

Riesenzelltumoren des Knochens

Langzeittherapie mit Denosumab ist effektiv und verträglich

Bei Riesenzelltumoren des Knochens, bei denen eine chirurgische Resektion nicht infrage kommt, hat die Langzeitbehandlung mit Denosumab im monatlichen 120-mg-Schema (XGEVA®) anhaltende Wirksamkeit bei akzeptiertem Nebenwirkungsprofil gezeigt. Das ergaben die finalen Resultate einer Studie über 8 Jahre in 2 Referenzzentren.

Riesenzelltumoren des Knochens sind aggressive, schnell fortschreitende, osteolytische Tumoren und RANK-Ligand-(L)-positive Malignome. Meist treten diese Tumoren im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auf. Unbehandelt können sie zur vollständigen Zerstörung des betroffenen Knochens führen, zudem zu Deformitäten, Gelenkstörungen und sogar zu Amputationen. In Fällen, in denen eine chirurgische Resektion nicht möglich ist oder diese zu hoher Beeinträchtigung führen würde, ist der RANK-L-Hemmer Denosumab mit 120 mg im 4-wöchentlichen Schema indiziert und bei betroffenen Erwachsenen und Jugendlichen mit abgeschlossener Skelettreifung bei dieser Indikation von der amerikanischen FDA und (u.a.) der Swissmedic zugelassen. Eine 2013 publizierte Phase-II-Studie mit Denosumab 120 mg von Chawla (1) hatte erste durchschlagende Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt, bezog sich aber nur auf ein Follow-up von median zirka 1 Jahr.

Auf der ASCO-Jahrestagung 2016 (2) wurden die Langzeitergebnisse einer 8-jährigen Studie präsentiert und die Wirksamkeit- und Verträglichkeitsdaten für die Langzeittherapie bestätigt.

Betroffene Patienten mit gesicherter Diagnose an 2 Referenzzentren – in Santa Monica/Kalifornien und in Bologna/Italien – erhielten Denosumab 120 mg

(XGEVA®) an den Tagen 1, 8, 15, 29 und danach alle 4 Wochen im Zeitraum 2006 bis 2014. Im offenen, unkontrollierten Studiendesign wurden das klinische Ansprechen und die Langzeitnebenwirkungen untersucht. Von den 97 Patienten (männlich/weiblich: n = 40/57; Durchschnittsalter: 35 Jahre (13–76 J.) hatten 15% Lungenmetastasen; 43% rezidivierten nach vorheriger Chirurgie. Die mittlere Therapiedauer betrug 23 Monate (4 bis 94 Monate).

Anhaltende Tumorkontrolle bei fast allen Patienten

Unter der Therapie kam es zu einer markanten Schmerzreduktion, gemessen auf einer Skala (VAS-Werte: 0–10) von 4 als median höchstem Schmerzwert auf einen Wert von median 2. 67% der Patienten konnten eine komplette Schmerzfreiheit nach 3 Monaten erreichen. Bei einem Patienten kam es zu erhöhtem Tumorwachstum; bei allen anderen konnte eine anhaltende Tumorkontrolle erzielt werden. (Die RECIST-Kriterien lassen sich nicht bei alleiniger intraossärer Erkrankung und massiver Denosumab-induzierter Kalzifizierung anwenden.) Die Tumorkontrolle bestand auch bei allen (6/6) Patienten mit lokalisierter Erkrankung, welche den RANK-L-Hemmer aufgrund ihres Rezidivs erneut erhielten.

Nebenwirkungen waren beherrschbar

6% (n = 6) der Patienten entwickelten eine Kieferosteonekrose, weitere 6% eine leichte periphere Neuropathie, 4 Patienten eine Hautreaktion (Rash) und ein Patient eine atypische Fraktur. Die 6 Patienten mit Kieferosteonekrose standen im Durchschnitt 37 Monate (6 bis 76) unter der Therapie und wiesen ein Alter von median 50 Jahren auf. 5 der 6 Kieferosteonekrosen entwickelten sich nach 2 Jahren; in 1 Fall mit vorbestehender Zahnerkrankung bereits schon nach 6 Monaten Denosumab-Therapie.

Zum aktualisierten Zeitpunkt (Mai 2016) standen 41% der Patienten noch unter der Therapie, und 35% hatten die Behandlung beendet (9% «verlor» man im Follow-up, 6% entzogen die Einwilligung, 5% beendeten die Denosumab-Therapie wegen Kieferosteonekrose, 4% brachen die Behandlung auf Wunsch oder u.a. wegen Schwangerschaft ab).

Die Studienleiter bewerten die Behandlung mit dem RANK-L-Hemmer in der klinischen Praxis als anhaltend wirksam bei akzeptierbarem Toxizitätsprofil. Künftig sollen aber intensiviertere Therapieschemata mit reduzierter Denosumab-Dosis untersucht werden. ■

Bärbel Hirrlinger

Quellen:

1. Chawla S et al.: Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumor of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013 Aug; 14(9): 901–908. (doi: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8).
2. Chawla NA et al.: Long-term treatment of giant cell tumors of bone (GCTB) with denosumab: a two institutions 8-year experience. *ASCO Annual Meeting 2016*; abstr.# 11021 (poster session).