

RANK-RANKL-Signalweg in der Onkologie

# Noch sind längst nicht alle Möglichkeiten von Denosumab ausgeschöpft

**Symptomatische Knochenmetastasen erfordern ab Diagnosestellung eine Therapie mit Bisphosphonaten oder einem Inhibitor des RANK-Liganden (Denosumab), um skelettale Komplikationen zu vermeiden. Beim ECCO/ESMO in Amsterdam gab es neben einem Update zum Einsatz des Antikörpers Denosumab bei ossären Metastasen auch einen Ausblick auf mögliche zukünftige Indikationen des Antikörpers im onkologischen Bereich.**

Moderne Fortbildungen sind ohne TED-Abstimmungen und Fragenrunden, um die Zuhörer mit einbeziehen zu können, kaum mehr denkbar. So auch bei einem Symposium im Rahmen des Europäischen Krebskongresses in Amsterdam zum Thema Knochenmetastasen. Auf die erste Abstimmungsfrage: „Wie schätzen sie ihr Wissen zur Therapie von Patienten mit soliden Tumoren und Knochenmetastasen ein?“ beurteilten sich die meisten Anwesenden im Saal mit einem „relativ gut bis sehr gut“. Im investigativen Setting allerdings wurde dann doch auf die entsprechende Frage ein grosser Wissensbedarf angegeben. Prof. Dr. med. Robert E. Coleman vom Sheffield Cancer Research Centre in England und Kollegen füllten die Lücke: „Sie werden viel hören über die Wirkungsweise von Denosumab und darüber, was es noch alles kann.“ Denosumab (XGEVA®) ist in der Schweiz aktuell zur Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen solider Tumoren in Verbindung mit einer antineoplastischen Standardtherapie zugelassen [1].

## Primärziel Osteoklast

Die Bedeutung des RANK-RANKL-Systems geht weit über den Knochen hinaus. Im Immunsystem, dem zentralen Nervensystem, in Epithelzellen von Säugetieren, im Herzgewebe, in Tumorzellen und im Knochengewebe werden RANK oder RANKL exprimiert, wie Prof. Dr. med. Eva Gonzales Suarez aufzeigte [2]. Tumorzellen sezernieren lösliche Faktoren, die direkt oder indirekt über eine Aktivierung der Osteoblasten zu einer gesteigerten Osteoklastenaktivierung und einem damit verbundenen Knochenabbau führen. Die Knochenresorption führt zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren und verstärkter Tumorproliferation; ein circulus vitiosus aus zunehmender Proliferation der Tumorzellen und verstärkter Osteoklastenaktivierung ent-

steht. In allen Tumoren, die RANKL exprimieren, könnte eine Indikation gegeben sein. Prof. Gonzalez Suarez konnte zeigen, dass die Progesteron-RANK-Achse beim Mammakarzinom und RANK und RANK-Liganden beim kleinzelligen Lungenkarzinom eine Rolle spielen [2,3]. Hypothesen, wie Denosumab wirken könnte, sind ein direkter Anticancer-Effekt, NFkappaB-Modulation durch RANK oder ein Einfluss auf die Mikroumgebung [2].

Ob Tumoren auf RANK schon molekular-genetisch untersucht werden sollte, wurde in der Diskussion gefragt. Antwort der Experten: das sei noch zu früh. Zielstruktur sei und bleibe aktuell der Osteoklast, nicht die Krebszelle.

## Skelettbezogene Komplikationen

Wie wichtig Knochengesundheit und die Prophylaxe von mit Skelettmetastasen einhergehenden Komplikationen (skeletal-related events, SRE) sind, zeigten Prof. Dr. med. Robert Coleman und die Onkologin PD Dr. med. Diana Lüftner von der Charité in Berlin auf. Im Zuge der längeren Überlebenszeiten zum Beispiel beim Mammakarzinom sei die Gefahr von SREs immer vorhanden und könne den Therapieerfolg erheblich beeinträchtigen [4]. Es gibt zudem immer mehr Hinweise, dass

## RANKL-Signalweg

Der RANKL-Signalweg ist beim Knochenabbau bei Osteoporose, rheumatischen Erkrankungen und in der Onkologie eine hochinteressante Zielstruktur. Ein besseres Verständnis der Knochenbiologie führte auf seine Spur. Osteoblasten bilden ein Protein, das sogenannte Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL), das als Signalüberträger von Osteoblasten zu Osteoklasten gilt. RANKL bindet an seinen auf der Oberfläche von Präosteoklasten lo-



Prof. Dr. med. Robert E. Coleman beim ECCO/ESMO in Amsterdam:

**«Wenn wir die Kriterien der evidenzbasierten Medizin einsetzen, ist für mich Denosumab erste Wahl, um skelettale Ereignisse zu vermeiden.»**

mit der auf den Knochen gerichteten Therapie mit Denosumab – neben dem Einfluss auf die Lebensqualität – ein zusätzlicher Benefit auf das Krankheitsgeschehen insgesamt besteht. Daher wird ein erhöhtes Augenmerk auf die frühe Diagnose von Knochenmetastasen gelegt. Wichtig dabei sei, so die Expertin, rechtzeitig und unmittelbar nach Diagnosestellung auch zu therapieren. Neben den unmittelbaren Konsequenzen für den Patienten, dem Schmerzen, Behinderung, Operationen und Spitalaufenthalte erspart werden können,

kalisiertem Rezeptor RANK, ein Mitglied der Tumornekrosefaktor-Rezeptor-Superfamilie, wandelt die Vorläuferzellen in Osteoklasten um und erhöht damit die Aktivität und das Überleben der für die Knochenresorption verantwortlichen Zellen. In mehreren onkologischen Studien konnte mittlerweile gezeigt werden, dass eine Blockade von RANKL durch den monoklonalen Antikörper Denosumab eine knochenprotektive Wirkung zeigt.

sei die frühe Diagnose und Therapie auch von der Kostenseite günstiger [5,6]. Berechnungen für die Schweiz, Schweden und Österreich legen eine Kostenersparnis bei einer Umstellung auf eine Denosumab-Therapie nahe [7]. „SREs zu vermeiden ist ein essenzieller Faktor für die Lebensqualität“, betonte Prof. Lüftner. Leider würden immer noch zu wenige Patienten eine auf den Knochen gerichtete Therapie erhalten, die ein erhöhtes Risiko für SREs haben. Oder die Therapie werde aus unterschiedlichen Gründen hinausgezögert.

Der gute Therapieerfolg von Denosumab zeige sich auch in der Number Needed to Treat (NNT), präsentierte Lüftner aktuelle Daten [8]. Sie beschreibt, wie viele Patienten mit Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure pro Jahr behandelt werden müssen, um ein zusätzliches SRE (erste und folgende) zu verhindern. Für Denosumab ergibt sich bei Patienten mit Prostatakarzinom eine NNT von 5, bei anderen soliden Tumoren von 6,5 und bei Mammakarzinom-Patienten von 7. „Bedenkt man, dass ein SRE mit Kosten von rund 40000 Euro zu Buche schlagen kann, ist der Einsatz von Denosumab auf jeden Fall gerechtfertigt“, wurde in der Diskussion zu diesem Thema betont. „Selbst das strenge NICE in Grossbritannien beurteilt eine Therapie mit Denosumab als kosteneffektiv aufgrund der einfacheren Applikationsweise“ berichtete Prof. Coleman.

Diskutiert wurde auch, wann eine Therapie mit Denosumab zu stoppen sei. Dafür gebe es keine Regeln, bei soliden Tumoren zeichne es sich aber ab, dass lebenslang verabreicht werden sollte, sagte Prof. Coleman. Denosumab und das Risiko von Kieferosteonekrosen war eine weitere Frage. Diese seien insgesamt selten, wurde erklärt, und könnten nach Absetzen des Antikörpers gut operiert und zur Abheilung gebracht werden. Für

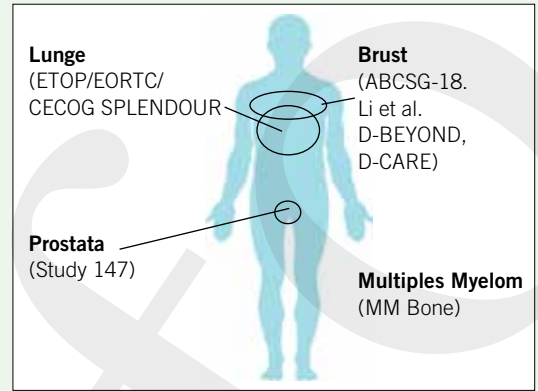
die Prävention dieser Komplikation sei besonders auf eine gute Mundhygiene zu achten, Spülungen mit Chlorhexamed wurden empfohlen und dass während einer Therapie keine zahnärztlichen Operationen erfolgen sollten.

**Giant cell tumor of the bone**

Über die Therapie des GCTB, Giant cell tumor of the bone, berichtete Prof. Dr. med. Thomas Brodowitz aus Wien. Bei diesem seltenen primären Knochentumor (1:1 Million) waren bislang medikamentös kaum Erfolge zu erzielen, die Rezidivrate nach chirurgischer Therapie lag bei bis zu 75%. Mit Denosumab kann eine Schrumpfung der Tumorzellen auf bis zu 10% erreicht werden, berichtete Brodowitz [9]. Bei zahlreichen Patienten in einer noch laufenden Studie konnten 74% geplanter Operationen unterlassen oder grosse chirurgische Eingriffe wie Amputationen vermieden werden. Bei inoperablen Tumoren waren neben einer Schmerzreduktion die Mobilität und Funktionalität verbessert. Die FDA hat Denosumab in einem beschleunigten Verfahren (Priority Review) in der Indikation GCTB zugelassen für Erwachsene und skelettreife Jugendliche, die an nicht resektablen Riesenzelltumoren des Knochens erkrankt sind oder bei denen eine chirurgische Resektion mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Behinderungen führen würde.

**Ausblick**

Die Frage, ob eine zielgerichtete Therapie mit Denosumab direkte Effekte auf das Tumorstadium habe, wird aktuell beim nichtmetastatischen Mamma- und Prostatakarzinom, beim Multiples Myelom, beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom und bei Hyperkalzämie im Rahmen von malignen Tumoren untersucht. Bei Mamma- und Prostatakarzinom wird im adjuvanten Setting der Fragestellung nachgegangen, ob sich Metastasen verhindern und das Überleben steigern lassen. Die bisherigen Studienergebnisse seien in ihrer Summe vielversprechend, fasste Prof. Coleman zusammen, enthielten aber offene Fragen: Welche Patienten profitieren, wie genau ist der Wirkungsmechanismus, welches Regime ist optimal, und wie lange sollte die Therapie fortgesetzt werden? „Denosumab ist ein Antikörper, der nur so lange wirkt, wie er vorhanden ist“, sagte Coleman dazu. Er würde das fixe Dosisregime aus diesem Grund immer einhalten [1].



**Abb. 1: Überblick zu aktuellen Studien zu Denosumab über den Einsatz gegen SREs hinaus: Lungen-, Prostatakarzinom, Brustkrebs, Multiples Myelom**

**Literatur:**

1. Arzneimittelkompendium Schweiz 14.10.2013
2. González-Suárez E.: RANKL inhibition: a promising novel strategy for breast cancer treatment. Clin Transl Oncol. 2011 Apr;13(4):222-8.
3. Tanos T et al: Progesterone/RANKL is a major regulatory axis in the human breast. Sci Transl Med. 2013 Apr 24;5(182):182ra55.
4. Martin M et al: Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. Clin Cancer Res. 2012 Sep 1;18(17):4841-9.
5. von Moos R, et al: Reducing the burden of bone metastases: current concepts and treatment options. Support Care Cancer. 2013 Jun;21(6):1773-83.
6. von Moos R et al: Pain and health-related quality of life in patients with advanced solid tumours and bone metastases: integrated results from three randomized, double-blind studies of denosumab and zoledronic acid. Support Care Cancer. 2013 Aug 22.
7. Lothgren M et al: Cost per patient and potential budget implications of denosumab compared with zoledronic acid in adults with bone metastases from solid tumours who are at risk of skeletal-related events: an analysis for Austria, Sweden and Switzerland. Eur J Hosp Pharm Sci Pract. 2013 Aug;20(4):227-231
8. Schmitz-Dräger BJ et al.: Skeletal-related events in metastatic prostate cancer and the number needed to treat: a critical consideration. Urol Int. 2013;90(3):329-33.
9. Chawla S et al: Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. Lancet Oncol. 2013 Aug;14(9):901-8.

**IMPRESSUM**

**Berichterstattung:** Dr. med. Susanne Schelosky  
**Quelle:** Satellitensymposium „Approaching bone-targeted therapy from a different perspective“, Amgen, European Cancer Congress ECCO/ESMO/ESTRO, 27. September bis 1. Oktober in Amsterdam  
**Redaktion:** Thomas Becker  
 Unterstützt von Amgen Schweiz AG, Zug  
 © Aertzerverlag **medinfo** AG, Erlenbach

Quelle: Coleman RE. Cancer Treat Rev. 2001;27:165-176.

| Knochenmetastasen – Häufigkeit nach Krebsart |                 |
|--|-----------------|
| Lokalisation                                 | Häufigkeit in % |
| Brustkrebs                                   | 65–75           |
| Prostatakrebs                                | 65–75           |
| Lungenkrebs                                  | 30–40           |
| Harnblasenkrebs                              | 40              |
| Melanom                                      | 14–15           |
| Nierenkrebs                                  | 20–25           |
| Schilddrüsenkrebs                            | 60              |