

Biochemische Knochenumbaumarker bei Knochenmetastasen

Teil 2* : Prognostische Bedeutung und Therapiemonitoring

Die frühzeitige Diagnose von Skelettmetastasen ist wegen der prognostischen und therapeutischen Konsequenzen von grosser klinischer Bedeutung. Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels scheinen, verglichen mit «klassischen Tumormarkern», die dynamischen Veränderungen der metastatischen Osteopathie besser zu reflektieren. Dieser Artikel beschreibt die prognostische Bedeutung von Knochenumbaumarkern und deren Einsatz im Therapiemonitoring.

CHRISTIAN MEIER, MARKUS J. SEIBEL

Der Artikel schliesst an die vorgängig publizierte Übersichtsarbeit (Teil 1, s.u.) über die klinische Bedeutung von biochemischen Knochenumbau markern in der Betreuung von Patienten mit Skelettmetastasen an.

Im Laufe der letzten Jahre hat die Isolierung und Charakterisierung zellulärer und extrazellulärer Komponenten der Knochenmatrix zur Entwicklung von biochemischen Knochenumbau markern, die spezifisch die Knochenformation (bzw. die Knochenresorption) widerspiegeln, geführt. Laborchemische Messgrössen liefern (i.a.) keine Diagnosen, sondern tragen als spezifische Indizes zum diagnostischen Puzzle bei. Dementsprechend existiert keine biochemische Kenngrösse, die für die Existenz einer ossären Metastasierung pathognomonisch wäre. Pathologisch erhöhte Resorptionswerte können dennoch auf eine osteolytische Knochenmetastasierung hindeuten, dies insbesondere, wenn zunächst normale Werte im weiteren Verlauf deutlich ansteigen.

Prädiktive Wertigkeit

Hinsichtlich der prädiktiven Wertigkeit biochemischer Knochenstoffwechselmarker stellen sich im hier gestellten Rahmen zwei Fragen:

1. Kann die Wahrscheinlichkeit einer zukünftigen Knochenmetastasierung vorausgesagt werden?

2. Kann durch ein engmaschiges Monitoring die Diagnose einer Metastasierung in den Knochen früher gestellt werden?

Beide Fragen sind unter dem Gesichtspunkt der therapeutischen Indikation von erheblicher Bedeutung. Zur ersten Frage existierten nur wenige Daten. Es fällt zwar auf, dass Patienten mit nicht metastasierten Malignomen zum Teil einen erheblich gesteigerten Knochenstoffwechsel zeigen, die Bedeutung dieses Befundes bleibt jedoch unklar. Zum einen könnte es sich hier um okkulte Metastasen handeln, zum anderen müssten aber auch paraneoplastische, zum Beispiel PTHrP-vermittelte Effekte, diskutiert werden. Die Arbeitsgruppe von Diel et al. konnte zeigen, dass die präoperativen Serumspiegel von BSP (Bone Sialoprotein, vgl. Teil 1) die Wahrscheinlichkeit einer späteren Knochenmetastasierung voraussagen können. Bei Frauen mit primärem Mammakarzinom zeigte sich, dass Patientinnen mit einem präoperativen Serum-BSP-Spiegel über 24 ng/ml im Vergleich zu Patientinnen mit einem Wert unter 24 ng/ml ein wesentlich höheres Risiko aufwiesen, innerhalb von 24 Monaten nach der Operation an ossären Metastasen zu erkranken. Im Durchschnitt lagen die präoperativen Serum-BSP-Spiegel in der Gruppe der Patientinnen mit später aufgetretenen Knochenmetastasen um das Drei- bis Vierfache höher als bei metastasenfren Patientinnen (respektive solchen mit einer später diagnostizierten viszerale Metastasierung) (1). Zudem haben Jung et al. in einer kürzlich publizierten Arbeit beobachtet, dass das

*Teil 1: Klinische Bedeutung in der Diagnostik. Schweizer Zeitschrift für Onkologie 2006; 5: 34–39.

BSP ein unabhängiger prognostischer Faktor in der Beurteilung der tumorassoziierten Mortalität bei Patienten mit Prostatakarzinom darstellt (2) (vgl. *Abbildung 1*). Während einige Untersuchungen diesen diagnostischen Wert von Knochenumbauparametern zur frühzeitigen Diagnose von Knochenmetastasen nicht bestätigen konnten (3–6), weisen andere darauf hin, dass insbesondere die Telo peptide (NTX, ICTP) eine klinisch bedeutende Rolle in der Voraussage von Knochenmetastasen spielen (2, 7–11). Brown et al. haben gezeigt, dass bei Patienten mit Prostata- und Lungenkarzinomen erhöhte NTX-Konzentrationen im Urin das Auftreten von Knochenmetastasen voraussagen lassen (vgl. *Abbildung 2*). Bei Prostatakarzinompatienten war das Risiko von Knochenmetastasen bei basal erhöhten NTX-Werten um das Dreifache signifikant erhöht (11). Ähnlich gute prädiktive Wertigkeiten in der Metastasenvoraussage mittels Bestimmung von ICTP und/oder NTX wurden bei Patienten mit Mammakarzinom (10) und Bronchialkarzinomen (7) beobachtet. Zudem kann die Bestimmung von NTX in der Beurteilung des Tumorverlaufs hilfreich sein. Bei Patienten mit ossären Metastasen und gleichzeitig erhöhten NTX-Werten war die Zeit bis zur Tumorprogression und die Gesamtüberlebensrate verkürzt (9, 11) (vgl. *Abbildung 3*).

Auch zur zweiten Frage, ob durch den Einsatz biochemischer Marker die Diagnose einer Metastasierung in den Knochen früher gestellt werden kann, sind in den letzten Jahren mehrere Arbeiten veröffentlicht worden. Wie erwähnt, deuten erhöhte Urinkonzentrationen von DPD, die bereits vor dem röntgenologischen Nachweis von Metastasen bestehen, möglicherweise auf okkulte Metastasen hin. Es stellt sich damit die Frage, ob biochemische Knochenstoffwechselmarker zur Frühdiagnose von Knochenmetastasen geeignet sind, indem sie noch vor Auftreten klinischer Symptome oder radiologischer (bzw. szintigrafischer) Befunde Abweichungen vom patientenspezifischen Basalwert zeigen. Neuere Untersuchungen haben den diagnostischen Wert von Knochenumbauparametern zur *frühzeitigen* Diagnose

von Knochenmetastasen nicht bestätigen können (3–5). Dies ist weitgehend auf die geringe Sensitivität der Knochenumbauparameter (bei guter Spezifität) zurückzuführen. So haben Ebert et al. in einer Vergleichsuntersuchung für TAP, ICTP, CTX und TRAP5B Sensitivitäten von 33%, 75%, 46% und 14% ermittelt (12). Daraus kann geschlossen werden, dass sich die alleinige Bestimmung dieser Marker, verglichen mit der Skelettszintigrafie, nicht zur Frühdiagnostik von ossären Metastasen eignet.

Wertigkeit im Therapiemonitoring

Die therapeutische Verlaufskontrolle ist nach wie vor die klinisch relevante Domäne der biochemischen Knochenstoffwechselmarker. Rascher als andere verfügbare Parameter zeigen sie dosisabhängig den Therapieeffekt innerhalb weniger Tage bis Wochen an. Dies gilt insbesondere für die Reaktion von *Resorptionsmarkern* unter Therapie mit oralen oder intravenösen Bisphosphonaten. So zeigt sich bei der intravenösen Applikation von Pamidronat oder Ibandronat sowohl bei der metastatischen Osteopathie als auch bei der Tumorpherkalzämie ein signifikanter Abfall der Pyridinium-Crosslink-Ausscheidung (PYD, DPD) oder der Kollagen-Typ-I-Telo peptide (ICTP, NTX, CTX) innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der Infusion

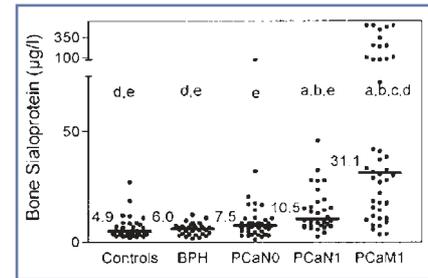


Abbildung 1: Serumkonzentrationen von Bone-Sialoprotein (BSP) bei gesunden Kontrollen, Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) und Patienten in verschiedenen Stadien eines Prostatakarzinoms (PC). Statistische Vergleiche: a) vs. Controls, b) vs. BPH, c) vs. PCaN0, d) vs. PCaN1, e) vs. PCaM1 (Knochenmetastasen). (Aus: Jung et al., 2004)

(13–20). Mit einer Verzögerung von vier bis zwölf Wochen folgen die Knochenformationsmarker den Resorptionsmarkern und sinken signifikant ab (16, 18).

In einer Arbeit von Blomqvist et al. konnte gezeigt werden, dass die prozentuale Abnahme von Knochenmarkern (aber nicht die absolute Verminderung) nach sechsmonatiger Bisphosphonatbehandlung einen guten Voraussagewert des Behandlungserfolges darstellt (21). Neuere Arbeiten weisen darauf hin, dass die prätherapeutische Resorptionsrate das Ansprechen auf Bisphosphonate voraussagen lässt. In einer doppelblinden, randomisierten Studie, in welcher der Effekt von Pamidronat auf biochemische und klinische Messgrößen untersucht wurde, konnte gezeigt werden,

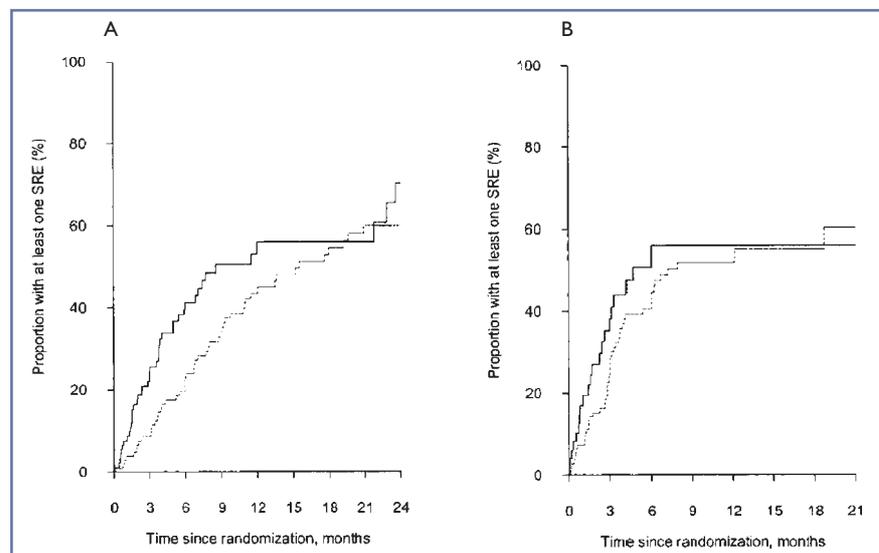


Abbildung 2: Auftreten von ossären Metastasen bei Patienten mit Prostatakarzinom (A) und anderen Malignomen inkl. kleinzelligem Bronchuskarzinom (B) in Abhängigkeit der basalen NTX-Urinkonzentrationen (U-NTX < 100 nmol/mmolCr = gestrichelte Linie; U-NTX > 100 nmol/mmolCr = durchgezogene Linie). (Aus: Brown et al., 2005)

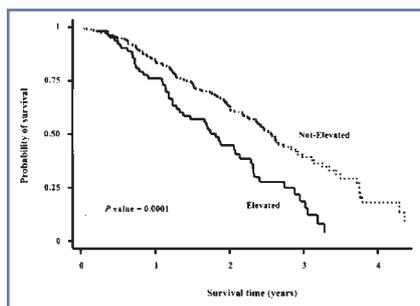


Abbildung 3: Überlebensrate von Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom nach Beginn der hormonellen Behandlung in Abhängigkeit der NTX-Konzentration im Serum (erhöht = ≥ 26 nM BCE; nicht erhöht = < 26 nM BCE). (Aus: Ali et al., 2004)

dass Karzinompatienten mit hohen initialen NTX-Werten ungünstiger auf eine medikamentöse Behandlung ansprechen als Patienten mit normalen oder nur leicht erhöhten NTX-Ausscheidungswerten (22). Demgegenüber haben Lipton et al. in einer sechsmonatigen plazebokontrollierten Studie mit Pamidronat gezeigt, dass NTX ein sensibler Marker zur Überprüfung des Therapieverlaufs ist (23). Interessanterweise war die Reduktion der NTX-Spiegel mit einem Rückgang von Schmerzen, Frakturen und der Tumorprogression assoziiert. Ähnliche Ergebnisse liegen mit der Behandlung mit Zoledronat vor. Unter unterschiedlichen Zoledronat-Dosen liess sich der Behandlungserfolg mit den posttherapeutischen Abnahmen der CTX- (Nadir -74%), und NTX-Konzentrationen (Nadir -69%) und der Kalziumausscheidung (Nadir -60%) messen (24).

Bei Patienten mit multiplen Myelom fanden Pecherstorfer et al. einen signifikanten Abfall der Pyridinium-Crosslink-Ausscheidung im Urin unter und nach Chemotherapie. Allerdings fand sich keine Korrelation zwischen den therapieinduzierten Veränderungen der Kollagen-Degradations-Produkte und des myelomspezifischen monoklonalen Proteins (25). Dies mag eine Erklärung für die Beobachtung sein, dass manche Patienten trotz Remission der Grunderkrankungen eine Persistenz oder sogar Progression der skeletalen Läsionen zeigen.

Wie erwähnt, reagieren *Knochenformationsmarker* auf Bisphosphonate generell langsamer und im Vergleich zu den Resorptionsindizes mit einer Zeitverzögerung von vier bis zwölf Wochen. Dies

ist darauf zurückzuführen, dass Bisphosphonate primär am Osteoklasten und seinen Vorläuferzellen wirken. Im Rahmen des «Couplings» von Osteoklasten und Osteoblasten führt eine Bisphosphonat-Therapie mit der Zeit auch zu einer Reduktion der osteoblastären Aktivität.

Im Rahmen einer Chemotherapie zeigen Formationsmarker ebenfalls eine verzögerte Reaktionszeit. So wird bei Patientinnen mit Mammakarzinom die Spontanprogression von Knochenmetastasen durch die Serum-ALP zwar besser reflektiert als durch die Bestimmung von CEA oder Ca 15-3; eine Unterscheidung zwischen therapeutischen Respondern und Nonrespondern ist anhand der Gesamt-ALP alleine jedoch nicht möglich. Im Gegensatz hierzu wird die Ausscheidung von DPD im Urin gelegentlich als Index für den Behandlungserfolg einer Chemo- oder Hormontherapie herangezogen. Auch in tierexperimentellen Untersuchungen hat sich die diagnostische Überlegenheit spezifischer Resorptionsmarker bei der Verlaufskontrolle unter Chemo- und/oder Bisphosphonat-Therapie gezeigt (26).

Beim ossär metastasierten Prostatakarzinom gilt die ALP beziehungsweise BAP als sensibler Marker der Effektivität einer therapeutischen Kastration. Präoperativ erhöhte Werte fallen innerhalb weniger Monate in den Normbereich ab (27). Bei Patienten mit osteolytischen Knochenmetastasen (bei Mammakarzinom) ist ein Anstieg von OC oder ALP/BAP während oder nach Chemotherapie als Zeichen der Remineralisation und damit des Therapieerfolges anzusehen.

Interessanterweise verläuft die therapeutische Antwort von Serum-BSP und Urin-Crosslink parallel, wobei der Abfall von Serum-BSP allerdings früher eintritt und stärker betont ist als der des DPD im Urin. Immunreaktives BSP verhält sich in dieser Situation also wie ein Resorptionsmarker. Darüber hinaus deutet die raschere Reaktion von BSP nach i.v.-Gabe von Bisphosphonaten darauf hin, dass die Bestimmung dieses Adhäsionsmoleküls im Serum eher zelluläre (osteoklastäre) als matrix-assoziierte Prozesse reflektiert (16, 28).

Insbesondere in der Beurteilung absoluter Veränderungen von Knochenumbauparametern muss berücksichtigt werden,

dass ihre Interpretation durch die für jeden Marker unterschiedliche biologische und analytische Variabilität wesentlich beeinflusst wird. Ein bedeutsamer Aspekt ist hierbei das Verhältnis von unspezifischer zu spezifischer Variabilität eines Markers. Um klinisch nützliche Daten zu liefern, sollte die Relation zwischen «Hintergrundrauschen» und «therapie-induzierter Antwort» unter dem Wert 1 liegen. Bei genauerer Betrachtung der Datenlage wird deutlich, dass Marker mit ausgeprägter therapeutischer Antwort generell eine ausgeprägte unspezifische Variabilität zeigen. So steht einer Bisphosphonat-induzierten Reduktion der Urin-NTX-Konzentrationen um 60% ein unspezifisches «Hintergrundrauschen» von 60 bis 80% gegenüber. Umgekehrt liegt die unspezifische Variabilität des mittels HPLC gemessenen Gesamt-Crosslinks (tDPD, tPYD) bei 30 bis 40%, bei einer maximalen Reduktion nach Bisphosphonaten von 40 bis 50%. Ganz ähnliche Verhältnisse wurden am Modell der Hormonsubstitutionstherapie postmenopausaler Frauen gefunden. Das abgeleitete Konzept des «least significant change» zeigt verschiedene wichtige Gesichtspunkte:

- Serummarker weisen gegenüber Urinmarkern generell eine geringere unspezifische Variabilität auf (20–30% vs. 60–80%)
- Serummarker zeigen im Vergleich zu Urinmarkern eine niedrigere spezifische Variabilität (d.h. die therapeutische Antwort fällt insgesamt weniger deutlich aus).

Bezogen auf die relativen Veränderungen (unspezifische/spezifische Variabilität) zeigen Serummarker ein günstigeres Verhältnis als die meisten Urinmarker und damit eine höhere diagnostische Wertigkeit auf. Unter praktischen Gesichtspunkten ergibt sich damit für keinen der derzeit kommerziell erhältlichen Resorptionsparameter im Urin ein signifikanter Vor- oder Nachteil.

Fazit

Zusammenfassend kann geschlossen werden, dass biochemische Marker des Knochenumbaus eine wesentliche Rolle in der Betreuung und im Follow-up von Karzinompatienten spielen. Das gute Ansprechen von Knochenresorptions-

markern (PYD, DPD, ICTP, NTX, oder CTX) unter einer Bisphosphonat-Behandlung oder nach einer hormonellen respektive chemotherapeutischen Behandlung ist ein wichtiges Instrument im Monitoring solcher Interventionen. Insbesondere erlauben die Konzentrationen der Resorptionsmarker vor und während oder auch nach einer Bisphosphonat-Behandlung eine prädiktive Aussage des klinischen Verlaufs. Die heute publizierten Resultate stützen sich weitgehend auf Beobachtungsstudien ab. Zur Bestätigung dieser Daten sind kontrollierte Studien zur Überprüfung des Nutzens von Knochenmarkern in der prä- und posttherapeutischen Behandlung onkologischer Patienten erforderlich. Nur wenige Arbeiten haben unter-

sucht, ob der Einsatz biochemischer Marker den Langzeitverlauf respektive das Überleben voraussagen lässt. In der Arbeit von Jung et al. stellte BSP einen von anderen Knochenmarkern unabhängigen Faktor in der Beurteilung der tumorassoziierten Mortalität bei Patienten mit Prostatakarzinom dar (2). Ähnlich war das Überleben von Patientinnen mit ossären Metastasen bei Mammakarzinom im Falle eines gleichzeitig erhöhten NTX-Serumspiegels signifikant verkürzt (9). Bevor der breite Einsatz von Knochenumbauparametern im klinischen Alltag empfohlen werden kann, bleibt abzuwarten, ob weitere Studien diesen für das Patientenmanagement wichtigen diagnostischen und prädiktiven Nutzen bestätigen können. ▲



Dr. med. Christian Meier
(Korrespondenzadresse)
Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie
und klinische Ernährung,
Universitätsspital Basel
und:
Endokrinologische Praxis &
Labor
Missionsstrasse 24, 4055 Basel
E-Mail:
christian.meier@unibas.ch

sowie

Prof. Markus J. Seibel
Bone Research Program
ANZAC Research Institute
University of Sydney, Australien

Interessenkonflikte: keine

Literaturliste über den Verfasser oder über die Redaktion erhältlich.