

Zbl Arbeitsmed 2021 · 71:288–295

<https://doi.org/10.1007/s40664-021-00438-6>

Eingegangen: 1. März 2021

Überarbeitet: 21. Mai 2021

Angenommen: 25. Mai 2021

Online publiziert: 6. Juli 2021

© Der/die Autor(en) 2021



G. M. Oremek · K. Passek · E. Wanke · M. H. Bendels · D. Ohlendorf

Abt. Labordiagnostik, Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

# Die Knochenmarker BSP, CTX und NTX und deren Publikationscharakteristika im Rahmen einer bibliometrischen Analyse

Die vorliegende Übersicht über die Knochenmarker Knochen-Sialoprotein (BSP), carboxyterminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid (CTX) und N-aminoterminal Typ-I-Kollagen-Telopeptid (NTX) samt angeschlossener bibliometrischer Analyse wird im Rahmen der Serie „Tumormarker“ des *Zentralblatts für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* publiziert [34, 78, 87]. Diese basiert auf Grundlagen der „Recommendation European Group on Tumor Markers“, des „Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 des Robert Koch Instituts (ICD-10 C18–21, C33–34, C50, C61)“, der „Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments“ und des „Rates über In-vitro-Diagnostika“ sowie der Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung Laboratoriums-medizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“ [13, 16, 20, 48].

## Publikationscharakteristika

Seit Anfang der 1990er Jahre werden Studien zu den Knochentumormarkern veröffentlicht. Am meisten wurde zu CTX geforscht (605 Artikel), wobei im Jahr 1998 mit 47 Artikeln die höchste Publikationsleistung erreicht wurde. Die Forschung zu BSP (351 Artikel) erreichte 2004 ihr Maximum mit 25 Artikeln und die NTX-Forschung mit insgesamt nur 106 Artikeln erreichte 2010 ihren höchsten Output mit 11 Artikeln (Abb. 1).

Die meisten Publikationen zu allen drei Knochenmarkern veröffentlichten die USA (259 Artikel), gefolgt von Japan

(121 Artikel) und Finnland (120 Artikel), wobei Finnland hauptsächlich zu CTX forschte. Auch in Japan überwog deren Anteil, während in den USA Artikel zu BSP am häufigsten vertreten waren. In Abb. 2 sind die Anteile der drei Marker für die 15 meistpublizierenden Länder dargestellt.

Bei der Analyse der Themenschwerpunkte zeigt sich klar, dass die Web-of-Science-Kategorien „Endocrinology Metabolism“ mit 278 Artikeln und „Oncology“ mit 207 Artikeln führen, wobei CTX mit mehr als 70 % den Hauptanteil im Bereich „Endocrinology Metabolism“ stellt, während im Bereich „Oncology“ BSP den Hauptanteil mit mehr als 66 %

einnimmt. In Abb. 3 sind die häufigsten Themenbereiche mit den jeweiligen Anteilen an BSP, CTX und NTX-Forschung dargestellt.

In Tab. 1 sind die fünf meistzitierten Artikel der im Web of Science gelisteten Forschung zu BSP, CTX und NTX dargestellt.

## Biochemie der Knochenresorption

Die am häufigsten verwendeten Marker für die Resorption von Knochengewebe, d. h. dem Prozess, bei dem Osteoklasten das Gewebe in Knochen abbauen, sind in Tab. 2 aufgelistet.

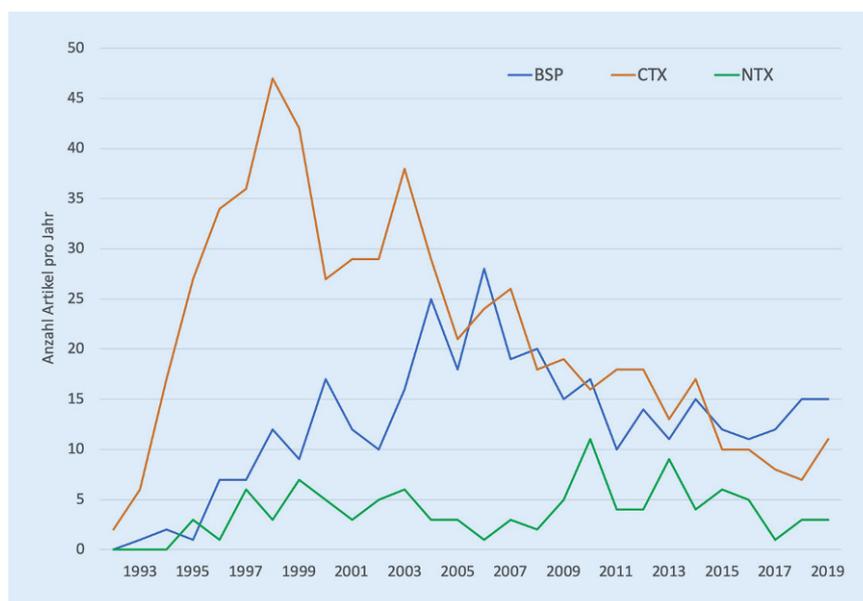


Abb. 1 ▲ Jährliche Publikationszahlen zu BSP, CTX und NTX

## Infobox 1 Knochenmetastasen

Knochengewebe ist ein sehr aktives Gewebe, das bei einem gesunden Erwachsenen einem Gleichgewicht von ständigem Auf- und Abbau unterliegt. Im Fall eines Auftretens von malignen Erkrankungen kann dieses Gleichgewicht gestört werden, und Metastasen, die den Knochen befallen, verursachen je nach Ursprung sowohl osteolytische als auch osteoblastische und gemischte Läsionen im Knochengewebe.

Der Knochen stellt ein häufig durch maligne Tumoren infiltriertes Organ dar, wobei ossäre Metastasen schwierig zu behandelnde Entitäten sind aufgrund von Schmerzen, einem erhöhten Frakturrisiko, Nervenkompressionen, Hyperkalzämie, einer herabgesetzten Lebensqualität und einem verringerten Überleben [19, 41, 48, 49, 56, 70, 76, 81, 85].

Der Knochenstoffwechsel kann in fünf physiologische Phasen unterteilt werden: die *Ruhephase*, die *Aktivierung* des Knochenumbaus, wobei Osteoklasten auf der Oberfläche des Knochens rekrutiert werden, die *Resorptionsphase*, bei der Osteoklasten ein saures Milieu zwischen der Zelle und der Oberfläche des Knochens generieren und in welchem der mineralische Teil herausgelöst wird, die Phase der *Umkehr*, bei der die Apoptose der Osteoklasten vollzogen und Osteoblasten auf die Knochenoberfläche rekrutiert werden, und schließlich die *Formationsphase*, in der Osteoblasten Kollagen ablagern, das mineralisiert und so zum neuen Knochen geformt wird [3, 33, 64, 73, 81].

Patienten mit einer metastasierten Tumorerkrankung sind generell für eine chirurgische Behandlung des Primärtumors ungeeignet, was die Therapieoptionen limitiert [16, 48, 76, 85].

Die Metastasierung an sich stellt einen komplexen mehrstufigen Prozess dar: Zu Beginn steht die Lösung einzelner maligner Zellen vom Primärtumor, wobei dies durch eine Transformation von Epithel- zu Mesenchymzellen mit einem Verlust von Adhäsionsproteinen und der Polarität sowie durch proteolytische Spaltung der Extrazellulärmatrix ermöglicht wird [19, 21, 36, 48, 52, 76, 81, 85]. Anschließend erfolgt ein Eindringen in benachbartes Gewebe sowie in Gefäße, wobei es sich nun um zirkulierende Tumorzellen handelt [9, 30, 39, 40, 58, 66, 80, 83]. Durch verschiedene Mechanismen entgehen die Zellen dem Abbau und der Zerstörung durch das Immunsystem, wobei von etwa  $3,2 \times 10^6$  Zellen pro Gramm Gewebe, die pro Tag vom Tumor abgegeben werden, nur 0,01 % in der Zirkulation überleben [19, 48, 58, 76, 81].

Maligne Zellen treffen folglich auf die native Knochenmikroumgebung, bestehend aus Osteoklasten, Osteoblasten, Osteozyten, Mesenchym-, Stroma- und Endothelzellen sowie Zellen des Knochenmarks. Diese erhalten das Gleichgewicht des Knochens aufrecht, wobei von den Tumorzellen Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren ausgeschüttet werden, um das eigene Überleben zu sichern [39, 48, 56, 76, 85].

Durch verschiedene Adhäsions- und Mediationsmechanismen erfolgt die Bildung von Mikrometastasen. Diese können zu Makrometastasen auswachsen und schließlich das Aufrechterhalten von inaktiven ruhenden disseminierten Tumorzellen im Knochen gefährden, welche noch nach Jahren zu einem Rezidiv führen können [19, 48, 56, 76, 85].

Die Metastasierungswege hängen u. a. von molekularen Signalen und der Blutströmung ab: So streuen Mammakarzinome aufgrund der venösen Drainage der Brust über das Azygos-System oft in die thorakale Wirbelsäule, wobei Bronchialkarzinome, die über die Pulmonalvenen drainiert werden, eine globalere skeletale Metastasenverteilung aufweisen [19, 37, 51, 76]. Das Prostatakarzinom wiederum breitet sich hauptsächlich in die lumbale Wirbelsäule aus (Os sacrum und Becken) und das Kolonkarzinom metastasiert bevorzugt in die Leber [61, 68, 76].

Obwohl Knochenmetastasen grob in osteolytisch oder osteoblastisch eingeteilt werden, liegen diese beiden Vorgänge stets nebeneinander vor, wobei einer der beiden dominiert [17, 48, 72, 76, 85]. Mammakarzinome und das multiple Myelom verursachen üblicherweise osteolytische Läsionen, welche besonders stark für Frakturen prädisponieren. Prostatakarzinome hingegen verursachen osteoblastische Läsionen, wobei auch hier ein erhöhtes Frakturrisiko resultiert [15, 48, 69, 76, 81, 85].

Um ihr eigenes Überleben und die Neovaskularisation zu verbessern, schütten Tumorzellen proangiogenetische Faktoren wie „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und Interleukin-8 aus [48, 56, 60, 76].

Das Knochenmark stellt das Hauptreservoir für dendritische Zellen, Makrophagen, Myeloidzellen und verschiedene Unterformen von T-Zellen dar, wobei es eine Entwicklung von roten oder hämatopoetischen zum gelben, fettzellreichen Mark vollzieht [47, 56, 76]. Dabei scheint den Adipozyten eine Rolle als Energielieferant für maligne Zellen zuzukommen [66, 74, 76].

Selbst die Mineralstruktur des Knochens enthält Komponenten, welche Metastasen begünstigen können. In diesem Zusammenhang wird auch die Rolle von Nerven diskutiert, die u. a. den Knochenschmerz vermitteln [76, 85].

Etwa 350.000 Patienten in den USA versterben jährlich mit ossären Filiae, wobei 65–80 % der Menschen mit metastasiertem Mamma- oder Prostatakarzinom Komplikationen am Skelettsystem entwickeln [78]. Hauptsächlich betroffen ist das axiale Skelett mit der Wirbelsäule, den Rippen und den Knochen des Beckens [46, 47, 85].

Zu den Krebsarten, welche am häufigsten metastasieren, zählen das Mamma- und das Prostatakarzinom. Auch Lungen-, Schilddrüsen-, Nierenzell- und Adenokarzinome können ossären Filiae ausbilden [15, 48, 69, 72, 76, 82].

Das mediane Überleben nach der Diagnose einer Knochenmetastasierung beträgt etwa 2–3 Jahre [14, 48, 71, 85].

Eine Studie aus dem Jahr 2007 schätzte die Kosten für Patienten mit Knochenmetastasen auf 13 Mrd. Dollar. In den Vereinigten Staaten allein sind im Jahr 2015 die Kosten für das Gesundheitswesen mit dem Auftreten ossärer Filiae rasant angestiegen [19, 28, 48, 57].

Untersuchungen rechnen mit mehr als 20 Mio. neuen Krebserkrankungsfällen bis zum Jahr 2025, besonders in Ländern mit einkommenschwächerer Bevölkerung [59].

Laut WHO gehen ca. 35 %, der durch eine maligne Grunderkrankung verursachten Todesfälle, auf modifizierbare Risikofaktoren in der Lebensführung zurück [45].

Eine entscheidende Rolle zur Entstehung von malignen Erkrankungen spielen Umwelteinflüsse, exogene und endogene Faktoren sowie individuelle Prädispositionen. Dabei ist davon auszugehen, dass 80–90 % der malignen Tumoren auf exogene Umweltfaktoren zurückzuführen sind [26, 35, 59, 69, 83].

Aus arbeitsmedizinischer Sicht sind Nikotin- und Alkoholkonsum, die Ernährung und das reproduktive Verhalten zu nennen. Auch die Exposition gegenüber elektromagnetischer, ultravioletter oder Röntgenstrahlung, Abgasen, industriellen Umweltgiften, Pestiziden, Rauch, Haarfärbemitteln, Pflanzenschutzmitteln und manchen Medikamenten ist hier zu berücksichtigen [26, 59, 69, 83].

Des Weiteren zählen auch Übergewicht, mangelnde Bewegung, eine ungesunde Ernährung, Mykotoxine, Nitrosamine, Schwermetalle und verschiedene Infektionen zu Risikofaktoren, die eine Krebserkrankung herbeiführen können [59, 69].

## Knochen-Sialoprotein (BSP)

Das Knochen-Sialoprotein (BSP) hat ein Molekulargewicht von 33 kDa und besteht aus 327 Aminosäuren. Es stellt ein bedeutendes Strukturprotein der Knochenmatrix dar, wobei es ca. 12% der nichtkollagenen Proteine im menschlichen Knochen ausmacht [44, 51, 59]. Synthetisiert wird es durch skelettassoziierte Zelltypen einschließlich hypertropher Chondrozyten, Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten [43–45, 51, 81]. Der Trophoblast, Thrombozyten und Karzinome, welche bevorzugt in den Knochen metastasieren, wie das Mamma-, Bronchial-, Schilddrüsen- und das Prostatakarzinom sowie das multiple Myelom, stellen extraskeletale Syntheseorgane dar [52, 54, 56–59]. BSP ist ein Mitglied der SIBLING-Familie (Small Integrin-Binding Ligand, N-linked Glycoprotein) und die codierenden Gene befinden sich auf dem Chromosom 4 [19, 43, 44, 49, 51, 81]. BSP spielt eine entscheidende Rolle bei der Knochenmineralisierung, der Festlegung der Lebensdauer von Zellen, der Entwicklung von Knochentumoren sowie der Adhäsion, Proliferation, Invasion und Angiogenese [19, 43, 44, 49, 51, 81]. Es kann als Prognosefaktor einer Knochenmetastasierung verwendet werden und zeigt außerdem erhöhte Konzentrationen bei entzündlichen und infektiösen Erkrankungen, sodass der Marker in Studien als Vorhersageparameter für die Mortalität bei einer Sepsis vielversprechende Ergebnisse zeigte [19, 43, 44, 49, 81].

Eine erhöhte Expression von BSP in Mamma-, Bronchial-, Prostata- und Schilddrüsenkarzinomen kann auf Knochenmetastasen hindeuten [19, 49, 81].

Im Tierversuch konnte bei Ratten (Mammakarzinom und Metastasierung), welche mit Antikörpern gegen Knochen-Sialoprotein behandelt wurden, zum Teil eine komplette Remission erreicht werden [19, 81].

Die Bestimmung der Serumkonzentration erfolgt über einen Radio- oder Enzymimmunoassay; der Referenzwert liegt bei unter 5 ng/ml, wobei dieser je nach Hersteller variieren kann [43, 44].

Zbl Arbeitsmed 2021 · 71:288–295 <https://doi.org/10.1007/s40664-021-00438-6>  
© Der/die Autor(en) 2021

G. M. Oremek · K. Passek · E. Wanke · M. H. Bendels · D. Ohlendorf

## Die Knochenmarker BSP, CTX und NTX und deren Publikationscharakteristika im Rahmen einer bibliometrischen Analyse

### Zusammenfassung

Die vorliegende Übersicht zu den Knochenmarkern Knochen-Sialoprotein (BSP), carboxyterminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid (CTX) und N-aminotermiales Typ-I-Kollagen-Telopeptid (NTX) wird im Rahmen der Serie „Tumormarker“ des *Zentralblatts für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* publiziert, die sich mit dem immer häufigeren Gebrauch der Bestimmung von spezifischen Markern bei sog. Manager-Vorsorgen und Check-up-Untersuchungen beschäftigt. BSP, CTX und NTX eignen sich grundsätzlich nicht für solche Vorsorgen, sondern sind Marker zur

Therapie-, Verlaufs- und Rezidivkontrolle von Knochenmetastasen. Unabhängig davon ist über diese Marker vielfach publiziert worden, wobei sich zudem eine hohe Sensitivität und Spezifität zeigt. Die Marker eignen sich aber auf keinen Fall als Screening-Parameter zur Frühdiagnostik und sollten hier nicht eingesetzt werden.

### Schlüsselwörter

Tumormarker · BSP · CTX und NTX · Immunologische Methoden · Knochenmetastasen · Diagnostik · Alkalische Phosphatase

## The bone markers BSP, CTX and NTX and their publication characteristics in the context of a bibliometric analysis

### Abstract

The present review of the bone markers bone sialoprotein (BSP), carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX) and N-terminal telopeptide of type 1 collagen (NTX) is published in the series “tumor markers” of the *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*, which deals with the increasing use of the determination of specific markers in so-called manager preventive and check-up examinations. In principle, BSP, CTX and NTX are not suitable for such screening measures but they are markers for the treatment, progression and

recurrence control of bone metastases. Independent of this, these markers have been widely published and have shown high sensitivity and specificity; however, the markers are by no means suitable as screening parameters for early diagnosis and should not be used in this context.

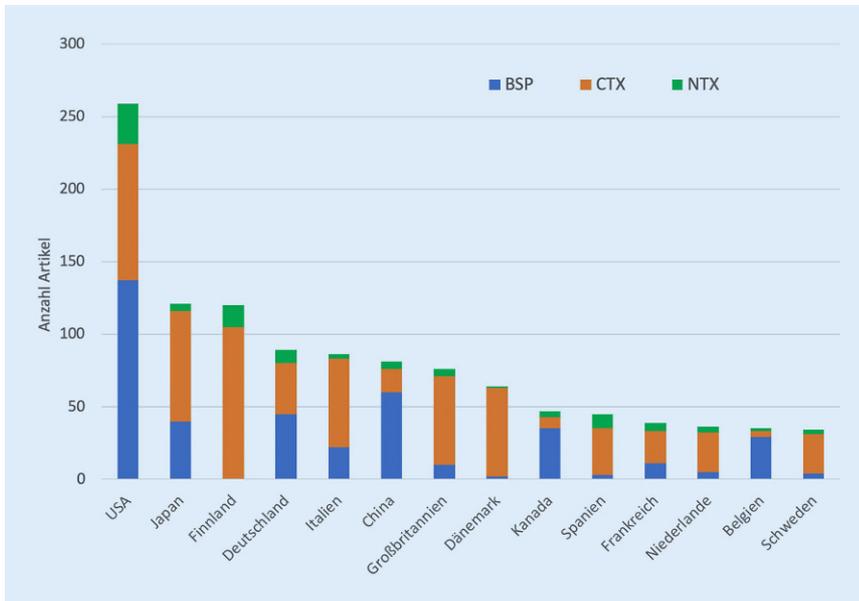
### Keywords

Tumor marker · BSP · CTX and NTX · Immunological methods · Bone metastases · Diagnostics · Alkaline phosphatase

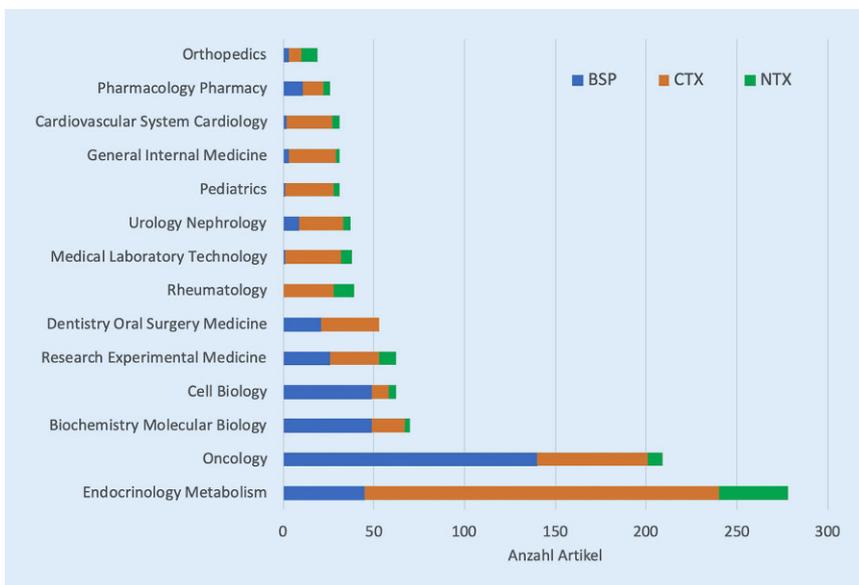
## Amino- und carboxyterminale Telopeptide von Typ-1-Kollagen

Die amino- und carboxyterminalen Telopeptide von Typ-1-Kollagen (NTX und CTX) sind wichtige Marker der Knochenresorption [19, 44, 49, 54, 62, 63, 77, 86]. Beide Marker sind die größte Fraktion der Crosslinks, die bei der Degradierung von Kollagen Typ 1 in der extrazellulären Matrix des Herzens, der Blutgefäße und des Knochens entstehen [19, 44, 49, 54, 62, 63, 77]. Deshalb führen Änderungen der Knochenresorption zu deutlichen Veränderungen von NTX und CTX im Serum und im Urin [19, 44, 49, 54, 62, 63]. CTX kommen als

$\alpha$ -CTX (keine Isomerisierung von Asparaginsäuren) und  $\beta$ -CTX (isomerisierte Asparaginsäure) vor [62]. Die Isomerisierung ist ein spontaner Vorgang, der langsam posttranslational abläuft, deshalb ist die  $\beta$ -Form nur in alten Geweben, wie im Knochen, vorhanden und die  $\beta$ -CTX-Tests erfassen nur Kollagenfragmente aus reifem Knochenkollagen [62]. Neu gebildetes Kollagen wird nicht bestimmt, weshalb der  $\beta$ -CTX-Test kein Marker der Knochenformation ist [62]. Die  $\beta$ -CTX werden auch als  $\beta$ -Crosslaps bezeichnet, sie sind mit Enzymimmunoassays mit guter Präzision im EDTA-Blut, Serum und Urin bestimmbar [25, 62]. Der Referenzbereich für  $\beta$ -CTX im EDTA-



**Abb. 2** ▲ Die 15 meistpublizierenden Länder mit den Anteilen an BSP, CTX und NTX



**Abb. 3** ▲ Die meistzugewiesenen Themenbereiche (engl. Originalbezeichnungen der Web-of-Science-Kategorie: Research area) für die BSP-, CTX und NTX-Forschung

Plasma beträgt für Männer und Frauen 0,1–0,6 µg/l, für prämenopausale Frauen 0,299 ± 0,137 µg/l und für postmenopausale Frauen 0,556 ± 0,23 µg/l [62]. Die Blutentnahme sollte nach mindestens 12-stündiger Nahrungskarenz am Morgen erfolgen, zudem besteht eine zirkadiane und jahreszeitliche Rhythmik. Unter Hormonersatztherapie sinkt die Konzentration [62, 63]. Bis zur Pubertät finden sich höhere Referenzbereiche [25].

Im EDTA-Vollblut sind β-Crosslaps 6 h bei Raumtemperatur, im EDTA-Plasma 24 h bei Raumtemperatur und 48 h bei 4 °C und bei –20 °C 1 Monat sowie im Serum bei Raumtemperatur für 12–24 h stabil [62].

Erhöhte Konzentrationen sind mit einem gesteigerten Frakturrisiko vergesellschaftet, zudem können β-Crosslaps zum Monitoring einer Anti-Osteoporose-Therapie eingesetzt werden [62]. Ebenfalls erhöhte Konzentrationen tre-

ten bei Morbus Paget und der renalen Osteodystrophie auf [62]. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität in Bezug auf ossäre Metastasen ist meist ungenügend, wobei allerdings eine prognostische Auskunft über zu erwartende negative Skelettereignisse, wie Frakturen, getroffen werden kann [19, 49, 54, 62, 75]. Die β-CTX sind in der Regel bei metastatischer Knochenkrankung 2- bis 7-fach erhöht und nehmen unter Bisphosphonat-Therapie um 60–80 % ab [62].

Eine Studie aus dem Jahr 2017 zeigte, dass β-Crosslaps ein brauchbarer Biomarker zur Risikostratifizierung und Vorhersage von schweren kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit ist [63].

Das aminotermine Telopeptid von Kollagen Typ 1 besteht aus zwei kurzen N-terminalen Peptiden der α1(I)-Kette und der α2(I)-Kette, die mit einem Peptid einer anderen Kollagenkette über Pyridinolin bzw. Desoxypyridinolin quervernetzt sind [44]. NTX ist aufgrund der Sequenz und der Orientierung der Quervernetzung knochenspezifisch und darüber hinaus im Serum und Urin stabil, wobei die Ausscheidung über die Niere erfolgt [23, 24, 44, 86]. Ähnlich zu CTX zeigt es eine ausgeprägte Tagesabhängigkeit der Serumkonzentration bzw. Urinausscheidung, wobei die höchsten Konzentrationen am Morgen und die niedrigsten am Nachmittag gemessen werden [68]. Die Messung erfolgt mit kompetitiven Enzymimmunoassays [68, 69]. Der Referenzbereich variiert je nach Studie und verwendetem Assay und beträgt etwa 13 ± 7 nmol/l [86].

Bei Patienten mit verschiedenen Karzinomen korrelierte die Konzentration von NTX im Urin und im Serum mit dem Auftreten von Knochenmetastasen und deren Schweregrad, wobei diesem Biomarker ebenfalls eine Rolle als Prognosefaktor zugesprochen wird [19, 49, 54, 75, 86]. Geringere Konzentrationen von NTX sprechen für ein reduziertes Risiko von pathologischen Frakturen [15, 54]. Ein Absinken unter Therapie ist ein Prädiktor für eine bessere Prognose im Sinne eines verlängerten Überlebens und weniger Skelettkomplikationen [15, 25].

Tab. 1 Forschungsüberblick

	Autor	Titel	Jahr	Zitierungen	Zeitschrift
BSP	Denhardt and Guo [18]	Osteopontin—a protein with diverse functions	1993	913	FASEB Journal
	Rangswami, Bulbule, and Kundu [65]	Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression	2006	476	Trends in Cell Biology
	Fisher, Torchia, Fohr et al. [27]	Flexible structures of SIBLING proteins, bone sialoprotein, and osteopontin	2001	444	Biochemical and Biophysical Research Communications
	Ganss, Kim, and Sodek [30]	Bone sialoprotein	1999	401	Critical Reviews in Oral Biology & Medicine
	Koeneman, Yeung, and Chung [53]	Osteomimetic properties of prostate cancer cells: A hypothesis supporting the predilection of prostate cancer metastasis and growth in the bone environment	1999	329	Prostate
CTX	Ristell, Elomaa, Niemi et al. [67]	Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type-1 collagen—a new serum marker of bone-collagen degradation	1993	597	Clinical Chemistry
	Garnero, Shih, Gineyts et al. [31]	Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment	1994	569	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
	Garnero, Ferreras, Marsdal et al. [32]	The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation	2003	286	Journal of Bone and Mineral Research
	Leder, LeBlanc, Schoenfeld et al. [55]	Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men	2003	192	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
	Black, Topping, Durham et al. [4]	A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy	2000	172	Journal of Bone and Mineral Research
NTX	Jung, Lein, Stephan et al. [50]	Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: Diagnostic and prognostic implications	2004	153	International Journal of Cancer
	Verrotti, Greco, Latini et al. [79]	Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine	2002	104	Epilepsia
	Ymauchi, Katz [84]	The posttranslational chemistry and molecular packing of mineralizing tendon collagens	1993	93	Connective Tissue Research
	Gravholt, Lauridsen, Brixen et al. [38]	Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: A cross-sectional study	2002	80	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
	Baroncelli, DeLuca, Magazu et al. [1]	Bone demineralization in cystic fibrosis: Evidence of imbalance between bone formation and degradation	1997	77	Pediatric Research

## Indikation

Unter folgenden Bedingungen ist die Indikation der Knochenmarkerbestimmung gegeben:

- Differenzialdiagnose, Prognose und Therapiemonitoring ossärer Metastasen
- Erkennung einer Tumorprogredienz
- Früherkennung eines Tumorrezidivs oder einer Metastasierung

- Nachsorge
- Diagnostik des gesteigerten regulären Knochenabbaus, z. B. postmenopausal
- Therapiemonitoring Osteoporose

Aufgrund geringer Organ- und Tumorspezifität sowie eines geringen positiven prädiktiven Wertes sind Tumormarker zum Screening asymptomatischer Patienten in Check-up-Untersuchungen ge-

nerell ungeeignet [19, 20, 22, 29, 34, 44, 45, 49, 59, 62, 77, 86].

## Ausblick

Die Aussagekraft dieser Knochenmarker kann mit Isoenzymen der alkalischen Phosphatase oder mit Leichtketten der Amyloidose erhöht werden. Werden die unterschiedlichen Aspekte der arbeitsmedizinischen Vorsorge, wie sie aktuell

Marker <sup>a</sup>	Ursprungsgewebe	Probe <sup>a</sup>	Analytische Methode <sup>a</sup>	Sensitivität <sup>b</sup> (%)	Spezifität <sup>b</sup> (%)
a-CTX	Gewebe die Typ-1-Kollagen enthalten	Urin ( $\alpha + \beta$ )	RIA	50–75	93
$\beta$ -CTX		Serum ( $\beta$ )	ELISA		
NTX-1	Gewebe die Typ-1-Kollagen enthalten	Urin	RIA	50–75	93
		Serum	ELISA		
BSP	Knochen	Serum	RIA	36	n.v.
	Zähne		ELISA		
	Knorpel				
	Karzinome				

RIA Radioimmunassay, ELISA Enzym-Linked Immunoabsorbent Assay

im *Zentralblatt für Arbeitsmedizin* publiziert und diskutiert werden, betrachtet, so wird klar, dass BSP-, CTX und NTX-Bestimmungen keine Berechtigung im Rahmen von IGeL-Leistungen bzw. Managerchecks im Kontext der Arbeitswelt haben, wohl aber im Bereich der gastroenterologischen Onkologie. Ferner sollte berücksichtigt werden, dass interindividuelle Unterschiede zu falschen Interpretationen der Ergebnisse führen könnten.

Zukünftige Studien im Bereich der Knochenmarker BSP, CTX und NTX sollten sich beispielsweise mittels biochemischer [74–76], funktioneller [77, 78, 85] oder molekularbiologischer [80, 85] Methoden mit weiteren Aspekten beschäftigen.

## Methodik

Die in **Abb. 1, 2 und 3** dieser Übersichtsarbeit zu findende szientometrische Analyse basiert auf NewQIS [9]. Die dem NewQIS-Ansatz zugrundeliegende Methodik wurde in früheren Publikationen detailliert beschrieben [2, 5–8, 10–12, 42]. Es handelt sich dabei um reproduzierbare Verfahren, die das Web of Science heranziehen (Clarivate Analytics).

## Fazit für die Praxis

- Die Biomarker BSP, CTX und NTX eignen sich zur Diagnosestellung, Therapie-, Verlaufs- und Rezidivkontrolle von ossären Metastasen (Infobox 1) und zeigen häufig einen Progress an, bevor dieser überhaupt

klinisch oder radiologisch detektierbar ist.

- Es besteht in der Regel eine gute Korrelation der Werte zum klinischen Verlauf unter Bestrahlungs-, antiresorptiver und Zytostatikatherapie. Erhöhte Konzentrationen vor einer Behandlung deuten auf eine schlechte Prognose hin, wobei ein Abfall unter Therapie mit einem besseren Überleben vergesellschaftet ist.
- In der Primärdiagnostik ist die Bestimmung von BSP, CTX und NTX aufgrund einer zu geringen diagnostischen Sensitivität nicht einsetzbar, daher sind diese Biomarker nicht unkritisch im Rahmen von Screenings oder Check-up-Untersuchungen zu verwenden.
- Die Konzentration von BSP weicht z. B. bei entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen und bei der Sepsis, die Konzentrationen von CTX und NTX bei Osteoporose, Morbus Paget und der renalen Osteodystrophie vom Referenzwert ab.
- Die Konzentrationsbestimmungen von BSP, CTX und NTX können beim Verdacht auf ossäre Metastasen oder Osteoporose eingesetzt werden und dienen hier auch dem therapeutischen Monitoring und der Nachsorge.
- Analog zu anderen Tumormarkern ist die Bestimmung von BSP, CTX und NTX aufgrund der zu geringen Spezifität und Sensitivität nicht als Screening-Untersuchung geeignet, sondern sollte nur bei dem Verdacht oder bei bereits vorliegenden ossären

Metastasen oder bei der Osteoporose in Verbindung mit anderen Untersuchungen angewendet werden.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. G. M. Oremek**

Abt. Labordiagnostik, Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Goethe Universität Frankfurt  
Theodor Stern Kai 7, Haus 9B, 60590 Frankfurt am Main, Deutschland  
gerhard-maximilian.oremek@kgu.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** G. M. Oremek, K. Passek, E. Wanke, M. H. Bendels und D. Ohlendorf geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

- Baroncelli G, DeLuca F, Magazzu G et al (1997) Bone demineralization in cystic fibrosis: Evidence of imbalance between bone formation and degradation. *Pediatr Res* 41:397–403. <https://doi.org/10.1203/00006450-199703000-00016>
- Bendels MH, Brüggmann D, Schöffel N, Gronberg DA (2016) Gendermetrics. NET: a novel software for analyzing the gender representation in scientific authoring. *J Occup Med Toxicol* 11:43
- Black DM, Rosen CJ (2016) Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 374:254–262

4. Black AJ, Topping J, Durham Betal (2000) A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res* 15(3):557–563. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.3.557>
5. Brueggmann D, Jaque JM, Lee AW, Pearce CL, Templeman C (2016) Expression of Wnt signaling pathway genes in human endometriosis tissue: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 199:214–215
6. Bruggmann D, Elizabeth-Martinez A, Klingelhöfer D, Quarcio D, Jaque JM, Groneberg DA (2016) Endometriosis and its global research architecture: an in-depth density-equalizing mapping analysis. *BMC Womens Health* 16(1):64
7. Bruggmann D, Mäule LS, Klingelhöfer D, Schöffel N, Gerber A, Jaque JM, Groneberg DA (2016) World-wide architecture of osteoporosis research: density-equalizing mapping studies and gender analysis. *Climacteric* 19(5):463–470
8. Bruggmann D, Wagner C, Klingelhöfer D, Schöffel N, Bendels M, Louwen F, Jaque J, Groneberg DA (2017) Maternal depression research: socioeconomic analysis and density-equalizing mapping of the global research architecture. *Arch Womens Ment Health* 20(1):25–37
9. Bruggmann D, Richter T, Klingelhöfer D, Gerber A, Bundschuh M, Jaque J, Groneberg DA (2016) Global architecture of gestational diabetes research: density-equalizing mapping studies and gender analysis. *Nutr J* 15:36
10. Bruggmann D, Pulch K, Klingelhöfer D, Pearce CL, Groneberg DA (2017) Ovarian cancer: density equalizing mapping of the global research architecture. *Int J Health Geogr* 16(1):3
11. Bruggmann D, Löhlein LK, Louwen F, Quarcio D, Jaque J, Klingelhöfer D, Groneberg DA (2015) Caesarean section—A density-equalizing mapping study to depict its global research architecture. *Int J Environ Res Public Health* 12(11):14690–14708
12. Bruggmann D, Berges L, Klingelhöfer D, Bauer J, Bendels M, Louwen F, Jaque J, Groneberg DA (2017) Polycystic ovary syndrome: analysis of the global research architecture using density equalizing mapping. *Reprod Biomed Online* 34(6):627–638
13. Bundesärztekammer (2014) Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“. *Dtsch Arztebl* 111:A1583–A1618
14. Buijs JT, van der Pluijm G (2009) Osteotropic cancers: from primary tumor to bone. *Cancer Lett* 273:177–193
15. Bussard KM, Gay CV, Mastro AM et al (2008) The bone microenvironment in metastasis; what is special about bone? *Cancer Metastasis Rev* 27:41–55
16. Camacho PM, Petak SM, Binkley N et al (2016) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract* 22:1–42
17. Coleman RE (1997) Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 80:1588–1594
18. Denhardt DT, Guo X (1993) Osteopontin—a protein with diverse functions. *FASEB*. <https://doi.org/10.1096/fasebj.7.15.8262332>
19. D'Oronzo S, Brown J, Coleman R (2017) The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies. *J Bone Oncol* 9:1–9
20. Duffy MJ, Sturgeon CM, Soletormos G et al (2015) Validation of new cancer biomarkers: a position statement from the European group on tumor markers. *Clin Chem* 61:809–820
21. Duffy MJ (1992) The role of proteolytic enzymes in cancer invasion and metastasis. *Clin Exp Metastasis* 10:145–155
22. Eisenhawer C et al (2017) Migrating pleural plaque in a patient with asbestos induced pleural disease: a case report. *J Occup Med Toxicol* 12:25
23. Eynott PR et al (2004) Effect of an inhibitor of Jun N-terminal protein kinase, SP600125, in single allergen challenge in sensitized rats. *Immunology* 112(3):446–453
24. Eynott PR, Paavolainen N, Groneberg DA, Noble A, Salmon M et al (2003) Role of nitric oxide in chronic allergen-induced airway cell proliferation and inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 304(1):22–29
25. Federico G, Baroncelli GI, Vanacore T et al (2003) Pubertal changes in biochemical markers of growth. *Horm Res* 60:46–51
26. Felten MK, Knoll L, Schikowsky C et al (2014) Is it useful to combine sputum cytology and low-dose spiral computed tomography for early detection of lung cancer in formerly asbestos-exposed power industry workers? *J Occup Med Toxicol* 9:14
27. Fisher LW, Torchia DA, Fohr B et al (2001) Flexible structures of SIBLING proteins, bone sialoprotein, and osteopontin. *Biochem Biophys Res Commun*. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.4146>
28. Fornetti J, Welm AL, Stewart SA (2018) Understanding the bone in cancer metastasis. *J Bone Miner Res* 33:2099–2113
29. Fuchs S, Parthier K et al (2017) Fostering needs assessment and access to medical rehabilitation for patients with chronic disease and endangered work ability: protocol of a multilevel evaluation on the effectiveness and efficacy of a CME intervention for general practitioners. *J Occup Med Toxicol* 12:21
30. Ganss B, Kim RH, Sodek J (1999) Bone sialoprotein. *Crit Rev Oral Biol Med* 10(1):79–98. <https://doi.org/10.1177/10454411990100010401>
31. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E et al (1994) Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 79(6):1693–1700. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.6.7989477>
32. Garnero P, Ferreras M, Marsdal MA et al (2003) The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res* 18(5):859–867. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.5.859>
33. Gdowski AS, Ranjan A, Vishwanatha JK (2017) Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 36:108
34. Gerber A, Jaeger M, Groneberg DA (2017) Editorial: Tumormarker in der Vorsorge? *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergonomie*. <https://doi.org/10.1007/s40664-017-0202-4>
35. Gerber A, Hofen-Hohloch AV, Schulze J et al (2015) Tobacco smoke particles and indoor air quality (ToPIQ-II)—a modified study protocol and first results. *J Occup Med Toxicol* 10:5
36. Gialeli C, Theocharis AD, Karamanos NK (2011) Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS J* 278:16–27
37. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB (1978) Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 3:40–51
38. Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K et al (2002) Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: A cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 87(6):2798–808. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8598>
39. Groneberg DA, Klingelhöfer D, Bruggmann D, Scutaru C, Fischer A, Quarcio D (2019) New quality and quantity indices in science (NewQIS): results of the first decade-project progress review. *Scientometrics* 121(1):451–478
40. Groneberg DA et al (2003) Animal models of allergic and inflammatory conjunctivitis. *Allergy* 58(11):1101–1113
41. Groneberg DA (2016) Global architecture of gestational diabetes research: density-equalizing mapping studies and gender analysis. *Nutr J* 15:36
42. Groneberg DA, Weber E, Gerber A, Fischer A, Klingelhöfer D, Brueggmann D (2015) Density equalizing mapping of the global tuberculosis research architecture. *Tuberculosis* 95(4):515–522
43. Haubeck HD (2013) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Knochen-Sialoprotein*. Springer, Berlin, Heidelberg
44. Haubeck HD (2013) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Carboxyterminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid*. Springer, Berlin, Heidelberg
45. Haubeck HD (2013) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Aminotermiales Typ-I-Kollagen-Telopeptid*. Springer, Berlin, Heidelberg
46. Heppt W et al (2002) Innervation of human nasal mucosa in environmentally triggered hyperreflexic rhinitis. *J Occup Environ Med* 44(10):924–929
47. Herroon MK, Rajagurubandara E, Hardaway AL et al (2013) Bone marrow adipocytes promote tumor growth in bone via FABP4-dependent mechanisms. *Oncotarget* 4:2108–2123
48. Holen I, Nutter F, Wilkinson JM et al (2015) Human breast cancer bone metastasis in vitro and in vivo: a novel 3D model system for studies of tumour cell-bone cell interactions. *Clin Exp Metastasis* 32:689–702
49. Holm E, Aubin JE, Hunter GK et al (2015) Loss of bone sialoprotein leads to impaired endochondral bone development and mineralization. *Bone* 71:145–154
50. Jung K, Lein M, Stephan C et al (2004) Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: Diagnostic and prognostic implications. *Int J Cancer* 111(5):783–791. <https://doi.org/10.1002/ijc.20314>
51. Kakhki VR, Anvari K, Sadeghi R et al (2013) Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 16:66–69
52. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z (2010) Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 141:52–67
53. Koeneman KS, Yeung L, Chung LW (1999) Osteomimetic properties of prostate cancer cells: A hypothesis supporting the predilection of prostate cancer metastasis and growth in the bone environment. *Prostate* 39(4):246–261. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0045\(19990601\)39:4<246::aid-pros5>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0045(19990601)39:4<246::aid-pros5>3.0.co;2-u)
54. Lang J, Zhao Q, He Y et al (2018) Bone turnover markers and novel biomarkers in lung cancer bone metastases. *Biomarkers* 23:518–526
55. Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA et al (2003) Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 88(1):204–210. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021036>

56. Lewandowska AM, Rudzki M, Rudzki S et al (2019) Environmental risk factors for cancer—review paper. *Ann Agric Environ Med* 26:261–267
57. Luedde M, Roy S, Hippe HJ et al (2018) Elevated serum levels of bone sialoprotein during ICU treatment predict long-term mortality in critically ill patients. *Sci Rep* 8:9750
58. Maccauro G, Spinelli MS, Mauro S et al (2011) Physiopathology of spine metastasis. *Int J Surg Oncol* 2011:107969
59. Mastrangelo G, Carta A, Arici C (2017) An etiologic prediction model incorporating biomarkers to predict the bladder cancer risk associated with occupational exposure to aromatic amines: a pilot study. *J Occup Med Toxicol* 12:23
60. Morris EV, Edwards CM (2016) Bone marrow adipose tissue: a new player in cancer metastasis to bone. *Front Endocrinol* 7:90
61. Mundy GR (2002) Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2:584–593
62. Otaki Y, Watanabe T, Takahashi H et al (2017) Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (I-CTP) is predictive of clinical outcome in peripheral artery disease patients following endovascular therapy. *Heart Vessels* 32:149–156
63. Quarcoo D, Brüggmann D, Klingelhöfer D, Gronenberg DA (2015) Ebola and its global research architecture—need for an improvement. *PLoS Negl Trop Dis* 9(9):e4083
64. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC (2011) Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 377:1276–1287
65. Rangswami, Bulbule, Kundu (2006) Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *Trends Cell Biol* 16(2):79–87. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2005.12.005>
66. Ren G, Esposito M, Kang Y (2015) Bone metastasis and the metastatic niche. *J Mol Med* 93:1203–1212
67. Ristell J, Elomaa I, Niemi S et al (1993) Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen—a new serum marker of bone-collagen degradation. *Clin Chem* 39(4):635–640
68. Robinson JR, Newcomb PA, Hardikar S et al (2017) Stage IV colorectal cancer primary site and patterns of distant metastasis. *Cancer Epidemiol* 48:92–95
69. Romaniuk A, Lyndin M, Sikora V (2017) Heavy metals effect on breast cancer progression. *J Occup Med Toxicol* 12:32
70. Seiffert UB, Siede WH, Oremek G (1989) Endoprotease in human liver transforming multiple forms of alkaline phosphatase. *Clin Biochem* 22(2):103–107
71. Schulman KL, Kohles J (2007) Economic burden of metastatic bone disease in the U.S. *Cancer* 109:2334–2342
72. Suva LJ, Washam C, Nicholas RW et al (2011) Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Endocrinol* 7:208–218
73. Tella SH, Gallagher JC (2014) Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 142:155–170
74. Templeton ZS, Lie WR, Wang W et al (2015) Breast cancer cell colonization of the human bone marrow adipose tissue niche. *Neoplasia* 17:849–861
75. Terpos E, Dimopoulos MA, Sezer O et al (2010) The use of biochemical markers of bone remodeling in multiple myeloma: a report of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 24:1700–1712
76. Thiery JP, Acloque H, Huang RY et al (2009) Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 139:871–890
77. Thomas L (2012) In Labor und Diagnose: Indikation und Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books-Verlags-Gesellschaft, Frankfurt/Main.
78. Tsur I et al (2016) Evaluation of TKLTL1 as a biomarker in serum of prostate cancer patients. *Cent European J Urol* 69:247–251
79. Verrotti A, Greco R, Latini G et al (2002) Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia* 43(12):1488–1492. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.13002.x>
80. Wan L, Pantel K, Kang Y (2013) Tumor metastasis: moving new biological insights into the clinic. *Nat Med* 19:1450–1464
81. Wang L, Song L, Li J et al (2019) Bone sialoprotein- $\alpha v \beta 3$  integrin axis promotes breast cancer metastasis to the bone. *Cancer Sci* 110:3157–3172
82. Weiskopf K, Ring AM, Ho CC et al (2013) Engineered SIRP $\alpha$  variants as immunotherapeutic adjuvants to anticancer antibodies. *Science* 341:88–91
83. Wen L, Yao J, Valderrama A (2019) Evaluation of treatment patterns and costs in patients with prostate cancer and bone metastases. *J Manag Care Spec Pharm* 25:51–511
84. Ymauchi M, Katz EP (1993) The posttranslational chemistry and molecular packing of mineralizing tendon collagens. *Connect Tissue Res* 29(2):81–98. <https://doi.org/10.3109/03008209309014236>
85. Yoneda T, Hiasa M, Okui T (2018) Crosstalk between sensory nerves and cancer in bone. *Curr Osteoporos Rep* 16:648–656
86. Zhang Y, Yi M, Cao J et al (2016) Serum cross-linked N-telopeptide of type I collagen for the diagnosis of bone metastases from solid tumours in the Chinese population: meta-analysis. *J Int Med Res* 44:192–200
87. Zulauf N, Oremek GM, Gronenberg D (2016) Bone marker in women with breast cancer. *Curr Biomarkers* 6:61–68