

Miriam Hyon Maria Köller

Dr. med.

Wertigkeit biochemischer Marker des Knochenstoffwechsels für die Frühdiagnostik von Knochenmetastasen beim Mammacarcinom

Geboren am 14.02.1974 in Leverkusen

Reifeprüfung am 16.06.1993

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993 bis SS 2001

Physikum am 27.03.1996 an der Universität Köln

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Boston (USA), Houston (USA) und Heidelberg

Staatsexamen am 25.06.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. J. Seibel

Fernmetastasen, v.a. Knochenmetastasen, sind beim Mammacarcinom relativ häufig und beeinflussen den Krankheitsverlauf ungünstig. Deshalb, und auch wegen der hieraus resultierenden prognostischen und therapeutischen Konsequenzen, ergibt sich die Forderung einer frühzeitigen Diagnose und damit auch Therapie von Knochenmetastasen.

Die konventionelle Diagnostik von Knochenmetastasen beinhaltet Anamnese, klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren wie Röntgen, Knochenszintigraphie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Knochenszintigraphie sowie laborchemische Parameter wie CA 15-3 und bioptische Untersuchungen.

Biochemische Knochenmarker reflektieren die dynamischen Veränderungen des Knochenstoffwechsels im Rahmen der metastatischen Osteopathie. Sie werden in Formationsmarker (alkalische Gesamt-Phosphatase TAP, knochenspezifische alkalische Phosphatase BAP, Osteocalcin OC und carboxyterminales Procollagen Typ I PICP) und Resorptionsmarker (Pyridinolin PYD, Deoxypyridinolin DPD, aminoterminales und carboxyterminales quervernetztes Typ I Collagen Telopeptid NTX und CTX) unterschieden.

Die Literatur der letzten Jahre hat deutlich gemacht, dass den Knochenmarkern bei der Diagnose ossärer Metastasen eine besondere Rolle zufallen könnte.

In dieser Studie soll untersucht werden, ob biochemische Knochenmarker einen prädiktiven Wert bezüglich einer späteren ossären Metastasierung haben und ob sie sich zur Frühdiagnose von Knochenmetastasen bei Patientinnen mit einem Mammacarcinom eignen.

In der vorliegenden Studie entwickelten 11 von 113 Studienpatientinnen mit einem Mammacarcinom Knochenmetastasen. Jeder dieser Patientinnen wurden 4 Kontrollpatientinnen ohne Knochenmetastasen zugeordnet, die der jeweiligen Fallpatientin genau in den Kriterien Menopausen- und Lymphknotenstatus entsprachen.

Die Fall- und Kontrollkollektive wurden bezüglich der o.g. Knochenmarker zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und der Diagnosestellung der Knochenmetastasierung sowie im Verlauf verglichen.

Für alle gemessenen Knochenmarker ergibt sich bei Studieneinschluss keine signifikanten Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen. Es besitzt also keiner der 11 Knochenmarker einen prädiktiven Wert im Hinblick auf eine spätere Knochenmetastasierung. Auch zum Zeitpunkt nach erfolgter Knochenmetastasierung finden sich keine Unterschiede zwischen den Knochenmarkern der Fall- und Kontrollpatientinnen. Keiner der 11 Knochenstoffwechselmarker eignet sich also als Screeningparameter zur Frühdiagnose von Knochenmetastasen.

Weiterhin ist es bei keinem der gemessenen Knochenmarker im Verlauf zu einem signifikanten Anstieg der Werte gekommen. Dementsprechend besteht auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Verläufen der Fall- und der Kontrollgruppe bezüglich der Knochenmarker.

Anhand der untersuchten Marker war also zu keinem Zeitpunkt während der Studie eine Unterscheidung zwischen Patientinnen mit bzw. ohne Knochenmetastasen möglich.

Zur weiteren Untersuchung, ob die untersuchten Knochenmarker bezüglich der formulierten Fragestellungen geeignet sind, wurde die biologische Variabilität der einzelnen Knochenmarker betrachtet. Das ist der Rahmen, in dem die Marker schwanken, unabhängig von Einflüssen einer osteotropen Medikation oder der Entstehung einer Knochenmetastase. Werte, die außerhalb dieser biologischen Variabilität liegen, zeigen also einen auffälligen Kurvenverlauf an.

Die in dieser Studie aus den gemessenen Knochenmarkern errechnete biologische Variabilität ist für alle gemessenen Marker hoch, das heißt, die Werte schwanken in einem großen Bereich. Die wenigen Werte der Knochenmarker, die außerhalb dieses Bereiches liegen, stellen sich näherer Betrachtung als einzelne Ausreißer ohne klinische Bedeutung dar.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass die untersuchten biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels weder einen signifikanten prädiktiven Wert besitzen noch zur Diagnostik einer Knochenmetastasierung beim Mammacarcinom geeignet sind.

Alle untersuchten Knochenmarker zeigen zudem eine hohe unspezifische Variabilität, weshalb sie bezüglich der formulierten Fragestellungen als ungeeignet erscheinen.