

Knochenmetastasen

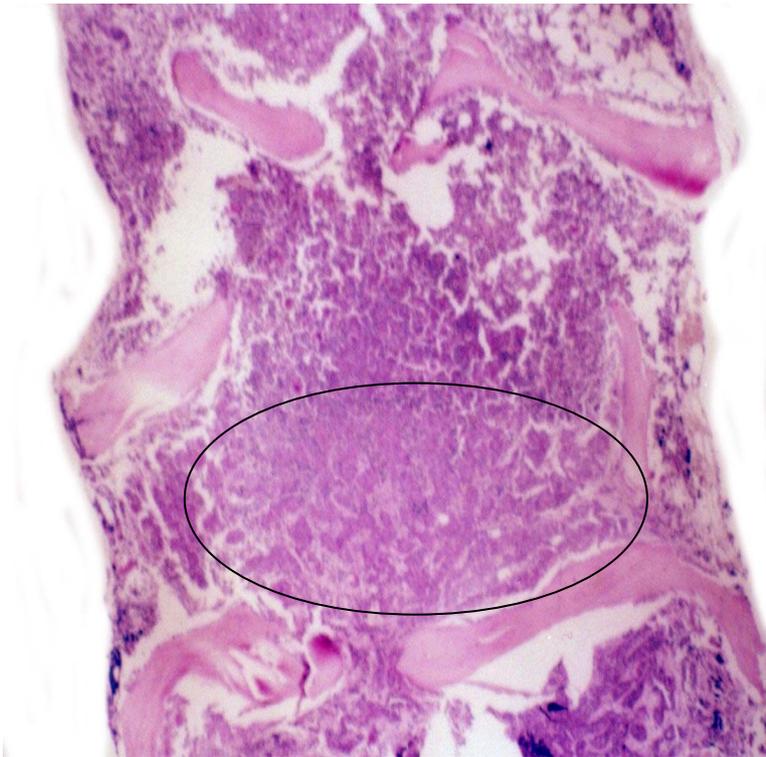
Bestimmte Tumoren metastasieren regelmäßig in den Knochen. Dazu gehören Mamma-, Prostata-, Bronchial- und Schilddrüsenkarzinom. Offensichtlich gibt es im Knochen Faktoren, die eine Ansiedlung von metastasierenden Zellen begünstigen. Der von Osteoblasten freigesetzte RANK-Ligand findet auf den Karzinomzellen von Mamma und Prostata einen RANK-Rezeptor und stimuliert die Krebszellen zu Wachstum und Vermehrung. Gleichfalls begünstigend ist, dass die Krebszellen des Mammakarzinoms und Prostatakarzinoms Proteine wie Osteocalcin und Osteonectin sezernieren und so Eigenschaften von Knochenzellen vortäuschen. Einmal etabliert, können Knochenmetastasen osteolytisch oder osteoplastisch wirken. Dies hängt davon ab, ob die von den Metastasezellen sezernierten Faktoren Osteoklasten oder Osteoblasten stärker aktivieren. Prostatakarzinome exprimieren häufig Endothelin-1, das Osteoblasten stimuliert und die Knochenresorption hemmt, sodass osteoplastische Metastasen entstehen. Mammakarzinome wirken häufig osteolytisch. Sie können PTHrP (*parathyroid-hormone-related protein*) sezernieren. PTHrP bindet an den PTH-Rezeptor und führt auf diese Weise zu einem Knochenabbau. Systemisch kann das zur gefährlichen Tumorhyperkalzämie führen und lokal zu einer Osteolyse, die Platz schafft für die Ausbreitung der Metastase. Da im Knochen beträchtliche Konzentrationen an Wachstumsfaktoren wie IGF-I und TGF β eingemauert sind, entsteht so ein *circulus vitiosus*: die Metastasezellen fördern den Knochenabbau, und der Knochenabbau fördert das Metastasewachstum.

Eine andere, sich negativ auswirkende Rezeptor-Ligand Beziehung zwischen Osteoblast und Mammakarzinomzelle, ist die zwischen dem Tumorzellrezeptor CXCR4 und dem vom Osteoblasten synthetisierten SDF-1 Ligand. CXC-Chemokin-Rezeptor4 und stroma cell-derived factor-1 (SDF-1) bewirken, dass zwischen Tumorzelle und Knochenzelle eine Interaktion stattfindet, so wie es für gesunde Körperzellen üblich wäre. Durch das Übereinstimmen von Rezeptor und Ligand entsteht eine Anziehende Wirkung zwischen Tumor- und Knochenzelle.

Metastasen treten manchmal Jahre nach Entfernung des Primärtumors auf. Mikrometastasen aus einzelnen oder wenigen Zellen sind in der Lage, in Rückzugsgebieten des Körpers lange Zeit zu überleben. Daten Erkrankter belegen, dass das Knochengewebe solch ein Rückzugsgebiet darstellt und zeigen einen wichtigen Zusammenhang zu ruhenden Stammzellen auf. Hämopoetische Stammzellen werden bei Knochenmarkspendern durch einen Wachstumsfaktor aus der G₀-Phase geweckt und zur Teilung angeregt. Nach wenigen Mitosen ziehen sie sich in die Ruhestellung zurück, um ihr Erbmaterial vor Mutationen zu schützen. Was hält diese Stammzellen in der Ruhe? Es ist ein besonderes Mikroklima in ihrer Umgebung. Ruhende Stammzellen liegen im Endost, dem

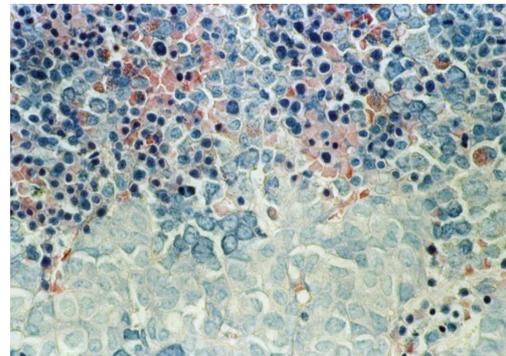
Bereich zwischen Knochen und Knochenmark. Hier gibt es spezialisierte endostale Zellen *Spindle-shaped, N-cadherin positive osteoblasts* (SNO). Sie sorgen für den Ruhezustand der Stammzellen. Gelangen Metastazenzellen in solch eine Umgebung, so können auch diese über Jahre in einem inaktiven Zustand verharren.

Abb. 1 und 2 Stanzbiopsie Knochenmark Mensch, HE



Krebszellen markiert

Das selbe Präparat MGG-Färbung



unterer Bildteil, uniforme Krebszellen

linke Abb. Zwischen den Spongiosabälkchen liegen Zellen des blutbildenen Knochenmarks und Krebszellen. Die Krebszellen erscheinen heller und sehen sich sehr ähnlich.

rechte Abb. Die Knochenmarkszellen sind vielfältig in Größe und Färbeverhalten. Sie werden von den sich schnell teilenden Tumorzellen verdrängt. Dies führt zur Anämie sowie Zytopenie von Leukozyten und Thrombozyten.