

Bisphosphonate in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Neuer Standard für alle prämenopausalen Frauen?

Bisphosphonate sind bei ossären Metastasen bei Mammakarzinom und anderen Malignomen ein wichtiger Therapiebaustein zur Vermeidung von skeletalen Ereignissen. Des Weiteren wirken sie schmerzlindernd. In diesem Artikel soll ihr Einsatz in der adjuvanten Situation bei jungen Frauen bezüglich Antitumorwirkung sowie Verbesserung der Knochendichte beleuchtet werden.

URSULA HASLER-STRUB, JENS HUOBER



Ursula Hasler-Strub

Neben ihrem Einsatz als Standardtherapie bei Osteoporose spielen die Bisphosphonate auch in der Tumorbehandlung eine wichtige Rolle. Primäres Ziel ist die Prävention von skeletalen Ereignissen (SRE; skeletal related events) wie pathologische Frakturen, die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs und/oder einer Radiotherapie bei ossären Läsionen, Hyperkalzämie oder Rückenmarkskompression (1–3).

Bisphosphonate sind Phosphatverbindungen, welche an das Hydroxyapatit der Knochenoberfläche binden. Sie werden oral oder intravenös angewendet. Als starke Knochenresorptionshemmer verringern sie die Osteoklastentätigkeit (Induktion der Apoptose, Hemmung der Differenzierung und Reifung derselben).

Die derzeitigen Indikationen der Bisphosphonate sind in *Kasten 1* aufgeführt.

Kasten 2 führt auf, welche Situationen in der Therapie ossärer Metastasen bei Brustkrebspatientinnen zu berücksichtigen sind.

Gründe für den Einsatz von Bisphosphonaten bei Mammakarzinom

Bei einer Fernmetastasierung ist das Skelettsystem das am häufigsten betroffene Organsystem. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass zum Zeitpunkt der Primärdiagnose Mammakarzinom vielfach bereits Tumorzellen im Knochenmark vorhanden sind. Die betroffenen Patientinnen in den Studien hatten nicht nur ein erhöhtes Risiko für Knochenmetastasen, sondern auch für eine viszerale Metastasierung (4, 5). Das Knochenmark könnte somit ein Pool für schlafende Tumorzellen sein, welche erst Jahre später aktiv werden.

Da beim osteoklastenassoziierten Knochenabbau auch Wachstumsfaktoren freigesetzt werden, welche Tumorzellen stimulieren können, wurde die Hypothese aufgestellt, dass Bisphosphonate auch als zusätzliche adjuvante Therapie wirksam sein können, indem sie dieses «microenvironment», in welchem ruhende Tumorzellen überleben, verändern (6).

Studien, welche ab den Neunzigerjahren mit der oralen Substanz Clodronat durchgeführt wurden, zeigten jedoch noch widersprüchliche Resultate bezüglich

Kasten 1:

Derzeitige Indikationen der Bisphosphonate

- ▲ Osteoporose (Standardtherapie)
- ▲ Behandlung bei Knochenmetastasen
- ▲ Behandlung der Hyperkalzämie

Kasten 2:

Knochenmetastasen bei Mammakarzinom

In der Therapie ossärer Metastasen sind bei Brustkrebspatientinnen folgende Situationen zu berücksichtigen:

- ▲ In der metastasierten Situation leiden bis zu 80% der Patientinnen an Knochenmetastasen.
- ▲ Knochenmetastasen sind häufig die erste Manifestation der Fernmetastasierung.
- ▲ Zirka 50 bis 70% der Patientinnen mit Knochenmetastasen erleiden eine Komplikation (pathologische Fraktur, Hyperkalzämie etc.).
- ▲ Die mittlere Überlebensdauer mit Knochenmetastasen beträgt > 2 Jahre, 40% leben > 5 Jahre.

lich der adjuvanten Wirksamkeit der Bisphosphonate (7, 8).

ABCSG12-Studie: neue Strategien in der Erprobung

Im Gegensatz dazu unterstützen die Resultate der ABCSG12-Studie rund zehn Jahre später den adjuvanten Einsatz der Bisphosphonate zur Prävention von Mammakarzinomrezidiven (9, 10).

In der ABCSG12-Studie wurden insgesamt 1803 prämenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositiver Erkrankung eingeschlossen. Sie wurden entweder zu drei Jahren Goserelin (3,6 mg s.c. alle 28 Tage) plus Tamoxifen (20 mg tgl. p.o.) oder zu drei Jahren Goserelin plus Anastrozol (1 mg tgl p.o.) randomisiert. Die Therapien wurden in der zweiten Randomisierung entweder mit Zoledronat (4 mg i.v. alle 6 Monate) kombiniert oder ohne weitergeführt. Insgesamt war die Mehrzahl der Patientinnen in einer niedrigen Risikogruppe. Die meisten hatten kleine Tumoren, waren nodalnegativ und hatten Brusttumoren mit hoher Hormonrezeptorpositivität. Keine der Patientinnen erhielt eine adjuvante Chemotherapie. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Sekundäre Endpunkte waren rückfallfreies Überleben und Gesamtüberleben. Zusätzlich wurde in der «bone substudy» bei einem Teil der Patientinnen die Knochendichte regelmässig analysiert.

Resultate

In der «bone substudy» zeigte sich, dass in der Zoledronatgruppe die *Knochendichte leicht verbessert* werden konnte. Bei den Patientinnen ohne Zoledronat wurde dagegen eine Abnahme der Knochendichte beobachtet, wobei dies ausgeprägter bei den Patientinnen mit der Aromatasehemmertherapie war als bei denen, die mit Tamoxifen behandelt wurden (14 vs. 10% nach 36 Monaten). Der niedrigste Wert der Knochendichte zeigte sich *zum Ende der Therapie, also nach 36 Monaten* (11, 12).

Ob sich die unterschiedlichen Veränderungen der Knochendichte auch in einer unterschiedlichen Frakturrate widergespiegelt haben, ist allerdings nicht bekannt.

Nach einer *mittleren Beobachtungszeit von 48 Monaten* zeigten sich folgende Resultate bezüglich der Effektivität:

- ▲ Zwischen den Therapien mit Tamoxifen und Anastrozol konnte kein signifikanter Unterschied beim progressionsfreien und Gesamtüberleben gezeigt werden.
- ▲ eine 36%-ige Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) zeigte sich in den Bisphosphonatgruppen gegenüber der Gruppe mit der alleinigen endokrinen Therapie.
- ▲ Bezüglich des Gesamtüberlebens gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den mit und ohne

Bisphosphonat behandelten Patientinnen.

- ▲ Bezüglich der aufgetretenen Ereignisse zeigte sich nicht nur eine Verminderung der Knochenmetastasen, sondern auch eine Reduktion der Metastasen ausserhalb der Knochen sowie eine Reduktion der lokoregionären Rückfälle und der kontralateralen Mammakarzinome.
- ▲ In einer Subgruppenanalyse ergab sich, dass möglicherweise der Bisphosphonateffekt besonders bei den Patientinnen mit Anastrozol zu sehen war, also bei den Patientinnen, bei denen der Knochenabbau am stärksten war.

Sicherheit: Unter Zoledronat wurden die üblichen zoledronatassoziierten Nebenwirkungen beobachtet. Nephrotoxizität oder Osteonekrose des Kiefers wurden aber nicht berichtet.

Neuer Standard bei Brustkrebs?

In der Bewertung der Resultate der ABCSG12-Studie muss bedacht werden, dass die Anzahl beobachteter Rückfälle noch sehr gering ist und dass eine endokrine Behandlung über nur drei Jahre kein Standard darstellt. Wenngleich der routinemässige Gebrauch von Bisphosphonaten für alle Frauen mit normaler Knochendichte unter adjuvanter endokriner Therapie noch nicht als Standard

Tabelle:

Studien zur Behandlung mit Bisphosphonaten in der adjuvanten Situation bei Brustkrebs

Studie	Setting	Bisphosphonate	Dauer	Eingeschlossene Patientinnen	Abgeschlossene Rekrutierung	Primäre Endpunkte
AZURE	Stadium II/III	ZOL vs. Kontrollgruppe	5 Jahre	3360	Januar 2006	DFS
NSABP-B34	Stadium I/II	Clodronat vs. Plazebo	3 Jahre	3200	März 2004	DFS
GAIN	Stadium II/III; nodalpositiv; kein T.	Ibandronat vs. Plazebo	2 Jahre	3024	August 2008	DFS
ICE > 65	Stadium II/III; kein T und N	Ibandronat vs. Ibandronat und Capecitabin	2 Jahre	1409	August 2008	DFS
NATAN	Stadium II/III; ypT1-4a/o ypN1-3	ZOL vs. Kontrollgruppe	5 Jahre	601	Januar 2009	DFS
Intergroup SWOG, NCCTG, NSABP, CALBG, NCIC	Stadium I-III	ZOL vs. orales Clodronat vs. orales Ibandronat	3 Jahre	4500	etwa Dezember 2009	DFS
SUCCESS	nodalpositiv	ZOL; 2 vs. 5 Jahre	2/5 Jahre	3000	abgeschlossen	DFS

DFS= krankheitsfreies Überleben (disease free survival)
adaptiert nach Huober J., Thürlimann B.: Crit Rev Hematol Oncol 2010; 74 Suppl 1: S7-10.

angesehen werden kann, so ist die adjuvante Behandlung mit Bisphosphonaten für die individuelle Patientin doch eine valide Option. Gerade Frauen, bei denen ein starker therapiebedingter Verlust von Knochensubstanz erwartet werden kann, könnten diejenigen sein, die am meisten von der Bisphosphonattherapie profitieren.

Verschiedene Studien mit Bisphosphonaten in der adjuvanten Situation sind abgeschlossen, und deren Ergebnisse werden in Kürze erwartet, beispielsweise die Daten der AZURE-Studie, welche auf der San-Antonio-Brustkrebskonferenz im Dezember 2010 präsentiert werden. Deren Resultate werden uns hoffentlich helfen, die Rolle der Bisphosphonate in der Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom unter Berücksichtigung besonders auch der jungen Frauen zu klären. Denn bei dieser Gruppe von Patientinnen ist der therapiebedingte Knochenverlust am grössten.

Die kürzlich abgeschlossenen und noch laufenden Bisphosphonatstudien in der adjuvanten Situation bei Brustkrebs sind in der *Tabelle* dargestellt.

Neuester Ansatz mit knochengerichtetem monoklonalem Antikörper

Denosumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, welcher den RANK-Liganden binden und somit die Knochenresorption hemmen kann. Denosumab ist in der Schweiz seit einigen Monaten zugelassen

- ▲ zur Osteoporosebehandlung
- ▲ in der Begleitbehandlung bei Frauen mit Brustkrebs unter adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern und
- ▲ bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt.

In der metastasierten Situation zeigten Patientinnen unter Denosumab im randomisierten Vergleich zu den Bisphosphonaten weniger skelettbezogene Ereignisse (SRE) (13). Aktuelle Studien untersuchen diese Substanz auch in der adjuvanten Situation.

Konklusion

Aufgrund der aktuellen Daten sind die Bisphosphonate in der adjuvanten Situation noch kein Standard für alle jungen Patientinnen. Auch ist der positive Einfluss der Bisphosphonate auf das Gesamtüberleben noch nicht abschliessend bewiesen. Bei Patientinnen mit hohem Risiko für Knochendichteverlust sind aber Bisphosphonate eine valide Behandlungsmöglichkeit, gerade auch bei dem sehr günstigen Nebenwirkungsspektrum dieser Substanzen.

Denosumab ist ein neuer Wirkstoff der «bone targeted therapy», welcher in aktuellen Studien in der adjuvanten Situation untersucht wird. ▲

Dr. med. Ursula Hasler-Strub
(Korrespondenzadresse)
Brustzentrum Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen
E-Mail: ursula.hasler-strub@kssg.ch

Prof. Dr. med. Jens Huober
Brustzentrum Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen
E-Mail: jens.huober@kssg.ch

Interessenkonflikte: U. Hasler: keine
J. Huober: Honoraria: Novartis, Roche; Advisory Relationship: Amgen, Roche

Quellen:

1. Hortobagay GN et al. (Aredia Breast Cancer Study Group): Efficacy of pamidronat in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785–91.
2. Theriault RL et al.: Pamidronat reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 846–54.
3. Berenson JR et al.: Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001; 91: 1191–200.
4. Winter MC et al.: Exploring the anti-tumor activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 453–75.
5. Braun S, Marth C.: Circulating tumor cells in metastatic breast cancer – toward individualized treatment? *N Engl J Med* 2004; 351(8): 824–26.
6. Gnani M.: The evolving role of zoledronic acid in early breast cancer. *Onco Target Ther* 2009; 2: 95–104.
7. Saarto T et al.: Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients. 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 10–17.
8. Diel IJ et al.: Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339: 357–63.
9. Gnani M. et al.: Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679–91.
10. Eidtmann H et al.: The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36 m follow-up of ZO-FAST. *SABCS 2008*, Abstr 44.
11. Gnani M. et al.: Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5 year follow-up of the ABCSG-12 bone mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 840–49.
12. Gnani M. et al.: Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 820–28.
13. Stopeck A et al.: Comparison of denosumab versus zoledronic acid on the incidence of skeletal-related events in breast cancer patients with bone metastases. *Cancer Res* 2009; 69(suppl): abstr 22.

Merkmale

- ▲ **Das Knochenmark** ist möglicherweise ein Pool für Tumorzellen.
- ▲ **Der Knochen** ist der häufigste Ort der Fernmetastasierung.
- ▲ **Brustkrebstherapien** können die Knochendichte entscheidend vermindern, am meisten leiden prämenopausale Patientinnen darunter.
- ▲ **Bisphosphonate** können die Knochendichte erhalten oder sogar erhöhen, dies unter potenziell knochenschädigenden Therapien.
- ▲ **Patientinnen mit hohem Risiko** für therapieinduzierten Knochendichteverlust könnten von einer adjuvanten Bisphosphonatgabe besonders profitieren.