

*Zielgerichtete Therapie mit Denosumab***RANK-Ligand-Hemmer mit viel Potenzial bei frühem Brustkrebs**

Der RANK-Ligand-Hemmer Denosumab, in der 120-mg-Dosierung (XGEVA®) derzeit etabliert bei Knochenmetastasen zur Prävention von Skelett ereignissen, besitzt präklinischen Daten zufolge eine direkte tumorantiproliferative Wirkung mit dem Potenzial, Knochenmetastasen zu verhindern/verzögern sowie Überleben zu verlängern. Hintergründe und laufende klinische Studien zu diesem Therapiepotenzial bei Brustkrebs in der Frühphase wurden auf einem von Amgen organisierten Satellitensymposium erläutert.

Prof. Michael Gnant, Wien, und Prof. Robert Coleman, Sheffield/Grossbritannien, erklärten aktuelle Optionen und potenzielle künftige Strategien in der Therapie bei Brustkrebs mit Denosumab, welches derzeit in zwei Dosierungen in der Schweiz zugelassen ist:

- ▲ mit 60 mg (Prolia®) (Q6M) bei Osteoporose postmenopausaler Frauen, erhöhtem Frakturrisiko unter adjuvanter Aromatasehemmertherapie bei Brustkrebs sowie bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablation und erhöhtem Frakturrisiko sowie
- ▲ mit 120 mg (Q4W) (XGEVA®) im knochenmetastasierten Stadium zur Prävention von Skelett ereignissen.

Darüber hinaus sprechen präklinische Daten dafür, dass die RANK-Ligand-Hemmung in der 120-mg-Dosierung bei Brustkrebs im Frühstadium über diese Indikationen hinaus ein weiteres grosses Therapiepotenzial hat.

Antiproliferative (tumorpräventive) Wirkung

Gnant zog den Vergleich mit Bisphosphonaten: Verschiedene Studien haben die mögliche Verwendung der antiresorptiven Therapie zur Prävention oder Verzögerung eines Krankheitsrezidivs bei frühem Mammakarzinom untersucht. Die klinischen Studien sprechen für den frühzeitigen Einsatz von Zoledronsäure bei Brustkrebs in der Postmenopause, aber nicht in der Prämenopause. Offen bleiben aber Fragen, beispielsweise zum optimalen Therapieschema, zur Dauer und Substanz sowie dazu, welcher Patiententyp von der Bisphosphonatgabe profitiert.

Demgegenüber zeigten Beobachtungen bei Tumorpatienten, dass das klinische

Profil des RANK-Ligand-Hemmers verstärkt tumorpräventiv wirkt und sich dabei grundsätzlich von dem der Bisphosphonate unterscheidet.

Wirkprinzip des RANK-Ligand-Hemmers: neue Erkenntnisse

Der unterschiedliche Wirkansatz der RANK-Ligand-Hemmung, der – neben der nachgewiesenen Verzögerung von Skelett ereignissen bei manifesten Knochenmetastasen – auch die Entwicklung von Knochenmetastasen verhindern bis verzögern und darüber hinaus auch eine direkte antiproliferative Wirkung auf den Primärtumor besitzen könnte, besteht in der Blockierung der Interaktion zwischen Tumor- und Knochenzellen:

Die durch die Tumorzellen freigesetzten Wachstumsfaktoren stimulieren die RANK-Ligand-Expression in der ossären Mikroumgebung. Die erhöhte Konzentration der RANK-Liganden aktiviert die knochenresorbierenden Osteoklasten mit der Folge des gesteigerten Knochenumsatzes und weiterer Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus der Matrix. Damit wird die Metastasierung von Tumorzellen im Skelett gefördert – ein Circulus vitiosus zwischen Knochenzerstörung und Tumorzellwachstum.

Die Hemmung des RANK-Ligand-Signalwegs vor Beginn der Metastasierung könnte beide Zerstörungseffekte blockieren, so die Hypothese der Wissenschaftler.

Darüber hinaus besteht präklinische Evidenz, dass der sogenannte RANK-RANK-Ligand-Signalweg in der Tumorgenese an verschiedenen Stellen, einschliesslich der Epithelzellen der Brustdrüsen (1, 2), wirkt. Klinische Studien sind angelaufen mit dem Ziel, diese möglicherweise tumorrezidivpräventive Wirkung, welche

über die ossäre Prävention hinausgeht, bei Brustkrebs im Frühstadium zu prüfen (s.u.).

Tumorpatienten mit Knochenmetastasen profitieren signifikant

Mehrere kürzlich publizierte randomisierte, kontrollierte Studien (3–5) zeigten die klinische Überlegenheit von Denosumab gegenüber Placebo und auch gegenüber dem Bisphosphonat Zoledronsäure hinsichtlich der Prävention von Skelett ereignissen bei Männern mit knochenmetastasiertem Prostatakarzinom. In weiteren Phase-III-Studien bei Frauen mit Brustkrebs und bei Patienten mit verschiedenen anderen soliden Tumoren respektive multiplem Myelom bestätigen diese Resultate eindrücklich (6).

Hinweise zur Metastasenverzögerung und Überlebensverlängerung

In einer Post-hoc-Subgruppenanalyse der Lungenkrebspatienten (7) war der RANK-Ligand-Hemmer mit verbessertem Überleben verglichen mit der Bisphosphonattherapie verbunden: In der Lungenkrebs-subgruppe (n = 811) wurde die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit auf 8,9 Monate unter Denosumab (vs. 7,7 Mo. unter Zoledronsäure) geschätzt (HR: 0,80; p = 0,01).

Eine kontrollierte Phase-III-Studie mit 1420 Männern mit Hochrisiko-, aber nicht metastasiertem Prostatakarzinom (3) ergab, dass der RANK-Ligand-Hemmer die Bildung von Knochenmetastasen und damit das metastasenfreie Überleben im Vergleich zu Placebo signifikant verzögerte. Dies belegt das Konzept, dass die zielgerichtete Therapie mit Denosumab durch ihre Wirkung in der Knochenmikroumgebung ossäre Metastasen verhindern kann. In dieser neueren «Knochenmetastasen-Präventionsstudie» von Smith waren die Nebenwirkungen bis auf Kiefernekrose und Hypokalzämie unter Placebo und Denosumab ähnlich. Allerdings war das Gesamtüberleben in beiden Kollektiven gleich.

Aufgrund der aktuellen Studienlage bestehe eine Rationale für die klinische Un-

Rationale zur Untersuchung der RANK-Ligand-Hemmung in der Prävention von Krankheitsrezidiven respektive Progressionen bei Brustkrebs in der Frühphase (nach Gnant)

- ▲ **RANK-Ligand aktiviert** Osteoklasten, erhöht Knochenumsatz und Freisetzung von Wachstumsfaktoren, welche die Manifestation von Krebszellen im Skelett fördern.
- ▲ **Klinische Studiendaten zeigen** die Wirksamkeit von Denosumab in der Prävention von Skelettkomplikationen bei Patienten mit Knochenmetastasen bei Brustkrebs und anderen soliden Tumoren (4-7).
- ▲ **Denosumab verlängert** signifikant das knochenmetastasenfreie Überleben bei Hochrisikopatienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) (3).
- ▲ **Unterschiedliche Wirkprinzipien** der «antiresorptiven» Substanzen (Bisphosphonate versus RANK-Ligand-Hemmer).

tersuchung der RANK-Ligand-Hemmung zur Prävention von Rezidiven respektive der Krankheitsprogression bei frühem Brustkrebs, betonte Gnant (s. Kasten). Zu beachten ist, dass Denosumab derzeit nicht zur Prävention von Knochenmetastasen respektive zur Rezidivprävention zugelassen ist. Die Therapie für diese Indikation erfolgt im Rahmen von Studien.

Denosumab bei frühem Brustkrebs in klinischer Prüfung

Zwei Fragestellungen zur RANK-Ligand-Hemmung in der Brustkrebstherapie haben, so Prof. Gnant, zur Initiierung weiterer Studien geführt:

- ▲ Kann Denosumab bei Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium unter adjuvanter Therapie Krankheitsrezidive verhindern?
- ▲ Liegt das Therapiepotenzial des RANK-Ligand-Hemmers im oben beschriebenen Circulus vitiosus zwischen Knochen und Primärtumor, oder könnten weitere Mechanismen beteiligt sein?

Die 2012 begonnene *Phase-III-Studie D-CARE* (8) läuft im internationalen, randomisierten, doppelblinden und kontrollierten Design (515 Zentren weltweit). Studienleiter P.E. Goss und Kollegen untersuchen die (neo)adjuvante Denosumabtherapie (versus Placebo) bei Hochrisikopatientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium (n = 4500). Die Frauen erhalten neben ihrer (neo)adjuvanten Standardtherapie Denosumab (120 mg s.c., 6 Dosen Q3-4W, dann Q3M) respektive Placebo über einen Zeitraum von fünf Jahren. Primärer Endpunkt ist das knochenmetastasenfreie Überleben. Erste Ergebnisse werden laut Gnant im Oktober 2016 erwartet.

Eine weitere, im Januar 2007 begonnene Studie, *ABCSG-18* (9), untersucht das

Therapiepotenzial von Denosumab bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen im Frühstadium, die eine adjuvante Aromatasehemmertherapie erhalten. Primärer Endpunkt ist hier die Zeit bis zur ersten klinischen Fraktur; zu den sekundären Endpunkten gehören fraktur- und krankheitsbezogene Parameter, das Gesamtüberleben sowie andere relevante Überlebensparameter. Insgesamt sollen 3400 Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom eingeschlossen werden. Die Randomisierung endet im Mai 2013; die erste Analyse wird 2014 (bei 247 ersten Frakturen) erwartet.

Welche Rolle spielen Aromatasehemmer?

In diesem Zusammenhang ist die Wirkung der Aromatasehemmer (AI) in der adjuvanten Therapie gesondert zu betrachten: Ihre Anwendung stört die feine Balance des physiologischen Knochenumsatzes, indem sie die RANK-Ligand-Expression im Knochen erhöht, welche zur Osteoklasten-vermittelten Knochenresorption und damit zu Knochensubstanzverlust und erhöhter Frakturanfälligkeit führt. Bereits 2008 hatten Ellis und Kollegen (10) gezeigt, dass die RANK-Ligand-Hemmung schnell und signifikant die Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule sowie an anderen Stellen erhöht. Diese Resultate sind laut Gnant für postmenopausale und gerade auch für junge Frauen unter adjuvanter AI-(plus GnRH-)Therapie bedeutsam, da bei den prämenopausalen Brustkrebspatientinnen der Knochenabbau besonders markant stattfindet. Präklinische Untersuchungen lieferten bereits Hinweise, nach denen eine hohe RANK-Expression im Primärtumor, welche bei jungen Frauen häufig ist, mit verkürztem Überleben verbunden ist.

Die beiden Studien bei Brustkrebs im Frühstadium sollen die potenzielle Rolle von Denosumab in der adjuvanten Therapie klären. ▲

Bärbel Hirrlé

Quelle: Satellite symposium Amgen: «Tailoring treatment for optimal outcomes in breast cancer – beyond the clinical trials», organisiert von Amgen Oncology.

Referenzen:

1. Schramek D, et al.: Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progesterin-driven mammary cancer. *Nature* 2010; 468: 98–102.
2. Gonzalez-Suarez E, et al. RANK ligand mediates progesterin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature* 2010; 468: 103–07.
3. Smith MR, et al.: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 39–46.
4. Fizazi K, et al.: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–22.
5. Lipton A, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3082–92.
6. Stopeck AT, 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: 5132–39.
7. Scagliotti G, et al.: Overall Survival Improvement in Patients with Lung Cancer and Bone Metastases Treated with Denosumab Versus Zoledronic Acid. Subgroup Analysis from a Randomized Phase 3 Study. *J Thorac Oncol*. 2012; 7: 1823–29.
8. Goss PE, et al.: Denosumab versus placebo as adjuvant treatment for women with early-stage breast cancer at high risk of disease recurrence (D-CARE): an international, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 trial. Abstract and poster presented at SABCS. San Antonio, TX, 4–8 December, 2012 (abstract 551).
9. [Clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov): Study to determine treatment effects of denosumab in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitor therapy. NCT00556374. www.clinicaltrials.gov (Accessed 30 January 2013).
10. Ellis GK, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4875–82.
11. Diel IJ, et al.: Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19: 2007–11.
12. Saarto T, et al.: Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Acta Oncol* 2004; 43: 650–56.
13. Paterson AH, 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; 13: 734–42.
14. Möbus V DI, et al.: GAIN study: a phase III trial to compare ETC vs EC-TX and ibandronate vs observation in patients with node positive primary breast cancer – 1st interim efficacy analysis. SABCS 2011. San Antonio, TX, 6–10 December, 2011 (abstract S2-4).
15. Coleman R, et al.: Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med* 2011; 365: 1396–405.
16. Gnant M, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679–91.

Die Berichterstattung wurde von Amgen Schweiz finanziell unterstützt, diese nahm keinen Einfluss auf den Inhalt.