

Karl Peter Herb

Dr. med.

Der Stellenwert von Biomarkern des Knochenstoffwechsels im Vergleich mit bildgebenden Verfahren in der Diagnostik von Skelettmetastasen beim Bronchialkarzinom

Geboren am 12. 02. 1949 in Heidelberg

Reifeprüfung am 12.06.1968

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1971 bis SS 1978

Physikum am 19.9.1974 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Mannheim

Staatsexamen am 11. 10. 1978 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Labormedizin

Doktorvater: Prof. Dr. rer.nat. W. Ebert

Der Nachweis von Skelettmetastasen erfolgt in der klinischen Praxis mit bildgebenden Verfahren. Im Vordergrund steht als Screening-Methode die Skelettszintigraphie. Der spezifische Nachweis wird durch gezielte Röntgenaufnahmen der Knochen, CT und/oder gegebenenfalls MRT geführt. Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren, insbesondere der Skelettszintigraphie, sind begrenzt. Es besteht deshalb Bedarf für diagnostisch effiziente Blut- oder Urintests zur Feststellung auch geringfügiger Änderungen bei Knochenresorption oder -neubildung vor allem bei Tumorprogression oder zur Erfolgskontrolle einer antiresorptiven Therapie. In den letzten Jahren wurden Tests für eine Reihe von Knochenmarkern entwickelt, die neben den etablierten, aber unspezifischen Markern des Knochenstoffwechsels für diese Aufgaben validiert werden können.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem diagnostischen Stellenwert der Knochenmarker Gesamt-AP, Knochen-spezifische AP (Ostase), der Propeptide des Kollagens Typ I PINP und PICP, der Pyridinium-Crosslinks PYD und DPD, der Telopeptide des Kollagens Typ I ICTP und CTx und des Osteoklastenmarkers TRAP 5b zur Detektion von Knochenmetastasen in einem Kollektiv von 49 Bronchialkarzinom-Patienten mit szintigraphisch nachgewiesenen und durch Röntgen bzw. CT gesicherten Knochenmetastasen. Als Vergleichsgruppen dienen 89 Knochenmetastasen-freie (negatives Szintigramm) Bronchialkarzinom-Patienten sowie 12 Patienten mit benignen Lungenkrankheiten und 18 gesunde Individuen. Zur Vermeidung des postmenopausalen Einflusses auf die Markerkonzentrationen wurden nur Personen männlichen Geschlechts in die Studie

aufgenommen. Um den Einfluss der circadianen Rhythmik verschiedener Marker auf ihre Spiegel zu minimieren, erfolgte die Probennahme standardisiert in den Morgenstunden. Die Markertests wurden mit photometrischen und immunologischen Methoden sowie in der HPLC-Technik durchgeführt. Die im Urin bestimmten Marker PYD und DPD wurden zur Korrektur der Urinausscheidung auf den Creatiningehalt bezogen. Die Schwellenwerte zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität der Markertests beruhen auf der 95%-igen Spezifität, ermittelt in der Gruppe der gesunden Personen. Sie betragen für Gesamt-AP 185 U/l, für die Ostase 23.5 µg/l, für PICP 341 µg/l, für PYD 224 µg/g Creatinin, für DPD 52 µg/g Creatinin, für ICTP 5.7 µg/l, für CTx 0.68 µg/l und für TRAP 5b 7.5 U/l.

Nach den Ergebnissen dieser Studie beträgt die Spezifität der Knochenszintigraphie 76.4%. Die Sensitivität des Verfahrens beträgt zwangsläufig 100%, da als Einschlusskriterium für die Aufnahme in das Knochenmetastasen-Kollektiv das positive Szintigramm Voraussetzung war. Der positive Vorhersagewert des szintigraphischen Verfahrens beläuft sich auf 70%. Die Knochenanbaumarker Gesamt-AP, Ostase und PINP differenzieren signifikant ($p < 0.001$) zwischen Bronchialkarzinom-Patienten mit Knochenmetastasen und solchen ohne Knochenmetastasierung. Die höchsten Werte für die diagnostische Effizienz bieten die Gesamt-AP und die Ostase mit 73.6% bzw. 77.1%, obwohl betont werden muss, dass die Sensitivitäten der Marker mit 33.3% bzw. 20% sehr niedrig liegen. Auch die Vorhersagewerte belegen die Dominanz der beiden Marker gegenüber den Propeptiden (positive Vorhersagewerte für Gesamt-AP 88.9% und für Ostase 100%, negative Vorhersagewerte für Gesamt-AP 71.2% und für Ostase 68.6%). Bei den Knochenresorptionsmarkern grenzen nur PYD, DPD und ICTP die Knochenmetastasen-Patienten von den Knochenmetastasen-freien Patienten auf dem Signifikanzniveau von $p < 0.001$ ab. Die Werte für die diagnostische Effizienz und die positiven Vorhersagewerte liegen deutlich niedriger als diejenigen der Anbaumarker. Sie sind mit 65.6% bzw. 55% am höchsten bei CTx. Bei den Sensitivitäten führen die Pyridinium-Crosslinks PYD und DPD mit 91.8% bzw. 83.6% bei allerdings sehr niedrigen Daten für die Spezifität von 24.1% bzw. 34.5%. In der ROC-Analyse zeigt in der Gesamtschau die Gesamt-AP, gefolgt von Ostase, PYD und ICTP, die beste Kurvencharakteristik. Die korrespondierenden AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) betragen für diese Marker 0.765, 0.764, 0.762 sowie 0.690. Als mögliche Markerkombinationen zur Steigerung der diagnostischen Effizienz bietet sich die Kombination Gesamt-AP und PINP mit einer Sensitivität von 41.7% und einer Spezifität gegenüber den Knochenmetastasen-freien Bronchialkarzinom-Patienten von 95.1% an. Die Spiegel sowohl der Knochenanbau- wie Abbaumarker variieren mit der Metastasenform, ohne dass signifikante Unterschiede erkennbar wären. Bemerkenswerterweise sind die Resorptionsmarker mit Ausnahme von PYD bei osteoblastischen Metastasen häufiger erhöht als bei der osteolytischen Form. Die höchsten Sensitivitäten findet man mit Ausnahme der Gesamt-AP und der Ostase bei den gemischtförmigen Knochenmetastasen. Dies trifft für sämtliche Resorptionsmarker und für die beiden Propeptide des Knochenbaus zu. Bei den gemischtförmigen Metastasen scheinen also Anbau- und Resorptionsvorgänge auf einem höheren Niveau abzulaufen. Die Beziehungen der Knochenmarker zueinander, objektiviert durch den Pearson'schen Korrelationskoeffizienten, differieren in den einzelnen Untersuchungskollektiven zumindest partiell. Der Befund lässt den Schluss zu, dass Anbau- und Resorptionsvorgängen unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen. Verantwortlich zeichnet vermutlich die unterschiedliche kollagenolytische Wirkung diverser Proteasen wie Metallo- und Cysteinproteasen. Zur Objektivierung des Schweregrads der Skelettmetastasierung wurden sog. T-Scores der Knochenmarker-Konzentrationen gebildet und mit der Anzahl der szintigraphisch detektierten Metastasen in Beziehung gesetzt. Die T-Scores der Marker Gesamt-AP, Ostase, PYD, DPD und ICTP korrelieren signifikant mit der Anzahl der Skelettmetastasen. Die korrespondierenden p-Werte (Kruskal-Wallis-Test) dieser Korrelation

betragen 0.039, 0.027, 0.031, 0.030 und 0.021. Der höchste T-Score in der Gruppe mit mehr als 5 Läsionen fand sich für Ostase und PINP mit ca. 3.3, wobei hohe T-Scores generell für eine ausgedehnte Skelettmetastasierung sprechen. Im Vergleich der Markerkonzentrationen der Knochenmetastasen-Patienten mit der Subgruppe der Knochenmetastasen-freien Patienten im Tumorstadium - Stadium IV konnten signifikante Unterschiede ($p < 0.01$) für Gesamt-AP, Ostase, PINP und PYD nachgewiesen werden. Hieraus kann geschlossen werden, dass zumindest diese Marker die Knochenläsionen als Quelle für die erhöhten Konzentrationen im Serum bzw. Urin belegen. Mit Ausnahme der Ostase sind sämtliche Knochenmarker nicht spezifisch für Skelettmetastasen. Nach den Ergebnissen dieser Studie reichen die Werte für die Spezifität in der Gruppe der Knochenmetastasen-freien Bronchialkarzinom-Patienten von 24.1% für PYD bis 97.5% für Gesamt-AP und in der Gruppe der Patienten mit benignen Lungenerkrankungen von 41.7% für PYD bis 100% für sämtliche Anbaumarker.

Schlussfolgerung: Trotz limitierter Spezifität (und eingeschränkter Sensitivität) ist die Skelettszintigraphie den Knochenmarkern in der Diagnostik von Skelettmetastasen beim Bronchialkarzinom überlegen. Sowohl Sensitivität und Spezifität der Markertests reichen nicht aus, um ihren Einsatz in der klinischen Routine zu rechtfertigen. Wenn sich jedoch im Follow-up der Patienten ohne nachweisbare Knochenmetastasen herausstellen sollte, dass erhöhte Knochenmarkerspiegel bereits vorhandene Mikrometastasen erkennen würden, könnten diese Patienten frühzeitig einer antiresorptiven Therapie mit Bisphosphonaten zugeführt werden. Wie andere Studien belegen, liegt vermutlich in der Verlaufskontrolle das Hauptanwendungsgebiet der Knochenmarkerbestimmungen bei Skelettmetastasierung.