



DFP-Literatur

Knochenmetastasen behandeln

Das Management von Knochenmetastasen umfasst eine sinnvolle Diagnostik, die dem jeweiligen Stadium der Metastasierung und der klinischen Fragestellung angepasst sein muss. Therapeutisch stehen unterschiedliche Substanzen zur Verfügung, wobei allen gemeinsam ist, dass es zu einer Reduktion und zeitlichen Verzögerung von skelettbezogenen Ereignissen kommt.

Von Univ.-Prof. Dr. Karl Pummer

Metastasenzellen

Foto: iStock/Drimefilm

Knochenmetastasen treten bei Patienten mit fortgeschrittenen urologischen Karzinomen häufig auf und finden sich vornehmlich beim Prostatakarzinom, wo sie bei bis zu 90 Prozent aller Patienten, die an einem Prostatakarzinom versterben, nachgewiesen werden können. Obwohl diese Knochenmetastasen überwiegend osteoblastischer Natur sind, ist die Aktivierung von Osteoklasten für ihre Entwicklung und Progression essenziell. Darüber hinaus führt die für metastasierte Stadien notwendige Standardtherapie – nämlich die kontinuierliche Androgenentzugstherapie (Androgendeprivation, ADT) – zu einer zusätzlichen Reduktion der Knochenmasse (Osteoporose), die deutlich über der von postmenopausalen Frauen liegt. Die Kombination aus Knochenmetastasen und Osteoporose kann zu einer Vielzahl von Komplikationen wie pathologische und/oder osteoporotische Frakturen, Rückenmarkskompression und natürlich Schmerzen führen, die mit einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität, einem erhöhten Mortalitätsrisiko für die betroffenen Patienten und ebenso mit beträchtlichen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden sind. Beispielsweise führt das Auftreten einer Schenkelhalsfraktur bei rund 20 Prozent der Patienten mit Prostatakarzinom innerhalb eines Jahres zur Einweisung in eine Pflegeeinrichtung, und die Mortalität innerhalb eines Jahres wird – nicht zuletzt aufgrund häufiger kardio-pulmonaler Begleiterkrankungen – auf über 30 Prozent geschätzt. Davon ausgehend verdoppeln sich einer holländischen Studie zufolge die Jahrestherapiekosten eines Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom, sobald ein skelettbezogenes Ereignis (SRE; skeletal related event) eintritt. Somit wird klar, dass der Behandlung von Knochenmetastasen und der Vermeidung oder wenigstens Verzögerung von SREs besondere Bedeutung zukommt.

Pathophysiologie

Der Metastasierungsprozess verläuft nach einem bestimmten Muster und begründet sich im Bedarf des wachsenden Tumors an Sauerstoff und Nährstoffen. Um die Therapieoptionen optimal auszuschöpfen, aber auch um den Einsatz der diagnostischen Möglichkeiten sinnvoll nutzen zu können, lohnt sich ein kurzer Blick auf die Pathogenese der Knochenmetastasierung, die seit mehr als 100 Jahren intensiv beforscht wird. Schon 1889 propagierte Paget die Hypothese, dass „soil factors“ das Wachstum bestimmter Tumorzellen in einer organspezifischen Art bestimmen und begünstigen. Auch Schmorl (1908) vermutete Faktoren, die das Wachstum der Tumorzellen fördern. Von Recklinghausen (1891) sah in der Strömungsverlangsamung in den Knochenmarkssinus, die keine eigene Basalmembran besitzen, die es zu überwinden gilt, und der daraus resultierenden Möglichkeit, dass Tumorzellen an Endothelien haften bleiben, den entscheidenden Mechanismus.

Erst gegen Ende der 1980er Jahre konnten mehrere Arbeitsgruppen zeigen, dass das Wachstum der Tumorzellen durch zelluläre Kontakte zum Wirtsorgan reguliert wird. Die Knochenmatrix enthält Wachstumsfaktoren, die durch Osteoklasten freigesetzt werden und die Zellproliferation von Knochen und Knochenmark steuern, wovon bestimmte Tumorzellen profitieren können, indem sie eine Reihe von osteotropen Faktoren selber bilden oder deren Bildung in anderen Zellen anregen. Dadurch wirken sie auf den Knochenstoffwechsel ein, aktivieren besonders in der Frühphase Osteoklasten und steigern die Freisetzung von Matrixfaktoren. Durch die Integration der Karzinomzellen

in das Knochenmark, das sie stimulieren, kommt es somit zu einer folgenschweren Wechselwirkung, in deren Gefolge die Tumorzellen verstärkt wachsen.

Die ossäre Metastasierung beginnt somit immer als Knochenmarkmetastasierung durch zirkulierende Tumorzellen (CTC), die ins Knochenmark gelangen und dort an Endothelien binden, was dadurch begünstigt wird, dass Tumorzellen und hämatopoetische Zellen ähnliche Adhäsionsmoleküle (z.B. CXCR4) exprimieren. Strukturelle (und in der Bildgebung erkennbare) Knochenumbauprozesse geschehen erst später. Somit wird klar, dass eine möglichst frühzeitige, pharmakologische Hemmung der Osteoklastenaktivität ein zentrales Anliegen der Behandlung ist.

Nur weniger als zehn Prozent aller im Knochenmark wachsenden Metastasen sind osteoneutral. Grundsätzlich gehen Metastasen im Knochenmark früher oder später mit Veränderungen am Knochen selbst einher, wobei das Erscheinungsbild für die jeweilige Tumorentität zwar typisch erscheint, aber bestenfalls eine lockere Bindung an den Primärtumor zeigt. Formal wird zwischen osteolytischen, osteoblastischen oder gemischten Metastasen, zahlenmäßig zwischen solitären, multiplen oder diffusen Metastasen unterschieden. Neuerdings wurde auch der Begriff des oligometastatischen Stadiums geprägt, weil es Überlegungen gibt, die diesem Stadium möglicherweise eine Sonderstellung bei der Therapieplanung speziell in Hinblick auf eine lokale Therapie des Primärtumors einräumen.

Neben der zentralen Rolle der Osteoklasten wurden beim Prostatakarzinom auch osteoblastenaktivierende Faktoren nachgewiesen, weshalb es wahrscheinlich überwiegend osteoblastische Metastasen hervorruft, wenngleich auch osteolytische oder gemischte vorkommen können. Im Gegensatz dazu sind Metastasen beim Nierenzellkarzinom meist osteolytisch und vielfach solitär, beim Mammakarzinom eher gemischt und häufig diffus.

In jedem Fall führt der Metastasen-bedingte Knochenumbau bei der Mehrzahl der Patienten zu Knochenschmerzen sowie zur Instabilität bis hin zu pathologischen Frakturen. Darüber hinaus kann es durch die unkontrollierte Freisetzung von Kalzium aus dem zerstörten Knochen, oft gepaart mit einer humoral induzierten Störung der renalen Kalziumausscheidung, in bis zu 30 Prozent zu einer Hyperkalzämie kommen.

Diagnostik

Während früher die Diagnose von Knochenmetastasen ausschließlich auf dem Übersichtsröntgen beruhte, das erst bei ausgedehnter Metastasierung strukturelle Veränderungen des Knochens erkennen ließ, konkurrieren heute mehrere Methoden, die sich durch unterschiedliche Prinzipien, aber auch unterschiedliche Vor- und Nachteile auszeichnen. Zu diesen zählen neben dem konventionellen Röntgen die Skelettszintigrafie, die Computertomografie (CT), die Magnetresonanztomografie (MRT) sowie die Positronenemissionstomografie (PET).

Das jeweilige Prinzip der Methode muss dem Stadium der Metastasierung angepasst sein. Das konventionelle Röntgen zeigt lediglich die Summe von Knochenresorption und Osteogenese. Dasselbe gilt auch für das CT, allerdings mit einer höheren Auflösung. Das Skelettszintigramm mit Tc^{99m} zeigt keine Metastasen oder strukturelle Veränderungen, sondern eine metabolische Reaktion des Knochens auf eine Metastase, weshalb es unter bestimmten Bedingungen trotz Metastasierung negativ bleiben kann. Beim MRT ...

... zeigt der Signalverlust in der T1-gewichteten Sequenz, dass Fett im Knochenmark als Folge der Metastasierung ersetzt wurde. Beim PET kommt es zur Fixation des Tracers (üblicherweise ¹⁸F oder ¹¹C) in der Metastase, noch bevor strukturelle Knochenveränderungen existieren, weshalb PET im Vergleich zur Szintigrafie auch früher positiv werden kann. So wurden beispielsweise in einer Studie (Paulson et al., 2012) von 210 Patienten mit negativem Szintigramm in neun Prozent der Fälle Metastasen diagnostiziert; in der Rezidivdiagnostik unter Verwendung von ¹¹C waren es sogar 15 Prozent mehr (Fuccio et al., 2012).

Die Wahl der Therapie hängt vom Zeitpunkt der Diagnose und der klinischen Symptomatik sowie von der zu erwartenden Überlebenszeit ab.

Anhand der beschriebenen Mechanismen wird klar, dass allein die Wahl der diagnostischen Methode Einfluss auf das Ergebnis hat und zu falsch negativen Ergebnissen führen kann. Leider werden bildgebende Verfahren oft auf Basis persönlicher Neigungen oder dem Glauben gewählt, dass neu auch zwangsläufig besser sein müsse. Grundsätzlich werden diagnostische Tests anhand ihrer Genauigkeit beurteilt, wobei Sensitivität und Spezifität und die daraus resultierende diagnostische Akkuranz im Vordergrund stehen. Einer rezenten Metaanalyse aus 2014 zufolge liegt diese zwischen 90 Prozent (Skelettszintigramm) und 99 Prozent (MRT) und ist somit für alle Methoden relativ gut. Darüber hinaus müssen aus praktischer Sicht aber noch weitere Kriterien erfüllt sein, um letztlich die geeignete Wahl der Methode treffen zu können. Diese fünf Kriterien sind:

- gute Sensitivität,
- hohe Spezifität,
- möglichst flächendeckende Verfügbarkeit,
- vernünftige Kosteneffektivität,
- Quantifizierbarkeit des Ergebnisses.

Vergleicht man die einzelnen Methoden hinsichtlich einer optimalen Erfüllung dieser Kriterien (siehe Tab. 1), wird schnell klar, dass es für die Praxis nicht die optimale Untersuchung gibt, sondern sich Vor- und Nachteile mehr oder weniger die Waage halten und deshalb genau überlegt werden muss, welche Fragestellung in der jeweiligen klinischen Situation eigentlich im Vordergrund steht. Steht die diagnostische Genauigkeit im Vordergrund, ist das Ganzkörper-MRT sicherlich optimal, zumal es auch zusätzliche Informationen über pathologische Verände-

Vor- und Nachteile der Diagnosemethoden bei Knochenmetastasen

| Parameter | Methode | | |
|---------------------|---------|------|--------------|
| | MRT | PET | Szintigrafie |
| Sensitivität | ja | ja | nein |
| Spezifität | ja | ja | nein |
| Verfügbarkeit | nein | nein | ja |
| Kosteneffektivität | nein | nein | ja |
| Quantifizierbarkeit | ja | ja | ja |

rungen der Weichteile erlaubt. Da diese Untersuchung aber am zeitintensivsten ist, was sich wiederum negativ auf die Kosteneffektivität auswirkt, könnte eine Beschränkung auf das Achsen skelett erwogen werden, zumal die überwiegende Mehrzahl der Metastasen sich dort findet. Steht eine grobe Orientierung bei gleichzeitiger Kosteneffektivität im Vordergrund, dann wäre das Skelettszintigramm nach wie vor die beste Option. Die Diagnose einer alleinigen Knochenmarkinfiltration durch eine Beckenkamm-biopsie ist theoretisch zwar möglich, allerdings invasiv und bei früher Metastasierung selten erfolgreich, weil Dichte und Größe der Metastasen so gering sind, dass positive Befunde meist erst dann erzielt werden, wenn neuere bildgebende Verfahren ebenfalls positiv werden.

Therapiestrategien

Zur Behandlung von Knochenmetastasen stehen heute Bisphosphonate, der RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab sowie das Radionuklid Radium-223 zur Verfügung. Die Wahl der Therapie hängt ganz wesentlich vom Zeitpunkt der Diagnose und der klinischen Symptomatik sowie auch von der zu erwartenden Überlebenszeit des Patienten ab und verfolgt mehrere Ziele gleichzeitig. Das antiosteolytische Ziel ist, bei symptomatischen Patienten Schmerzen rasch und anhaltend zu lindern sowie die Progredienz von frakturgefährdeten Metastasen zu hemmen. Das osteoprotektive Ziel ist ein Erhalt noch nicht zerstörter Skelettabschnitte und eine damit verbundene Vermeidung oder zumindest Verzögerung von SREs, während das rein präventive Ziel überhaupt das Entstehen von Metastasen in der Frühphase zu verhindern sucht. Alle diese Ziele sind bei zeitgerechtem Einsatz der heute verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten auch mehr oder weniger gut erreichbar.

Bisphosphonate. Diese werden von Osteoklasten aufgenommen und hemmen die Aktivität von Enzymen, die Pyrophosphate verstoffwechseln. Unterschieden werden stickstoffhaltige und nicht stickstoffhaltige Substanzen, wobei Erstere durch ihre enzymhemmende Wirkung die Bildung von Zellmembranbestandteilen behindern und Letztere durch ihre Umwandlung in toxische ATP-Analoga zum Absterben der Osteoklasten führen. Diese gezielte Hemmung der Osteoklasten erlaubt ihren Einsatz sowohl bei der Behandlung der Osteoporose als auch von Knochenmetastasen. Die Applikation erfolgt oral oder intravenös, und die relative biologische Potenz bezogen auf Etidronat ist sehr unterschiedlich (siehe Tab. 2).

Obwohl die Therapie mit Pamidronat bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom zu einer Reduktion von Knochenresorptionsmarkern im Harn führte, kam es zu keiner Reduktion von Schmerzen oder SREs. Dem stehen Ergebnisse einer Phase-III-Studie gegenüber, wo eine adjuvante Therapie mit Clodronat beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom zu einer signifikanten Lebensverlängerung (HR 0,77) führte.

Von den verfügbaren Bisphosphonaten wird beim Prostatakarzinom das stickstoffhaltige Zoledronat am häufigsten verwendet und ist in dieser Indikation auch zugelassen. Die Dosierung beträgt üblicherweise 4mg alle vier Wochen. Seine Zulassung basiert auf einer Placebo-kontrollierten Studie mit 643 kastrationsresistenten Patienten, die eine signifikante Reduktion von SREs (33,2 vs. 44,2 Prozent) sowie eine signifikante Verlängerung der Zeit bis

Bisphosphonate: Applikation und biologische Potenz

Tab. 2

| Substanz | Applikation | relative biologische Potenz (bezogen auf Etidronat = 1) |
|------------|-------------|---|
| Clodronat | oral | 10 |
| Tiludronat | oral | 10 |
| Pamidronat | intravenös | 100 |
| Alendronat | oral | 1.000 |
| Risedronat | oral | 5.000 |
| Ibandronat | intravenös | 10.000 |
| Zoledronat | intravenös | 20.000 |

zum ersten SRE (488 vs. 321 Tage) zeigte. Da diese Patienten bereits vor Studienbeginn über einen längeren Zeitraum eine ADT mit daraus resultierender Verminderung der Knochendichte hatten, bleibt offen, ob der Erfolg einem direkten Effekt auf die Knochenmetastasen oder einem antiosteoporotischen Effekt geschuldet ist. Eine rezente retrospektive Analyse (Henk et al., 2012) von 4.976 Prostatakarzinompatienten zeigte ebenfalls eine signifikant geringere Frakturrate und auch einen Überlebensvorteil nach zwei Jahren für Patienten, die Zoledronat erhalten hatten, allerdings verbietet das Studiendesign diesbezügliche konkrete Schlussfolgerungen. Der Frage, ob Zoledronat bei Hochrisikopatienten die Entstehung von Metastasen verhindern könne, wurde in der ZEUS-Studie mit insgesamt 1.393 Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom nachgegangen. Allerdings war das Ergebnis dieser Studie negativ, sodass der Einsatz von Zoledronat in dieser Indikation nicht empfohlen werden kann. Generell sind Bisphosphonate gut verträglich. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählt die Akute-Phase-Reaktion mit subfebrilen Temperaturen, Abgeschlagenheit und Muskelschmerzen, die aber ausschließlich bei intravenös verabreichten stickstoffhaltigen Präparaten auftritt, während oral verabreichte Bisphosphonate zu gastrointestinalen Störungen führen können. Ebenfalls wurden Hypokalzämien beobachtet, und bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich. Die schwerwiegendste Komplikation ist die Kieferosteonekrose, deren Ursache nicht völlig geklärt ist und deren Häufigkeit zwischen einem Prozent und acht Prozent beträgt. Da sie extrem schwierig zu behandeln ist, wird eine prophylaktische Sanierung der Zähne bzw. potenzieller Entzündungsherde empfohlen.

Denosumab. Bei der tumorinduzierten Osteolyse kommt dem receptor activator of NF- κ -B-Ligand (RANK-Ligand oder RANKL), der von Osteoblasten und Tumorzellen gebildet wird, eine zentrale Rolle zu. Seine Bindung an den RANK-Rezeptor führt zur Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten, was sowohl für die Osteoporose als auch die ossäre Metastasierung wichtig ist. Denosumab bindet den RANKL und unterbricht diesen Kreislauf. Nachdem in placebokontrollierten Studien die Effektivität von Denosumab in Hinblick auf das Auftreten von SREs gezeigt worden war, wurde auch eine direkte Vergleichsstudie zu Zoledronat durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass sowohl die Zeit bis zum ersten SRE durch Denosumab signifikant verlängert wird (20,7 vs. 17,1 Monate) als auch

weitere SREs signifikant später auftreten. Diese Ergebnisse führten ebenfalls zur Zulassung von Denosumab zur Prävention skelettbezogener Ereignisse. Allerdings bestand kein Unterschied in der Zeit bis zur Tumorprogression oder im Gesamtüberleben.

Auch Denosumab wird grundsätzlich gut vertragen. Akute-Phase-Reaktionen wurden nicht beobachtet, und eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion scheint nicht notwendig. Allerdings wurde eine erhöhte Rate an Hypokalzämien und Infektionen beobachtet, was in der zentralen Rolle des RANKL-Pathways bei der Differenzierung von T-Zellen begründet sein mag. Ob sich daraus auch ein erhöhtes Risiko für Zweittumore ergibt, ist bis dato ungeklärt. Bemerkenswert ist jedenfalls die den Bisphosphonaten ähnliche hohe Inzidenz von Kieferosteonekrosen, weil für diese Nebenwirkung ursprünglich ein Klasseneffekt angenommen wurde.

Radionuklide werden seit Langem zur Behandlung von Knochenmetastasen eingesetzt. Grundsätzlich wird zwischen β - und α -Strahlen-emittierenden Substanzen unterschieden. β -Strahler wie Strontium (Sr89) oder Samarium (Sa153) verteilen eine relativ niedrige Energie über mehrere Millimeter Gewebe. Deshalb zeichnen sie sich zwar durch eine gute Schmerzkontrolle aus, sind durch ihre myelosuppressive Nebenwirkung aber dosislimitiert. Ihr Einsatz erfolgte vornehmlich bei Patienten mit weit fortgeschrittenem Karzinomleiden und diffusen, schwer beherrschbaren Schmerzzuständen.

Neuerdings steht mit Radium-223-dichlorid auch ein α -Strahler zur Verfügung, der eine hohe Energie über eine sehr kurze Distanz (<100 μ m Gewebe, was dem Durchmesser von nur zwei bis zehn Zellen entspricht) verteilt und zu Doppelstrangbrüchen in der Tumorzell-DNA führt. Dazu kommt, dass es als Kalziummimetikum (die Position von Radium im Periodensystem liegt in derselben Spalte) in das Hydroxylapatitgitter des Knochens eingebaut wird. In einer Studie mit 922 Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die 6x 50kBq/kg Körpergewicht in vierwöchentlichen Abständen erhielten, konnte erstmals für eine Radionuklidtherapie ein signifikanter Überlebensvorteil (HR 0,70) bei insgesamt guter Verträglichkeit nachgewiesen werden. Dieser Überlebensvorteil war unabhängig von einer zusätzlichen Therapie mit Bisphosphonaten, unabhängig vom Gebrauch von Schmerzmitteln und unabhängig davon, ob die Patienten bereits eine Chemotherapie erhalten hatten oder nicht. Der Vorteil war am größten für Patienten mit mehr als sechs Metastasen; Patienten mit weniger Metastasen profitierten nicht. Darüber hinaus kam es auch zu einer signifikanten Reduktion schwerer SREs. Auch Radium-223 ist mittlerweile beim mCRPC zugelassen.

Zusammenfassung

Das Management von Knochenmetastasen umfasst eine sinnvolle Diagnostik, dem jeweiligen Stadium der Metastasierung und der klinischen Fragestellung angepasst. Therapeutisch stehen unterschiedliche Substanzen zur Verfügung. Allen ist gemeinsam, dass es zu einer Reduktion und zeitlichen Verzögerung von SREs kommt. Ihre Auswirkungen auf das Metastasen-freie und Gesamtüberleben sind unterschiedlich und hängen auch davon ab, ob sie beim hormonsensitiven oder beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom zum Einsatz kommen.



Univ.-Prof. Dr. Karl Pummer
Universitätsklinik für Urologie, Graz

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:
Urologische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien

Lecture Board:
Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Christoph Klingler, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Horninger, Univ.-Prof. Dr. Gero Kramer