

FORTBILDUNG

Frühe medikamentöse Therapie kann Knochenverlust verringern

Osteoprotektion beim Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist in der westlichen Welt die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau. In der Schweiz erkranken pro Jahr etwa 5700 Frauen. Obwohl das Brustkrebs-Risiko nach dem 50. Lebensjahr ansteigt, betrifft es auch jüngere Frauen. 20% aller Patientinnen sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 50 Jahre.



Dr. med. Michael Schwitter
Chur

Le cancer du sein est dans le monde occidental, la tumeur maligne la plus fréquente chez les femmes. En Suisse environ 5700 femmes par an sont affectées. Bien que le risque de cancer du sein augmente après 50 ans, il affecte aussi les femmes plus jeunes. 20% des patients au moment du diagnostic initial sont de moins de 50 ans.



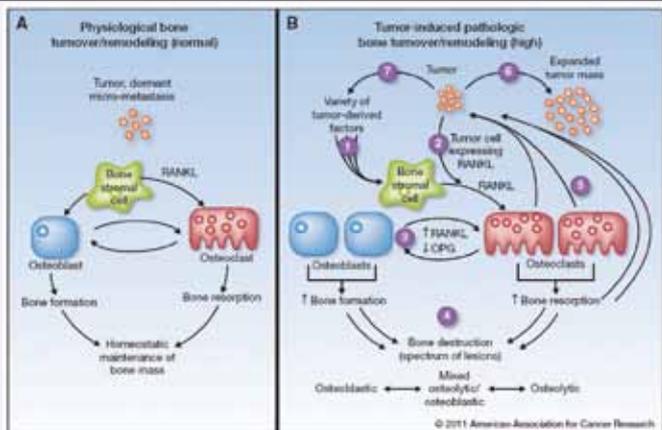
PD Dr. med. Roger von Moos
Chur

Der Knochen spielt in der Behandlung des Mammakarzinomes eine entscheidende Rolle. In einem physiologischen Knochenumbau besteht ein Gleichgewicht zwischen Osteoblasten und Osteoklasten, was die Erhaltung der Knochenmasse garantiert (Abb. 1A). Auf dieses Gleichgewicht wird durch ein Mammakarzinom Einfluss genommen. Durch die Behandlung mittels einer endokrinen Therapie mit einem Aromatasehemmer wird die endogene Oestrogenproduktion supprimiert, was zu einer signifikanten Reduktion des Oestrogenspiegels führt. Oestrogene kontrollieren die osteoklastenvermittelte Knochenresorption. Durch den Wegfall dieser regulatorischen Funktion der Oestrogene überwiegt die Knochenresorption, was zu einem Verlust der Knochenmasse respektive -dichte führt, was wiederum ein erhöhtes Frakturrisiko zur Folge hat. Ferner treten beim metastasierenden Mammakarzinom sehr häufig Knochenmetastasen auf. Das Auftreten von ossären Metastasen ist verbunden mit einer erhöhten Osteoklastenaktivität und damit einer Knochendestruktion, was wiederum zu Schmerzen, einer eingeschränkten Lebensqualität und zu sogenannten «skeletal related events» (SRE) wie pathologischen Frakturen, Spi-

nalkanalkompressionen, notwendiger Radiotherapie oder chirurgischen Eingriffen führen kann.

Deshalb richtet sich bei der Behandlung des Mammakarzinomes ein besonderes Augenmerk auf den Knochen. Eine frühzeitige Diskussion über Osteoprotektion ist obligat bei Patientinnen mit Brustkrebs. Allgemeine Massnahmen wie vermehrte körperliche Aktivität, Vermeiden von Stürzen, Normalisierung des Körpergewichtes, Nikotinstopp und ein reduzierter Alkoholkonsum stehen an erster Stelle. Ernährungsdefizite sollen erkannt werden und wenn nötig eine Calcium und Vitamin D Substitution erfolgen. Zusätzlich stehen uns mit den Bisphosphonaten und Denosumab medikamentöse Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Der Wirkungsmechanismus dieser Medikamente läuft über den RANKL-Signalweg. RANKL führt zu einer Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten, was wiederum zur Knochenresorption führt (Abb. 1B). Bei einer ossären Metastasierung ist dieser Signalweg überreguliert, was zu einem erhöhten Knochenverlust führt. Diese Erkenntnis führte zur Entwicklung dieser

ABB. 1 Physiologischer (A) und Tumor-induzierter pathologischer (B) Knochenumbau



Adaptiert nach Dougall WC. Clin Cancer Res 2011; 18:1-10.

TAB. 1 Empfehlungen zur osteoprotektiven Therapie beim Mammakarzinom

Frühstadium	<ul style="list-style-type: none"> • Osteodensitometrie und Abschätzen des Frakturrisikos (z. B. FRAX-Score*) • «Lifestyle Changes» • Vitamin D und Kalzium Supplementation • Diskussion von BMA («bone modifying agents») <ul style="list-style-type: none"> – Denosumab 60 mg sc q6m – Bisphosphonate – cave Zulassung!
Metastasiertes Stadium	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des Risikos von skeletalen Komplikationen: <ul style="list-style-type: none"> – Denosumab 120 mg sc q4w – Zoledronat 4 mg iv q4w • Vitamin D und Kalzium Supplementation
* nicht validiert für Frauen <40 Jahren; endokrine Therapie als Risikofaktor wird nicht berücksichtigt.	

antiresorptiven Substanzen, die die Osteoklastenaktivität inhibieren und somit die Knochenresorption verhindern sollen. Bisphosphonate binden Kalzium an die Knochenoberfläche und werden von Osteoklasten phagozytiert, was zu deren Apoptose führt. Der humane monoklonale Antikörper Denosumab bindet RANKL mit hoher Affinität und Spezifität. Durch diese Hemmung der Interaktion mit RANKL wird die Knochenresorption durch eine Verringerung der Zahl und Aktivität der Osteoklasten unterbunden. Eingesetzt werden diese Substanzen sowohl in der Behandlung des frühen wie auch des metastasierenden Mammakarzinomes. Im Folgenden werden wir die Daten für die jeweiligen Indikationen zusammenfassen, die aktuellsten Therapieempfehlungen besprechen und mögliche Zukunftsentwicklungen in der Osteoprotektion besprechen.

Metastasierendes Mammakarzinom

Osteoklasten-Inhibitoren wie Bisphosphonate und Denosumab haben gezeigt, dass mit dieser Behandlung das Auftreten von SRE signifikant reduziert werden kann. Pamidronat (1,2) konnte erstmals die Zeit bis zum Auftreten eines SRE um 50% verbessern, im Verlauf wurden Daten für die Aminobisphosphonate Zoledronat (ZOL) und Ibandronat gezeigt, welche effektiver und praktikabler waren (3-7). Im direkten Vergleich scheint ZOL marginal besser. In einer randomisierten, doppelblinden Studie wurde Denosumab 120mg sc alle 4 Wochen mit ZOL 4mg iv 4 wöchentlich verglichen beim Bisphosphonat-naiven, ossär metastasierten Mammakarzinom. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten des ersten SRE, welcher einen signifikanten Benefit zugunsten von Denosumab zeigt. Im Arm mit ZOL war die mediane Zeit bis zum Auftreten eines SRE 26.4 Monate, im Arm mit Denosumab wurde diese nicht erreicht und war mit einer Hazard Ratio (HR) von 0.82 (95% CI 0.71 to 0.95) signifikant. Auch beim Auftreten von weiteren SRE zeigte sich eine Risikoreduktion von 23% (HR 0.77, 95% CI 0.66–0.89) gegenüber von ZOL. Sekundäre Endpunkte wie Gesamtüberleben (OS) oder Zeitpunkt bis zur Krankheitsprogression waren gleich. Hinsichtlich der Nebenwirkungen traten vermehrt Akutphase Reaktionen bei Patientinnen mit ZOL auf, im Gegensatz dazu fand sich ein häufigeres Auftreten von Hypokalzämien im Behandlungsarm mit Denosumab. Kieferosteonekrosen waren selten (2.0% Denosumab, 1.4% Zoledronat). In der Behandlung des

ossär metastasierten Mammakarzinoms ist deshalb eine Osteoprotektion mit entweder Denosumab 120mg sc oder ZOL 4mg iv als monatliche Applikation der aktuelle Therapiestandard.

Nicht berücksichtigt dabei wird die oft sehr lange Halbwertszeit dieser Medikamente und Langzeitfolgen durch die zunehmende Dauer der Therapie, da sich die Prognose des Mammakarzinomes stetig verbessert, weshalb in jüngster Zeit immer öfter die Frage gestellt wird: Kann das Therapieintervall allenfalls nicht auch ausgedehnt werden? Damit könnten die notwendigen klinischen Visiten reduziert, therapiessoziierte Nebenwirkungen minimiert und Kosten gesenkt werden. Eine kürzlich erschienene Review (9) beleuchtet dieses Thema. Es wurden dabei 6 Studien identifiziert, wobei eine mit Pamidronat, drei Studien mit ZOL und zwei mit Denosumab gemacht wurden. Es wurde das monatliche Therapieintervall mit einem dreimonatlichen Intervall verglichen. In der Metaanalyse fand sich für das Auftreten von SRE kein signifikanter Unterschied mit einer HR von 0.9 (95% CI 0.63–1.29). Auch die Metaanalyse bezüglich der unerwünschten Nebenwirkungen oder der Knochenbiomarker zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Standard-Arm und dem Deeskalations-Arm. Dies zeigt, dass die Verlängerung des Therapieintervalls wahrscheinlich nicht mit einem Wirkungsverlust verbunden ist. In der Schweiz läuft aktuell die grosse SAKK-Studie 96/12, welche genau diese Fragestellung prospektiv randomisiert mit Denosumab prüft. Es wird die monatliche Applikation versus die dreimonatliche Gabe verglichen. Diese Studie rekrutiert noch und ermöglicht uns damit genau diese Fragestellung im Rahmen einer Studie in der Schweiz zu prüfen.

Mammakarzinom in der Adjuvanz

Beim frühen Mammakarzinom ist die Datenlage etwas unklarer. Die Behandlung von hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen mit einem Aromatasehemmer führt zu einem Knochenabbau mit Entwicklung einer Osteopenie/Osteoporose. Damit verbunden ist ein erhöhtes Frakturrisiko. Das Frakturrisiko ist zudem abhängig vom Alter der Patientin, dem Gewicht, der Mobilität der Patientin, einem allfälligen Nikotinkonsum, Begleiterkrankungen (z.B. Cushing-Syndrom, primärer Hyperparathyreoidismus, Hypogonadismus) und anderen Faktoren. Antiresorptive Medikamente wie Bisphosphonate und Denosumab werden erfolgreich zur Präven-

tion von Knochenverlust eingesetzt. Sowohl bei prämenopausalen Patientinnen wie auch bei postmenopausalen Patientinnen konnte mit einer gleichzeitigen Osteoprotektion mit ZOL der Knochenverlust signifikant reduziert werden (11, 15, 16, 12). Auch Denosumab wurde in der ABCSG-18 geprüft. Postmenopausale Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom, welche einen Aromatasehemmer erhielten, bekamen entweder Denosumab 60mg sc alle 6 Monate oder Placebo. Im Placeboarm traten 176 Frakturen auf, währenddessen kam es bei Patientinnen mit Denosumab nur zu 92 Frakturen, was einer Halbierung der Frakturrate entspricht und statistisch signifikant ist (HR 0.5, 95% CI 0.39–0.65). Die Frakturrate nach sieben Jahren war bei 26% im Placeboarm und 11% im Denosumabarm. In der Prävention von Knochenverlust haben somit sowohl Bisphosphonate wie auch Denosumab ihre Wirkung gezeigt.

Immer wieder diskutiert wurde und wird, ob diese Medikamente einen Anti-Tumoreffekt haben und damit einen Einfluss auf das Rezidiv respektive das Überleben haben könnten. Für ZOL, das bestuntersuchte Bisphosphonat beim frühen Mammakarzinom, finden sich unterschiedliche Daten. In der AZURE-Studie (10) fand sich in der Gesamtpopulation keine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) und auch nicht des OS. In einer Subgruppenanalyse der Frauen, welche über 5 Jahre in der Menopause waren, fand sich aber ein verbessertes DFS (HR 0.77, 95% CI 0.63–0.96) für den Behandlungsarm mit ZOL. In der ABCSG-12 (11) war der primäre Endpunkt DFS signifikant besser für ZOL gegenüber keinem (HR 0.77 (0.60–0.99), das OS war wiederum gleich. Kritisiert an dieser Studie wird die Dauer der endokrinen Therapie, welche mit lediglich drei Jahren in der Adjuvanz als ungenügend angesehen werden muss. Einen ähnlichen Trend für ein verbessertes DFS zeigte sich in der ZO-FAST-Studie (12), welche einen sofortigen Beginn von ZOL gegenüber einem verzögerten Beginn von ZOL verglich (HR 0.66; 95% CI 0.44–0.97). Für das orale Clodronat fand sich kein Benefit bezüglich des DFS oder OS (13). Eine entsprechende Metaanalyse aller grossen randomisierten Studien mit über 18000 Patientinnen zeigte für DFS und OS keinen signifikanten Benefit. In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen war das DFS (HR 0.86, 95% CI 0.78–0.94) und die Brustkrebsmortalität (HR 0.82, 0.73–0.93) aber signifikant verlängert. Denosumab

wurde in dieser Indikation ebenfalls geprüft. In der ABCSG-18 (14) wurden fast 3500 Patientinnen eingeschlossen und erhielten entweder Denosumab 60mg sc q6m oder Placebo. Die Daten wurden in San Antonio 2015 präsentiert und nach vier Jahren traten in der Placebo-Gruppe 203 Rezidive auf, währenddessen es im Denosumab zu nur 167 Rezidiven kam, was einer Risikoreduktion entspricht, welcher allerdings knapp nicht signifikant ist. Dort bedarf es sicherlich noch eines längeren Follow-Up. Ausstehend sind die Daten von D-CARE (Denosumab vs Placebo), welche das DFS als primären Endpunkt hat. Die Rekrutierung wurde 2012 beendet.

Zusammengefasst konnten für das frühe Mammakarzinom sowohl Bisphosphonate wie auch Denosumab eine Verringerung des Knochenverlustes und damit eine Senkung der klinisch relevanten Frakturraten zeigen, die Daten für DFS sind noch etwas kontrovers, zeigen aber einen Trend ebenfalls zu einer Verbesserung. Die aktuelle Zulassung für Bisphosphonate in der Schweiz besteht lediglich für die Behandlung von Osteoporose, während dessen Denosumab grosszügiger eingesetzt werden kann bei Patientinnen, welche unter einer adjuvanten endokrinen Therapie mit einem Aromatasehemmer stehen und gleichzeitig ein erhöhtes Frakturrisiko haben.

Beim frühen Mammakarzinom soll sicherlich vor Beginn einer Behandlung mit einem Aromatasehemmer die Knochengesundheit mittels Osteodensitometrie überprüft werden und abhängig vom gleichzeitig vorliegenden Frakturrisiko die Osteoprotektion angesprochen werden. Eine Behandlung mit einem Bisphosphonat oder Denosumab soll individuell im Hinblick auf die skelettale Morbidität sowie das DFS diskutiert werden.

Dr. med. Michael Schwitter

PDDr. med. Roger von Moos

Kantonsspital Graubünden, Departement Innere Medizin
Medizinische Onkologie und Hämatologie
Loestrasse 170, 7000 Chur
michael.schwitter@ksgr.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Beim frühen Mammakarzinom soll vor Beginn einer Behandlung mit einem Aromatasehemmer die Knochengesundheit überprüft und abhängig vom Frakturrisiko im Hinblick auf die skelettale Morbidität sowie das DFS die Osteoprotektion besprochen werden
- ◆ Der aktuelle Therapiestandard beim ossär metastasierenden Mammakarzinom ist 120 mg Denosumab oder 4 mg Zoledronat monatlich. Eine Verlängerung des Therapieintervalls wird aktuell in Studien geprüft

Message à retenir

- ◆ Dans le cancer du sein précoce, avant de commencer le traitement avec un inhibiteur de l'aromatase, il faudrait vérifier la santé des os et, en fonction du risque de fracture, discuter l'ostéoprotection en raison de la morbidité squelettique et la survie sans maladie (DFS)
- ◆ Le standard actuel de soins dans le cancer du sein métastatique osseux est le denosumab 120 mg ou l'acide zolédronique 4 mg par mois. Actuellement, une prolongation de l'intervalle de traitement est examinée dans des études

Literatur:

1. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2038–2044.
2. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 846–854.
3. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004; 90: 1133–1137.
4. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer MR et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003; 14: 1399–1405.
5. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 114–122.
6. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377–387.
7. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98: 1735–1744.
8. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132–5139.
9. Ibrahim MF, Mazzeo S, Shorr R et al. Should de-escalation of bone-targeting agents be standard of care for patients with bone metastases from breast cancer? A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015 Nov;26(11):2205-13.
10. Coleman R, Cameron D, Dodwell D et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Aug;15(9):997-1006.
11. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol*. 2015 Feb;26(2):313-20.
12. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol*. 2013 Feb;24(2):398-405.
13. Paterson AH, Anderson SJ, Lembersky BC et al. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jul;13(7):734-42.
14. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Aug 1;386(9992):433-43.
15. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer*. 2012 Mar 1;118(5):1192-201.
16. Lombart A, Frassoldati A, Pajja O et al. Immediate Administration of Zoledronic Acid Reduces Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer*. 2012 Feb;12(1):40-8.