

1/2



S. Gampenrieder, Salzburg

SABCS 2011

# Bisphosphonate als adjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Im Rahmen des 34. internationalen Brustkrebs Symposiums in San Antonio (Texas) wurden gleich vier Studien zum Thema Bisphosphonate als adjuvante Therapie des Mammakarzinoms präsentiert: die Langzeitdaten der ABCSG-12- und der ZO-FAST-Studie und die Ergebnisse der NSABP-B-34- und der GAIN-Studie. Die Studienergebnisse waren einer der absoluten Höhepunkte der diesjährigen Tagung und haben direkten Einfluss auf die tägliche Praxis.

Bisphosphonate hemmen die Aktivität von Osteoklasten und somit den Knochenabbau (Abb. 1). In der Behandlung der Osteoporose und zur Prävention von Skelettkomplikationen bei Knochenmetastasen haben Bisphosphonate ihren festen Stellenwert. Präklinische Modelle und nun auch klinische Daten deuten jedoch darauf hin, dass Bisphosphonate zudem eine antitumoröse Aktivität haben. Der Mechanismus hierfür ist nicht vollkommen geklärt, könnte jedoch in der Beeinflussung des Mikromilieus im Knochen bestehen, wodurch sich die Überlebensbedingungen für Mikrometastasen verschlechtern.<sup>1</sup> Die Beeinflussung der mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks könnte hier eine entscheidende Rolle spielen.<sup>2, 3</sup> Dadurch könnten nicht nur Knochenmetastasen verhindert werden, sondern auch die Einnistung von Tumorstammzellen, welche den Ursprung von viszeralen Metastasen bilden können. Präklinische Daten zeigen ergänzend, dass Bisphosphonate direkt Apoptose induzieren, synergistisch mit Chemotherapie wirken und sowohl die Angiogenese als auch die Tumorzellinvasion beeinflussen können.<sup>1</sup> Hinzu kommen immunmodulatorische Effekte

durch selektive Stimulation von zytotoxischen T-Zellen.<sup>4</sup> Diese Effekte sind insbesondere für die Behandlung des Mammakarzinoms von großem Interesse. Einerseits stellen Knochenmetastasen den häufigsten Ort der Metastasierung des Mammakarzinoms dar, andererseits könnte bei einer gleichzeitigen antihormonellen Therapie die Abnahme der Knochendichte verhindert werden.

AZURE-Studie ein, welche keinen Vorteil im Gesamtkollektiv durch die Hinzunahme von Zoledronat zeigte.<sup>7</sup> Umso größer war die Spannung vor der Präsentation der neuesten Daten in San Antonio.

## ABCSG-12

Über 1.800 prämenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom wurden zwischen 1996 und 2003 mit Goserelin und Tamoxifen bzw. Anastrozol +/- Zoledronat im Rahmen der ABCSG-Studie 12 behandelt. Das Langzeit-Follow-up, welches Prof. Michael Gnant (Medizinische Universität Wien) präsentierte, bestätigt erneut den anhaltenden positiven Einfluss einer adjuvanten Therapie mit Zoledronat auf das krankheitsfreie und nun auch auf das Gesamtüberleben (DFS HR 0,72; 95% CI 0,56–0,94; p=0,014; OS HR 0,63; 95% CI 0,40–0,99; p=0,049).<sup>8</sup> Der Benefit ist besonders stark ausgeprägt bei Patientinnen älter als 40 Jahre, mit einer 49%igen Risikoreduktion bezüglich des Gesamtüberlebens. Zoledronat wurde in einer Dosierung von 4mg alle 6 Monate i.v. über insgesamt 3 Jahre gegeben. Die

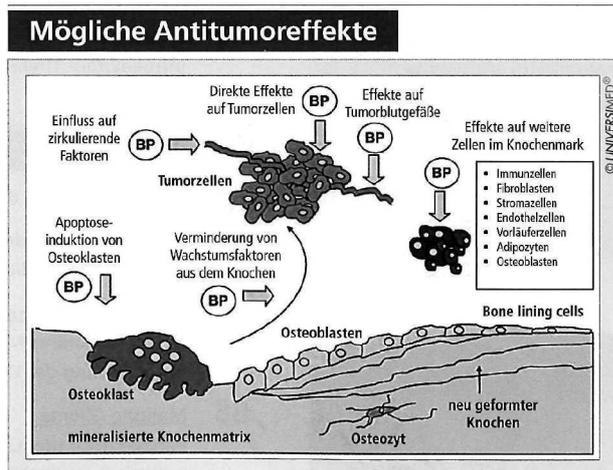


Abb. 1: Mögliche Antitumoreffekte von Bisphosphonaten (BP) im Knochen (adaptiert nach Holen und Coleman 2010<sup>1</sup>)

Seit ASCO 2008 haben die Daten der ABCSG-Studie 12 weltweit eine Euphorie hinsichtlich des adjuvanten Einsatzes von Bisphosphonaten ausgelöst.<sup>5, 6</sup> Ernüchterung trat nach der Publikation der

Nebenwirkungen beschränkten sich auf Knochen- und Gelenkschmerzen und Fieber. Fälle von Kieferosteonekrosen oder Nierenversagen wurden nicht beobachtet.

**ZO-FAST**

Zoledronat in Kombination mit Letrozol als adjuvante Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom wurde in der Phase-III-Studie ZO-FAST untersucht.<sup>9</sup> Der positive Effekt auf die Knochendichte wurde bestätigt, was den primären Endpunkt dieser Studie darstellte. Zudem wurde das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren um 34% verbessert durch die primäre Hinzunahme von Zoledronat zur antihormonellen Therapie, mit einem absoluten Unterschied von 3,6% zwischen den beiden Gruppen (91,9% vs. 88,3%; Abb. 2). Ähnlich wie in der ABCSG-12- und einer Subgruppe der AZURE-Studie war der Effekt besonders stark ausgeprägt in einer Umgebung niedriger Östrogenspiegel (medikamentös induziert durch Goserelin, >5 Jahre postmenopausal bzw. >60 Jahre). Auch wenn es sich hierbei um eine nicht prädefinierte Auswertung handelt, schlussfolgerte Dr. James Ingle (Mayo Clinic, Rochester, MN), welcher die ABCSG- und die ZO-FAST-Studie in San Antonio kommentierte, dass die Ergebnisse die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei Patientinnen mit niedrigem Östrogenlevel erneut bestätigen.

**NSABP B-34**

Das orale Bisphosphonat Clodronat wurde in der NSABP B-34-Studie untersucht.<sup>10</sup> Auch wenn der primäre Endpunkt, das krankheitsfreie Überleben im Gesamtkollektiv zu verlängern, verfehlt wurde, zeigte sich ein signifikanter Benefit in der Kohorte mit einem Alter über 50 Jahre (Mammakarzinom-DFS HR: 0,76; p=0,05; Knochenmetastasen-DFS HR: 0,61; p=0,024; Nicht-Knochenmetastasen-DFS HR: 0,63; p=0,015). Clodronat wurde in einer Dosierung von 1.600mg täglich p.o. für insgesamt 3 Jahre gegeben. Die Therapie war insgesamt gut verträglich und nur ein fraglicher Fall von Kieferosteonekrose trat auf. Trotzdem brachen 40% der Patientinnen die Therapie wegen Nebenwirkungen vorzeitig ab, was gegen die orale Verabreichung von Bisphosphonaten in der adjuvanten Situation spricht.

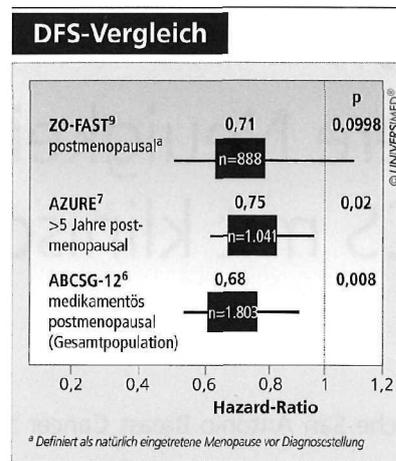


Abb. 2: Forest Plot des krankheitsfreien Überlebens (DFS) der Phase-III-Studien ZO-FAST, AZURE und ABCSG-12 (adaptiert nach de Boer, Bundred et al 2011<sup>9</sup>)

**GAIN**

Die German Breast Cancer Group (GBG) untersuchte den Effekt von Ibandronat bei nodal-positiven Patientinnen.<sup>11</sup> Die Hinzunahme von Ibandronat zu einer dosisdichten adjuvanten Chemotherapie mit Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid erbrachte keinen Vorteil bezüglich des krankheitsfreien und Gesamtüberlebens (DFS HR: 0,945, 95% CI 0,77–1,16; p=0,59; OS HR: 1,04; 95% CI: 0,763–1,42; p=0,80). Ähnlich wie in der B-34-Studie zeigte sich jedoch ein Trend zur Verbesserung des Outcomes bei älteren Patientinnen, ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

**Fazit**

Man kann zusammenfassen, dass die Daten, welche bei der Tagung 2011 in San Antonio präsentiert wurden, den Einsatz von Bisphosphonaten als adjuvante Therapie des Mammakarzinoms rechtfertigen. Da jedoch nur die ABCSG-Studie 12 das krankheitsfreie Überleben als primären Endpunkt definiert hatte, kann zurzeit der Einsatz nur dann empfohlen werden, wenn die Einschlusskriterien der ABCSG-12 erfüllt sind (prämenopausal, hormonrezeptorpositiv, Stadium 1–2, kein pT1a oder inflammatorisches Mamma-

karzinom). In dieser Situation, so schlussfolgerte Dr. Ingle von der Mayo Clinic, stellt Zoledronat jedoch den neuen Behandlungsstandard dar. Einschränkend muss erwähnt werden, dass bisher weder in Europa noch in den USA ein Bisphosphonat für die adjuvante Therapie beim Mammakarzinom zugelassen ist.

Referenzen:

- Holen I, Coleman RE: Anti-tumour activity of bisphosphonates in preclinical models of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12: 214
- Karnoub AE, Dash AB, Vo AP et al: Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007; 449: 557-63
- Psaila B, Lyden D: The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 285-93
- Diel I, Gebbia N, Poccia F et al: Induction of gamma-delta T-lymphocyte effector functions by bisphosphonate zoledronic acid in cancer patients in vivo. *Blood* 2003; 102: 2310-1
- Gnant M, Mlineritsch B, Schipinger W et al: Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679-91
- Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H et al: Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomized trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 631-41
- Coleman RE, Marshall H, Cameron D et al: Breast cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med* 2011; 365: 1396-405
- Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al: Long-term follow-up in ABCSG-12: Significantly improved overall survival with adjuvant Zoledronic Acid in premenopausal patients with endocrine-receptor-positive early breast cancer. *SABCS 2011; Abstr. S1-2*
- de Boer R, Bundred N, Eidtmann H et al: Long-term survival outcomes among postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer receiving adjuvant letrozole and zoledronic acid: 5-year follow-up of ZO-FAST. *SABCS 2011; Abstr. S1-3*
- Paterson AHG, Anderson SJ, Lembersky BC et al: NSABP Protocol B-34: A clinical trial comparing adjuvant clodronate vs. placebo in early stage breast cancer patients receiving systemic chemotherapy and/or tamoxifen or no therapy – final analysis. *SABCS 2011; Abstr. S2-3*
- Möbus V, Diel I, Harbeck N et al: GAIN (German Adjuvant Intergroup Node Positive) Study: A phase-III multicenter trial to compare dose dense, dose intense ETC (iddETC) vs. EC-TX and ibandronate vs. observation in patients with node-positive primary breast cancer – 1st Interim EFFICACY analysis. *SABCS 2011; Abstr. 2-4*

Autor:

Dr. Simon P. Gampenrieder  
 Universitätsklinik für Innere Medizin III  
 Paracelsus Medizinische Universität Salzburg  
 E-Mail: s.gampenrieder@salk.at  
 onk120108