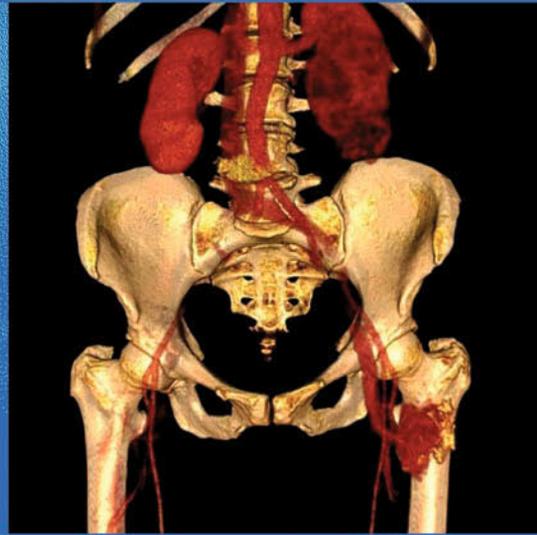


Stenzl · Fehm
Hofbauer · Jakob



Knochen- metastasen

Pathophysiologie,
Diagnostik und
Therapie

Unter Mitarbeit von
T. Todenhöfer

 Springer

Knochenmetastasen

Arnulf Stenzl
Tanja Fehm
Lorenz C. Hofbauer
Franz Jakob
(Hrsg.)

Knochenmetastasen

Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie –
Unter Mitarbeit von T. Todenhöfer
Mit 34 Abbildungen

 Springer

Herausgeber

Prof. Dr. med. Arnulf Stenzl
Universitätsklinikum Tübingen
Tübingen
Deutschland

Prof. Dr. med. Lorenz C. Hofbauer
Universitätsklinikum Dresden
Dresden
Deutschland

Prof. Dr. med. Tanja Fehm
Universitätsklinik Düsseldorf
Düsseldorf
Deutschland

Prof. Dr. med. Franz Jakob
Universität Würzburg
Würzburg
Deutschland

ISBN 978-3-662-43470-3
DOI 10.1007/978-3-662-43471-0

ISBN 978-3-662-43471-0 (eBook)

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

SpringerMedizin

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Dr. Sabine Höschele, Heidelberg
Projektmanagement: Hiltrud Wilbertz, Heidelberg
Lektorat: Karin Dembowsky, München
Projektkoordination: Eva Schoeler, Heidelberg
Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Fotonachweis Umschlag: © Prof. Dr. med. Tobias Bäuerle, Universitätsklinikum Erlangen
(mit freundlicher Genehmigung)
Herstellung: Crest Premedia Solutions (P) Ltd., Pune, India

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media
www.springer.com

Geleitwort der Deutschen Osteonkologischen Gesellschaft

Das vorliegende Buch zur Therapie von Knochenmetastasen ist das wissenschaftlich-literarische Kondensat einer interdisziplinären Tagung zum Thema Osteonkologie in Tübingen im Frühjahr 2012. Es ist das einzige fachübergreifende Werk auf Deutsch aus den letzten Jahren, das die Behandlung von Knochenmetastasen zum zentralen Thema macht.

Die Diagnose einer Knochenmetastasierung bedeutet für unsere Patienten eine Katastrophe. Einerseits zeigt eine Knochenmetastasierung die Inkurabilität der Erkrankung an. Andererseits sind ossäre Metastasen mit typischen Komplikationen verbunden, die die Lebensqualität der Betroffenen erheblich mindern. Weit im Vordergrund steht der Knochenschmerz, der sehr häufig auch das erste Symptom einer skelettalen Progression ist und zur Diagnose führt. Weitere Komplikationen sind pathologische Frakturen, spinale Kompressionsyndrome und hyperkalzämische Ereignisse.

Obwohl es zahlreiche Behandlungsoptionen gibt, stellt die Therapie der ossären Metastasierung eine große Herausforderung dar, da es keineswegs klar und durch Leitlinien abgesichert ist, wann welches Verfahren zum Einsatz kommen soll. Das Wohlergehen der Patienten hängt oft davon ab, wieviel Erfahrung der Therapeut mitbringt und welche Methoden er anwenden oder vermitteln kann. Von entscheidender Bedeutung ist die interdisziplinäre Abstimmung und Zusammenarbeit der einzelnen Fachbereiche.

Um diese Situation zu verbessern, wurde im April 2010 in Heidelberg die Deutsche Osteonkologische Gesellschaft (DOG) gegründet. Die Osteonkologie untersucht die Wechselwirkung zwischen Tumorerkrankungen, Tumortherapie und dem Knochen und beschäftigt sich mit therapeutischen Möglichkeiten, um metabolische und metastatische Skeletterkrankungen zu vermeiden oder zu behandeln.

Die Deutsche Osteonkologische Gesellschaft hat den Kongress in Tübingen und das vorliegende Buch aktiv unterstützt. Wir wünschen dem Werk eine weite Verbreitung und eine interessierte Leserschaft. Möge es dazu beitragen, dass die betroffenen Patientinnen und Patienten in Zukunft eine optimale Therapie ihrer Erkrankung erhalten.

Prof. Dr. med. Ingo J. Diel, 1. Vorsitzender der DOG

Prof. Dr. med. Andreas Kurth, 2. Vorsitzender der DOG

Mannheim und Ratingen im Frühjahr 2014



Deutsche
Osteonkologische
Gesellschaft

Vorwort

Bei praktisch allen häufiger vorkommenden Tumorarten ist im Spätstadium der Knochen betroffen. Aufgrund des verlängerten Gesamtüberlebens wird das Skelett zur häufigsten Metastasenlokalisierung in der Onkologie. Bei der Mehrzahl der Patienten mit Mamma- und Prostatakarzinom und in einem erheblichen Prozentsatz von Patienten mit Schilddrüsen-, Nieren-, Lungen- und Gastrointestinaltumoren, die an diesen Tumoren versterben, finden sich bei der Autopsie Hinweise auf Knochenmetastasen. Zudem treten diese Tumoren häufig zu einem Zeitpunkt im Leben eines Patienten auf, an dem häufig bereits altersbedingt ein Verlust der Knochenmasse und -festigkeit nachweisbar ist.

Damit wird das Problem der Diagnostik und Therapie von Knochenmetastasen zu einem zentralen Problem der gesamten Onkologie. Das vorliegende Buch liefert einen praktischen und klinisch-relevanten Überblick über Knochenmetastasen und soll dazu dienen, Patienten über die einzelnen Disziplinen hinweg auf der Grundlage der aktuellen Evidenz besser zu behandeln.

Unterstützt wird dieser interdisziplinäre Ansatz einer Problemlösung durch die letzten Erkenntnisse in der Entstehung und Progression ossärer Metastasen. Hier zeigt sich durch den Forschungsverbund »SkelMetNet« und die DFG-Forschergruppe SKELMET erfreulicherweise rege Aktivität.

Machen Sie von dem interdisziplinären Ansatz dieses Buches Gebrauch und erkennen Sie gleichzeitig, in welchen Institutionen Schwerpunkte für verschiedene Aspekte der Knochenmetastasierung gelegt werden.

Die Herausgeber erhoffen sich durch dieses Buch einen Impuls für einen wichtigen Aspekt fortgeschrittener maligner Tumoren. Wir wünschen Ihnen viele brauchbare Erkenntnisse bei der Lektüre.

Arnulf Stenzl, Tübingen
Tanja Fehm, Düsseldorf
Lorenz Hofbauer, Dresden
Franz Jakob, Würzburg
Im Herbst 2014

Inhaltsverzeichnis

I Pathophysiologie von Knochenmetastasen solider Tumoren

1	Interaktion von disseminierten Tumorzellen mit Stamm- und Immunzellen im prämetastatischen Knochenmarkmilieu	3
	<i>Manja Wobus und Martin Bornhäuser</i>	
1.1	Einleitung	4
1.1.1	Das Knochenmarkmilieu	4
1.1.2	Lokalisierung der hämatopoetischen Stammzellen	4
1.1.3	Weitere Zelltypen im Knochenmark	4
1.2	Metastasierung und prämetastatische Nische	5
1.3	Interaktion von disseminierten Tumorzellen mit den Vorläuferzellen im Knochenmark	6
1.4	Die Rolle von Immunzellen	9
1.4.1	Myeloide Suppressorzellen	10
1.4.2	Makrophagen	10
1.4.3	T-Lymphozyten	10
	Literatur	11
2	Interaktion von Tumorzellen und Knochen bei osteolytischen/osteosklerotischen Metastasen, Circulus vitiosus der Knochenmetastasierung	13
	<i>Tilman D. Rachner und Lorenz C. Hofbauer</i>	
2.1	Einführung	14
2.2	Circulus vitiosus der Knochenmetastasierung	14
2.3	Das RANKL-RANK- und OPG-System	14
2.3.1	Regulation von RANKL und OPG	15
2.3.2	Expression von RANKL und OPG in osteotropen Tumoren	15
2.3.3	Bedeutung des RANKL-RANK- und OPG-Systems in der Osteoonkologie	15
2.3.4	RANKL-Inhibition in der Osteoonkologie	16
2.4	Weitere Osteoklasten-modulierende Moleküle in osteolytischen Tumoren	16
2.4.1	<i>Parathormon-related protein (PTHrP)</i>	17
2.4.2	<i>Transforming growth factor-β (TGF-β)</i>	17
2.4.3	Zytokine	17
2.5	Osteoblasten-modulierende Moleküle in osteolytischen Tumoren	18
2.6	Osteosklerotische Läsionen	19
	Literatur	20
3	Die Bedeutung von Matrixproteinen für die Einnistung und das Wachstum von Tumorzellen	23
	<i>Inaam A. Nakchbandi</i>	
3.1	Einführung	24
3.2	Die Matrix unterstützt die Tumorzelleinnistung	24
3.3	Die Matrix unterstützt das Tumorwachstum	25

3.3.1	Physikalische Eigenschaften	25
3.3.2	Bindung an Zellrezeptoren.....	25
3.3.3	Zellmigration	25
3.3.4	Speicherung der Wachstumsfaktoren.....	26
3.4	Untersuchungen zur Rolle von Fibronektin beim Tumorwachstum und klinische Konsequenzen	26
3.4.1	Grundlegende Konzepte im Tiermodell	26
3.4.2	Klinische Konsequenzen	26
3.5	Ausblick	27
	Literatur	29

II Diagnostik von Knochenmetastasen

4	Bildgebende Diagnostik von ossären Metastasen	33
	<i>Tobias Bäuerle</i>	
4.1	Einführung	34
4.2	Morphologische Bildgebung	34
4.2.1	Konventionelles Röntgen und Computertomographie	34
4.2.2	Magnetresonanztomographie	35
4.3	Funktionelle Bildgebung	36
4.3.1	Dynamische kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie	36
4.3.2	Diffusionsgewichtete Bildgebung	38
4.4	Metabolische Bildgebung	38
4.4.1	Skelettszintigraphie und <i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>	38
4.4.2	Positronenemissionstomographie	39
4.4.3	Hybridverfahren	40
4.5	Therapiemonitoring	40
4.6	Experimentelle Bildgebung	41
4.6.1	Bildgebung des Knochenkompartiments	42
4.6.2	Bildgebung des Weichteilkompartiments	42
4.7	Schlussbemerkungen	44
	Literatur	45
5	Biomarker des Knochenstoffwechsels in Serum und Urin bei ossären Metastasen	49
	<i>Klaus Jung und Michael Lein</i>	
5.1	Einführung	50
5.2	Knochenformations- und -resorptionsmarker und ihre Bestimmungen in Serum und Urin	50
5.2.1	Bestimmungsmethoden	50
5.2.2	Biomarker der Knochenformation	50
5.2.3	Biomarker der Knochenresorption	55
5.3	Anwendung von Knochenbiomarkern in der Klinik	56
5.3.1	Einsatzmöglichkeiten von Knochenbiomarkern und ihre Probleme	56
5.3.2	Mammakarzinom	58
5.3.3	Prostatakarzinom	60

5.3.4	Lungenkarzinom	62
5.3.5	Nierenzellkarzinom	63
5.3.6	Verschiedene Tumoren	64
5.4	Schlussfolgerungen	65
	Literatur	65

III Therapie von ossären Metastasen

6	Antiresorptiva in der Behandlung von Knochenmetastasen	71
	<i>Franz Jakob und Regina Ebert</i>	
6.1	Einführung	72
6.2	Wirkprinzipien und Pharmakologie von Antiresorptiva	72
6.2.1	Bisphosphonate	72
6.2.2	Denosumab	78
6.3	Mögliche Antitumorwirkungen von Antiresorptiva	80
6.3.1	Bisphosphonate	80
6.3.2	Denosumab	80
6.4	Therapie von Knochenmetastasen	81
6.4.1	Bisphosphonate	81
6.4.2	Denosumab	81
6.4.3	Head-to-Head-Vergleichsstudien Zoledronat vs. Denosumab	82
6.5	Zusammenfassung und Ausblick	82
	Literatur	83
7	Strahlentherapie der Knochenmetastasen	85
	<i>Irenaeus Anton Adamietz</i>	
7.1	Wirkungsmechanismus perkutaner Strahlentherapie	86
7.2	Indikationen zur perkutanen Strahlentherapie	86
7.3	Durchführung der Behandlung	87
7.4	Therapieprotokolle	88
7.5	Ergebnisse der Strahlentherapie	88
7.5.1	Schmerzreduktion und Rekalzifizierung	89
7.5.2	Objektive lokale Remission	89
7.6	Re-Bestrahlung	90
7.7	Großvolumenbestrahlung, Halbkörperbestrahlung	90
7.8	Komplikationen der Bestrahlung	91
7.9	Therapiestrategie und praktisches Vorgehen	91
	Literatur	93
8	Radionuklide in der Therapie von Knochenmetastasen	95
	<i>Jörg Kotzerke und Claudia Brogsitter</i>	
8.1	Einführung	96
8.2	Indirekte Strategie mit osteotropen Radio-Tracern	96
8.2.1	Voraussetzungen (entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin DGN und der <i>European Association of Nuclear Medicine</i> EANM)	96
8.2.2	Radium-223-Chlorid	98

8.3	Direkte Strategie	100
8.3.1	Radiojodtherapie von Skelettmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	100
8.3.2	Peptid-Rezeptor-Radio-Therapie von Skelettmetastasen neuroendokriner Tumoren.....	100
8.3.3	I-131-Meta-iodo-Benzylguanidin	101
8.3.4	Multiples Myelom und nuklearmedizinische Therapieansätze.....	101
8.4	Zusammenfassung	101
	Literatur	102
9	Operative Behandlungsoptionen von Knochenmetastasen	105
	<i>Maximilian Rudert und Boris Michael Holzapfel</i>	
9.1	Einführung	106
9.1.1	Komplikationen von Knochenmetastasen.....	106
9.1.2	Indikationen und Kontraindikationen für operative Interventionen.....	106
9.1.3	Häufigkeit und Prognose	107
9.2	Scoring-Systeme zur Prognoseabschätzung und Therapieentscheidung	108
9.3	Operative Versorgung von ossären Metastasen der Extremitäten	109
9.4	Operative Versorgung von Metastasen des Stammskeletts	113
	Literatur	114
10	Die Kieferosteonekrose als Komplikation der antiresorptiven Therapie	117
	<i>Sebastian Hoefert und Siegmund Reinert</i>	
10.1	Einführung	118
10.2	Kieferosteonekrosen durch Bisphosphonate	118
10.2.1	Definition.....	118
10.2.2	Klinisches Erscheinungsbild.....	119
10.2.3	Histologie.....	119
10.2.4	Bildgebung	120
10.2.5	Ätiopathogenese.....	121
10.3	Kieferosteonekrosen durch Denosumab	122
10.4	Risikofaktoren einer Kieferosteonekrose	122
10.5	Prophylaxe der Kieferosteonekrose	123
10.6	Therapie der Kieferosteonekrose	124
	Literatur	125
11	Nebenwirkungen der antiresorptiven Therapie	127
	<i>Ingo J. Diel</i>	
11.1	Einführung	128
11.2	Unerwünschte Wirkungen der Bisphosphonate	128
11.2.1	Akute-Phase-Reaktion	129
11.2.2	Gastrointestinale Nebenwirkungen.....	130
11.2.3	Renale Toxizität	130
11.2.4	Kieferosteonekrosen.....	131
11.3	Nebenwirkungen von Denosumab und Zoledronat in der integrierten Analyse aller 3 Zulassungsstudien	131
11.3.1	Renale Nebenwirkungen.....	131
11.3.2	Immunologie: Infektionen, neue Tumorerkrankungen und Akute-Phase-Reaktionen	132

11.3.3	Kieferosteonekrosen	132
11.3.4	Hypokalzämie	132
	Literatur	135

IV Tumortherapieassoziierte Osteoporose

12	Pathophysiologie und Behandlung der therapieinduzierten Osteoporose	139
	<i>Matthias Kalder und Peyman Hadji</i>	
12.1	Einführung	140
12.1.1	Definition	140
12.1.2	Osteoporosebedingte Frakturen	140
12.1.3	Therapieinduzierte Osteoporose beim Mammakarzinom	141
12.1.4	Östrogenwirkung	141
12.2	Physiologische und pathophysiologische Einflüsse auf Knochenstoffwechsel, Knochendichte und Frakturrisiko	142
12.2.1	Endogene Östrogenexposition	142
12.2.2	Therapie des Mammakarzinoms bei prämenopausalen Frauen	145
12.2.3	Therapie des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen	150
12.3	Osteoporose-Risikofaktoren	153
12.4	Osteoporose-Prävention unter Therapie des Mammakarzinoms	153
12.4.1	Körperliche Aktivität	153
12.4.2	Kalzium- und Vitamin-D-Substitution	153
12.4.3	Andere Substanzen zur Senkung der Fraktur-Inzidenz	155
12.5	Bisphosphonat-Therapie	155
12.5.1	Orale Applikation von Bisphosphonaten	156
12.5.2	Intravenöse Applikation von Bisphosphonaten	156
12.5.3	Kieferosteonekrose und renale Toxizität	156
12.6	Denosumab-Therapie (RANKL-Inhibition)	156
12.7	Leitlinien-Empfehlung zum therapieinduzierten Knochendichteverlust	157
	Literatur	160

V Knochenmetastasen bei verschiedenen Entitäten

13	Knochenmetastasen bei gynäkologischen Malignomen	169
	<i>Tanja Fehm, Erich Solomayer</i>	
13.1	Einführung	170
13.2	Spezielle Pathophysiologie von ossären Metastasen des Mammakarzinoms	170
13.3	Komplikationen ossärer Metastasen beim Mammakarzinom	170
13.4	Diagnostik von ossären Metastasen des Mammakarzinoms	171
13.5	Therapieansätze beim ossär metastasierten Mammakarzinom	171
13.5.1	Antiresorptive Therapie	171
13.5.2	Operative Therapie ossärer Metastasen beim Mammakarzinom	174
13.5.3	Strahlentherapie ossärer Metastasen beim Mammakarzinom	174
13.5.4	Radionuklidtherapie ossärer Metastasen	175
	Literatur	175

14	Knochenmetastasen bei urologischen Malignomen	177
	<i>Tilman Todenhöfer und Arnulf Stenzl</i>	
14.1	Einführung	178
14.2	Knochenassoziierte Morbidität beim Prostatakarzinom	178
14.2.1	Hintergrund und Epidemiologie	178
14.2.2	Spezielle Pathophysiologie von ossären Metastasen des Prostatakarzinoms	179
14.2.3	Diagnostik von ossären Metastasen des Prostatakarzinoms	179
14.2.4	Antiresorptive Therapie beim ossär metastasierten Prostatakarzinom	181
14.2.5	Weitere Optionen zur systemischen Therapie von Knochenmetastasen	184
14.3	Knochenmetastasen bei Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase	187
14.3.1	Allgemeines und Bedeutung von skelettassoziierten Ereignissen beim Urothelkarzinom ..	187
14.3.2	Antiresorptive Therapie beim Urothelkarzinom	187
14.4	Knochenmetastasen bei Patienten mit Nierenzellkarzinom	187
14.4.1	Allgemeines und Bedeutung von skelettassoziierten Ereignissen beim Nierenzellkarzinom	187
14.4.2	Antiresorptive Therapie beim ossär metastasierten Nierenzellkarzinom	188
	Literatur	189
15	Ossäre Manifestationen des multiplen Myeloms	193
	<i>Hartmut Goldschmidt, Dirk Hose und Jens Hillengaß</i>	
15.1	Einführung	194
15.2	Räumliches Wachstumsmuster von Myelomzellen	194
15.3	Myelombedingte Knochensubstanzdefekte	194
15.4	Pathophysiologie von Knochensubstanzdefekten	195
15.4.1	Chromosomale Aberrationen und Veränderungen der Genexpression	195
15.4.2	Veränderung der Knochenmark-Mikroumgebung	195
15.4.3	Bidirektionale Interaktion von Myelomzellen mit Zellen der Knochenmark- Mikroumgebung und der extrazellulären Matrix	198
15.4.4	Hyperkalzämie	199
15.5	Therapie myelombedingter Knochensubstanzdefekte	199
15.5.1	Systemische Therapie des multiplen Myeloms	199
15.5.2	Systemische Therapie von Knochensubstanzdefekten	200
15.5.3	Lokale Therapie des multiplen Myeloms	201
15.6	Zusammenfassung	201
	Literatur	201

VI Schmerzmanagement

16	Schmerzmanagement bei ossären Metastasen	207
	<i>Barbara Schlisio und Andreas Kopf</i>	
16.1	Einführung	208
16.2	Schmerzphänomenologie	208
16.3	Prinzipien der Schmerzbehandlung	209
16.3.1	Schmerzerfassung	209
16.3.2	Prüfung kausaler Therapiemaßnahmen	210
16.3.3	Identifizierung und Behandlung schmerzunterhaltender psychosozialer Stressoren	210

16.4	Behandlungsprinzipien bei Tumorschmerz	210
16.5	Medikamentöse Analgesie	211
16.5.1	Nichtsteroidale Antirheumatika und Coxibe	211
16.5.2	Opiode	212
16.5.3	Durchbruchschmerzen	213
16.5.4	Wechsel der Opioidpräparation: Opioidrotation	214
16.5.5	Steroide	214
16.5.6	Konanalgetika	215
16.5.7	Spezielle therapeutische Herausforderung – Schmerzpersistenz bei opioidinsensiblen Schmerzen	215
16.6	Invasive schmerztherapeutische Verfahren	216
16.7	»Wenn nichts mehr hilft« – palliative Sedierung	216
	Literatur	217
	Stichwortverzeichnis	219

Autorenverzeichnis

Adamietz, Irenaeus Anton, Prof. Dr. med.

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Ruhr-Universität Bochum
Gudrunstr. 56
44791 Bochum
irenaeus.adamietz@rub.de

Bäuerle, Tobias, Prof. Dr. med.

Radiologisches Institut
Preclinical Imaging Platform Erlangen (PIPE)
Universitätsklinikum Erlangen
Palmsanlage 5
91054 Erlangen
tobias.baeuerle@uk-erlangen.de

Bornhäuser, Martin, Prof. Dr. med.

Medizinische Klinik und Poliklinik 1
Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
martin.bornhaeuser@uniklinikum-dresden.de

Brogstetter, Claudia, Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
claudia.brogstetter@uniklinikum-dresden.de

Diel, Ingo J., Prof. Dr. med.

Praxisklinik am Rosengarten
Augustaanlage 7–11
68165 Mannheim
diel@praxisklinik-am-rosengarten.de

Ebert, Regina, PD Dr. rer. nat.

Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale
Forschung
Universität Würzburg
Brettreichstr. 11
97074 Würzburg
r-ebert.klh@uni-wuerzburg.de

Fehm, Tanja, Prof. Dr. med.

Universitätsfrauenklinik Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
tanja.fehm@med.uni-duesseldorf.de

Goldschmidt, Hartmut, Prof. Dr. med.

Medizinische Klinik V
Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales
Centrum für Tumorerkrankungen (NTC)
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
hartmut.goldschmidt@med.uni-heidelberg.de

Hadji, Peyman, Prof. Dr. med.

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg
Baldingerstraße
35033 Marburg
hadji@med.uni-marburg.de

Hillengaß, Jens, PD Dr. med.

Medizinische Klinik V (Hämatologie – Onkologie –
Rheumatologie)
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
jens.hillengass@med.uni-heidelberg.de

Hoefert, Sebastian, Dr. med. Dr. med. dent.

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer und Ge-
sichtschirurgie
Universitätsklinikum Tübingen
Oslanderstr. 2–8
72076 Tübingen
sebastian.hoefert@med.uni-tuebingen.de

Hofbauer, Lorenz C., Prof. Dr. med.

Medizinische Klinik III, Bereich Endokrinologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
lorenz.hofbauer@uniklinikum-dresden.de

Holzapfel, Boris Michael, Dr. med.

Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus
Lehrstuhl für Orthopädie der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg
Brettreichstr. 11
94074 Würzburg
holzapfel@orthopaedic-oncology.net

Hose, Dirk, Dipl.-Phys. Dr. med.

Medizinische Klinik V (Hämatologie – Onkologie –
Rheumatologie)
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
dirk.hose@med.uni-heidelberg.de

Jakob, Franz, Prof. Dr. med.

Orthopädisches Zentrum für Muskuloskeletale
Forschung
Universität Würzburg
Brettreichstr. 11
97074 Würzburg
f-jakob.klh@uni-wuerzburg.de

Jung, Klaus, Prof. Dr. med.

Klinik für Urologie, Forschungsabteilung
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Schumannstr. 20/21
10117 Berlin
klaus.jung@charite.de

Kalder, Matthias, PD Dr. med.

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg
Baldingerstraße
35033 Marburg
kalder@med.uni-marburg.de

Kopf, Andreas, Dr. med.

Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt
operative Intensivmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
andreas.kopf@charite.de

Kotzerke, Jörg, Prof. Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
joerg.kotzerke@mailbox.tu-dresden.de

Lein, Michael, Prof. Dr. med.

Klinik für Urologie und Kinderurologie
Sana Klinikum Offenbach
Starkenburgring 66
63069 Offenbach am Main
michael.lein@klinikum-offenbach.de

Nakchbandi, Inaam, Prof. Dr. med.

Institut für Immunologie/Translationale Medizin
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 305
69120 Heidelberg
und
Max-Planck Institut für Biochemie/Translationale
Medizin
Max-Planck Gesellschaft
Am Klopferspitz 18a
82152 Martinsried
Inaam.nakchbandi@immu.uni-heidelberg.de

Rachner, Tilman Daniel, Dr. med.

Medizinische Klinik III, Bereich Endokrinologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
tilman.rachner@uniklinikum-dresden.de

**Reinert, Siegm, Prof. Dr. med. Dr. med.
dent.**

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer und
Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Tübingen
Osianderstr. 2–8
72076 Tübingen
siegm.rreinert@med.uni-tuebingen.de

Rudert, Maximilian, Prof. Dr. med.

Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus
Lehrstuhl für Orthopädie der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg
Brettreichstr. 11
94074 Würzburg
rudert.klh@uni-wuerzburg.de

Schlisio, Barbara, Dr. med.

Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen
barbara.schlisio@med.uni-tuebingen.de

Solomayer, Erich-Franz, Prof. Dr. med.

Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und
Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße
66424 Homburg
erich.solomayer@uks.eu

Stenzl, Arnulf, Prof. Dr. med.

Universitätsklinik für Urologie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen
urologie@med.uni-tuebingen.de

Todenhöfer, Tilman, Dr. med.

Klinik für Urologie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen
tilman.todenhoefer@med.uni-tuebingen.de

Wobus, Manja, Dr. rer. nat.

Medizinische Klinik und Poliklinik 1
Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
manja.wobus@uniklinikum-dresden.de

Abkürzungsverzeichnis

ACE-011	Sotaterzept		<i>Research and Treatment of Cancer</i>
ADC	<i>apparent diffusion coefficient</i>	ERK	extrazellulär signalregulierte Kinase
AE	unerwünschtes Ereignis		
AIBL	Aromatase-Inhibitor-induzierter Knochenverlust	ESC	endotheliale Stammzelle
ANT	Adeninnukleotid-Translokase	ET-1	Endothelin-1
Apppl	Addukt aus IPP und AMP	[¹⁸ F]F	[¹⁸ F]-Fluorid
BAP	knochenspezifische alkalische Phosphatase	[¹⁸ F]FDG	[¹⁸ F]-Fluoresoxyglukose
		FACS	<i>fluorescence-activated cell sorting</i>
BMD	Knochendichte (<i>bone mineral density</i>)	G-CSF	<i>granulocyte colony-stimulating factor</i>
		GEP	gastroenteropankreatischer Tumor
BMI	Body-Mass-Index	GFR	glomeruläre Filtrationsrate
BMP	<i>bone morphogenetic protein</i>	GKS	Ganzkörperskelettszintigraphie
BMPc	Knochenmark-Plasmazellen	GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
BRC	<i>bone remodeling compartment</i>		
BRONJ	<i>bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw</i>	HBI	Halbkörperbestrahlung (<i>half-body irradiation</i>)
BSP	Bone-Sialoprotein	HIF	<i>hypoxia-inducible factor</i>
CAR	<i>abundant reticular cells</i>	HMCL	humane Myelom-Zelllinien
CBF α_1	<i>core binding factor α_1</i> (auch als RUNX2 bekannt)	HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A
CLIA	Chemolumineszenz-Immunoassay	HPC	hämatopoietische Vorläuferzelle
CREB	<i>cAMP response element-binding protein</i>	HRT	Hormonersatztherapie
CRPC	kastrationsresistentes Prostatakarzinom	HSC	hämatopoietische Stammzelle
CT	Computertomographie	IBSP	<i>integrin-binding sialoprotein</i>
CTX	C-terminales Telopeptid des Kollagens Typ I	ICTP C	terminales Telopeptid des Kollagens Typ I
DALY	<i>disability-adjusted life years</i>	IGF	<i>insulin-like growth factor</i>
DCE-CT/DCE-MRT	dynamische Kontrastmittelverstärkte Computertomographie/Magnetresonanztomographie (<i>dynamic contrast-enhanced CT/MRT</i>)	IL	Interleukin
		IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
DFS	<i>disease-free survival</i>	IPP	Isopentenylpyrophosphat
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	JAK	Janus-Kinase
DKK-1	Wnt-Inhibitor Dickkopf-1	KR	konventionelle Radiographie
DPD	Deoxyipyridinolin	MAPK	mitogenaktivierte Proteinkinase
DTC	disseminierte Tumorzellen	MBC	Gedächtnis-B-Zellen
DVO	Dachverband Osteologie	M-CSF	<i>macrophage colony-stimulating factor</i>
DVT	digitale Volumetomographie	MDSC	myeloide Suppressorzelle
DWI	diffusionsgewichtete Bildgebung (<i>diffusion weighted imaging</i>)	MGUS	monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz
DXA	<i>dual energy X-ray absorptiometry</i>	MIBG	I-131-Meta-iodo-Benzylguanidin
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>	MM	multiples Myelom
EAPC	<i>European Association for Palliative Care</i>	MMP	Matrix-Metalloproteinase
		MDR	<i>minimal residual disease</i>
ECLIA	Elektrochemolumineszenz-Immunoassay	MRT	Magnetresonanztomographie
		MSC	mesenchymale Stromazelle
EORTC	<i>European Organization for</i>	NAS	numerische Analogskala
		NCC	Nierenzellkarzinom
		NET	neuroendokrine Tumoren
		NGF	<i>nerve growth factor</i>
		NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
		NPY	Neuropeptid Y

NTX N	terminales Telozeptid des Kollagens Typ I	SSRI	selektiver Serotoninwiederaufnahmememmer
OCN	Osteocalcin	STAT	<i>signal transducers and activators of transcription</i>
ONJ	Kieferosteonekrose (<i>osteonecrosis of the jaw</i>)	SUV	<i>standardized uptake values</i>
OPG	Osteoprotegerin	SZ	Skelettszintigraphie
OPN	Osteopontin	[^{99m} Tc]MDP	[^{99m} Technetium]-Methylen-diphosphonat
OS	<i>overall survival</i> (»Gesamtüberleben«)	TBS	<i>trabecular bone score</i>
PCA	Prostatakarzinom	TGF	<i>transforming growth factor</i>
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i>	TNF	Tumornekrosefaktor
PET	Positronenemissionstomographie	TRAP5b	Tartrat-resistente saure Phosphatase Typ 5b
PFS	progressionsfreies Überleben	Treg	regulatorische T-Zelle
PGK1	Phosphoglyceratkinase 1	VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus	VLA-4	<i>very late antigen-4</i>
PICP	C-terminales Propeptid des Prokollagens Typ I	WK	Wirbelkörper
PINP	N-terminales Propeptid des Prokollagens Typ I		
PPC	polyklonale Plasmablasten		
PRRT	Peptid-Rezeptor-Radiotherapie		
PSA	prostataspezifisches Antigen		
PTH	Parathormon		
PTHrP	Parathormon-related-Protein		
PYD	Pyridinolin		
RANK	<i>receptor activator of NF-κB</i>		
RANKL	<i>receptor activator of NF-κB ligand</i>		
Re-186-HEDP	Rhenium-186-Hydroxyethyliden-Diphosphonat		
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>		
RGD-Verbindung	von der Aminosäuresequenz Arg-Gly-Asp (RGD) abgeleitete Verbindung		
RKI	Robert-Koch-Institut		
RIA	Radioimmunoassay		
ROC	<i>receiver-operating characteristics</i>		
SAE	schwere unerwünschte Ereignisse		
SCF	Stammzellfaktor		
SDF	<i>stromal cell-derived factor</i>		
SERM	selektiver Östrogenrezeptormodulator		
Sm-153-EDTMP	Samarium-153-Ethylen-Diamin-Tetramethylen-Phosphat		
SNRI	selektiver Noradrenalinwiederaufnahmememmer		
SPECT	<i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>		
SPP1	<i>secreted phosphoprotein 1</i>		
Sr-89	Strontium-89-Chlorid		
SRE	<i>skeletal-related events</i>		
SSE	symptomatische skelettasoziierte Ereignisse		

Pathophysiologie von Knochenmetastasen solider Tumoren

- Kapitel 1** **Interaktion von disseminierten Tumorzellen mit Stamm- und Immunzellen im prämetastatischen Knochenmarkmilieu – 3**
Manja Wobus und Martin Bornhäuser
- Kapitel 2** **Interaktion von Tumorzellen und Knochen bei osteolytischen/osteosklerotischen Metastasen, Circulus vitiosus der Knochenmetastasierung – 13**
Tilman D. Rachner und Lorenz C. Hofbauer
- Kapitel 3** **Die Bedeutung von Matrixproteinen für die Einnistung und das Wachstum von Tumorzellen – 23**
Inaam A. Nakchbandi

Interaktion von disseminierten Tumorzellen mit Stamm- und Immunzellen im prämetastatischen Knochenmarkmilieu

Manja Wobus und Martin Bornhäuser

- 1.1 Einleitung – 4**
 - 1.1.1 Das Knochenmarkmilieu – 4
 - 1.1.2 Lokalisierung der hämatopoetischen Stammzellen – 4
 - 1.1.3 Weitere Zelltypen im Knochenmark – 4
- 1.2 Metastasierung und prämetastatische Nische – 5**
- 1.3 Interaktion von disseminierten Tumorzellen mit den
Vorläuferzellen im Knochenmark – 6**
- 1.4 Die Rolle von Immunzellen – 9**
 - 1.4.1 Myeloide Suppressorzellen – 10
 - 1.4.2 Makrophagen – 10
 - 1.4.3 T-Lymphozyten – 10
- Literatur – 11**

1.1 Einleitung

1.1.1 Das Knochenmarkmilieu

Eine Assoziation zwischen der Blutbildung (Hämatopoese) und der Knochenentwicklung (Osteogenese) wurde erstmals in den 1970er Jahren beschrieben. Nach dem subkutanen Transfer von unbehandeltem Knochenmark entwickelte sich zunächst Knochen und danach vaskularisiertes Knochenmark (Wilson u. Trumpp 2006). Der Begriff »Nische« wurde zuerst von Schofield für **hämatopoetische Stammzellen** (HSC) im Knochenmark geprägt. Er postulierte, dass sich HSC in direktem Kontakt zum Knochen befinden und dass Zell-Zell-Kontakte für die Erhaltung der proliferativen Kapazität und die Hemmung der Ausreifung der HSC verantwortlich sind (Schofield 1978).

Beteiligt an der Bildung und der Funktion des Mikromilieus im Knochenmark sind:

- Osteoblasten (knochenaufbauende Zellen)
- Osteoklasten (knochenabbauende Zellen)

Nachweis Mäuse, denen der osteoblastenspezifische Transkriptionsfaktor *core binding factor* α_1 (CBF α_1 , auch als RUNX2 bekannt) fehlt, weisen eine defekte Hämatopoese und vermehrte extramedulläre Blutbildung auf. Dies beruht wahrscheinlich auf einem Defekt in der Knochenbildung und -differenzierung (Deguchi et al. 1999).

➤ **Die Knochenmarksnische ist ein hochspezialisiertes Mikromilieu bestehend aus verschiedenen Zelltypen, extrazellulärer Matrix sowie löslichen Faktoren, das den HSC Überleben und Erhalt der Stammeigenschaften sichert.**

Die Mikroumgebung im Knochenmark besteht aus

- Einem komplexen Gefäßnetz
- Einem dichten, mesenchymal abgeleiteten stromalen Untergrund (Scaffold)

Die Stromamatrix beinhaltet viele essenzielle Wachstumsfaktoren:

- Zytokine
- Chemokine
- Extrazelluläre Komponenten

Dieser Aufbau ermöglicht die Regulation der Proliferation und Differenzierung von HSC/HPC (hämatopoetische Vorläuferzellen) (Wilson u. Trumpp 2006), ein Prozess, der bei physiologischem Stress stark intensiviert wird. Die anatomische Lokalisierung der HSC direkt an der Knochenoberfläche wurde erstmals 1975 gezeigt (Lord et al. 1975). Sie bestimmt die Differenzierung und die proliferative Aktivität dieser Zellen.

1.1.2 Lokalisierung der hämatopoetischen Stammzellen

- Differenzierte Zellen halten sich generell in der zentralen Markregion auf
- Primitive HSC kommen am endostealen Rand vor, der eng mit Osteoblasten assoziiert ist

Osteoblasten als knochenproduzierende Zellen regulieren und unterstützen die HSC und verankern sie darüber hinaus in der **endostealen Nische** in einer Art Ruhezustand (Nilsson et al. 2001; Taichman u. Emerson 1998). Es gibt jedoch auch Studien, die eine andere HSC-Verteilung im Knochenmark zeigen, was auch an den verschiedenen Kriterien liegen kann, die zur Identifizierung von HSC-Subsets in vivo verwendet werden. Sicherlich beinhalten die Populationen verschiedene Anteile an funktionellen oder ruhenden vs. selbsterneuernden HSC.

1.1.3 Weitere Zelltypen im Knochenmark

- Endotheliale Stammzellen (ESC)
- Mesenchymale Stromazellen (MSC)
- Retikuläre Zellen

Der Beitrag von ESC zur Vaskularisierung des Knochenmarks wird durch die einzigartig spezialisierten sinusoidalen Endothelzellen erbracht, welche die zweite Nische für HSC im Knochenmark darstellen: die **vaskuläre Nische**. Somit kann eine regulierte Proliferation, Differenzierung und transendotheliale Migration von HSC stattfinden (Jin et al. 2006).

Von besonderer Bedeutung für die Nischenfunktion scheinen im Knochenmark MSC zu sein. Sie stellen die Vorläuferzellen dar für

- Osteoblasten
- Stromazellen
- Perivaskuläre Zellen

Nachweis Eine seltene Population von Nestin-positiven MSC ist durch starke Produktion des Chemokins SDF-1/CXCL12 gekennzeichnet und scheint wesentlich für den Erhalt von frühen HSC verantwortlich zu sein (Mendez-Ferrer et al. 2010). Offenbar entsprechen diese Zellen den bereits in früheren Jahren beschriebenen CXCL12-positiven *abundant reticular cells* (CAR) zumindest teilweise. Zusätzlich wurden Leptinrezeptor-positive perivaskuläre Zellen beschrieben, die durch eine erhöhte Produktion von Stammzellfaktor (SCF) gekennzeichnet sind (Ding et al. 2012). Gemeinsam ist den beschriebenen MSC-Populationen ihre große Bedeutung für das Einwandern und die Kontrolle der Funktion von HSC bei Homöostase und in Stresssituationen.

1.2 Metastasierung und prämetastatische Nische

Tumormetastasierung ist ein komplexer Prozess, der bestimmt wird durch:

- Zellspezifische genetische und phänotypische Charakteristika des Tumors
- Die Komposition der Mikroumgebung an der Stelle der Absiedlung für die Etablierung eines sekundären Tumorwachstums

Das genetische Profil eines Tumors ist bedeutend für die Tumorzell-Stroma-Interaktionen und beinhaltet

- Zelloberflächenrezeptoren
- Sekretorische Proteine (Weigelt et al. 2005; Kang et al. 2003)

Interessanterweise besteht große Homologie zwischen der **migratorischen Kapazität** und **Signalwegen**, die sowohl von invasiven Tumorzellen als auch von normalen hämatopoetischen Zellen genutzt werden:

- Während der Embryogenese und im adulten Organismus migrieren HSC auf hoch spezialisierte Art und Weise, sie finden den Weg zu Stellen des Körpers, an denen regenerative Prozesse ablaufen, bzw. zurück in das Mikromilieu innerhalb des Knochenmarks
- Migrierende Tumorzellen nutzen diese physiologischen chemotaktischen Signalwege zur Metastasierung
- Eine dynamische Interaktion zwischen Stammzellen und malignen Zellen mit ihrer unmittelbaren Nischenumgebung ist ebenso denkbar
- Ebenso wie HSC in der Knochenmarknische müssen eingewanderte Tumorzellen Interaktionen zum umgebenden Stroma aufbauen, welche Wachstum und Überleben sichern

Da Tumorzellen in ähnlicher Weise mit dem Mikromilieu im Knochenmark interagieren, kann ein besseres Verständnis des Dialogs zwischen HSC, Tumorzellen und entsprechenden Nischenstrukturen dazu beitragen, die Grundlagen der späteren Metastasierung besser aufzuklären.

► Tumorzellen nutzen chemotaktische Moleküle und Signalwege zur Metastasierung in das Knochenmark.

Wie Paget bereits vor über einem Jahrhundert beobachtete, unterstützen Tumorzellfaktoren Veränderungen in der Mikroumgebung bereits initial während der Metastasierung (Paget 1889). Um die organspezifische Metastasierung zu verstehen, müssen die ersten Veränderungen der Umgebung der Gewebe untersucht werden, die eine Absiedlung der Tumorzellen an dieser Stelle ermöglichen.

Nachweis Im Mausmodell spielt die Expression der VEGF(*vascular endothelial growth factor*)-Rezeptoren 1 und 2 eine Rolle. Bereits 14 Tage nach der Tumorimplantierung und vor der Tumorzellinvasion wurden VEGFR1+-HPC-Clusterformationen nachgewiesen, welche die zukünftigen Metastasierungsstellen bestimmen. Die aus dem Knochenmark stammenden VEGFR1+-Zellen vermitteln sowohl die Ankunft der Tumorzellen als auch VEGFR2+-EPC, die zu den etablierten

VEGFR1+-Clustern migrieren. Dadurch entstehen sog. prämetastatische Nischen, welche als physiologische Nischen fungieren und den VEGFR1+-Zellen erlauben, die Expression primitiver Oberflächenmarker (CD34+, CD11b, c-kit und Sca-1) zu erhalten und nicht in linienspezifische Reifung überzugehen. Werden den Tieren Anti-VEGFR1-Antikörper verabreicht, verschwinden die initiierten Cluster komplett und verhindern somit die Metastasierung. Im Gegensatz dazu führte die Gabe von Anti-VEGFR2-Antikörpern, die an die endothelialen Progenitoren binden, zur Verringerung der Progression der Mikrometastasen, konnte aber die VEGFR1+-Cluster nicht eliminieren.

Ebenso wie in physiologischen Stammzellnischen sind Interaktionen zwischen Integrinen und deren Liganden zwischen Stroma und HPC wichtig in der **prämetastatischen Nische**.

Beispiel 1: Metastasierung und prämetastatische Nische

- Die Interaktion von VLA-4 (*very late antigen-4*, Integrin $\alpha 4\beta 1$) mit seinem Liganden Fibronectin ist essenziell für die
 - Migration von hämatopoetischen Zellen innerhalb des Knochenmarks
 - Physiologische Mobilisierung von Leukozyten aus dem Knochenmark heraus im Fall von Infektion oder Entzündung
- Es wurde gezeigt, dass VEGFR1+-HPC in prämetastatischen Clustern ebenfalls VLA-4 exprimieren, was eine ähnliche Funktion der Integrine im Knochenmark nahelegt, indem sie die Adhäsion von HSC und HPC in der Nische vermitteln
- Eine der ersten Veränderungen, die nach Inokulierung des primären Tumors beobachtet wurde, war die lokale Hochregulation von Fibronectin, welche an den zukünftigen Metastasierungsstellen bereits 72 h danach begann (Kaplan et al. 2005)
- VEGFR1+-Zellen des Knochenmarks könnten bestimmen:
 - Rekrutierung
 - Adhäsion und
 - Wachstum von Tumorzellen

Beispiel 2: Metastasierung und prämetastatische Nische

- *Stromal cell-derived factor(SDF)-1* ist hoch exprimiert sowohl im Knochenmarkstroma als auch in der prämetastatischen Nische, was möglicherweise die Rekrutierung und Adhäsion CXCR4+-Tumorzellen vermittelt
- Der Prozess der VEGFR1+-Clusterformation konnte sowohl durch anti-VLA-4- als auch anti-VEGFR1-neutralisierende Antikörper geblockt werden, wodurch die metastatische Streuung verhindert wurde
- Die Bindung von VLA-4 an Fibronectin verstärkt die Expression von Metalloproteasen
- Damit übereinstimmend wurden hohe Level an Matrix-Metalloproteinasen (MMP-9) in der prämetastatischen Nische detektiert (Kaplan et al. 2005)

- Die Interaktion von Integrinen mit ihren Liganden ist wichtig für das Zusammenspiel zwischen Stromazellen, hämatopoetischen Stammzellen und Tumorzellen.

1.3 Interaktion von disseminierten Tumorzellen mit den Vorläuferzellen im Knochenmark

Knochen ist eine bevorzugte Metastasierungsstelle für verschiedene solide Tumoren (Coleman 2006):

- Mammakarzinom
- Prostatakarzinom
- Schilddrüsenkarzinom
- Nierenkarzinom
- Bronchialkarzinom

Die Knochenmetastasierung involviert komplexe Prozesse, in denen Tumorzellen den primären Tumorverband verlassen, sich im Blutsystem bewegen und durch das Endothel in das Knochenmark eindringen.

Konventionelle Behandlungen des lokalen Tumors sind:

- Operation
- Chemotherapie
- Bestrahlung