

Klinische Relevanz von Biomarkern bei der Skelettmetastasierung von Malignomen

Dora Beke¹, Stefan Kudlacek^{1,2} und Johannes G. Meran¹

¹Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien, Wien, Österreich

²Ludwig Boltzmann Institut für Altersforschung

Eingegangen am 12. Juli 2006, angenommen nach Revision am 5. April 2007

© Springer-Verlag 2007

Clinical relevance of biomarkers in cancer related bone disease

Summary. Biomarkers as biochemical substances of collagen metabolism are produced during bone turnover and can be determined as parameters of bone metabolism not only in serum, but also in urine. These growth and decomposition products of the bone are already used to determine bone metabolism in osteoporosis and to prove efficacy of antiresorptive therapy. Metastases of the bone likewise show a higher rate of bone turnover. Nowadays detection of neoplastic bone lesions and progression of their spread are performed with x-rays, radionuclide bone imaging and magnetic resonance imaging. In the future, biomarkers might improve early detection of bone lesions and follow-up of skeletal metastases. At present, the clinical use is documented insufficiently. In the foreseeable future the determination of the bone turnover markers and additional serum parameters of bone metabolism such as OPG, RANKL might be available for early diagnosis and follow-up in patients with bone metastatic diseases.

Key words: cancer, bone metastases, bone turnover, bone markers.

Zusammenfassung. Biomarker, als biochemische Substanzen des Kollagenstoffwechsels, fallen beim Knochenumbau an und können als Parameter des Knochenmetabolismus sowohl im Serum, als auch im Harn bestimmt werden. Diese An- und Abbauprodukte des Knochens werden bereits zur Bestimmung der Knochenformation und -resorption bei der Osteoporose genutzt. Knochenmetastasen weisen ebenfalls einen erhöhten Knochenumbau auf. Bisher werden die ossäre Metastasierung

und der Progress der Ausbreitung maligner Zellen in den Knochen lediglich mit bildgebenden Verfahren, wie konventionellem Röntgen, Knochenszintigraphie oder Magnetresonanztomographie, in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung diagnostiziert. Biomarker könnten zukünftig frühzeitig, kostengünstig Skelettmetastasen, deren Verlauf und deren Ansprechen auf Therapiemaßnahmen erfassen.

Derzeit ist der klinische Nutzen noch unzureichend dokumentiert und die Bestimmung ineffizient. Durch die Optimierung der Bestimmung von Knochenumbau markern und zusätzlichen neuen Serumparametern des Knochenmetabolismus, wie OPG, RANKL, könnten in absehbarer Zeit neue diagnostische und prognostische Möglichkeiten zur Verfügung stehen.

Schlüsselwörter: Malignom, Knochenmetastasen, Knochenmetabolismus, Biomarker.

Epidemiologie und Symptomatik von Knochenmetastasen

Knochenmetastasen sind eine der häufigsten Komplikationen bei malignen Erkrankungen. Hauptsächlich Mamma- und Prostatakarzinome, bis zu 70 %, und ein Drittel weiterer solider Tumore, wie Lungen-, Darm-, Magen- oder Nierenzellkarzinome metastasieren in den Knochen [1]. Knochenmetastasen bedeuten die Progression der malignen Erkrankung in ein unheilbares Stadium und das klinische Spektrum von Komplikationen wie Schmerzen, Frakturen bis hin zur kompletten Querschnittsymptomatik mit irreversiblen Paresen. Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom haben eine 5-Jahresüberlebensrate von nahezu 100 %, bei ossärer Mitbeteiligung aufgrund der Morbidität lediglich 31 % [2]. Im Gegensatz zu soliden Tumoren ist beim Multiplen Myelom bereits bei Diagnosestellung eine neoplastische Knochendestruktion in unterschiedlichem Ausmaß nachweisbar.

Knochenmetastasen werden vom Patienten mit Schmerzen unterschiedlicher Intensität und dem subjektiven Gefühl eines unheilbaren Krankheitsverlaufes emp-

Korrespondenz: Dr. Dora Beke, Medizinische Abteilung, Lehrkrankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien, Große Mohringasse 9, 1020 Wien, Österreich.
Fax: ++43-1-211212103
E-Mail: dora.beke@bbwien.at

funden. Der pathophysiologische Mechanismus von Schmerzen bei Knochenmetastasen hängt vor allem mit der Produktion von Interleukinen, Tumor Nekrosis Faktor alpha (TNF α) und Prostaglandinen am Ort des Geschehens zusammen.

Mit fortschreitender Knochenzerstörung nimmt die mechanische Belastbarkeit des Knochens ab und pathologische Frakturen führen zu lebensbedrohlichen Komplikationen.

Dies betrifft vor allem Frakturen des Beckenrings, des Schenkelhalses und der Wirbelkörper sowie das Hyperkalzämiesyndrom und die Kompression von zentralen und peripheren Nervenstrukturen, die eine aufwendige Spitalsbetreuung notwendig machen. Beim Prostatakarzinom und einigen seltenen Weichteiltumoren sind darüber hinaus paraneoplastische Knochenerweichungen, Osteomalazien, bekannt.

Skelettmastasen führen zu einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten und ihrer Angehörigen. Das Gesundheitssystem wird mit erheblichen finanziellen Belastungen konfrontiert, welche aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung auch zukünftige Generationen beschäftigen werden. Die mittlere Lebenserwartung von Patientinnen mit Mammakarzinom und Knochenmetastasen beträgt 24 Monate und nahezu die Hälfte lebt oft Jahrzehnte mit den bekannten Komplikationen und den damit verbundenen Belastungen wie operativen Eingriffen, Bestrahlungsserien und Chemotherapien [3]. Subklinische Knochenmetastasen, Ansprechen und Therapiemaßnahmen sowie die Krankheitsprogression bei manifesten Knochenmetastasen sollen möglichst frühzeitig erfasst werden. Hier könnte der Einsatz von Biomarkern von Vorteil sein und vorzeitig Hinweise über den klinischen Verlauf bieten.

Physiologie des Knochens

Knochen besteht aus nicht verkalkter Knochenmatrix und schwer löslichen Salzen aus Kalzium mit Phosphat, Carbonat und Fluorid. Die Proteine der Knochenmatrix sind zu 90 % Kollagene. Der Knochen wird von Osteoblasten aufgebaut (Formation), die Typ I Kollagen synthetisieren und sezernieren. Die Produktion von Botenstoffen (Prostaglandine, Interleukine und Wachstumsfaktoren, wie BMP (Bone Morphogenic Protein) und IGF (Insulin Like Growth Faktor)) beeinflussen die Differenzierung der Knochenzellen.

Der Knochenabbau wird von Osteoklasten vollzogen (Resorption).

An zentraler Stelle für das Zusammenspiel von Knochenabbau und -neubildung steht das RANK/RANKL/OPG System. RANK-Ligand (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand; ODF-Osteoclast Differentiation Factor) und sein Rezeptor RANK gehören zur TNF-Familie (Tumor Nekrosis Faktor). Sobald RANK durch seinen Liganden RANKL, von Osteoblasten exprimiert, aktiviert wird, erfolgen die Differenzierung und Proliferation der Osteoklasten. Der Zelluntergang, die Apoptose der Osteoklasten, wird ebenfalls inhibiert. Der Gegenspieler OPG (Osteoprotegerin) wird von Osteoblasten sezerniert und fungiert als der „decoy“ Rezeptor von RANKL. Somit schützt OPG den Knochen vor dem Abbau durch Hemmung der Osteoklasten.

Sowohl bei der Synthese der Knochenmatrix durch Osteoblasten, wie auch bei der Resorption des Knochens durch Osteoklasten, werden Proteinabbauprodukte in den Interzellularraum freigesetzt und gelangen von dort in den Blutkreislauf. Die Bestimmung dieser Eiweißkörper im Blut und Harn erlauben Rückschlüsse auf den Knochenumbau. Dabei auftretende Probleme im klinischen Einsatz umfassen die ausreichende Sensitivität, Spezifität und Etablierung von Normwerten, da durch eine Vielzahl von Faktoren eine breite Streuung besteht [4].

Pathophysiologie der neoplastischen Knochendestruktion

Aufgrund des radiologischen Erscheinungsbildes kann zwischen osteolytischen, osteoblastischen und gemischten Knochendestruktionen unterschieden werden.

Osteolytische Metastasen bedeuten ein Überwiegen der Knochenresorption gegenüber der Knochenformation, ein Substanzverlust entsteht. Ausgestanzt, wie beim Nierenzellkarzinom, oder diffus, wie beim Multiplen Myelom, sind Osteolysen bereits im konventionellen Röntgenbild erkennbar.

Bei der *osteoblastischen Metastasierung* überwiegt die Knochenneubildung und ein fibröser, mechanisch nicht belastbarer, frakturgefährdeter Knochen entsteht.

Metastasierung in den Knochen bedeutet ungehemmtes Wachstum des Primärtumors mit Anschluss an das blutversorgende System durch die Kapillaren. Nach dem Einbruch in den Knochen rekrutieren die Tumorzellen Osteoklasten und benutzen die gewebeeigenen Wachstums- und Signalfaktoren für ihre weitere Ausbreitung.

Durch die Möglichkeit der Osteoklasten aus der Knochenmatrix Wachstumsfaktoren freizusetzen (Transforming Growth Factor Beta (TGF-B), IGF), wird die Wirkung auf die malignen Zellen in unmittelbarer Umgebung vervielfacht. Es entsteht eine Spirale von destruktiver Knochenresorption und kontinuierlicher Stimulation des Tumorzellwachstums mit vermehrter Knochenresorption im gesunden Gewebe. Bereits 1889 wusste Paget, dass der Knochen einen fruchtbaren Boden für die metastasierenden Zellen darstellt [5].

Tumorzellen und Osteoklasten interagieren über verschiedene Zytokine. Eines der bekanntesten ist das Parathyroid Hormone-Related Peptide (PTHrP).

Die malignen Zellen stimulieren über PTHrP Osteoblasten, welche daraufhin über RANKL die Osteoklastendifferenzierung aktivieren; daraus resultiert der Abbau von Knochen.

Allgemeines zu den biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels (Biomarker)

Marker des Knochenstoffwechsels sind Auf- und Abbauprodukte des Knochens, welche im Harn oder Serum bestimmt werden können. Man unterscheidet zwischen Markern der Knochenformation und Markern der Knochenresorption (Tabelle 1).

1. Marker der Formation:

Zu den Knochenformationsmarkern gehören die knochenspezifische alkalische Phosphatase (ALP, BAP), Kollagen-Propeptide (PINP) und Osteocalcin (OC). Die

Tabelle 1. Die Bestimmung der verschiedenen Biomarker ermöglicht eine Schätzung der aktuellen Knochenumbauaktivität. Biomarker sind bereits anerkannte zusätzliche Parameter der Osteoporosediagnostik.

Biomarker des Knochenmetabolismus	
Knochenformation	Knochenresorption
• Alkalische Phosphatase (Serum)	• Hydroxyprolin (Urin)
• Knochenspezifisches Isoenzym der alkalischen Phosphatase	• C-Telopeptid Untereinheit: CTX, Crosslaps (Serum, Urin)
• Osteocalcin	• N-Telopeptid: NTX, Crosslinks (Urin, Serum)
	• C-Telopeptid: ICTP (Serum)
	• BSP (Bone Sialoprotein)

alkalische Phosphatase ist ein Standardlaborparameter, der als gesamte alkalische Phosphatase unspezifisch als Summe von Isoenzymen der Leber und des Knochens bestimmt wird und als knochenspezifisches Isoenzym die Aktivität der Osteoblasten widerspiegelt [6].

Typ-I-Kollagen, welches 95 % des nicht-mineralisierten Anteils der Knochensubstanz repräsentiert, wird von den Osteoblasten als Prokollagen sezerniert. Durch Abspaltung werden C-Terminale (PICP) und N-Terminale Propeptide (PINP) freigesetzt [6]. Osteocalcin ist ein Protein, das als Aktivitätsmarker der Osteoblasten angesehen wird [7].

2. Marker der Resorption:

Die günstigste und älteste Methode zur Messung des Knochenabbaus ist die Bestimmung des kreatininkorrigierten Kalziums im Morgenharn. Eine Zunahme des Knochenabbaus kann abgeschätzt werden, wobei Spezifität und Sensitivität gering sind und die Standardisierung unzureichend ist. Die Osteoklasten enthalten saure Phosphatasen, die jedoch ebenso in anderen Geweben, wie in Prostata- oder Blutzellen präsent sind. Somit ist nur die TRAP-Form (tartrate-resistant acid phosphatase) knochenspezifisch und als Knochenmarker einsetzbar [6]. Während des Knochenabbaus sezernieren die Osteoklasten Enzyme, die den Knochen denaturieren. Dadurch entstehen Abbauprodukte des Kollagens Typ I („pyridinum cross-links“), welche zu den wichtigsten Resorptionsmarkern gehören. Die Spaltprodukte Pyridinolin (Pyr) und Desoxypyridinolin (D-Pyr, DPD) korrelieren mit dem Kollagenabbau. Die Bestimmung erfolgt mittels HPLC-Technik (high pressure liquide chromatography). Cross-linked C (CTX) und N-Telopeptide (NTX) werden im Serum oder Harn mittels ELISA nachgewiesen, allerdings ist auf den zirkadianen Rhythmus zu achten, sodass nur Bestimmungen am Morgen und im nüchternen Zustand aussagekräftig sind. Woitge et al. haben nachgewiesen, dass Harn- und Serumbestimmungen bei exakter Durchführung vergleichbar sind [8]. Ein weiteres C-Telopeptid ist ICTP (carboxyterminal telopeptide of type I collagen), das mittels IMRA (immuno radiometric assay) bestimmt wird. ICTP reagiert auf antiresorptive Therapie mit Bis-

phosphonaten wenig und zeigt auch bei benignen Veränderungen des Knochenstoffwechsels geringere Schwankungen. Möglicherweise ist es dadurch ein potentieller Kandidat um tumorinduzierten Knochenabbau nachzuweisen [9].

Klinische Relevanz von Biomarkern

1. Stellenwert bei der Diagnostik von Knochenmetastasen

Die Verwendung der Biomarker des Knochenstoffwechsels bei Malignomen mit ossärer Metastasierung könnte zukünftig in der Verlaufskontrolle, bei der Therapiewahl und in der Prognosestellung relevant sein. Alle klinischen Studien, die eine Veränderung im Knochenmetabolismus untersuchen, orientieren sich bereits am Verlauf der Biomarker.

Derzeit werden Knochenmetastasen aufwendig mit bildgebenden Verfahren diagnostiziert und kontrolliert. Das Knochenszintigramm ist die Methode mit der größten Sensitivität für Tumore mit einer osteoblastischen Metastasierung.

Es besitzt einen hohen Stellenwert beim Prostatakarzinom mit vorwiegend osteoblastischen Absiedelungen und beim Mammakarzinom, wo gleichzeitig osteolytische und osteoblastische Metastasen entstehen.

Fehlt die Knochenneubildung im Metastasenbereich, kann die Szintigraphie komplett unauffällig bei ausgedehntem Befall sein. Sie hat dadurch keinen klinischen Stellenwert bei Tumoren mit rein osteolytischen Metastasen, wie beim Nierenzellkarzinom und Multiplen Myelom.

Darüber hinaus bedeutet eine Aktivitätsanreicherung im Knochen scan lediglich ein Areal mit erhöhtem Knochenumbau, wie es auch bei aktivierten Arthrosen oder Traumen nachweisbar ist. Diese Areale müssen erst durch weitere bildgebende Verfahren verifiziert werden, um zwischen Knochenmetastase oder anderen Pathologien zu differenzieren. Einfach und günstig ist nach wie vor das gezielte Nativröntgen um lytische Metastasen zu differenzieren, allerdings mit geringer Sensitivität.

Kann der zukünftige Einsatz von Biomarkern helfen günstig und vorzeitig die Entstehung von Knochenmetastasen und deren Entwicklung anzuzeigen? Mehrere klinische Studien zeigten, dass die Knochenformations- und Resorptionsmarker mit der Skelettmastasierung korrelieren, aber derzeit nicht ausreichend sensitiv und spezifisch sind, um etablierte Diagnosemethoden zu ersetzen [10, 11]. Jedoch ist eine Verlaufskontrolle mit Bestimmung der Abbauparameter denkbar, da Schwankungen im Serum der Patienten innerhalb von wenigen Wochen deutlich vor Größenveränderungen durch bildgebende Verfahren bereits publiziert sind. [12] Der Anstieg der Biomarker kann als eine Progression der ossären Metastasierung, ein Absinken, als Therapieeffekt der Bisphosphonate gewertet werden [13, 14].

Welche Marker werden bevorzugt? Die Bestimmung von N- und C terminalen Telopeptiden (CTX, NTX) wird favorisiert, da sie spezifischer sind als Pyridolin oder Desoxypyridolin [12, 15]. Bei den Formationsmarkern findet die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) die häufigste Verwendung.

Tabelle 2.

Tumorentität	Marker	Autor	Ergebnisse
Mamma	sNTX	Ali et al. <i>Ann Oncol.</i> 2004;15: 455–459	Erhöhtes NTX, kürzeres Überleben
Mamma	BSP	Diel et al. <i>Clin. Cancer Res.</i> 1999; 5: 3914–3919	Korrelation mit Skelettmetastasen
Mamma	PINP	Lüftner et al. <i>Anticancer Res.</i> 2005; 25: 1491–1500	Klinisch relevante Sensitivität
Mamma	ICTP, ALP, uNTX	Wada et al. <i>Breast Cancer.</i> 2001; 8: 131–137	Korrelation mit Skelettmetastasen
Mamma	NTX, BAP	Lipton A. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2006; 32: 20–22	Prognose und Verlauf
Mamma, Lunge, Prostata,	ICTP, PINP	Schoenberger et al. <i>BMC Nucl Med</i> 2004; 4: 3	Korrelation mit Skelettmetastasen
Mamma, Lunge, Prostata,	uNTX, BAP	Coleman et al. <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23: 4925–35	Prognose und Verlauf
Mamma, Prostata	uNTX	Brown et al. <i>Brit J Cancer</i> 2003; 89: 2031–2037	Korrelation mit Skelettmetastasen
Mamma, Prostata, GIST	BAP, ICTP, uNTX	Costa et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002; 20: 850–856	Zeigt Ansprechen auf Bisphosphonate
Prostata	BAP, uNTX	Cook et al. <i>Clin Cancer Res</i> 2006; 12: 3361–3367	Korreliert mit Überleben
Prostata, Lunge	uNTX, BAP	Brown et al. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2005; 97: 59–69	Korreliert mit klinischem Ansprechen
Prostata, Multiples Myelom, Lunge	NTX	Coleman R. <i>Cancer Treat Rev</i> 2006; 32: 27–28	Korrelation mit Skelettmetastasen, Prognose und Verlauf

Vor dem Einsatz der Marker müssen jedoch andere Erkrankungen, welche auf die Knochenstoffwechselfparameter Einfluss nehmen können ausgeschlossen werden. Im Besonderen sei hier die Osteoporose, hypermetabole Knochenkrankungen (z. B.: Morbus Paget) und verschiedene endokrine Erkrankungen (z. B.: Hyperparathyreoidismus, Hypothyreose, Hypercortisolismus, etc.) erwähnt.

2. Haben Biomarker einen prognostischen Wert?

Serumspiegel der Biomarker geben laut einigen Publikationen den klinischen Verlauf wieder. Eine gute Korrelation zwischen NTX-, BAP-Level und Ausdehnung der Knochenmetastasen bzw. Stärke der Schmerzsymptomatik ist bekannt [16, 17]. In einer weiteren Studie wurde die Gesamtkonzentration der Marker (NTX, BAP) mit der Anzahl der betroffenen Stellen am Skelett und somit der Tumorausdehnung gleichgesetzt. Der absolute Spiegel und die befallenen Stellen korrelieren signifikant – am deutlichsten erkennbar bei blastischen Metastasen. Dadurch konnten lytische von blastischen Formen unterschieden werden [15].

Eine erhöhte Inzidenz von Komplikationen hinsichtlich Knochenereignissen (skeletal related events, SREs) ist bei erhöhten Resorptionsparametern beschrieben worden [18, 20]. Es handelt sich um Ereignisse, die durch Metastasierung in den Knochen entstehen, dazu zählen Schmerzen, pathologische Frakturen, Hyperkalzämien und Rückenmarks- oder Nervenkompressionen.

Ein erhöhter NTX-Spiegel im Serum oder Harn scheint bei diversen Malignomen mit der Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung in den Knochen zu korrelieren

[19–21]. Costa et al. haben bei Erhöhung des Harn-NTX eine Progredienz der Ausdehnung von Knochenmetastasen bei Patienten mit „stable disease“ beschrieben [13]. Erhöhtes BSP (Bone Sialoprotein) hat sowohl beim Mammakarzinom, als auch beim kleinzelligen Bronchuskarzinom eine erhöhte Inzidenz von Knochenmetastasen gezeigt [22, 23]. Ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen der Senkung des Knochenmetabolismus und besserem klinischen „outcome“ konnte bisher nicht gezeigt werden.

3. Therapieoptimierung durch Monitoring der Biomarker

Die offensichtliche Korrelation der Knochenmarker mit dem klinischen Verlauf prädestiniert die Messung der Biomarker zum Monitoring einer antiresorptiven Therapie, obwohl mit der Gabe unterschiedlicher Bisphosphonate unterschiedliche Abnahmen der Resorptionsmarker gesehen wurden [14, 24].

Die Therapieüberwachung kann „Non-responder“ frühzeitig erfassen und rechtzeitig alternativen Strategien mit potenten Bisphosphonaten zuführen. Daneben wurde gezeigt, dass Patienten mit einer Progression der Knochenmetastasen trotz laufender Bisphosphonattherapie, eine Zunahme von NTX hatten. Das weist darauf hin, dass die Resorptionsmarker, unabhängig von einer Bisphosphonattherapie, eine Änderung im Verhalten der Metastasen widerspiegeln [13].

Laufende Studien, wie die BISMARCK Studie, überprüfen den klinischen Wert der Biomarker in der Therapieüberwachung bei der Anwendung von Bisphosphonaten (Tabelle 2) [25].

OPG, RANK, RANKL

Weitere klinisch relevante Parameter sind OPG, RANK und RANKL. Sie stellen einen der wichtigsten Regulationsmechanismen in der Osteoklastendifferenzierung und -aktivität dar.

Bei Patienten mit Multiplem Myelom oder Mammakarzinom ändert sich die RANKL/OPG Ratio zugunsten von RANKL, osteolytische Metastasen entstehen. Diese Zunahme wird beim Multiplen Myelom sowohl über die direkte Expression von RANKL-mRNA der Myelomzellen als auch über IL-6 und PTHrP induziert. Auch beim Mammakarzinom spielt PTHrP die wichtigste Rolle bei der Zunahme des RANKL-Spiegels und der daraus resultierenden Knochenmetastasen [26]. Im Gegensatz dazu konnte beim Prostatakarzinom und beim Osteosarkom eine Erhöhung von OPG gegenüber RANKL gemessen werden. Diese beiden Tumorentitäten haben die osteoblastische Metastasierung gemeinsam [27]. Eventuell könnte man die Patienten frühzeitig, auch ohne Evidenz einer Knochenmetastasierung, einer präventiven Messung des RANKL/OPG Levels im subklinischen Stadium zuführen. Möglicherweise könnte man dadurch, mit den neuen Therapieansätzen, die Manifestation von Knochenabsiedelungen verhindern.

OPG wurde aufgrund der vielversprechenden Daten als neue potente antiresorptive Therapie in klinischen Studien eingesetzt. Dabei konnte eine Zunahme der Knochenmasse erzielt werden. In einer Phase I Studie wurde bei Myelom- und Mammakarzinompatienten ein rekombinantes Osteoprotegerin -Fc Construct (AMGN-0007) einmalig subkutan verabreicht. Der Biomarker NTX konnte mit einer einmaligen Verabreichung von AMGN-0007 signifikant gesenkt werden [28]. Gegen den OPG-Gegenspieler, RANKL wurde ein monoklonaler Antikörper entwickelt (AMG 162). Denosumab (AMG 162) ist ein humaner monoklonaler Antikörper, welcher sich gegen RANKL richtet, und nach einer subkutanen Verabreichung eine langfristige Senkung der Resorptionsparameter bewirkt [29]. Aufgrund der bisherigen Daten scheint der gezielte Angriff auf das OPG/RANK/RANKL-System zukünftig in der Therapie der Knochenmetastasen eine wichtige Rolle zu spielen.

Zusammenfassung

Wenig untersucht, aber vielversprechend sind Biomarker als Parameter des Krankheitsverlaufes bei Malignomen. Sie können das Ansprechen einer antiresorptiven Therapie zeigen und früher als bildgebende Verfahren eine Progression feststellen. Biomarker könnten in Zukunft als Prognosekriterium eingesetzt werden und Therapieentscheidungen mitbeeinflussen. Bei der Diagnose von ossären Metastasen konnten die Knochenmarker derzeit nicht genug Sensitivität und Spezifität beweisen, weiterhin sind bildgebende Verfahren unerlässlich. All diese Ergebnisse müssen in weiteren größeren, prospektiven Studien bestätigt werden um den Biomarkern die Tauglichkeit für den klinischen Alltag nachzuweisen.

Das OPG/RANKL System wird zukünftig eine wesentliche Therapieoption bei osteologischen Entitäten wie Knochenmetastasen und Osteoporose darstellen.

Referenzen

- Roodmann D (2004) Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 350: 1655–1664
- DE S, Chen J, Narizhneva NV, Heston W, Brainard J, Sage EH, Byzova TV (2003) Molecular pathway for cancer metastasis to bone. *J Biol Chem* 278: 39044–39050
- Guise TA (2000) Molecular mechanism of osteolytic bone metastases. *Cancer* 88: 2892–2898
- Kudlacek S, Biegelmayr C, Woloszczuk W, Beke D, Pietschmann P (2006) Bone markers as predictors of bone turnover in healthy females and males. *J Bone Miner Res* 21(Suppl1): 234
- Paget S (1889) The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1: 571–573
- Ebeling PR (2001) Potential candidates for bone turnover markers – N-telopeptide cross-links of type I collagen (NTX). In: Eastell R et al (eds) *Bone Markers Biochemical and Clinical Perspectives*, vol 1. Martin Dunitz Ltd, United Kingdom, pp 27–38
- Fontana A, Garnero P and Delmas PD (2000) Markers of bone turnover in diagnosis and monitoring of bone metastases. In: *Body JJ Tumor Bone Diseases And Osteoporosis In Cancer Patients*, vol 1. Marcel Dekker, New York Basel, pp 213–226
- Woitge HE, Pecherstorfer M, Li Y, Keck AV, Horn E, Ziegler R, Seibel MJ (1999) Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res* 14: 792–801
- Learly ET (2001) C-Telopeptides. In: Eastell R et al (eds) *Bone Markers Biochemical and Clinical Perspectives*, vol 1. Martin Dunitz Ltd, United Kingdom, pp 39–48
- Schoenberger J, Rozeboom S, Wirthgen-Beyer E, Eilles C (2004) Evaluation of the clinical value of bone metabolic parameters for the screening of osseous metastases compared to bone scintigraphy. *BMC Nucl Med* 4: 3
- Pecherstorfer M, Zimmer-Roth I, Schilling T, Voitge HW, Schmidt H, Baumgertner G Thiebaud D, Ludwig H, Seibel MJ (1995) The diagnostic value of urinary pyridinium cross-links of collagen, serum total alkaline phosphatase, and urinary calcium excretion in neoplastic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 97–103
- Demers LM, Costa L, Lipton A (2003) Biochemical markers and skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res* 415: 138–47
- Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, Schaller J, Costa EB, Moura MC, Lipton A (2002) Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 20: 850–856
- Body JJ, Dumon JC, Gineyts E, Delmas PD (1997) Markers of bone resorption in breast cancer-induced osteolysis before and after bisphosphonates. *Br J Cancer* 75: 408–412
- Demers LM, Costa L, Lipton A (2000) Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer* 88: 2919–2926
- Vinholes J, Guo CY, Purohit OP, Eastell R, Coleman RE (1996) Metabolic effects of pamidronate in patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer* 73: 1089–1095
- Lipton A, Demers L, Curley E, Chinchilli V, Gaydos L, Hortobagyi G, Clemens D, Costa L, Seaman J, Knight R (1998) Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur J Cancer* 34: 2021–2026

18. Brown JE, Thomson CS, Ellis SP, Gutcher SA, Purohit OP, Coleman RE (2003) Bone resorption predicts for skeletal complication in metastatic bone disease. *Br J Cancer* 89: 2031–2037
19. Ali SM, Demers LM, Leitzel K, Harvey HA, Clemens D, Mallinak N, Engle L, Chinchilli V, Costa L, Brady C, Seaman J, Lipton A (2004) Baseline serum NTx levels are prognostic in metastatic breast cancer patients with bone – only metastasis. *Ann Oncol* 15: 455–459
20. Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, Lee KA, Zheng M, Hei YJ, Coleman RE (2005) Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 97: 59–69
21. Coleman RE, Major P, Lipton A, Brown JE, Lee KA, Smith M, Saad F, Zheng M, Hei YJ, Seaman J, Cook R (2005) Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 23: 4925–4935
22. Diel IJ, Solomayer EF, Seibel MJ, Pfeilschifter J, Maisenbacher H, Gollan M, Pecherstorfer M, Conradi Ch, Kehr G, Boehm E, Armbruster FP, Bastert G (1999) Serum Bone Sialoprotein in patients with primary breast cancer is a prognostic marker for subsequent bone metastasis. *Clin Cancer Res.* 5: 3914–3919
23. Smith M (2006) Markers of bone metabolism in prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 32: 23–26
24. Trepo E, Viniou N, de la Fuente J, Meletis J, Voskaridou E, Karkantaris C, Vaipoulos G, Palermos J, Yataganas X, Goldman JM, Rahemtulla A (2003) Pamidronate is superior to ibandronate in decreasing bone resorption, interleukin-6 and beta 2-microglobulin in multiple myeloma. *Eur J Heamatol* 70: 34–42
25. The BISMARCK trial. Cost effective use of bisphosphonates in metastatic bone disease—a comparison of bone marker directed zoledronic acid therapy to a standard schedule. National Cancer Research Network Trials portfolio Website 2005; Available from: <http://www.ncn.org.uk/portfolio/data.asp?ID01737>
26. Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder A (2001) Receptor activator on nuclear –kB ligand and osteoprotegerin. *Cancer* 92: 460–470
27. Corey E, Brown LG, Kiefer J, Quinn JE, Pitts TE, Blair J, Vessella RL (2005) Osteoprotegerin in prostate cancer bone metastasis. *Cancer Res* 65: 1710–1718
28. Body JJ, Greipp P, Coleman RE, Facon T, Geurs F, Fermand JP, Harousseau JL, Lipton A, Mariette X, Williams CD, Nakanishi A, Holloway D, Martin SW, Dunstan CR, Bekker PJ (2003) A phase I study of AMG-0007. a recombinant osteoprotegerin construct, in patients with multiple myeloma or breast carcinoma related bone metastases. *Cancer* 97: 887–893
29. Body JJ, Facon T, Coleman R, Lipton A, Geurs F, Fan M, Holoway D, Peterson M, Bekker PJ (2006) A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kB ligand inhibitor, Denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 12: 1221–1228