

Spezifischen Therapie von Knochenmetastasen

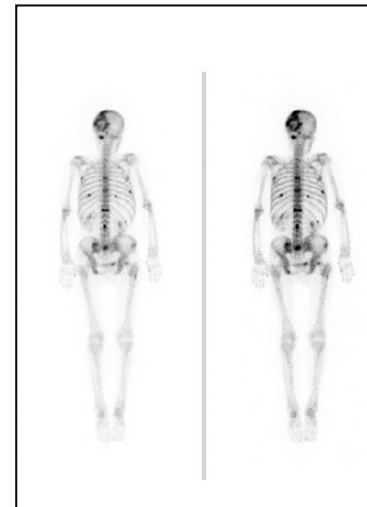
Joannis Panotopoulos und
Reinhard Windhager

Ärztefortbildung, 9. April 2018, Wien

Die lokale Mikroumgebung regt Tumorzellen an, bevorzugt in bestimmte Organe wie den Knochen zu metastasieren

Die Seed-and-Soil-Hypothese:

„Wenn eine Pflanze aussamt, werden ihre Samen in alle Richtungen verstreut; sie können aber nur dann wachsen, wenn sie auf fruchtbaren Boden fallen“¹

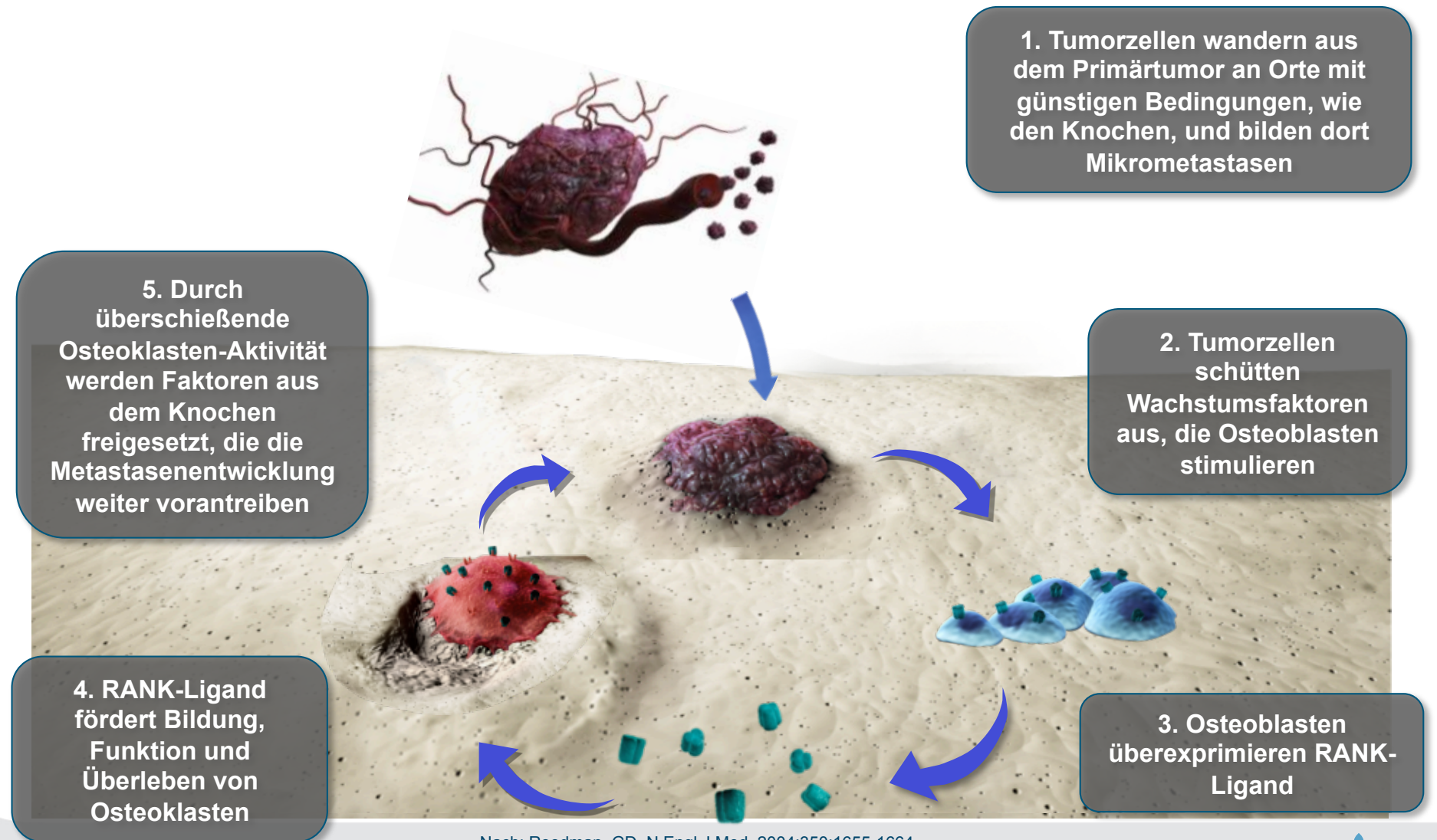


Der Knochen bietet offenbar einen besonders fruchtbaren „Boden“ für Tumorzellen²

1. Paget S. Lancet 1889;133:571–2;

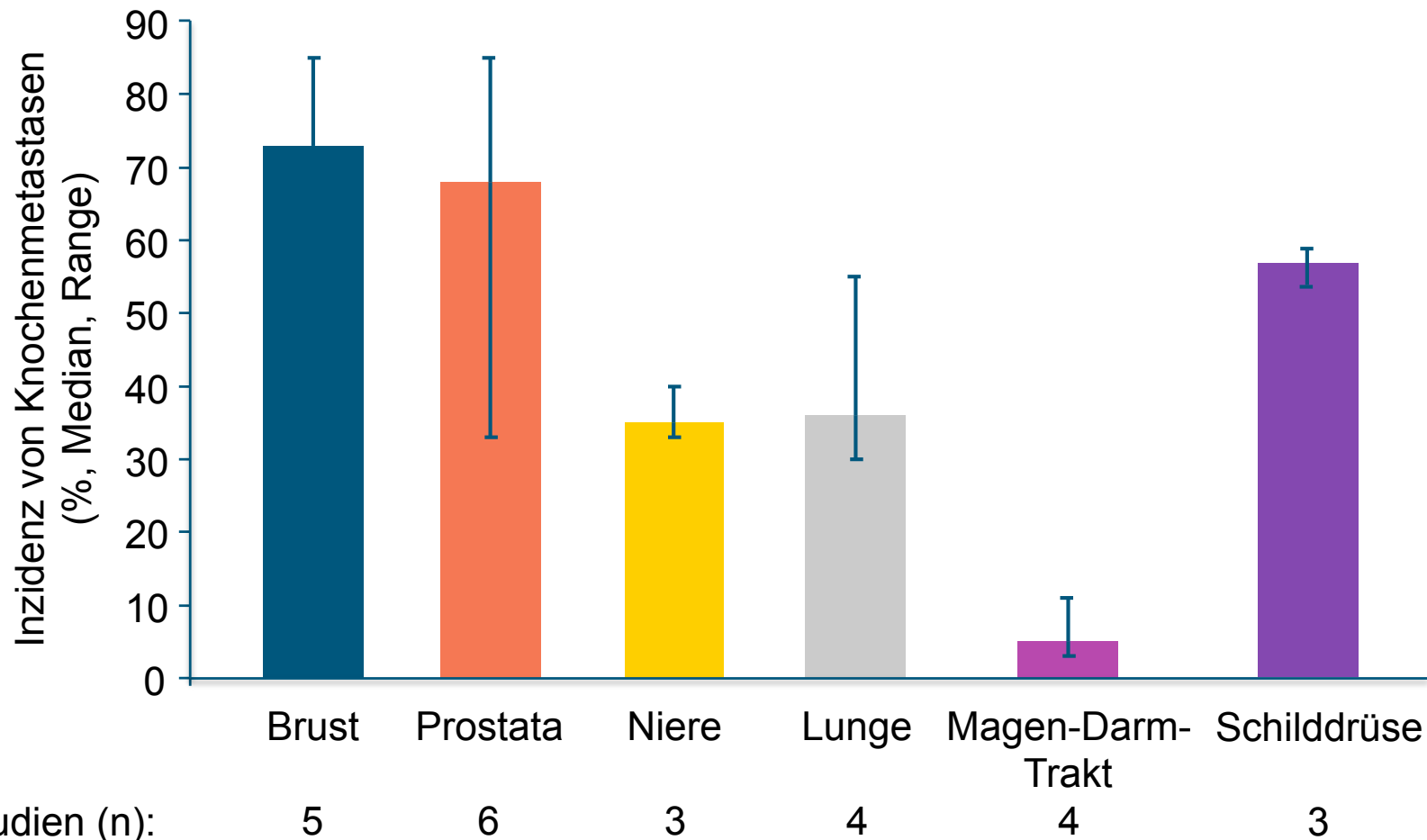
2. Jones DH, et al. Nature 2006;440:692–6.

Die Mikroumgebung des Knochens bietet fruchtbaren Boden für die Ansiedlung von Metastasen



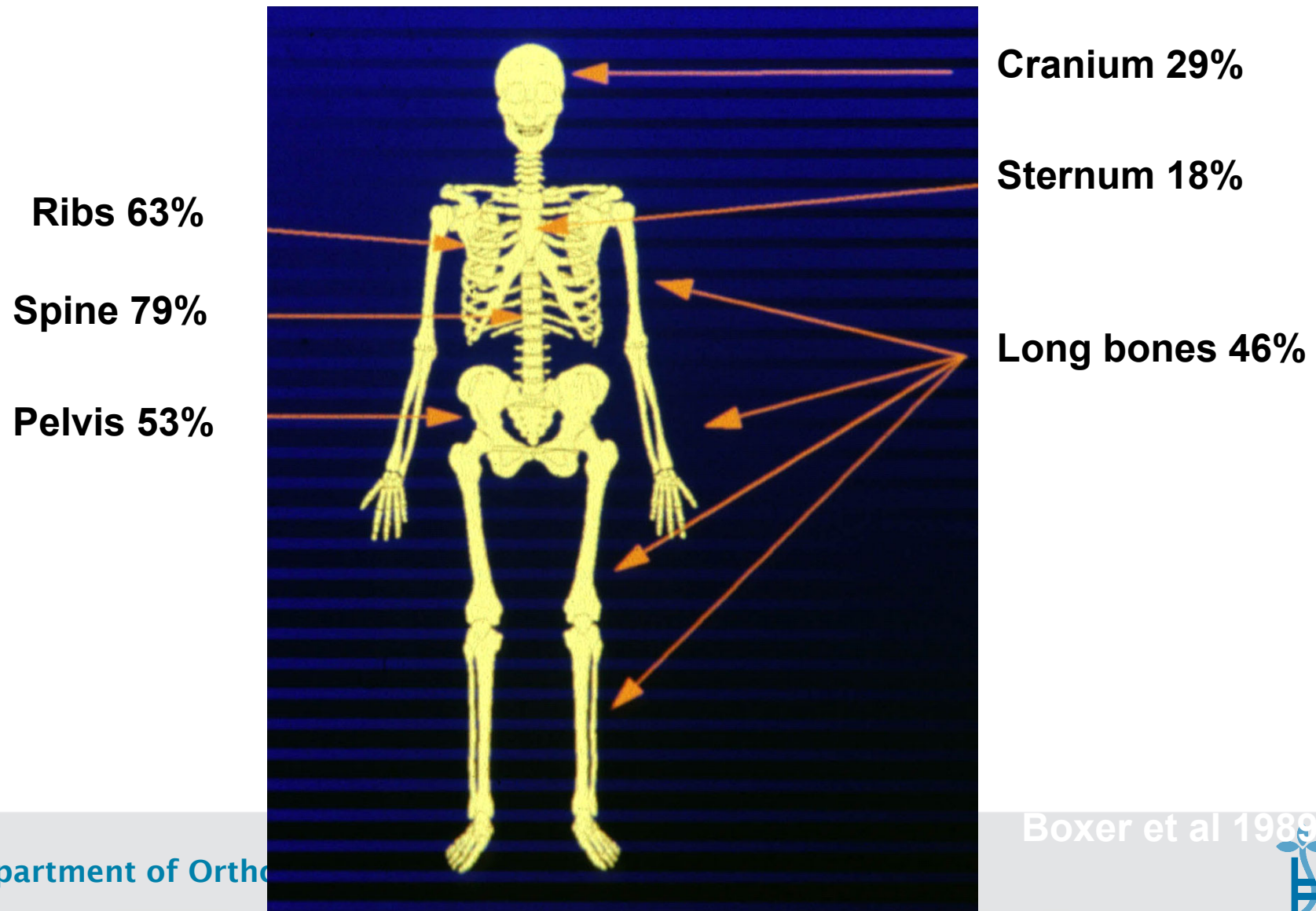
Nach: Roodman, GD. N Engl J Med. 2004;350:1655-1664.

Häufig in die Knochen metastasierende Tumorarten



Rubens RD, Coleman RE. Bone metastases. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. Clinical Oncology. New York: Churchill Livingstone, 1995:643–65.

Frequent locations of bone metastases (TC – Scintigraphy – Screening)



Distribution of metastases Vienna CCC-MST Registry



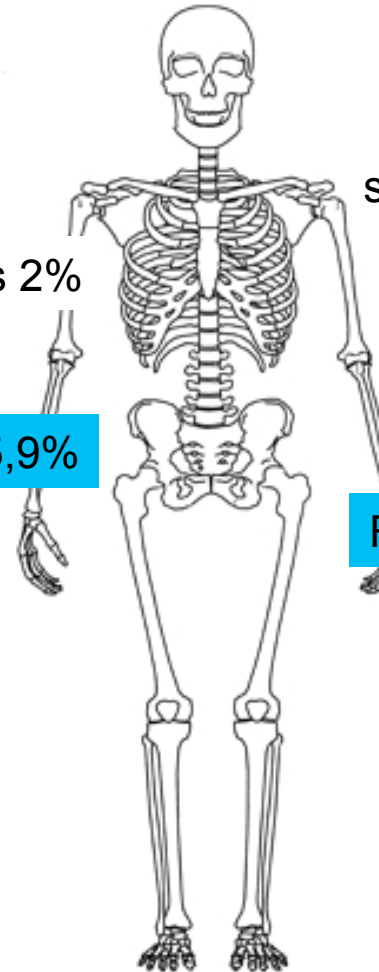
cervical spine 4.4%

thoracic spine 10.2%

Mobile spine 25.3%

lumbar spine 11.7%

sacrum 3.2%



costa/ribs 2%

Pelvis 15,9%

scapula, clavicl 3,6%

humerus 12%

radius/ulna 0.7%

Femur 28.1%

tibia 4.1%

Toma CD et al. *Metastatic bone disease: a 36-year single centre trend-analysis of patients admitted to a tertiary Orthopaedic Surgical Department.* J Surg Oncol 96, 2007, 404-410
Department of Orthopedics



Median survival of patients with metastatic bone disease

	median survival (months)	5-year survival (percent)
Breast	24	20
Prostate	40	25
Thyroidea	48	45
Myelom	20	10
Kidney	6	5
Melanoma	5	
<5		
Lung	3	<5

Prognosis of Patients with Bone Metastases

Positive prognostic factors

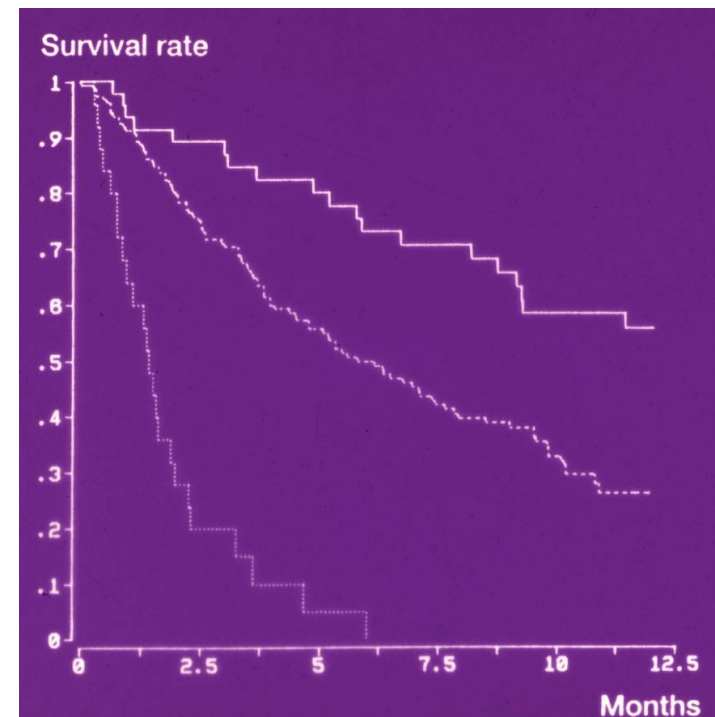
- no visceral metastases
- single metastases
- no lung carcinoma
- primary tumor breast, kidney, lymphoma, myeloma
- No pathological fracture

Bauer HCF, Wedin R: Survival after surgery for spinal and extremity metastases: prognostication in 241 patients. Acta Orthop Scand 1995; 66:143-6-

Prognosis of Patients with Bone Metastases

Number positive prognostic factors

Group I	4 - 5
Group II	2 - 3
Group III	0 - 1



Bauer HCF, Wedin R: Survival after surgery for spinal and extremity metastases: prognostication in 241 patients. Acta Orthop Scand 1995; 66:143-6-

Survival

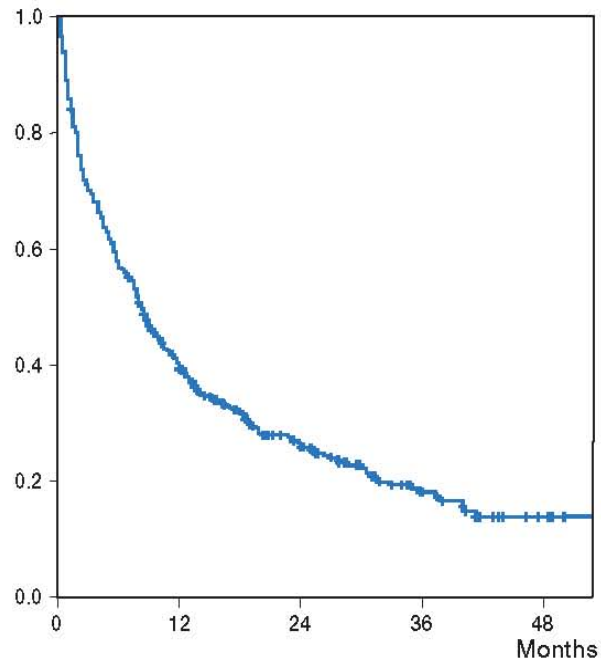


Figure 1. Survival rate for the whole series of 460 patients was 0.39 at 1 year, 0.26 at 2 years and 0.18 at 3 years.

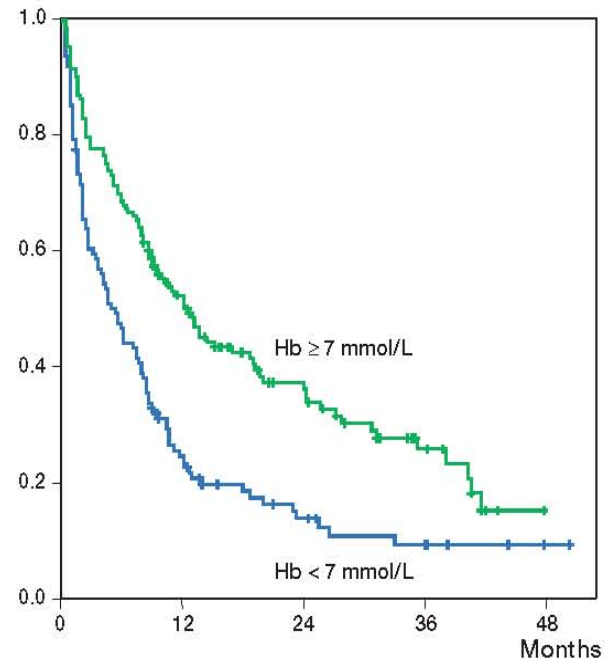


Figure 3. 1-year survival rate for hemoglobin < 7 mmol/L was 0.22 and 0.50 for hemoglobin \geq 7 mmol/L. $p < 0.001$.

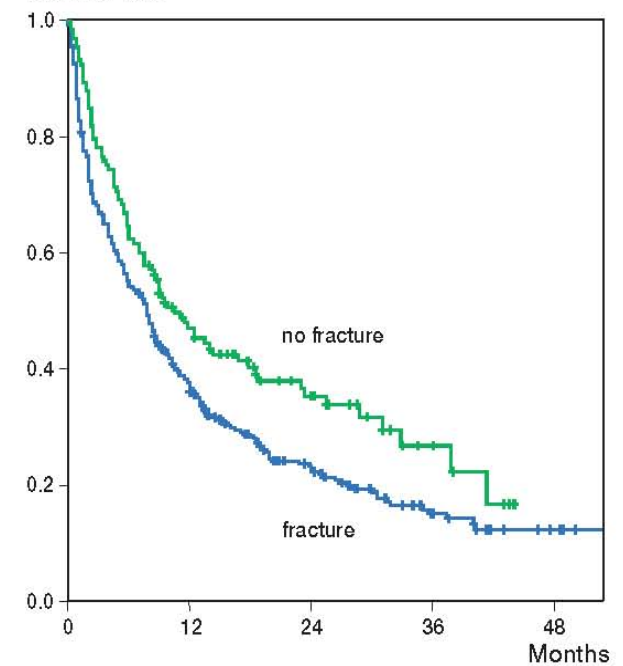


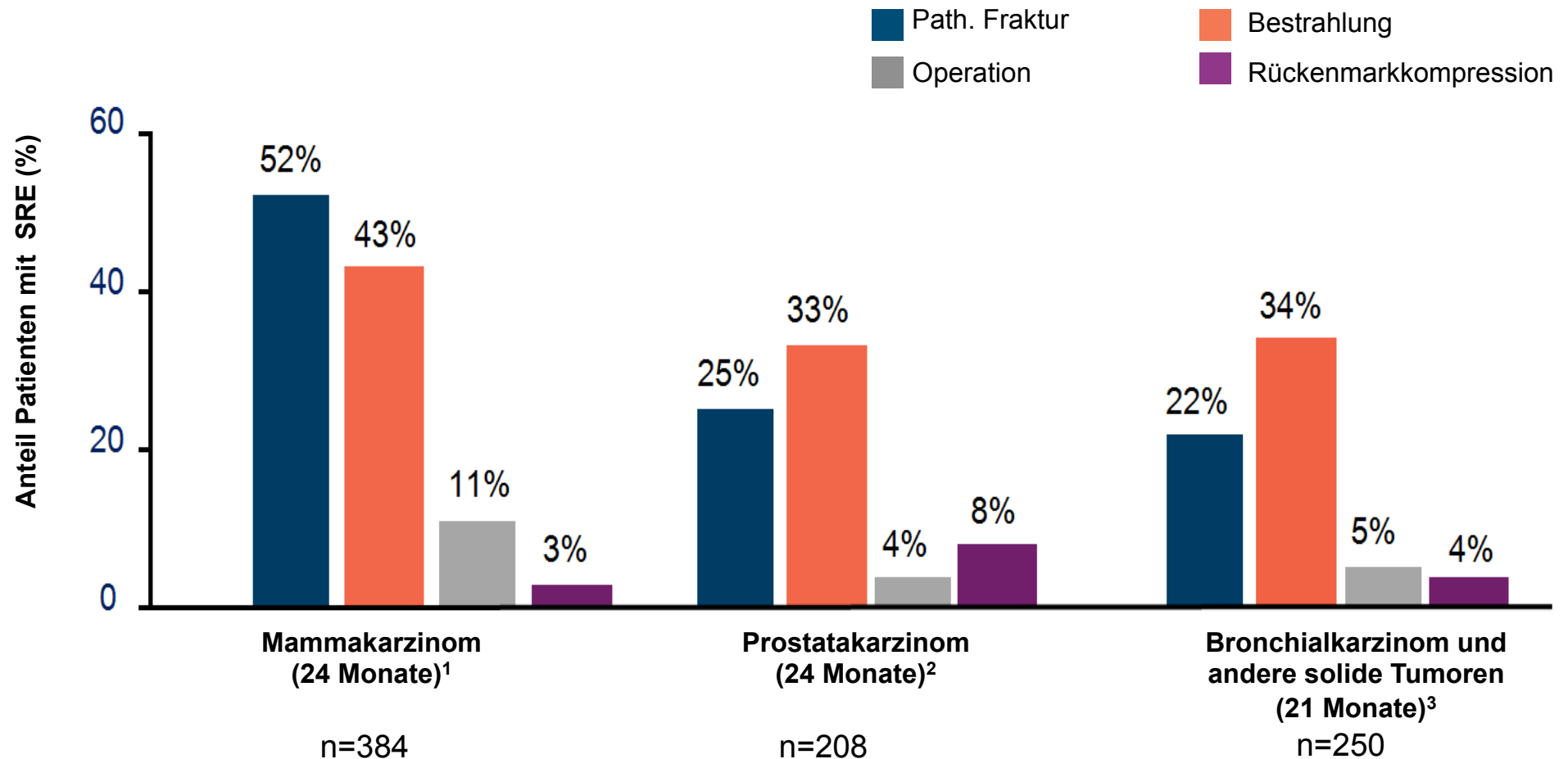
Figure 2. 1-year survival rate for pathologic fracture was 0.36 and 0.47 for no fracture. $p = 0.007$.

Hansen BH et al. *The Scandinavian Sarcoma Group skeletal metastasis register. Survival after surgery for bone metastases in the pelvis and extremities.* Acta Orthop Scand, 75, Suppl 311, 2004, 11-15

Folgen von Knochenmetastasen



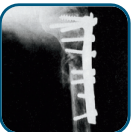



Patienten mit Knochenmetastasen leiden häufig unter Knochenkomplikaationen



Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Cancer 2000;88:1082–90;
 Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458–68;
 Rosen LS, et al. Cancer 2004;100:2613–21.

Skelettkomplikationen haben gravierende Konsequenzen

	SRE	Potentielle Komplikationen	Häufigkeit Mamma-Ca ⁹ / Prostata-Ca ¹⁰
	Pathologische Fraktur	Längere Heilungszeit, verkürztes Überleben ^{1,2} , Mobilitätsverlust, Notwendigkeit der Pflege/des Aufenthalts im Pflegeheim (v.a. bei Hüftfraktur) ³	52% / 22%
	Bestrahlung des Knochens	Potentielle Anfangsverschlimmerung der Schmerzen („pain flare“) nach der Therapie ⁴ , Myelosuppression ⁵ , wiederholte Behandlung wegen Rückenmarkskompression ⁶	43% / 29%
	Operative Eingriffe am Knochen	Krankenhausaufenthalt, stationäre Mortalitätsrate ~8% ⁷ , hohe Rate chirurgischer Komplikationen ^{7,8} , hohe Versagensrate; Frage der Wiederherstellung der vollen Funktionsfähigkeit ⁷	11% / 3%
	Rückenmark- kompression	Quälende Schmerzen ⁸ , Notwendigkeit der Gabe von Steroiden ⁸ , wiederholte Strahlentherapiesitzungen ⁶ , irreversible Paraparese oder Paraplegie ⁸ , Inkontinenz ⁸	3% / 7%

1. Gainor, Buchert. Clin Orthopaed Rel Res 1983;178:297–302; 2. Saad F et al. Cancer 2007;110:1860–7; 3. Poor et al. Osteoporos Int 1995;5:419–26; 4. Loblaw et al. Supp Care Cancer 2007;15:451–5; 5. Hellman, Krasnow. J Palliat Med 1998;1:277–83; 6 /7%. Maranzano et al. Tumori 2003;89:469–75; 7. Katzer et al. Arch Orthopaed Trauma Surg 2002;122:251–8; 8. Loblaw et al. J Clin Oncol 2005;23:2028–3. 9. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Cancer 2000;88:1082-1090. Food & Drug administration. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf ; 10. Saad F et al. J Nat Clin Inst 2002;94:1458–68

Pathologische Frakturen – eine langwierige und häufige Beeinträchtigung

Symptome

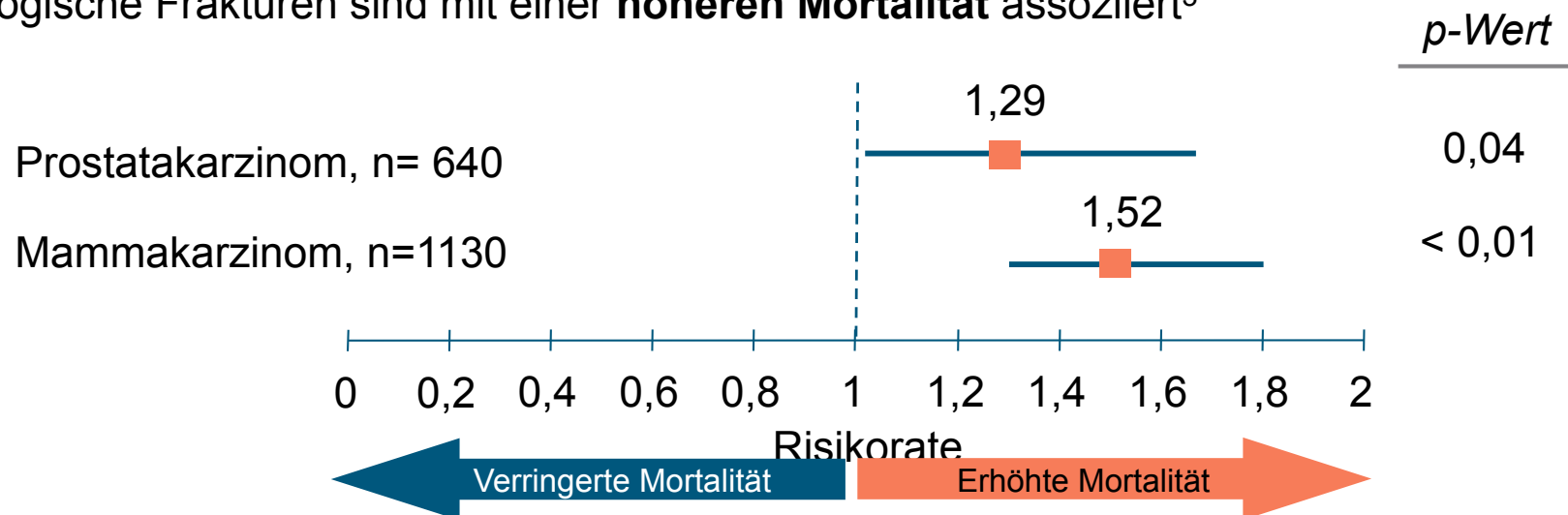
- Schmerzen, Schwäche, Störungen des Gangbildes

Potentielle Komplikationen:

- Verlängerte Heilungszeit¹, Verlust der Mobilität, Pflegebedürftigkeit², Operationen, Rehabilitation

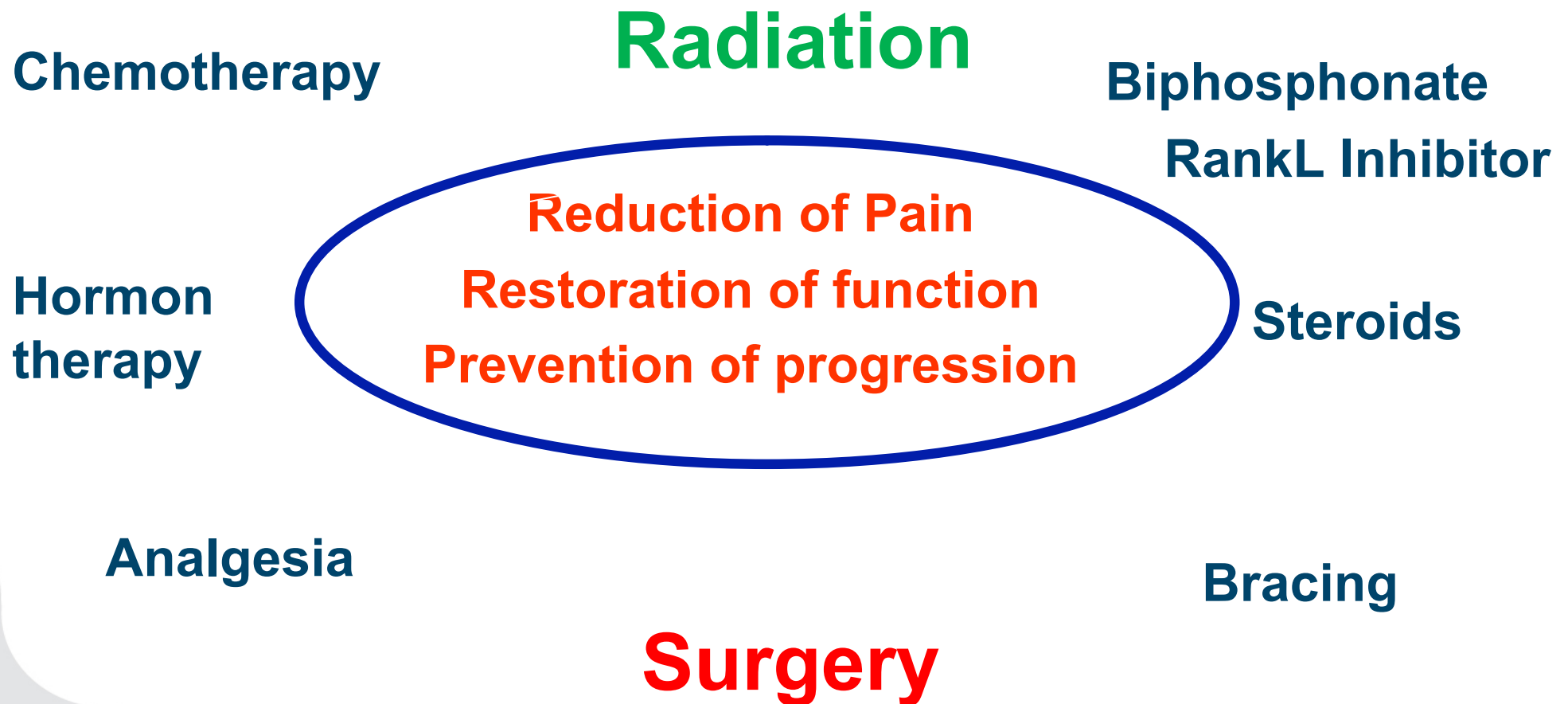


Pathologische Frakturen sind mit einer **höheren Mortalität** assoziiert³



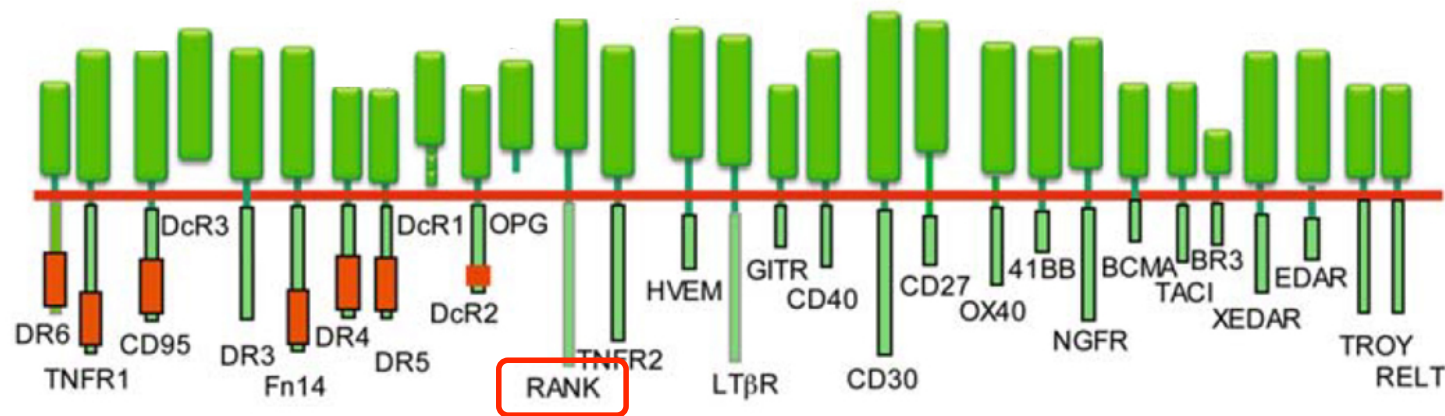
¹ Gainor, Buchert. Clin Orthopaed Rel Res 1983;178:297–302; ² Poor, et al. Osteoporos Int 1995;5:419–26; ³ Saad F, et al. Cancer 2007;110:1860–7.

Treatment of bone metastases



Wirkmechanismus von Denosumab

RANK-Ligand und RANK gehören zur TNF/TNF-Rezeptor-Superfamilie



Signale, die durch Mitglieder der TNF/TNF-Rezeptor-Superfamilie induziert werden, spielen eine Schlüsselrolle für eine Reihe physiologischer Prozesse und bieten zahlreiche mögliche therapeutische Target.

Die RANK/RANK-Ligand-Signaltransduktion spielt bei einer Reihe von physiologischen Prozessen eine Rolle

Ort	Funktion von RANK/RANKL
Immunsystem ^{†1-3}	Organogenese der Lymphknoten Lymphozytenentwicklung Thymozytenentwicklung
Zentralnervensystem ^{‡4}	Zentrale Thermoregulation
Mammaepithelzellen ^{†5}	Brustdrüsenentwicklung in der Schwangerschaft
Herzgewebe ^{†6}	Hinweise auf Rolle bei der Pathophysiologie des Herzversagens
Krebszellen ^{‡7-10}	Tumorgenese bei Mamma-/Prostatakarzinom
Knochen ^{‡11,12}	Knochenumbau und Knochendichte



1. Kong YY, et al. Nature 1999;397:315-23; 2. Dougall WC, et al. Genes Dev 1999;13:2412-24; 3. Rossi SW, et al. J Exp Med 2007;204:1267-72; 4. Hanada R, et al. Nature 2009;462:505-9; 5. Fata JE, et al. Cell 2000;103:41-50; 6. Ock S, et al. Cardiovasc Res 2012;94:105-14; 7. Schramek D, et al. Nature 2010;468:98-102; 8. González-Suárez E, et al. Nature 2010;468:103-7; 9. Chen G, et al. Cancer 2006;107:289-98; 10. Brown JM, et al. Urology 2001;57:611-6; 11. Boyle WJ, et al. Nature 2003;423:337-42; 12. Lewiecki EM. Expert Opin Biol Ther 2006;6:1041-50.



Schlüsselkomponenten des RANK/RANK-Ligand/OPG-Signalwegs

- RANK-Ligand¹
 - Von Osteoblasten exprimiert
 - Bindet an RANK
 - Fördert Bildung, Funktion und Überleben von Osteoklasten
- RANK^{1,2}
 - Exprimiert durch Osteoklasten und deren Vorläuferzellen
 - Aktivierung durch Bindung an den RANK-Liganden
- Osteoprotegerin (OPG)¹
 - Natürlicher Inhibitor des RANK-Liganden
 - Blockiert das RANK-Ligand-Signalling, um das Knochenremodeling ins Gleichgewicht zu bringen

1. Kostenuik PJ. Curr Opin Pharmacol 2005;5:618–25;
2. Boyle WJ, et al. Nature 2003;423:337–42.

RANK, receptor activator of nuclear factor κ B

Der normale Knochenumbau ist stark reguliert

RANK-Ligand ist ein wichtiger Mediator der Knochenresorption

Osteoblasten setzen
RANK-Ligand frei

RANK-Ligand

RANK-Ligand bindet an
RANK auf Osteoklasten-
Vorläuferzellen, die sich
dann zu Osteoklasten
entwickeln und aktiv
werden

Osteoblasten

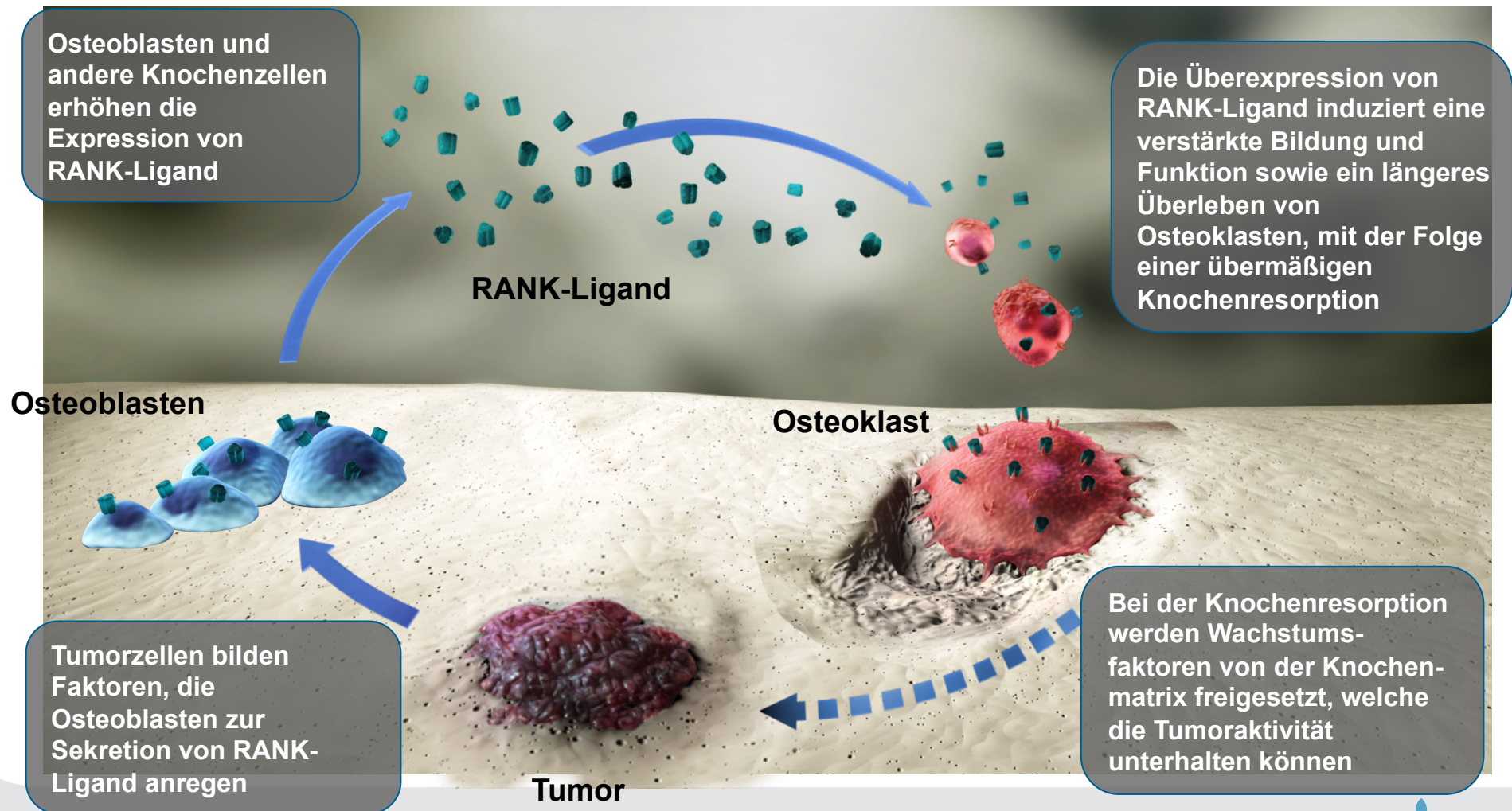
Osteoklast

Der resultierende
Knochenschwund muss ersetzt
werden – durch Osteoblasten
(Bildung)

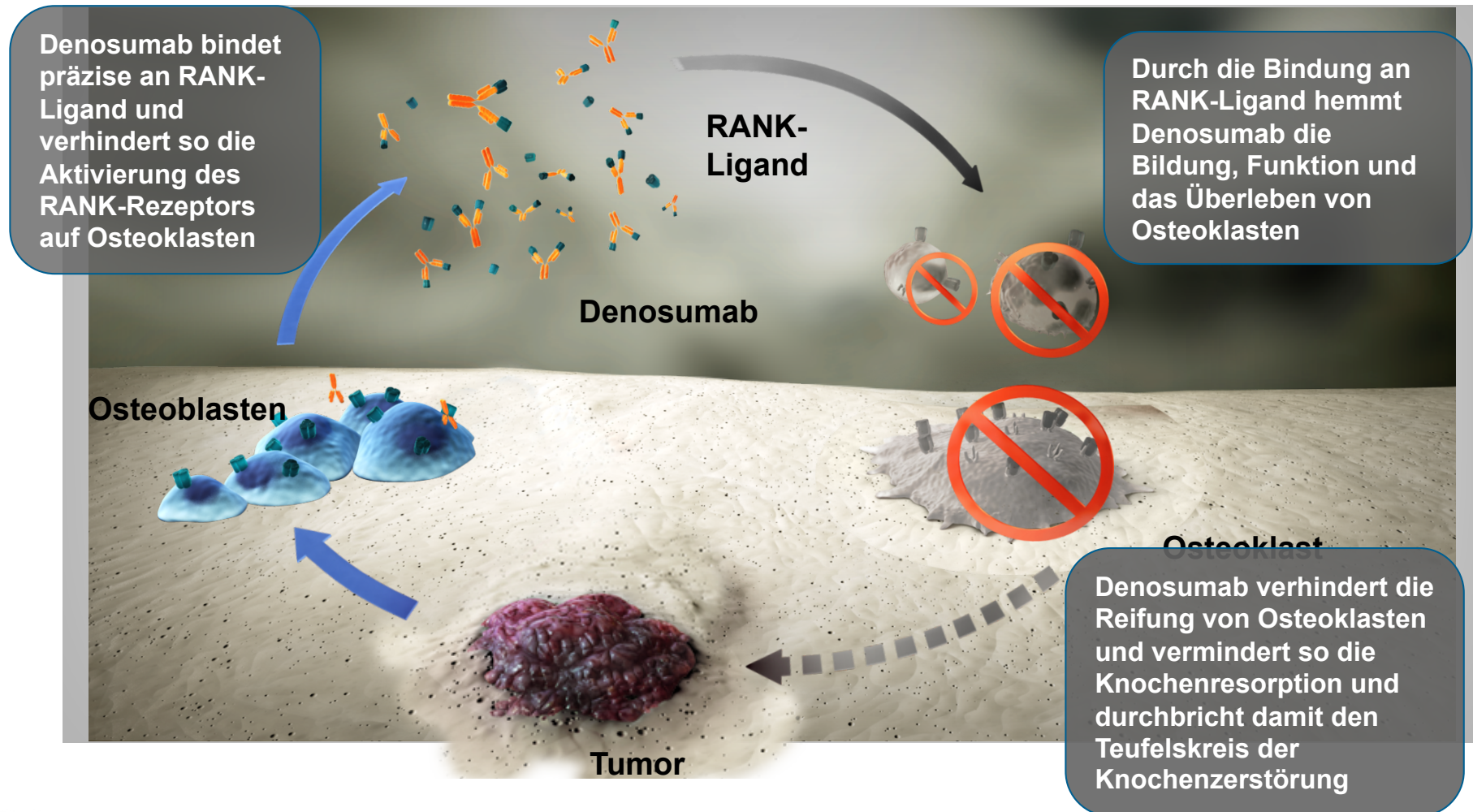
Aktive Osteoklasten
entfernen Knochengewebe
(Resorption)



In Gegenwart von Tumorzellen kann sich ein Teufelskreis der Knochenzerstörung bilden

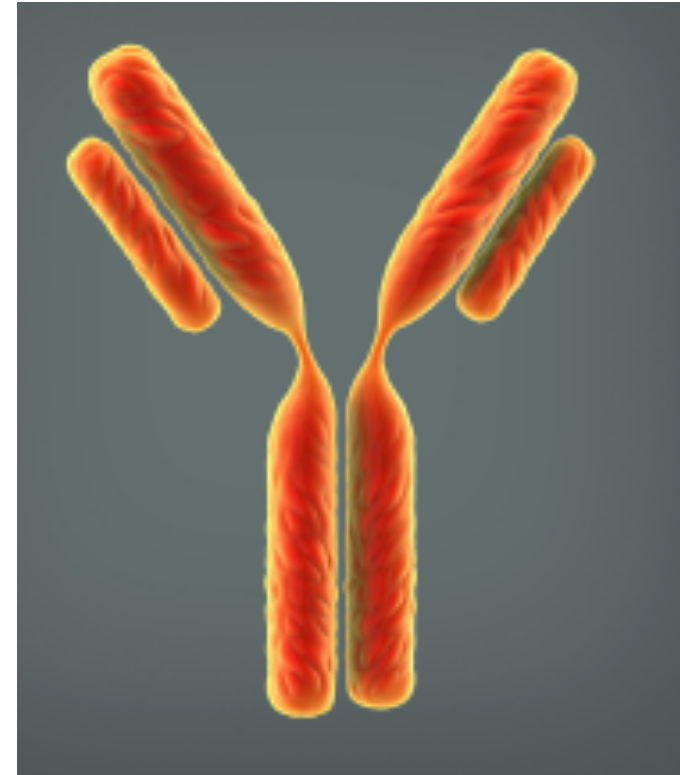


Denosumab zielt auf RANK-Ligand ab, um den Teufelskreis zu durchbrechen



Denosumab hemmt den RANK-Liganden


- Denosumab:
 - vollhumaner monoklonaler Antikörper
 - hohe Affinität und Spezifität für humanen RANK-Ligand¹
 - Hindert RANK-Ligand an der Aktivierung von RANK auf der Oberfläche von Osteoklasten und -vorläuferzellen¹
 - Imitiert die endogenen Wirkungen von OPG¹
- In klinischen Studien wurden keine neutralisierenden Antikörper gefunden²⁻⁴



1. McClung MR et al. New Engl J Med 2006;354:821–31;
2. Stopeck AT et al. J Clin Oncol 2010;28:5132–9;
3. Fizazi K et al. Lancet 2011; Lancet 2011;377:813–22;
4. Henry DH et al. J Clin Oncol 2011;29:1125-32.

Der Wirkstoff Denosumab wurde in zwei unterschiedlichen Dosierungsregimen entwickelt

Denosumab ist ein voll humaner monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an humanen RANK-Ligand bindet.¹

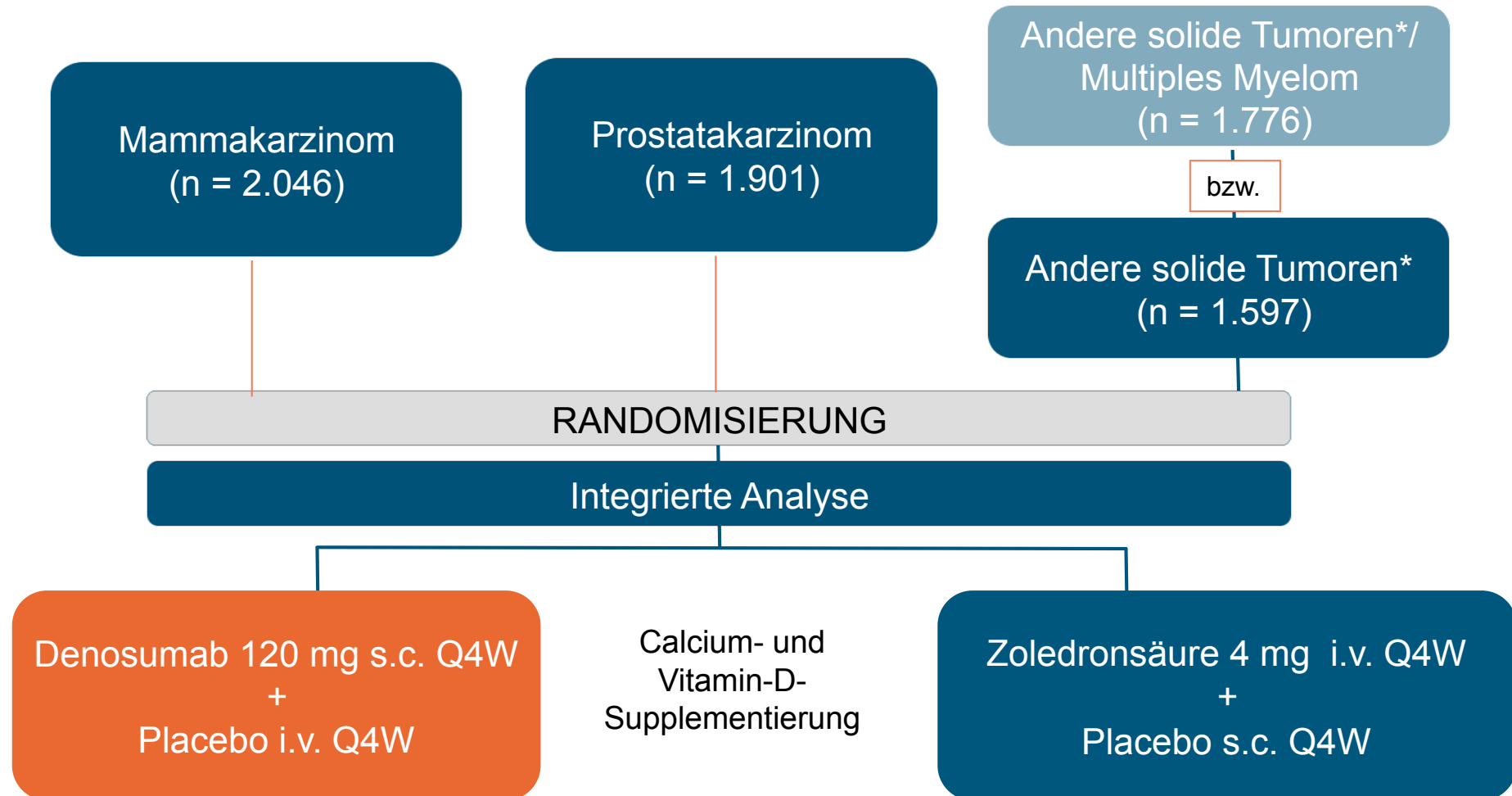
	Prolia® (Denosumab)²	XGEVA® (Denosumab)³
Dosis	60 mg s.c.	120 mg s.c.
Anwendungsgebiet(e)	Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostata-karzinom mit erhöhtem Frakturrisiko	Prävention von skelettbezogenen Komplikationen* bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren. Behandlung von Erwachsenen und skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, die nicht resezierbar sind oder bei denen eine operative Resektion wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt.
Aplikationshäufigkeit	1 x alle 6 Monate 	Indikation: SRE: Dosierung: 1x alle 4 Wochen Indikation: Riesenzelltumor: Dosierung: 1 x alle 4 Wochen mit zusätzliche Dosen von 120 mg an den Behandlungstagen 8 und 15

Eine Ergänzung mit Calcium und Vitamin D ist, außer bei bestehender Hyperkalzämie, bei allen Patienten erforderlich.^{2,3}

*pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen = SRE, skelettal related events - skelettbezogene Komplikationen

1. McClung MR et al. New Engl J Med 2006;354:821–31;
2. Prolia® Fachinformation
3. XGEVA® Fachinformation

In der integrierten Analyse wurden individuelle Patientendaten aus den 3 Zulassungsstudien gepoolt



Lipton A, et al. Ann Oncol 2010;21(Suppl 8):viii379 [Abstract 1249P].

*Ohne Mamma- und Prostatakarzinom.
i.v., intravenös; Q4W, alle 4 Wochen; s.c., subkutan.

Patientencharakteristika - allgemein

Int. Analyse

	Denosumab (n=2.862)	Zoledronsäure (n=2.861)
Männer, n (%)	1546 (54)	1512 (53)
Medianes Alter, Jahre	63	63
Allgemeinzustand ECOG 0 oder 1, n (%)	2.585 (90)	2.546 (89)
Zeit, Monate, Median (Q1; Q3)		
von der Diagnose des Tumors bis zur Diagnose der Knochenmetastasen	16,6 (0,9, 54,7)	16,5 (1,0, 57,3)
Von der Diagnose der Knochenmetastasen bis zur Randomisierung	2,2 (1,0; 7,1)	2,3 (1,0; 7,6)
Viszerale Metastasen, n (%)	1187 (42)	1154 (40)
Lunge	481 (17)	404 (14)
Leber	398 (14)	369 (13)
Andere	829 (29)	862 (30)
Vorheriges SRE, n (%)	1112 (39)	1157 (40)

SRE=skeletal-related event, Knochenkomplikation

Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. *Eur J Cancer* 2012;48:3082-3092.

Patientencharakteristika - Tumortypen

Int. Analyse

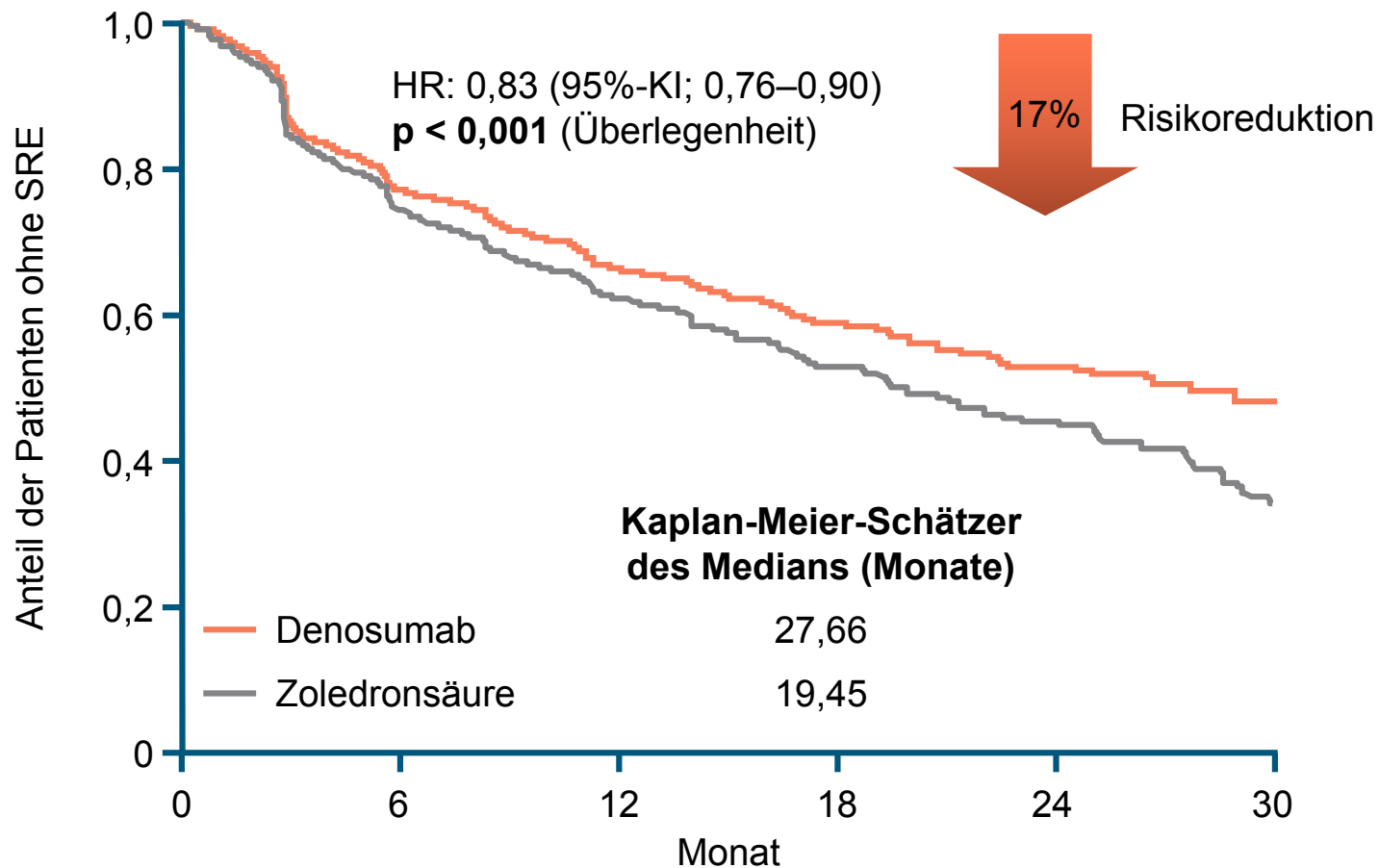
Tumortyp, n (%)	Denosumab (n=2.862)	Zoledronsäure (n=2.861)
Mammakarzinom	1026 (36)	1020 (36)
Prostatakarzinom	950 (33)	951 (33)
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, NSCLC	350 (12)	352 (12)
Multiples Myelom	87 (3)	93 (3)
Nierenzellkarzinom	70 (2)	85 (3)
Kleinzelliges Lungenkarzinom, SCLC	61 (2)	48 (2)
Blasemkarzinom	28 (1)	35 (1)
Rektumkarzinom	25 (1)	35 (1)
Kolonkarzinom	30 (1)	29 (1)
Andere [#]	235 (8)	213 (7)

[#]Umfasst >50 andere Arten, die jeweils 1% oder weniger der Gesamtstichprobe ausmachen

Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. *Eur J Cancer* 2012;48:3082-3092.

Primärer Endpunkt: Zeit bis zur ersten Knochenkomplikation (SRE) während der Studie

Int. Analyse



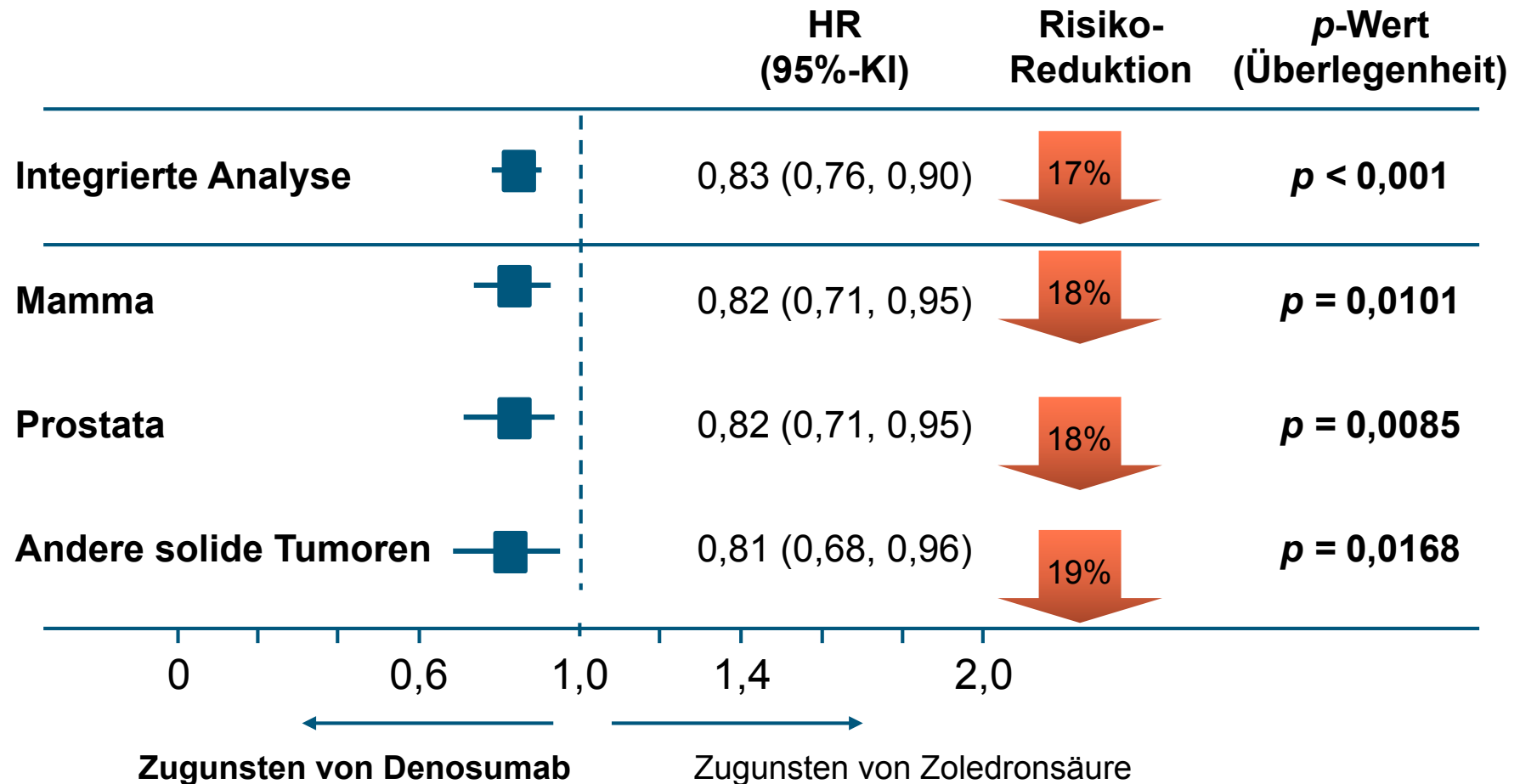
Denosumab	2.862	1.666	1.077	570	197	22
Zoledronsäure	2.861	1.596	991	522	178	26

Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. *Eur J Cancer* 2012;48:3082-3092.



Zeit bis zur ersten Knochenkomplika- tion während der Studie

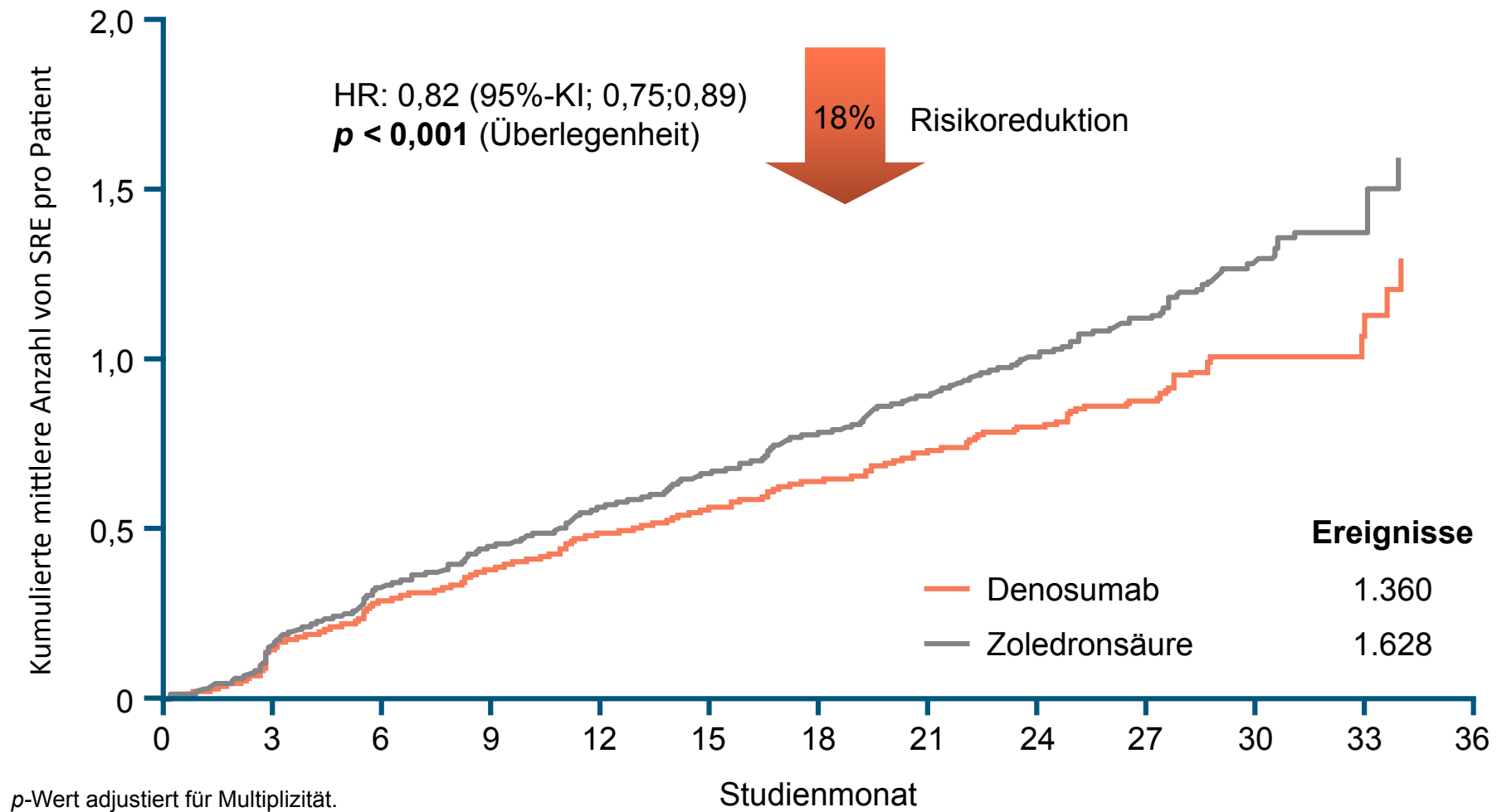
Int. Analyse



Richardson G, Siena S, Lipton A, et al. COSA 2011: Abstract und Vortrag

Zeit bis zum ersten und folgenden SRE im Studienverlauf

Int. Analyse



Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. *Eur J Cancer* 2012;48:3082-3092.



Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Int. Analyse

Ereignis, n (%)	Denosumab (n=2.841)	Zoledronsäure (n=2.836)	p-Wert
Alle unerwünschten Ereignisse (UE)	2734 (96,2)	2745 (96,8)	
Häufigste UE in beiden Behandlungsgruppen			
Übelkeit	876 (30,8)	895 (31,6)	
Anämie	771 (27,1)	859 (30,3)	
Fatigue	769 (27,1)	766 (27,0)	
Rückenschmerzen	718 (25,3)	747 (26,3)	
Verminderter Appetit	656 (23,1)	694 (24,5)	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	2.000 (70,4)	2009 (70,8)	
Schwerwiegende UE	1.599 (56,3)	1.620 (57,1)	
Zum Behandlungsabbruch führende UE	270 (9,5)	280 (9,9)	

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events

Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. *Eur J Cancer* 2012;48:3082-3092.

Unerwünschte Ereignisse von Interesse

Int. Analyse

Ereignis, n (%)	Denosumab (n=2.841)	Zoledronsäure (n=2.836)
Infektionsassoziierte UE*	1.233 (43,4)	1.218 (42,9)
Akute-Phase-Reaktionen (erste 3 Tage)	246 (8,7)	572 (20,2)
Renale UE†	262 (9,2)	335 (11,8)
Kieferosteonekrose (ONJ)	52 (1,8)	37 (1,3)
Hypokalzämie	273 (9,6)	141 (5,0)
Neues Primärmalignom	28 (1,0)	18 (0,6)

*Basierend auf Systemorganklassen-Kategorien für Infektionen und parasitäre Erkrankungen des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; version 12.1);

†Umfasst Niereninsuffizienz, erhöhtes Kreatinin im Blut, akutes Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion, erhöhten Harnstoffwert im Blut, chronische Niereninsuffizienz, Oligurie, Hyperkreatininämie, Anurie, Azotämie, verminderte renale Kreatinin-Clearance, verminderte Harnproduktion, anomale Kreatininwerte im Blut, Proteinurie, verminderte glomeruläre Filtrationsrate und Nephritis

Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. *Eur J Cancer* 2012;48:3082-3092.

Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)

Event, n (%)	Denosumab (n=1020)	Zoledronic Acid (n=1013)
Adjudicated positive ONJ*	20 (2.0)	14 (1.4)
Resolved	10/20 (50.0)	6/14 (42.9)
Ongoing	2/20 (10.0)	1/14 (7.1)
Continued until death	5/20 (25.0)	5/14 (35.7)
Unknown‡	3/20 (15.0)	2/14 (14.3)
Local infection	10/20 (50.0)	9/14 (64.3)
Surgical treatment	7/20 (35.0)	7/14 (50.0)
Limited surgery	7/20 (35.0)	7/14 (50.0)
Bone resection	0 (0)	0 (0)

* $P=0.39$; as of February 2010

‡Consent withdrawn, lost to follow-up, status unknown at time of death, or current status unknown

[Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-9.](#)

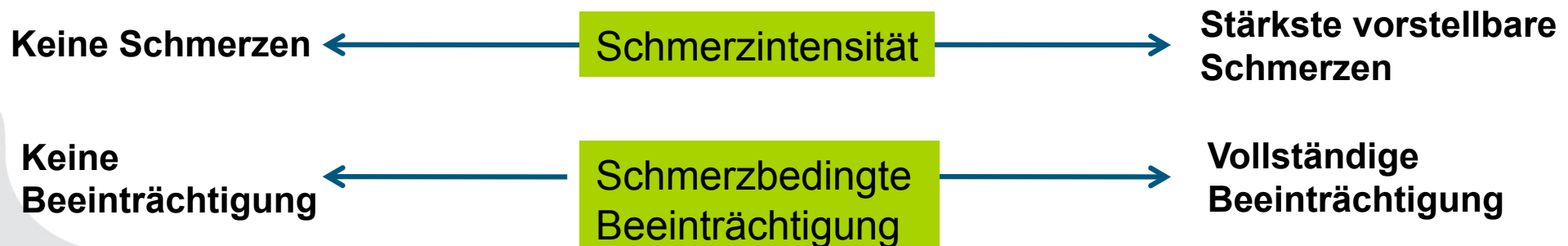
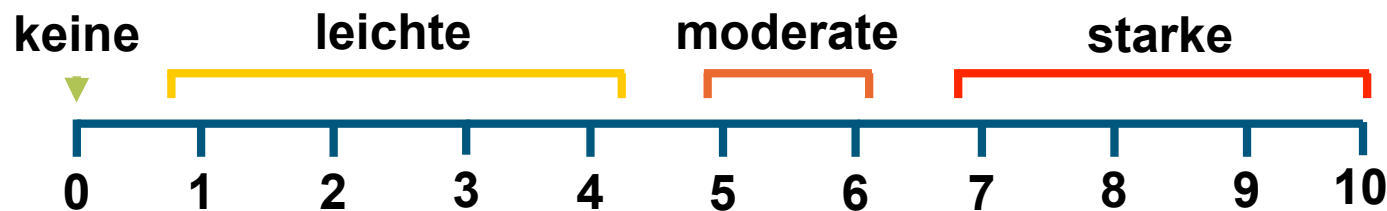
Denosumab (120 mg Q4W) is approved for the prevention of skeletal-related events (pathological fracture, radiation to bone, spinal cord compression or surgery to bone) in adults with bone metastases from solid tumors and for the treatment of adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity.

Prävention der Schmerzprogression

Beurteilung der Schmerzen

Zu Studienbeginn, an Tag 8, dann monatlich

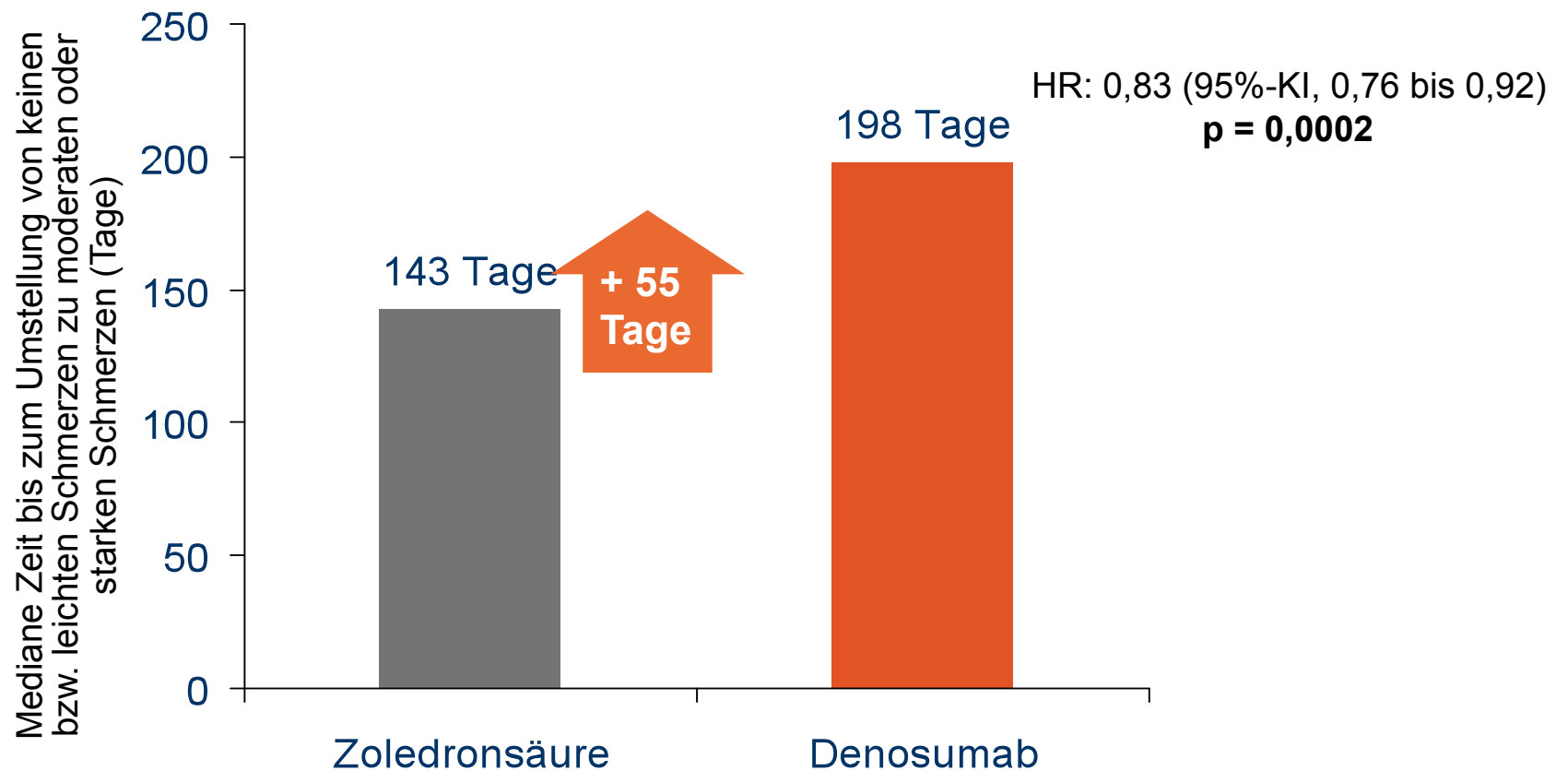
- Schmerzen wurden anhand des Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) beurteilt.
- Der BPI-SF besteht aus Fragen zur Beurteilung der:
 - Schmerzintensität in der „schlimmsten“, „leichtesten“, „durchschnittlichen“ und „jetzigen“ Ausprägung
 - schmerzbedingten Beeinträchtigung des Alltags
- Patienten stufen ihre Schmerzintensität und die schmerzbedingte Beeinträchtigung anhand einer 11-Punkte-Bewertungsskala ein.



Denosumab verzögerte die Schmerzprogression gegenüber Zoledronsäure um fast 2 Monate

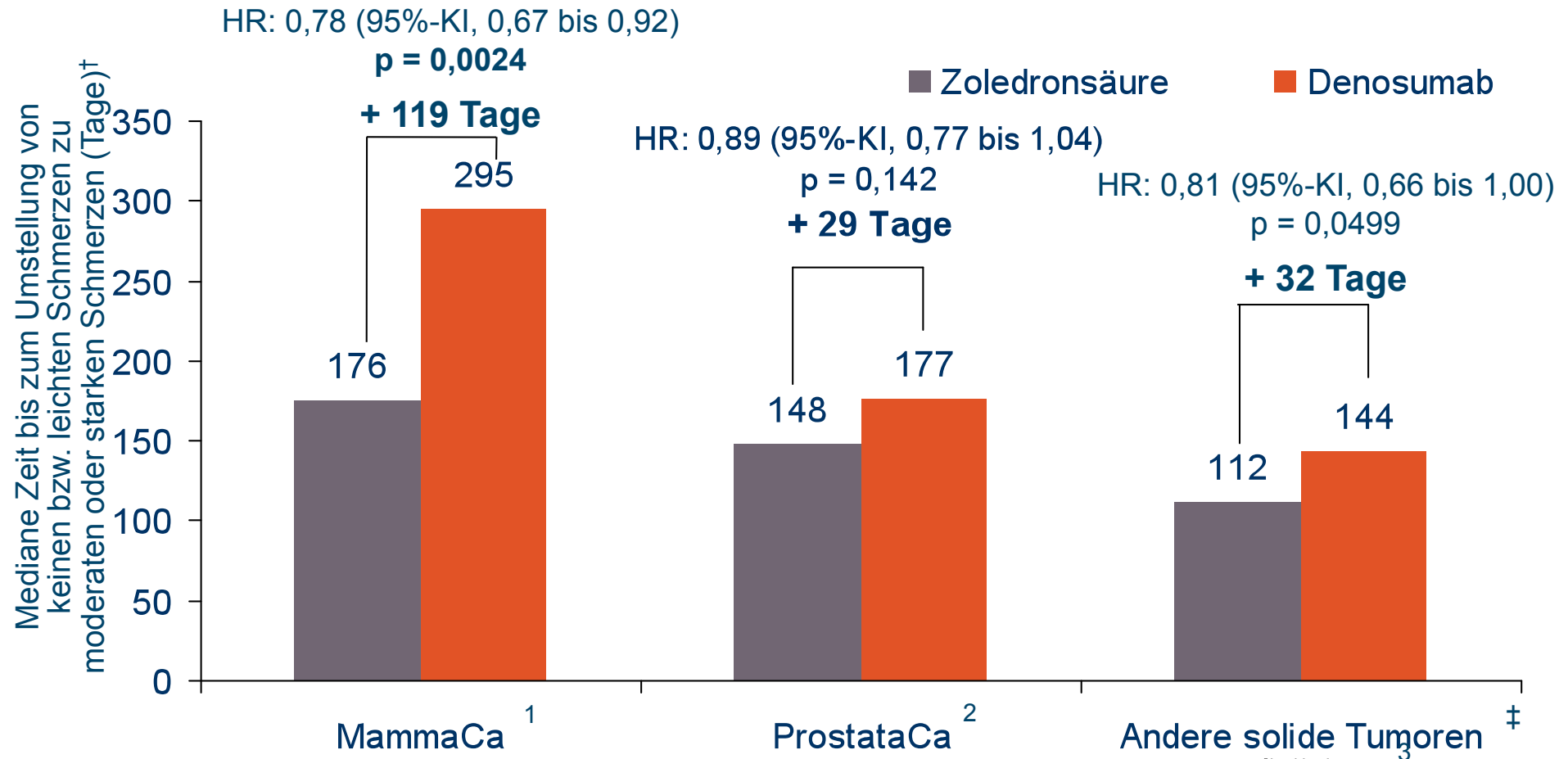
Int. Analyse

Progression zu moderaten oder starken Schmerzen (> 4 Punkte) bei Patienten, die zu Studienbeginn keine oder leichte Schmerzen (0-4 Punkte) hatten.



Cleeland CS, et al. Ann Oncol 2010;21(Suppl 15):viii379 [Abstract 1248P].

Denosumab verzögerte durchgängig die Schmerzprogression gegenüber Zoledronsäure bei verschiedenen Tumortypen



1. Stopeck A, et al. J Clin Oncol 2010;28(Suppl 15): [Abstract 1024];
2. Brown JE, et al. Eur Urol Suppl 2011;10:336 [Abstract 1091];
3. Fallowfield L, et al. Mündlicher Vortrag EMCC 2011 [Abstract 7004].

[†]Patienten mit einer Verstärkung der Schmerzen (Anstieg um ≥ 2 Punkte) unter Patienten ohne bzw. mit leichten Schmerzen (0-4) zum Baseline-Zeitpunkt.

[‡]Ausschluss von MammaCa und Prostata. MM, multiples Myelom.

Für die Beurteilung des Analgetikabedarfs wurde der Analgesic Quantification Algorithm (AQA) verwendet

AQA-Score	Beschreibung
0	Keine Analgetika
1	Nicht-Opioid-Analgetika
2	Schwache Opioide (Codein, Tramadol)
3	Starke Opioide ≤ 75 mg OME pro Tag
4	Starke Opioide > 75 – 150 mg OME pro Tag
5	Starke Opioide > 150 – 300 mg OME pro Tag
6	Starke Opioide > 300 – 600 mg OME pro Tag
7	Starke Opioide > 600 mg OME pro Tag

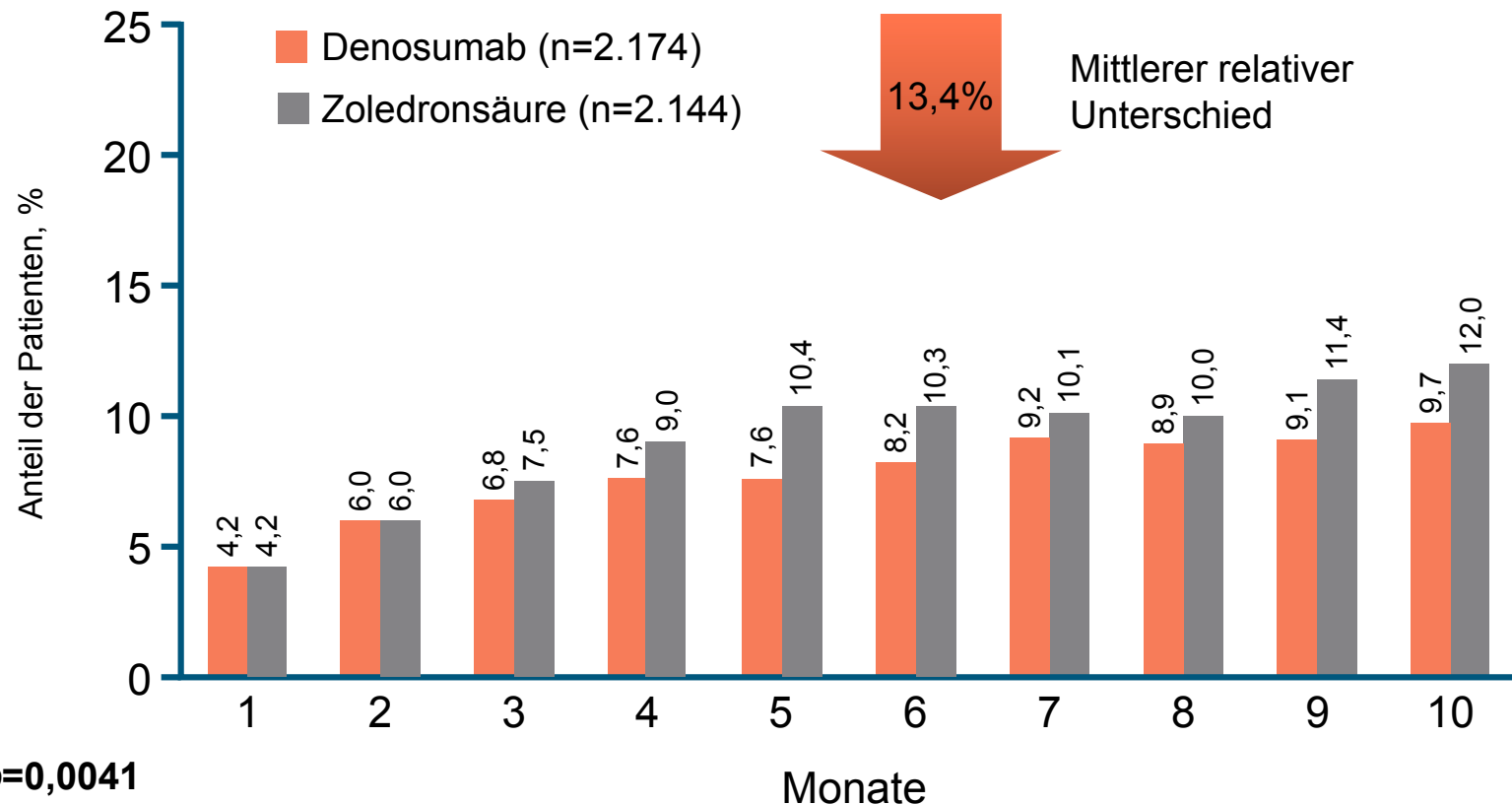
Ein AQA-Score ≥ 3 Punkte entspricht einem starken Opioideinsatz

Chung K, et al. Eur J Cancer Suppl 2009;7:186 [Abstract P-3037].

Ein geringerer Anteil von Patienten unter Denosumab wechselte von keinem oder geringem Analgetikaeinsatz zu starken Opioiden

Int. Analyse

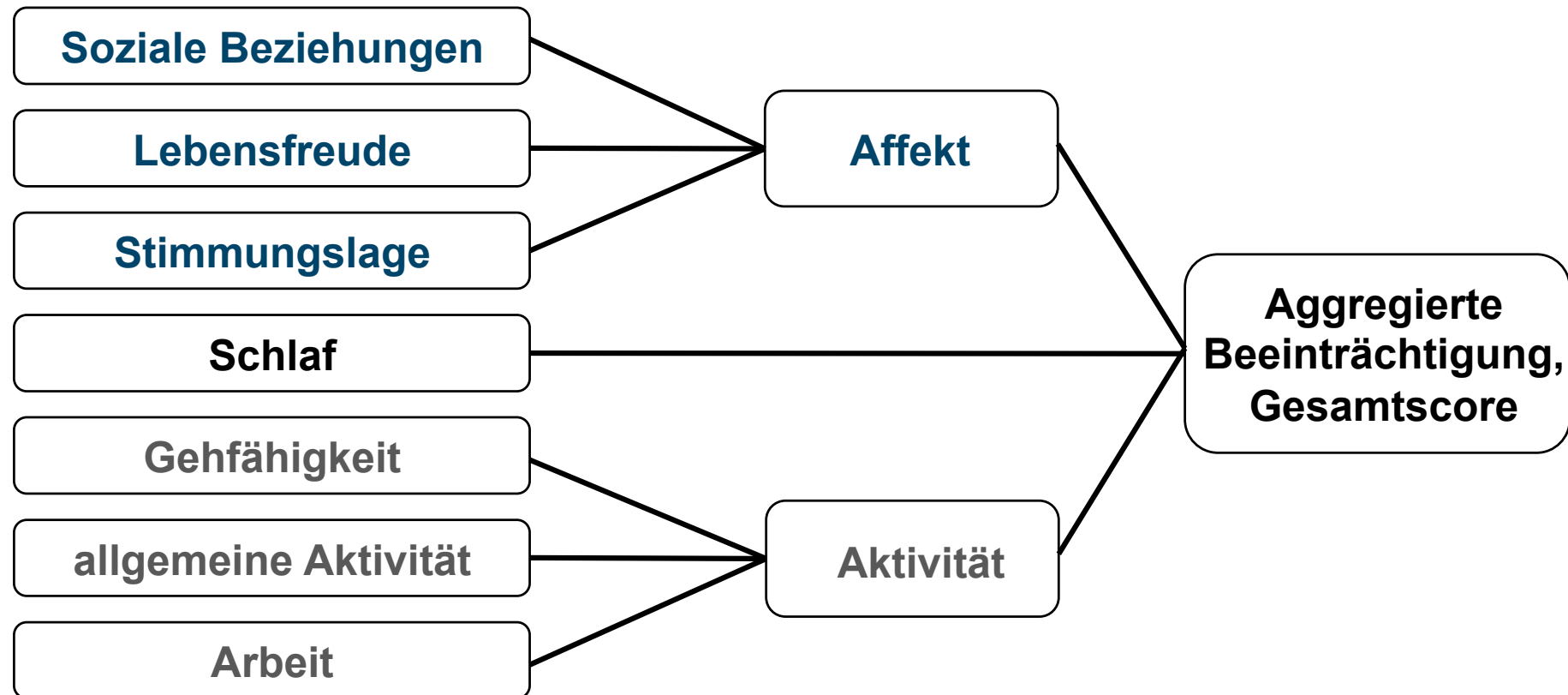
Anteil der Patienten mit einer Umstellung von keinen Analgetika, Nicht-Opioid-Analgetika oder schwachen Opioiden auf starke Opiode



$p=0,0041$

von Moos R, Body JJ, Egerdie B, et al. Support Care Cancer 2013; doi 10,1007/s00520-013-1932-2.

BPI-SF: Schmerzbedingte Beeinträchtigung - Konzept

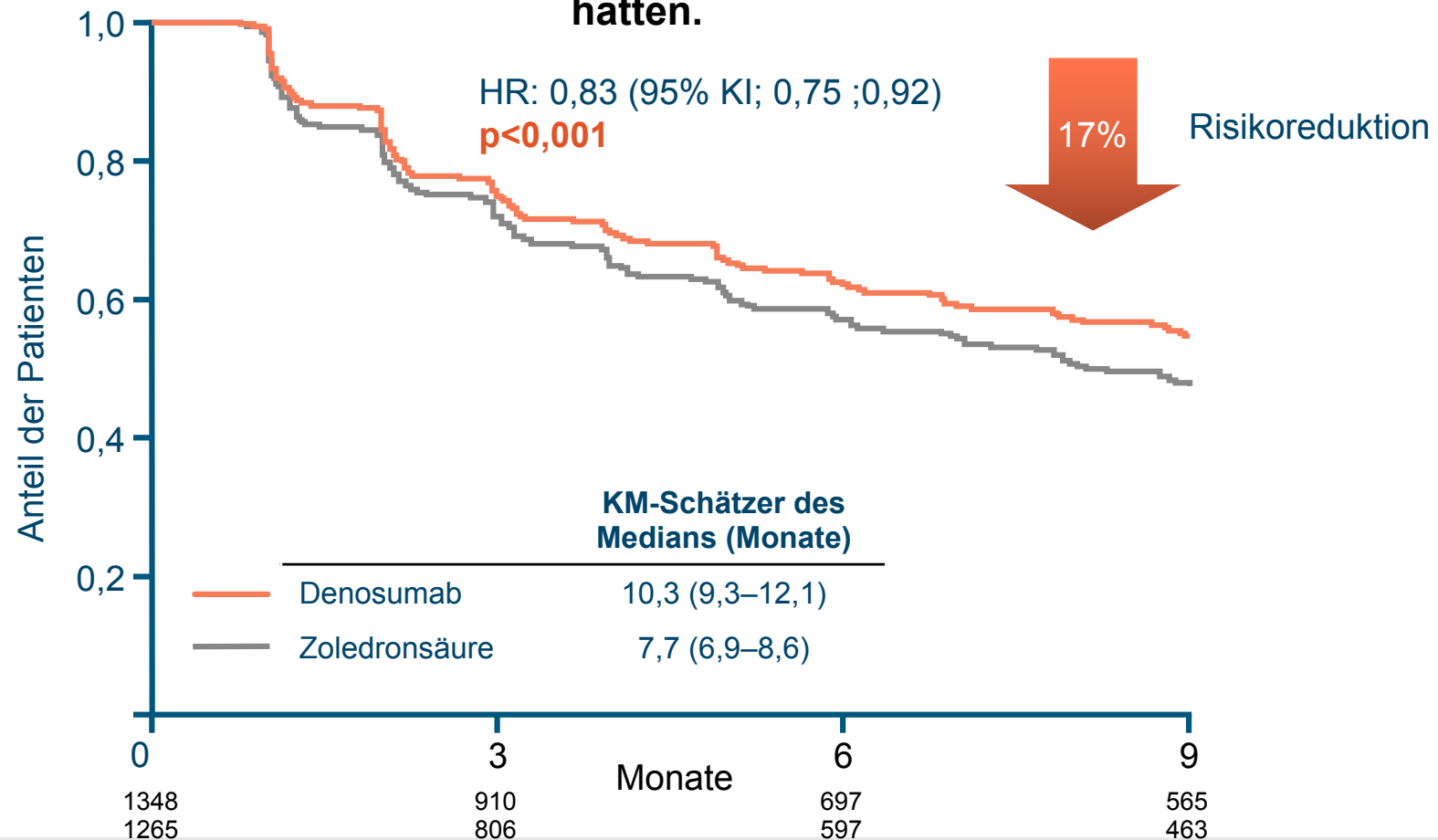


Cleeland CS, Fallowfield L, von Moos R, et al. *ESMO 2012*: Abstract 1580P und Poster presentation.

Denosumab verringerte das Risiko einer schmerzbedingten Beeinträchtigung - *Gesamtscore*

Int. Analyse

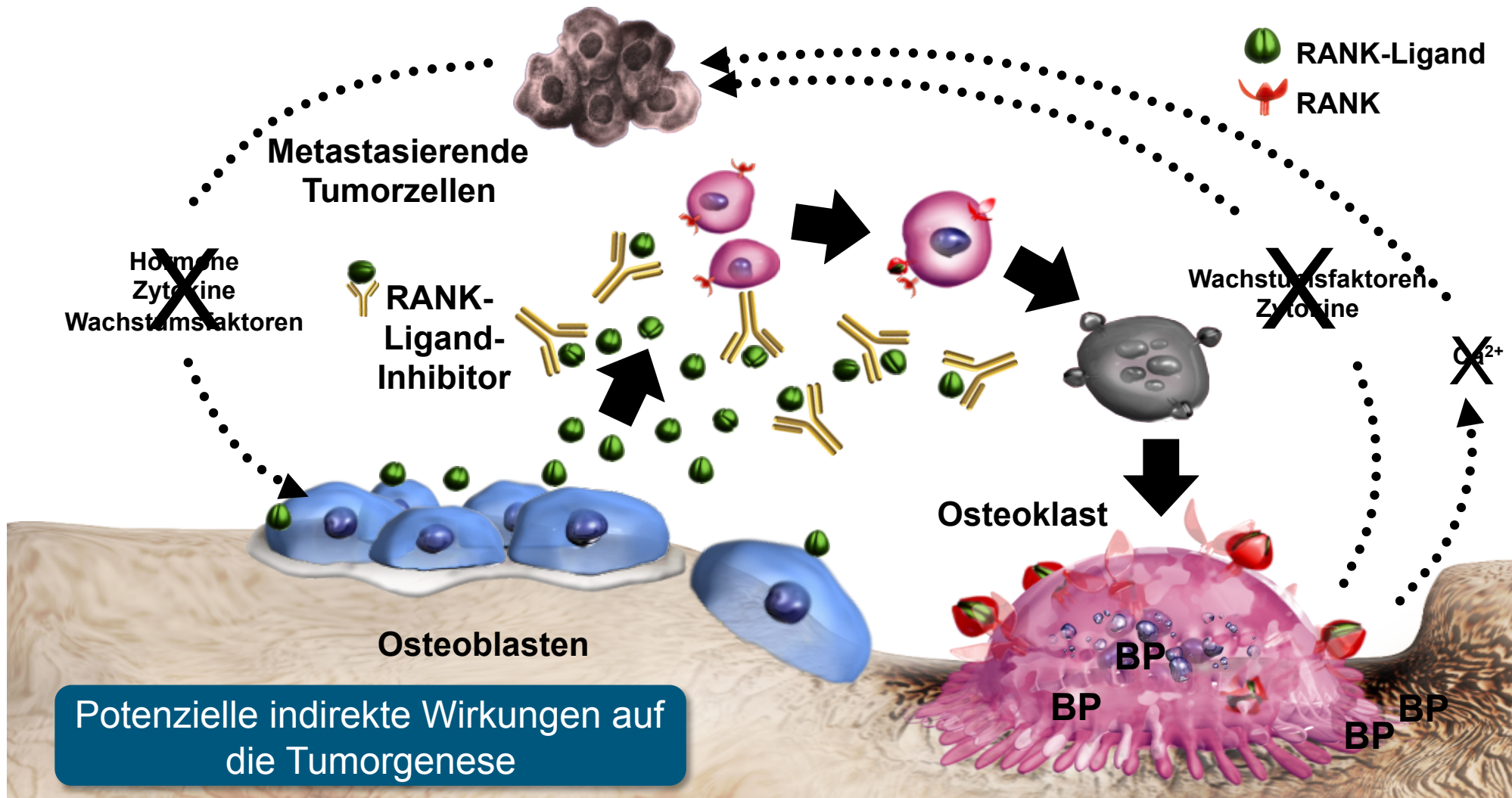
Anteil der Patienten ohne eine Zunahme der schmerzbedingten Beeinträchtigung um ≥ 2 Punkte bei Patienten, die zu Studienbeginn keine oder leichte Schmerzen (0-4 Punkte) hatten.



von Moos R, Body JJ, Egerdie B, et al. Support Care Cancer 2013; doi 10,1007/s00520-013-1932-2.

Wirkung auf Tumorgenese

Osteoprotektive Wirkstoffe unterbrechen den „Teufelskreis“ und verändern die Mikroumgebung im Knochen



Die RANK-Ligand-Hemmung könnte noch weitere direkte Wirkungen auf die Tumorgenese außerhalb des Knochens ausüben^{1,2}

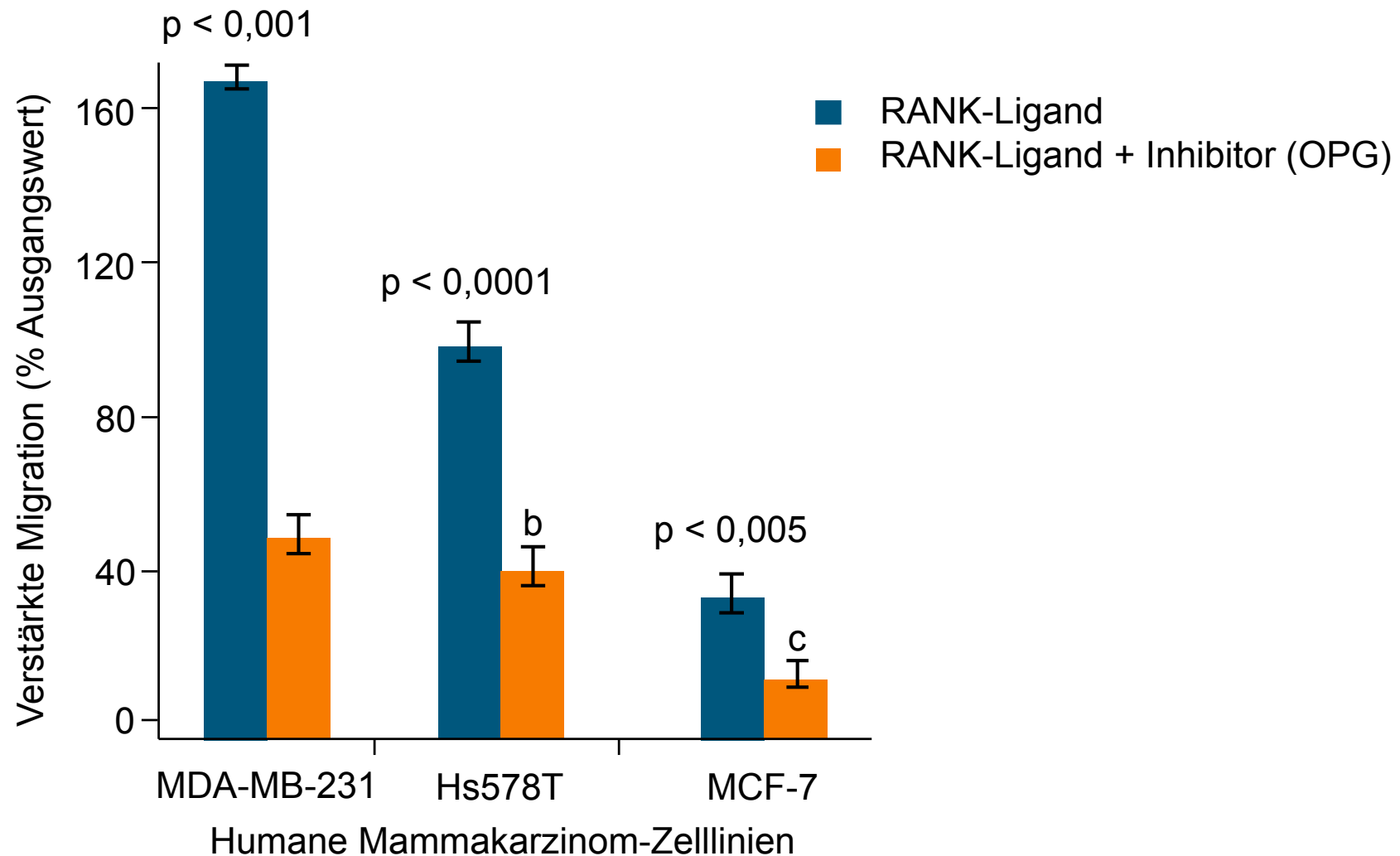
RANK-Ligand wird von verschiedenen Tumorzellarten exprimiert^{1,3-12}

Tumortyp	RANK-Ligand-Expression
Prostatakarzinom ³⁻⁵	✓
Mammakarzinom ^{6,7}	✓
Multiples Myelom ⁸⁻¹⁰	✓
Nierenzellkarzinom ¹¹	✓
Lungenkarzinom ¹²	✓

Die RANK/RANK-Ligand-Signaltransduktion wurde außerdem mit der Entstehung von Mamma- und Prostatakarzinom assoziiert¹⁻⁴

1. Schramek D, et al. Nature 2010;468:98-102; 2. González-Suárez E, et al. Nature 2010;468:103-7; 3. Brown JM, et al. Urology 2001;57:611-6;
4. Chen G, et al. Cancer 2006;107:289-98; 5. Pérez-Martínez FC, et al. J Clin Pathol 2007;60:290-4; 6. Van Poznak C, et al. J Clin Pathol 2006;59:56-63;
7. Cross SS, et al. J Clin Pathol 2006;59:716-20; 8. Farrugia AN, et al. Cancer Res 2003;63:5438-45; 9. Heider U, et al. Clin Cancer Res 2003;9:1436-40;
10. Lai FP, et al. Br J Haematol 2004;126:192-201; 11. Mikami S, et al. J Pathol 2009;218:530-9; 12. Scagliotti G, et al. WCLC 2011 (Abstract 62 and oral presentation).

RANK-Ligand fördert, RANK-Ligand-Blockade hemmt die Migration von RANK-exprimierenden Mammakarzinomzellen

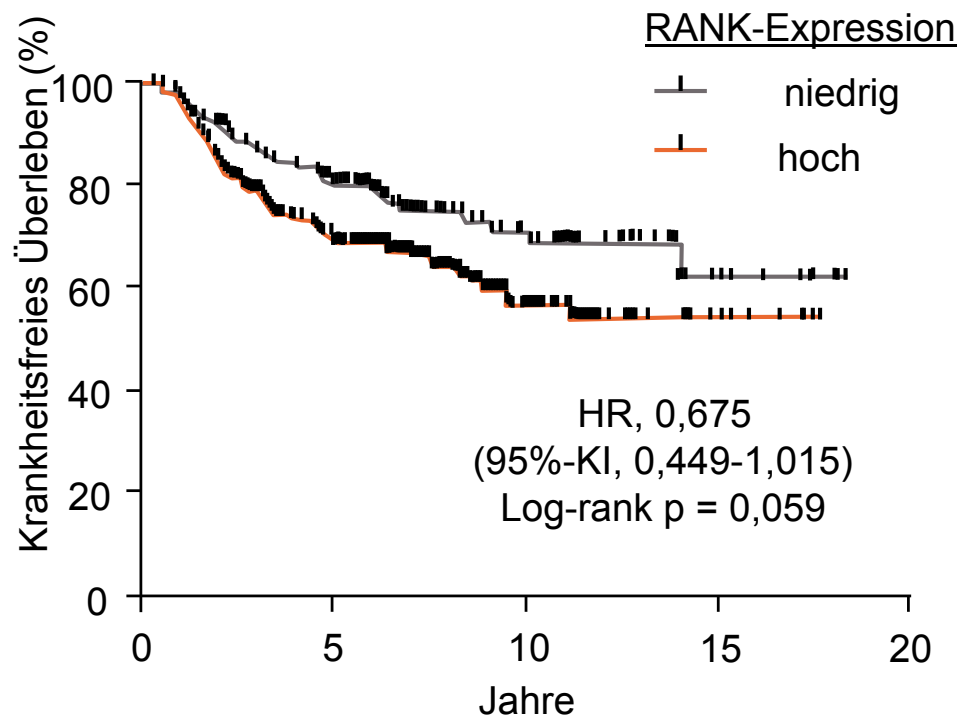


Nach Jones DH, et al. Nature 2006;440:692–6.

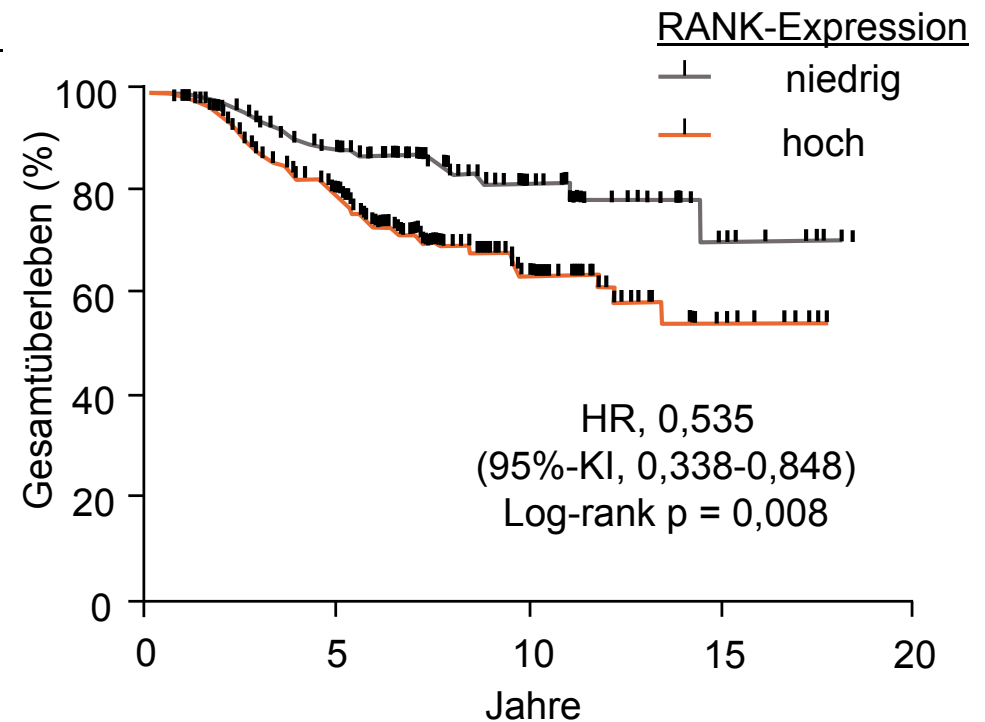


Bei Mammakarzinom-Patienten ist schwache RANK-Expression mit einer besseren Krankheitsprognose assoziiert

Krankheitsfreies Überleben



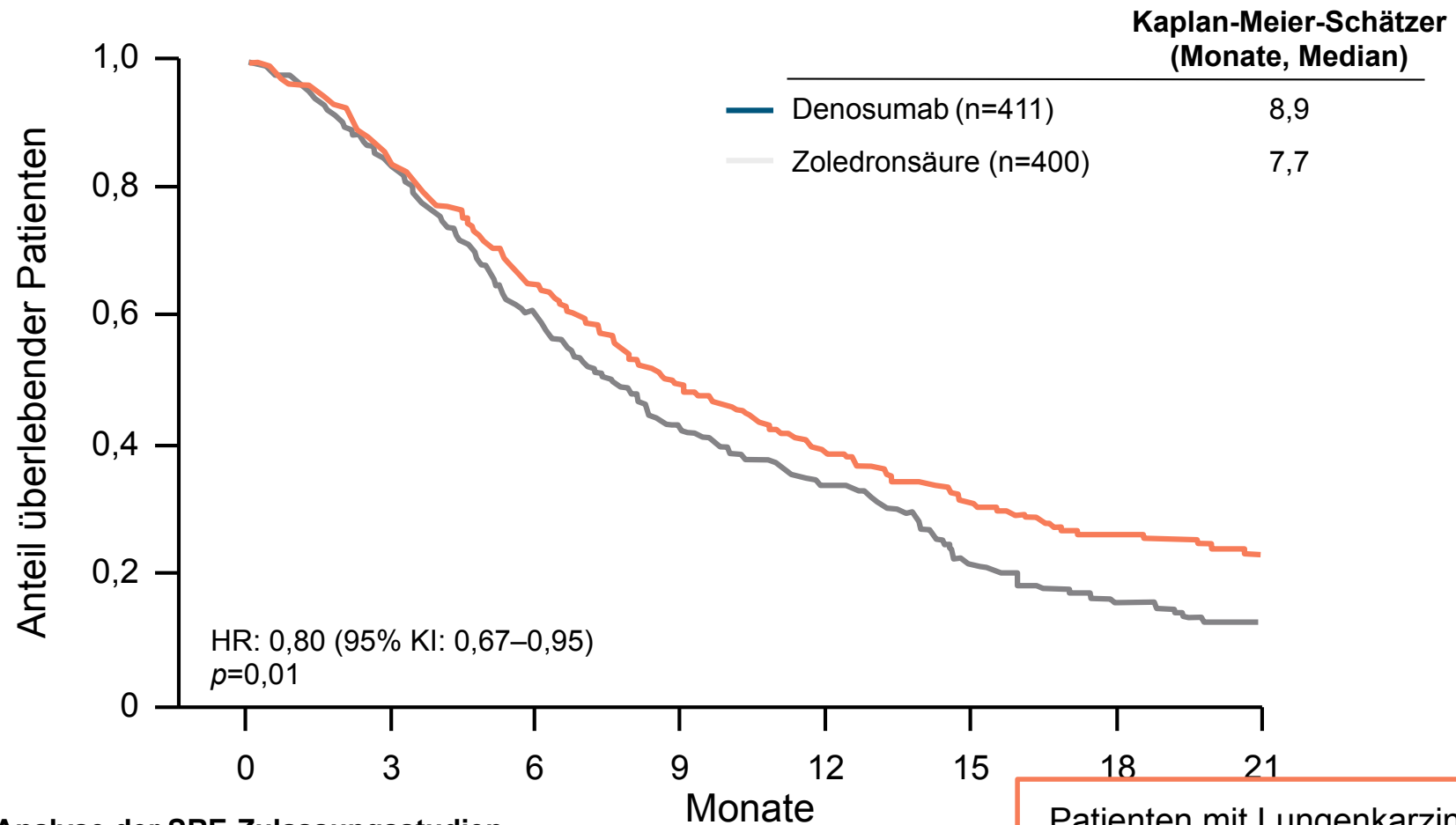
Gesamtüberleben



Santini D, et al. PLoS One 2011;6:e19234.

Unter Denosumab zeigte sich bei Patienten mit Lungenkarzinom ein signifikant längeres Gesamtüberleben als unter Zoledronsäure

Subgruppe Lungenca.



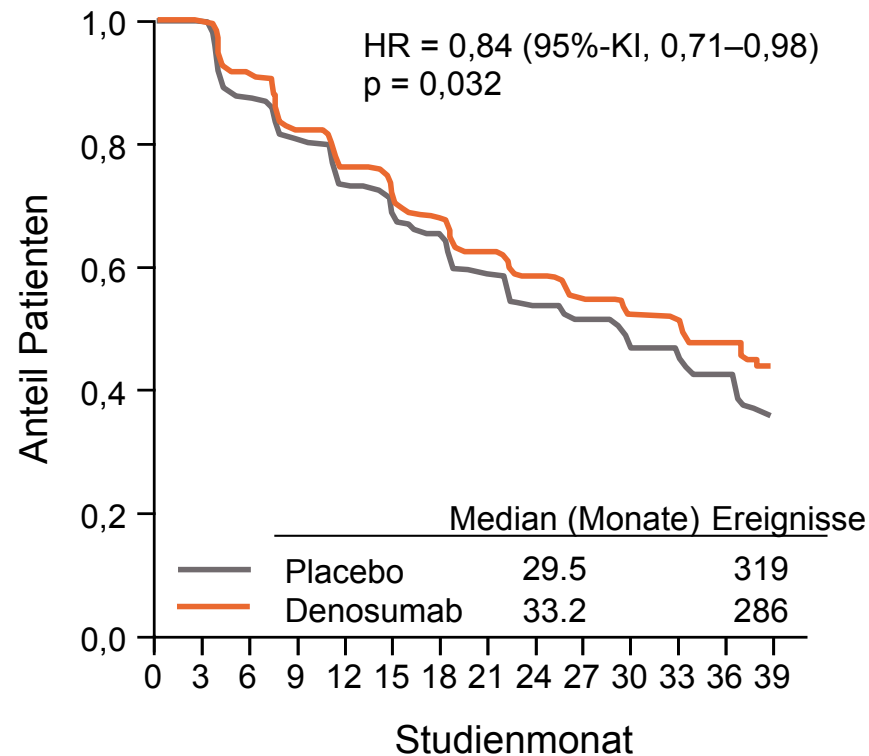
Post-hoc-Analyse der SRE-Zulassungsstudien

Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. *J Thorac Oncol* 2012;7:1823-1829

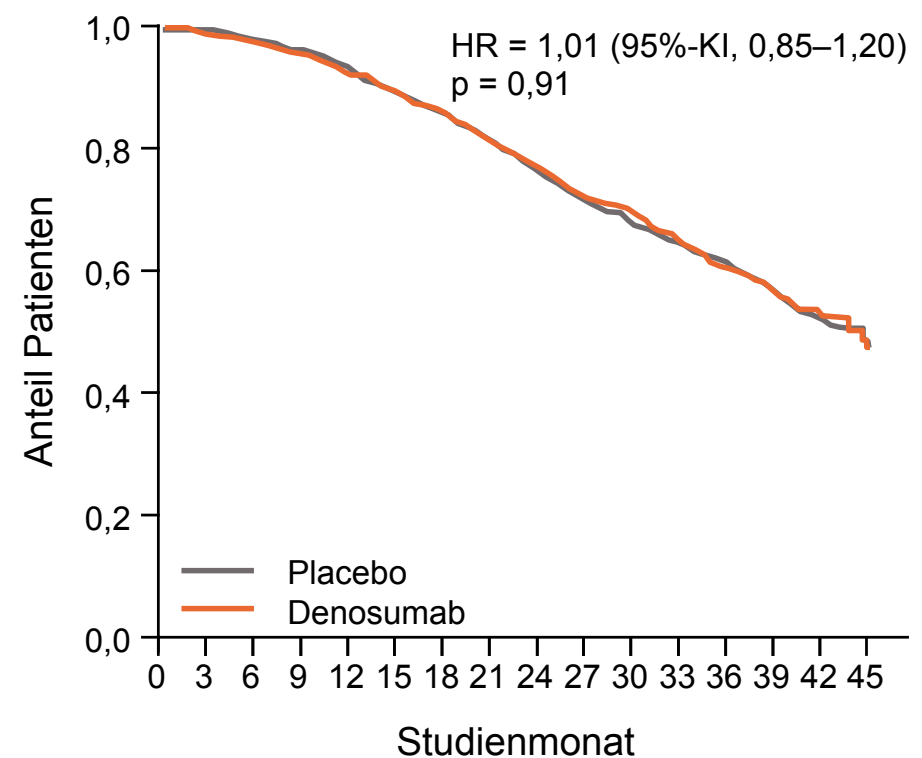


Prostata CA: Vergleichbares Gesamtüberleben unter Denosumab und Placebo, Verzögerung der Knochenmetastasierung

Zeit bis zur Knochenmetastasierung



Gesamtüberleben*



Smith MR, et al. Lancet 2012;379:39–46.

*Die Patienten wurden bei Entwicklung von Knochenmetastasen von der Studie ausgeschlossen; 80% der Todesfälle traten in der Follow-up-Phase auf. Die mediane Überlebenszeit lag nach Entwicklung von Knochenmetastasen bei 19 Monaten.

Leitlinien

Übersicht der Leitlinien-Informationen zu Denosumab

	ASCO	NCCN	ESMO	EAU	ABC 1	DGHO	AGO	S3	AUA	CECOG
MammaCa	▶	▶	▶		▶	▶	▶	▶		
ProstataCa		▶	▶	▶		▶		▶	▶	
NSCLC		▶	▶			▶				
NierenzellCa		▶								
Melanom								▶		
LungenCa			▶							▶
Tumor- schmerz			▶	▶						
ONJ								▶		
Knochen- gesundheit			▶							

ABC 1, 1st international consensus guidelines for advanced breast cancer; ASCO, American Society of Clinical Oncology; AGO, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; EAU, European Association of Urology; ESMO, European Society for Medical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NSCLC, Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom.



ESMO-Leitlinien (2014)

Knochengesundheit bei Tumorpatienten

Leitlinien
Knochengesundheit

Leitlinienempfehlung Osteoprotektion:

•“*The bisphosphonates and denosumab...delay complications, relieve symptoms and improve quality of life (I, A). Bone-targeted therapy should be **commenced at diagnosis** of metastatic bone disease (III). Bone-targeted therapy for metastatic bone disease should **continue indefinitely and throughout the course of the disease** (III).”*

Erwähnte Substanzen:

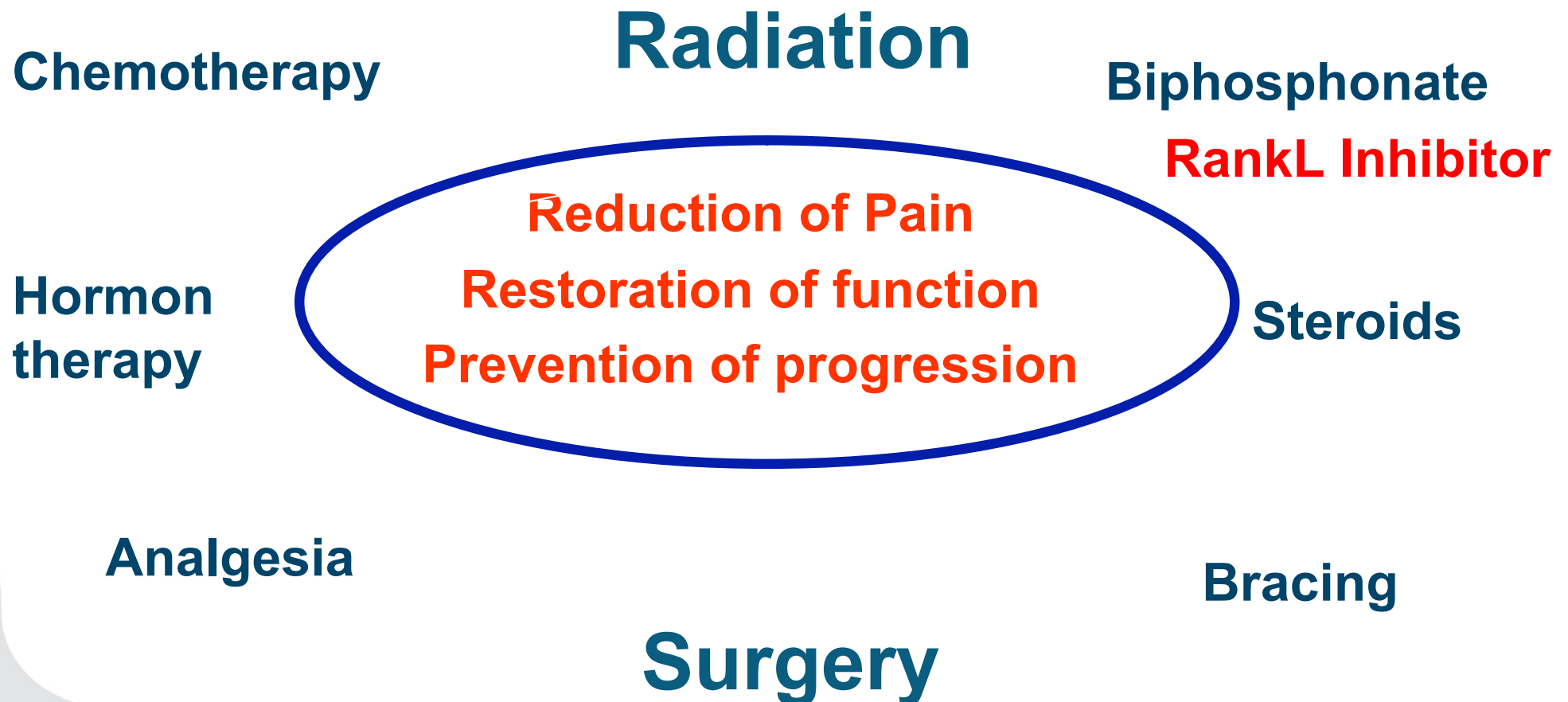
- Denosumab, Zoledronsäure, Pamidronsäure (keine bevorzugt empfohlen)

Empfehlungen für die Anwendung:

- Aufgrund des erhöhten Hypokalzämierisikos sollten speziell Patienten unter Denosumab-Therapie Ca- und Vitamin D-Supplemente einnehmen, die Kalziumspiegel sollten regelmäßig überwacht werden.
- Wegen des Risikos von Kieferosteonekrosen sollten vor der Therapie präventive zahnärztliche/kieferchirurgische Untersuchungen und ggf. Behandlungen erfolgen. Wichtig ist auch eine optimale Zahn- und Mundhygiene. Invasive Zahneingriffe sollten unter Therapie möglichst vermieden werden.
- Es gibt keine ausreichende Evidenz, dass das Absetzen von Zoledronsäure oder Denosumab die Ausheilung einer ONJ fördert.
- Eine osteoprotektive Therapie sollte mit Diagnose der Knochenmetastasen beginnen und während des gesamten Verlaufs der Erkrankung unbegrenzt fortgesetzt werden (III).
- Bei Mamma- und Prostatakarzinom wird der Einsatz von Denosumab sowohl bei asymptomatischen als auch bei symptomatischen Metastasen empfohlen.

“*Denosumab is more effective than zoledronic acid for prevention of skeletal morbidity from solid tumours (I, B)*“

Treatment of bone metastases





Denosumab zeigte eine günstige NNT vs. Zoledronsäure bei der Prävention von Skelettkomplikationen

	NNT zur Prävention des ersten SRE	NNT zur Prävention des ersten und folgenden SRE
Mammakarzinom ¹	16	7
Prostatakarzinom ²	10	5
Andere solide Tumoren oder Multiples Myelom ³	7,8	6,5

- Abhängig vom Tumortyp müssen 7,8 bis 16 Patienten für ein Jahr mit Denosumab (anstelle von Zoledronsäure) behandelt werden, um ein zusätzliches erstes SRE zu verhindern.
- Abhängig vom Tumortyp müssen 5 bis 7 Patienten für ein Jahr mit Denosumab (anstelle von Zoledronsäure) behandelt werden, um ein zusätzliches weiteres (erstes und folgendes) SRE zu verhindern.

skelettbezogenes Ereignis (Skelettkomplikation)

1. Martin M, et al. Clin Cancer Res 2012;18:4841-9 2. Miller K, et al. AUA 2011 [abstract 648 and oral presentation] 3. Richardson G, et al. ASCO 2011 [abstract 9115 and poster].

Danke für Ihre Aufmerksamkeit