1. Einleitung

1.1 Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

In vielen Ländern stellt das Mammakarzinom die häufigste Todesursache bei Frauen dar (*EBELING und NISCHAN, 1991*). Jede 11. Frau (9 %) erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Die Altersverteilung zeigt einen Anstieg vom 20.-40. Lebensjahr, danach ein Plateau sowie einen zweiten Anstieg in der Postmenopause. Eine hohe Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms werden insbesondere in den Ländern Nordamerikas und Westeuropas sowie in Neuseeland und Australien registriert. Deutschland nimmt in der Rangfolge der Erkrankungshäufigkeit eine mittlere Position ein (*BERNDT et al., 1979*). Die Stadtbevölkerung ist häufiger als die ländliche Bevölkerung betroffen. Risikofaktoren wie späte Menopause, keine oder späte Geburt, gutartige Brustkrankung, familiäre Belastung, späte erste Schwangerschaft und kurze Stillzeit sowie Übergewicht in der Postmenopause sollen die Entstehung des Mammakarzinoms begünstigen (*DE WARD, 1983; EBELING und NISCHAN, 1991; MILLER und BULBROOK, 1986; WEBBER und BOYD, 1986*) .

1.1.2 Morphologie, Lokalisation und Ausbreitung

75 % der Karzinome gehen vom Gangepithel aus. Sie sind damit als invasiv duktales Karzinom zu klassifizieren. Seltener kommen lobuläre Karzinome, muzinöse Karzinome und als Sonderformen der Morbus Paget der Mamille, das Komedokarzinom und das meist multizentrisch auftretende Carcinoma lobulare in situ vor. Zu 55 % tritt das Mammakarzinom im oberen äußeren Quadranten der weiblichen Brust auf. In 25 % der Fälle ist bei Erstdiagnose bereits von einer generalisierten Streuung und damit von einem inkurablen Stadium der Erkrankung auszugehen. Die lymphogene Ausbreitung erfolgt vor allem in die axillären Lymphknoten, aber auch in die supraklavikulären und retrosternalen Lymphknoten. Hämatogene Metastasen finden sich im Skelettsystem, in Leber, Lunge und Pleura, ZNS und in den Ovarien.

1.1.3 Symptome und Diagnostik

Leitsymptom ist ein derber, schmerzloser Knoten, der in den meisten Fällen von den Frauen selbst bemerkt wird. Das unterstreicht den hohen Stellenwert der Selbstuntersuchung (*KLOSKOWSKI und EBELING, 1990*). Weitere klinische Zeichen sind Einziehung von Haut oder Mamille, Unverschieblichkeit des Knotens, Peau d'orange (Orangenhaut = Großporigkeit infolge Lymphödems), Morbus Paget (ekzemartige Hautinfiltration im Bereich der Mamille), offene Ulzerationen und blutende oder sezernierende Mamma. Innerhalb der Anamnese sollten Risikofaktoren erfragt werden. Die einzelnen Quadranten der Brust sind im Stehen und Liegen sorgfältig zu inspizieren und palpieren. Bei Vorhandensein von einseitiger Sekretion wird das Sekret zytologisch untersucht. Mammographien sollten bei allen verdächtigen Befunden durchgeführt werden. Sonographie, Thermographie, Feinnadelpunktion, Drill-Biopsie und Probeentnahme in Narkose ergänzen das diagnostische Programm (*HASERT, 1991*).

1.1.4 Therapie

Zur Therapie infiltrierender Mammakarzinome stehen operative Verfahren, Bestrahlung, hormonale und zytostatische Therapie zur Verfügung. Grundlage der primären Therapie ist beim lokalisierten Mammakarzinom aller Stadien die Operation. Im Mittelpunkt steht dabei die brusterhaltende (konservierende) Chirurgie, die vor allem bei Kleinkarzinomen unter Berücksichtigung des histologischen Typs und der Lokalisation Anwendung findet (*WINZER, 1991*). Diese chirurgische Maßnahme umfaßt die Tumorektomie im Gesunden mit axillärer Lymphonodektomie sowie ergänzend eine kurative Strahlentherapie. Bei Vorliegen absoluter und relativer Kontraindikationen zum brusterhaltenden Verfahren erfolgt die modifiziert radikale Mastektomie, bei der der gesamte Brustkörper einschließlich der Pektoralisfaszie unter Belassung beider Pektoralismuskeln entfernt wird. Die Lymphknoten der Axilla werden mitentfernt (*BOHMERT et al., 1991*).

Bei der adjuvanten Therapie stehen vor allem die systemische medikamentöse Therapie sowie die Strahlentherapie im Vordergrund. Die Strahlentherapie ist unverzichtbar als Anschlußverfahren bei der konservierenden Behandlung kleiner Mammakarzinome.

Bestrahlt werden Brust sowie eventuell supraklavikuläre und retrosternale Lymphknoten bei einer Gesamtdosis von 45 – 50 Gy (RÜHL, 1991).

Die adjuvante medikamentöse postoperative Therapie beim Mammakarzinom bezieht sich auf die neuesten Empfehlungen, die im Februar 1998 auf der Konsensuskonferenz in St. Gallen/Schweiz erarbeitet wurden. Zum Einsatz kommen Chemotherapeutika wie Adriamycin, Epirubicin, Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil, die meist in Kombination gegeben werden sowie innerhalb der hormonalen Therapie das Tamoxifen. Eine adjuvante Therapie mit Paclitaxel ist derzeit noch in der experimentellen Phase.

Die palliative Therapie umfaßt Strahlentherapie, Chemotherapie, Hormontherapie und Therapie mit Bisphosphonaten mit dem Ziel der langfristigen Erhaltung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Besserung tumorbezogener Beschwerden der Patientinnen. Innerhalb der Hormontherapie kommen neben dem Tamoxifen GnRH-Analoga, Aromatasehemmer und Gestagene zur Anwendung. Chemotherapeutisch stehen die bereits unter adjuvanter Therapie aufgeführten Medikamente sowie zuzüglich Paclitaxel, Ifosfamid, Mitoxantron, Chlorambucil, Vindesin und Mitomycin C zur Verfügung. Bisphosphonate vermindern bei Knochenmetastasierung tumorbedingte Knochenschmerzen, pathologische Frakturen und kritische Hyperkalziämien. Die Strahlentherapie hat sich besonders bei Hirn-, Haut- und isolierten Knochenmetastasen bewährt (PREISS *et al.*, 1998).

1.2 Mammatumornachsorge

1.2.1 Definition und Ziele

Onkologische Nachsorge im weiteren Sinne umfaßt alle diagnostischen und therapeutischen Bemühungen nach der primären Therapie einer bösartigen Erkrankung. Die Primärtherapie kann kurativ, palliativ, oder lediglich symptomatisch sein. Faßt man alle Beteiligten an Nachsorge und Nachbetreuung zusammen, so sind neben dem Patienten Primärtherapeut, Hausarzt, Tumorzentrum, Onkologischer Schwerpunkt, Seelsorger, Pflegepersonal, Physiotherapeuten, Selbsthilfegruppen, Psychologen und Sozialarbeiter zu nennen (SCHUMACHER *et al.*, 1995).

Unter onkologischer Nachsorge im engeren Sinn versteht man regelmäßige Kontrolluntersuchungen nach abgeschlossener Primärbehandlung zur Diagnostik von Rezidiven und Metastasen (*SEIFERT et al., 1991*), um dann entweder mit einer zweiten Therapiemodalität noch einen kurativen Effekt zu erzielen oder wenigstens die Gesamtüberlebenszeit zu verlängern (*WANDT et al., 1989*). Weitere Aufgaben sind Erkennung und Behandlung von unspezifischen Krankheiten und Therapiefolgen, Krebsvorsorge (Zweitkarzinome: Ovar, Zervix, Kolon), Beratung über Rehabilitationshilfen, menschliche Betreuung der Kranken und Dokumentation (Nachsorgepaß, Datenbanken) (*EBELING et al., 1981; SCHMIDT-RHODE, 1995*).

Die Mammatumornachsorge verlief bisher innerhalb eines Nachsorgeprogrammes, das in seinem Gerüst Schwerpunkte wie Anamnese, körperliche Untersuchungen, apparative und laborchemische Untersuchungen beinhaltet. Die körperliche Untersuchung besteht aus Inspektion, Palpation der Mamma und der regionären Lymphknoten. Röntgenologische Untersuchungen des Brustkorbs, der Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule und des Beckens, Szintigraphie des Skeletts, Mammographie und Sonographie des Oberbauchs bilden die apparative Diagnostik. Gynäkologische Untersuchungen erfolgen im Rahmen der allgemeinen Krebsvorsorge.

1.2.2 Entwicklung der Mammatumornachsorge

Die strukturierte Nachsorge des Mammakarzinoms in Deutschland entwickelte sich im Laufe der 60er Jahre aus den Bemühungen der zunächst auf Länderebene organisierten Arbeitsgemeinschaften für Krebsbekämpfung sowie den staatlichen Früherkennungsprogrammen. In dieser Zeit wurde die Nachsorgeidee einer lückenlosen Verlaufsbeobachtung aller Krebskranken geprägt (*SCHMIDT-RHODE et al., 1995*).

In den 70er Jahren kam es zur Etablierung eines standardisierten und programmierten Nachsorgekonzeptes entsprechend der Forderung nach einer Intensivierung der routinemäßigen Tumornachsorge. Der Leitgedanke lag hierbei darin, alle Beteiligten zu einem einheitlichen und festgelegten Vorgehen zu bewegen, wodurch die Einhaltung eines Mindestprogramms gewährleistet wird (*LEONHARDT, 1976*). Dieses Modell ging auch auf die Bereitschaft und sogar den Wunsch der Betroffenen nach einer sorgfältigen postoperativen Überwachung ein. Ein weiteres Hauptziel stellte das Bestreben dar,

durch standardisierte, regelmäßige Kontrollen der Patientinnen neue Erkenntnisse über den Verlauf der Mammakarzinom-Erkrankung zu gewinnen und das neue Wissen dem Kliniker zur Verfügung zu stellen.

So konnte eine mediane Überlebenszeit beim Mammakarzinom nach Rezidivdiagnose von 1,5 bis 2,5 Jahren ermittelt werden (*TOMIN und DONEGAN, 1987; UMBACH et al., 1988*). Bei 30 bis 60 % der Patientinnen kommt es zu einem Rezidiv (*BROYN und FROYEN, 1982; SCHMIDT-RHODE et al., 1995; ZWAFELING et al., 1987*), wobei die ossäre Metastasierung mit 50 bis 60 % den größten Anteil unter den Fernmetastasen ausmacht (*HORTON, 1984; RUTGERS et al., 1989*).

Mit Einführung der standardisierten Mammatumornachsorge stand diese immer wieder im Mittelpunkt von zum größten Teil retrospektiv geführten Studien, die sich mit Wertigkeit und Sinn der einzelnen Nachsorgeuntersuchungen auseinandersetzten. Als besonders diskussionswürdig erwiesen sich zwei wesentliche Grundlagen der Nachsorge, zum einen die Früherkennung von Rezidiven durch im Moment verfügbare Diagnostik und zum anderen die daraus abzuleitende Therapie mit dem Ziel der Lebensverlängerung oder der Verbesserung der Lebensqualität für die Patientin.

Verschiedene Studien wiesen auf den geringen Effekt der Therapie eines metastasierten Mammkarzinoms auf die Überlebensrate der Patientinnen hin (*HARRIS und HELLMAN, 1986; LANGLANDS et al., 1979; ROSEN et al., 1989*). Andere Autoren konnten keinen Überlebensvorteil oder eine Verbesserung der Lebensqualität für die Patientinnen aufgrund eines strengen Nachsorgeregimes nachweisen (*LIBERATI, 1994; ORMISTON et al., 1985; REITZIG, 1991; RUTGERS et al., 1989; ZWAFELING et al., 1987*).

Auch die sich bei früh (im asymptomatischen Stadium) diagnostizierten Metastasen anschließende Therapie erbrachte in einer Studie von *ROSELLI DEL TURCO et al. (1994)* sowie innerhalb der *GIVIO-Studie (1994)* keinen Überlebensvorteil für Patientinnen mit Mammakarzinom.

Ein dritter Punkt, der in jüngeren Arbeiten immer mehr in den Vordergrund trat, betraf die Minimierung der Kosten von diagnostischen Maßnahmen der Mammatumornachsorge. So wies *SCHAPIRA (1991)* in einer Studie nach, daß durch eine minimale Nachsorge (körperliche Untersuchung und Mammographie) innerhalb von 5 Jahren der Kostenaufwand auf $\frac{1}{5}$ der intensiven Nachsorge reduziert werden konnte.

Nach wie vor werden zwischen 75 und 85 % der Rezidive aufgrund von Anamnese und klinischer Untersuchung diagnostiziert (*PANDYA, 1985; SCANLON et al., 1980; SCHAPIRA, 1991; WINCHESTER, 1979*). Vor diesem Hintergrund und im Hinblick auf die klinische Ökonomik setzte ein Umdenken innerhalb der Mammatumornachsorge ein. Anamnese und klinische Untersuchung sowie psychische und soziale Betreuung der Patientinnen wurden bevorzugt. Apparative und laborchemische Untersuchungen (Ausnahme Mammographie) traten in den Hintergrund (Tabelle 1).

Tabelle 1: Empfehlungen für symptomfreie Frauen nach abgeschlossener Primärbehandlung eines Mammakarzinoms (*HELLRIEGEL und SCHULZ, 1995*).

Nachsorge						
Jahre nach Primärtherapie	1	2	3	4	5	6 und weitere
Anamnese		alle		alle		alle
körperliche Untersuchung		3		6		12
Information		Monate		Monate		Monate
Selbstuntersuchung	monatlich					
Röntgen-Thorax in 2 Ebenen	nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastasen					
Skelettszintigramm						
Abdomen-Sonographie						
Laborchemische Untersuchungen						
Schädel-Computertomogramm						
spezielle Diagnostik						

Mammographie				
Jahre nach Primärtherapie	1	2	3	4 und weitere
	<i>nach brusterhaltender Operation</i>			
ipsilaterale Brust	alle 6 Monate		alle 12 Monate	
kontralaterale Brust	alle 12 Monate			
	<i>nach Mastektomie</i>			
kontralaterale Brust	alle 12 Monate			

1.3 Erkennung von Knochenmetastasen innerhalb der Mammatumornachsorge

Das Mammakarzinom gehört zu den häufigsten Primärtumoren, die osteolytische Metastasen produzieren. Bevorzugter Sitz der Skelettmetastasen sind Wirbelsäule, Becken, Rippen, Femur, Schädelkalotte und Humerus. Periphere Skelettabschnitte sind relativ selten betroffen. Anhand autoptischer Untersuchungen ist heute bekannt, daß 50 bis 85 % aller Patientinnen mit Mammakarzinom Knochenmetastasen entwickeln, was die Prognose innerhalb der Mammatumor-Nachsorge enorm verschlechtert (*RIEDEN, 1988*).

1.3.1 Diagnostik von Knochenmetastasen

Da der überwiegende Teil der Skelettmetastasen durch Symptome wie Schmerzen, Knochendeformierungen, Schwellungen, pathologische Frakturen, Bewegungseinschränkungen oder neurologische Störungen auffällig wird, stehen die Befragung und die körperliche Untersuchung der Patientinnen im Vordergrund.

Die Skelettszintigraphie ermöglicht eine Stoffwechselanalyse des Skelettsystems, indem sie Gebiete eines erhöhten Mineralumsatzes aufdeckt. Als Radiopharmazeutika werden

mit ^{99m}Technetium markierte Bisphosphonate verwendet, die Skelettabbildung erfolgt mittels Gammakamera. Die Skelettszintigraphie ist eine hochsensitive Methode, durch die eine Störung des Knochenstoffwechsels frühzeitig erkannt werden kann als eine morphologische Änderung durch das Röntgenbild (GALASKO, 1975).

Allerdings wird der routinemäßige Einsatz der Skelettszintigraphie in der Literatur immer mehr in Frage gestellt. Arbeiten von PEDRAZZINI *et al.* (1986) sowie SEIFERT *et al.* (1991) weisen darauf hin, daß nur ein geringer Anteil der Knochenmetastasen im Frühstadium entdeckt wird. Einer hohen Sensitivität (GALASKO *et al.*, 1972; HORTOBAGYI *et al.*, 1984) des Verfahrens steht eine geringe Spezifität (HÖLZEL und THIEME, 1986; PEREZ *et al.*, 1983) gegenüber. Unter diesen Aspekten sprechen sich verschiedene Autoren nur für die Anwendung der Knochenszintigraphie bei Vorliegen einer Beschwerdesymptomatik aus (GERBER und WILKEN, 1992; HOSSFELD und KLEEBERG, 1993; ROSELLI DEL TURCO, 1994; WANDT *et al.*, 1989). Andere Autoren plädieren weiterhin für die routinemäßige Durchführung der Skelettszintigraphie (SCHÜNEMANN und JOURDAIN, 1991; WERTHEIMER, 1991).

Um positive Knochenszintigraphiebefunde hinsichtlich ihrer Dignität abzuklären, schließt sich die konventionelle röntgenologische Untersuchung und bei unklarem Röntgenbefund die Computertomographie und das MRT an. Osteoblastische Metastasen werden in Übersichtsaufnahmen relativ früh erkannt, osteolytische Metastasen dagegen erst ab einer Größe von 2 cm und bei einem Mineralverlust von 30–50 % (SCHREIBER, 1981). In ca. 95 % kann durch die konventionelle Röntgendiagnostik einschließlich Tomographie eine exakte Diagnose gestellt werden (RIEDEN, 1988).

Biologisch-chemische Parameter können gegenüber der Skelettszintigraphie eine Alternative zur Diagnostik symptomatischer metastatischer Osteopathien und zur Verlaufskontrolle darstellen. Deshalb wurden biochemische Marker in verschiedenen Studien hinsichtlich ihrer Wertigkeit bei der Erkennung von Knochenmetastasen überprüft. Im Mittelpunkt standen dabei die Serumtumormarker CA 15-3 und CEA, die Alkalische Phosphatase sowie Parameter des Knochenstoffwechsels, hier vor allem die knochenalkalische Phosphatase.

Das carbohydrate Antigen 15-3 (CA 15-3) steht seit 1985 als Tumormarker für das Mammakarzinom kommerziell zur Verfügung (TOBIAS *et al.*, 1985). Es stellt eine

Kombination der monoklonalen Antikörper DF 3 und 115-D gegen Antigene auf Mammakarzinomzellen dar. Das carcinoembryonale Antigen (CEA) ist ein aus fetalem Intestinalgewebe und aus Kolonkarzinomgewebe isoliertes Glykoprotein, das allerdings nicht nur beim Mammakarzinom pathologisch erhöht vorgefunden wird.

Beide Serumentumormarker haben keinerlei Bedeutung für die Früherkennung eines Mammakarzinoms (*GO, 1976; GOLDENBERG et al., 1981; KLEIST, 1989; MÖBUS und KREIENBERG, 1989*), erleichtern allerdings die Früherkennung von Fernmetastasen (*CAFFIER und BRANDAU, 1983; PAULICK und CAFFIER, 1985; VAN DALEN et al., 1986*).

Die Wertigkeit beider Tumormarker bei der Erkennung von Knochenmetastasen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So unterstrichen einige Autoren den Wert des CEA (*AYDINER et al., 1994; PAULICK et al., 1987*) sowie des CA 15-3 (*BLIJLEVENS et al., 1995*) bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Andere Autoren wiesen auf die geringe Spezifität des CA 15-3 und CEA hin, da diese auch bei anderen Malignomen sowie Erkrankungen positive Werte bieten können (*GANG et al., 1985; LAMERZ und FATEH-MOGHADAM, 1975; SEKINE, et al. 1985; SHINOZAKI et al.; 1992*). Unumstritten ist der Wert beider Tumormarker bei der Therapieüberwachung des metastasierten Mammakarzinoms (*KREIENBERG, 1989; SCHATZ et al., 1985; SCHMID et al., 1986; TONDINI et al., 1988*).

Die alkalische Phosphatase (AP) findet sich als ubiquitäre Phosphohydrolase in zahlreichen Zell- und Organsystemen, so unter anderem in Knochen, Dünndarm, Gallenwege/Leber, Nieren, Leukozyten und Plazenta. Gemessen als Serum-Gesamtphosphatase gehört sie zum klinisch-chemischen Routineprogramm und gilt als Leitparameter bei hepatobiliären, ossären oder malignen Erkrankungen.

Die Literatur bietet bezüglich der Wertigkeit der AP für die Erkennung von Knochenmetastasen unterschiedliche Aussagen. Eine Arbeit von *KAMBY et al. (1987)* beschrieb die hohe Effektivität dieses Enzyms für die Diagnose von Knochenmetastasen. Im Gegensatz dazu lehnten *MAYNE et al. (1987)* diesen Parameter aufgrund seiner niedrigen Sensitivität als Screeningparameter ab. Da sich die alkalische Phosphatase aus mehreren Isoenzymen zusammensetzt, die außer im Knochen auch in anderen Organen (s.o.) zu finden sind, ergeben sich bei der Erkennung von Knochenmetastasen oft falsch positive Werte (*CRIVELLARI et al., 1995*).

Die alkalische Phosphatase kann als Laborparameter zur Beurteilung der Therapie von Knochenmetastasen herangezogen werden (*MACKINTOSH et al., 1989*).

Auf zellulärer und makromolekularer Ebene bezieht sich der metastatische Befall auf drei wesentliche Kompartimente, die ortsständigen Osteoblasten und Osteoklasten, die kollagene und nicht kollagene extrazelluläre Knochenmatrix sowie die mineralisierte Phase.

Daher erschien es sinnvoll, biologisch-chemische Parameter des Knochenstoffwechsels auf ihren Wert zur Diagnostik und Verlaufskontrolle metastatischer Osteopathien zu untersuchen.

Als die alkalische Phosphatase erstmals im Knochen identifiziert wurde, nahm man in den ersten Beschreibungen an, daß das Enzym in den Knochenumsatz involviert war, indem es Phosphatester hydrolysierte und so das freiwerdende Phosphat für den Einbau in das Hydroxylapatit des Knochens zur Verfügung stellte. Trotz der vorherrschenden Meinung, daß die knochenalkalische Phosphatase essentiell für den Knochenumbau ist, bleibt die präzise biochemische Funktion dieses Enzyms unbekannt (*WEISS et al., 1988*). Es ist aber bekannt, daß die knochenalkalische Phosphatase von den Osteoblasten abgegeben wird. Das Enzym wird durch eine Glykanverbindung mit dem Phosphatidylinositol an die äußere Zellmembran gebunden und kann durch die Wirkung der Glykan-Inositol-Phosphat-Hydrolase und/oder durch Membranvesikelbildung an die Blutbahn abgegeben werden (*MC COMB et al., 1979; HARRIS, 1989*).

Die knochenalkalische Phosphatase (BALP) gilt als ein Parameter des Knochenstoffwechsels mit großer diagnostischer Bedeutung bei der Erkennung von Knochenmetastasen, der allerdings das Verfahren der Knochenszintigraphie nicht ersetzen, aber sinnvoll ergänzen kann (*MAYNE et al., 1987; PLEBANI et al., 1996; DESOIZE et al., 1989; DESOIZE et al., 1991*). Eine Studie von *Amico et al. (1991)* weist auf die Möglichkeit der Optimierung des Zeitpunktes der Anwendung eines Knochenszintigramms durch Bestimmung der BALP bei der Erkennung von Knochenmetastasen hin. Die Knochenalkalische Phosphatase stellt einen sensiblen Verlaufparameter hinsichtlich der Einschätzung der Entwicklung einer Skelettmetastasierung dar (*COOPER et al., 1992; ZANINOTTO et al., 1995*).

Neben der knochenalkalischen Phosphatase wurden weitere Parameter des Knochenstoffwechsels wie die Kalziumausscheidung im Urin (Kalziurie), die

Hydroxyprolinausscheidung im Urin, das Osteokalzin, das carboxyterminale Propeptid und die Ausscheidung von Pyridinum-Crosslinks im Urin auf ihre Wertigkeit bei der Erkennung von Knochenmetastasen und zur Verlaufsbeobachtung untersucht.

Weder Kalzium- und Hydroxyprolinausscheidung im Urin noch die Bestimmung des Osteokalzins konnten die gleiche Wertigkeit wie die BALP bei der Erkennung von Knochenmetastasen erreichen (*BURLINA et al., 1994; LAMBERTUS et al., 1997; KAMBY et al., 1987; KAMBY et al., 1993*). Eine Alternative zur Bestimmung der knochenalkalischen Phosphatase bei der Erkennung von Knochenmetastasen sowie zur Verlaufsbeobachtung könnte der Nachweis der Pyridinum-Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin im Urin werden (*BODY et al., 1992; DEMERS et al., 1995; PATERSON et al., 1991; WESTERHUIS et al., 1997*).

1.3.2 Therapie von Knochenmetastasen

Knochenmetastasen erfordern adäquate therapeutische Maßnahmen, deren Zielsetzung die Schmerzlinderung sowie die Verhinderung oder Beseitigung frakturbedingter Immobilisierung des Patienten ist. Dabei fällt vor allem ins Gewicht, daß Patientinnen mit rein ossärer Metastasierung eine Lebenserwartung von vielen Jahren haben können, wodurch die zeitliche Wahrscheinlichkeit von Komplikationen als sehr hoch anzusehen ist (*YAMASHITA et al., 1991*).

Neben den lokalen Therapieverfahren (Bestrahlung und Operation) gibt es drei Formen der Systemtherapie, die entsprechend dem Alter beziehungsweise Menopausenstatus der Patientinnen , dem Rezeptorstatus, dem Metastasierungstyp und der Dauer des rezidivfreien Intervalls einzusetzen sind: die Hormontherapie, die Chemotherapie und die Bisphosphonattherapie (*POSSINGER und WILMANNNS, 1993; DIEL et al., 1992*).

Die Beurteilung der Ansprechrate von Knochenmetastasen auf eine Systemtherapie stellt den Kernpunkt einer patientenadaptierten Therapie dar. Hierbei muß zwischen subjektiver Therapieantwort, das heißt Linderung einer bestehenden Symptomatik, und objektiver Therapieantwort unterschieden werden . Die objektive Beurteilung besteht aus zwei Nachweisverfahren, zum einen aus der Bestimmung von Laborparametern und zum anderen aus dem röntgenologischen Nachweis von Änderungen der

Knochenmatrix (POWLES, 1988; SMALLEY et al., 1982; POSSINGER und WILMANN, 1993; DIEL et al., 1992).

Bildgebende Verfahren, die zur Therapiebeurteilung einer Skelettmetastasierung herangezogen werden, sind die konventionelle Röntgenuntersuchung, das Knochenszintigramm, die Computertomographie und die Kernspintomographie. Diese Verfahren zeigen einen Therapieerfolg meist mit einer Verzögerung von 6 Wochen bis 3 Monaten (COLEMAN und RUBENS, 1985; COLEMAN et al., 1988).

Biochemische Laborparameter wie die Serumentumormarker CEA und CA 15-3, die alkalische Phosphatase, die knochenalkalische Phosphatase und seit neuerem die Pyridinum-Crosslinks können einen Therapieerfolg bereits in den ersten 4-8 Wochen widerspiegeln (BERRUTI et al., 1993; COLEMAN et al., 1988; DANIEL et al., 1986; PIOVESAN et al., 1997).

Therapie erster Wahl bei metastasiertem Mammakarzinom stellt die Hormontherapie dar. Substanzen, die innerhalb der antihormonellen Therapie des ossär metastasierten Mammkarzinoms eine Rolle spielen, sind Antiöstrogene, Gestagene, GnRH-Analoga und Aromatasehemmer. Eine hohe therapeutische Effektivität ist vor allem bei positivem Hormonrezeptorstatus, langem metastasenfremem Intervall und osteoblastischem Metastasierungstyp zu erwarten (DIEL et al.; 1992).

Das GnRH-Analogon Goserelin findet vor allem bei prämenopausalen Patientinnen als erste hormonale Behandlungsmaßnahme Anwendung. Kommt es zu einer Remission oder späten Progression wird das Goserelin mit Tamoxifen, einem Aromatasehemmer (beispielsweise Aminogluthetimid, Atamestan oder Formestan) oder einem Gestagen (beispielsweise Megestrolazetat) kombiniert. Bei postmenopausalen Patientinnen ist das Antiöstrogen Tamoxifen Medikament der ersten Wahl. Bei Versagen der Tamoxifen-Therapie wird als „second line therapy“ ein Aromatasehemmer und in letzter Instanz ein Gestagen eingesetzt (POSSINGER und WILLMANS, 1993; PREISS et al., 1998).

Die Ansprechrate von Skelettmetastasen auf die Hormontherapie schwankt nach den UICC-Kriterien in der Initialtherapie zwischen 4 % (4/75; BRULE, 1978) und 39 % (7/18; LERNER et al., 1976). In der „second line therapy“ (UICC-Kriterien) weisen die Hormonpräparate Ansprechraten zwischen 13 % (5/38; HÖFFKEN, 1986) und 56 % (20/36; MURRAY und PITT, 1981) auf.

Spricht ein ossär metastasiertes Mammakarzinom auf keine Hormontherapie an, tritt die Chemotherapie in den Vordergrund. Als Chemotherapeutika kommen Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Adriamycin, 4'-Epirubicin, Mitoxantron, Chlorambucil, Prednimustin, Vindesin und Mitomycin C sowie als neuere Zytostatika Idarubicin, Ifosfamid, Paclitaxel und Gemcitabine zur Anwendung.

Die durchschnittlichen Ansprechraten (gemäß den UICC-Kriterien) auf Zytostatika in Mono- oder Polychemotherapie liegen in randomisierten Studien zwischen 0 und 56 % (*RUBENS und FOGELMANN, 1991*).

Bisphosphonate (Diphosphonate) sind strukturelle Analoga der Pyrophosphate, die die natürlichen Regulatoren der Knochenmineralisation und Knochenauflösung darstellen. Bisphosphonate wirken toxisch auf Osteoklasten, hemmen die Entwicklung von Osteoklastenvorläuferzellen und beeinträchtigen die Chemotaxis der Osteoklasten auf ihrem Weg zu den Orten aktiver Knochenresorption. Wichtigste Vertreter dieser Substanzgruppe sind Pamidronat, Clodronat und Ethidronat (*FLEISCH, 1997*).

Untersuchungen zeigen, daß Bisphosphonate tumorbedingte Schmerzen deutlich reduzieren, hyperkalzämische Krisen finden sich unter dieser Behandlung signifikant seltener (*VAN HOLTEN-VERZANTVOORT et al., 1987*).