

Supportive Therapie von Knochenmetastasen

3. Auflage

**Prof. Dr. Peter Schmid
Prof. Dr. Kurt Possinger**

unter Mitarbeit von
Prof. Dr. Irenäus A. Adamietz, Dr. C. Blumstein,
Dr. Regina Ebert, Dr. May Gottschalk,
Prof. Dr. Peyman Hadji, Dr. Ulrike Heider,
Dr. Petra Henschke, Priv.-Doz. Dr. Velimir Ivancevic,
Prof. Dr. Christian Jackisch, Prof. Dr. Franz Jakob,
Dr. Manfred Johannsen, Prof. Dr. Andreas A. Kurth,
Prof. Dr. Michael Lein, Priv.-Doz. Dr. Diana Lüftner,
Prof. Dr. Dieter L. Munz, Dr. Maria A. Schäfers,
Prof. Dr. Dr. Ludwig Schmid,
Priv.-Doz. Dr. Norbert Schütze, Dr. Lothar Seefried,
Prof. Dr. Orhan Sezer, Prof. Dr. Uwe Wagner,
Prof. Dr. Thomas Wiegel, Dr. May Ziller

Supportive Therapie von Knochenmetastasen



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Schmid, Peter:

Supportive Therapie von Knochenmetastasen/Peter Schmid und Kurt Possinger.-

3. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2010 (UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-6146-6

© 2002, 2010 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, daß die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Die supportive Therapie hat in der Onkologie in den letzten Jahren eine bemerkenswerte Entwicklung durchlaufen, die mit einem deutlichen Bedeutungszugewinn einherging. Der Behandlung von Knochenmetastasen kommt dabei ein besonderer Stellenwert zu, da sie häufig und bereits frühzeitig zu einer ausgeprägten klinischen Symptomatik führen und dadurch die Lebensqualität über einen langen Zeitraum hinweg beeinträchtigen können. Die grundlegende Veränderung der Therapie tumorbedingter Knochenmanifestationen war zunächst vor allem auf die Einführung der Bisphosphonate in die klinische Praxis zurückzuführen. Deren Indikationsschwerpunkt hat sich dabei vom Einsatz aufgrund einer vitalen Indikation (tumorinduzierte Hyperkalzämie) zur Behandlung und Prävention tumorinduzierter Osteolysen und Skelettkomplikationen verschoben. Auch eine Wirksamkeit gegen das Tumorwachstum selbst durch Hemmung der Interaktion von Tumorzellen mit Zellen der lokalen Umgebung ("microenvironment") und durch direkte anti-tumorale Effekte wird aufgrund präklinischer Daten diskutiert, die klinische Relevanz ist aber noch zu abzuwarten.

Obwohl in den letzten Jahren durch klinische Studien zu Bisphosphonaten bei Krebserkrankungen wesentliche Aspekte geklärt werden konnten, bleiben dennoch eine Reihe von klinisch relevanten Fragestellungen offen, z.B. ob die Wirksamkeit eines Bisphosphonats durch klinisch-chemische Parameter zuverlässig kontrolliert werden kann, ob mit Hilfe klinisch-chemischer Parameter Knochenereignisse zuverlässig vorausgesagt werden können, oder ob durch eine weitere Optimierung der Dosis und/oder des Dosisintervalls gesteigert werden die Wirksamkeit eines Bisphosphonats gesteigert werden kann.

Nach der Charakterisierung des RANK/RANKL/OPG-Systems und seiner Bedeutung bei der tumorinduzierten Knochenresorption ist zuletzt neben dem Einsatz der Bisphosphonate auch die Rolle einer systemischen RANKL-Blockade in den Brennpunkt gerückt. Mit dem monoklonalen Anti-RANKL-Antikörper Denosumab konnte eine neue, hocheffektive Substanzklasse zur Therapie tumorbedingter Knochenmanifestationen etabliert werden, die das therapeutische Spektrum relevant erweitert. Die genaue Einordnung in die therapeutischen Strategien bei den einzelnen Krankheitsbildern insbesondere im Hinblick auf mögliche Therapiesequenzen bleibt jedoch noch abzuwarten.

Die vorliegende 3. Auflage des Buchs "Supportive Therapie von Knochenmetastasen" trägt der rasch fortschreitenden Entwicklung auf dem Gebiet Rechnung. Das Buch soll einen umfassenden Überblick über den aktuellen Wissensstand zur Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie tumorbedingter Knochenveränderungen vermitteln.

Dabei wird u.a. auf neue Erkenntnisse der Wirkungsweise und Effektivität von Bisphosphonaten und Anti-RANKL-Antikörper und ihre mögliche Indikationsbereiche eingegangen. In eigenen Kapiteln werden zudem die aktuellen Behandlungskonzepte für das multiple Myelom sowie für Mamma-, Prostata-, und Bronchialkarzinome detailliert dargestellt. Des Weiteren finden erstmalig auch aktuelle Aspekte zur Prävention und Behandlung des Therapie-induzierten Knochenverlustes gesondert Berücksichtigung.

Wir wünschen den interessierten Leserinnen und Lesern viel Freude bei der Lektüre und hoffen durch dieses Lehrbuch dazu beitragen zu können, dass die jüngsten positiven Entwicklungen auf dem Gebiet der Supportivbehandlung möglichst rasch und vollständig in die klinische Praxis umgesetzt werden.

London, Berlin, im Oktober 2010

*Peter Schmid
Kurt Possinger*

Autoren

Prof. Dr. Irenäus A. Adamietz
Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie
der Ruhr-Universität-Bochum
Marienhospital
Hölkeskampring 40
44625 Herne
Kap. 3.1.

Dr. C. Blumstein
Radiologische Universitätsklinik Ulm
Abteilung Strahlentherapie
Robert-Koch-Str. 6
89081 Ulm
Kap. 7.

Dr. Regina Ebert
Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung
Orthopädische Universitätsklinik Würzburg
Brettreichstr. 11
97074 Würzburg
Kap. 1.

Dr. May Gottschalk
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
Arbeitsbereich gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie
Universitätsklinikum Giessen und Marburg
Pilgrimstein 3
35037 Marburg
Kap. 11.

Prof. Dr. med. Peyman Hadji
Philipps-Universität Marburg
Leiter des Abteilung Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie
Pilgrimstein 3
35037 Marburg
Kap. 11.

Dr. Ulrike Heider
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
Universitätsklinikum Charité, Campus Mitte
Humboldt-Universität Berlin
Schumannstr. 20-21
10117 Berlin

Kap. 8.1.

Dr. Petra Henschke
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
Universitätsklinikum Charité Campus Mitte
Humboldt-Universität Berlin
Schumannstr. 20-21
10117 Berlin

Kap. 3.3., 8.4.

Priv.-Doz. Dr. Velimir Ivancevic
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Charité Campus Mitte
Humboldt-Universität Berlin
Schumannstr. 20-21
10117 Berlin

Kap. 3.2.

Prof. Dr. Christian Jackisch
Klinik für Gynäkologie u. Geburtshilfe
Klinikum Offenbach GmbH
Starkenburgring 66
63069 Offenbach

Kap. 11.

Prof. Dr. Franz Jakob
Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung
Orthopädische Universitätsklinik Würzburg
Brettreichstr. 11
97074 Würzburg

Kap. 1.

Dr. Manfred Johannsen
Klinik für Urologie, Campus Mitte
Charité Universitätsmedizin Berlin
Schumannstr. 20-21
10117 Berlin
Kap. 8.3.

Prof. Dr. Andreas A. Kurth
Orthopädische Klinik
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
Kap. 6.

Prof. Dr. Michael Lein
Klinik für Urologie, Campus Mitte
Charité Universitätsmedizin Berlin
Schumannstr. 20-21
10117 Berlin
Kap. 8.3.

Priv.-Doz. Dr. Diana Lüftner
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
Universitätsklinikum Charité Campus Mitte
Humboldt-Universität Berlin
Schumannstr. 20-21
10117 Berlin
Kap. 3.3., 8.4.

Prof. Dr. Dieter L. Munz
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Charité Campus Mitte
Humboldt-Universität Berlin
Schumannstr. 20-21
10117 Berlin
Kap. 3.2.

Prof. Dr. Kurt Possinger
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
Universitätsklinikum Charité, Campus Mitte
Humboldt-Universität Berlin
Schumannstr. 20-21
10117 Berlin

Kap. 3.3., 4., 8.2.-8.4.

Dr. Maria A. Schäfers
Neurologische Klinik
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg

Kap. 9.1.

Prof. Dr. Peter Schmid
Chair in Cancer Medicine
Brighton and Sussex Medical School
Trafford Centre
University of Sussex
Brighton BN1 9PX

Kap. 2., 4., 5., 8.2., 9.2., 10.

Prof. Dr. Dr. Ludwig Schmid
Onkologische Klinik im Tumorzentrum München
Schloßbergklinik Oberstufen GmbH
87534 Oberstufen

Kap. 9.2.

Priv.-Doz. Dr. Norbert Schütze
Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung
Orthopädische Universitätsklinik Würzburg
Brettreichstr. 11
97074 Würzburg

Kap. 1.

Dr. Lothar Seefried
Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung
Orthopädische Universitätsklinik Würzburg
Brettreichstr. 11
97074 Würzburg

Kap. 1.

Prof. Dr. Orhan Sezer
Medizinische Klinik II - Onkologie/Hämatologie
Universitätsklinikum Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Kap. 8.1.

Prof. Dr. Uwe Wagner
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
Arbeitsbereich gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie
Universitätsklinikum Giessen und Marburg
Pilgrimstein 3
35037 Marburg

Kap. 11.

Prof. Dr. Thomas Wiegel
Radiologische Universitätsklinik Ulm
Abteilung Strahlentherapie
Robert-Koch-Str. 6
89081 Ulm

Kap. 7.

Dr. May Ziller
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
Philipps-Universität Marburg
Pilgrimstein 3
35037 Marburg

Kap. 11.

Inhaltsverzeichnis

1.	Physiologie des Knochenstoffwechsels und Pathophysiologie Tumor-induzierter Knochenveränderungen	15
1.1.	Knochenstoffwechsel	15
1.1.1.	Entwicklung und Wachstum	15
1.1.2.	Physiologie des Knochenwachstums und der Knochenregeneration	15
1.1.3.	Regeneration und Remodelling im erwachsenen Organismus	16
1.1.4.	Geschlechtshormone und Knochen	17
1.1.5.	Besonderheiten des Mikroenvironments im Knochen	17
1.2.	Mechanismen der Metastasierung	17
1.2.1.	Extravasation	17
1.2.2.	Homing	18
1.2.2.1.	Adhäsion im Knochen	18
1.2.2.2.	Lokales Wachstumsfaktormillieu	19
1.2.2.3.	Wachstumsfaktoren und Signaltransduktion der Tumorzelle	20
1.2.3.	Zelluläre Interaktion	20
1.2.3.1.	Interaktion von Tumorzellen mit Osteoblasten	20
1.2.3.2.	Interaktion mit Osteoklasten	22
1.2.3.3.	Endothel, Thrombozyten und Angiogenese	23
1.2.4.	Zell-Matrix-Interaktionen	24
1.3.	Molekulare und zellbiologische Veränderungen der beteiligten Zellpopulationen	24
1.3.1.	Osteomimikry	24
1.3.2.	Genomics und Proteomics zum besseren Verständnis molekularer Abläufe bei Metastasierungsprozessen	25
1.4.	Zusammenfassung	25
1.5.	Literatur	26
2.	Klinisches Bild	31
2.1.	Häufigkeit von Knochenmetastasen	31
2.2.	Bevorzugte Lokalisationen	31
2.3.	Formen der Knochenmetastasierung	32
2.4.	Symptomatik	32
2.4.1.	Knochenschmerzen	32
2.4.2.	Pathologische Frakturen	33
2.4.3.	Spinale Kompressionssyndrome	33
2.5.	Iatrogene Knochenveränderungen bei Tumorpatienten	34
2.6.	Literatur	34
3.	Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Knochenmetastasen	35
3.1.	Radiologische Untersuchungen	35
3.1.1.	Indikationen zur radiologischen Diagnostik bei Knochenmetastasen	35
3.1.2.	Radiologische Verfahren und ihre Möglichkeiten	35
3.1.2.1.	Konventionelle Röntgendiagnostik	35
3.1.2.2.	Computertomographie	37
3.1.2.3.	"VIBE-MRT" Knochenmetastasen	37
3.1.3.	Radiologische Differentialdiagnostik ossärer Metastasen und Screening	40
3.1.4.	Radiologische Diagnostik und Therapiemonitoring beim multiplen Myelom	45

3.1.5.	Therapiemonitoring bei Knochenmetastasen	46
3.1.5.1.	Konventionelle Röntgendiagnostik	47
3.1.5.2.	Computertomographie	47
3.1.5.3.	Magnetresonanztomographie	48
3.1.6.	Zusammenfassung	49
3.1.7.	Literatur	49
3.2.	Nuklearmedizinische Verfahren zur Diagnostik und Therapie von Knochenmetastasen.	50
3.2.1.	Skelettszintigraphie	50
3.2.2.	Knochenmarkszintigraphie	51
3.2.3.	Positronen-Emissionstomographie	52
3.2.4.	Tumorgruppenspezifische Verfahren	54
3.2.5.	Literatur	54
3.3.	Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre klinische Bedeutung	54
3.3.1.	Ursachen des erhöhten Knochenumsatzes bei Malignompatienten	55
3.3.2.	Kompartimente der Knochensubstanz	56
3.3.2.1.	Mineralphase des Knochens	56
3.3.2.2.	Organische Knochenmatrix	58
3.3.2.3.	Biochemische Marker der zellulären Rekrutierung	61
3.3.3.	Prognostische Bedeutung von Knochenmarkern	62
3.3.4.	Zusammenfassung	62
3.3.5.	Literatur	63
4.	Allgemeine Therapiestrategien zur Behandlung tumorinduzierter Knochenveränderungen	66
4.1.	Tumorspezifische systemische Therapie	66
4.2.	Knochenspezifische systemische Therapie	67
4.3.	Lokale Therapiemaßnahmen	67
4.4.	Weitere Therapiemaßnahmen	67
5.	Pharmakologie der Bisphosphonate	68
5.1.	Struktur der Bisphosphonate	68
5.1.1.	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	68
5.2.	Wirkmechanismen der Bisphosphonate	69
5.2.1.	Hemmung von Mineralisation und Kristallisation	69
5.2.2.	Hemmung der osteoklastären Knochenresorption	70
5.2.3.	Weitere potenzielle Wirkmechanismen	71
5.3.	Pharmakokinetik der Bisphosphonate	73
5.4.	Nebenwirkungen	74
5.5.	Literatur	76
6.	Orthopädisch-onkologische Therapie von Skelettmetastasen	80
6.1.	Biomechanik der pathologischen Fraktur	81
6.2.	Biologische Aktivität von Knochenmetastasen bei der Indikationsstellung zur Operation ...	82
6.3.	Indikationen für die Resektion und die skeletale Rekonstruktion versus einer Fixation von skelettalen Metastasen	82
6.3.1.	Wirbelsäulenmetastasen	83
6.3.2.	Becken und Azetabulum	85
6.3.3.	Hüfte und proximales Femur	86
6.3.4.	Knie und Sprunggelenk	87

6.3.5.	Schultergürtel.....	87
6.3.6.	Humerusdiaphyse.....	87
6.3.7.	Distaler Humerus.....	88
6.3.8.	Ellenbogen und Unterarm.....	88
6.4.	Zusammenfassung.....	88
6.5.	Literatur.....	89

7. Strahlentherapie bei Knochenmetastasen 90

7.1.	Indikationen.....	90
7.1.1.	Schmerzreduktion.....	90
7.1.2.	Rekalzifizierung.....	90
7.1.3.	Myelonkompression.....	91
7.2.	Fraktionierung.....	91
7.2.1.	Lokale Bestrahlung.....	91
7.2.2.	Halbkörperbestrahlung.....	92
7.3.	Bestrahlungstechniken.....	92
7.3.1.	Bestrahlung der Wirbelsäule.....	92
7.3.2.	Bestrahlung der Extremitäten.....	93
7.3.3.	Bestrahlung der Beckenregion.....	94
7.3.4.	Halbkörperbestrahlungen.....	94
7.4.	Nebenwirkungen.....	95
7.5.	Zusammenfassung.....	95
7.6.	Literatur.....	95

8. Spezielle Therapiestrategien bei einzelnen Krankheitsbildern 97

8.1.	Multiples Myelom.....	97
8.1.1.	Zusammenfassung.....	97
8.1.2.	Rolle der erhöhten Knochenresorption beim multiplen Myelom.....	97
8.1.3.	Einfluss der Myelomzellen auf die Osteoklasten.....	98
8.1.4.	Effekte der Myelomzellen auf Osteoblasten.....	98
8.1.5.	Bildgebende diagnostische Verfahren beim multiplen Myelom.....	99
8.1.6.	Biochemische Parameter der Knochenresorption beim multiplen Myelom.....	99
8.1.7.	Therapeutische Beeinflussung der Knochenresorption beim multiplen Myelom im Stadium II/III.....	100
8.1.8.	Neue Wege in der Therapie des multiplen Myeloms im Stadium I.....	102
8.1.9.	Literatur.....	103
8.2.	Mammakarzinom.....	106
8.2.1.	Knochenmetastasen beim Mammakarzinom.....	106
8.2.2.	Bisphosphonate beim metastasierten Mammakarzinom.....	107
8.2.2.1.	Reduktion von Knochenschmerzen.....	107
8.2.2.2.	Behandlung von Knochenmetastasen.....	107
8.2.2.3.	Prävention der Entwicklung von Knochenmetastasen.....	113
8.2.3.	Bisphosphonate zur adjuvanten Therapie.....	113
8.2.4.	Literatur.....	115
8.3.	Prostatakarzinom.....	117
8.3.1.	Einleitung.....	117
8.3.2.	Bisphosphonate der 1. und 2. Generation.....	118
8.3.3.	Bisphosphonate der 3. Generation.....	118

8.3.4.	Systemische RANKL-Inhibierung	119
8.3.5.	Bewertung der Datenlage	119
8.3.6.	Neue Ansätze	119
8.3.7.	Literatur	120
8.4.	Bronchialkarzinom und andere solide Tumore	120
8.4.1.	Bisphosphonate beim Bronchialkarzinom, beim Nierenzellkarzinom und bei anderen soliden Tumoren	121
8.4.1.1.	Bronchialkarzinom und andere solide Tumore	121
8.4.1.2.	Nierenzellkarzinom	122
8.4.1.3.	Bisphosphonate und Hyperkalzämie	124
8.4.2.	Analgetische Wirkung der Bisphosphonate	125
8.4.2.1.	Biochemische Parameter als Verlaufsparemeter	126
8.4.3.	Bisphosphonate beim Schilddrüsenkarzinom	127
8.4.4.	Zusammenfassung	127
8.4.5.	Literatur	128
9.	Tumorschmerz und allgemeine Schmerztherapie	131
9.1.	Pathophysiologie	131
9.1.1.	Tiermodelle für Tumorschmerz	131
9.1.2.	Wichtige Erkenntnisse über die Pathogenese des Tumorschmerzes aus Befunden an Tiermodellen	131
9.1.3.	Therapeutische Ansätze bei experimentellem Tumorschmerz aus Befunden an Tiermodellen	132
9.1.4.	Ausblick	132
9.1.5.	Literatur	132
9.2.	Therapeutische Ansätze	134
9.2.1.	Einleitung	134
9.2.2.	Medikamentöse Schmerzbehandlung	135
9.2.2.1.	WHO-Stufenschema	135
9.2.2.2.	Grundsätze der medikamentösen Schmerztherapie	135
9.2.2.3.	Beachtung des Äquivalenz-Faktors	135
9.2.2.4.	Äquivalenz-Dosen bei unterschiedlicher Applikationsform	136
9.2.3.	Nuklearmedizinische Schmerztherapie von Knochenmetastasen	136
9.2.4.	Tumorschmerztherapie - ein ganzheitlich ausgerichtetes Betreuungs-Konzept	136
10.	Tumorinduzierte Hyperkalzämie	138
10.1.	Hintergrund	138
10.2.	Pathogenese	138
10.3.	Symptomatik	138
10.4.	Diagnostik	138
10.5.	Therapie	139
10.5.1.	Allgemeine Prinzipien	139
10.5.2.	Bisphosphonate	139
10.6.	Literatur	140
11.	Tumorthherapieinduzierte Osteoporose beim Mammakarzinom	141
11.1.	Einleitung	141
11.2.	Einfluss endogener Östrogene auf den Knochenstoffwechsel	141
11.3.	Einfluss endogener Östrogene auf Knochendichte und Frakturrisiko	143
11.4.	Einfluss von Chemotherapie sowie chemotherapieinduzierter Amenorrhoe bei prämenopausalen Frauen	143

11.5.	Einfluss einer GnRH-Therapie bei prämenopausalen Frauen	144
11.6.	Einfluss einer Chemotherapie bei postmenopausalen Frauen	145
11.7.	Einfluss von Tamoxifen bei postmenopausalen Frauen mit rezeptorpositivem Mammakarzinom	146
11.8.	Einfluss von Aromataseinhibitoren der 3. Generation bei postmenopausalen Frauen mit rezeptorpositivem Mammakarzinom	146
11.9.	Validierte Osteoporose-Risikofaktoren	147
11.10.	Prävention der Osteoporose unter adjuvanter Therapie des Mammakarzinoms	148
11.11.	Stellenwert der Bisphosphonate in der adjuvanten Brustkrebstherapie	149
11.12.	Internationale Konsensusempfehlungen zur Prävention und Therapie der AIBL	150
11.13.	Ausblick in die Zukunft	151

Index**156**

1. Physiologie des Knochenstoffwechsels und Pathophysiologie Tumor-induzierter Knochenveränderungen

1.1. Knochenstoffwechsel

Knochen ist ein komplexes Hartgewebe, welches lebenslang regeneriert und umgebaut wird. In einer konzentrierten Aktion zwischen Osteoklasten und Osteoblasten erfolgt der Abbau alten Gewebes und die Regeneration neuen Gewebes nach Anforderungen physikalischer Kräfte und abhängig von der Gewebeeralterung. Knochen ist mechanosensitiv, verstärkte Belastung stimuliert Knochenformation, Immobilisation fördert Knochenresorption. Der Adaptationsprozess und dessen Sensitivität auf mechanische Schwellenreize werden durch Hormone und Wachstumsfaktoren reguliert [6, 36, 44, 59]. Hormonelle Systeme regulieren auch die intestinale Aufnahme und renale Ausscheidung von Kalzium und Phosphat [25]. Knochen dient dem Organismus als Reservoir für den Kalzium- und Phosphatstoffwechsel, als Gerüst für die Weichgewebe des Organismus und zum Schutz für innere Organe. Darüber hinaus ist er Sitz der Hämatopoese. Zwischen stromalen Zellen des Knochenmarks, Osteoblasten, hämatopoetischen Stammzellen und auch Zellen des Immunsystems [99, 78] besteht eine lebhaft Interaktion. Es gibt Hinweise dafür, dass Osteoblasten wesentlich an der Gestaltung der Nische der hämatopoetischen Stammzelle beteiligt sind [38, 93, 95, 97]. Das Mikroenvironment des Knochens ist reich an Wachstumsfaktoren, die auch zum Teil im Rahmen des Knochenwachstums und der Knochenregeneration in die anorganische Matrix eingebaut werden und im Rahmen von Umbauprozessen erneut verfügbar werden. Diese Tatsache ist von erheblicher Bedeutung im Zusammenhang mit Metastasierungsprozessen, da eingewanderte Zellen an dem wachstumsfördernden Mikromilieu des Knochens teilhaben.

1.1.1. Entwicklung und Wachstum

Bis zur adoleszenten Phase wächst der Knochen kontinuierlich über die noch offenen Wachstumsfugen [55]. In dieser Phase spielen neben Morphogenen wie den Bone Morphogenetic Proteins (BMP) [13, 64, 103], den Fibroblasten-Wachs-

tumsfaktoren (FGF) [62] und Determinanten der frühen Schicksalsentscheidung wie Komponenten des wnt-Signalweges eine wichtige Rolle [27, 53, 93]. Diese beeinflussen auch die für die Knochenentwicklung und Knochenregeneration wichtigen Faktoren der Vaskularisierung [14, 94].

Die Knochenmasse entwickelt sich eng assoziiert mit der Muskelkraft. Beim Mädchen setzt mit Beginn der Pubertät eine Östrogen-vermittelte Zunahme der Knochenmasse ein, die vermutlich auf eine Sensibilisierung gegen mechanische Reize durch Östradiol zurückzuführen ist [87]. Die hier angelegten Depots gelten als Vorrat für Schwangerschaften und werden mit Einsetzen der Menopause wieder abgebaut. Das Wachstum des Knochens wird sehr stark beeinflusst durch das Wachstumshormon/IGF1-System [22, 71]. Die Beendigung des Wachstums ist absolut geschlechtshormonabhängig, Östradiol und der Östrogenrezeptor sind hier für beide Geschlechter essenziell [80].

1.1.2. Physiologie des Knochenwachstums und der Knochenregeneration

In der Entwicklungs- und Wachstumsphase wird Knochen durch zwei unterschiedliche Grundprozesse gebildet. Die meisten Knochen des Organismus entstehen durch endochondrale Ossifikation [77], einige wenige, wie die platten Schädelknochen, die Mandibula und das Schlüsselbein durch die so genannte membranöse Ossifikation [20]. Am besten erforscht ist die endochondrale Ossifikation, bei der ein Knorpelgerüst die spätere Knochenform vorgibt, welches im Bereich der Wachstumsfuge in knöchernen Strukturen übergeht. Eine Reihe basaler Transkriptionsfaktoren steuert diesen Prozess. Auch bedeutsame Hormonsysteme und deren Signalwege, die im erwachsenen Organismus wichtig sind, spielen bereits während der Entwicklung eine Rolle. Solche Signalwege sind z.B. der Östrogenrezeptor, das Vitamin D-endokrine System und das Parathormon/PTH Related Peptide.

Der Knochenstoffwechsel ist mit dem Kalzium- und Vitamin D-Stoffwechsel sehr eng vernetzt. Vitamin D-Hormon und der Vitamin D-Rezeptor (VDR) regulieren die intestinale Aufnahme und die renale Ausscheidung von Kalzium und Phosphat, die beide für die Mineralisation des Knochens wichtig sind. Vitamin D hat auch im Knochen selbst Auswirkungen, welche allerdings nach den Ergebnissen aus KO-Mäusen und transgenen Tieren durch andere Systeme weitgehend ersetzt werden können [101]. Unter normaler, ausreichender Kalziumzufuhr erreicht der Knochen einen physiologischen Mineralisationsgrad, der eine hohe Steifigkeit vermittelt und dennoch elastische Eigenschaften zulässt. Dominanter Steuerparameter für den Kalziumhaushalt ist jedoch die Serumkonzentration von Kalzium. In Situationen der mangelnden Aufnahme, der Fehlernährung oder zugrunde liegender Krankheiten sinkt das Kalzium im Serum ab und es erfolgt eine Ausschüttung von Parathormon aus den Nebenschilddrüsen. Die chronisch erhöhte Aktivierung der Nebenschilddrüsen und der Parathormonsekretion führt über Beeinflussung der Osteoblasten zur Aktivierung von Osteoklasten und zur Freisetzung von Kalzium. Dieser Gegenregulationsmechanismus führt im Extremfall des lang anhaltenden Kalziummangels mit sekundärem Hyperparathyreoidismus zur negativen Knochenbilanz und zur Osteoporose. In der Situation der pathologisch verstärkten Knochenresorption durch Sekretionsprodukte von Tumorzellen wird der Regelkreis durchbrochen und es entsteht eine Hyperkalzämie.

Die Steuerung des Vitamin D-Haushalts erfolgt über die Bildung von Vitamin D-Vorläufern in der Haut (etwa 60 % des Bedarfs) und die nutritive Aufnahme von Vitamin D-Vorläufern (maximal 40 bis 50 % des Bedarfs). Hydroxylierungsschritte in Leber und Niere aktivieren schließlich die Vorläufer zum Vitamin D-Hormon, welches, wie beschrieben, mit Parathormon interagiert [25].

In zunehmendem Maße wird auch die weitere Regulation des Phosphatstoffwechsels aufgeklärt, der mit den genannten Netzwerken eng interagiert. Phosphat ist ebenso wichtig zur Bildung von Hydroxylapatit wie Kalzium, die Aufnahme erfolgt parallel zu Kalzium im Dünndarm, ebenfalls gesteuert durch Vitamin D-Hormon. Die Ausscheidung wird in der Niere reguliert, wo der wichtigste

Phosphattransporter NPT2a die Rückresorption von Phosphat vermittelt. Die Regulation dieses Wiederaufnahmesystems wird durch Parathormon, FGF23, FGF7 und sFRP4 beeinflusst. Phosphatüberschuss bewirkt extraossäre Verkalkungen, lang dauernder Phosphatverlust ist bei verschiedenen Krankheitsbildern mit Osteomalazie assoziiert [3, 85].

1.1.3. Regeneration und Remodelling im erwachsenen Organismus

Nach Fraktur, bei Änderung der Einwirkung physikalischer Kräfte und im Rahmen der ständigen Geweberegeneration kommt es zur Knochenheilung respektive zur Anpassungsreaktion und zur Regeneration des Knochens (Remodelling). Bei der Knochenheilung werden vermutlich Abläufe der endochondralen Ossifikation und auch der membranösen Ossifikation beschleunigt durchlaufen. Die Regeneration geht von adulten Stammzellen aus, deren exakte Lokalisation noch nicht eindeutig geklärt ist. Es wurde beschrieben, dass pluripotente Stammzellen mit mesenchymaler Differenzierungskapazität sowohl im Stroma des Knochenmarks, als auch im Bereich der Knochenoberfläche aus Knochenfragmenten isoliert und vermehrt werden können [50, 70, 88]. Weitere Vorläuferzellen mit Stammzellpotenzial finden sich unterhalb des Periosts. Eine weitere potenzielle Quelle für die Knochenregeneration sind Perizyten von Gefäßen, welche mesenchymales Differenzierungspotenzial aufweisen.

Die Remodellierung des Knochens nach äußeren Anforderungen ereignet sich lebenslang, normalerweise besteht hier eine ausgeglichene Balance zwischen Abbau und Anbau [36]. Knochenzellen unterliegen jedoch einem natürlichen Alterungsprozess und mit zunehmendem Alter lässt die Regenerationsbereitschaft nach, was zu einem durchschnittlichen Knochenverlust von 1 % pro Jahr etwa ab der 5. Lebensdekade führt. Darüber hinaus findet im Knochenmark vermehrt Fettzellendifferenzierung statt, was zu einer Knochenmarksverfettung führt und vermutlich auch zu einer Reduktion des Pools stromaler Stammzellen als Quelle für die Regeneration. Der Einfluss der Alterung auf die Regeneration des Knochens wird auch dadurch gestützt, dass viele Modelle der Progerie in KO oder transgenen Mäusen eine Osteoporose aufweisen [16].