



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Osteoonkologie und Knochengesundheit



Osteoonkologie und Knochengesundheit

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2002–2023:**
Banys-Paluchowski / Bischoff / Böhme / Brunnert / Dall / Diel / Fehm / Fersis / Friedrich/ Friedrichs / Hanf / Harbeck / Huober / Jackisch / Janni / Kolberg-Liedtke / Lux / Maass / Nitz / Oberhoff / Reimer / Schaller / Scharl / Schütz / Seegenschmiedt / Solbach / Solomayer / Souchon /
- **Version 2024:**
Reimer / Rhiem

Bisphosphonate beim metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Therapie der Hyperkalzämie	1a	A	++
■ Reduktion skelettaler Ereignisse / Komplikationen	1a	A	++
■ Reduktion von Knochenschmerzen	1a	A	++
■ Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen	1a	A	++
■ Therapie nach ossärer Progression	5	D	++
■ Bestimmung von Knochenresorptionsmarkern zur Therapiekontrolle	5	D	-
■ Alleinige Therapie zur Analgesie bei Knochenschmerzen	5	D	-

Denosumab beim metastasierten Mammakarzinom

Oxford

	LoE	GR	AGO
■ Therapie der Hyperkalzämie	1a	A	++
■ Reduktion skelettaler Ereignisse / Komplikationen	1a	A	++
■ Reduktion von Knochenschmerzen	1a	A	++
■ Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen	1b	A	++
■ Therapie nach ossärer Progression	5	D	+
■ Progression unter Bisphosphonaten	4	C	+/-
■ Bestimmung von Knochenresorptionsmarkern zur Therapiekontrolle	5	D	-
■ Alleinige Therapie zur Analgesie bei Knochenschmerzen	5	D	-

Ossäre Metastasen Radionuklidtherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Tumorprogression nach Ausschöpfung der Standardtherapie multipler / disseminierter Skelettmetastasen und intolerabler Knochenschmerzen**
 - ¹⁸⁶Rhenium-HEDP (hydroxyethyliden-diphosphonat)
 - ¹⁵³Samarium-EDTMP
 - ⁸⁹Strontium
 - ²²³Radium
 - ¹⁷⁷Lu-EDTMP
 - ¹⁸⁸Rhenium-HEDP

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	+
2b	B	+
1b	B	+
1b	B	+
2b	B	+
2b	C	+
1b	B	+

Cave: die potentiellen Vorteile sollten gegenüber der Gefahr der Myelosuppression und Panzytopenie abgewogen werden

Longer-Interval vs. Standard Dosing of Bone-Targeted Agents

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **CALGB 70604 trial**: n = 1822 patients with metastatic breast cancer, metastatic prostate cancer, or multiple myeloma, 795 completed the study
SRE after 2 years:
 - 29.5% zoledronic acid every 4 weeks
 - 28.6% zoledronic acid every 12 weeks
- **OPTIMIZE-2 trial**: n = 416 women with metastatic breast cancer, prior exposure to zoledronate or pamidronate for approx. 1 year or more
SRE after 1 year:
 - 22.0% zoledronic acid every 4 weeks
 - 23.2% zoledronic acid every 12 weeks
- **REaCT-BTA trial**: n = 263 metastatic cancer (160 breast, 103 prostate)
Denosumab (n = 148), zoledronate (n = 63) or pamidronate (n = 52) q4w vs. q12w
Primary endpoint (non-inferiority of q12w vs. q4w in HRQoL) reached
Cumulative SSE after 1 year:
 - 7.6% bone-targeted agent every 4 weeks
 - 16.6% bone-targeted agent every 12 weeks (p = 0.27)

Bisphosphonate und Denosumab für die Therapie von Knochenmetastasen

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ 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	++
▪ q12w	2b	B	+/-
▪ 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	++
▪ q12w (REaCT-BTA trial)	1b	B	+/-
▪ Andere Dosierungen oder Schemata, wie z. B. aus den Studien zur adjuvanten Situation oder Osteoporosetherapie	5	D	--
▪ Geplanter sequentieller Einsatz von verschiedenen Substanzen	2b	B	+/-

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



Knochenmetastasen in der Wirbelsäule

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Operationsindikatoren

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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Operation zur Dekompression, Reduktion der Tumormasse und Stabilisierung (< 24 h) sowie Bestrahlung der Wirbelsäule 	2b	C	++
<ul style="list-style-type: none"> Bestrahlung der Wirbelsäule (< 24 h) <ul style="list-style-type: none"> Bestrahlungsregime (1 x 8-10 Gy vs. mehrere Fraktionen) in Abhängigkeit von der Gesamtprognose, Allgemeinzustand und Präferenz der Patientin 	3b	C	++
<ul style="list-style-type: none"> Sofortiger Therapiebeginn 	1c	D	++
<ul style="list-style-type: none"> Steroide (Beginn bei ersten Symptomen) <ul style="list-style-type: none"> - Dexamethason 16-24 mg/d, dann Reduktion über 2 Wochen 	2a	C	+

In klinischen Studien wurden Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten eingeschlossen!

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)**

Knochenmetastasen: Schmerztherapie nach Vorbestrahlung

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Rekurrenter Knochenschmerz in vorbestrahlten Arealen des Skeletts

- Einmalige RT *
- Fraktionierte RT *
- Radionuklidtherapie
- MR-gesteuerter hochfokussierter Ultraschall
- Radiofrequenzablation
- Kryoablation

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Einmalige RT *	3b	C	++
Fraktionierte RT *	3b	C	++
Radionuklidtherapie	2b	B	+
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 (Dmab)



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	<u>LoE</u>
▪ Nierenfunktionsstörungen durch i.v. Amino-BP	1b
▪ Kieferosteonekrose (ONJ) typisch unter i.v. BPs und Dmab (1,4–2,8 % / 1,3–3,2 %)	1b
▪ Assoziation mit (parallelem) Einsatz von antiangiogenetischen Therapien	3b
▪ Ausgeprägte Fälle mit Hypokalzämie (Dmab > BP)	1b
▪ Akut-Phase-Reaktion (i.v. Amino-BPs und Dmab) 10–30 %	1b
▪ Gastrointestinale Nebenwirkungen (orale BPs) 2–10 %	1b
▪ Atypische Femurfrakturen (absolutes Risiko: 11/10.000 Personenjahre mit BP-Einnahme)	2b
▪ Erhöhtes Frakturrisiko nach Absetzen von Dmab	3b
▪ Sehr selten: Uveitis / Scleritis bei Behandlung mit BPs	4

Knochenmetastasen: Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Knochenmetastasen

- **Mit Frakturrisiko**
- **Mit Funktionseinschränkung**
- **Mit Schmerzen**
einmalige RT = fraktionierte RT
- **Mit neuropathischem Schmerz**
- **Asymptomatische isolierte Metastasen**
- **Reduktion der Strahlentherapie induzierten Schmerz-
zunahme mit Dexamethason**
- **Strahlentherapie mit Hyperthermie**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Mit Frakturrisiko	1a	B	++
Mit Funktionseinschränkung	1a	B	++
Mit Schmerzen	1a	B	++
einmalige RT = fraktionierte RT	2a	B	++
Mit neuropathischem Schmerz	1b	B	++
Asymptomatische isolierte Metastasen	2b	B	+/-
Reduktion der Strahlentherapie induzierten Schmerz- zunahme mit Dexamethason	1b	B	+
Strahlentherapie mit Hyperthermie	2b	B	+/-

Nur wenige Studien mit Mammakarzinompatientinnen!

Prophylactic Radiation Therapy versus Standard of Care for Patients with High-Risk Asymptomatic Bone Metastases

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

A multicenter randomized controlled Phase II clinical trial

- **Cohort:** 78 adult patients (24% breast) with high-risk bone metastases (n = 122), stratified by histology and planned SOC (systemic therapy or observation), randomly assigned in a 1:1 ratio to receive RT to asymptomatic bone metastases or SOC alone
- **Results:** 1 year: RT vs. SOC: SRE in one of 62 bone metastases (1.6%) vs. 14 of 49 bone metastases (29%) ($P < .001$) with significantly fewer patients hospitalized for SRE in the RT arm compared with the SOC arm (0 v 4, $P = .045$); median follow-up of 2.5 years: OS was significantly longer in the RT arm (hazard ratio [HR], 0.49; 95% CI, 0.27 to 0.89; $P = .018$)

Common Side Effects during Treatment with Bisphosphonates / Denosumab

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Drug	Acute phase- reaction	Kidney Tox.	Upper GI-tract	Diarrhea	ONJ	
Clodronate 1500 i.v.	0	+	0	0	0	Non-Amino.
Clodronate 1600 p.o.	0	0	+	+	0	Non-Amino.
Ibandronate 50 mg p.o.	0	0	+	0	0	Aminobisph.
Ibandronate 6 mg i.v.	+	0	0	0	+	Aminobisph.
Zoledronate 4 mg i.v. (q4w oder q12w)	+	+	0	0	+	Aminobisph.
Pamidronate 90 mg i.v.	+	+	0	0	+	Aminobisph.
Zoledronate 4 mg i.v. q6m	+	0	0	0	0	Aminobisph.
Denosumab 120 mg s.c. q4w	+	0	0	+	+	

Cave: Hypocalcaemia under antiresorptive therapy for osseous metastases!

Empfehlungen für die Prävention von Kieferosteonekrosen (ONJ)

Oxford LoE: 2a

GR: A

AGO: ++

- **Unter Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie Vermeidung elektiver Zahnbehandlungen mit Manipulationen am Kieferknochen. Falls unvermeidbar wird der prophylaktische Einsatz von Antibiotika empfohlen**
- **Zahnsanierung vor einer Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie, falls möglich**
- **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 ONJ gering (< 1 %)**

Adjuvante osteoprotektive Therapie zur Verbesserung der Prognose

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

■ Clodronate (oral)	■ Postmenopausale Patientinnen*	1a	A	+
	■ Prämenopausale Patientinnen	1a	B	+/-
■ Aminobisphosphonate (i.v. oder oral)	■ Postmenopausale Patientinnen*	1a	A	+
	■ Prämenopausale Patientinnen	1a	B	+/-
■ Denosumab (6 x 120 mg/3–4w + 14 x 120 mg/3m)	■ Postmenopausale Patientinnen Stadium II und III	1b	B	-
	■ Denosumab (60 mg s.c. q6m)			
	■ Postmenopausale Patientinnen unter AI-Therapie	1b	B	+/-

* unabhängig vom intrinsischen Subtyp

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 Deutschland 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)

* Nutzung NHS Predict Tool zur Effektabschätzung des Einsatzes von Bisphosphonaten auf das Gesamtüberleben, <https://breast.predict.nhs.uk/tool>

SUCCESS A trial

(Friedl et al., JAMA Oncol 2021; 7: 1149-1157)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

2 y ZOL (n = 1.447)

5 y ZOL (n = 1.540)

(4 mg IV every 3 mo for 2 y)

(4 mg IV every 3 mo for 2 y +

4 mg IV every 6 mo for 3 y)

Survival

No differences for DFS, OS, DDFS

Bone recurrences

n = 28

n = 25

Adverse Events

Grade III/IV

n = 98 (5.1% of patients)

n = 159 (7.6% of patients)

SRE bone pain

3.7%

8.3%

Arthralgia

3.1%

5.1%

Fractures

n = 3

n = 14

ONJ

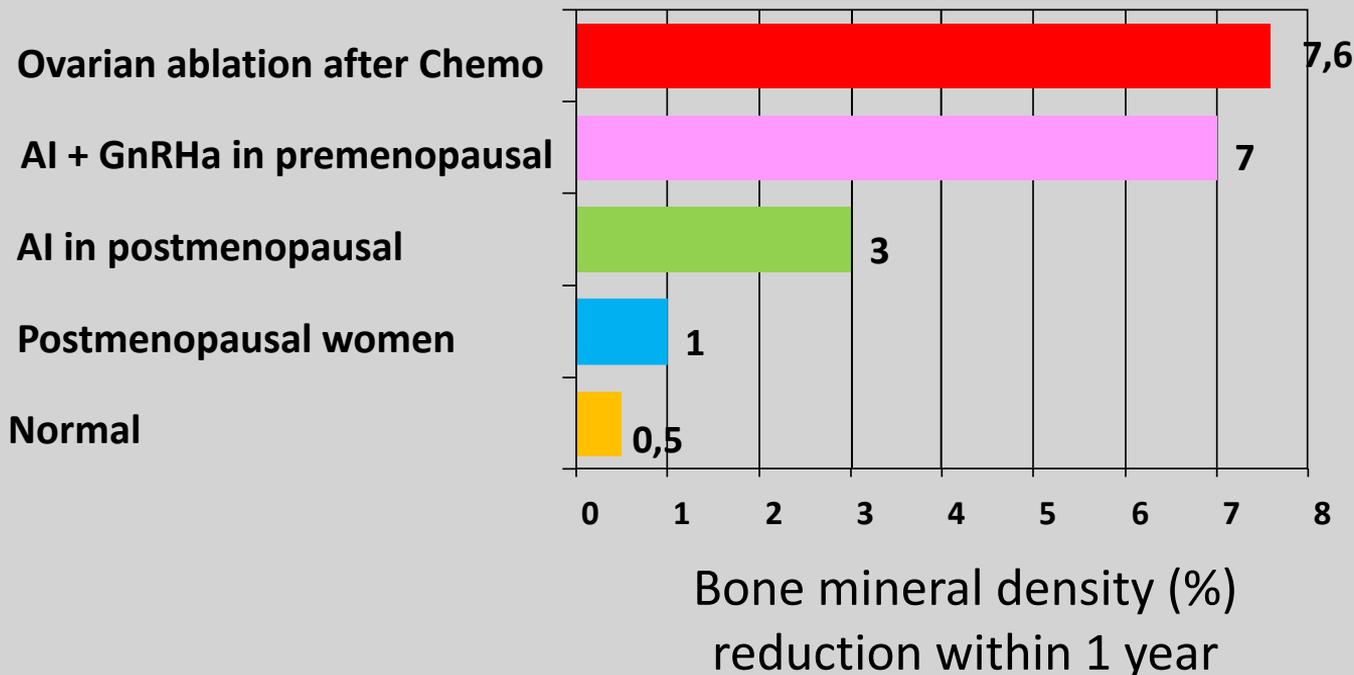
n = 5

n = 11

Reduction in Bone Density of Individual Agents

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

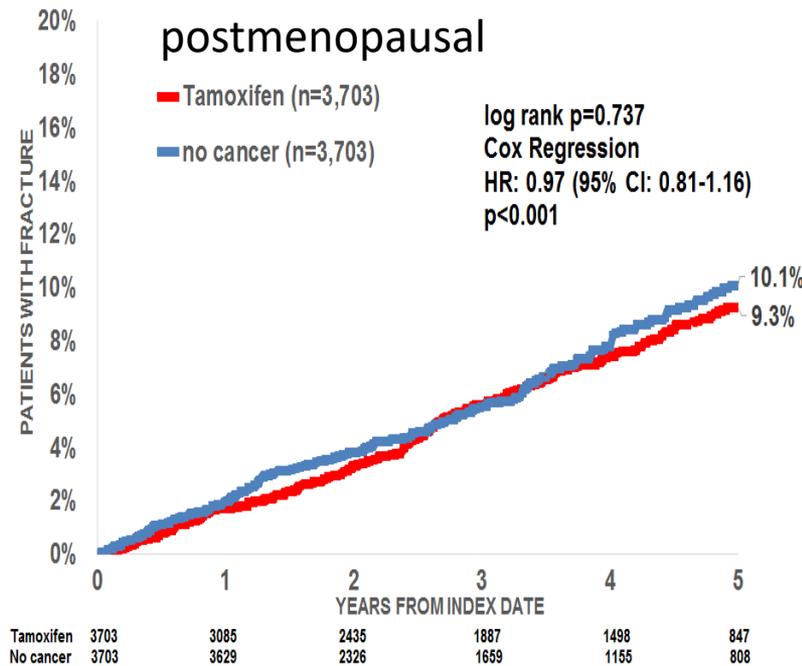
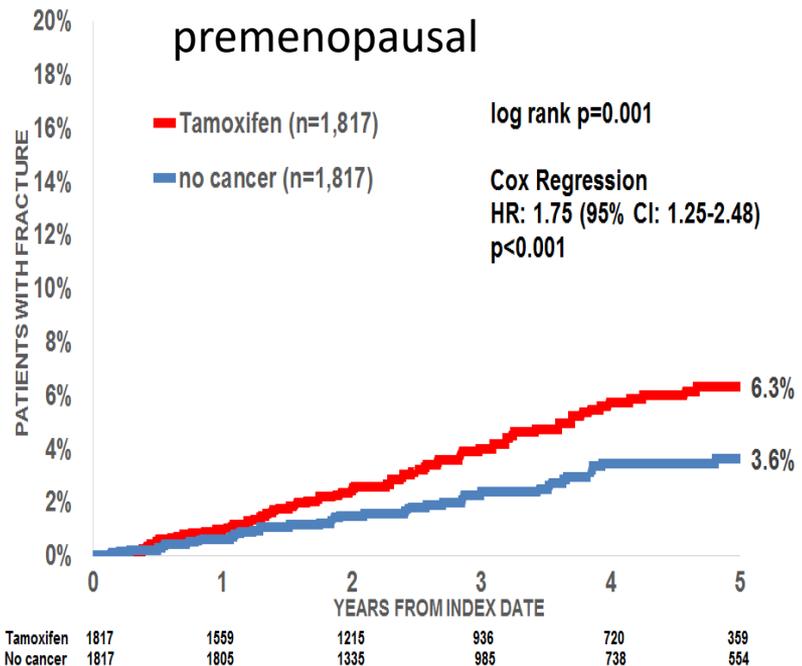


(1) Kanis JA Osteoporosis 22, 1997, (2) Gnant M SABCS 2004, (3) Shapiro CL, JCO 19:3305, 2001

Risk of Osteoporosis and Tamoxifen (Fracture Risk)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

Oxford

	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie ▪ Prävention (2–5 J.) ▪ nach Absetzen von Denosumab (zeitlich begrenzt für 1-2 Jahre) 	1b	B	++
	1b	A	+
	3c	C	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Denosumab <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie ▪ Prävention (bis max. 3 J.) 	1b	B	++
	1b	A	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HRT 	5	D	-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vitamin K2 Substitution 	2b	B	-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinisches Assessment des Osteoporoserisikos vor Therapie nach DVO S3-Leitlinie (Stand 09/2023) 			++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Routinemäßige Bestimmung von 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel 	3d	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DXA-Scan vor endokriner Therapie und / oder bei vorzeitiger Menopause 	5	D	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiresorptive Therapie entsprechend DVO S3-Leitlinie (Stand 09/2023) 			++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risikoadaptierte Kontrolle der Knochendichte im Verlauf (DXA-Scan) 	5	D	+



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

Weitere Empfehlungen (in Analogie zur DVO-Leitlinie, Stand 09/2023)*

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Sportliche / körperliche Aktivität	4	C	++
▪ Vermeidung von Immobilisation	4	C	++
▪ Kalzium (mindestens 1.000 mg/d)**	4	C	++
▪ Vit. D3 (800 I.E./d)	4	C	++
▪ Nikotinverzicht, nur mäßiger Alkoholkonsum	2b	B	++
▪ Vermeidung eines BMI < 20 kg/m ²	3b	C	++
▪ Bisphosphonate nach Beendigung einer Denosumabtherapie (zeitlich begrenzt für 1-2 Jahre)	3c	C	+
▪ Substanzen, die zur Therapie einer Osteoporose zugelassen sind (s. folgende Vorlage)			

* <https://dv-osteologie.org/osteoporose-leitlinien>

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

Effect of Denosumab Discontinuation

FREEDOM / FREEDOM Extension Trial

n = 1001, ≥ 2 dose of Denosumab or placebo, follow up ≤ 7 months after discontinuation treatment

Vertebral fracture rate per 100 participant year:

1.2 during denosumab therapy

7.1 after denosumab therapy

8.5 placebo

Non vertebral fracture rate per 100 participant year:

2.8 after denosumab vs. 3.8 placebo (n.s.)

Multiple vertebral fracture (% of all vertebral fractures):

60.7% after denosumab therapy vs. 38.7% placebo; p = 0.049

Medikamentöse Therapie der Osteoporose

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Alendronat 70 mg p.o./w*	1b	B	++
▪ Zoledronat 5 mg i.v./12 m*	1b	B	++
▪ Ibandronat 150 mg p.o./m*	1b	B	++
▪ Ibandronat 3 mg i.v./3m	1b	B	++
▪ Risedronat 35 mg p.o./w*	1b	B	++
▪ Denosumab 60 mg s.c./6m*	1b	B	++
▪ Raloxifen 60 mg p.o./d (nur Wirbelsäule)	1b	B	+/-
▪ Parathormon 100 µg s.c./d	1b	B	+
▪ Strontiumranelat 2 g p.o./d**	1b	B	+
▪ Teriparatid 20 µg s.c./d	1b	B	+
▪ Romosozumab 210 mg s.c./m über 12 Monate***	1b	B	+

* Wurde bei MaCa-Patientinnen mit Tumorthherapie assoziierter Osteoporose getestet

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

*** Erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte und CVI ; nur bei postmenopausalen Pat. mit schwerer Osteoporose und hohem Frakturrisiko

Indication for Osteoporosis Drug Therapy

(as of 09/2023)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

DVO Guideline Osteoporosis 2023

Short version including:

- Risk factor table for therapy threshold determination
- Tables for determining therapy thresholds (women, men)

<https://dv-osteologie.org/osteoporose-leitlinien>