Inhaltsverzeichnis

I Pathophysiologie von Knochenmetastasen solider Tumoren

1 **Interaktion von disseminierten Tumorzellen mit Stamm- und Immunzellen im prämetastatischen Knochenmarkmilieu** ... 3
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

2 **Interaktion von Tumorzellen und Knochen bei osteolytischen/osteosklerotischen Metastasen, *Circulus vitiosus* der Knochenmetastasierung** ... 13
Tilman D. Rachner und Lorenz C. Hofbauer

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 *Parathormon-related protein* (PTHrP) ... 17
2.4.2 *Transforming growth factor*-β (TGF-β) ... 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
Inaam A. Nakchbandi

3.1 Einführung ... 24
3.2 Die Matrix unterstützt die Tumorzelleinnistung ... 24
3.3 Die Matrix unterstützt das Tumorwachstum ... 25

Bibliografische Informationen
http://d-nb.info/1051865808

digitalisiert durch DEUTSCHE NATIONAL BIBLIOTHEK

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
Tobias Bäuerle
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 *Single-Photon Emission Computed Tomography* ... 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
Klaus Jung und Michael Lein
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
Franz Jakob und Regina Ebert
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
Irenaeus Anton Adamietz
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
Jörg Kotzerke und Claudia Brogsitter
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 *European Association of Nuclear Medicine* 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
Maximilian Rudert und Boris Michael Holzapfel
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
Sebastian Hoefert und Siegmar Reinert
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 **Riskofaktoren einer Kieferosteonekrose** ... 122
10.5 **Prophylaxe der Kieferosteonekrose** ... 123
10.6 **Therapie der Kieferosteonekrose** ... 124
Literatur ... 125

11 **Nebenwirkungen der antiresorptiven Therapie** ... 127
Ingo J. Diel
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
Matthias Kalder und Peyman Hadji
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
Tanja Fehm, Erich Solomayer
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
Tilman Todenhöfer und Arnulf Stenzl
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
Hartmut Goldschmidt, Dirk Hose und Jens Hillengaß
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
Barbara Schlisio und Andreas Kopf
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 Opioide ... 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