

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Osteoonkologie und Knochengesundheit

# Osteoonkologie und Knochengesundheit

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

➤ **Versions 2002–2016:**

**Bischoff / Böhme / Brunnert / Dall / Diel /  
Fehm / Fersis / Friedrich/ Friedrichs /  
Hanf / Huober / Jackisch / Janni / Lux /  
Maas / Nitz / Oberhoff / Schaller / Scharl /  
Schütz / Seegenschmiedt / Solomayer /  
Souchon**

➤ **Version 2017:**

**Diel / Liedtke**

# Bisphosphonate beim metastasiertem Mammakarzinom

	<u>Oxford / AGO LoE / GR</u>		
➤ <b>Hyperkalzämie</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Reduktion skelettaler Komplikationen</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Reduktion von Knochenschmerzen</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Therapie nach ossärer Progression</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>

# Denosumab beim metastasierten Mammakarzinom

## Oxford / AGO LoE / GR

---

- |   |           |          |            |
|---|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>Reduktion der Hyperkalzämie</b>                                      | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Reduktion skelettaler Komplikationen</b>                             | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Reduktion von Knochenschmerzen</b>                                   | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Verlängerung der Zeit bis zum<br/>Auftreten von Knochenschmerzen</b> | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Therapie nach ossärer Progression</b>                                | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>Progression unter Bisphosphonaten</b>                                | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>+/-</b> |

# CALGB 70604: Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid

- 1822 patients with metastatic breast cancer, metastatic prostate cancer, or multiple myeloma, 795 completed the study
- SRE within 2 yrs:
  - 29.5 % zoledronic acid every 4 weeks
  - 28.6 % zoledronic acid every 12 weeks

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

# Bisphosphonate und Denosumab für die Therapie von Knochenmetastasen

Oxford / AGO  
LoE / GR

➤ Clodronat p.o. 1600 mg täglich	1a	A	++
➤ Clodronat i.v. 1500 mg q3w / q4w	1a	A	++
➤ Pamidronat i.v. 90 mg q3w / q4w	1a	A	++
➤ Ibandronat i.v. 6 mg q3w / q4w	1a	A	++
➤ Ibandronat p.o. 50 mg täglich	1a	A	++
➤ Zoledronat i.v. 4 mg			
➤ q4w	1a	A	+
➤ q12w	1a	A	++
➤ Denosumab 120 mg s.c. q4w	1a	A	++
➤ Denosumab 120 mg s.c. q12w	4	C	-
➤ Andere Dosierungen oder Schemata, wie z.B. aus den Studien zur adjuvanten Situation oder Osteoporosetherapie	5	D	--

# Ossäre Metastasen Radionuklidtherapie

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Tumorprogression nach Ausschöpfung der Standardtherapie multipler / disseminierter Skelettmastasen und intolerabler Knochenschmerzen** **1b B +**
- **<sup>186</sup>Rhenium-hydroxyethyliden-diphosphonat** **2b B +**
- **<sup>153</sup>Samarium** **1b B +**
- **<sup>89</sup>Strontium** **1b B +**
- **<sup>223</sup>Radium** **1b B +**

**Cave: Gefahr der Myelosuppression und Panzytopenie**

# Knochenmetastasen in der Wirbelsäule

## Operationsindikationen

**Oxford LoE: 2b**

**GR: C**

**AGO: ++**

- **Spinales Kompressionssyndrom**
  - **Mit progredienter neurologischer Symptomatik**
  - **Mit pathologischen Frakturen**
- **Instabilität der Wirbelkörper**
- **Läsionen in vorbestrahlten Teilen der Wirbelsäule**



# Knochenmetastasen – Spinales Kompressionssyndrom / Paraplegie

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- |   |  |           |          |           |
|---|--|-----------|----------|-----------|
| ➤ | <b>Operation zur Dekompression, Reduktion der Tumormasse und Stabilisierung (&lt; 24 h) sowie Bestrahlung der Wirbelsäule (RT)</b> | <b>2b</b> | <b>C</b> | <b>++</b> |
| ➤ | <b>Bestrahlung der WS (&lt; 24 h) +/- Steroide</b>   | <b>3b</b> | <b>C</b> | <b>++</b> |
| ➤ | <b>Sofortiger Therapiebeginn</b>   | <b>1c</b> | <b>D</b> | <b>++</b> |

**Patienten in Studien mit unterschiedlichen Tumorentitäten!**

# Knochenmetastasen: Operationstechniken

## Wirbelsäule und Extremitäten

**Oxford LoE: 3b**

**GR: C**

**AGO: +**

- **Marknagelung**
- **Plattenosteosynthesen**
- **Verbundosteosynthesen (Osteosynthese und Einbringen von PMMA)**
- **Wirbelkörperersatz durch Titanspacer**
- **Tumorendoprothesen**
- **Vertebroplastie / Kyphoplastie +/- Thermoablation des Tumors**
- **Kypho-IORT\* (nur in Studien)**
- **Resektion einzelner Knochenmetastasen in der oligometastatischen Situation (Sternum, Rippen, Wirbelkörper)**

**\*Studienteilnahme empfohlen**

# Knochenmetastasen: Strahlentherapie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Knochenmetastasen

➤ **Mit Frakturrisiko**

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

**1a B ++**

➤ **Mit Funktionseinschränkung**

**1a B ++**

➤ **Mit Schmerzen**

**1a B ++**

**einmalige RT = fraktionierte RT**

**2a B ++**

➤ **Mit neuropathischem Schmerz**

**1b B ++**

➤ **Asymptomatische isolierte Metastasen**

**5 D +/-**

➤ **Reduktion der Strahlentherapie induzierten**

**1b B +**

**Schmerzzunahme mit Dexamethason**

**Nur wenige Studien mit Mammakarzinompatientinnen!**

# Knochenmetastasen

## Schmerztherapie nach Vorbestrahlung

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

### Rekurrenter Knochenschmerz in vorbestrahlten Arealen des Skeletts

➤ Einmalige RT *	3b	C	++
➤ Fraktionierte RT *	3b	C	+
➤ Radionuklidtherapie	3b	C	+
➤ MR-gesteuerter hochfokussierter Ultraschall	1b	B	+
➤ Radiofrequenzablation	4	C	+
➤ Kryoablation	4	C	+

\* Dosis und Fraktionierung hängt von der Lokalisation, vom Intervall zur letzten Strahlentherapie sowie von Dosis und Fraktionierung der ersten Strahlentherapie ab.

# Nebenwirkungen und Toxizitäten von Bisphosphonaten (BP) und Denosumab (Db)

Oxford

LoE

---

- **Nierenfunktionsstörungen durch i.v. Amino-Bisphosphonate** **1b**
- **Kieferosteonekrose (ONJ) typisch unter i.v. BPs und Denosumab (1,3 % / 1,8 %)** **1b**
  - Assoziation mit (parallelem) Einsatz von anti-angiogenetischen Therapien **3b**
- **Ausgeprägte Fälle mit Hypokalzämie (Dmab > BP)** **1b**
- **Akut-Phase-Reaktion (i.v. Amino-BPs und Denosumab) 10–30 %** **1b**
- **Gastrointestinale Nebenwirkungen (orale BPs) 2–10 %** **1b**
- **Atypische Femurfrakturen** **2b**

(absolutes Risiko: 11/10.0000 Personenjahre mit BP-Einnahme)

# Empfehlungen für die Prävention von Kieferosteonekrosen (ONJ)

**Oxford LoE: 4**

**GR: C**

**AGO: +**

- **Unter Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie Vermeidung elektiver Zahnbehandlungen mit Manipulationen am Kieferknochen. Falls unvermeidbar wird der prophylaktische Einsatz von Antibiotika empfohlen (LoE 2b)**
- **Zahnsanierung vor einer Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie, falls möglich (LoE 2b)**
- **Information der Patientinnen über ONJ-Risiko und Instruieren über Frühsymptome**
- **Bei hohem ONJ-Risiko, Anwendung oraler Bisphosphonate**
- **Gute Zahnhygiene, nur mäßiger Alkoholkonsum sowie Nikotinverzicht**

**Unter adjuvanter Bisphosphonattherapie ist das Risiko für Kieferosteonekrosen gering**

# Adjuvante osteoprotektive Therapie zur Verbesserung des Überlebens

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Clodronate (oral)**
  - **Postmenopausale Patientinnen** 1a A +
  - **Prämenopausale Patientinnen** 1a B +/-
  
- **Aminobisphosphonate (iv oder oral)**
  - **Postmenopausale Patientinnen** 1a A +
  - **Prämenopausale Patientinnen** 1a B +/-
  
- **Denosumab (60 mg s.c. q6mo)**
  - **Postmenopausale Patientinnen** 1b<sup>a</sup> B +/-

# Dosierung adjuvanter Bisphosphonate zur Verbesserung des Überlebens

- **Nicht-Aminobisphosphonate:**
- **Clodronat p.o. 1600 mg/d (Bonefos / Clodronsäure)**
- **Clodronat p.o. 1040 mg/d (Ostac)**
- **Aminobisphosphonate:**
- **Zoledronat i.v. 4 mg/6 m (Zometa / Zoledronsäure)**
- **Ibandronat p.o. 50 mg/d (Bondronat / Ibandronsäure)**
- **Pamidronat p.o. (in oraler Form in D nicht verfügbar)**
- **Risedronat p.o. 35 mg/w (Actonel / Risedronsäure)**
- **Alendronat p.o. 70 mg/w (Fosamax / Alendronsäure)**
- **Optimale Dauer der adjuvanten BP-Gabe muss noch definiert werden (in den Studien Dauer der BP: 2–5 Jahre)**

**Zu den Aminobisphosphonaten gehören:**

Zoledronsäure (65 %), orales Ibandronat (24 %), orales Pamidronat (8 %),  
orales Risedronat (2 %), orales Alendronat (1 %) (Daten aus der EBCTCG-Metaanalyse)



# Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

		Oxford / AGO LoE / GR			
		<hr/>			
➤	<b>Bisphosphonate</b>	➤ Therapie	1b	B	++
		➤ Prävention	1b	A	+
➤	<b>Denosumab</b>	➤ Therapie	1b	B	++
		➤ Prävention	1b	A	+
➤	<b>HRT</b>	5	D	-	
➤	<b>DXA-Scan vor Therapie mit AI oder bei vorzeitiger Menopause</b>	5	D	+	
➤	<b>Risikoadaptierte Kontrolle der Knochendichte im Verlauf (DXA-Scan)</b>	5	D	+	

# Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Weitere Empfehlungen (in Analogie zur DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose)\*

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ Sportl. / körperl. Aktivität	4	C	++
➤ Vermeidung von Immobilisation	4	C	++
➤ Kalzium (1000–1.500 mg/d)**	4	C	++
➤ Vit. D3 (800–2000 U/d)	4	C	++
➤ Nikotinverzicht, nur mäßiger Alkoholkonsum	2b	B	++
➤ Vermeidung eines BMI < 20 kg/m <sup>2</sup>	3b	C	++
➤ Substanzen, die zur Therapie einer Osteoporose zugelassen sind (s. folgende Vorlage)			

www.ago-online.de

\*[http://www.dv-osteologie.org/dvo\\_leitlinien/dvo-leitlinie-2014](http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2014)

\*\*bei eingeschränkter Aufnahme über die Nahrung (Gabe nur in Verbindung mit Vitamin D3)

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Medikamentöse Therapie der Osteoporose

Oxford / AGO  
LoE / GR

➤ Alendronat 70 mg po/w*	1b	B	++
➤ Denosumab 60 mg sc/6m*	1b	B	++
➤ Ibandronat 150 mg po/m*	1b	B	++
➤ Ibandronat 3 mg iv/3 m	1b	B	++
➤ PTH (1-84) 100 µg sc/d	1b	B	+
➤ Raloxifen 60 mg po/d (nur Wirbelsäule)	1b	B	+/-
➤ Risedronat 35 mg po/w*	1b	B	++
➤ Strontiumranelat 2 g po/d**	1b	B	+
➤ Teriparatid (1-34) 20 µg sc/d	1b	B	+
➤ Zoledronat 5 mg iv/12 m*	1b	B	++

\* Wurde bei MammaCa-Patientinnen mit Tumorthherapie assoziierter Osteoporose getestet

\*\* Erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte; nur bei postmenopausalen Patientinnen mit schwerer Osteoporose und hohem Frakturrisiko

**TABELLE 4.2.: INDIKATION FÜR EINE MEDIKAMENTÖSE OSTEOPOROSETHERAPIE NACH RISIKOPROFIL** in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochendichte und weiteren Risikofaktoren.<sup>1</sup>

Lebensalter in Jahren		T-Score (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score > -2,0 nicht sicher belegt.)				
Frau	Mann <sup>2</sup>	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

<sup>1</sup> Alternative Risikomodellierungen können bei Bedarf vergleichend zu Rate gezogen werden (siehe Langfassung).

<sup>2</sup> bei Verwendung eines männlichen Referenzkollektivs für die T-Scores

**Therapieindikation auch schon bei um 1,0 höherem T-Score<sup>3,4</sup>, wenn:**

- Glukokortikoide oral  $\geq 2,5$  mg und  $< 7,5$  mg Prednisolonäquivalent tgl. (außer bei rheumatoider Arthritis +0,5)
- Diabetes mellitus Typ 1
- $\geq 3$  niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren im Einzelfall (mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen)