

5. Diskussion

Die Erkennung von Knochenmetastasen spielt innerhalb der Mammatumornachsorge eine entscheidende Rolle. Die Skelettszintigraphie gilt als sensitivstes Verfahren, um Knochenmetastasen zu diagnostizieren. Allerdings steht einer hohen Sensitivität eine geringere Spezifität gegenüber, da das Knochenszintigramm auch falsch positive Ergebnisse bei anderen nicht-bösartigen Erkrankungen liefern kann (GALASKO, 1975; O'MARA, 1976). Ergänzende bildgebende Verfahren bei positivem Knochenszintigraphiebefund sind die konventionelle röntgenologische Untersuchung, das Computertomogramm und das MRT.

Das Bild der Mammatumornachsorge hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Aufgrund der Erkenntnis, daß ein straffes Nachsorgeregime keinen Überlebensvorteil für die Patientinnen bedeutet (LIBERATI, 1994), sprechen sich immer mehr Autoren für eine Abkehr vom Konzept der standardisierten Nachsorge aus. Eine risikoadaptierte patientenorientierte sowie kosteneffektive Mammatumornachsorge tritt dabei in den Vordergrund (KHANDEKAR, 1996; LOPRINZI und AHMANN, 1994).

Die Rolle der Skelettszintigraphie wurde unter diesen Gesichtspunkten in mehreren Studien diskutiert. Während ältere Arbeiten (BIERSACK und BÜLL, 1986; CREUTZIG, 1986) die routinemäßige Durchführung dieses Verfahrens befürworten, erscheint der Einsatz der Skelettszintigraphie in jüngeren Arbeiten nur bei klinischem Verdacht sinnvoll (HOSSFELD und KLEEBERG, 1993; ROSELLI DEL TURCO, 1994).

Laboruntersuchungen sind im Gegensatz zur Skelettszintigraphie kostengünstiger und weniger aufwendig für die Patientinnen. Verschiedene Laborparameter wurden deshalb auf ihre diagnostische Effektivität bei der Erkennung von Knochenmetastasen überprüft. Im Mittelpunkt zahlreicher Studien standen dabei die etablierten Serumtumormarker CA 15-3 und CEA sowie die Laborparameter AP und BALP (AYDINER et al., 1994; FRANCINI et al., 1990; PLEBANI et al., 1996; ZANINOTTO et al., 1995). Diese 4 Laborparameter können nur einen geringen Anteil der Skelettmetastasen im asymptomatischen Stadium diagnostizieren, so daß sie innerhalb der Mammatumornachsorge vor allem zur Abklärung eines klinisch und anamnestisch gestellten Verdachts herangezogen werden.

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob es möglich ist, die kostenintensive und invasive Skelettszintigraphie durch die Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 oder CEA oder eine Kombination dieser Parameter zu ersetzen. Im direkten Vergleich wurden die Laborparameter sowie deren Kombinationen hinsichtlich ihrer Validität (Sensitivität, Spezifität) bei der Erkennung von Knochenmetastasen untersucht. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte ein Vergleich von Tests zur Bestimmung der knochenalkalischen Phosphatase.

Die Validität der Laborparameter sowie Laborparameterkombinationen wurde zu einem Beobachtungszeitpunkt (Querschnittstudie, n = 155) und im Verlauf (Logitudinalstudie, n = 46) untersucht. Diese Studieneinteilung erfolgte vom Verfasser mit dem Ziel, die im Querschnitt vorgefundenen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte durch eine Verlaufsbeobachtung zu überprüfen und damit den Aussagewert der Ergebnisse zu erhöhen. Als Grundlage für die Diskussion dienen die vom Verfasser aus beiden Studien definierten Validitätsparameter Gesamtsensitivität und –spezifität der Laborparameter und Parameterkombinationen, die in den weiteren Ausführungen als Sensitivität und Spezifität bezeichnet werden.

Innerhalb der Querschnittstudie wurden die Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA miteinander korreliert. Dabei fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der BALP und der AP. Das CEA korrelierte dagegen nur signifikant mit den Werten des CA 15-3, die mit einem Chemilumineszenz-Test gemessen wurden. In einer Arbeit von *WITHOLD et al. (1995)* korrelierten ebenfalls die BALP und die AP signifikant miteinander. *DESOIZE et al. (1989)* beschrieben im Gegensatz zu dieser Arbeit einen signifikanten Zusammenhang zwischen der BALP und dem CEA. Übereinstimmung zwischen *DESOIZE et al. (1991)* und dieser Studie gab es in der nicht signifikanten Korrelation der Laborparameter CA 15-3 und BALP.

Das CA 15-3 wies in dieser Arbeit eine Sensitivität von 50 % bei der Erkennung von Knochenmetastasen auf, die Spezifität betrug 85 %. In der Literatur findet sich eine höhere Sensitivität des CA 15-3 bei allerdings niedriger Spezifität. So beschrieben *AYDINER et al. (1994)*, *MARCHEI et al. (1995)* und *STIEBER et al. (1992)* Sensitivitäten des CA 15-3 zwischen 73 % und 75 %. Die Spezifität des CA 15-3, die von diesen Autoren vorgefunden wurde, lag zwischen 69 % und 75 %.

Das CEA erwies sich mit einem Wert von 37 % gegenüber dem CA 15-3 als weniger sensitiv bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Dieses deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren (*ENGEL et al., 1988; FRANCINI et al., 1990; STIEBER et al., 1992; ZANCO et al., 1989*).

ENGEL et al. (1988) und *ZANCO et al. (1989)* kamen bei Verwendung des gleichen Cut-off-Levels (5 ng/ml) auf eine ähnliche Sensitivität. *PAULICK et al. (1987)* ermittelten dagegen eine weitaus höhere Sensitivität (77 %) des CEA.

Das CEA schloß Knochenmetastasen beim gesunden Kollektiv mit der größten Sicherheit aller 4 Laborparameter aus (Spezifität = 99 %). Eine Arbeit von *ENGEL et al. (1988)* wies eine ähnlich hohe Spezifität (88 %) des CEA auf. Studien anderer Autoren ermittelten geringere Spezifitäten für das CEA (63 %, *AYDINER et al., 1994*; 66 %, *STIEBER et al., 1992*).

Die AP zeigte mit 28 % die geringste Sensitivität der Laborparameter bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Sie lag dabei allerdings nur knapp hinter den Laborparametern CEA (32 %) und BALP (31 %). Diese Reihenfolge wird in einer vergleichenden Arbeit von *FRANCINI et al. (1990)* bestätigt, in der sich das CA 15-3 und das CEA ebenfalls gegenüber der AP als sensitiver erwiesen. Im Gegensatz dazu ermittelten *STIEBER et al. (1992)* in einer vergleichenden Studie der Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA die höchste Sensitivität für die AP bei der Erkennung von Knochenmetastasen.

MAYNE et al. (1987) fanden mit 20 % eine geringere Sensitivität der AP. *PLEBANI et al. (1996)* wiesen eine weitaus höhere Sensitivität der AP (84 %) für die Erkennung von Knochenmetastasen nach. Eine Erklärung für die von *PLEBANI et al. (1996)* vorgefundene hohe Sensitivität könnte der im Verhältnis zu dieser Arbeit niedrigere Cut-off-Level des Tests sein.

Die AP erzielte mit einem Wert von 92 % nach dem CEA die zweithöchste Spezifität der Laborparameter. Die hohe Spezifität der AP fand ihre Bestätigung in den Arbeiten von *MAYNE et al. (1987)*, *PLEBANI et al. (1996)* und *ZANINOTTO et al. (1995)*. *STIEBER et al. (1992)* ermittelten dagegen mit einem Wert von 58 % eine geringere Spezifität der

AP. Die AP zeigte in dieser Studie im Vergleich mit den Serumtumormarkern CA 15-3 und CEA sowie der BALP die niedrigste Sensitivität.

Im Rahmen der Erhebung der Laborbefunde der knochenalkalischen Phosphatase wurden 3 Tests zur Messung der BALP bewertet und miteinander korreliert. Dabei handelte es sich um zwei Tests, mit deren Hilfe die Konzentration der BALP (Ostase und Opus) und um einen Test (Alkphase-B), mit dessen Hilfe die Aktivität der BALP bestimmt wurde.

Innerhalb dieses Testvergleichs korrelierten die Tests Ostase und Alkphase B signifikant miteinander. Diese signifikante Korrelation ließ sich in der Literatur durch eine Arbeit von *GOMEZ et al. (1995)* belegen, die ebenfalls einen immunradiometrischen Test und einen Test zur Bestimmung der Aktivität der BALP vergleichend untersuchten.

Alle Tests wiesen eine geringe Sensitivität auf. Der Test Opus erzielte dabei mit 25 % die größte Sensitivität bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Die Tests Alkphase B und Ostase folgten mit Sensitivitäten von 21 % und 12,5 %. Die für den Test Ostase ermittelte Sensitivität steht im Kontrast zu Ergebnissen, die beispielsweise *REALE et al. (1994)* bei Messungen der Knochenalkalischen Phosphatase mit demselben Test ermittelten. Diese Autoren kamen auf eine Sensitivität für Skelettmetastasen von 78,6 %. Auch *LORENTE und MOROTE (1994)* sowie *COOPER et al. (1994)* wiesen eine höhere Sensitivität des immunometrischen Tests (64,5 % und 40 %) bei der Erkennung von Knochenmetastasen nach. *WESTERHUIS und DELAERE (1997)* fanden für den Test Alkphase-B ebenfalls eine weitaus höhere als in dieser Studie vorgefundene Sensitivität (79 %) bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Der sensitivste Test dieses Testvergleichs, der Test Opus, war mit einem Anschaffungspreis von 6 DM auch am preiswertesten. Die Kosten für die Tests Alkphase-B und Ostase betragen dagegen 11 und 25 DM.

Die BALP lag mit einer Sensitivität von 31 % hinter den Serumtumormarkern CA 15-3 (50 %) und CEA (37 %), allerdings knapp vor der AP (28 %). Die geringere Sensitivität der BALP im Vergleich mit den Serumtumormarkern fand ihre Bestätigung in einer Arbeit von *Stieber et al. (1992)*. Diese Autoren sowie *PLEBANI et al. (1996)* ermittelten

wie in dieser Arbeit einen Sensitivitätsnachteil der BALP gegenüber der AP, der allerdings deutlicher ausgeprägt war (52 % vs. 67 % und 64 % vs. 84 %).

Andere Autoren ermittelten dagegen eine identische Sensitivität und Spezifität beider Laborparameter (*PLEBANI et al., 1996; WESTERHUIS und DELAERE, 1997*). *MAYNE et al. (1987)* konnten ebenfalls keinen Spezifitätsunterschied zwischen BALP und AP nachweisen. Innerhalb dieser Arbeit wies die BALP eine geringere Spezifität (90 %) als die Laborparameter CEA und AP auf. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu einer Arbeit von *STIEBER et al. (1992)*, die für die BALP eine höhere Spezifität gegenüber den Laborparametern CEA und AP beschrieben.

Die niedrige Sensitivität der BALP konnte in keiner der oben genannten Arbeiten bestätigt werden. Diese sowie weitere Autoren (*BERRUTI et al., 1995; WOLFF et al., 1996*) fanden Sensitivitäten der BALP zwischen 42 % und 64 %. Eine im Verhältnis zu dieser Arbeit geringere Sensitivität (10 %) ermittelten dagegen *DEMERS et al. (1995)* in ihrer Studie.

Die meisten der in diesem Abschnitt zitierten Autoren fanden eine höhere Spezifität der BALP. *STIEBER et al. (1992)* und *ZANINOTTO et al. (1995)* ermittelten dagegen eine geringere Spezifität der BALP.

Innerhalb der Querschnittstudie wurden die Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA auf ihre Fähigkeit untersucht, Knochenmetastasen über einen pathologischen Anstieg der Meßwerte früher als die bildgebenden Verfahren (Knochenszintigraphie und Röntgen) anzuzeigen. Im Gegensatz zu Arbeiten von *MARCHEI et al. (1995)* und *OREMEK et al. (1997)* fanden die pathologischen Laborbefunde der BALP (n = 13) innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraumes von 32 Monaten keine Bestätigung durch die bildgebenden Verfahren. Die obengenannten Autoren beobachteten bei 85 % der Patienten (11/13; *MARCHEI et al., 1995*) sowie bei 30 % der Patienten (6/20; *OREMEK et al., 1997*) einen dem positiven Befund der Knochenszintigraphie vorausgehenden pathologischen Anstieg der BALP. *MARCHEI et al. (1995)* und *REALE et al. (1995)* ermittelten dabei einen mittleren Zeitabstand zwischen pathologischem Laborbefund der BALP und folgendem Knochenmetastasennachweis im Skelettszintigramm von 4,5 und 3,5 Monaten. Auch die pathologischen Laborbefunde von AP (n = 9) und CEA (n = 3) konnten innerhalb der mittleren Beobachtungszeiträume von 38 und 23 Monaten durch keinen Nachweis von Knochenmetastasen in den

bildgebenden Verfahren bestätigt werden. Zur Diskussion dieser Ergebnisse wurden in der Literatur keine entsprechenden Arbeiten vorgefunden. Bei 10 % der Patientinnen (n = 20) ging ein pathologischer Befund des CA 15-3 einem positiven Knochenmetastasenbefund der bildgebenden Verfahren in einem mittleren Zeitabstand von 27 Monaten voraus. Eine Arbeit von *MARCHEI et al. (1995)* zeigte dagegen, daß ein pathologischer Anstieg des CA 15-3 bei 85 % der Patientinnen (n = 13) dem Nachweis von Knochenmetastasen im Skelettszintigramm im Mittel um 4,5 Monate vorausging.

Im Rahmen der Longitudinalstudie wurden die 4 Laborparameter auf ihre Wertigkeit als Verlaufsparemeter zur Erfolgsbeurteilung der Therapie bei Patientinnen mit Knochenmetastasen untersucht. Unter der Therapie kam es knochenszintigraphisch bei keiner der Patientinnen zu einer Remission. 3 Patientinnen wiesen eine Progression und 6 Patientinnen keine Veränderung ihrer Skelettmetastasierung auf. Als einziger Parameter bestätigte dabei das CA 15-3 bei 66,7 % (2/3) der Patientinnen durch einen pathologischen Anstieg im Verlauf die Progression. Dieses Ergebnis findet seine Bestätigung in einer Arbeit von *HAYES et al. (1989)*, in der das CA 15-3 bei 76 % der Patientinnen (n = 21) mit einer Progression der Erkrankung korrelierte. Als Voraussetzung galt dabei ein Anstieg dieses Tumormarkers um mindestens 50 %. *BLIJLEVENS et al. (1995)* fanden dagegen bei 81 % der Patientinnen mit Skelettmetastasen (n = 32) einen pathologischen Anstieg bei Progression der Erkrankung. *HAYES et al. (1989)* beobachteten bei stabiler Skelettmetastasierung bei 59 % der Patientinnen (n = 27) im Verlauf konstant pathologische Werte des CA 15-3. Dieses deckt sich mit dem in dieser Arbeit vorgefundenen Wert des CA 15-3 (50 %). Allerdings kam es bei 33 % der Patientinnen mit stabiler Skelettmetastasierung (n = 2) im Verlauf zu einer Normalisierung der Meßwerte des CA 15-3. *MONTRAVERS et al. (1997)* wiesen ebenfalls bei 27 % (6/22) der Patientinnen trotz Normalbefund des CA 15-3 knochenszintigraphisch Knochenmetastasen nach. Diese Rate falsch negativer Laborbefunde unterstreicht die Wichtigkeit der kombinierten Anwendung von bildgebenden Verfahren und Tumormarkern (CA 15-3) zur Bewertung des Therapieerfolges. Zu dieser Schlußfolgerung kam auch *CROMBACH (1998)*, der in seiner Arbeit auf paradoxe Veränderungen sowie die insuffiziente Konkordanz der Tumormarker zur Tumormarklast bei 20 – 30 % der Frauen mit Mammakarzinom berichtete. Der Wert der AP, BALP und CEA zur Beurteilung einer Progression oder unveränderten

Skelettmetastasierung war im Vergleich mit dem CA 15-3 gering. Dieses steht im Einklang mit Arbeiten von *BERRUTI et al. (1993)*, *COLEMAN et al. (1988)* und *BLIJLEVENS et al. (1995)*, die diese Parameter ebenfalls nicht zur Beurteilung von Progression oder stabiler Knochenmetastasierung empfehlen. Im Gegensatz dazu beschrieben *MARTINETTI et al. (1997)* eine signifikante Korrelation der BALP bei Progression einer Skelettmetastasierung sowie bei unveränderten Skelettmetastasen (stabile Erkrankung).

Die Kombination der Laborparameter führte im Gesamtbild zu einem Anstieg der Sensitivität und zu einem Abfall der Spezifität bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Mehrfachkombinationen, an denen die Serumentumormarker CEA und CA 15-3 beteiligt waren, zeigten sich sensitiver gegenüber den anderen Parameterkombinationen.

Innerhalb der Zweifachkombinationen wurde für die Kombination aus CA 15-3 und CEA die höchste Sensitivität (71 %) ermittelt. *ZANCO et al. (1989)* definierten wie in dieser Arbeit eine Parameterkombination als pathologisch, wenn mindestens ein Parameter einen pathologischen Anstieg aufwies. Sie bestätigten mit einem Wert von 69 % die Sensitivität der Kombination aus CA 15-3 und CEA. *ENGEL et al. (1988)* forderten dagegen einen pathologischen Anstieg beider Laborparameter und kamen auf eine weitaus niedrigere Sensitivität (38 %). Die Zweifachkombinationen, an denen die AP beteiligt war, wiesen die geringsten Sensitivitäten aller Parameterkombinationen auf. Für die Kombinationen aus AP und CEA mit 91 % und BALP und CEA mit 89 % wurden die höchsten Spezifitäten aller Zweifachkombinationen bestimmt.

Die Literatur bot zur Diskussion der Zweifachkombinationen der AP sowie zur vergleichenden Diskussion der Zweifachkombinationen nur wenige Daten, mit Ausnahme einer Arbeit von *STIEBER et al. (1992)*, die BALP mit CA 15-3 und CEA kombinierten sowie einer Studie von *RITZKE et al. (1998)*, die die Wertigkeit von AP und BALP in Kombination untersuchten. Dabei erwies sich bei *STIEBER et al. (1992)* wie in dieser Arbeit die Kombination aus CA 15-3 und BALP gegenüber der Kombination aus CEA und BALP als sensitiver, bei allerdings geringerer Spezifität. *RITZKE et al. (1998)* fanden in ihrer Studie eine nur gering höhere Sensitivität der Kombination aus AP und BALP, wobei auch hier eine niedrigere Spezifität als in dieser Arbeit beobachtet wurde.

Die Kombination von mehr als 2 Laborparametern führte zu einem Sensitivitätsanstieg und zu einem Abfall der Spezifität gegenüber den Zweifachkombinationen. Die Mehrfachkombinationen der BALP zeigten die höchsten Sensitivitäten aller Parameterkombinationen. Die Kombination aus BALP, CA 15-3 und CEA sowie die Kombination aller 4 Laborparameter führte zur gleichen Sensitivität (73 %) bei allerdings höherer Spezifität der Dreifachkombination. *STIEBER et al. (1992)* und *RITZKE et al. (1998)* bestätigten den Sensitivitätsgewinn und Spezifitätsverlust der Kombination aus BALP, CA 15-3 und CEA gegenüber den Zweifachkombinationen der BALP mit den Serumentumormarkern CA 15-3 und CEA. *RITZKE et al (1998)* kamen bei Kombination aller 4 Laborparameter mit 85 % auf eine höhere als in dieser Arbeit vorgefundenen (73 %) Sensitivität. Der Sensitivitätsgewinn ging allerdings auch hier mit einem Spezifitätsverlust einher.

Die Wertigkeit laborchemischer Parameter bei der Erkennung von Knochenmetastasen wird primär durch die Validitätsparameter Sensitivität und Spezifität bestimmt. Im allgemeinen sollte ein Laborparameter, um als Screening-Parameter Anerkennung zu finden, mindestens eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 90 % aufweisen. Die Forderung nach einer hohen Spezifität erklärt sich aus der Tatsache, daß falsch positive Ergebnisse bei der Erkennung von Knochenmetastasen eine Reihe von abklärenden Untersuchungen zur Folge haben. Diese beunruhigen die Patientinnen und schränken damit deren Lebensqualität ein.

Weder die Serumentumormarker CA 15-3 und CEA noch die BALP oder die AP konnten den oben genannten Validitätsanspruch erfüllen. Bei einer vergleichenden Betrachtung dieser 4 Laborparameter zeigte das CA 15-3 das günstigste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von Knochenmetastasen, gefolgt von CEA, BALP und AP. Diese Reihenfolge ist von Interesse bezüglich des kostengünstigen Einsatzes der Laborparameter in der Diagnostik von Knochenmetastasen. So kostet die Bestimmung der AP (ohne Personalkosten) pro Patient 0,09 DM, die Bestimmung der BALP dagegen mindestens 6 DM.

Durch die Kombination der Laborparameter kam es zu einem Anstieg der Sensitivität bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Dieser Umstand weist auf den Vorteil der Kombination von Laborparametern gegenüber der Einzelparameterbestimmung hin.

Aber auch die Parameterkombinationen konnten die oben genannten Validitätskriterien nicht erfüllen.

Die Kombination aus allen 4 Laborparametern, die Kombination aus BALP, CA 15-3 und CEA sowie die Kombination aus CA 15-3 und CEA wiesen das günstigste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von Knochenmetastasen auf. Aufgrund der höheren Spezifität zeichnete sich ein Vorteil für die Kombination aus CA 15-3 und CEA ab. Diese Zweifachkombination wies mit 18 DM gegenüber den anderen beiden Parameterkombinationen auch die niedrigsten Kosten pro Patientenprobe (ohne Personalkosten) auf. Dennoch sollten die Serumentumormarker CA 15-3 und CEA mit der BALP kombiniert werden, da beide Serumentumormarker ebenfalls bei anderen malignen oder entzündlichen Erkrankungen pathologisch erhöht vorliegen können (*LAMERZ und FATEH-MOGHADAM, 1975; SEKINE et al., 1985*).

Zur Klärung der Frage, inwieweit sich die Skelettszintigraphie als invasives Verfahren zur Diagnostik von Knochenmetastasen durch die Bestimmung der Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA oder der Kombinationen aus ihnen ersetzen läßt, ist eine vergleichende Betrachtung der Sensitivität und Spezifität notwendig.

Die Literatur beschreibt für die Skelettszintigraphie hohe Sensitivitäten für das Erkennen von Knochenmetastasen (*CRIPPA et al., 1992; KAMBY et al., 1993; THERIAULT und HORTOBAGYI, 1992*). Demgegenüber steht eine geringe Spezifität (*HÖLZEL und THIEME, 1986; Kamby et al., 1993; PEREZ et al., 1983*). Weder die Laborparameter noch die Laborparameterkombinationen konnten in dieser Arbeit eine entsprechende Sensitivität erreichen. Allerdings bewiesen sie gegenüber diesem bildgebenden Verfahren eine höhere Spezifität beim Ausschluß von Knochenmetastasen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die in dieser Studie untersuchten Laborparameter und Laborparameterkombinationen keine Alternative gegenüber der Skelettszintigraphie bei der Diagnostik und zur Verlaufsbeobachtung von Knochenmetastasen darstellen. Allerdings können diese innerhalb der Mammatumor-Nachsorge bei einem klinisch und anamnestisch gestellten Knochenmetastasenverdacht aufgrund ihrer besseren Spezifität die Skelettszintigraphie

bei der Diagnosefindung sinnvoll ergänzen. Für diesen Zweck wäre eine kombinierte Bestimmung der Laborparameter BALP, CA 15-3 und CEA sinnvoll.