

Basiswissen Knochenmetastasen

Ein Kennzeichen von Krebserkrankungen ist die Fähigkeit der Tumorzellen, sich auch in anderem Gewebe als dem Ursprungsort anzusiedeln und Tochtergeschwülste auszubilden, sogenannte Metastasen. Bilden sich derartige Tochtergeschwülste in der Knochensubstanz aus, spricht man von Knochenmetastasen oder ossären Metastasen.

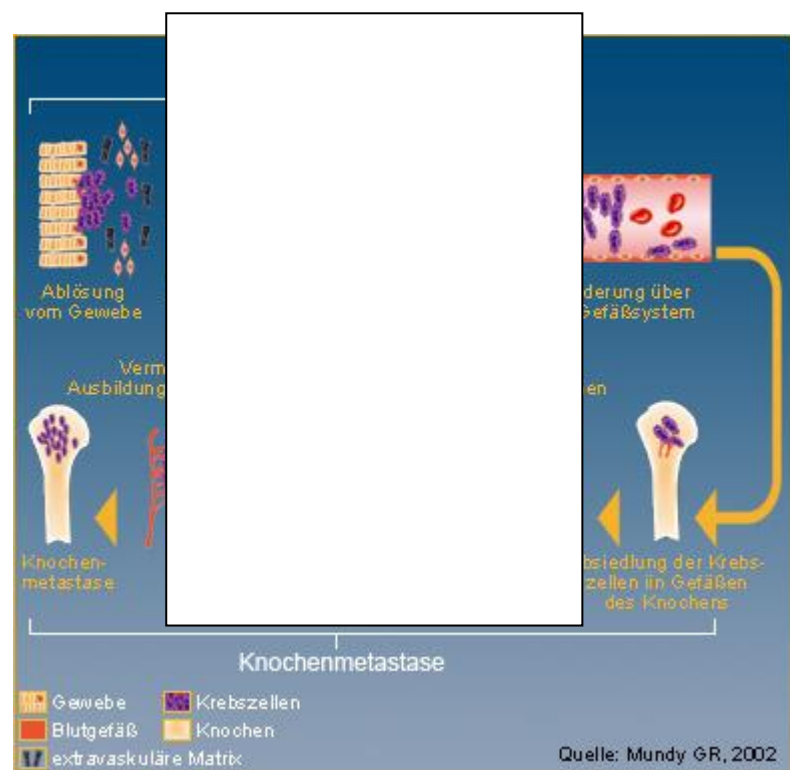
Je nach Art der Krebserkrankung treten Knochenmetastasen mehr oder weniger häufig auf. Prostatakrebs und Brustkrebs gehören zu den Krebsarten, deren Metastasen sich häufig im Knochen ansiedeln. Bei 70 bis 85% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs bilden sich Knochenmetastasen (metastasiertes Mamma –Ca), bei Patienten mit Prostatakrebs ist der Anteil mit 60 bis 80 % ähnlich hoch.

Weitere Tumorerkrankungen, die im fortgeschrittenen Stadium häufig mit Knochenmetastasen einhergehen, sind Lungen- und Nierenkrebs sowie Schilddrüsenkrebs.

Die Entstehung von Knochenmetastasen

Die Ausbildung von Tochtergeschwülsten beginnt mit einem unkontrollierten Wachstum im Primärtumor. Erst wenn eine Gruppe von bösartigen Zellen die Fähigkeit erlangt, in Blut- und Lymphgefäße einzudringen, setzt der Prozess der Metastasierung ein. Einzelne Tumorzellen sind dann in der Lage, den Primärtumor zu verlassen und über die Blutbahn das Knochenmark zu erreichen. Dort verlassen sie die Blutgefäße wieder und setzen sich fest. Wenn sich solche einzelnen Zellen an ihrem neuen Standort vermehren, entsteht eine Tochtergeschwulst. Bei einer Absiedlung von Tumorzellen ins Knochenmark wird dann die unmittelbar benachbarte Knochensubstanz angegriffen und es bildet sich im Verlauf die eigentliche Knochenmetastase heraus.

Die Schädigung der Knochensubstanz erfolgt nicht nur rein mechanisch durch den Druck der wachsenden Tochtergeschwulst, vielmehr wird das Gleichgewicht der ständigen Knochenerneuerung nachhaltig gestört.



Entstehung von Knochenmetastasen: Weg der Krebszellen vom Tumor zum Knochen

Beim Gesunden ist die Knochensubstanz einem ständigen Erneuerungsprozess unterworfen. Es gibt knochenbildende Knochenzellen, die Osteoblasten, die neue Knochensubstanz produzieren, und knochenabbauende Knochenzellen, die Osteoklasten. Durch die anhaltende Erneuerung behält der Knochen seine Stabilität, wie ein Gebäude, das immer gewartet wird.

Durch die Anwesenheit von sich vermehrenden Krebszellen wird dieses Gleichgewicht gestört. Die Krebszellen sondern Botenstoffe ab, die die Arbeit der Knochenzellen hemmen oder steigern.

Wenn der Knochenabbau überwiegt, entstehen sogenannte Osteolysen (Auflösen des Knochengewebes), Stellen an denen die Knochensubstanz stark vermindert oder ganz verschwunden ist. Die Folge sind eine Beeinträchtigung der Stabilität und damit die Gefahr von Knochenbrüchen.

Es kann auch die Produktion von Knochensubstanz überwiegen, wenn vor allem die Arbeit der knochenbildenden Zellen krankhaft gesteigert ist. Lösen die Krebszellen eine solche Reaktion im Knochen aus, spricht man von osteoblastischen Metastasen. Auch hier kann die Stabilität beeinträchtigt sein. Es wird zwar vermehrt Knochensubstanz gebildet, diese ist jedoch minderwertig und trägt nicht zum Aufbau eines stabilen, gesunden Knochens bei.

Knochenmetastasen entstehen bevorzugt in den gut durchbluteten Skelettabschnitten, die das blutbildende Knochenmark beherbergen. Dazu gehören Schädel, Wirbelkörper, Becken, Oberarme und Oberschenkel.

Beschwerden durch Knochenmetastasen

Schmerzen

Mehr als 75% aller Krebspatienten sind im Verlauf ihrer Erkrankung von Schmerzen betroffen, die durch den Tumor verursacht werden. Auch das Wachstum von Tochtergeschwülsten im Knochen verursacht häufig heftige Knochenschmerzen. Der Auslöser kann unterschiedlich sein, wobei der Schmerz meist aus einem Zusammenspiel mehrerer Faktoren entsteht: Zum einen führt das Wachstum der Metastase im Knochen zur Freisetzung schmerzauslösender Botenstoffe. Zum anderen geht die Verdrängung des Gewebes durch die Ausdehnung des Tumors mit einer Dehnung der äußerst schmerzempfindlichen Knochenhaut einher.

Bei Knochenmetastasen können zwei Schmerzarten unterschieden werden. Sie werden vom Betroffenen unterschiedlich wahrgenommen.

- Nozizeptive Schmerzen (Akutschmerzen)

Die nozizeptiven Schmerzen entstehen durch die Reizung der Knochenhaut. Auslöser der Reizung können die wachsenden Tumorzellen sein. Dieser Schmerz wird als dumpf oder stechend empfunden.

- Neuropathische Schmerzen

Sind weiterführende Nervenbahnen betroffen, entstehen neuropathische Schmerzen. Im Gegensatz zu den nozizeptiven Schmerzen ist dieser oft mit einem schießenden Schmerz, gefühlt als Brennen oder Kribbeln verbunden. Eine Kompression kann die Ursache sein.

Entstehungsort unterschieden werden. Sie werden vom Betroffenen unterschiedlich wahrgenommen.

Die nozizeptiven Schmerzen entstehen durch die Reizung von Schmerzrezeptoren, z. B. in der Knochenhaut. Auslöser der Reizung können die wachsenden Tumorzellen sein. Dieser Schmerz wird als gut lokalisierbar und vom Empfinden als dumpf oder stechend empfunden.

Die neuropathischen Schmerzen entstehen durch die Reizung von Nervenstrukturen durch die wachsenden Tumorzellen. Im Gegensatz zu den nozizeptiven Schmerzen ist dieser oft mit einem schießenden Schmerz, gefühlt als Brennen oder Kribbeln verbunden. Eine Kompression kann die Ursache sein.

Knochenbrüche

Befallene Knochen können schon durch geringe Traumata brechen. Besonders im Bereich der Wirbelsäule sind solche Knochenbrüche gefährlich, da sie zu Gefühlsstörungen als Folge auftreten können.

Die Knochen können schon durch geringe Traumata brechen. Besonders im Bereich der Wirbelsäule sind solche Knochenbrüche gefährlich, da sie zu Gefühlsstörungen als Folge auftreten können.

Beeinflussung des Kalziumspiegels

Bei besonders starkem Knochenabbau durch die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen (Hyperkalzämie) können unter anderem Verwirrheitszustände, Störungen des Verdauungstraktes, Erbrechen zur Folge haben.

Die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen führt zu einem erhöhten Kalziumspiegel im Blut. Ein vermehrt erhöhter Kalziumspiegel kann unter anderem Verwirrheitszustände, Störungen des Verdauungstraktes, Erbrechen zur Folge haben.

Beeinflussung der Blutbildung

Bei einer ausgedehnten Metastasierung ins Knochenmark können die Blutzellzahlen absinken können. Ein starkes Absinken der Blutzellzahlen kann Infektionen mit sich bringen, ein Absinken der roten Blutkörperchen führt zu Müdigkeit und Abgeschlagenheit.

Die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen führt zu einem erhöhten Kalziumspiegel im Blut. Ein vermehrt erhöhter Kalziumspiegel kann unter anderem Verwirrheitszustände, Störungen des Verdauungstraktes, Erbrechen zur Folge haben.

Nicht alle der genannten Beschwerden müssen auftreten, wenn ein Patient Knochenmetastasen hat, meist steht eines der aufgeführten Beschwerdebilder im Vordergrund, am häufigsten sind es die Schmerzen.

(Bis hierhin stammen die Informationen von CIS-bio, Berlin, Hersteller von Radiopharmaka z.B. Samarium-153)

Knochenszintigrafie

Eine Forschergruppe (Prof. Semjonow, Dr. Peters) der Uni in Münster untersuchte, ab welchem PSA-Grenzwert eine Knochenszintigrafie das Vorhandensein von Knochenmetastasen vorhersagen kann. Von 1006 untersuchten Patienten zeigten 90,4% einen negativen und nur 9,6% einen positiven Knochenszintigraphiebefund. 15 von 417 Patienten (3,6%) mit einer PSA-Konzentration unter 10 ng/ml wiesen Knochenmetastasen auf. G3 Karzinome zeichneten sich durch eine deutlich höhere ossäre Metastasierungstendenz aus als G1 und G2 Karzinome. (Gleiches Ergebnis Drs. Oesterling, Allhoff, Klatte...)

Die Wissenschaftler empfehlen die Durchführung einer Knochenszintigraphie bei Männern,

- unabhängig vom PSA-Wert bei Männern mit gesichertem Prostatakarzinom und Knochenschmerzen
- wenn der PSA-Wert 20 ng/ml übersteigt und
- unabhängig vom PSA-Wert bei allen Männern mit einem G3 Karzinom.

Labormesswerte im Serum und Urin (Drs. Christian Schmidt, Basel, Markus Seibel, Sydney, und Informationen aus dem Labor Tiller in München)

Der Knochenstoffwechsel bei Krebspatienten unterscheidet sich charakteristisch von dem bei Gesunden. Bei einer Knochenmetastasierung wird durch ein spezielles Enzym die spezifische Bildung größerer Kollagenmoleküle, wie das **ICTP**, durch eine gesteigerte Osteoklastenaktivität (Abbau) ausgelöst. Mit Hilfe wiederholter ICTP-Bestimmungen bei Männern mit Prostatakarzinom kann eine Progression der ossären Metastasierung festgestellt werden.

Benutzt man z. B. die Knochendichtemessung um eine antiresorptive Therapie zu monitoren, so dauert es in der Regel zwei Jahre bis man eine signifikante Veränderung detektiert. Mit dem Typ I Prokollagen Propeptid **PINP** erhält man eine ähnliche Information wesentlich früher. PINP ist bei einem metastasierendem Prostatakarzinom ein nützlicher Marker hinsichtlich der Entwicklung einer Knochenmetastasierung.

Die alkalische Phosphatase **AP** ist ein preiswerter Marker, eine Mischung aus Knochen- und Leber-Stoffwechselprodukten. Beim Prostatakarzinom ist ein Anstieg des AP-Wertes (auch innerhalb des Normbereichs!) ein Hinweis auf eine mögliche Skelett-Metastasierung (allerdings auch ein Hinweis auf Leberstoffwechselstörungen) und muß abgeklärt werden.

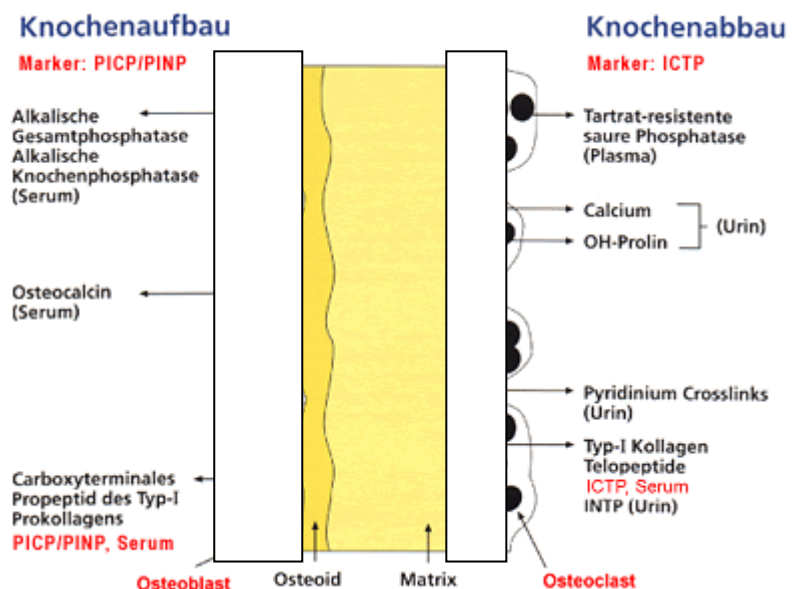
Bei 80 bis 95% aller Tumorpatienten mit manifesten Knochenmetastasen (Mamma-, Prostata- oder Lungenkarzinome) wird eine vermehrte Ausscheidung der Pyridinium-Crosslinks (PYD, DPD) beobachtet. Erhöhte PYD- beziehungsweise DPD-Konzentrationen sind Anhaltspunkte für eine allerdings schon stattgefundenene ossäre Metastasierung, d.h. erhöhte Urinwerte deuten einen Knochenabbau an.

Ein Verdacht auf Osteoporose geht einher mit einem Mangel an Vitamin D. Neueren Studien zufolge hat ein ausreichender Vitamin D-Spiegel weit mehr **positive Effekte** als allein die Senkung der Frakturrate in der Osteoporose-Prävention. Empfehlenswert die Überprüfung von 25-(OH)-Vitamin D im Serum.

Generell gilt es jedoch zu beachten, dass Messwerte, welche aus dem Serum (Blut) zu bestimmen sind, weitaus weniger anfällig für Veränderungen sind, als solche, die im Urin bestimmt werden

Kosten der Laboruntersuchungen (gem. IGEL, Grundlagen GOÄ und Labor Tiller, München, Stand 08/2008):

ICTP	27,98 Euro	PINP	27,98 Euro
AP	17,49 Euro	PYD/DPD	33,22 Euro
25-(OH)-Vitamin D	27,98 Euro	Calcium	27,98 Euro



Behandlung von Knochenmetastasen (Informationen zum Teil aus Novartis-Broschüren)

Die Behandlung der Knochenmetastasen richtet sich nach dem Ort der Knochenbefalls ab. Die effektive Behandlung der Knochenmetastasen. Zusätzlich gibt es verschiedene Therapieoptionen für Knochenmetastasen, die Schmerzen lindern und körperlichen Einschränkungen vorbeugen.

Bisphosphonate. Bisphosphonate hemmen die Knochenzerstörung und fördern die Knochenbildung, die durch Knochenmetastasen verursacht wird.

Die Strahlentherapie eignet sich für die Behandlung von Knochenmetastasen. Sie kann Schmerzen lindern und das Wachstum der Tumoren im Knochen zu verhindern. Die Bestrahlung führt zu einer raschen Schmerzlinderung, da sie die blutbildenden Zellen im Knochen zerstört. Das Infektionsrisiko erhöht, problematisch.

Die meisten Patienten mit Knochenmetastasen werden mit Chemo- oder Hormontherapie behandelt. Diese Medikamente erreichen über den Blutweg den Tumor als auch seine Metastasen. Sie zerstören die Tumorzellen, die sich häufig teilen und dazu gehören beispielsweise die Vorläufer der Immunzellen im Blut.



er Beschwerden und dem Ausmaß des Knochenbefalls. Der beste Behandlungsansatz für Knochenmetastasen besteht aus einer Reihe von speziellen Therapien. Die Behandlung besteht derzeit darin, die Schmerzen zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern.

Knochenzerstörung und Schmerzen zu lindern.

Die Bestrahlung wirkt nur an einigen wenigen Stellen im Knochen, um das Weiterwachsen zu verhindern. Die Bestrahlung führt auch gleichzeitig zu einer Schädigung der blutbildenden Zellen im Knochen, was die Immunabwehr schwächt. Das Infektionsrisiko ist folglich notwendig sein sollte.

Die Chemo- oder Hormontherapie zerstört die Tumorzellen, sondern auf alle Zellen, die sich häufig teilen und dazu gehören beispielsweise die Vorläufer der Immunzellen im Blut.

Erfahrungen und Überlegungen von Experten und Betroffenen:

Dr. Scholz, USA: „Es ist bekannt, dass das Prostata-Karzinom häufiger als andere Karzinome in das Knochensystem metastasiert. Wenn der Prostatakrebs den Knochen erreicht, scheint er aggressiver zu werden.“

Dr. Scholz, USA: „Auf das Knochensystem gerichtete Therapien sind z. B. „radioaktives Calcium“, neue Wachstumshemmer (Atrasentan) und Bisphosphonate z. B. Zometa und Aredia. „Radioaktives Calcium“ kann z. B. in Form von Strontium mit Adriamycin oder als Samarium-153 mit Taxotere kombiniert werden.“ Prof. Reichle, Regensburg: „Die Radionuklid-Therapie ist in der Regel eine knochenmark-toxische Therapie.“ Dr. Eichhorn, Bad Reichenhall: „Die Heilung von Knochenmetastasen durch Bestrahlung ist leider eine Illusion. Eine großflächige Bestrahlung zerstört das Knochenmark und damit das blutbildende System. Dadurch können Komplikationen einer Chemotherapie schwerer und häufiger werden. Mit einem länger anhaltenden PSA - Abfall ist nicht zu rechnen“

Dr. Scholz: „Durch die Gabe eines Bisphosphonates wie Zometa können skelettbezogene Ereignisse reduziert werden. Dabei geht es vorwiegend um Frakturen, insbesondere Oberschenkelbrüche.“ Prof. Reichle, Regensburg: „Die Bisphosphonate sind eine wichtige Therapieoption bei Skelettmetastasierungen, sie werden jedoch beim hormonrefraktären Prostatakarzinom überbewertet.“ Prof. Seegenschmidt, Essen: „Gegenüber Zometa ist Bondronat effektiver, weil es schon bei niedriger Dosierung hochwirksam ist und es ist in Bezug auf die Nieren nicht toxisch und es lindert über einen längeren Zeitraum Schmerzen bei Knochenmetastasen“.

Wolfhard D. Frost (erhielt bisher 26 Zometainfusionen): 4mg Zometainfusion in 250 ml und schön langsam in 50 – 60 Minuten; lindert die häufig beobachteten grippeähnlichen Nebenwirkungen; vorher einen halben Liter Mineralwasser trinken; Nierenfunktion regelmäßig überwachen, Kreatinin-Clearance + Serum-Kreatinin

Dr. Scholz, USA: „Entscheidend wichtig ist es, frühzeitig eine verminderte Knochendichte (Osteoporose oder Osteopenie) zu erkennen. In mehreren Studien wurde deutlich, dass die Dexamethone dem quantitativen CT unterlegen ist. Ein sensibler Marker für den Knochenstoffwechsel ist Pylilinks D. Erhöhte Urinwerte deuten einen Knochenabbau an. Zum Ausgleich sind Calciumcitrat 500 mg und andere Mineralien wie Magnesium, Bor und Fluorid sinnvoll, außerdem hat sich Vitamin 10D (Rocaltrol mit einer Dosierung von 0,5 µg/Tag) in mehreren Studien als effektiv gegen Prostatakrebs erwiesen und ist bei der Osteoporoseprophylaxe und -therapie ähnlich potent wie Fosamax.“

Allgemein wird angemerkt: Als wirksam haben sich eine angepasste Ernährung, regelmäßige Bewegung, moderater Sport und Gymnastik erwiesen. (u.a. Frau Dr. Hübner, Kassel)

PSA Selbsthilfegruppe Prostatakrebs in Bielefeld - Wolfhard D. Frost im September 2008

Wichtige Ergänzung:

Es gibt eben doch Marker, die einen Zusammenhang mit dem Wachstum von Knochenmetastasen erkennen lassen (ganz im Gegensatz zu den Verlautbarungen vieler unserer Urologen!)

Die Marker nTx, ICPT und PINP waren bei den Überlebenden einer Zoledronatstudie deutlich niedriger als bei den während der Studie Verstorbenen. (März 2011)

Prospektive Untersuchung von Serum-Knochenmarkern zur frühzeitigen Erkennung von Knochenmetastasen (Urologenkongress 2008 in Stuttgart)

Hölzer W., Feyerabend S., Effert P., Luboldt H.-J., Witt J5, Bohnenkamp A6, Feil G., Albrecht M., Schmidt K., Stenzl A. Universitätsklinikum Tübingen, Urologie, Tübingen, Germany,

Für eine kosteneffiziente und strahlenarme Diagnostik und Verlaufskontrolle ossärer Metastasen wurde die Sensitivität und Spezifität der Marker PINP und ICTP und ihre Aussagekraft überprüft. Bei guter Spezifität und Sensitivität kann die Skelettszintigraphie durch ICTP und PINP ergänzt bzw. ersetzt und eine Knochenbeteiligung kosteneffizient sowie strahlenneutral diagnostiziert werden.

Prostatacarcinom Früherkennung von Knochenmetastasen Studie von Prof. Stenzel Uniklinik Tübingen

Bestimmung der Knochenmarker als Diagnosehilfsmittel zur Früherkennung von Knochenmetastasen bei Patienten mit hohem Risikoprofil eines Prostatacarcinoms (Firma Novartis)

Einschluss:

- Steigender PSA – Wert unter Hormontherapie:

PSA Kriterien:

- Intervall nach Chemo- oder Radiotherapie > 8 Wochen
- ECOG = 2

1.nach RPX: jeder PSA – Anstieg
2.ohne RPX: drei PSA-Bestimmungen im monatlichen Abstand mit jeweils PSA-Anstieg von > 20 %

Ausschluss:

- stattgefundenen Bisphosphonattherapie
- Creatinin > 3 mg/dl
- M. Paget, Hyperparathyreodismus

Die Patienten werden zweimonatlich zwei Jahre lang klinisch bezüglich des Auftretens von osteogenen Metastasen überwacht und die Knochenmarker PINP und ICTP bei jeder Visite bestimmt. Bei Anstieg der Marker oder bei anamnestisch Vorliegen von skeletal related events wird die ossäre Situation durch eine Skelettszintigraphie abgeklärt. Ossäre Läsionen werden im Rahmen des Studienprotokolls über drei Monate mit Zometa® behandelt.

Die Zometaapplikation erfolgt alle drei Monate für einen Zeitraum von 48 Monaten.

Bei Patienten mit Mamma- oder Prostatakarzinom konnte gezeigt werden, dass die Serumkonzentrationen der *carboxy-beziehungsweise aminoterminalen Propeptide des Typ I Prokollagens (PICP, PINP)* erhöht sind und dass ein verminderter PICP/PINP-Quotient ein aggressiveres Tumorverhalten mit höherer Metastasierungsrate widerspiegelt
Update ONKOLOGIE 5/2006-37

...aus einer Dissertation Charite Berlin 2009, leider habe ich nur den für mich wichtigen Absatz (hier Nr.3) notiert, nicht jedoch den Verfasser - sorry):

Die Pyrilinks-D-Spiegel sind bei Karzinompatienten z.B. Prostatakarzinom mit einer Knochenmetastasierung deutlich erhöht.

Der empfohlene Marker bei Knochenmetastasen und multiplem Myelomen ist die Bestimmung von Pyridinolen/Desoxyypyridinolen (DPD, Crosslinks) im Urin.

Anzumerken ist, dass unter einer Vitamin D-Medikation ein Anstieg des Osteocalcins zu erwarten ist, während die Knochen-AP bzw. Ostase einen Abfall zeigt.

Telopeptides des Typ I Kollagens (CTX) ist somit ein gut untersuchter und spezifischer biochemischer Marker und die Methode der ersten Wahl zur Bestimmung der Knochenresorptionsaktivität.

Material: 2 ml Serum (weiße Monovette)

Referenzbereich:

Männer:

2,1 - 5,0 µg/l

Medizinische Laboratorien Westmecklenburg, Schwerin & Wismar

<http://www.medlabor-wm.de> Powered by Joomla! Generiert: 11 May, 2009, 06:15

unbekannte Autoren, vermutlich (mir erinnerlich) Studie Uni-Frankfurt 2008
Untersuchung der pathologischen Knochenresorption beim Multiplen Myelom

Neue Untersuchungen legen nahe, daß ICTP Bestimmungen relativ unempfindlich gegenüber Schwankungen des normalen Knochenstoffwechsels sind, so dass der Parameter bevorzugt zur Untersuchung der pathologischen Knochenresorption z. B. beim Multiplen Myelom oder Knochemetastasen eingesetzt werden kann. ICTP-Erhöhungen sind bei osteolytischen sowie kombinierten osteoblastisch und -lytischen Knochenmetastasen beschrieben.

Mögliche Indikationen:

Verdacht auf vermehrten Knochenabbau bei

- Knochenmetastasen z. B. bei Prostata-, Mamma- oder Lungen- Karzinomen
- rheumatischen Erkrankungen
- multiplem Myelom
- weniger als andere Knochenabbaumarker: Osteoporose, Immobilisation

Einsatz vor allem als Marker zur Verlaufskontrolle und Therapieüberwachung in Kombination mit Knochenszintigraphie oder MRT.

Zusammengefasst zeigt der PINP-Test eine sehr gute Reproduzierbarkeit und Stabilität. Die PINP-Werte können Patienten mit Knochenbefall von denen ohne Knochenbefall unterscheiden, sie spiegeln das Ausmaß an Knochenmetastasen wieder. Osteocalcin und β -CTX erscheinen in unserer Untersuchung deutlich weniger geeignet, um Knochenmetastasen zu beurteilen. Der Tumormarker CA 15-3 ist besser geeignet, das Ansprechen auf die Therapie zu kontrollieren

Probenmaterial:

□□ca 1 ml Serum (Blutabnahme am besten morgens wegen der deutlichen zirkadianen Rhythmik mit nächtlichem Konzentrationsmaximum)

Bielefeld März 2011 Wolfghard D. Frost