

RANK-Ligand-Hemmer zeigt hohe Aktivität bei allen Lungenkrebstypen

Wie bei mehreren anderen Tumoren hat die Therapie mit dem RANK-Ligand-Hemmer Denosumab (XGEVA®) auch bei knochenmetastasierten Lungenkarzinomen eine signifikante Verminderung von Skelett ereignissen (SRE) gezeigt. Eine internationale, randomisierte Vergleichsstudie überprüft nun, inwieweit die Zugabe von Denosumab zur Standardchemotherapie das Gesamtüberleben verlängert. Experimentelle Studien zeigen inzwischen sogar eine indirekte und direkte Antitumorwirkung bei Lungenkarzinomen.

Wie Prof. Tony Mok, Hongkong, betonte, entwickeln 30 bis 40% der Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) im fortgeschrittenen Stadium Knochenmetastasen – zum überwiegenden Teil in der Wirbelsäule (42%), aber auch in den Rippen (20%) und im Becken (18%). Der Leidensdruck ist sehr hoch, insbesondere aufgrund der mittelschweren und schweren Schmerzen bei rund der Hälfte der Betroffenen. Die skelettbezogenen Komplikationen umfassen zudem pathologische Frakturen, Knochenbestrahlung, Rückenmarkskompression sowie Skelettoperationen – und verursachen hohe Kosten im Gesundheitssystem. «Auf ein erstes SRE folgt bald ein weiteres mit Hospitalisationen und in diesem Stadium eine Lebenserwartung von 7 bis 12 Monate», so Mok.

Subanalyse zeigt verlängertes Gesamtüberleben

Während vor Jahren Bisphosphonate die Standardtherapie bei Knochenmetastasen waren, setzt sich inzwischen die Behandlung mit Denosumab aufgrund der überlegenen Wirksamkeit mit signifikanter Verzögerung der SRE durch. In 3 klinischen randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien, insgesamt mit über 5000 Patienten mit soliden Tumoren, wurde der RANKL-Hemmer erfolgreich geprüft. In der neuesten, dritten Zulassungsstudie («244») von Henry und Kollegen (1) beispielsweise, ergab sich eine signifikant verlängerte Zeit bis zum ersten SRE bei diversen soliden Tumoren

gegenüber Zoledronsäure (Zeit bis zum ersten SRE: 27,66 vs. 19,45 Monate).

Eine Post-hoc-Analyse dieser Vergleichsstudie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und SCLC führten daraufhin Scagliotti und Kollegen (2) durch: Bei den involvierten 702 Patienten mit fortgeschrittenen Lungentumoren war das Gesamtüberleben im Vergleich zur Kontrollgruppe (unter Zoledronsäure) signifikant verlängert und das Risiko zu sterben um fast ein Viertel verringert (22%; Hazard Ratio 0,78). Das betraf sowohl NSCLC-Adenokarzinome als auch -Plattenepithelkarzinome sowie die SCLC.

Mok erläuterte die Relevanz der unerwünschten Wirkungen unter beiden Medikamenten: Nebenwirkungen der Grade 3 bis 5 waren in ihrer Häufigkeit unter beiden Substanzen ähnlich. In der Studie von Scagliotti traten sie bei 66% unter Denosumab und bei 72% unter Zoledronsäure auf. Bezüglich der insgesamt selten auftretenden Kiefernekrosen bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in beiden Therapiegruppen (0,7 vs. 0,8%). Hypokalzämie war unter Denosumab dagegen häufiger. Während Zoledronsäure die renale Funktion verschlechterte, konnte Denosumab unabhängig von der Nierenfunktion verabreicht werden, und hatte keine renalen Nebenwirkungen.

Guidelines empfehlen Denosumab ohne Aufschub

Im Rahmen einer interaktiven Therapieentscheidungsfolge hob Prof. Penella

Woll, Sheffield/Grossbritannien, hervor, dass die Therapieempfehlung von Denosumab (oder Zoledronsäure) inzwischen Eingang in die Guidelines der amerikanischen NCCN und der ESMO bei NSCLC-Patienten im Stadium IV gefunden hat. Dabei hebt die ESMO hervor, dass Denosumab bei Lungenkarzinomen Überlegenheit hinsichtlich der SRE-Prävention gegenüber Zoledronsäure zeigt.

Die Central European Cooperative Oncology Group (CECOG) rät in ihren Empfehlungen (3), dass bei nachgewiesenen Knochenmetastasen Denosumab unverzüglich den Patienten mit gutem bis mittlerem Performance-Status verabreicht werden sollte, und zwar bis es zu nicht tolerierbaren Toxizitäten kommt. Zudem gebe es keinen Hinweis, dass der RANKL-Hemmer nicht gleichzeitig mit chirurgischen und strahlentherapeutischen Massnahmen zur Kontrolle der Knochenmetastasen verwendet werden dürfe.

Penella Woll betonte in diesem Kontext, dass knochenzielgerichtete Therapien immer noch zu wenig angewandt würden.

Studie SPLENDOR überprüft die Verlängerung des OS

Dr. med. Solange Peters vom CHUV in Lausanne stellte die neue SPLENDOR-Studie, die von den Studiengruppen ETOP, EORTC und CECOG koordiniert wird, vor. Im prospektiv randomisierten Design soll diese internationale Phase-III-Studie untersuchen, inwieweit bei Patienten mit NSCLC im Stadium IV die Zugabe von Denosumab zu einer Standardchemotherapie gegenüber Standardchemotherapie plus BSC (= best supportive care, hier ist Zoledronsäure erlaubt) zu einer Verlängerung des OS führt (primärer Endpunkt). Sekundäre Endpunkte sind progressionsfreies Überleben (PFS) und Sicherheit. Dabei soll ferner die Bestimmung von Biomarkern für die translationale Forschung erfolgen, ergänzte die Studienleiterin (s. *Abbildung*).

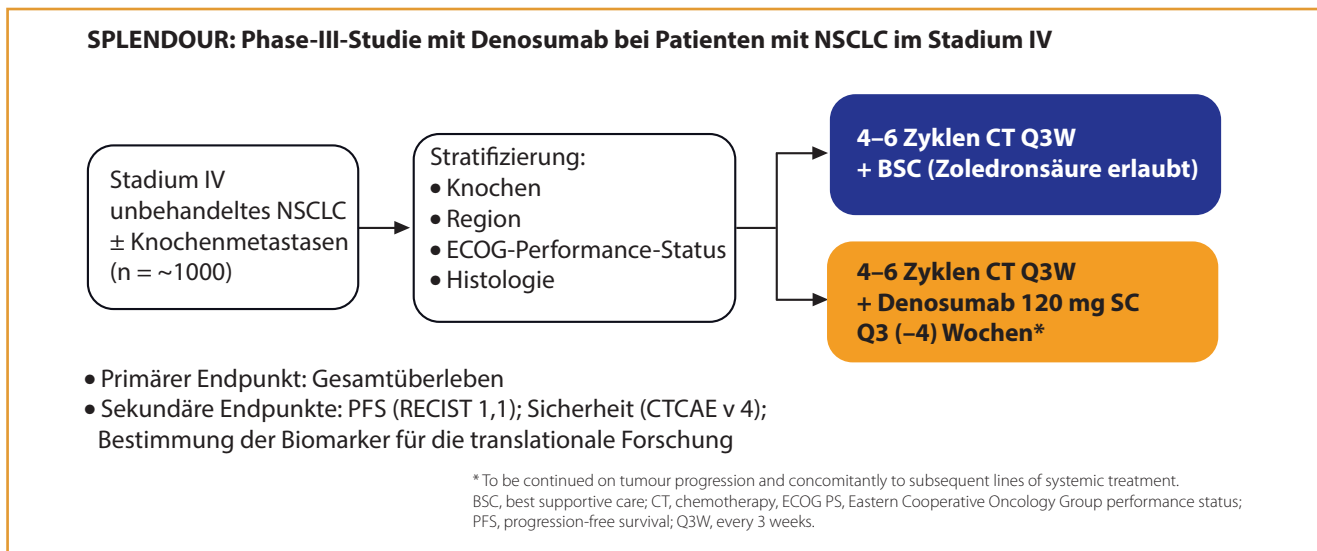


Abbildung: Design der neuen Studie SPLENDOUR

RANKL-Hemmung mit direkter Antitumorwirkung?

Peters stellte ferner spannende Resultate experimenteller Untersuchungen mit RANK-Ligand-Inhibitoren bei Lungenkrebszellen vor, nach denen indirekte (betreffend Modulation des Knochen-Environments) und auch direkte Antitumorwirkungen nachgewiesen wurden. Die Wissenschaftler stellten fest, dass Lungentumorzellen selbst RANK exprimieren und möglicherweise durch RANK-Liganden autokrin und/oder parakrin stimuliert werden. Verschiedene Signalwege, einschliesslich Transkriptionsfaktors NFκB (= nuclear factor κappa-light-

chain-enhancer) of activated B-cells), könnten eine wichtige Rolle in diesem Prozess spielen.

Die ETOP-Lungscape-Studie untersucht die Korrelation dieser und anderer molekularer Faktoren mit dem klinischen Verlauf. Ferner ist eine randomisierte Phase-II-Studie zur klinischen Prüfung der Rolle dieses RANK/RANK-Ligand-Signalwegs geplant. ▲

Bärbel Hirrlinger

Der Kongressbericht entstand mit finanzieller Unterstützung von Amgen Schweiz ohne Einflussnahme auf den Inhalt.

Quelle:

«Targeting the consequences of bone metastases in lung cancer». Satellitensymposium von Amgen Oncology, 27. März 2014 anlässlich der ELCC 2014.

Referenzen:

1. Henry DH et al.: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1125.
2. Scagliotti GV et al.: Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1823.
3. Hilbe W et al.: CECOG experts' recommendations on the use of denosumab in the prevention of skeletal-related events in bone metastases of lung cancer. *Memo* 2013; 6: 75-82.