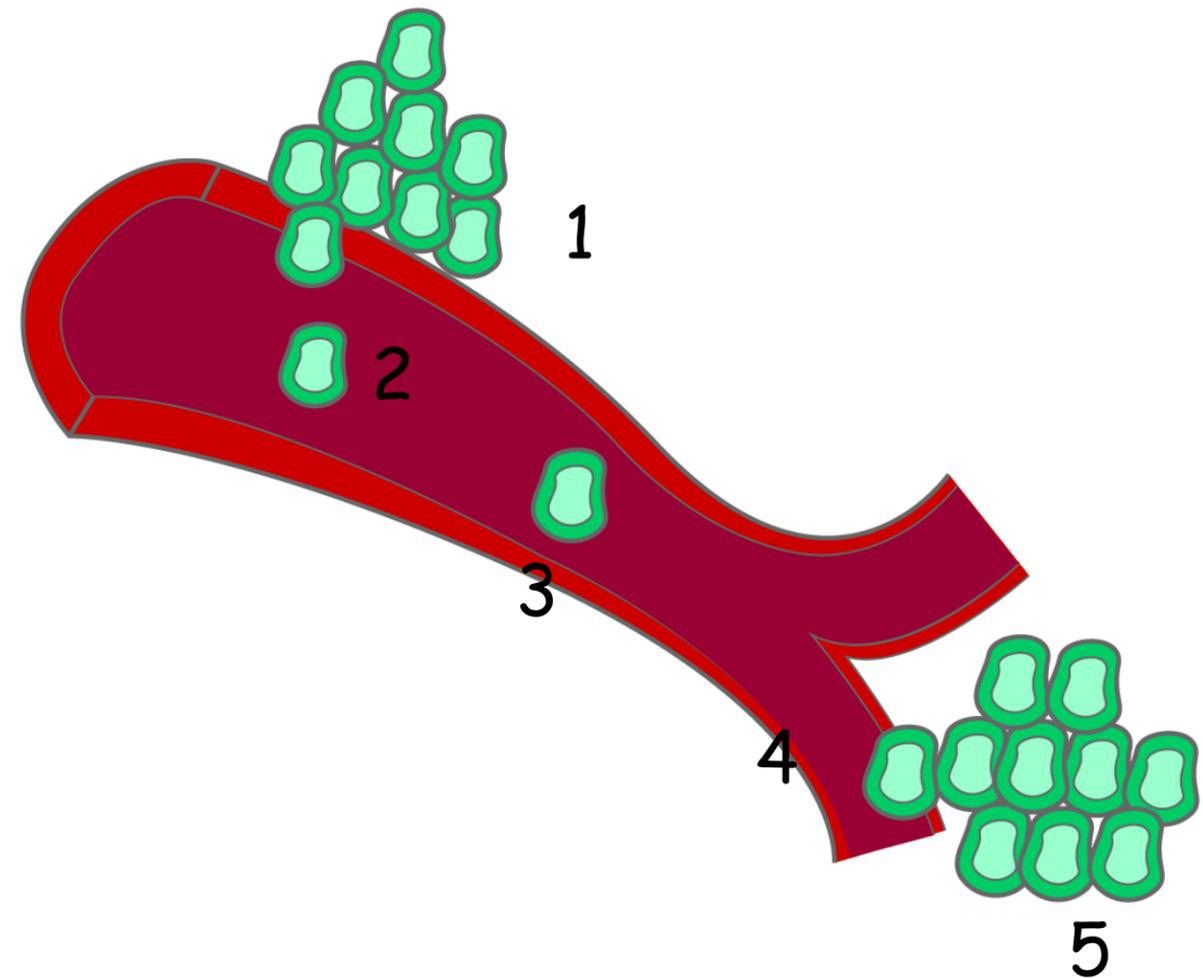
- Zerstörung der normalen Gewebe
- Verlust der normalen Organfunktionen



Metastasen

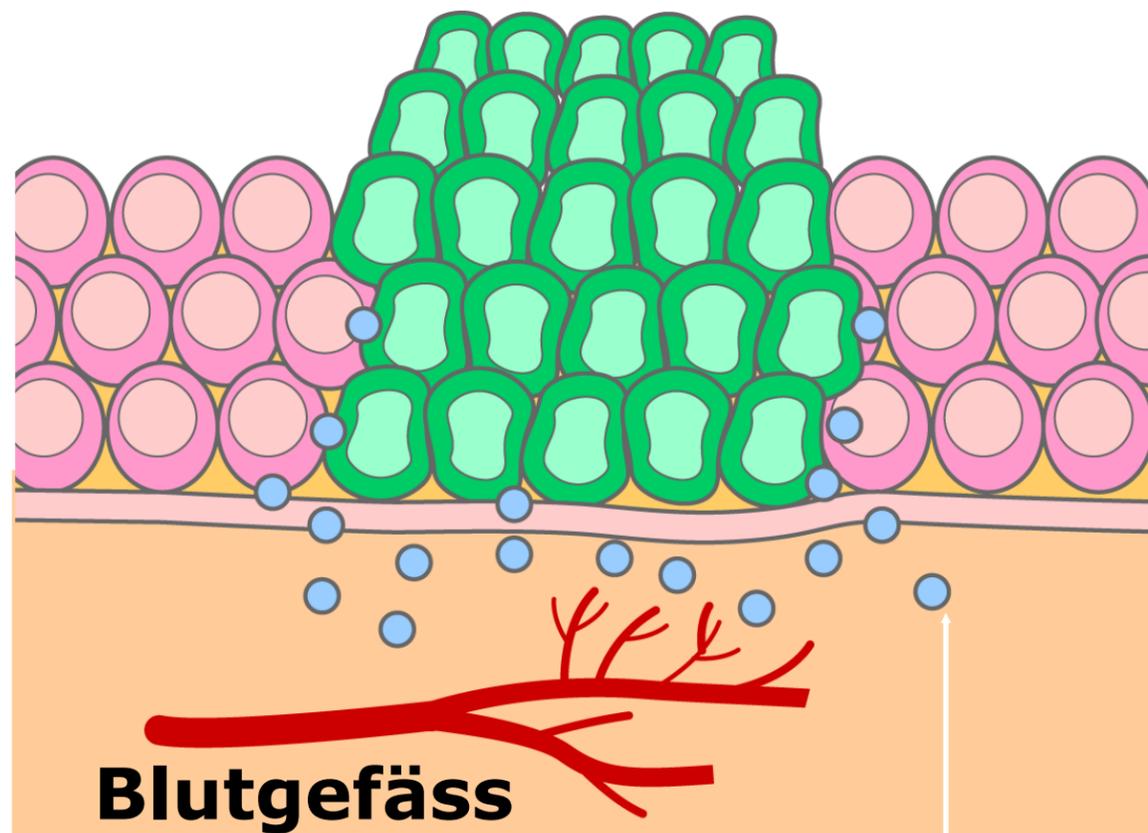
Komplexer Prozess!

1. Invasion eines Blutgefäßes
2. Lösen aus dem Gewebeverband
3. Entgehen der Vernichtung in der Blutbahn
4. Invasion durch Gefäßwand in ein neues Organ/Gewebe
5. Wachstum
6. ...und....



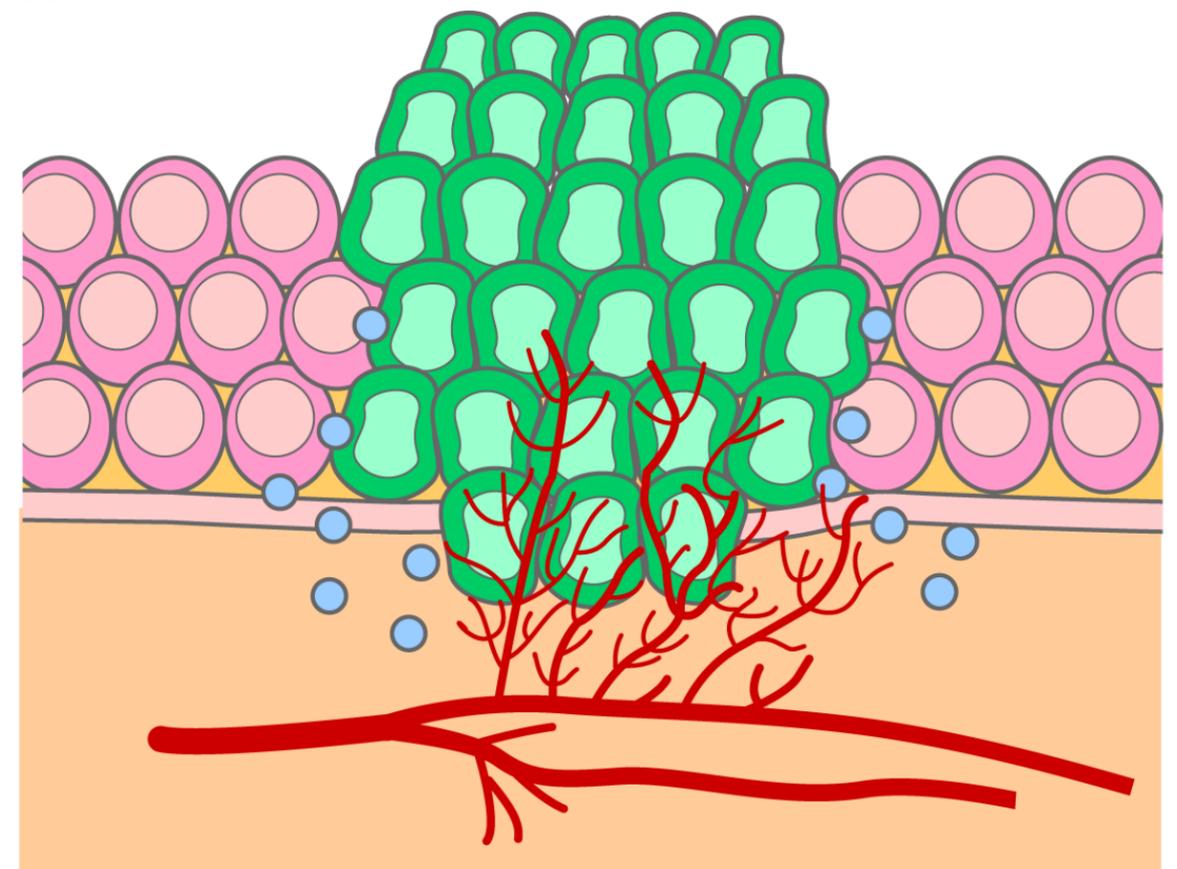
...Angiogenese

Kleiner Tumor, lokal



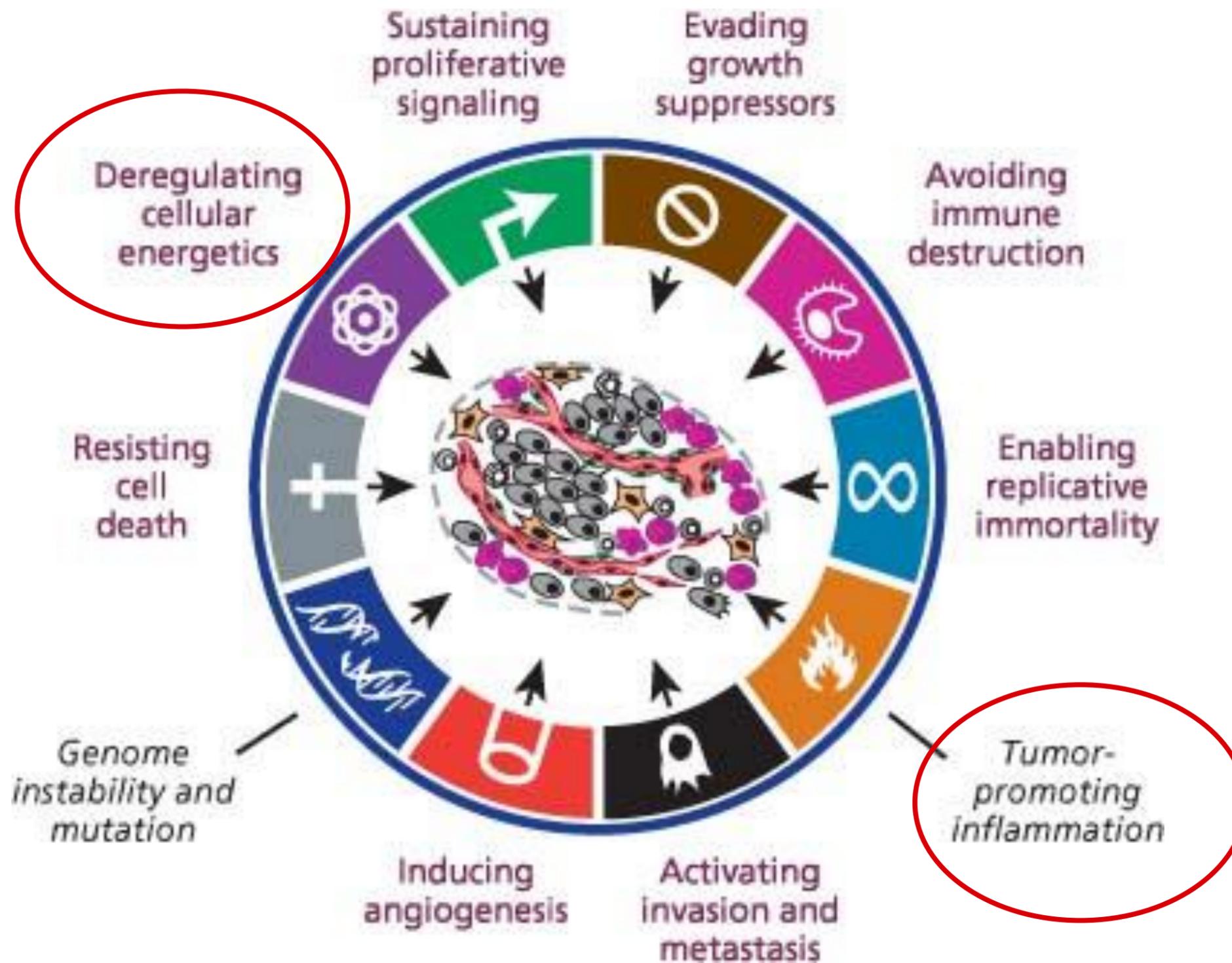
Angiogenesis

Tumor mit Wachstumspotential

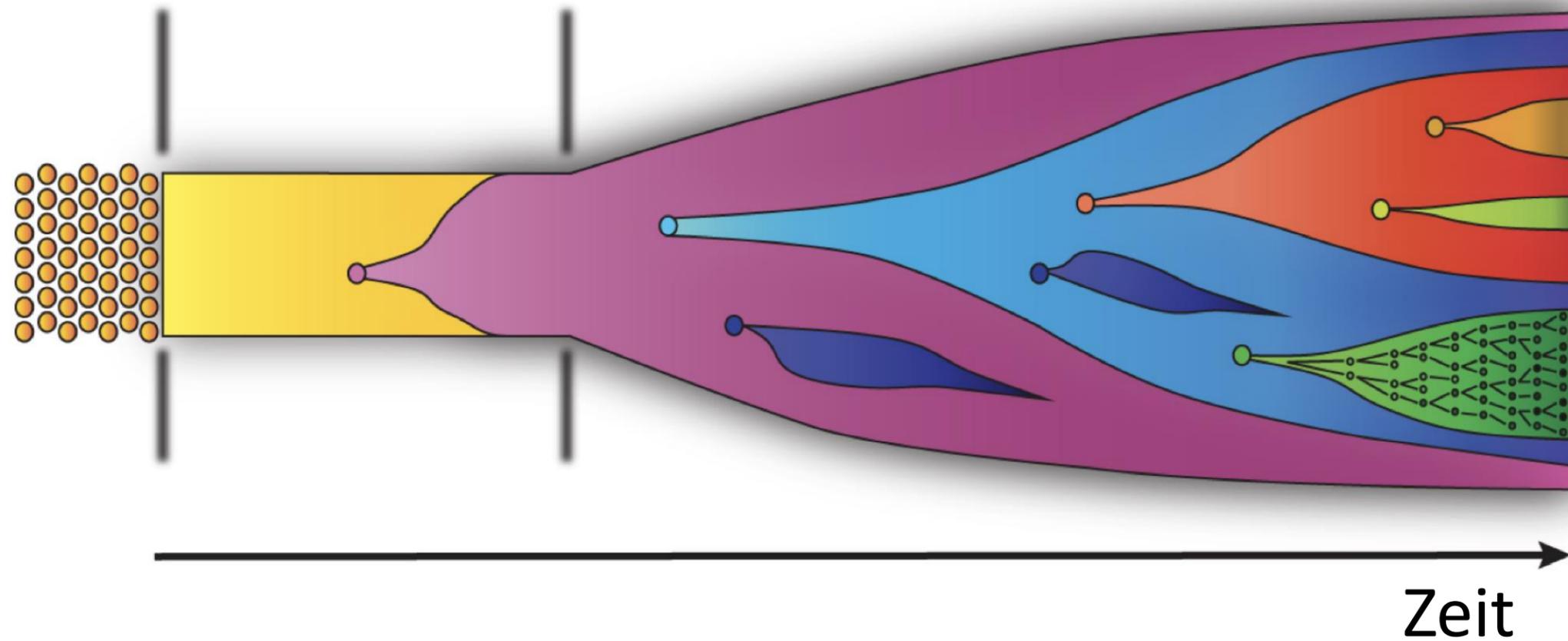


Signalstoffe

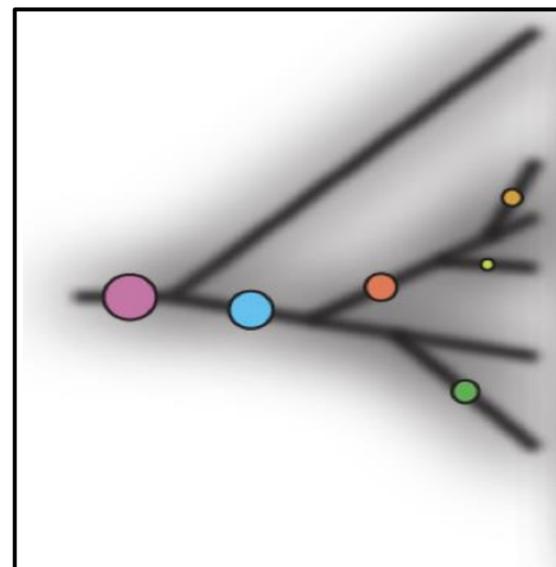
Die neue Definition „10 hallmarks of cancer“



Die Evolution eines Tumors



Stammbaum der
Tumorzellen

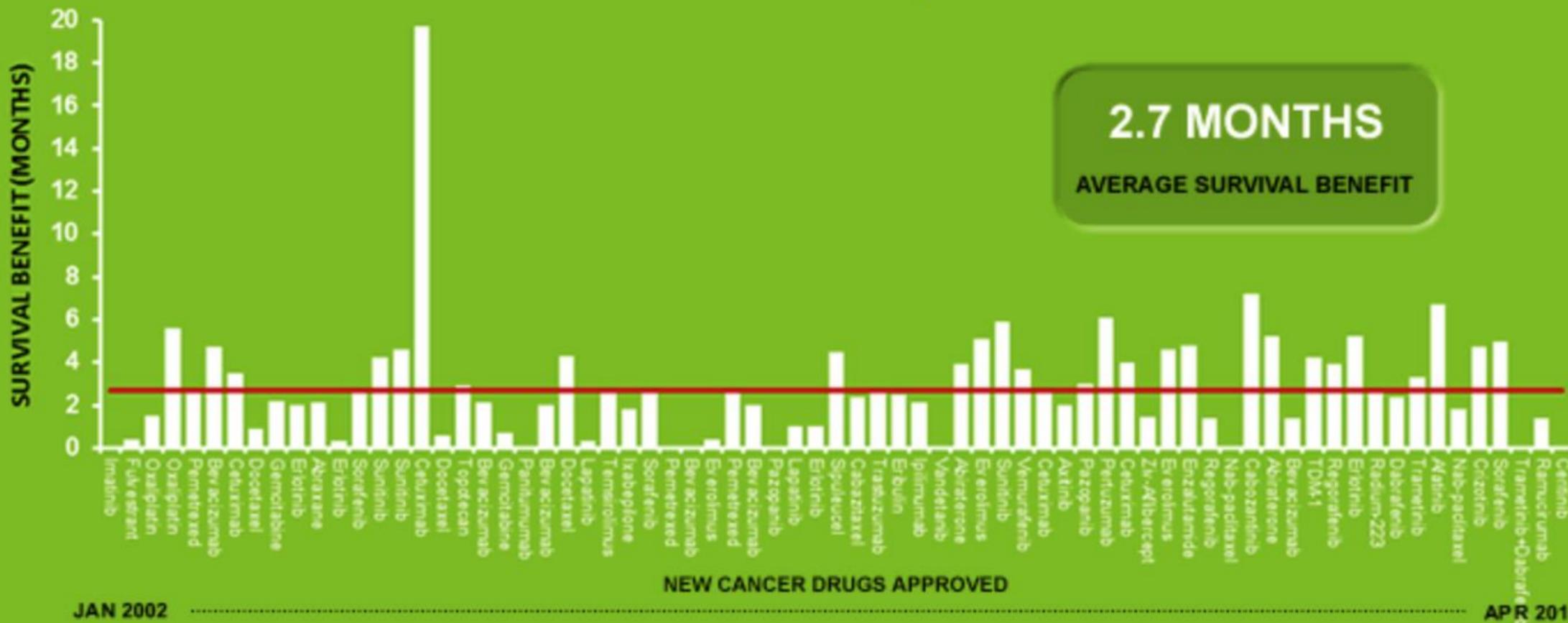


1971-2001 „War on Cancer“ Sehr viel Geld!

Bescheidene Resultate!

NTY
bucks for cancer R&D
(like the Pentagon).
Institute
ILLION

Survival Benefit of New Cancer Drugs for Solid Tumours



l cancer
ding:
4.4
LION

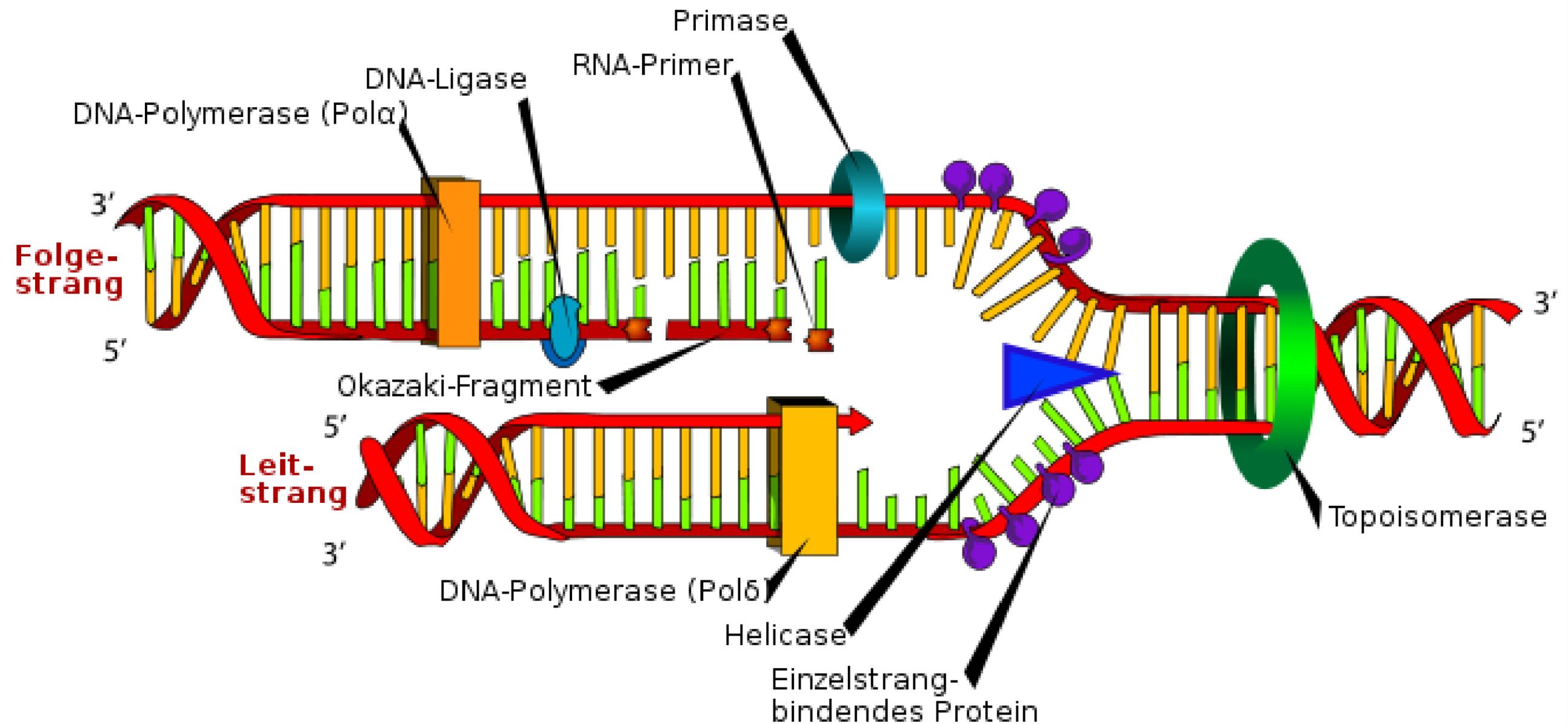
SOURCE: The JAMA Network

DYING FOR A CURE

dollar crusade.

FORTUNE CHART / SOURCES: Totals derive from data for the most recent year available. Other federal funding includes cancer spending by NIH (except NCI) and the VA (excluding treatment), CDC, and Pentagon. Data on charities and cancer centers are from federal tax forms; state figures are not included. Pharma total is from Tufts Center for the Study of Drug Development and Fortune estimates.

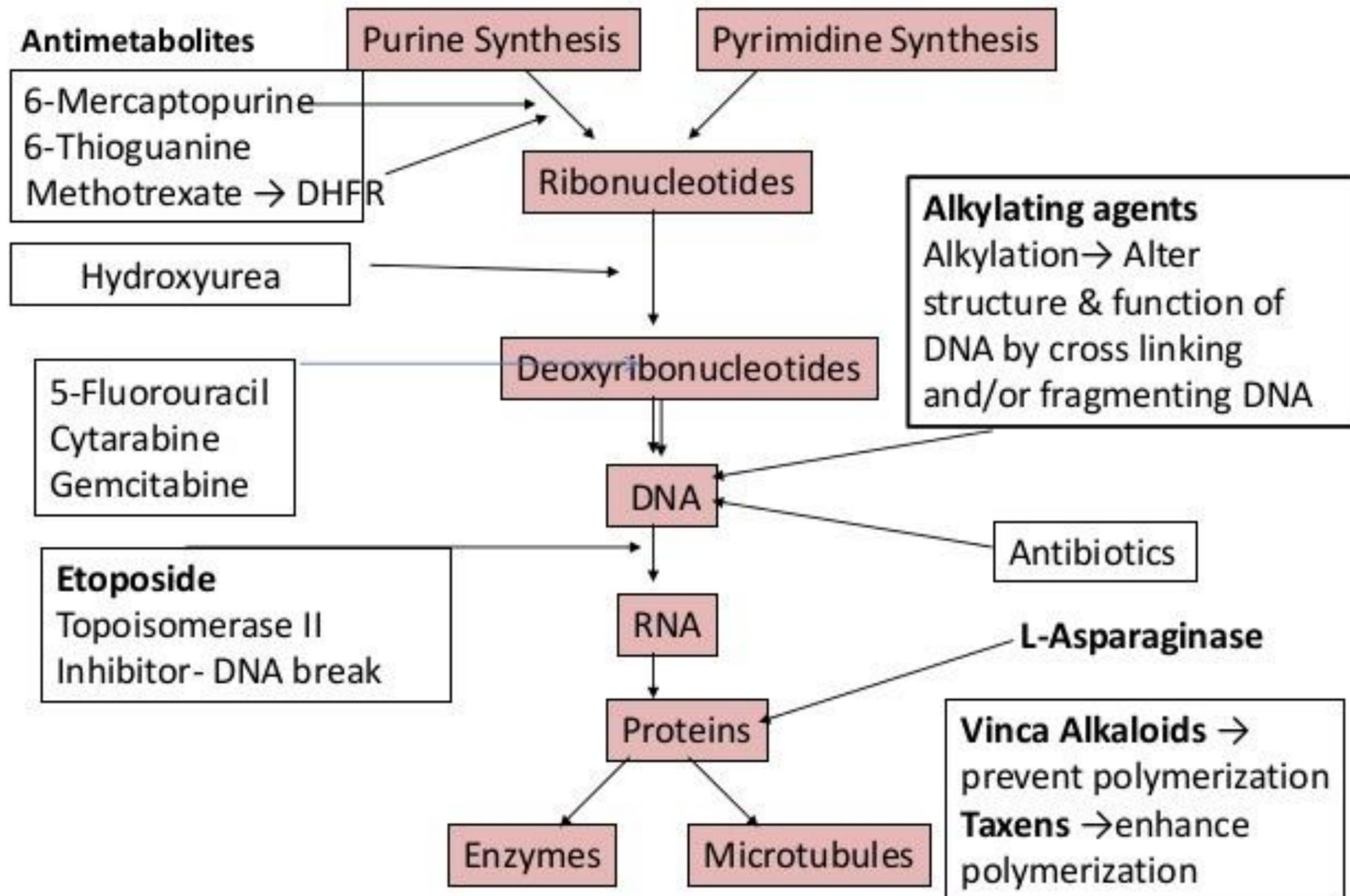
Zellvermehrung als Target Chemotherapie



Traditionelle Antwort bis 2005

Chemotherapie: für jeden Schritt der Mitose

MOA of some anticancer drugs



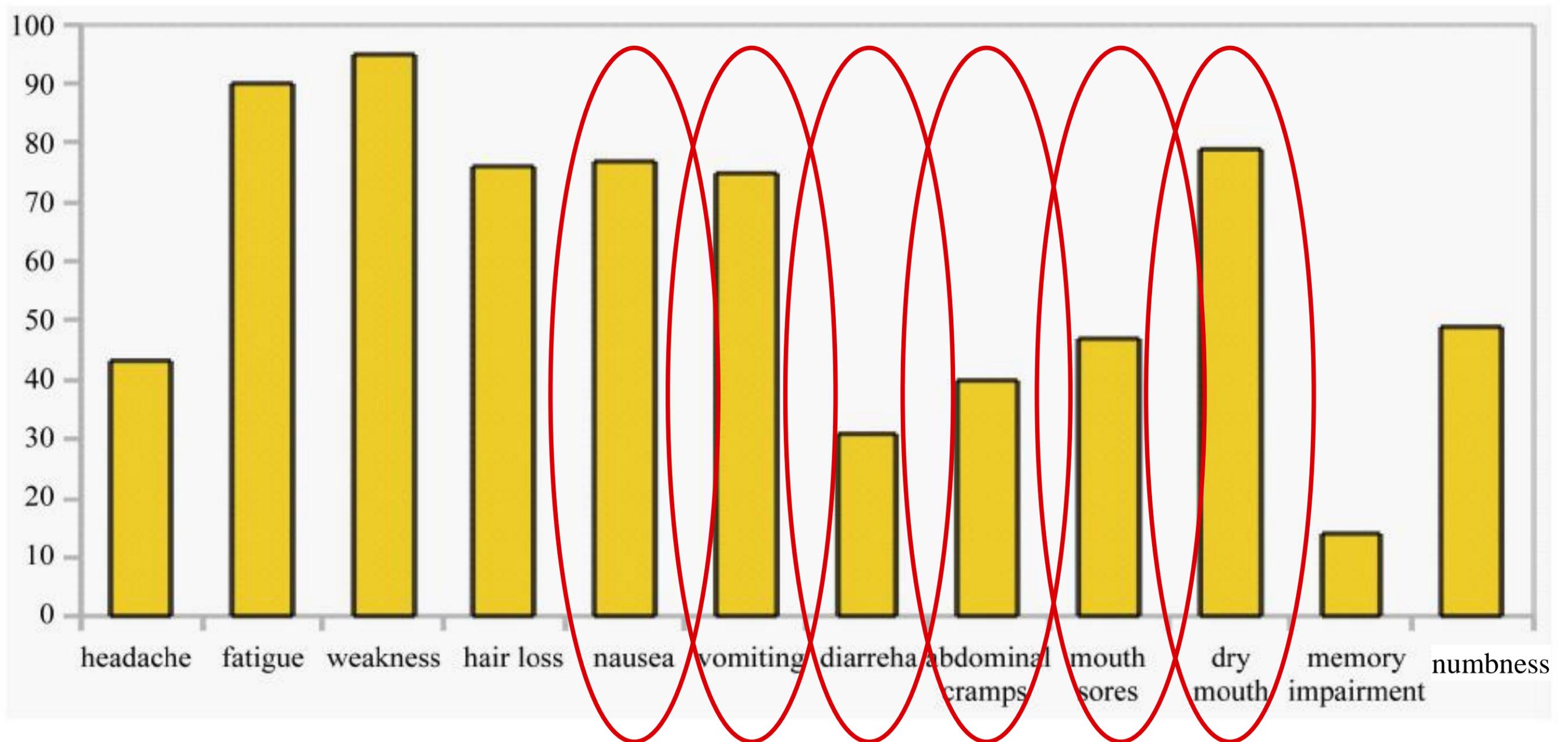
Zytostatika (Chemotherapie)

- Hemmen Zellteilung!
- Gesunde Zellen weniger empfindlich **Wirkung**
- Rasch wachsende Zellen empfindlich **Nebenwirkung**

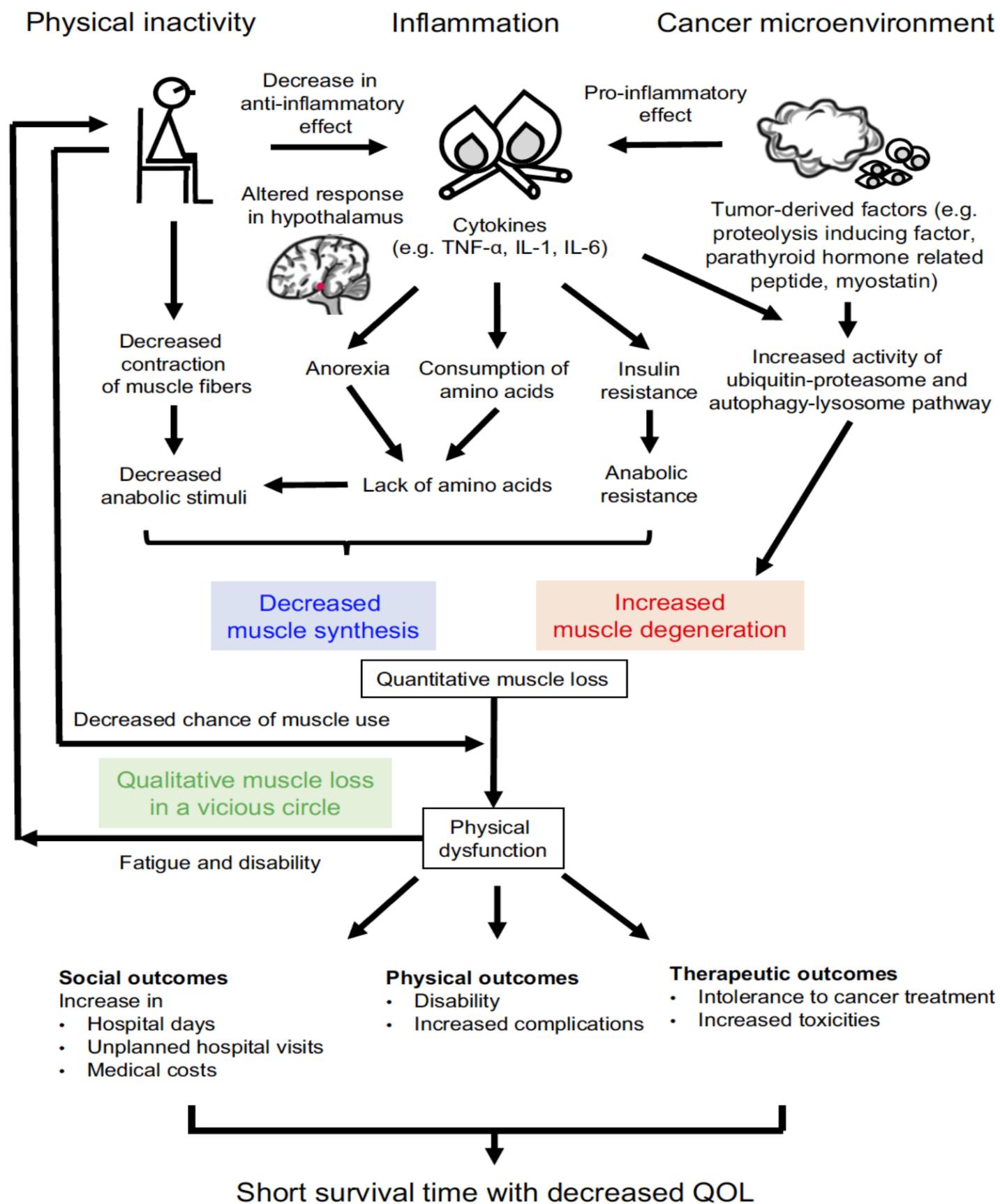
Fehlende Spezifität Nebenwirkungen!

1. Übelkeit/(Erbrechen)
2. Müdigkeit
3. Schleimhautreizung/Durchfälle
4. Haarausfall (nicht alle Medikamente)
5. Knochenmarks- Suppression (fast alle)

Nebenwirkungen der Chemotherapie



Das Resultat



Kombination Tumor und Chemotherapie „Schlecht“

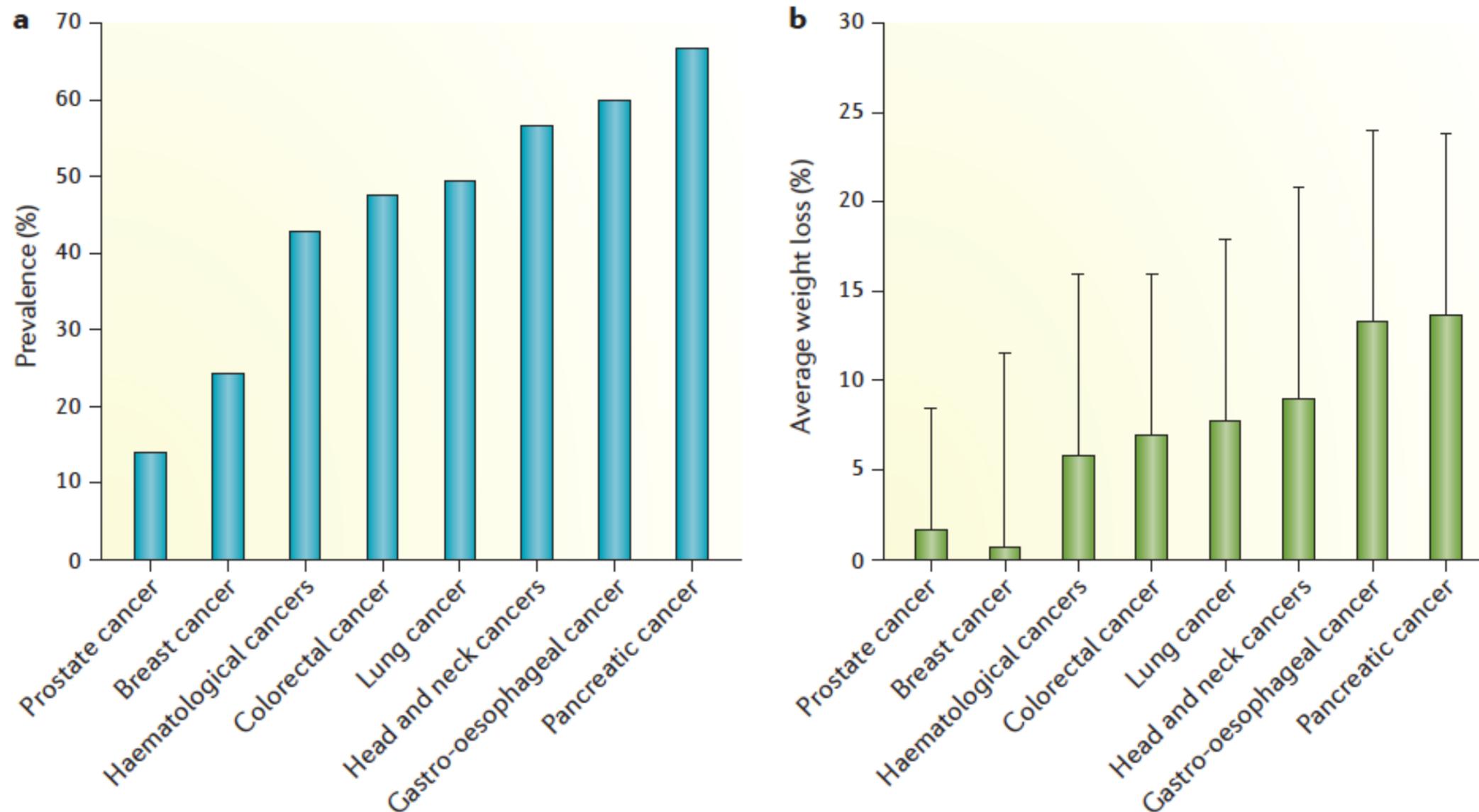


Figure 1 | **Cancer cachexia by tumour site.** The prevalence of cachexia (defined as >5% weight loss in the previous 6 months) by cancer site (part **a**) and the average percentage of weight loss and its variation (error bars) by cancer site (part **b**) are shown. Data from REFS 14,17.

Herausforderungen für Ernährungstherapie

- **Krebs als physische/physiologische Barriere zur Nahrungsaufnahme: Interventionen erfolgreich**
 - Ösophagus
 - HNO
 - Magen
 - Pankreas
- **Krebs als systemischer Kachexie-Induktor: Interventionen schwieriger**
 - Der Rest
- Ohne wirksame Tumorthherapie keine nachhaltige Wirkung
- Wirksame Tumorthherapie hat NW
- ERB zu früh: keine zusätzliche Wirkung
- ERB zu spät: keine Wirkung mehr
- Inappetenz -> QoL -> Psychosozialer Stress

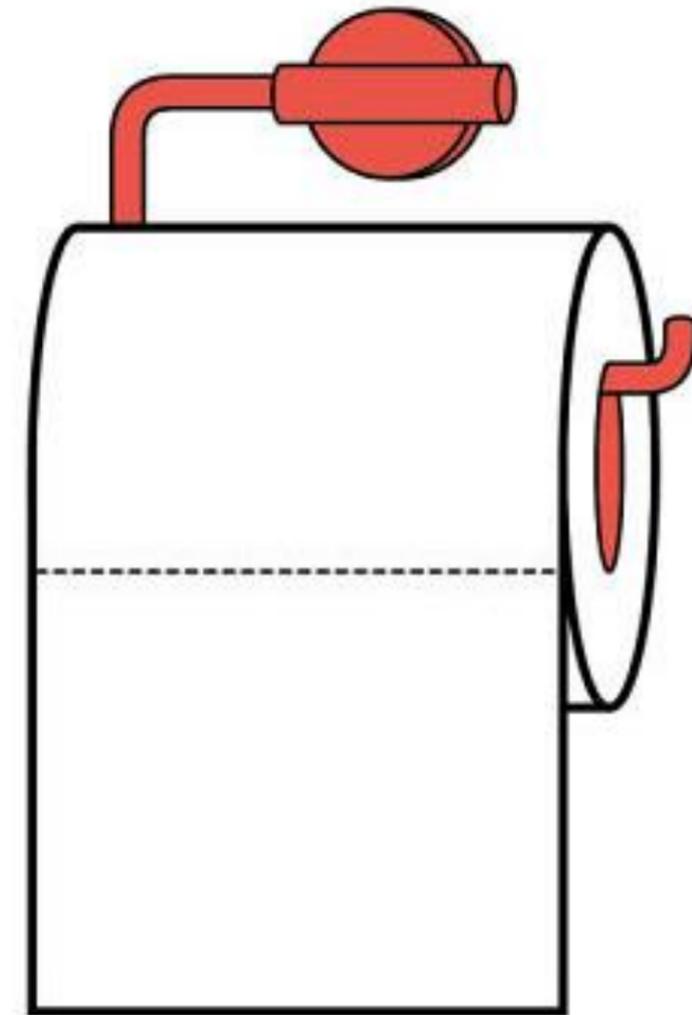
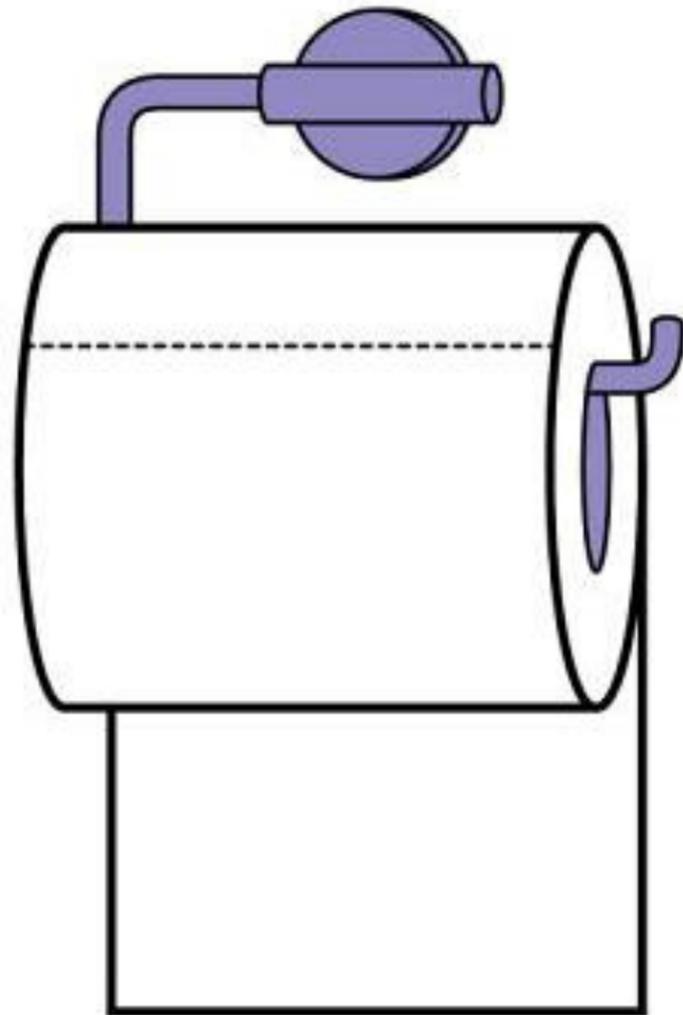
Etwas Neues muss her.....



GEZIELTE TUMORTHERAPIE



Zwei Arten von Menschen!



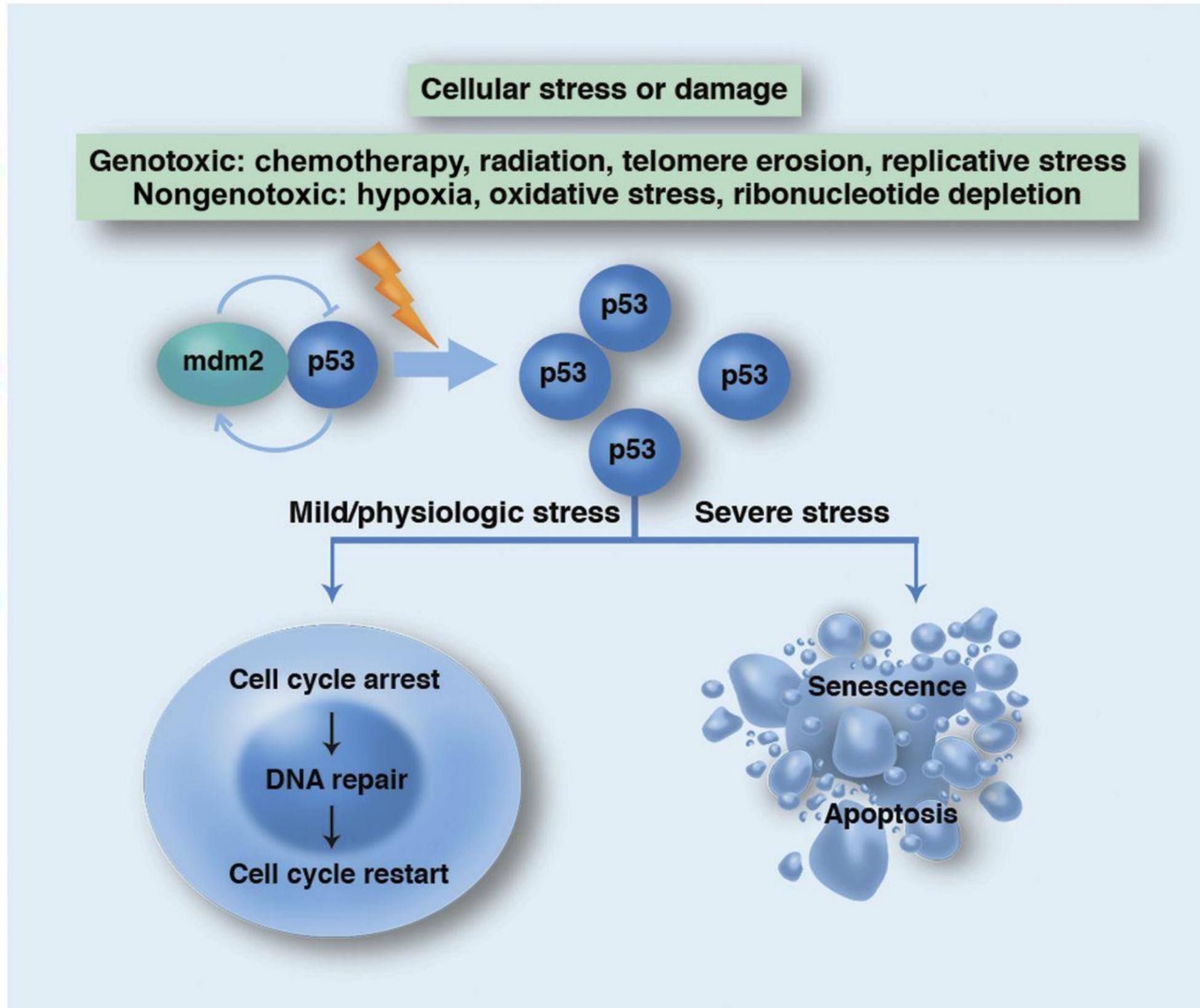
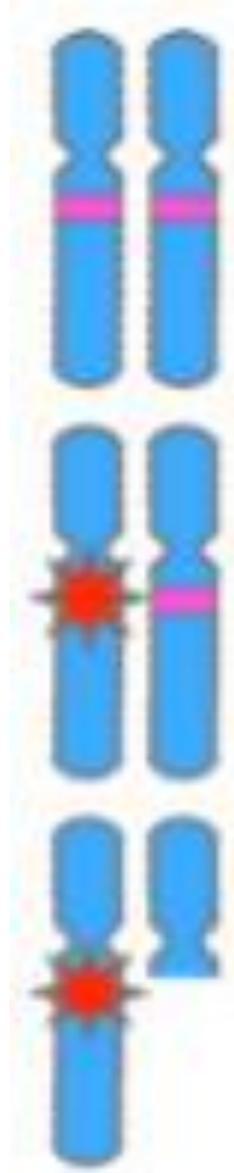
Zwei Arten von Onkogenese

1) Tumor-Suppressor Gene

Gene die einen Krebs verhindern sollen

- p53
- DNA Reperaturgene
- **Bei Störung: Krebs!**

Tumor-Suppressor-Gene



C
A
N
C
E
R

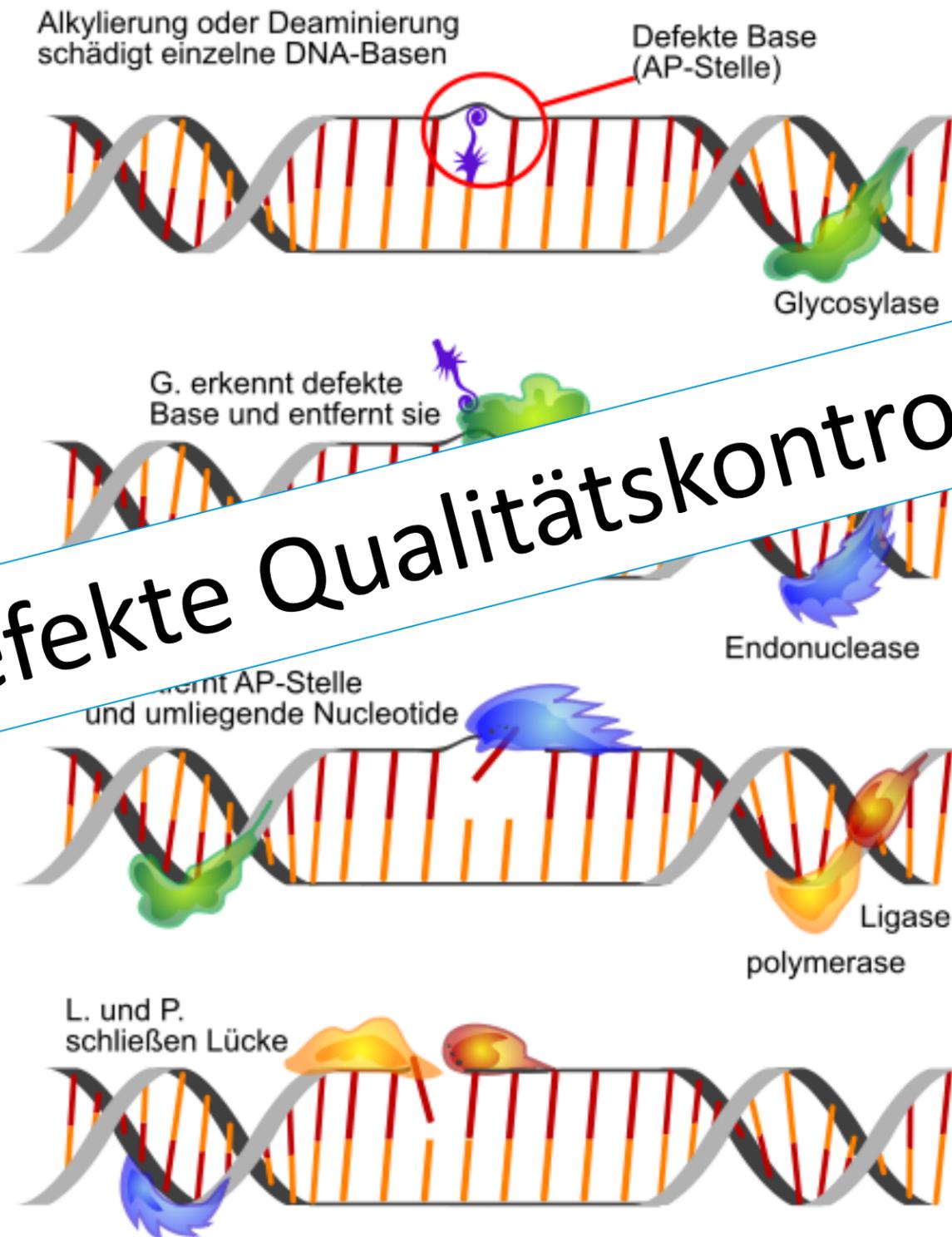
C
A
N
C
E
R

C
A
N
C
E
R

C
A
N
C
E
R

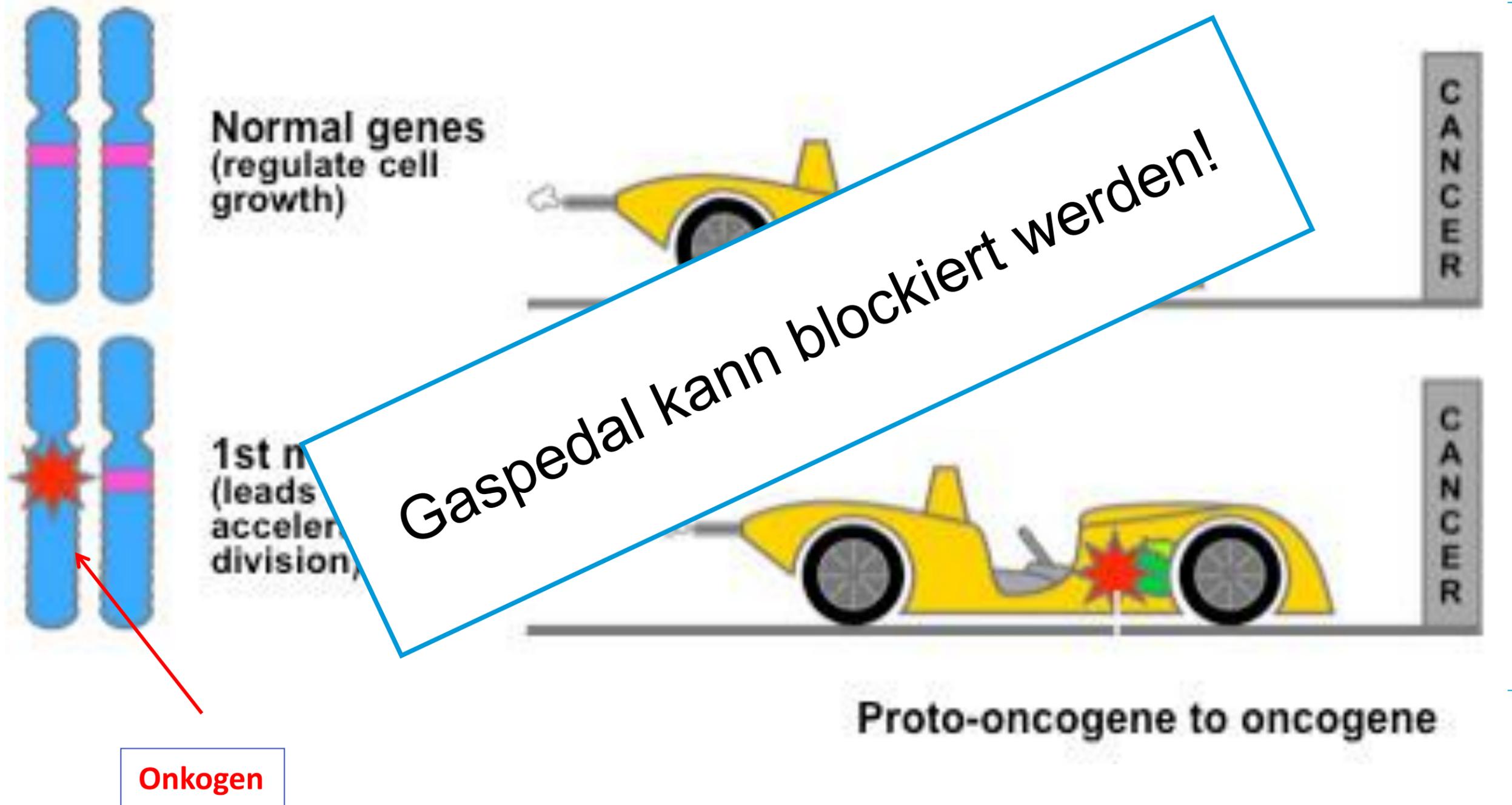
Active oncogene

Tumor-Suppressor Gene z.B. DNA Reparaturgene



Defekte Qualitätskontrolle

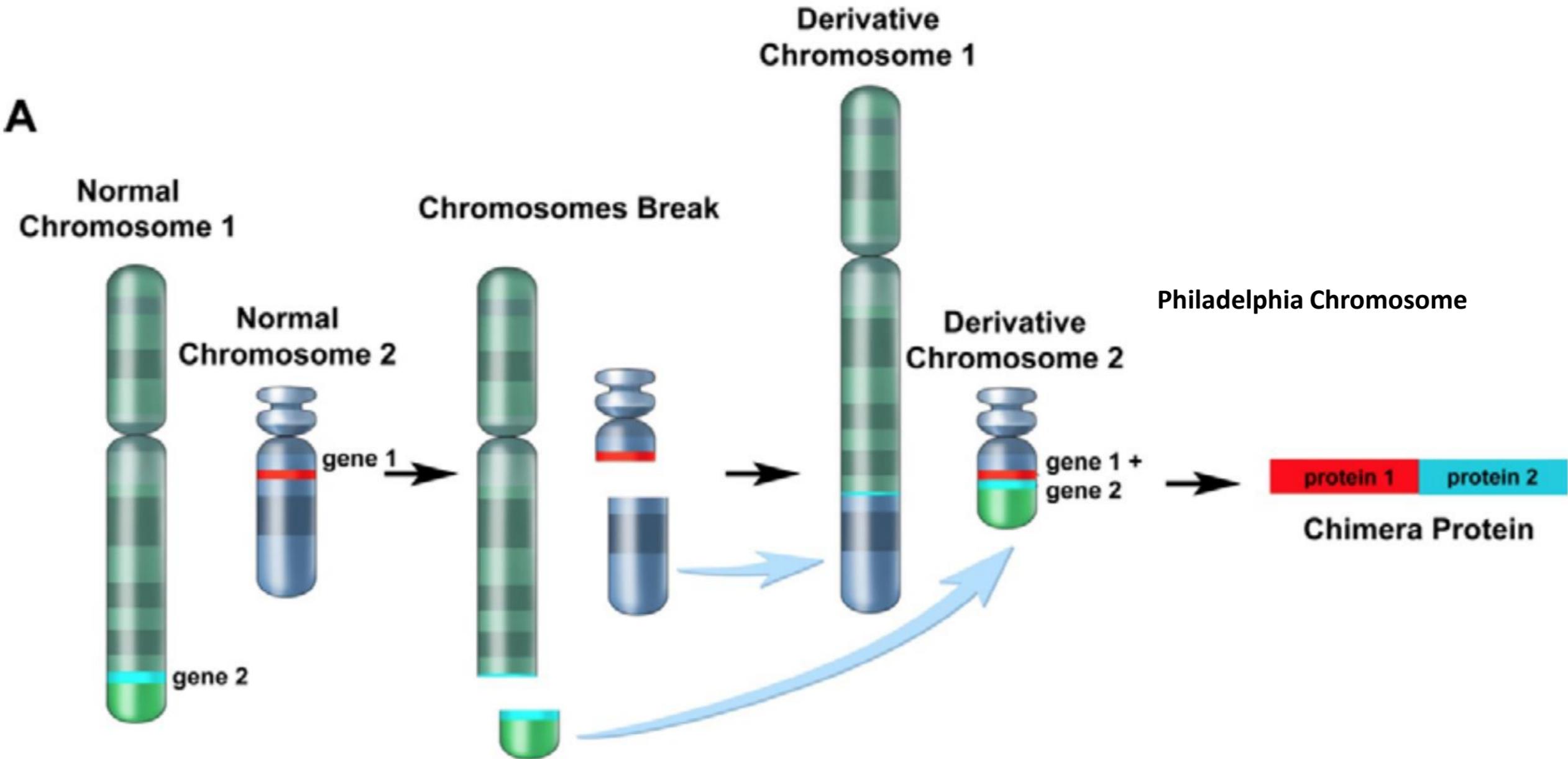
Driver-Mutationen Onkogene



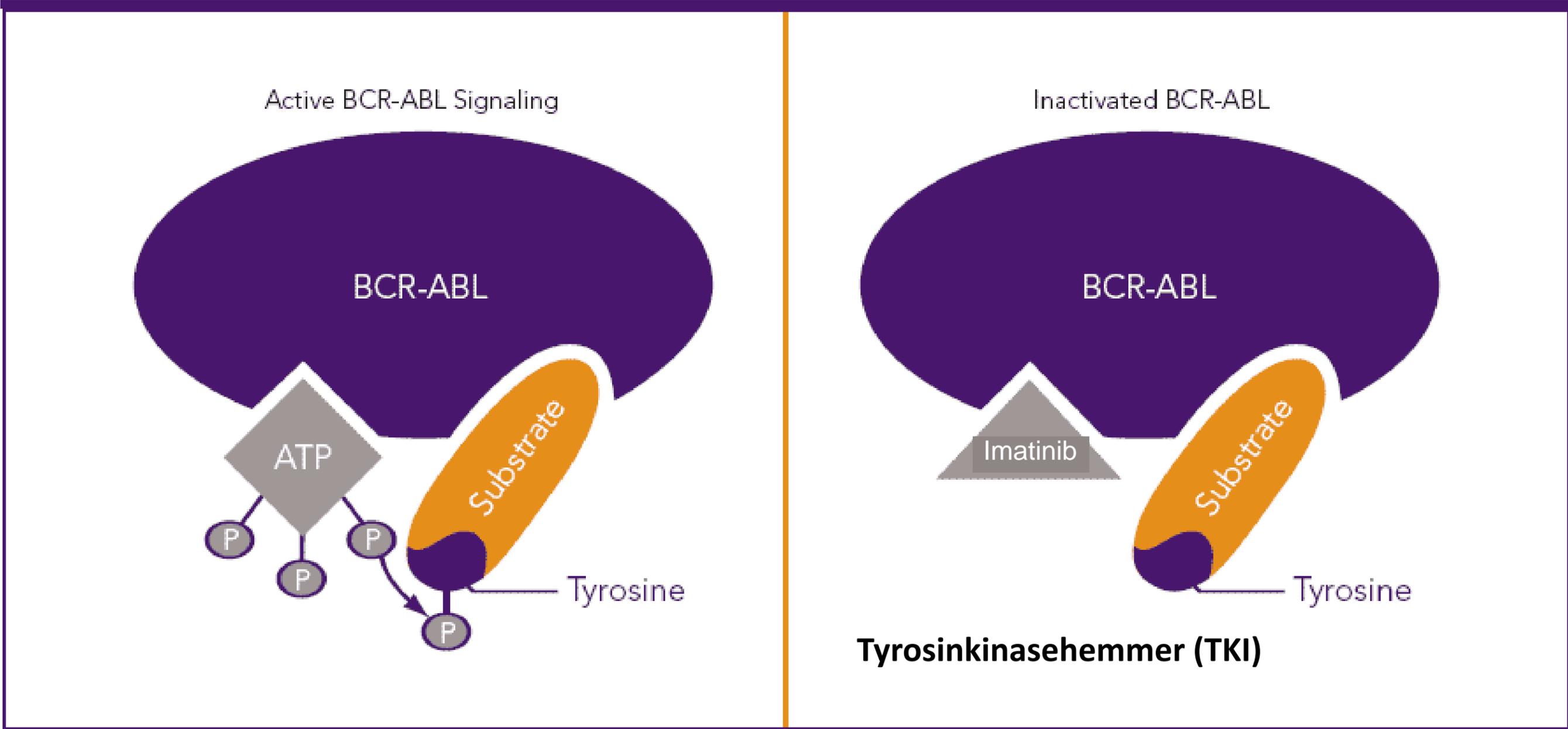
Kleine Moleküle: gezielte Tumorthherapie, targeted therapy



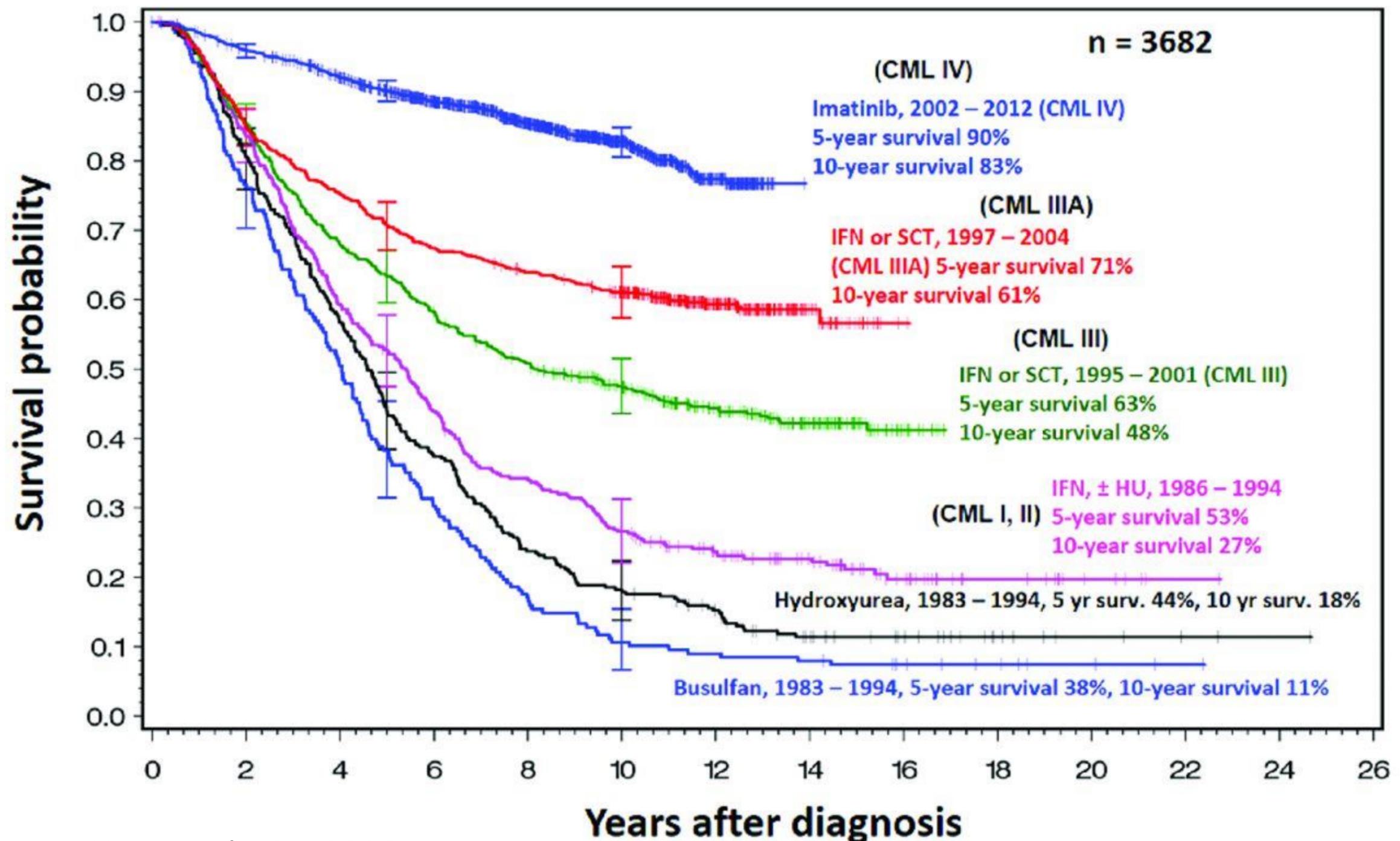
So hat es begonnen: chronisch myeloische Leukämie!



Spezielles Medikament gegen die Philadelphia Translokation



Vergleich Überlebenskurven chronisch myeloischer Leukämie

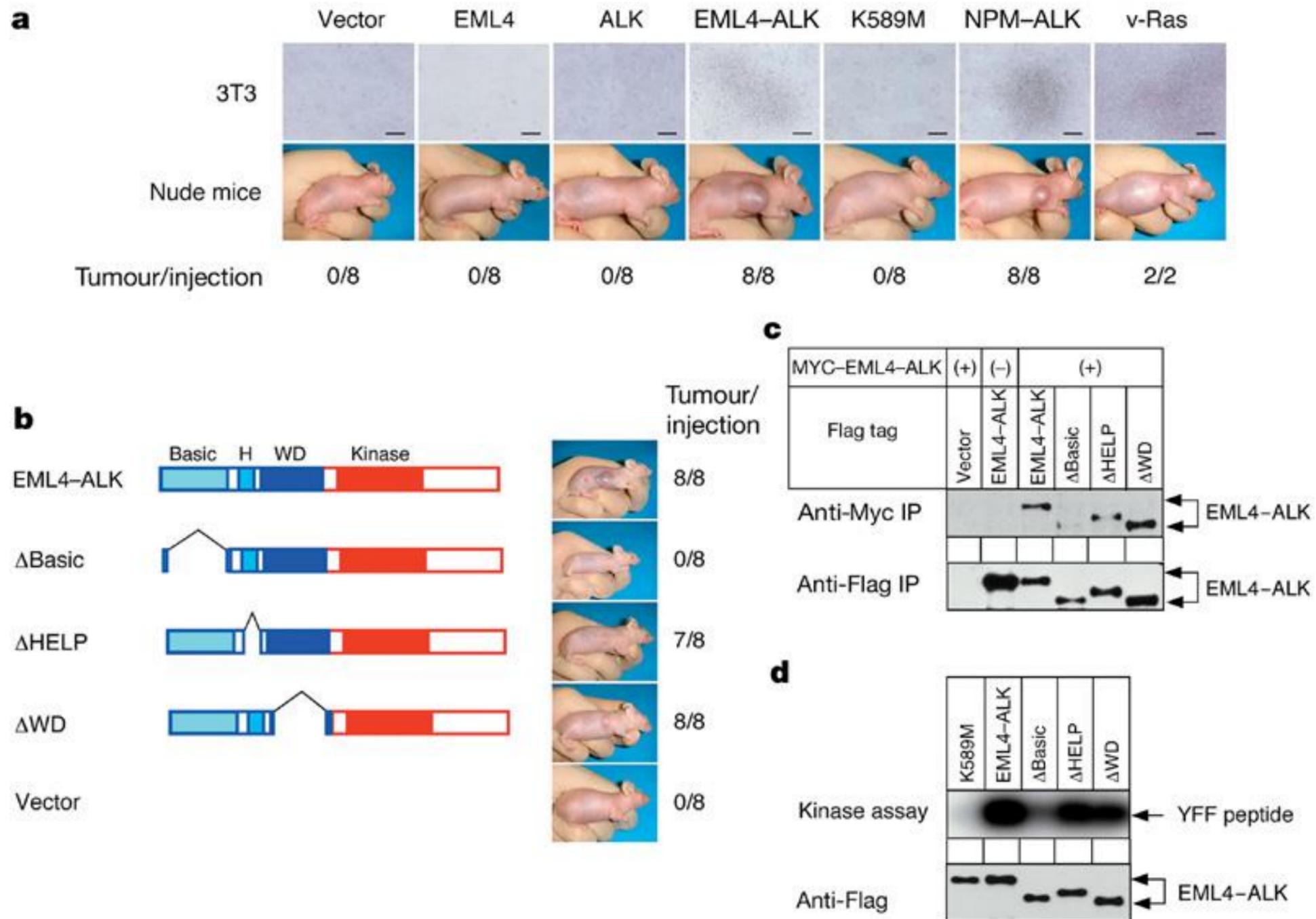


Melanome mit B-RAF (V600E) Mutation unter Therapie mit Vemurafenib



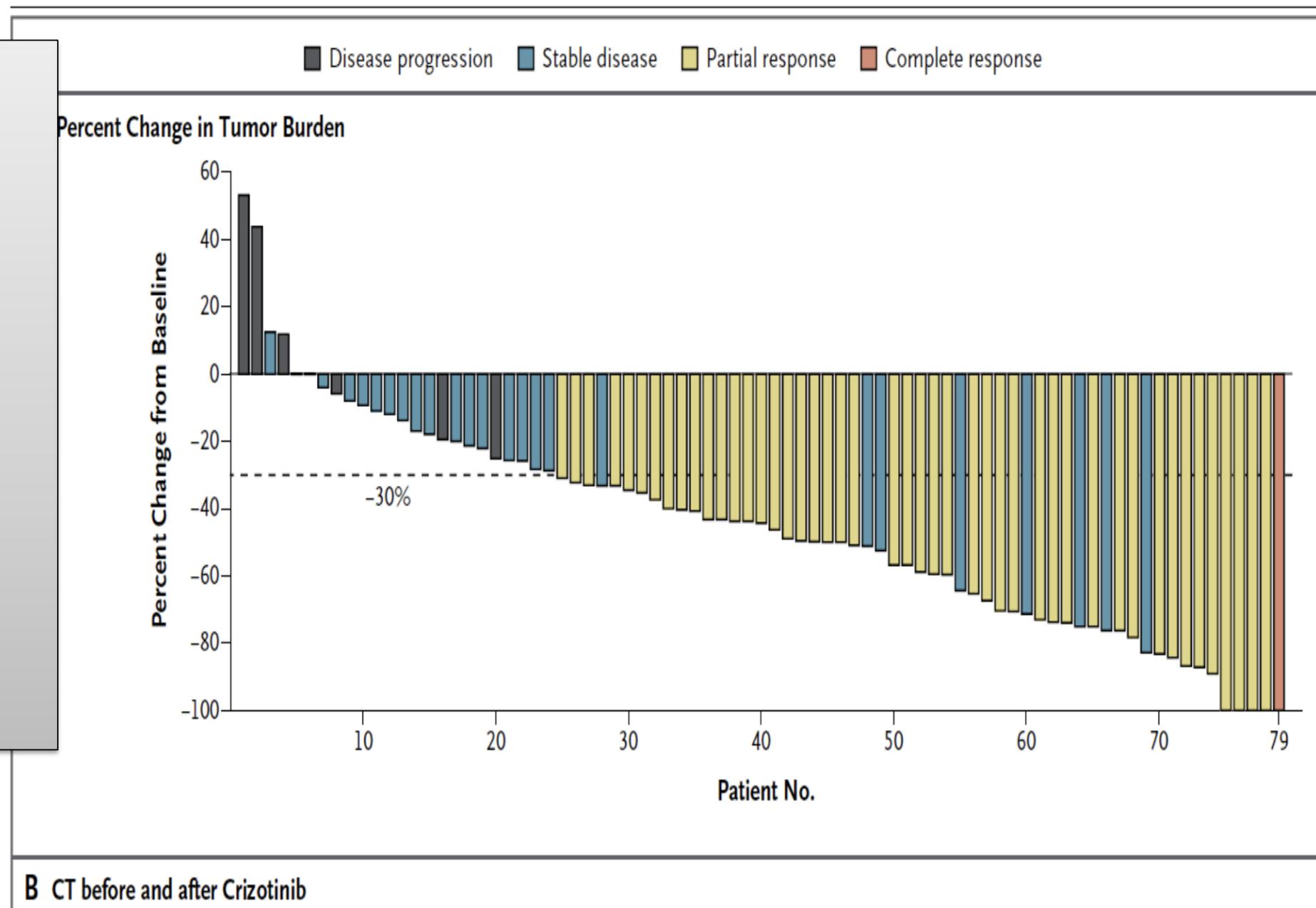
EML4-ALK Translokation: wie es begann!

echinoderm microtubule associated protein like 4 – anaplastic lymphoma kinase

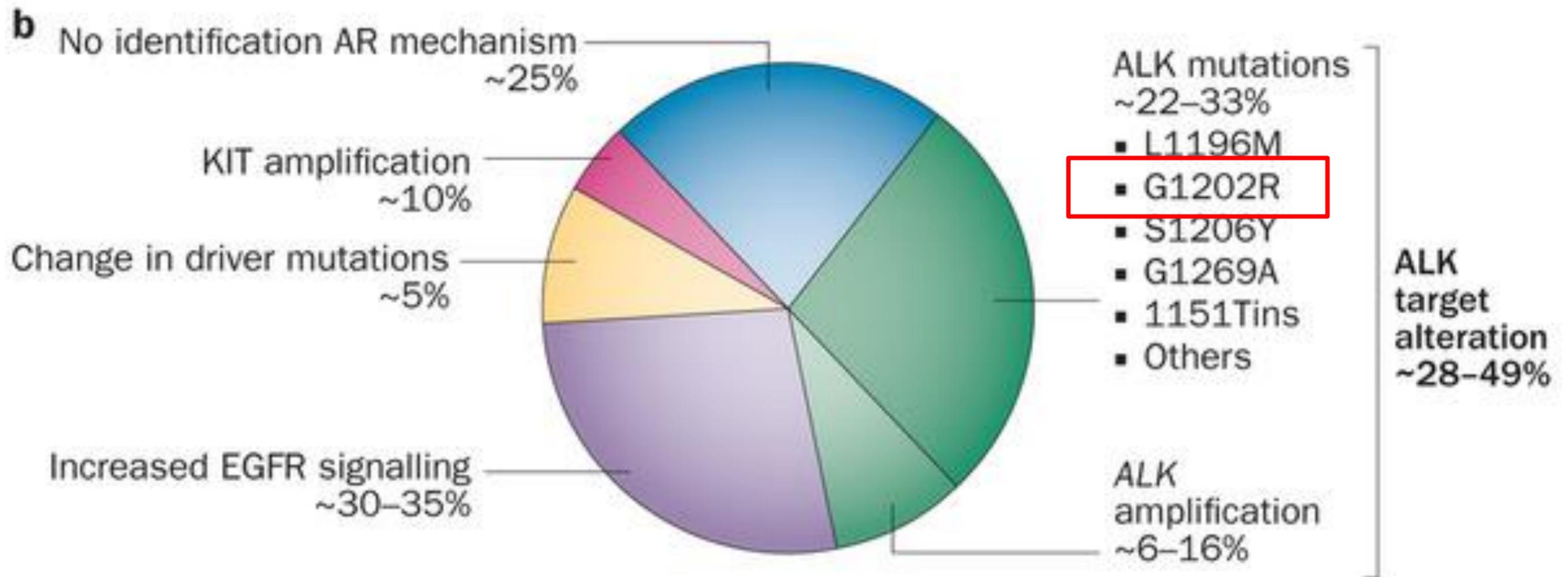


Nur 3 Jahre später EML4-ALK Translokation, Crizotinib hemmt

- 5% aller Lungenkrebse
- Eher junge Patienten
- Nichtraucher
- Sehr oft ZNS-Befall



...aber immer: Resistenz kommt...



Was wirkt bei welcher Mutation?

Cellular ALK phosphorylation mean IC₅₀ (nmol/L)

Mutation status	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib
Parental Ba/F3	763.9	885.7	890.1	2774.0	11293.8
<i>EML4-ALK</i> V1	38.6	4.9	11.4	10.7	2.3
<i>EML4-ALK</i> C1156Y	61.9	5.3	11.6	4.5	4.6
<i>EML4-ALK</i> I1171N	130.1	8.2	397.7	26.1	49.0
<i>EML4-ALK</i> I1171S	94.1	3.8	177.0	17.8	30.4
<i>EML4-ALK</i> I1171T	51.4	1.7	33.6 ^a	6.1	11.5
<i>EML4-ALK</i> F1174C	115.0	38.0 ^a	27.0	18.0	8.0
<i>EML4-ALK</i> L1196M	339.0	9.3	117.6	26.5	34.0
<i>EML4-ALK</i> L1198F	0.4	196.2	42.3	13.9	14.8
<i>EML4-ALK</i> G1202R	381.6	124.4	706.6	129.5	49.9
<i>EML4-ALK</i> G1202del	58.4	50.1	58.8	95.8	5.2
<i>EML4-ALK</i> D1203N	116.3	35.3	27.9	34.6	11.1
<i>EML4-ALK</i> E1210K	42.8	5.8	31.6	24.0	1.7
<i>EML4-ALK</i> G1269A	117.0	0.4	25.0	ND	10.0
<i>EML4-ALK</i> D1203N+F1174C	338.8	237.8	75.1	123.4	69.8
<i>EML4-ALK</i> D1203N+E1210K	153.0	97.8	82.8	136.0	26.6



Frau K, 1964. Nichtraucherin

Adenokarzinom linke Lunge T3 N2 M0/1?

	MRI Schädel: unklare solitäre Raumforderung (3mm)
03.03.-14.04.09	3 Zyklen <u>neoadjuvante Chemotherapie</u> mit Cisplatin und Docetaxel (Taxotere) : <u>minimal response</u>
04.06.09	<u>Pneumonektomie links</u> , ypT4 ypN2 (4/21) <u>ALK-Rearrangement</u>
07.07.-20.08.09	Radiotherapie des Lunge links mit 66 Gy
11.09	PET-CT: Metastasierung lymphatisch, <u>ossär</u> , <u>pleural</u> und <u>epikardial</u>
12.09.- 01.10	palliative Radiotherapie <u>supraklavikuläre</u> Lymphknotenmetastase links (30 Gy)
23.09.- 10.10	Radiotherapie des Schädels mit 10x3 = 30 Gy bei symptomatischer zerebraler Tumor-Progression
09.10- 01.11	6 Zyklen palliative 1°-Chemotherapie mit <u>Pemetrexed (Alimta)</u> : partielle Remission

ALK-Hemmung!

05.11

Tumorprogredienz

Beginn 2°-Therapie mit Crizotinib (oraler ALK-Inhibitor) mit guter partieller Remission

11.- 11.12

erneute **Radiotherapie** Lymphknoten zervikal links mit $10 \times 2.5 = 25$ Gy bei isolierter Progredienz nur dort

05.13

Stop Crizotinib bei erneuter Progredienz LK Hals links

06.13

Beginn 3°-Therapie mit Ceritinib i.R. einer Studien in Heidelberg: rasche partielle Remission

Zuerst schwere Übelkeit, sonst keine NW

12.14

Stop Ceritinib wegen langsamem Wachstum des Lymphknoten-Pakets am Hals

Januar 2015



August 2015



Unter Immuntherapie mit Nivolumab August - Oktober 2015



Unter Immuntherapie mit Nivolumab August - Oktober 2015



Oktober 2015 – Januar 2016



Progression!!



Januar 2016: 2 Wochen Lorlatinib

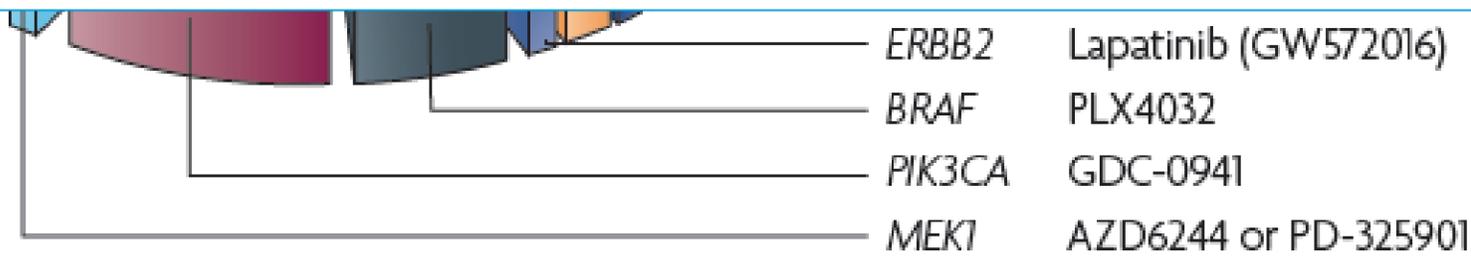
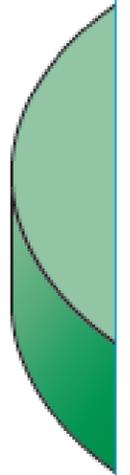


**Anhaltende partielle
Remission!!!!**

...immer mehr bekannte und potentiell angreifbare Driver Mutationen...

1. Jede Mutation selten bis sehr selten
2. Gute Wirksamkeit der spezifischen TKI
3. Hohe Preise: 3000 – 9000/Monat

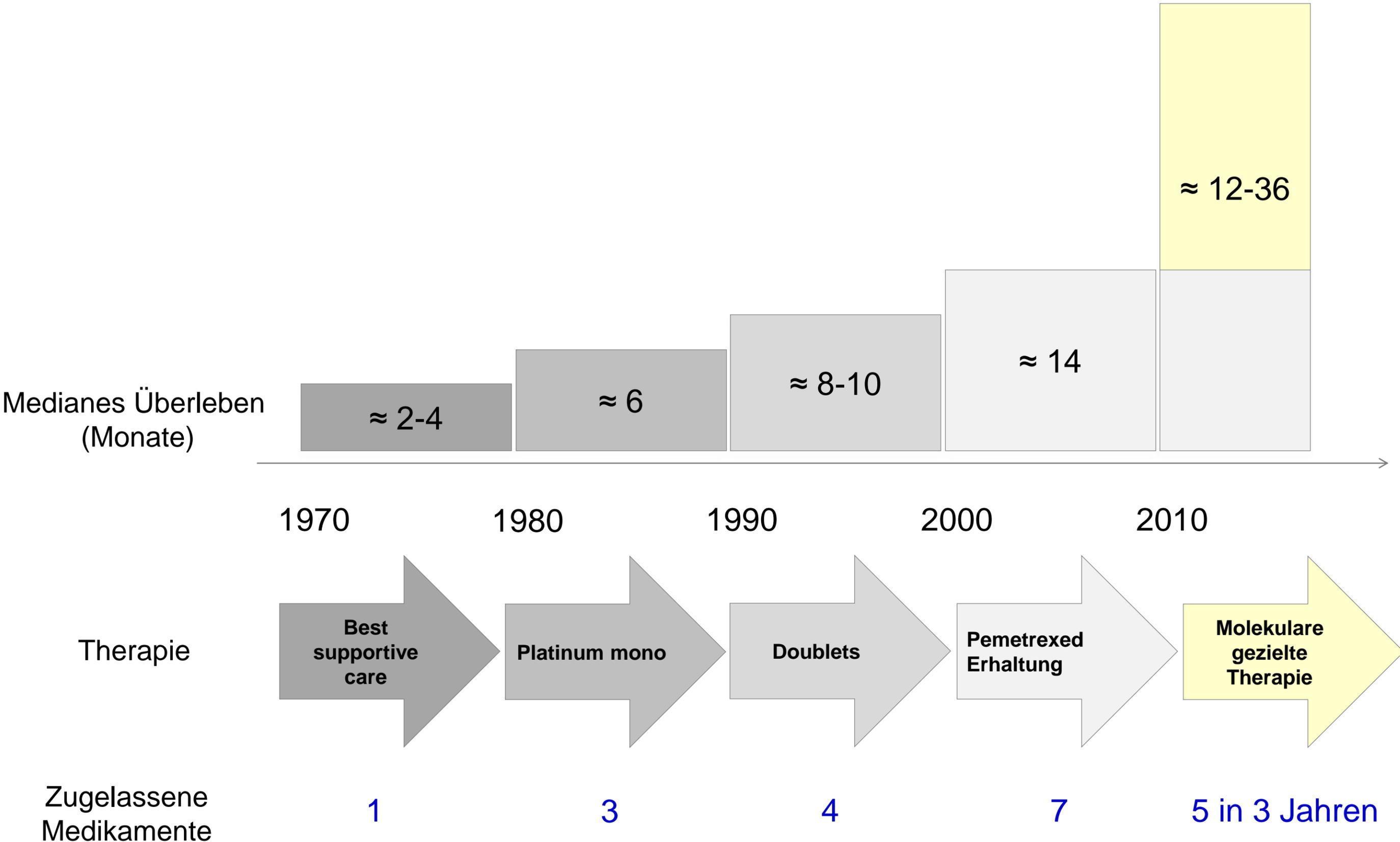
NSCLC (130 lines)



Gene	Oncogenic activation	Frequency	Cell lines
ROS	Translocation (CD74-ROS)	1%	2%
ERBB2	Insertion	2-4%	1%
BRAF	Point mutation (exon 11)	3%	6%
PIK3CA	Point mutation	2%	10%
MEK1	Point mutation	0.50%	1%

Rot = 1. Linien Therapie mit TKI
 Blau = 2. Linien Therapie mit TKI

Beispiel Lungenkrebs mit Metastasen



Hemmer der Signal-Transduktion

Tumor	Mutation	Häufigkeit	Medikament
CML	BCR-ABL	100%	Imatinib
GIST	C-KIT	100%	Imatinib
Melanom	B-RAF	50%	Vemurafenib
Haarzelleukämie	B-RAF	80%	Vermurafenib
Lunge	EGFR	10%	Gefitinib
	ALK	5%	Crizotinib
	ROS	1%	Crizotinib
Brust	Östrogenrezeptor	60%	Tamoxifen
	Her-2	25%	Trastuzumab
Prostata	Testosteronrezeptor	95%	Goserelin
Mantelzell-Lymphome	BTK	100%	Ibrutinib

Hemmer der Signal-Transduktion: NW

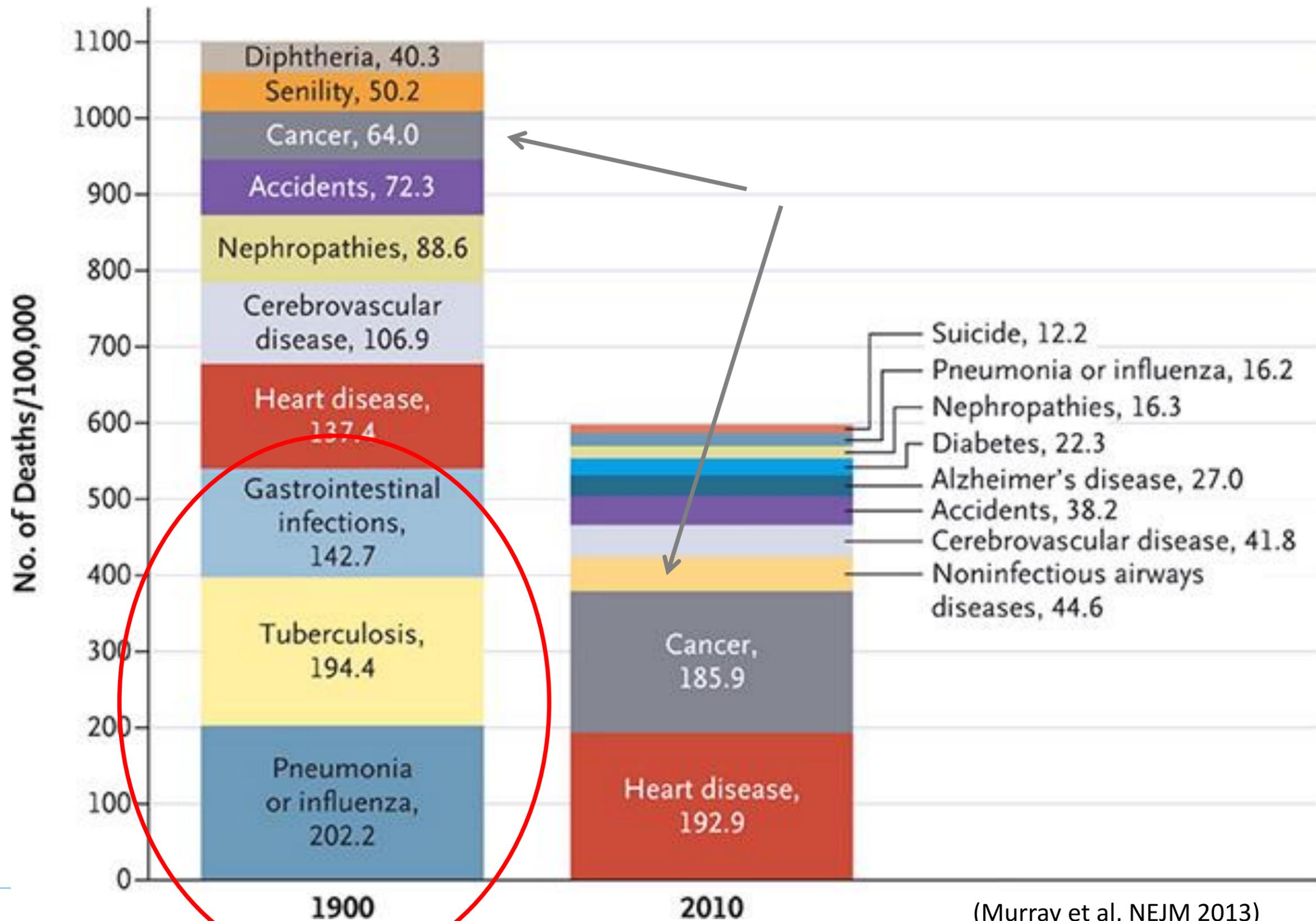
Tumor	Target	Medikament	Nebenwirkung
Niere	HIF1- α	Sunitinib	Mukositis/Hand-
<p>Herausforderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronische Therapien • Wirksam • NW: häufig Nausea/Diarrhoe 			
Brust	Östrogenrezeptor	Tamoxifen	Gewichtszun.
Schilddrüse	RET	Loxo 292	Nausea
Lymphome	BTK BCL-2	Ibrutinib Venetoclax	Nausea, Blutung Diarrhoe/Erbrechen

IMMUNSYSTEM GEGEN KREBS



Früher und Heute

Sterblichkeits-Statistik USA



Immunsystem???

- Ein ausgeklügeltes Abwehrsystem zur Erhaltung der Integrität unseres Organismus

- Ziel: Schutz vor Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten!

Das Immunsystem unterscheidet: „Selbst“ vs. „Nicht-Selbst“



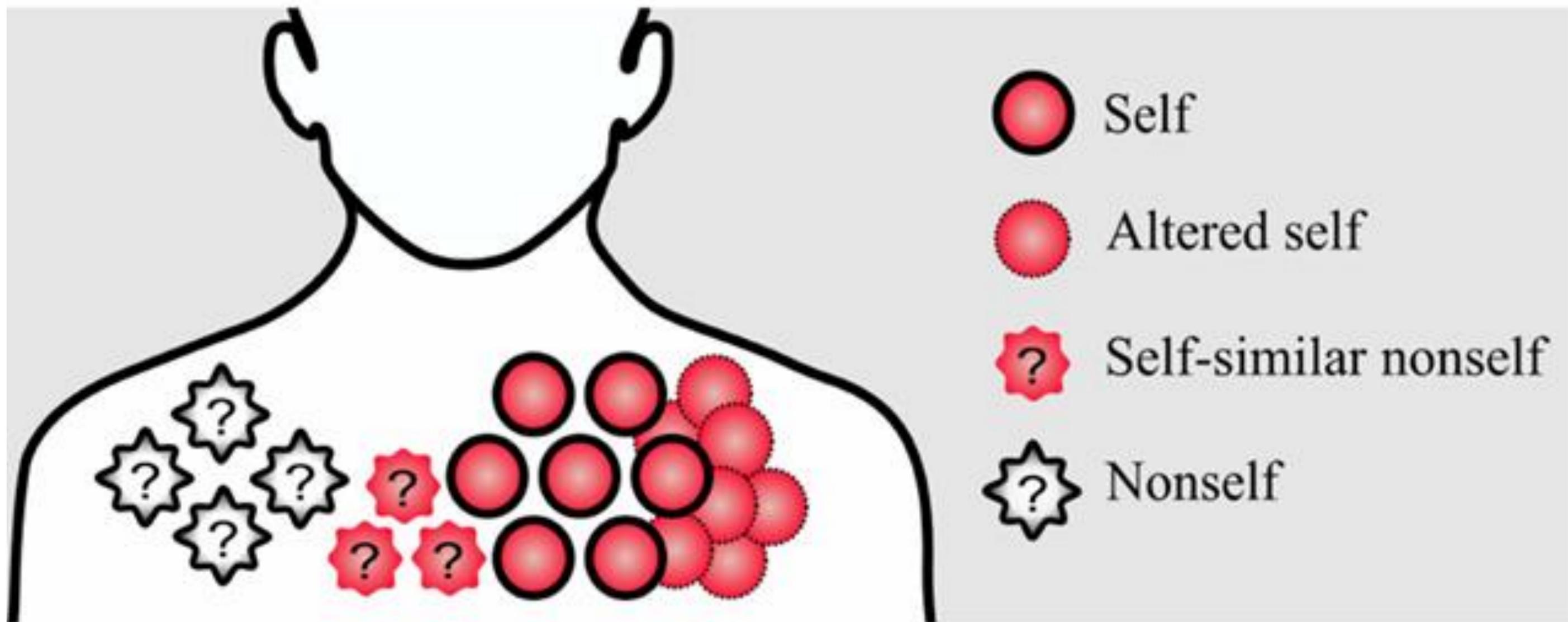
Wieviel fremd genügt für Immunangriff?



Bei genetischer Identität:
KEIN Immunangriff! Toleranz!



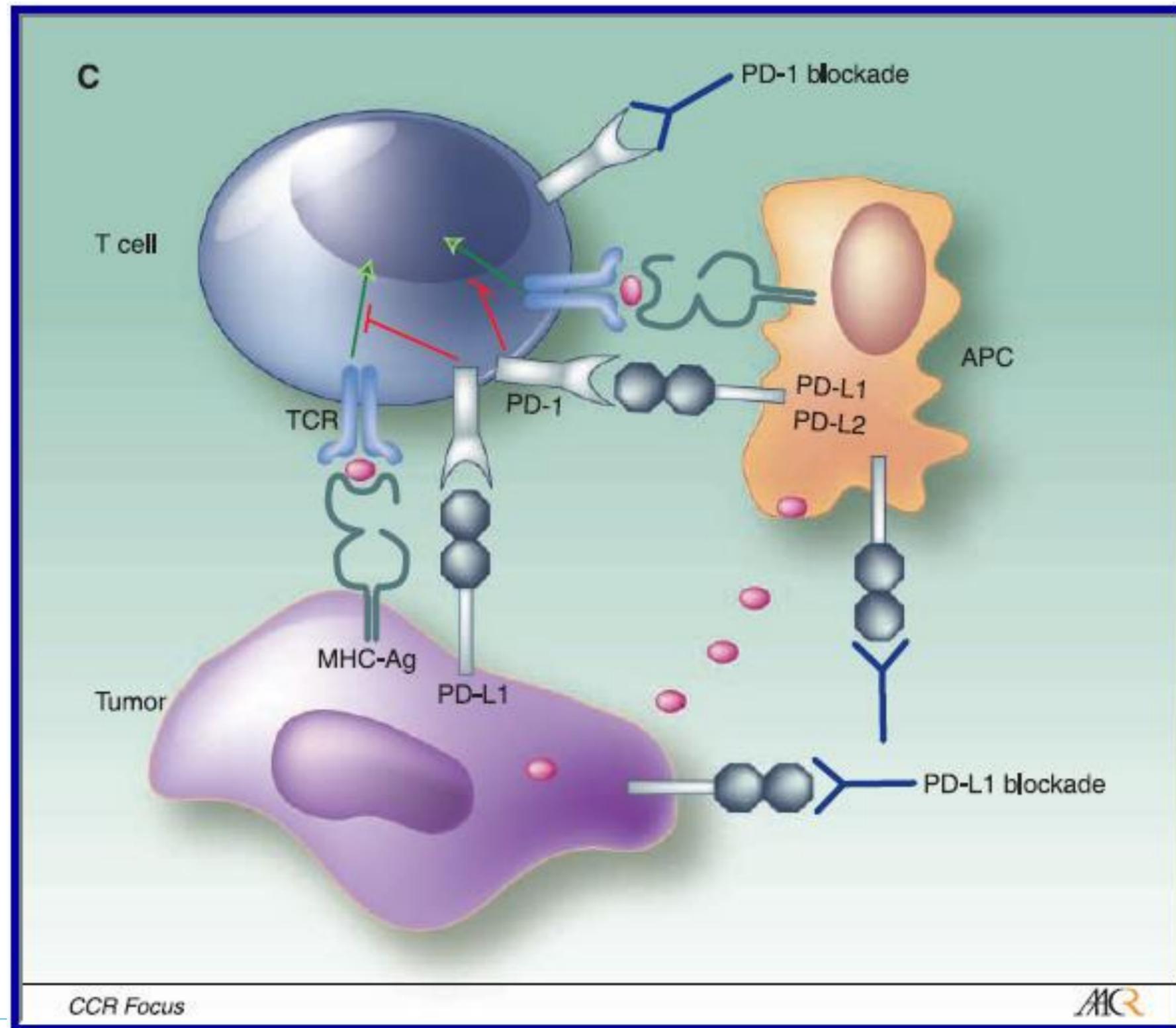
Problem: Krebs ist von „uns“ = Identisch



Tumor ist „schlau“ Ablenkung des Immunsystems



PD-1 und PD-L1 bremsen Lymphozyten ab Lösung: Blockade der "Handbremse"



Immuntherapie beim Melanom

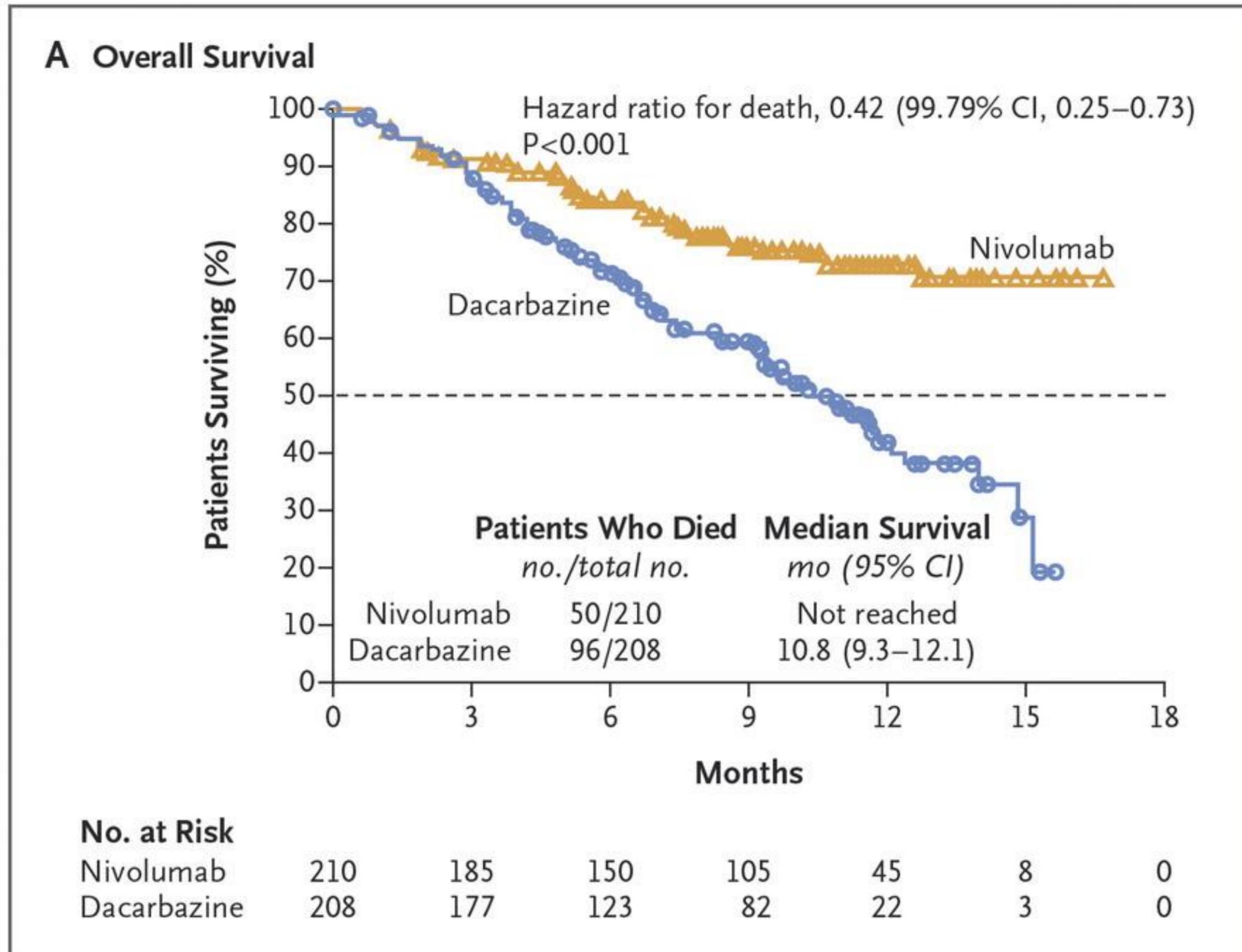
Screening

Week 12: swelling & progression

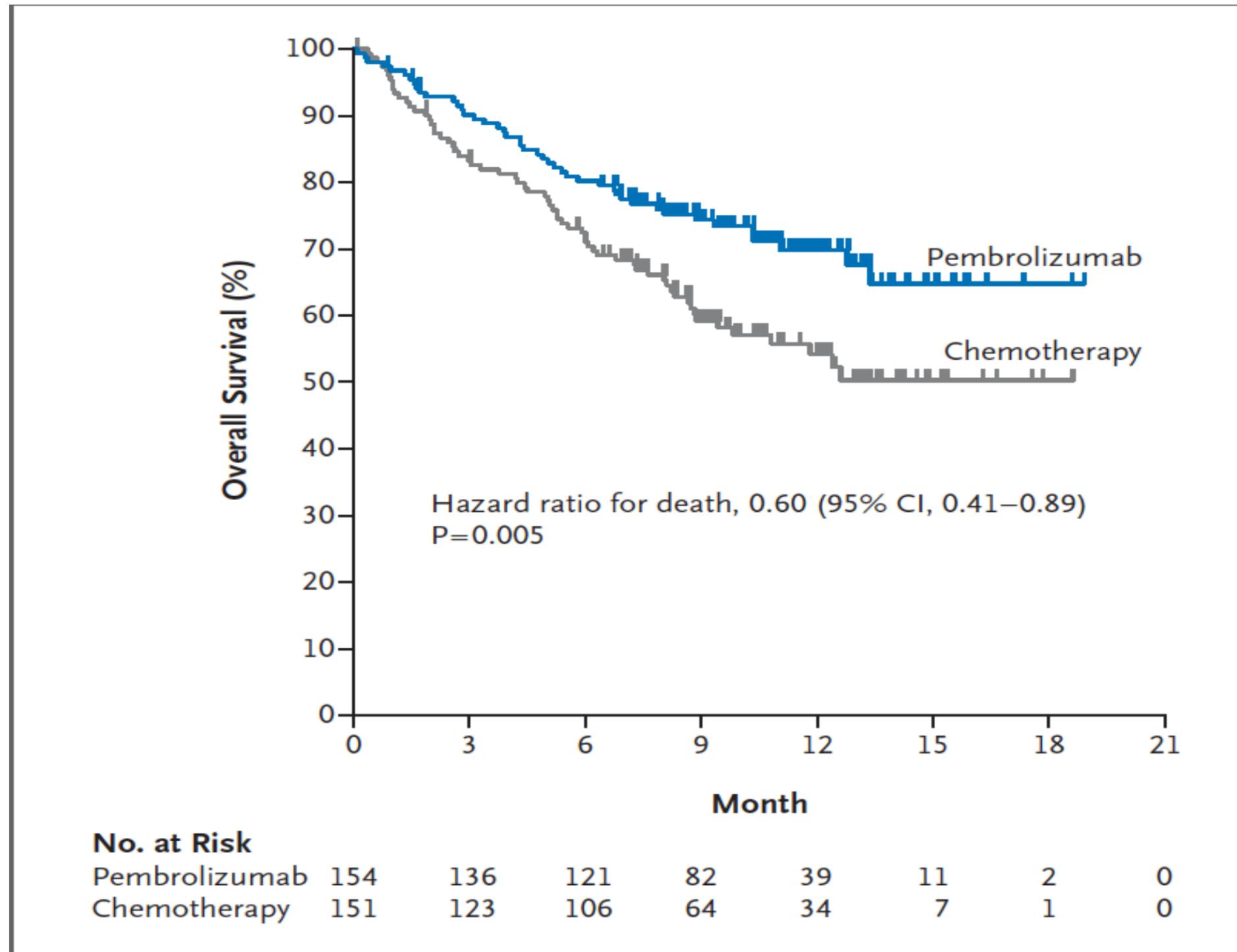
Week 14: improved

- Infusionstherapie
- **Kann Nebenwirkungen machen (Autoimmunkrankheit), mit Kortison behandelbar**
- Wirkt nur bei Minderheit der Tumore gut
- Dort ev. anhaltend

Erfolgreich bei Melanom: AK gegen PD-1 vs. Chemotherapie

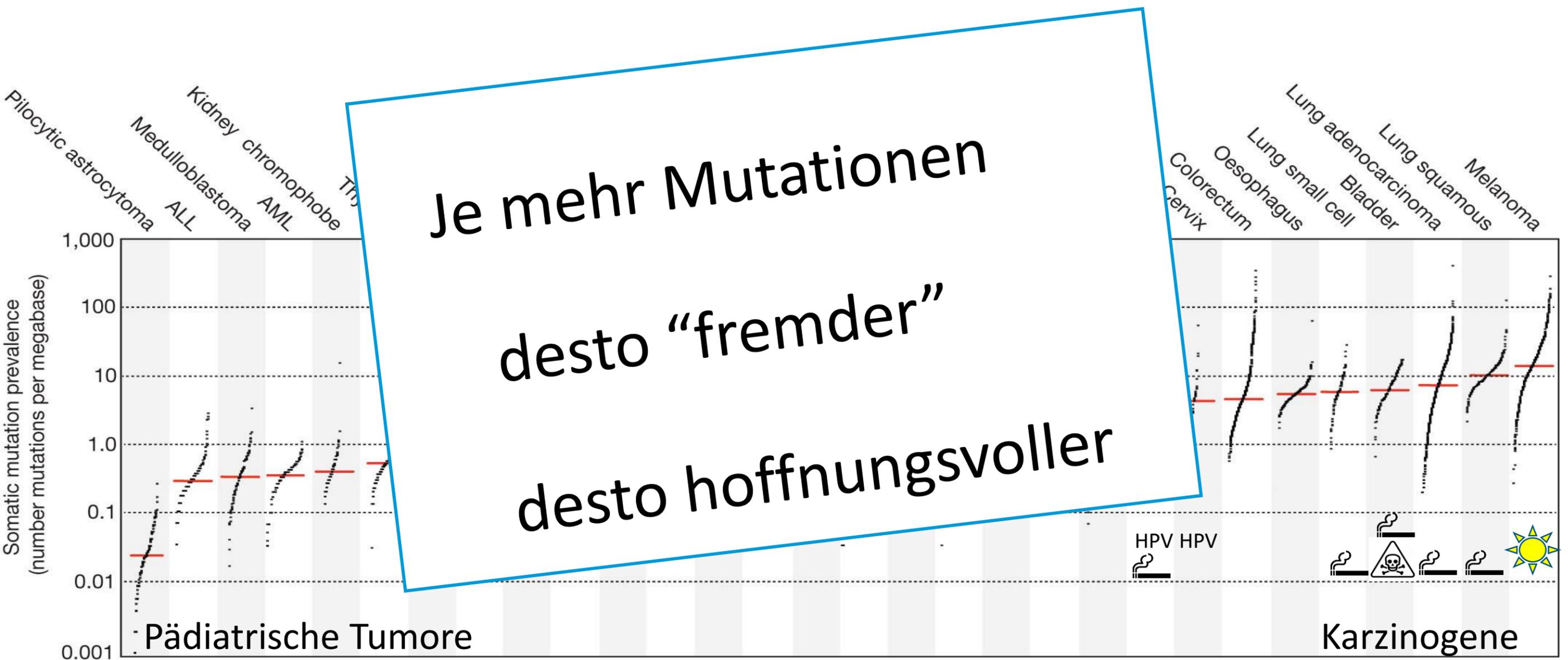


..und bei Lungenkrebs



Reck, NEJM 2016

Welche Tumore sollen mit Immuntherapie behandelt werden?



Herausforderung Immuntherapie: -“.itis“

- Hypothyreose
 - Appetitverlust
- Kolitis
 - Diarrhoe
- Hypophysitis
 - Allgemein Schwäche
- Adrenalitis
 - Dito
- Hepatitis
 - Verdauungsprobleme
- Steroide
 - Diabetes

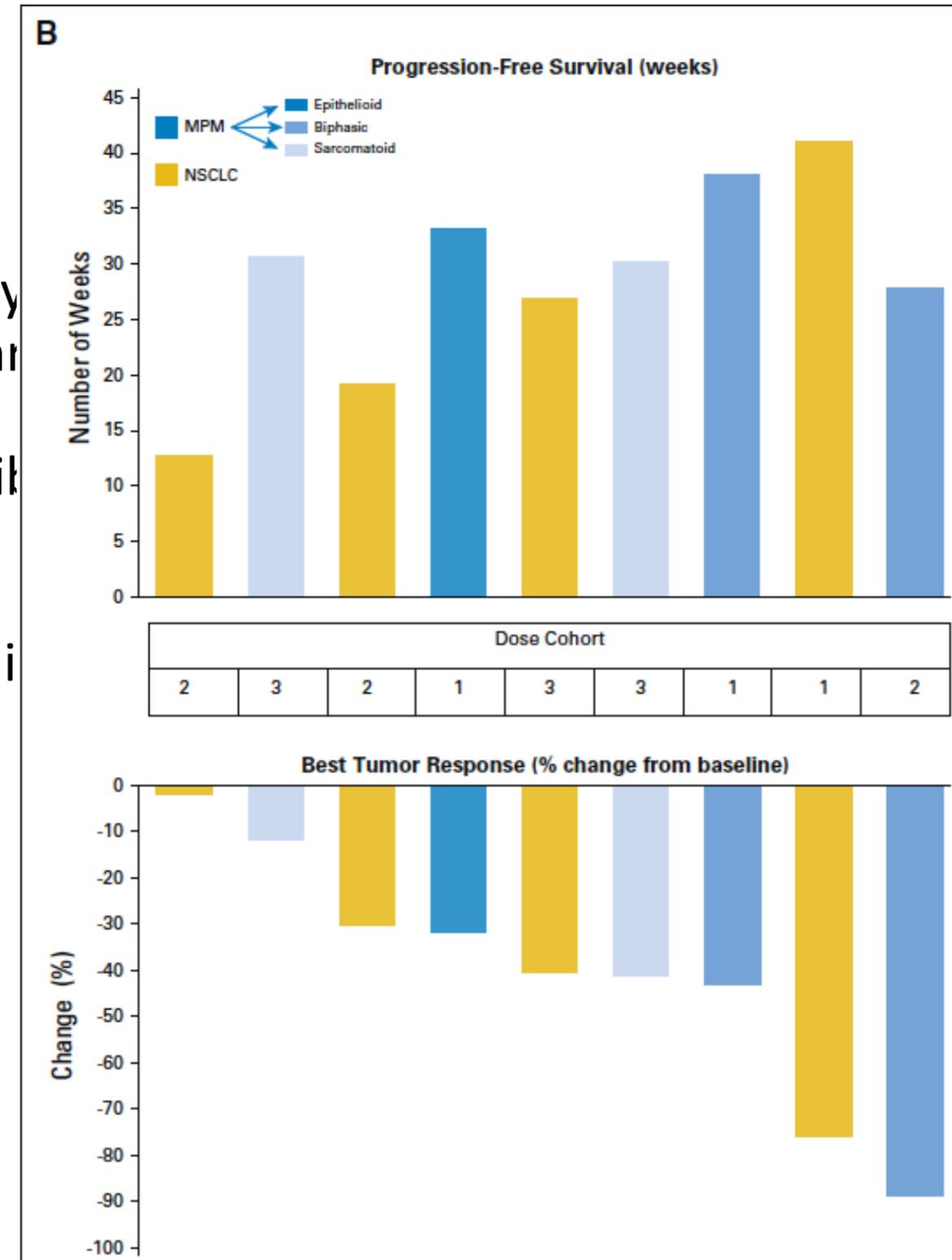
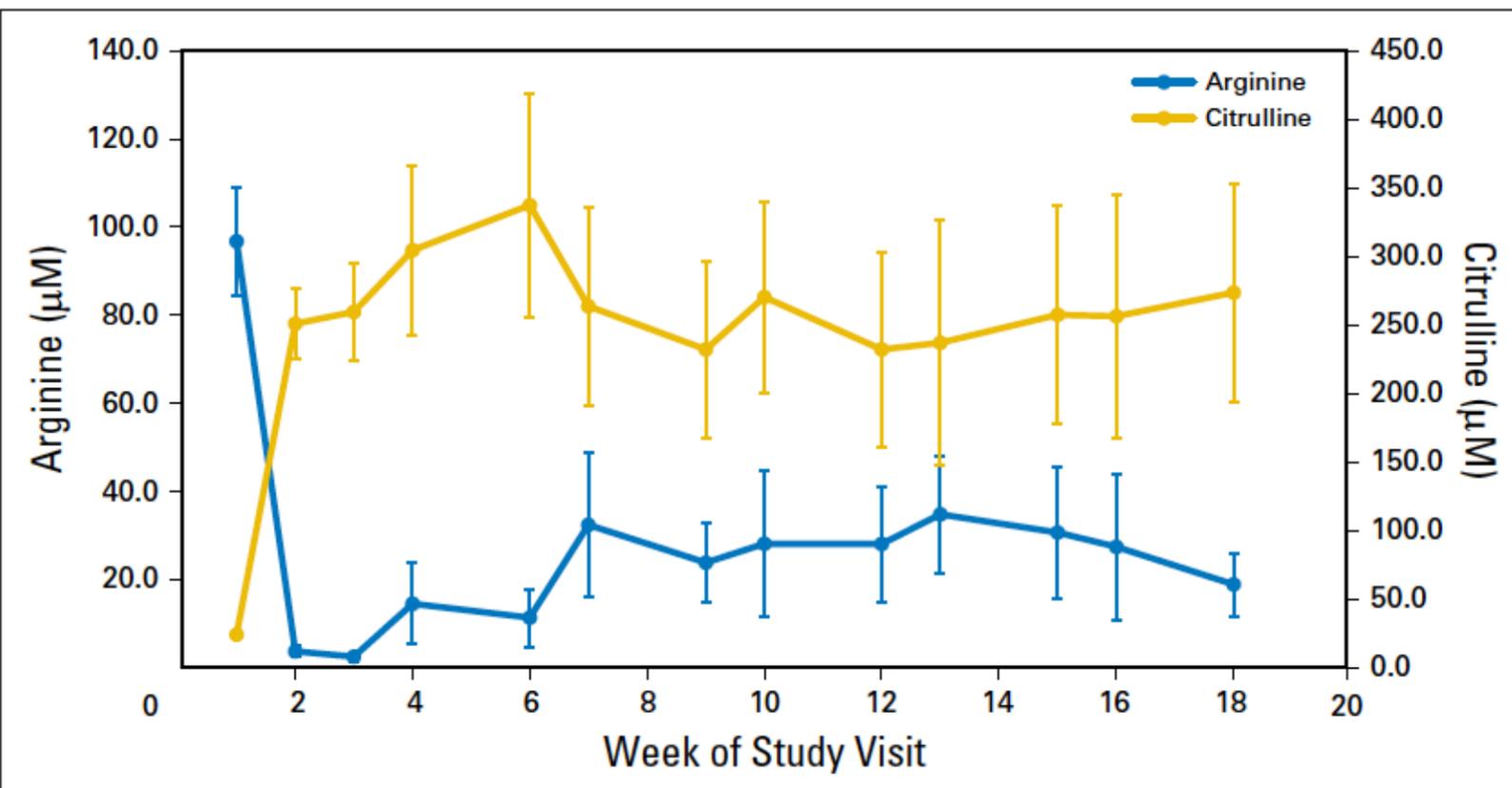
Wie geht es weiter?



Targeted ERB

Arginine deprivation

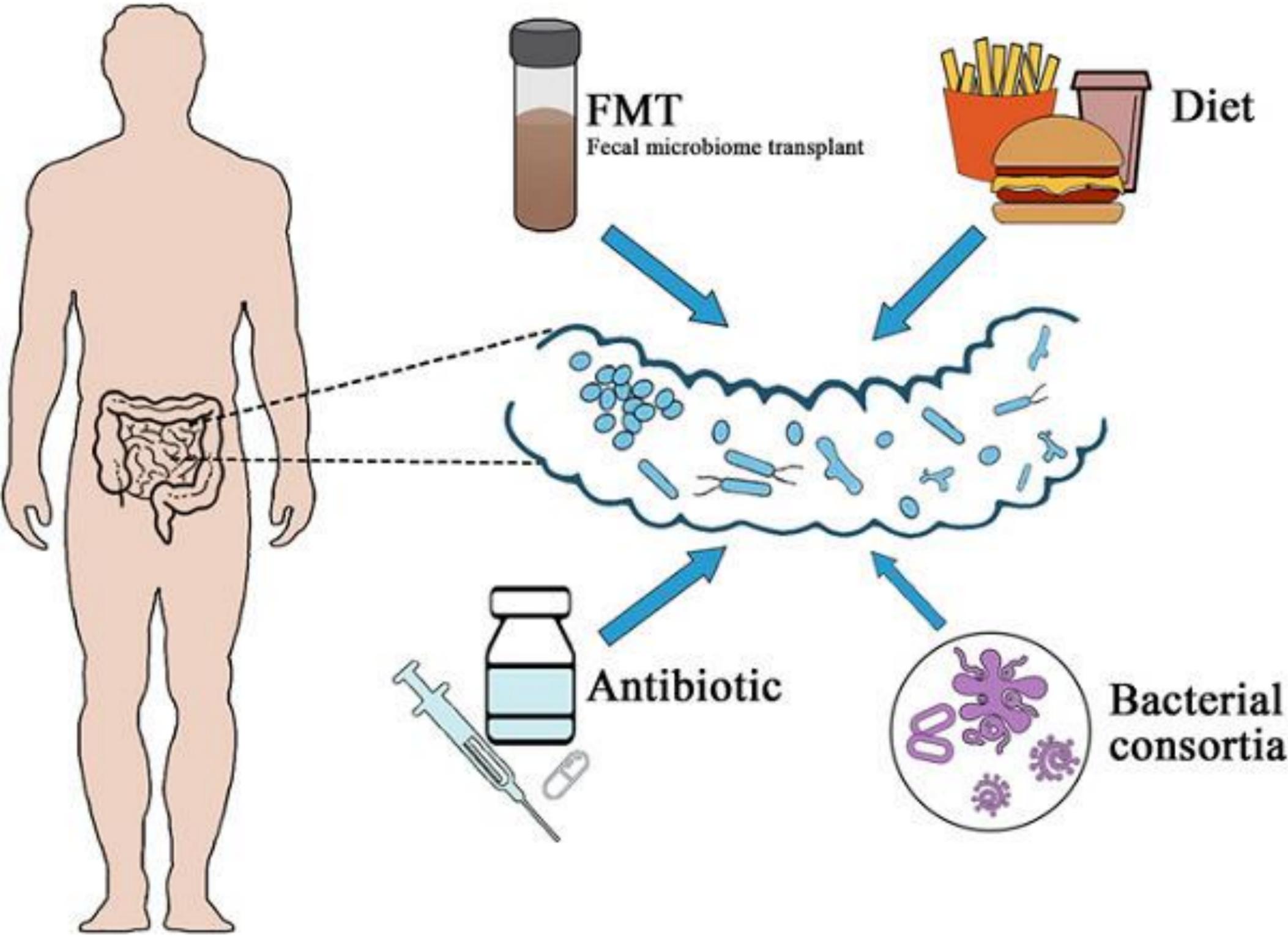
- Arginine semi-essential amino-acid
- Some tumors cannot synthesize it, due to deficiency
- Dependent on exogenous arginine (arginine auxotrophy)
- Arginine de-iminase converts arginine to citrulline



Targeted ERB?

Target	Drug	Clinical Status	Cancer Type
Dihydroorotate dehydrogenase (DHODH)	Leflunomide	Phase II/III	Prostate Cancer
S6K, 4E-BP1, AMPK	Metformin	Phase II	Breast Cancer
Mutant Isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2)	AG-120 IDH305 AG-881	Phase I/II	Hematologic malignancies and Solid tumors
Glutaminase 1	CB-839	Phase I/II	Renal Cell Carcinoma (RCC), Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
Monocarboxylate transporter 1 (MCT1)	AZD3965	Phase I/II	Advanced Solid Tumors, Diffuse large B cell lymphoma and Burkitt's Lymphoma
Fatty Acid Synthase (FASN)	TVB-2640	Phase II	Advanced HER2 positive Breast Cancer, Colon Cancer, Astrocytoma
Arginine Deiminase	ADI-PEG 20	Phase I/II/III	Hepatocellular Carcinoma [62], Acute myeloid leukemia (AML) [63], advanced pancreatic adenocarcinoma [64]
α -Ketoglutarate dehydrogenase complex	CPI-613	Phase II	Advanced and/or metastatic solid tumors

Gut microbiome



Gut microbiome: ERB für Darmbakterien?

Table 1. Manipulation of the Gut Microbiome to Enhance Responses to Cancer Immunotherapy

Trial Number	Patient Population	Intervention	Outcome(s)	Status
NCT02843425	all cancer patients treated at MDACC	addition of ½ cup beans per day to regular diet in a crossover design	primary: change in fecal microbiome profile from baseline (via 16S profiling)	open and recruiting (MDACC)
NCT02079662	stages II and III breast cancer patients treated at MDACC ages 18+	randomized intensive lifestyle change (diet, exercise, psychosocial)	primary: disease-free survival (DFS) secondary: change in fecal and oral microbiome (via 16S profiling)	open and recruiting (MDACC)
NCT01895530	CRC patients ages 18+ undergoing elective CRC resection	randomized probiotic (<i>S. Boulardii</i>) administration	primary: cytokine expression in colonic mucosa (via qPCR) secondary: post-operative complications	completed (Consoli et al., 2016)
NCT03072641	CRC patients ages 18+	randomized probiotic (ProBion Clinica <i>B. lactis</i> BI-04, <i>L. acidophilus</i> NCFM + Inulin) administration	primary: change in fecal and tumor microbiota from baseline secondary: changes in epigenetic patterns of tumor tissue from baseline	completed (Hibberd et al., 2017)
NCT03358511	post-menopausal breast cancer patients stages I–III	single-arm probiotic (Primal Defense Ultra multi-strain probiotic formula) administration	primary: change in mean number of CD8+ cells from baseline	open and recruiting (Mayo Clinic)
NCT02928523	acute myeloid leukemia patients ages 18–65 treated with intensive chemo and antibiotics	single-arm autologous FMT (frozen inoculum)	primary: diversity of the gut microbiome, multi-drug-resistant bacteria eradication secondary: signature of dysbiosis of gut microbiome	ongoing, closed to recruiting (France)
NCT03353402	metastatic melanoma patients ages 18+ who previously failed standard therapies	single-arm FMT (colonoscopy or gastroscopy) from patient donors who responded to immunotherapy	primary: safety (AEs associated with FMT), engraftment of FMT secondary: changes in immune cell populations and activity, objective response rate	open and recruiting (Israel)

So:

- Chemotherapie bleibt (vorerst) wichtiger Therapiebestandteil
- Molekulares Verständnis von Krebs verändert Therapien
- Immunsystem manipulierbar um Krebs zu bekämpfen
- Patienten leben länger, kriegen längere Therapien, Umgang mit NW ändert sich
- ERB bleibt wichtig; wird ev. wichtiger!
- In Zukunft gezieltere Anwendung?
 - Mikrobiom
 - Krebsmetabolismus

Bravo und Danke!!!!

