



Fakultät für Medizin

Retrospektive Analyse der Epidemiologie und des Therapieerfolges bei operativ versorgten Patienten mit ossären Wirbelsäulenmetastasen am Klinikum rechts der Isar

Elena Haag

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Jens Gempt
2. Prof. Dr. Franz Schilling

Die Dissertation wurde am 07.04.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.08.2021 angenommen.

Betreuer: PD Dr. med. Jens Gempt

Mentorin: Dr. med. Ann-Kathrin Jörger

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>V</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>VI</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Definitionen .....	1
1.2 Pathophysiologie.....	1
1.3 Epidemiologie .....	2
1.4 Klinik .....	3
1.4.1 Knochenschmerzen .....	3
1.4.2 Pathologische Frakturen.....	4
1.4.3 Spinale Kompressionssyndrome .....	5
1.5 Diagnostik .....	6
1.5.1 Bildgebung.....	6
1.5.2 Labor.....	7
1.5.3 Biopsie.....	7
1.6 Therapie.....	8
1.6.1 Strahlentherapie .....	9
1.6.2 Systemische Therapie .....	10
1.6.3 Operation.....	10
1.6.3.1 Indikationen und Ziele.....	11
1.6.3.2 Techniken .....	11
1.6.3.3 Vertebroplastie und Kyphoplastie .....	12
1.6.3.4 Minimal-invasive Wirbelsäulen Chirurgie.....	13
1.6.3.5 Komplikationen .....	13
1.7 Prognose.....	14
1.8 Zielsetzung.....	14
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>16</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	16
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	16
2.2 Datenerhebung .....	16
2.3 Scoring-Systeme.....	17
2.3.1 Karnofsky Performance Status.....	17
2.3.2 Frankel Grade.....	18
2.3.3 Spinal Instability Neoplastic Score.....	19
2.3.4 (Revidierter) Tokuhashi Score .....	21

2.3.5	Tomita Score .....	23
2.4	Statistik .....	24
2.4.1	Definition Überlebenszeit.....	24
2.4.2	Statistische Methoden .....	24
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
3.1	Epidemiologie .....	26
3.2	Scores.....	27
3.3	Therapie.....	28
3.3.1	Operation.....	28
3.3.2	Therapie vor der Operation.....	30
3.3.3	Adjuvante Therapie.....	31
3.4	Symptome.....	31
3.4.1	Präoperativ .....	31
3.4.2	Postoperativ.....	32
3.5	Karnofsky Performance Status und Follow-up.....	33
3.6	Komplikationen .....	35
3.7	Überlebenszeiten .....	36
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>42</b>
4.1	Epidemiologie .....	42
4.2	Operation .....	44
4.3	Symptome.....	45
4.4	Karnofsky Performance Status und Follow-up.....	46
4.5	Komplikationen .....	47
4.6	Überlebenszeiten .....	48
4.7	Scores.....	50
4.8	Limitationen.....	51
4.9	Ausblick.....	52
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>54</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>55</b>
	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>59</b>

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie bei Tumorpatienten, Quelle: Benrath et al. (2012).....	4
Abbildung 2: Therapiealgorithmus nach Laufer et al. (2013), eigene Darstellung .....	9
Abbildung 3: Altersverteilung, eigene Darstellung .....	26
Abbildung 4: Primärtumore, eigene Darstellung (CUP steht für „Cancer of Unknown Primary“, HCC steht für hepatozelluläres Karzinom).....	27
Abbildung 5: Anzahl der OPs und Patienten pro Jahr, eigene Darstellung.....	28
Abbildung 6: OP-Technik, eigene Darstellung .....	29
Abbildung 7: Operierter Wirbelsäulenabschnitt, eigene Darstellung .....	29
Abbildung 8: Therapie vor der OP, eigene Darstellung .....	30
Abbildung 9: Adjuvante Therapie, eigene Darstellung .....	31
Abbildung 10: Postoperative Veränderung der Paresen, eigene Darstellung.....	33
Abbildung 11: Entwicklung des KPS mit Standardabweichung im Follow-up, eigene Darstellung.....	34
Abbildung 12: Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier-Schätzer, eigene Darstellung .....	37
Abbildung 13: Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier-Schätzer je OP-Technik, eigene Darstellung.....	38
Abbildung 14: Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier-Schätzer je KPS bei Entlassung, eigene Darstellung.....	39
Abbildung 15: Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier-Schätzer je Mobilität, eigene Darstellung .....	40

# TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Verteilung der Primärtumore nach Wang et al. (2019), eigene Darstellung .....	2
Tabelle 2: Komplikationen bei Knochenmetastasen nach Bartsch et al. (1998), eigene Darstellung.....	3
Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität von Bildgebungsverfahren zur Detektion von Knochenmetastasen nach Heindel et al. (2014), eigene Darstellung.....	7
Tabelle 4: Komplikationsraten bei chirurgisch versorgten Wirbelsäulenmetastasen nach Patil et al. (2007), eigene Darstellung.....	13
Tabelle 5: 5-JÜR von Tumorpatienten im Vergleich nach Maccauro et al. (2011), eigene Darstellung.....	14
Tabelle 6: KPS nach Karnofsky et al. (1949), eigene Darstellung .....	18
Tabelle 7: Frankel Grade nach Frankel et al. (1969), eigene Darstellung .....	18
Tabelle 8: SINS nach Fisher et al. (2010), eigene Darstellung .....	20
Tabelle 9: Revidierter Tokuhashi Score nach Tokuhashi et al. (2005), eigene Darstellung ...	22
Tabelle 10: Tokuhashi Score mit geeignetem Therapieverfahren nach Tokuhashi et al. (2005), eigene Darstellung.....	23
Tabelle 11: Tomita Score nach Tomita et al. (2001), eigene Darstellung .....	23
Tabelle 12: Tomita Score mit Behandlungsziel und chirurgischer Strategie nach Tomita et al. (2001), eigene Darstellung.....	24
Tabelle 13: Präoperative Symptome, eigene Darstellung.....	32
Tabelle 14: Multiple lineare Regression des KPS bei Entlassung in Bezug auf verschiedene unabhängige Variablen, kontrolliert durch den präoperativen KPS, eigene Darstellung .....	35
Tabelle 15: Binäre logistische Regressionsanalyse der chirurgischen Komplikationen, eigene Darstellung.....	36
Tabelle 16: Binäre logistische Regressionsanalyse der Mortalität in Bezug auf mehrere unabhängige Prädiktoren, eigene Darstellung.....	41

Tabelle 17: Vergleiche zum Aufbau und zu demographischen Details bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung .....	42
Tabelle 18: Vergleich der Verteilung der Primärtumore bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung .....	43
Tabelle 19: Vergleich zur Verteilung der betroffenen Wirbelsäulensegmente bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung .....	44
Tabelle 20: Vergleich zu den Symptomen bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung .....	45
Tabelle 21: Vergleich zur operativen Symptomverbesserung bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung .....	46
Tabelle 22: Vergleich zur operativen KPS-Veränderung bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung .....	47
Tabelle 23: Vergleich des Auftretens von operativen Komplikationen bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung.....	47
Tabelle 24: Vergleich der 1-JÜR bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung.....	48
Tabelle 25: Relative 5-JÜR je nach Primärtumor nach Barnes et al. (2016), eigene Darstellung .....	49

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BWS	<i>Brustwirbelsäule</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTX	<i>Chemotherapie</i>
CUP	<i>Cancer of Unknown Primary (Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor)</i>
EK	<i>Erythrozytenkonzentrate</i>
GIST	<i>gastrointestinaler Stromatumor</i>
HCC	<i>hepatozelluläres Karzinom</i>
HWS	<i>Halswirbelsäule</i>
JÜR	<i>Jahresüberlebensrate</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
KR	<i>Konventionelle Radiographie</i>
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
LWS	<i>Lendenwirbelsäule</i>
MISS	<i>Minimal Invasive Spine Surgery (minimal-invasive Wirbelsäulenchirurgie)</i>
MPNST	<i>maligner peripherer Nervenscheidentumor</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NET	<i>neuroendokriner Tumor</i>
NNH	<i>Nasennebenhöhlen</i>
NSCLC	<i>non-small-cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)</i>
OP	<i>Operation</i>
PET	<i>Positronenemissionstomographie</i>
PMMA	<i>Polymethylmethacrylat</i>
PTHrP	<i>Parathyroid Hormone-related Peptide</i>
RTX	<i>Radiotherapie</i>
SCLC	<i>small-cell lung cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)</i>
SINS	<i>Spinal Instability Neoplastic Score</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SRS	<i>stereotaktische Radiochirurgie</i>
SZ	<i>Skelettszintigraphie</i>
WHO	<i>Weltgesundheitsorganisation</i>
WKE	<i>Wirbelkörperersatz</i>



# 1 Einleitung

## 1.1 Definitionen

Krebs ist eine Erkrankung, die heutzutage Menschen jeder sozioökonomischen Ebene betrifft. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde allein für das Jahr 2014 erwartet, dass weltweit 14,1 Millionen Menschen neu an Krebs erkranken würden (McGuire, 2016). In Deutschland starben 2017 dem Statistischen Bundesamt zufolge 235.700 Menschen an Krebs, womit dieser nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache war und fast jeden vierten Todesfall verursachte (Radtke, 2020b).

Krebs ist ein Sammelbegriff für bösartige Tumorerkrankungen, wobei Tumorzellen unkontrolliert wachsen können und dadurch gesundes Gewebe verdrängen oder zerstören können (Graf von Westphalen et al., 2020). Ein Tumor ist hierbei eine gut- oder bösartige Neubildung von Körpergewebe, welche durch eine Fehlregulation des Zellwachstums bedingt ist (Antwerpes et al., 2020). Neben dem Primärtumor können auch örtlich getrennte, gleichartige Tochterneoplasmen bestehen. Diese werden als Metastasen bezeichnet und entstehen durch die Verschleppung von Tumorzellen (Fink et al., 2020).

## 1.2 Pathophysiologie

Die Metastasierung kann über das System der Lymph- und Blutgefäße sowie über räumliche Kontinuität erfolgen und betrifft am häufigsten die Lungen, Leber und Knochen (Maccauro et al., 2011; Macedo et al., 2017). Knochenmetastasen entstehen meist durch hämatogene Metastasierung (Maccauro et al., 2011) und liegen bei etwa der Hälfte aller Krebspatienten vor (Andreula et al., 2005). In 40-70% der Fälle ist die Wirbelsäule betroffen (Andreula et al., 2005).

Die hämatogene Metastasierung ist ein komplexer Prozess: Tumorzellen lösen sich von den Zellen des Primärtumors durch Reduktion von Adhäsionsmolekülen ab, gelangen durch Eröffnung der Basallamina und des Endothels in das Gefäßsystem, wehren dort die Immunantwort des Körpers ab und werden durch den Blutfluss bis in die Kapillargefäße entfernter Organe getragen. Dort versuchen die Tumorzellen durch Penetration der Basallamina aus den Kapillargefäßen hinaus- und in das benachbarte Gewebe hineinzugelangen, um dann als Tochterneoplasma zu wachsen (Berenson et al., 2006; Maccauro et al., 2011). Tumorzellen bevorzugen Knochen, in denen rotes Knochenmark enthalten ist. Hierzu zählen beim Erwachsenen unter anderem Wirbelkörper, Rippen und Becken. Nachdem die Tumorzellen das Knochenmark erreicht haben, beginnt das Wachstum und die Vermehrung der Tumorzellen zu manifesten Metastasen. Dieser Vorgang wird von mehreren Faktoren beeinflusst, unter anderem von der Expression von Adhäsionsmolekülen, der

## Einleitung

Verfügbarkeit von Raum und der Durchblutung des Ortes (Maccauro et al., 2011). Die Tumorzellen können in den physiologischen Knochenumbau eingreifen und durch eine Fehlregulation des Gleichgewichts zwischen Abbau und Bildung des Knochens zu Metastasen führen. Diese können in osteolytische (gekennzeichnet durch einen verstärkten Knochenabbau), osteoplastische (gekennzeichnet durch eine verstärkte Knochenbildung) und gemischte (osteolytische und osteoplastische) Läsionen eingeteilt werden (Berenson et al., 2006; Macedo et al., 2017).

### 1.3 Epidemiologie

Im Durchschnitt sind Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen 57 Jahre alt sowie Männer und Frauen etwa gleich stark betroffen (Bhalla, 1970; Nottebaert et al., 1987). Die verursachenden Primärtumore von Wirbelsäulenmetastasen befinden sich vor allem in Brust, Lunge und Prostata (Andreula et al., 2005). Wang *et al.* untersuchten von 2007 bis 2019 an mehreren Kliniken in China retrospektiv Daten von 1196 Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen hinsichtlich des Tumorprimarius. In Tabelle 1 ist die Verteilung der Primärtumore innerhalb dieser Studie aufgelistet. Am häufigsten befinden sich Wirbelsäulenmetastasen in der Lendenwirbelsäule (LWS) oder Brustwirbelsäule (BWS), wobei bei über 50% der Patienten mehrere Wirbelsäulenabschnitte betroffen sind (Maccauro et al., 2011).

<b>Primärtumor</b>	<b>Verteilung</b>
Lungenkrebs	36,54%
Cancer of Unknown Primary (CUP)	16,22%
Nierenkrebs	6,52%
Brustkrebs	6,35%
Leber-/Gallenkrebs	6,27%
Magen-Darm-Krebs	4,43%
Prostatakrebs	4,43%
Multiples Myelom	4,43%
Schilddrüsenkrebs	3,09%
Sarkom	2,76%
Andere	8,95%

Tabelle 1: Verteilung der Primärtumore nach Wang *et al.* (2019), eigene Darstellung

## 1.4 Klinik

Mögliche klinische Symptome bei Wirbelsäulenmetastasen sind Schmerzen, Lähmungen, Sensibilitätsstörungen sowie Blasen- oder Mastdarmstörungen, verursacht durch eine Kompression der Nervenwurzeln oder des Rückenmarks. Hierunter kann sowohl die Funktionsfähigkeit als auch die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt sein (Quan et al., 2011).

In Tabelle 2 sind mögliche Komplikationen bei Knochenmetastasen mit ihrer prozentualen Häufigkeit angegeben.

Komplikationen	Häufigkeit in %
Knochenschmerzen	50-90
Pathologische Frakturen	10-40
Hyperkalzämie	10-20
Spinale Kompressionssyndrome	<10
Knochenmarkkarzinose	<10

*Tabelle 2: Komplikationen bei Knochenmetastasen nach Bartsch et al. (1998), eigene Darstellung*

### 1.4.1 Knochenschmerzen

Am häufigsten treten bei Knochenmetastasen Knochenschmerzen auf (Bartsch et al., 1998). Knochenschmerzen sind häufig schlecht lokalisierbar, von dumpfer oder brennender Qualität und nachts oft schlimmer. Meistens erbringt auch Liegen keine Schmerzlinderung (Coleman, 2001; Macedo et al., 2017). Tumorschmerzen werden nach einem WHO-Stufenschema behandelt. Hierbei kommen Nicht-Opioidanalgetika als auch Opioide zum Einsatz (siehe Abbildung 1) (Burton et al., 2001).

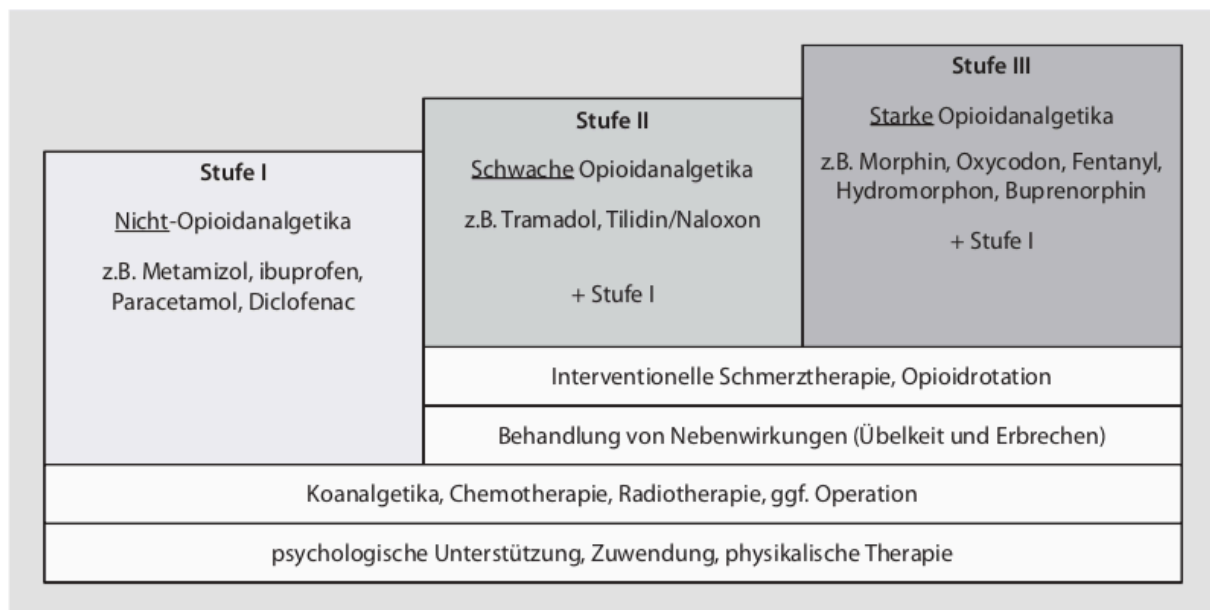


Abbildung 1: WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie bei Tumorpatienten, Quelle: Benrath et al. (2012)

Neben Analgetika kann auch die Strahlentherapie (RTX) Knochenschmerzen reduzieren: 60-80% von Patienten mit Knochenmetastasen geben nach einer RTX eine Schmerzlinderung an (Lutz et al., 2011). Des Weiteren können Medikamente wie Bisphosphonate oder der Antikörper Denosumab eingesetzt werden. Diese hemmen Osteoklasten – dies sind Zellen, die den Knochen normalerweise abbauen (Macedo et al., 2017). Bei etwa 10% der Patienten ist eine Instabilität der Wirbelsäule die Ursache für Rückenschmerzen – als Therapie zur Schmerzlinderung ist dann eine Stabilisierung der Wirbelsäule erforderlich (Coleman, 2001).

### 1.4.2 Pathologische Frakturen

Pathologische Frakturen sind Knochenbrüche, welche ohne adäquates Trauma entstehen und auch als Spontanfrakturen bezeichnet werden können. Ursächlich für eine pathologische Fraktur ist eine bereits vorliegende Destruktion des Knochens (Fink, 2020).

10-40% der Patienten mit Knochenmetastasen erleiden eine pathologische Fraktur (Bartsch et al., 1998). Durch Wirbelsäulenmetastasen wird der Knochen destruiert und die Tragfähigkeit des Knochens herabgesetzt, wodurch es zu Mikrofrakturen und als Folge hiervon zu einem Wirbelkörperkollaps kommen kann. Dies kann in schweren Fällen zu einer Deformität der Wirbelsäule (Kyphoskoliose) führen und dadurch weitere Einschränkungen des Patienten bewirken, beispielsweise durch eine restriktive Lungenerkrankung (Coleman, 2001; Macedo et al., 2017). Die Wahrscheinlichkeit einer pathologischen Fraktur steigt mit der Dauer des

## Einleitung

Vorliegens von Metastasen an. Schmerzen, die sich bei Bewegung oder axialer Belastung verschlimmern, können ein wichtiger Hinweis auf eine bestehende Fraktur sein (Coleman, 2001).

Die Therapie der Wahl bei stabilitätsgefährdeten pathologischen Frakturen ist die operative Versorgung des Knochens. In den meisten Fällen wird hierbei eine dorsale Stabilisierung und gegebenenfalls ein Wirbelkörperersatz (WKE) durchgeführt. Postoperativ erfolgt oft eine RTX, um das Risiko eines Lokalrezidivs zu verringern, und je nach Primärtumor eventuell auch eine Chemotherapie (CTX) (Coleman, 2001).

### **1.4.3 Spinale Kompressionssyndrome**

Bei <10% der Patienten mit Knochenmetastasen kommt es zu einem Kompressionssyndrom des Rückenmarks (Bartsch et al., 1998), wobei am häufigsten Patienten mit Brust-, Prostata- oder Lungenkrebs betroffen sind (Nakata et al., 2020).

Meist gehen der spinalen Kompression Rückenschmerzen als erstes Symptom voraus (Nakata et al., 2020). Als Folge der Kompression können Defizite bei Motorik und Sensibilität als auch eine Störung der Blasen- und Darmfunktion sowie der Sexualfunktion auftreten (Nakata et al., 2020; Tsuzuki et al., 2016).

Das spinale Kompressionssyndrom ist ein onkologischer Notfall, welcher bei verspäteter Diagnostik und Therapie zu einer verminderten Lebenserwartung und Lebensqualität führt (Tsuzuki et al., 2016). Die spinale Kompression sollte zeitnah behoben werden, um bleibende neurologische Schäden zu vermeiden (Coleman, 2001). Eine schnelle Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) wird empfohlen (Nakata et al., 2020).

Als therapeutische Optionen bestehen die Dekompression mit und ohne Stabilisierung der Wirbelsäule oder Bestrahlung (Coleman, 2001; Tsuzuki et al., 2016). Seit einer Meilensteinstudie aus dem Jahr 2005 gilt die operative Dekompression mit anschließender RTX als Goldstandard, da sie der alleinigen RTX und Kortikosteroidgabe hinsichtlich des neurologischen Outcomes signifikant überlegen war (Patchell et al., 2005). Das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit spinalem Kompressionssyndrom beträgt drei bis sechs Monate, wobei die Verbesserung der Mobilität als entscheidender Faktor hierfür gilt (Tsuzuki et al., 2016).

## **1.5 Diagnostik**

### **1.5.1 Bildgebung**

Eine Bildgebung kann zur Diagnostik bei Patienten mit Knochenschmerzen oder pathologischen Frakturen als auch zum Staging bei bereits bekannter Tumorerkrankung eingesetzt werden. Welche Bildgebung wann einzusetzen ist, sollte dabei interdisziplinär und individuell je nach Primärtumor, Tumorbiologie und dem Allgemeinzustand des Patienten entschieden werden (Heindel et al., 2014).

Osteolytische und osteoplastische Metastasen stellen sich in der Bildgebung unterschiedlich dar. So weisen osteolytische Metastasen unterschiedlich große und unscharf begrenzte Läsionen auf, während sich osteoplastische Metastasen als unscharf begrenzte Bereiche erhöhter Dichte ohne physiologische Knochenstruktur zeigen. Gemischte Metastasen stellen sich aufgrund der osteolytischen und osteoplastischen Anteile fleckenförmig dar (Moritz et al., 2017).

Im Folgenden werden die wichtigsten bildgebenden Methoden erläutert:

Mit der Skelettszintigraphie (SZ) lässt sich der Knochenstoffwechsel – vor allem die osteoplastische Komponente – darstellen, sodass die SZ vor allem zum Screening bei asymptomatischen Tumorpatienten eingesetzt wird. Die konventionelle Radiographie (KR) und die Computertomographie (CT) eignen sich zur Darstellung der Knochenmorphologie. In der KR stellen sich osteolytische Metastasen durch die verminderte Knochendichte dunkler und osteoplastische Metastasen durch die erhöhte Knochendichte heller dar. Die KR und CT eignen sich zur Abklärung von unsicheren Befunden in der SZ sowie zur Abschätzung der Frakturgefährdung und Darstellung von symptomatischen Knochenläsionen oder von pathologischen Frakturen. Die CT findet ihren Einsatz im Staging von Thorax und Abdomen als auch in der Beurteilung des Krankheitsverlaufes. In der MRT können intra- und extraossäre Tumoranteile besser und früher dargestellt werden als mit der CT, womit sich diese besonders zur Darstellung des Knochenmarkbefalls und der nach intraspinal wachsenden Tumoranteile eignet. Die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und die Positronenemissionstomographie (PET) eignen sich zur Darstellung des Knochenstoffwechsels, wobei die PET auch den Glukosestoffwechsel darstellen kann. Neuere Techniken erlauben es, die unterschiedlichen bildgebenden Verfahren zu kombinieren – so verkürzt sich nicht nur die Untersuchungszeit für den Patienten, auch einige Schwächen der einzelnen Verfahren lassen sich durch die Kombination ihrer Stärken ausgleichen. Hierbei finden vor allem die SPECT-CT und PET-CT (vornehmlich zum Staging) oder PET-MRT als Hybridverfahren Beachtung (Heindel et al., 2014; Stenzl et al., 2014).

## Einleitung

In Tabelle 3 sind die Sensitivität (die Wahrscheinlichkeit, dass Kranke als krank erkannt werden) und die Spezifität (die Wahrscheinlichkeit, dass Gesunde als gesund erkannt werden) zur Detektion von Knochenmetastasen von einigen bildgebenden Methoden aufgeführt.

<b>Bildgebung</b>	<b>SZ</b>	<b>CT</b>	<b>MRT</b>	<b>PET(-CT)</b>
<b>Sensitivität (%)</b>	86	73	91	90
<b>Spezifität (%)</b>	81	95	95	97

*Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität von Bildgebungsverfahren zur Detektion von Knochenmetastasen nach Heindel et al. (2014), eigene Darstellung*

### 1.5.2 Labor

Die Fehlregulation des Gleichgewichts zwischen Abbau und Bildung von Knochen aufgrund von Knochenmetastasen resultiert in einer erhöhten Ausscheidung von Knochenstoffwechselkomponenten ins Blut. Je nach ihrer Funktion werden diese Komponenten in Knochenformationsmarker und Knochenresorptionsmarker eingeteilt. Zu den Knochenformationsmarkern zählen die knochenspezifische alkalische Phosphatase, Osteocalcin und Propeptide des Prokollagens Typ I. Zu den Knochenresorptionsmarkern gehören unter anderem Pyridinolin, Bone-Sialoprotein, Osteopontin und Osteoprotegerin (Stenzl et al., 2014).

Vorteile der Laboranalytik gegenüber der bildgebenden Diagnostik sind geringere Kosten und die fehlende Strahlenbelastung. Allerdings weisen die Knochenmarker eine geringe Sensitivität und Spezifität auf und es existieren noch keine Angaben zu Referenzbereichen, sodass ein bei einem Patienten einmalig gemessener Wert wenig Aussagekraft hat. Auch unterscheiden sich die Knochenmarkerwerte je nach Primärtumor. Ein Knochenmarker muss immer im Zusammenhang mit der vorliegenden Tumorentität bewertet werden, welche eventuell aber noch gar nicht bekannt ist. Während somit der Einsatz von Knochenmarkern zur Diagnostik gegenwärtig kritisch zu bewerten ist, können sie zur Verlaufskontrolle hilfreich sein. So können, wenn die Werte im Verlauf gemessen werden und es zu einem Anstieg kommt, Knochenmetastasen frühzeitig erkannt und therapiert werden. Ebenso eignen sich Knochenmarker zur Kontrolle einer Therapie mit Bisphosphonaten (Stenzl et al., 2014).

### 1.5.3 Biopsie

Ziel einer Biopsie ist es mithilfe einer histopathologischen Untersuchung die genaue Diagnose stellen zu können, wodurch eine gezieltere Therapie durchgeführt werden kann (Zhang et al.,

## Einleitung

2019). Da auch bei Patienten mit bereits bekanntem Primärtumor nicht alle neuen Knochenläsionen auf diesen zurückzuführen sind, wird momentan in der internationalen Literatur diskutiert, ob neu aufgetretene Knochenläsionen biopsiert werden sollen oder nicht (Cronin et al., 2009; Patton et al., 2008; Raphael et al., 2013).

Zu Komplikationen von Knochenbiopsien zählen unter anderem Infektionen, Hämatome und die Verschleppung von Tumorzellen. Auf nicht notwendige Biopsien sollte daher und auch aufgrund der möglichen psychischen Belastung des Patienten verzichtet werden (Zhang et al., 2019).

Die Entscheidungsfindung zur Biopsie kann mittels klinischer Faktoren wie Symptome, Anzahl und Lokalisation der Knochenläsionen oder der vergangenen Zeit zwischen Diagnose des Primärtumors und der Knochenläsion unterstützt werden (Creek et al., 2014).

Zhang *et al.* sprachen folgende Empfehlungen aus: Bei asymptomatischen Patienten sollten zur Reduktion von Fehldiagnosen Biopsien durchgeführt werden. Auf der anderen Seite sollten bei symptomatischen Patienten zur Vermeidung von Komplikationen weniger Biopsien durchgeführt werden. Diese Empfehlungen beruhen auf der signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für symptomatische Patienten (im Vergleich zu asymptomatischen Patienten), dass neue Knochenläsionen Metastasen eines bereits bekannten Primärtumors sind (Zhang et al., 2019).

## 1.6 Therapie

Das Therapieregime bei Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen ist oft palliativ (Jacobs et al., 2001; Klimo et al., 2004).

Zu den Therapiezielen zählen die Schmerzreduktion, das Verhindern des Auftretens von neurologischen Defiziten sowie die Verbesserung der Lebensqualität (Schaser et al., 2007). In der Literatur besteht zwar überwiegende Einigkeit, dass symptomatische Metastasen interdisziplinär behandelt werden müssen, dennoch konnte bisher kein einheitlicher Therapiealgorithmus herausgearbeitet werden (Gasbarrini et al., 2004). Die Therapie muss somit für jeden Patienten individuell geplant werden, wobei unter anderem Faktoren wie die Prognose des Patienten, klinische Symptome und die Radiosensitivität der Tumorentität berücksichtigt werden müssen (Delank et al., 2011).



## Einleitung

In Abbildung 2 wird beispielhaft ein Therapiealgorithmus vorgestellt, welcher von Laufer *et al.* am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York entwickelt wurde und dort seine Anwendung findet.

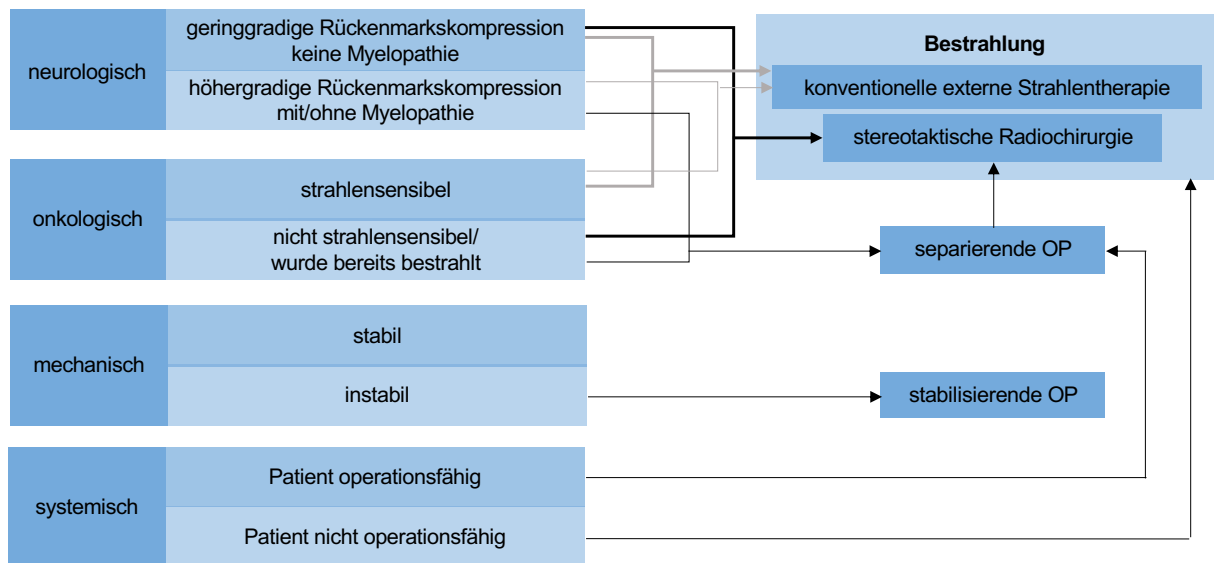


Abbildung 2: Therapiealgorithmus nach Laufer *et al.* (2013), eigene Darstellung

Im Folgenden werden die am häufigsten angewandten Therapieformen erläutert.

### 1.6.1 Strahlentherapie

Bisher war die konventionelle fraktionierte Strahlentherapie die Therapie der Wahl bei Wirbelsäulenmetastasen (Jacobs *et al.*, 2001; Klimo *et al.*, 2004).

Die Indikationen reichen von Schmerzen bis hin zur postoperativen Prävention von Lokalrezidiven, wobei 60-90% der Patienten von einer RTX profitieren (Delank *et al.*, 2011). Der Erfolg ist hierbei von der Radiosensitivität der Tumorentität abhängig (Jacobs *et al.*, 2001).

Eine präoperative RTX der Wirbelsäulenmetastasen sollte aufgrund der erhöhten Rate an Wundinfektionen und Wunddehiscenzen eher vermieden werden (Bartels *et al.*, 2008; Delank *et al.*, 2011). Eine postoperative RTX hingegen sollte durchgeführt werden: Sei es um Lokalrezidive zu vermeiden oder um nach unvollständiger Resektion kurativ zu handeln (Delank *et al.*, 2011). Bei postoperativer RTX sollte der Bestrahlungsbereich auch jegliches chirurgisch implantiertes Stabilisierungsmaterial beinhalten, um daran verschleppte Tumorzellen zu bestrahlen (Delank *et al.*, 2011).

## Einleitung

Nebenwirkungen aufgrund von RTX sind trotz hoher Einzeldosen eher selten und mild. Übelkeit oder Erbrechen können durch Antiemetika kontrolliert werden. Des Weiteren können eine strahleninduzierte Ösophagitis oder Myelopathie auftreten (Delank et al., 2011; Jacobs et al., 2001).

Relativ neu ist die stereotaktische Radiochirurgie (SRS). Sie eignet sich zur Behandlung von Metastasen, welche sich in oder in der Nähe von Wirbelkörpern und Rückenmark befinden. Im Vergleich zur konventionellen fraktionierten Strahlentherapie kann mit SRS die lokale Kontrolle verbessert werden (Macedo et al., 2017).

### **1.6.2 Systemische Therapie**

Eine systemische Therapie findet bei akut symptomatischen Wirbelsäulenmetastasen nur wenige Indikationen und wird meist in Kombination mit einer RTX und/oder einer Operation (OP) angewendet (Bartels et al., 2008). Eine CTX sollte (auch aufgrund fehlender Etablierung) nicht bei jeder Tumorentität durchgeführt werden. Als sehr chemosensitive Tumorentität gelten zum Beispiel Lymphome (Bartels et al., 2008; Coleman, 2001).

Zu den Nebenwirkungen von CTX zählen unter anderem Übelkeit und Erbrechen, Thromboembolien, Infertilität, Herzfunktionsstörungen und Leukämien, wobei die Nebenwirkungen je nach Wirkstoff, angewandter Dosis, Behandlungsdauer und Individuum sehr variabel sein können (Partridge et al., 2001).

Eine Hormontherapie kann bei Brustkrebs mittels hochspezifischen Aromatasehemmern und beim Prostatakarzinom mittels Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga durchgeführt werden (Coleman, 2001).

### **1.6.3 Operation**

In den letzten Jahrzehnten gab es erhebliche Entwicklungen in der Chirurgie: Sowohl verbesserte Implantate aus Materialien wie Titan oder Carbon als auch die Verfeinerung von chirurgischen Zugängen – sodass Chirurgen heutzutage jeden Bereich der Wirbelsäule erreichen können – und mildere Anästhesietechniken haben zu einer Erweiterung der Indikationen und zu einem verbesserten Effekt von OPs geführt (Bartels et al., 2008; Delank et al., 2011; Jacobs et al., 2001; Klimo et al., 2004).

### **1.6.3.1 Indikationen und Ziele**

Zu den OP-Indikationen bei Wirbelsäulenmetastasen zählen hartnäckige Schmerzen, progressive oder neue neurologische Defizite, eine Instabilität der Wirbelsäule durch pathologische Frakturen und strahlenresistente Tumoren. Für eine OP wird eine Lebenserwartung von mindestens drei Monaten vorausgesetzt. Sollte allerdings akuter Handlungsbedarf bestehen, wie beispielsweise bei einem akuten Querschnittssyndrom, so muss diese Voraussetzung nicht erfüllt sein (Bartels et al., 2008; Gasbarrini et al., 2004; Klimo et al., 2004).

Hauptziele von OPs sind die Gewinnung von Proben für die histopathologische Untersuchung (vor allem bei unbekanntem Primärtumor), die Reduktion neurologischer Symptome durch Dekompression des Nervengewebes sowie die Minderung von Schmerzen durch Stabilisierung der Wirbelsäule (Bartels et al., 2008; Schaser et al., 2007).

### **1.6.3.2 Techniken**

Um die für jeden Patienten am besten geeignete OP-Technik festzustellen, müssen neben der Indikation auch der Allgemeinzustand des Patienten, die Ausbreitung des Tumors sowie dessen Entität – und somit auch sein Ansprechen auf adjuvante Therapieformen – als auch aktuell vorliegende Neurologien berücksichtigt werden (Gasbarrini et al., 2004; Klimo et al., 2004).

Über Jahre war die Laminektomie die favorisierte Technik, um eine operative Dekompression durchzuführen. Hierbei wird der Wirbelbogen entfernt und folglich mehr Raum für das Rückenmark geschaffen (Klimo et al., 2004).

Heutzutage stehen den Chirurgen mehr Möglichkeiten zur Verfügung:

So gibt es eine Auswahl an Zugängen zur Wirbelsäule: Anterior, anterolateral, posterior und posterolateral. Über den posterioren Zugang kann eine umfangreiche Dekompression der Nervenwurzeln durchgeführt werden, während über den anterioren Zugang eine Dekompression mittels (Teil-) Korpektomie – (partieller) Entfernung des Wirbelkörpers – erreicht werden kann (Jacobs et al., 2001).

Als Techniken bestehen neben der Dekompression auch die Stabilisierung, intraläsionale Resektion oder en-bloc-Resektion, mit der anschließenden Möglichkeit verschiedener Rekonstruktionsverfahren (Gasbarrini et al., 2004). Ein WKE kann aus (körpereigenen oder

## Einleitung

fremdgespendeten) Knochenmaterialien oder Implantaten, sogenannten Cages, bestehen (Kandziora et al., 2004).

Bei Metastasen im Bereich der BWS und LWS ist die dorsale Wirbelsäulendekompression und -stabilisierung das Standardverfahren, während im Bereich der Halswirbelsäule (HWS) eine Dekompression von ventral oder dorsal erfolgen kann. Dem ventralen Verfahren schließt sich dann ein WKE und gegebenenfalls ein zweiter OP-Schritt, im Sinne einer dorsalen Stabilisierung, an. Patienten, welche bei hoher Lebenserwartung und gutem Allgemeinzustand lediglich eine solitäre Wirbelsäulenmetastase aufweisen, sind am besten mit einer en-bloc-Resektion zu versorgen (Delank et al., 2011).

Manchmal ist eine neoadjuvante (präoperative Behandlung des Tumors) notwendig (Delank et al., 2011). Ziel hiervon ist es, eine bessere Ausgangssituation für die OP zu schaffen, indem die Tumormasse verringert und somit operabel gemacht wird (Kersten et al., 2020).

Den meisten chirurgischen Techniken folgt eine adjuvante RTX, da hierdurch (neben den bereits genannten Vorteilen im Kapitel 1.6.1 Strahlentherapie) das neurologische Ergebnis verbessert werden kann (Klimo et al., 2004; Patchell et al., 2005).

### **1.6.3.3 Vertebroplastie und Kyphoplastie**

Als zwei heutzutage sehr wichtige OP-Verfahren sind die Vertebroplastie und die Kyphoplastie zu nennen:

Bei der Vertebroplastie wird unter fluoroskopischer Führung PMMA (Polymethylmethacrylat) in den frakturierten Wirbelkörper injiziert, während bei der Kyphoplastie zuvor eine (partielle) Aufrichtung des Wirbelkörpers mittels eines Ballons durchgeführt wird. Die Verstärkung des Knochens durch PMMA führt zur Reduktion von Schmerzen und kann das Auftreten von weiteren pathologischen Frakturen verhindern (Bartels et al., 2008; Delank et al., 2011; Klimo et al., 2004; Schaser et al., 2007). Die zytotoxischen, ischämischen und thermischen Effekte von PMMA wirken vermutlich auch antitumoral und führen durch eine Denervierung zu einer signifikant verbesserten Schmerzreduktion (Bartels et al., 2008; Schaser et al., 2007).

Symptomatische Komplikationen treten bei etwa 10% der Patienten nach einer Vertebroplastie auf. Bei über zwei Drittel der Patienten kommt es zu einem asymptomatischen Austritt von PMMA, wobei diese Komplikation durch eine Kyphoplastie (aufgrund der Schaffung eines Hohlraumes) reduziert werden kann (Bartels et al., 2008).

### 1.6.3.4 Minimal-invasive Wirbelsäulen Chirurgie

Mit dem Ziel einer Reduktion der chirurgische Morbidität sowie der Genesungszeit hat sich ein neues Gebiet entwickelt: Die minimal-invasive Wirbelsäulen Chirurgie („Minimal Invasive Spine Surgery“; MISS) (Klimo et al., 2004).

Ziel von MISS ist es, neben der Reduktion der chirurgischen Morbidität, auch das Trauma der angrenzenden anatomischen Strukturen während der OP zu minimieren. Zu den Vorteilen von MISS zählen die Reduktion der OP-Dauer, des Blutverlustes, der Wundfläche und der postoperativen Schmerzen, resultierend in kürzeren Krankenhausaufenthalten und somit niedrigeren Gesamtkosten. Aufgrund der Neuheit von MISS und dem höheren technischen Anspruch können die OP-Dauer bei unerfahrenen Chirurgen verlängert sein und es können auch mehr Komplikationen auftreten (Klimo et al., 2004).

### 1.6.3.5 Komplikationen

Patil *et al.* stellten 2007 eine Studie vor, in der die Komplikationen bei 26.233 Patienten, welche von 1993 bis 2002 in den USA aufgrund von Wirbelsäulenmetastasen chirurgisch versorgt worden waren, untersucht wurden. Die Sterblichkeitsrate während des Krankenhausaufenthaltes betrug 5,6% und die Komplikationsrate lag bei 21,9%, wobei pulmonale Komplikationen sowie postoperative Blutungen und Hämatome am häufigsten auftraten (siehe Tabelle 4).

Komplikation	Häufigkeit in %
Lunge	6,7%
Postoperative Blutungen/Hämatome	5,9%
Thromboembolie	3,0%
Harn oder Nieren	2,2%
Kardial	1,9%
Infektionen	1,6%
Neurologisch	0,6%

Tabelle 4: Komplikationsraten bei chirurgisch versorgten Wirbelsäulenmetastasen nach Patil *et al.* (2007), eigene Darstellung

Das Komplikationsrisiko ist sowohl von der OP-Technik als auch vom präoperativen klinischen Zustand des Patienten abhängig – folglich sollten beide Faktoren bei der Entscheidung über das geeignete Verfahren Berücksichtigung finden (Klimo et al., 2004).

## 1.7 Prognose

Patienten, welche die Diagnose einer Metastasierung erhalten, haben eine weitaus schlechtere Prognose als Patienten ohne Metastasen. Daten aus den USA von 1996 bis 2002 von Patienten, welche in Tumorbehandlung waren, können hinsichtlich ihrer 5-Jahresüberlebensrate (JÜR) verglichen werden. Hierbei zeigen sich die in Tabelle 5 aufgeführten Unterschiede (Maccauro et al., 2011).

Primärtumor	5-JÜR bei Patienten	
	ohne Metastasen	mit Metastasen
Prostata	100%	33%
Brust	89%	26%
Lunge	16%	2%
Schilddrüse	97%	56%
Nieren	66%	10%

*Tabelle 5: 5-JÜR von Tumorkranken im Vergleich nach Maccauro et al. (2011), eigene Darstellung*

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Knochenmetastasen ist meist relativ kurz und beträgt je nach Studie zwischen vier und 19 Monaten (Jacobs et al., 2001; Tsuzuki et al., 2016), wobei Patienten mit einem neurologischem Defizit signifikant kürzer überleben (Nottebaert et al., 1987). In einer Studie aus Frankreich wurden 118 operierte Patienten mit symptomatischen Wirbelsäulenmetastasen prospektiv untersucht – 48,3% verstarben innerhalb des ersten Jahres nach der OP (Quan et al., 2011).

## 1.8 Zielsetzung

Bis zu 35% aller Patienten mit Krebs leiden an Wirbelsäulenmetastasen (Andreula et al., 2005). Bessere Diagnosemöglichkeiten und die aus der Behandlung des Primärtumors resultierende längere Lebenserwartung führen zu einem Anstieg der Inzidenz, wodurch die lokale Kontrolle von Knochenmetastasen an Bedeutung zunimmt (Fisher et al., 2010; Nakata et al., 2020). Aufgrund einer Vielzahl von möglichen klinischen Symptomen kann neben der Funktionsfähigkeit des Patienten auch die Lebensqualität leiden (Quan et al., 2011). Zwar ist das Therapieregime bei Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen bei einer medianen Überlebenszeit von maximal 19 Monaten meist rein palliativ, aber durch die Behandlung von Skelettkomplikationen kann die Morbidität und Mortalität von Patienten verbessert werden

## Einleitung

(Jacobs et al., 2001; Klimo et al., 2004; Tsuzuki et al., 2016). In den letzten Jahrzehnten gab es erhebliche Entwicklungen bei den chirurgischen Therapieoptionen, sodass eine individuelle Therapieplanung unter Berücksichtigung einer Vielzahl von Faktoren erfolgen sollte (Delank et al., 2011; Gasbarrini et al., 2004; Klimo et al., 2004).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Epidemiologie sowie den Therapieerfolg von operierten Patienten mit knöchernen Wirbelsäulenmetastasen zu analysieren. Hierfür wurde retrospektiv ein Patientenkollektiv der Neurochirurgischen Klinik am Klinikum rechts der Isar untersucht. Es wurden Daten zur Epidemiologie, Scores als auch Follow-ups erhoben.

Folgende Fragen sollen mit dieser Arbeit beantwortet werden können:

- Wie setzte sich das Patientenkollektiv zusammen?
- Welche Primärtumore und Beschwerden lagen vor?
- Welche chirurgische Behandlung erhielten die Patienten?
- Konnten präoperative Scores die Überlebenszeiten vorhersagen?

## **2 Material und Methoden**

Im Folgenden werden das Patientenkollektiv und die Methoden der Sammlung und Auswertung der Daten beschrieben.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München geprüft und genehmigt (Aktenzeichen: 96/19 S).

### **2.1 Patientenkollektiv**

Für diese Arbeit wurden Patienten retrospektiv analysiert, welche im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Dezember 2018 in der Klinik für Neurochirurgie eine operative Wirbelsäulenstabilisierung erhielten. Der Therapieplan wurde für jeden Patienten individuell mittels kollektiver Entscheidungsfindung durch das Neuroonkologische Tumorboard, bestehend aus Neurochirurgen, Strahlentherapeuten, Onkologen und Neuroradiologen, beschlossen.

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die zwischen Januar 2007 und Dezember 2018 mindestens eine OP an der Wirbelsäule aufgrund von knöchernen Wirbelsäulenmetastasen erhielten.

Es gab keine studienspezifischen Ausschlusskriterien.

### **2.2 Datenerhebung**

Zur Datenerhebung wurden die Patientenakten mit Arztbriefen und OP-Berichten der Klinik für Neurochirurgie sowie die jeweiligen bildgebenden Befunde verwendet.



## Material und Methoden

Folgende Patientendaten wurden hierbei erhoben:

- Alter zum Zeitpunkt der OP, Geschlecht
- Falls zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben: Todesdatum
- Primärtumor
- Lokalisation der Wirbelsäulenmetastasen
- OP: Datum, Technik, Grund, Gesamtanzahl an OPs, Blutverlust in ml, Anzahl der gegebenen EKs, Komplikationen
- Prä- und postoperative Behandlungen
- Datum des letzten Follow-ups
- Karnofsky Performance Status (KPS) zu folgenden Zeitpunkten: prä- und postoperativ, nach drei, sechs, zwölf, 36 und 60 Monaten
- Präoperativer Frankel Grade
- Spinal Instability Neoplastic Score (SINS)
- Revidierter Tokuhashi Score
- Tomita Score

### 2.3 Scoring-Systeme

Im Folgenden werden einige etablierte Scoring-Systeme beschrieben, welche die Funktionsfähigkeit von Patienten objektivieren und die Ärzte bei der Therapieentscheidung unterstützen.

#### 2.3.1 Karnofsky Performance Status

Der im Jahr 1949 veröffentlichte Karnofsky Performance Status (KPS) dient zur Quantifizierung des funktionellen Status von Patienten mit Krebs (Karnofsky et al., 1949; Mor et al., 1984). Aufgrund der Aktivitäts- und Arbeitsfähigkeit sowie der Intensität der notwendigen medizinischen Versorgung wird dem Patienten eine Zahl zwischen Null und 100 zugeordnet. Die genaue Zuordnung ist in Tabelle 6 dargestellt.

<b>Index</b>	<b>Beschreibung</b>
100	Normal; keine Beschwerden; keine Anzeichen einer Krankheit
90	In der Lage, normale Aktivitäten fortzusetzen; geringfügige Anzeichen oder Symptome einer Krankheit
80	Normale Aktivität mit Anstrengung; einige Anzeichen oder Symptome einer Krankheit
70	Kümmert sich um sich selbst; ist unfähig, normale Aktivitäten auszuüben oder zu arbeiten
60	Benötigt gelegentliche Unterstützung; ist in der Lage, die meisten seiner Bedürfnisse zu decken
50	Erfordert umfangreiche Hilfe und häufige medizinische Versorgung
40	Behindert; bedarf besonderer Pflege und Unterstützung
30	Schwerbehindert; Krankenhausaufenthalt ist indiziert; Tod nicht unmittelbar bevorstehend
20	Krankenhausaufenthalt notwendig; sehr krank; aktiv unterstützend Behandlung erforderlich
10	Moribund; tödliche Prozesse, die schnell voranschreiten
0	Tot

*Tabelle 6: KPS nach Karnofsky et al. (1949), eigene Darstellung*

### 2.3.2 Frankel Grade

Frankel *et al.* teilten 1969 Rückenmarksverletzungen in fünf funktionelle Kategorien ein (siehe Tabelle 7). Hierbei werden die verbliebene motorische und sensorische Funktion unterhalb des Verletzungsniveaus sowie der praktische Nutzen der vorhandenen Motorik für den Patienten berücksichtigt.

<b>Frankel Grade</b>	<b>Funktion unterhalb des Verletzungsniveaus</b>
A	Keine motorische oder sensorische Funktion
B	Keine motorische Funktion
C	Motorische Funktion vorhanden, aber ohne praktischen Nutzen
D	Motorische Funktion vorhanden und von praktischem Nutzen
E	Motorische und sensorische Funktion normal

*Tabelle 7: Frankel Grade nach Frankel et al. (1969), eigene Darstellung*

### **2.3.3 Spinal Instability Neoplastic Score**

Im Jahr 2010 entwickelten Fisher *et al.* mithilfe von Literaturrecherche und Expertenmeinungen den Spinal Instability Neoplastic Score (SINS). Dieses Klassifikationssystem besteht aus den in Tabelle 8 aufgeführten sechs Komponenten, welche Hinweise zur Beurteilung der Wirbelsäulenstabilität bei Neoplasien geben: Lokalisierung an der Wirbelsäule, mechanischer Schmerz, Einteilung der Knochenläsionen, radiographische Ausrichtung der Wirbelsäule, Ausmaß des Wirbelkörperkollapses sowie posterolaterale Beteiligung der Wirbelsäule. Der SINS sollte als Entscheidungsfindung für Hausärzte und onkologisch behandelnde Ärzte entwickelt werden. Hierdurch sollten diese den richtigen Zeitpunkt zur Überweisung an einen Wirbelsäulenchirurgen besser feststellen können.

<b>SINS-Komponenten</b>	<b>Punkte</b>
<i>Lokalisierung an der Wirbelsäule</i>	
Junktional (O-C2; C7-T2; T11-L1; L5-S1)	3
Beweglich (C3-6; L2-4)	2
Semirigide (T3-10)	1
Rigide (S2-S5)	0
<i>Mechanischer Schmerz</i>	
Ja	3
Nein (gelegentlicher, nicht-mechanischer Schmerz)	1
Schmerzfreie Läsion	0
<i>Knochenläsionen</i>	
Lytisch	2
Gemischt (lytisch und blastisch)	1
Blastisch	0
<i>Radiographische Ausrichtung der Wirbelsäule</i>	
Subluxation/Translation vorhanden	4
De novo Deformität (Kyphose/Skoliose)	2
Normal	0
<i>Wirbelkörperkollaps</i>	
>50% Zusammenbruch	3
<50% Zusammenbruch	2
Kein Zusammenbruch bei >50% Wirbelkörperbeteiligung	1
Keiner der obigen Punkte	0
<i>Posterolaterale Beteiligung der Wirbelsäule</i>	
Bilateral	3
Unilateral	1
Keiner der obigen Punkte	0

*Tabelle 8: SINS nach Fisher et al. (2010), eigene Darstellung*

Es können Werte zwischen null und 18 erreicht werden. Hierbei bedeuten Werte von null bis sechs, dass die Wirbelsäule stabil ist, Werte von sieben bis neun, dass die Stabilität unklar ist und Werte von 13 bis 19, dass die Wirbelsäule instabil ist. Ab einem Wert von mindestens sieben kann der Patient von einer OP profitieren, weshalb er hierzu chirurgisch beraten werden sollte.

#### **2.3.4 (Revidierter) Tokuhashi Score**

1990 untersuchten Tokuhashi *et al.* retrospektiv Prognosefaktoren anhand von 64 operierten Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen. Zu diesen sechs Faktoren zählten der Allgemeinzustand, die Anzahl der extraspinalen Knochenmetastasen, die Anzahl der Metastasen im Wirbelkörper, die Entfernbarkeit von Metastasen an den wichtigsten inneren Organen (Lunge, Leber, Nieren und Gehirn), die Art des Primärtumors und der Schweregrad der Rückenmarkslähmung.

Es wurde festgestellt, dass die einzelnen Parameter keine zuverlässige Aussage zur Prognose machen konnten, in Kombination jedoch schon. Daraufhin wurde ein Scoring-System, bestehend aus diesen sechs Faktoren, entwickelt. Dieser Score zeigte eine Korrelation mit der postoperativen Überlebenszeit. 15 Jahre später revidierten Tokuhashi *et al.* ihren Score, um die Prognosegenauigkeit zu verbessern. Hierzu wurde der Primärtumor differenzierter gewertet, wodurch für diesen Faktor nun eine höhere Punktzahl (statt ursprünglich maximal zwei nun bis zu fünf Punkte) vergeben werden konnte. Der revidierte Tokuhashi Score ist in Tabelle 9 dargestellt.

<b>Prognosefaktoren</b>	<b>Punkte</b>
<i>Allgemeinzustand</i>	
Schlecht (KPS 10-40%)	0
Mäßig (KPS 50-70%)	1
Gut (KPS 80-100%)	2
<i>Anzahl der extraspinalen Knochenmetastasen</i>	
≥3	0
1-2	1
0	2
<i>Anzahl der Metastasen im Wirbelkörper</i>	
≥3	0
2	1
1	2
<i>Metastasen an den wichtigsten inneren Organen</i>	
Nicht resektabel	0
Resektabel	1
Keine	2
<i>Primärtumor</i>	
Lunge, Osteosarkom, Magen, Harnblase, Ösophagus, Pankreas	0
Leber, Gallenblase, nicht identifiziert	1
Andere	2
Niere, Gebärmutter	3
Rektum	4
Schilddrüse, Brust, Prostata, Karzinoid	5
<i>Schweregrad der Rückenmarkslähmung</i>	
Vollständig (Frankel A und B)	0
Unvollständig (Frankel C und D)	1
Keine (Frankel E)	2

*Tabelle 9: Revidierter Tokuhashi Score nach Tokuhashi et al. (2005), eigene Darstellung*

246 Patienten wurden semiprospektiv mit dem modifizierten Score klassifiziert und therapiert. Patienten mit einem Score von null bis acht erhielten aufgrund der geringen Lebenserwartung eine konservative Behandlung oder wurden palliativ operiert. Patienten mit einem Score von neun bis elf wurden palliativ operiert oder erhielten, falls nur eine singuläre Läsion und keine Metastasen an den wichtigsten inneren Organen vorlagen, eine Exzisions-OP. Patienten mit einem Score von zwölf bis 15 erhielten generell eine Exzisions-OP (siehe Tabelle 10).

Score	Erwartetes Überleben	Therapie
0-8	<6 Monate	Konservative Behandlung oder palliative Chirurgie
9-11	≥6 Monate	Palliative Chirurgie oder Exzisions-OP
12-15	≥12 Monate	Exzisions-OP

*Tabelle 10: Tokuhashi Score mit geeignetem Therapieverfahren nach Tokuhashi et al. (2005), eigene Darstellung*

### 2.3.5 Tomita Score

Im Jahr 2001 stellten Tomita *et al.* ein neues Scoring-System vor. Ziel dieses Scores war es, nicht nur die Prognose, sondern auch das Behandlungsziel jedes einzelnen Patienten vorhersagen zu können. In einer ersten Phase wurden prognostisch relevante Faktoren ermittelt, indem die Behandlungen von 67 Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen retrospektiv analysiert wurden. Tomita *et al.* legten daraufhin die folgenden drei Prognosefaktoren fest: Die Malignität des Primärtumors, die Behandelbarkeit von viszeralen Metastasen in lebenswichtigen Organen (Lunge, Leber, Nieren und Gehirn) und das Ausmaß der Knochenmetastasen.

Prognostischer Faktor	Punkte
<i>Primärtumor</i>	
Langsames Wachstum	1
Moderates Wachstum	2
Schnelles Wachstum	4
<i>Viszerale Metastasen</i>	
Keine	0
Behandelbar	2
Nicht behandelbar	4
<i>Knochenmetastasen</i>	
Solitär oder isoliert	1
Multiple	2

*Tabelle 11: Tomita Score nach Tomita et al. (2001), eigene Darstellung*

Hieraus ergaben sich Werte zwischen zwei und zehn Punkten, denen jeweils ein Behandlungsziel zugeordnet wurde. In einer zweiten Phase wurde das entwickelte Scoring-System mit der daraus folgenden Behandlung an 61 Patienten prospektiv angewandt und die

mittlere Überlebenszeit der Patienten ermittelt. In den Tabellen 11 und 12 sind die Ermittlung des Tomita Scores sowie das sich hieraus ergebende Behandlungsziel mit chirurgischer Strategie dargestellt.

<b>Score</b>	<b>Behandlungsziel</b>	<b>Chirurgische Strategie</b>
2-3	langfristige lokale Kontrolle	weite oder marginale Entfernung
4-5	mittelfristige lokale Kontrolle	marginale oder intraläsionale Entfernung
6-7	kurzfristige Palliation	Palliativchirurgie
8-10	Sterbebegleitung	unterstützende Pflege

*Tabelle 12: Tomita Score mit Behandlungsziel und chirurgischer Strategie nach Tomita et al. (2001), eigene Darstellung*

## 2.4 Statistik

### 2.4.1 Definition Überlebenszeit

Die Überlebenszeit wurde ab dem Tag der ersten OP eines jeden Patienten berechnet. Hierbei wurde das Todesdatum ohne Berücksichtigung der Todesursache verwendet. Als zensiert wurden alle Patienten gewertet, die bei der Datenerhebung noch am Leben waren.

### 2.4.2 Statistische Methoden

Alle Daten wurden mit Microsoft Office Excel® (Redmond, USA) tabellarisch erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit der 25. Version von IBM SPSS Statistics® (Armonk, USA).

Folgende Daten wurden untersucht: Die Epidemiologie des Patientenkollektivs, die gewählten Therapieformen (neoadjuvante Therapie, Operationen an der Wirbelsäule und der Einfluss dieser auf die klinische Situation, adjuvante Therapie), der KPS im Follow-up, die Überlebenszeiten sowie die Aussagekraft der in der Einleitung dieser Arbeit erläuterten Scoring-Systeme.

Zur Vorhersage des Gesamtüberlebens nach 12 Monaten wurde eine multiple lineare Regression in Abhängigkeit von präoperativen unabhängigen Variablen und zusammengesetzten Scores durchgeführt. Des Weiteren wurden Prädiktoren für die Mortalität und für eine klinische Verschlechterung nach der OP anhand binomialer logistischer Regressionen und der postoperative KPS anhand multipler linearer Regressionen analysiert. Die Berechnung der Überlebenszeiten erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Methode, wobei die Patienten je nach ihrem chirurgischen Eingriff, ihrem postoperativen KPS und ihrer Fähigkeit,



## Material und Methoden

bei der Entlassung mit oder ohne Gehilfe mobil zu sein, in Untergruppen eingeteilt wurden. Das Signifikanzniveau wurde a priori als  $\alpha = 0,05$  definiert.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Epidemiologie

Das mittlere Durchschnittsalter der 667 Patienten lag zum Zeitpunkt der 1. OP bei  $65,06 \pm 11,72$  Jahren. Die Altersverteilung ist in Abbildung 3 dargestellt. Es wurden 402 Männer (60,3%) und 265 Frauen (39,7%) operiert.

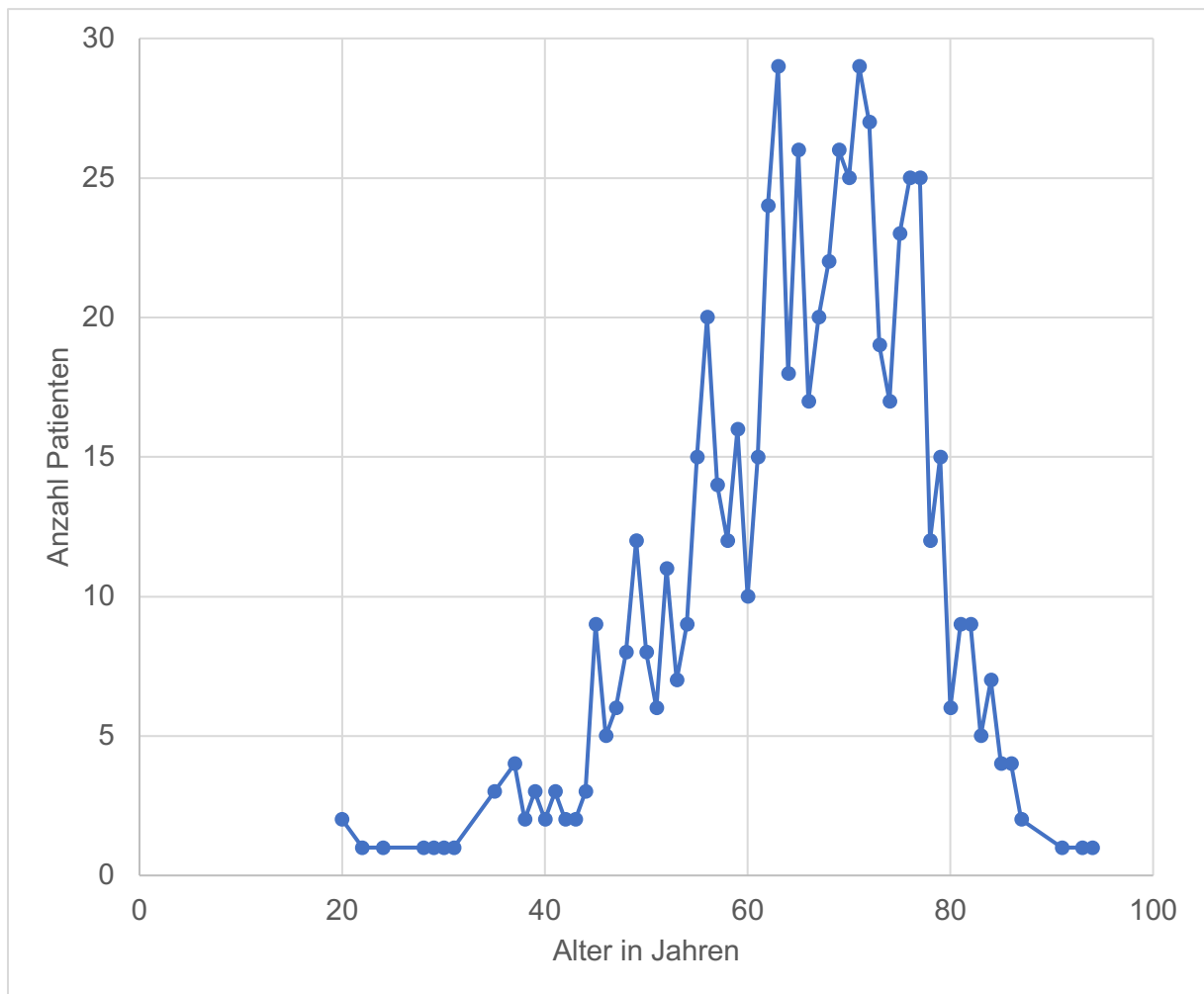


Abbildung 3: Altersverteilung, eigene Darstellung

Die Verteilung der Primärtumore ist in Abbildung 4 dargestellt. Am häufigsten lagen Prostata- und Mammakarzinome sowie nicht-kleinzellige Lungentumore (NSCLC) vor. „Sonstige“ teilt sich wie folgt auf: Sieben Kolontumore, sechs kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC), fünf neuroendokrine Tumore (NET), je vier Gallengangs-, Parotis- und Pankreastumore, drei oropharyngeale Tumore, zwei Analkarzinome und je ein Tumor in Duodenum, Nebenniere, Larynx, Nasennebenhöhlen (NNH), Vulva, Hoden sowie ein maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) und ein gastrointestinaler Stromatumor (GIST).

## Ergebnisse

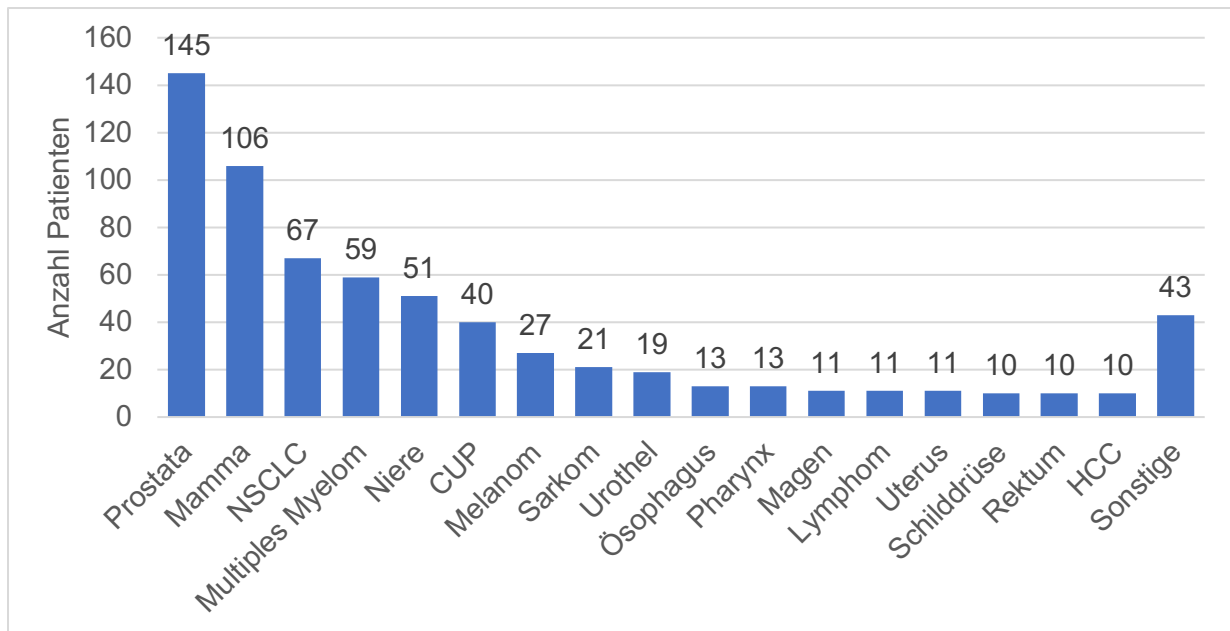


Abbildung 4: Primärtumore, eigene Darstellung (CUP steht für „Cancer of Unknown Primary“, HCC steht für hepatozelluläres Karzinom)

83,2% der Patienten wiesen osteolytische Metastasen der Wirbelsäule auf. In 23,1% der Fälle lag eine Deformität des betroffenen Wirbelsäulenabschnittes in Form einer Kyphose oder Lordose vor und bei 2,7% der Patienten war der Wirbelkörper bereits subluxiert. Weitere systemische Metastasen (hiervon ausgenommen ist die Wirbelsäule) waren in 42,7% der Fälle diagnostiziert.

### 3.2 Scores

Präoperativ erreichten die Patienten im Median einen SINS von 9 [2 - 17], einen revidierten Tokuhashi Score von 9 [0 - 15] sowie einen Tomita Score von 6 [2 - 10]. Im SINS hatten 79,6% der Patienten eine Punktzahl von mindestens sieben, sodass bei diesen Patienten von einer potenziellen oder manifesten Instabilität ausgegangen werden musste. Im revidierten Tokuhashi Score hatten 86,1% der Patienten eine Punktzahl von maximal elf, wodurch sich eine geschätzte Überlebenszeit von maximal zwölf Monaten prognostizieren ließ. Im Tomita Score hatten 54,9% der Patienten eine Punktzahl von mindestens sechs, hieraus ergab sich eine palliative Strategieempfehlung.

### 3.3 Therapie

#### 3.3.1 Operation

Die Abbildung 5 zeigt die Anzahl der OPs sowie die Anzahl der operierten Patienten für jedes analysierte Jahr. Insgesamt erhielten 667 Patienten 989 OPs. Die höhere Anzahl der OPs im Vergleich zu den Patienten ist auf die zum Teil zweizeitig durchgeführten OP-Verfahren zurückzuführen.

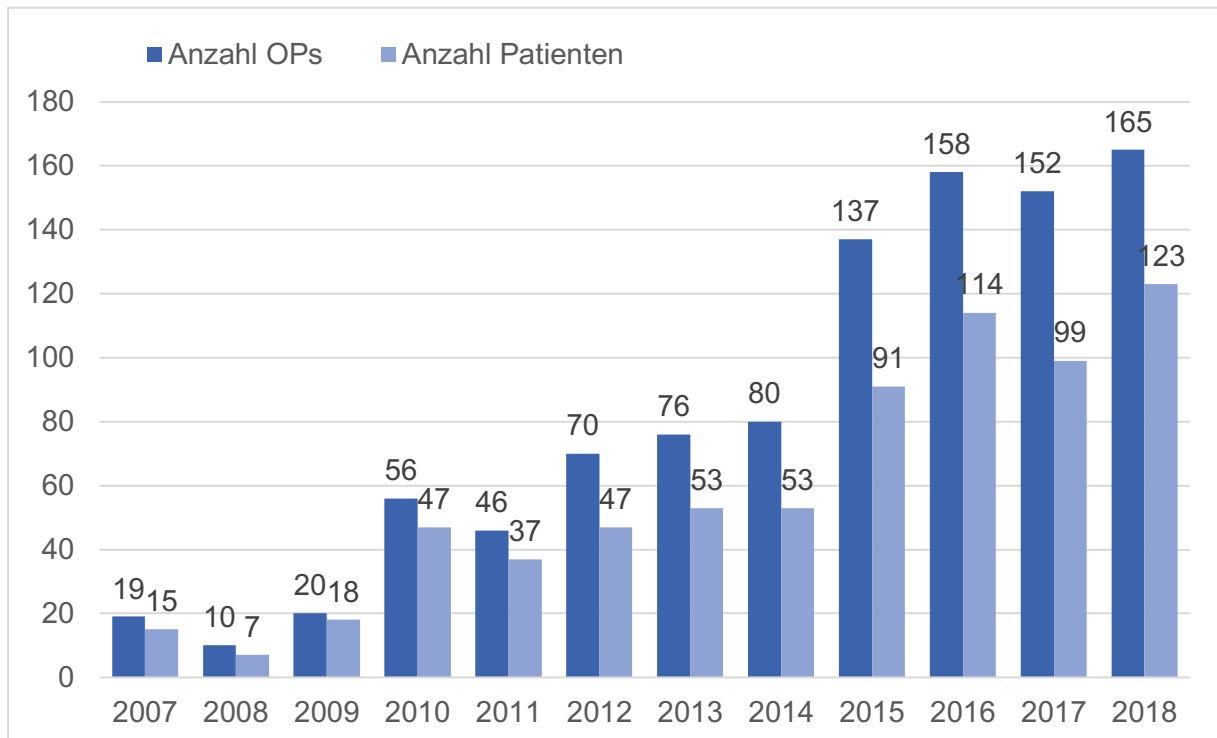


Abbildung 5: Anzahl der OPs und Patienten pro Jahr, eigene Darstellung

Als OP-Technik erfolgte in 292 (43,8%) Fällen eine dorsale Stabilisierung mit Dekompression verwendet, in 172 (25,8%) Fällen eine dorsoventrale Instrumentierung mit WKE, in 120 (18,0%) Fällen eine Kyphoplastie und in 83 (12,4%) Fällen eine alleinige Dekompression (siehe Abbildung 6).

## Ergebnisse

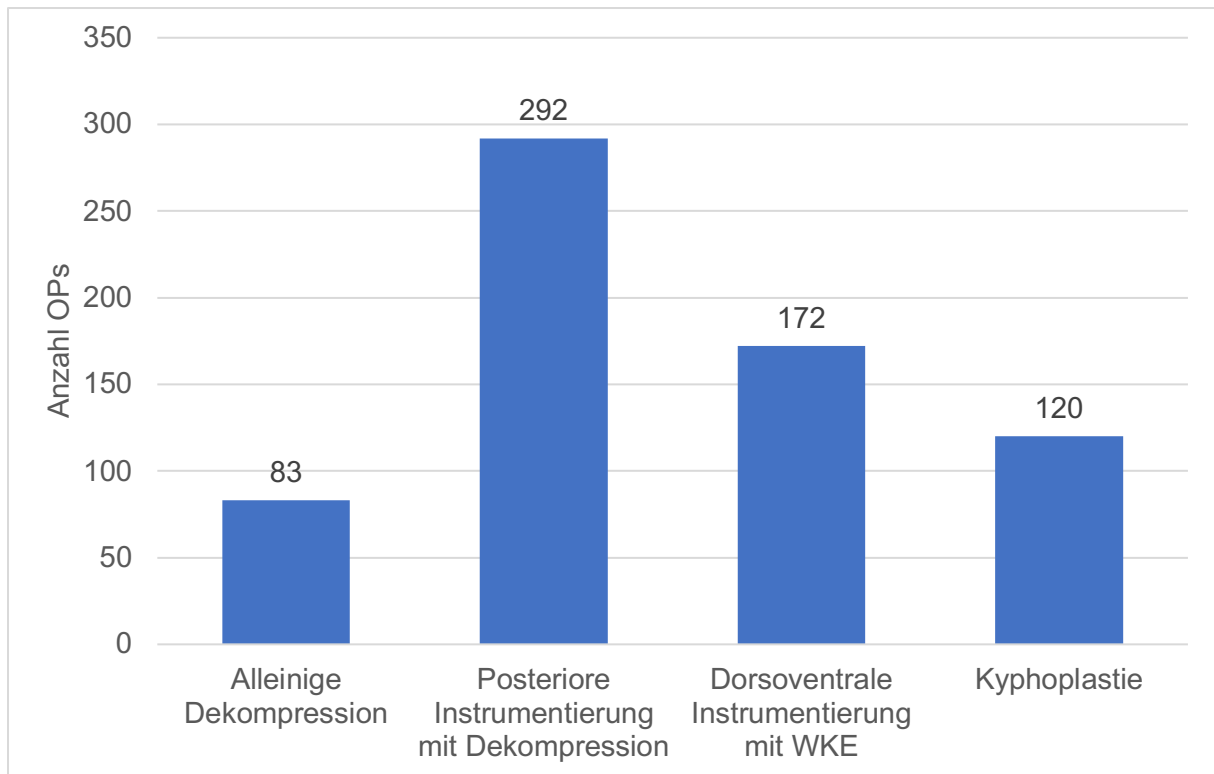


Abbildung 6: OP-Technik, eigene Darstellung

Unabhängig von der gewählten chirurgischen Strategie wurden immer Gewebeproben zur histopathologischen Analyse entnommen.

322 (48,3%) der Patienten wurden an der BWS operiert, 178 (26,7%) an der LWS, 103 (15,4%) an der HWS und 14 (2,1%) am Sakrum. Eine OP an mehreren Wirbelsäulenabschnitten erhielten 50 (7,5%) Patienten (siehe Abbildung 7).

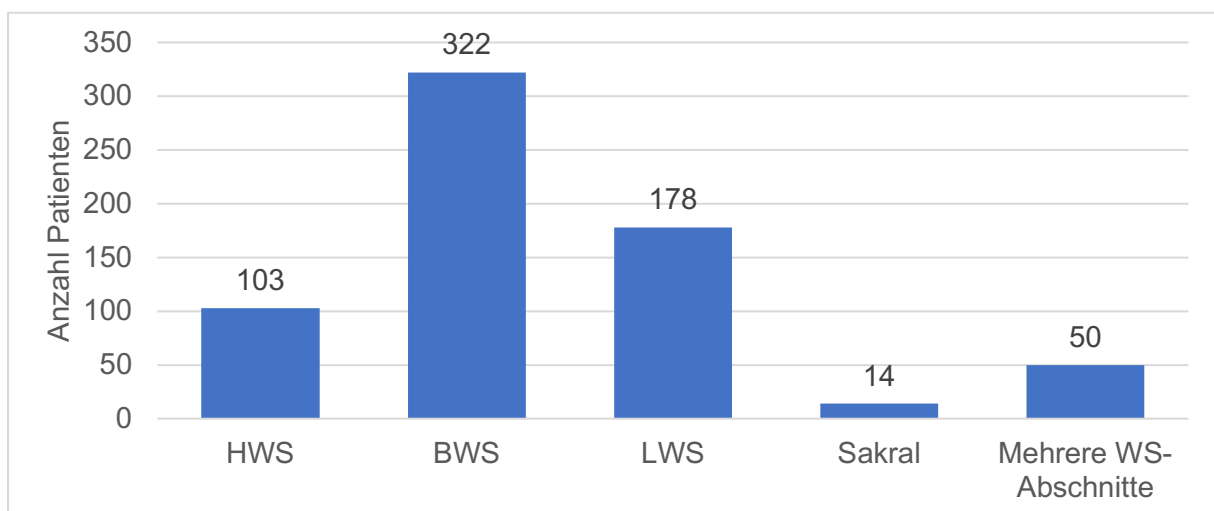


Abbildung 7: Operierter Wirbelsäulenabschnitt, eigene Darstellung

## Ergebnisse

Bei 615 Patienten konnte der Blutverlust während der OP erhoben werden. Im Durchschnitt verloren die Patienten 938,96 ml  $\pm$  1073,6 ml.

Bei 987 der durchgeführten OPs konnte die Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK) eruiert werden. In 617 (62,5%) Fällen wurden keine EK gegeben, bei 325 (32,9%) OPs wurden zwischen ein bis fünf EK gegeben und in 45 (4,6%) Fällen erhielten die Patienten mehr als fünf EK.

### 3.3.2 Therapie vor der Operation

Für 693 OPs konnte erhoben werden, ob bereits eine Therapie vor der OP stattfand. 341 (49,2%) der Patienten hatten noch keine Therapie erhalten, während bei 306 (44,2%) Patienten eine CTX, bei 167 (24,1%) eine RTX des Primärtumors sowie bei 107 (15,4%) eine RTX der Wirbelsäulenmetastasen durchgeführt worden war. Die Abbildung 8 zeigt die genaue Verteilung der zuvor stattgefundenen Behandlungen.

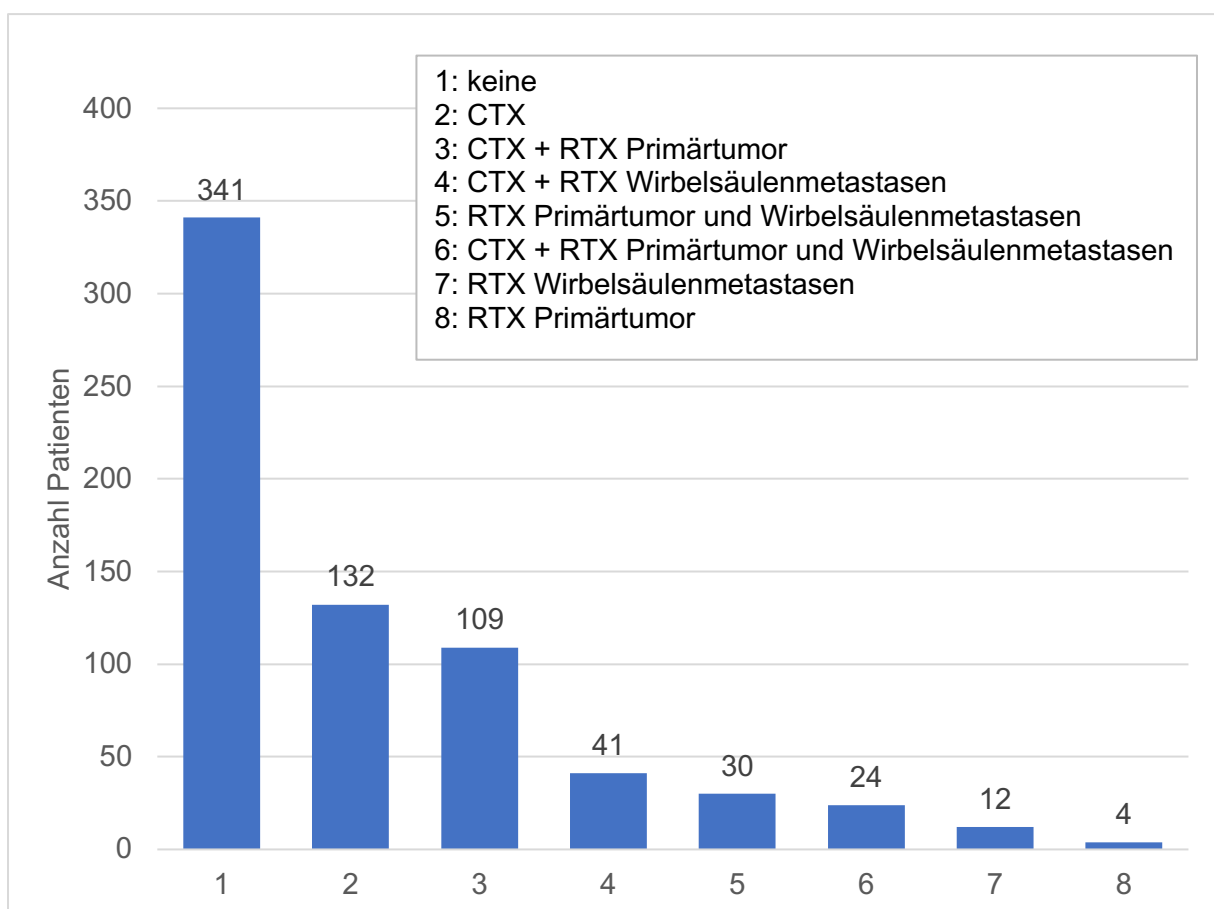


Abbildung 8: Therapie vor der OP, eigene Darstellung

### 3.3.3 Adjuvante Therapie

Insgesamt erhielten 590 Patienten eine adjuvante Therapieform. 306 (51,9%) von ihnen wurden an der Wirbelsäule bestrahlt, bei 73 (12,4%) wurde eine CTX durchgeführt und 211 (35,8%) wurden sowohl an der Wirbelsäule radio- als auch chemotherapiert (siehe Abbildung 9).

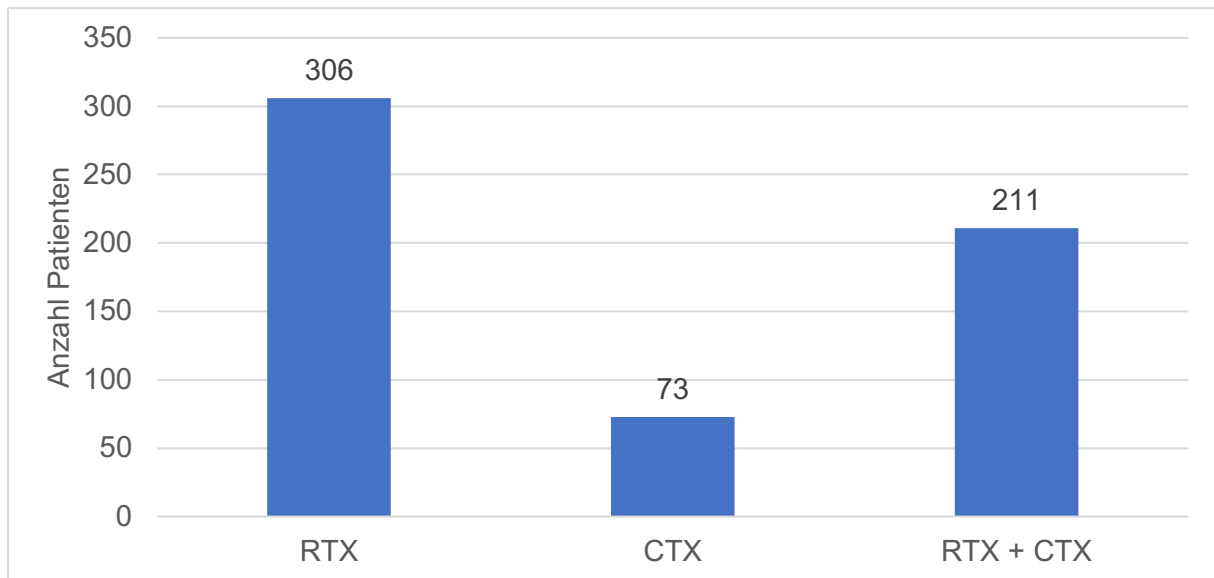


Abbildung 9: Adjuvante Therapie, eigene Darstellung

## 3.4 Symptome

### 3.4.1 Präoperativ

In Tabelle 13 ist die Verteilung der Symptome dargestellt. Insgesamt gaben 82,7% aller Patienten präoperativ Schmerzen an, 34,8% Parästhesien, 32,4% Paresen und 12,8% eine Blasen- und/oder Mastdarmdysfunktion.

<b>Symptome</b>	<b>Anteil Patienten</b>
Schmerzen ohne weitere Symptome	47,4%
Schmerzen, Parästhesie und Parese	9,7%
Schmerzen und Parästhesie	9,7%
Schmerzen und Parese	8,2%
Zufälliger Bildgebungsbefund (asymptomatisch)	4,6%
Schmerzen, Parästhesie, Parese und Blasen-/Mastdarmdysfunktion	4,5%
Parästhesie, Parese und Blasen-/Mastdarmdysfunktion	3,6%
Parästhesie und Parese	2,7%
Parese ohne weitere Symptome	2,3%
Parästhesie ohne weitere Symptome	1,9%
Schmerzen, Parästhesie und Blasen-/Mastdarmdysfunktion	1,8%
Parästhesie und Blasen-/Mastdarmdysfunktion	0,9%
Ataxie ohne weitere Symptome	0,7%
Schmerzen und Blasen-/Mastdarmdysfunktion	0,4%
Parese und Blasen-/Mastdarmdysfunktion	0,3%
Blasen-/Mastdarmdysfunktion ohne weitere Symptome	0,3%
Schmerzen, Parese und Blasen-/Mastdarmdysfunktion	0,1%

*Tabelle 13: Präoperative Symptome, eigene Darstellung*

### **3.4.2 Postoperativ**

Postoperativ gaben 592 Patienten (88,8%) eine Reduktion der Schmerzen an, bei den restlichen Patienten war keine nennenswerte Veränderung oder ein Anstieg der Schmerzintensität festzustellen.

Von den Patienten, welche präoperativ eine Parese aufwiesen, verbesserten sich 145 Patienten (61,2%) nach der Operation um mindestens einen Kraftgrad. Bei 57 Patienten (24,1%) blieb der motorische Status unverändert, während bei 26 Patienten (11,0%) eine neurologische Verschlechterung eintrat. Davon waren bei 19 Patienten die motorischen Defizite (73,1%) passager und bildeten sich während des postoperativen stationären Aufenthalts vollständig zurück (siehe Abbildung 10).



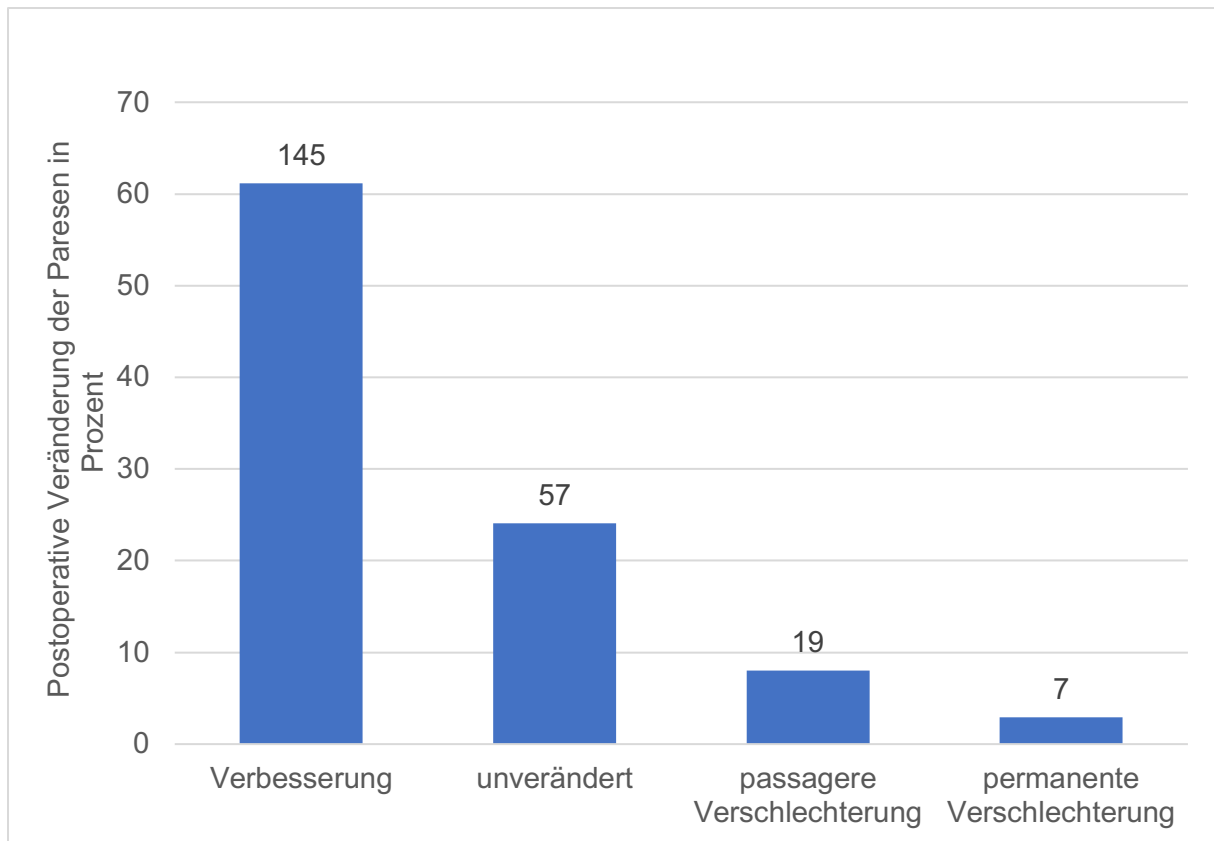


Abbildung 10: Postoperative Veränderung der Paresen, eigene Darstellung

Das Auftreten der postoperativen neurologischen Verschlechterung wurde mit der logistischen Regression auf mögliche Einflussfaktoren analysiert. Hierbei ließ sich kein signifikanter Einfluss durch das Alter ( $p = 0,166$ ), die OP-Technik ( $p = 0,692$ ), den Primärtumor ( $p = 0,817$ ) oder das betroffene Wirbelsäulensegment ( $p = 0,995$ ) feststellen.

### 3.5 Karnofsky Performance Status und Follow-up

Bei 742 OPs konnte der KPS prä- und postoperativ eruiert werden. Der prä- und postoperative KPS lagen im Durchschnitt jeweils bei  $70 \pm 20$ .

Vor der OP hatten 69,6% aller Patienten einen KPS von mindestens 70. Dieser Anteil stieg postoperativ signifikant auf 72,7% ( $p = 0,026$ ), nach drei Monaten signifikant auf 77,2% ( $p = 0,041$ ) und nach zwölf Monaten nicht-signifikant auf 83,0% ( $p = 0,250$ ). 30 Patienten (4,5%), die präoperativ einen KPS von mindestens 70 erreichten, verschlechterten sich postoperativ auf einen KPS von unter 70. Im Gegensatz hierzu verbesserten sich 51 Patienten (7,7%) von einem präoperativen KPS unter 70 auf einen postoperativen KPS über 70.

## Ergebnisse

Ein Follow-up nach drei Monaten war für 140 Patienten verfügbar. Hierbei betrug der KPS im Durchschnitt  $70 \pm 20$ . Nach sechs Monaten wurde der KPS bei 66 Patienten erhoben und lag im Durchschnitt bei  $70 \pm 20$ . 50 Patienten erhielten ein Follow-up nach einem Jahr, der KPS betrug hier im Durchschnitt  $80 \pm 10$ . Nach drei Jahren wurde der KPS bei zwölf Patienten erhoben und lag im Durchschnitt bei  $70 \pm 20$ . Das letzte Follow-up nach fünf Jahren war für drei Patienten verfügbar, hierbei betrug der KPS im Durchschnitt  $80 \pm 10$  (siehe Abbildung 11).

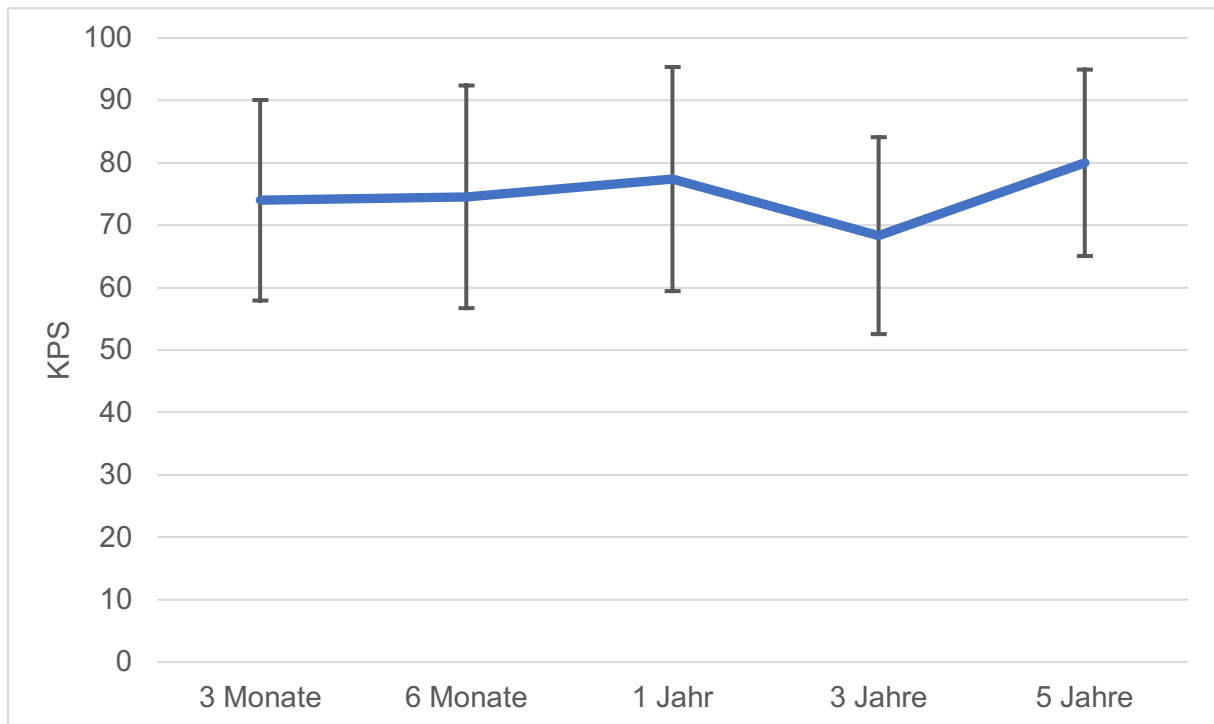


Abbildung 11: Entwicklung des KPS mit Standardabweichung im Follow-up, eigene Darstellung

Mithilfe multipler linearer Regressionsanalysen wurde untersucht, ob es unabhängige Variablen gab, welche den KPS bei Entlassung und nach zwölf Monaten vorhersagen konnten. Lediglich das Alter hatte einen signifikanten Einfluss auf den KPS bei Entlassung ( $p = 0,007$ ; siehe Tabelle 14). Auf den KPS nach zwölf Monaten übte keine der untersuchten Variablen einen signifikanten Einfluss aus.

Unabhängige Variablen	KPS bei Entlassung	
	p	$\beta$
Alter	0,007	-0,1
Geschlecht	0,359	-0,9
OP-Technik	0,063	1,0
Anzahl an OPs	0,33	-1,8
Revidierter Tokuhashi Score	0,191	0,4
Tomita Score	0,181	-0,4
Primärtumor	0,63	0,1
Lokalisation der WS-Metastasen	0,985	0,0

p - Niveau der Signifikanz;  $\beta$  - Regressionskoeffizient

*Tabelle 14: Multiple lineare Regression des KPS bei Entlassung in Bezug auf verschiedene unabhängige Variablen, kontrolliert durch den präoperativen KPS, eigene Darstellung*

### 3.6 Komplikationen

Es traten keine perioperativen Todesfälle auf.

Insgesamt wurden bei 58 Patienten (8,7%) 66 Revisionen aufgrund chirurgischer Komplikationen durchgeführt. Die häufigste Komplikation war hierbei mit 42,4% eine epidurale Nachblutung mit daraus resultierender spinaler Kompression. Weitere Komplikationen waren bei 18,2% ein Hardwareversagen oder eine Schraubenfehlplatzierung, bei 15,2% Wundinfektionen, bei 12,1% das Auftreten einer Liquorfistel sowie bei 6,1% intraspinaler Zement oder eine dekompensierte degenerative Stenose mit progredientem neurologischen Defizit.

Bei 2,1% aller Patienten wurde postoperativ eine neu aufgetretene motorische Lähmung (definiert mit Kraftgrad kleiner vier) und bei 0,3% der Patienten eine neue Blasen- und/oder Mastdarmdysfunktion festgestellt.

Dabei beeinflusste nach der binären logistischen Regression nur die Art des chirurgischen Eingriffes die Komplikationsrate signifikant ( $p < 0,001$ ; siehe Tabelle 15). Patienten, welche eine alleinige Dekompression erhalten hatten, wiesen mit 25,3% eine signifikant höhere Komplikationsrate auf als Patienten, welche eine posteriore Instrumentierung (6,0% Komplikationsrate;  $p < 0,001$ ) oder eine Kyphoplastie (7,5% Komplikationsrate;  $p < 0,001$ ) erhalten hatten.

## Ergebnisse

<b>Unabhängige Prädiktoren für chirurgische Komplikationen</b>	<b>p</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>95% KI</b>	
Alter	0,364	0,987	0,960	1,015
OP-Technik	< 0,001	0,254	0,089	0,725
Primärtumor	0,996	2,183	0,685	6,962
Betroffener WS-Abschnitt	0,355	-	-	-
Postoperative neurologische Verschlechterung	0,190	0,471	0,153	1,452

p - Niveau der Signifikanz;  $\beta$  - Regressionskoeffizient

*Tabelle 15: Binäre logistische Regressionsanalyse der chirurgischen Komplikationen, eigene Darstellung*

### 3.7 Überlebenszeiten

Die mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier-Schätzer betrug 18,4 Monate (95% KI 9,8 - 26,9). Nach zwölf Monaten lebten noch 56,0% der Patienten (siehe Abbildung 12).

## Ergebnisse

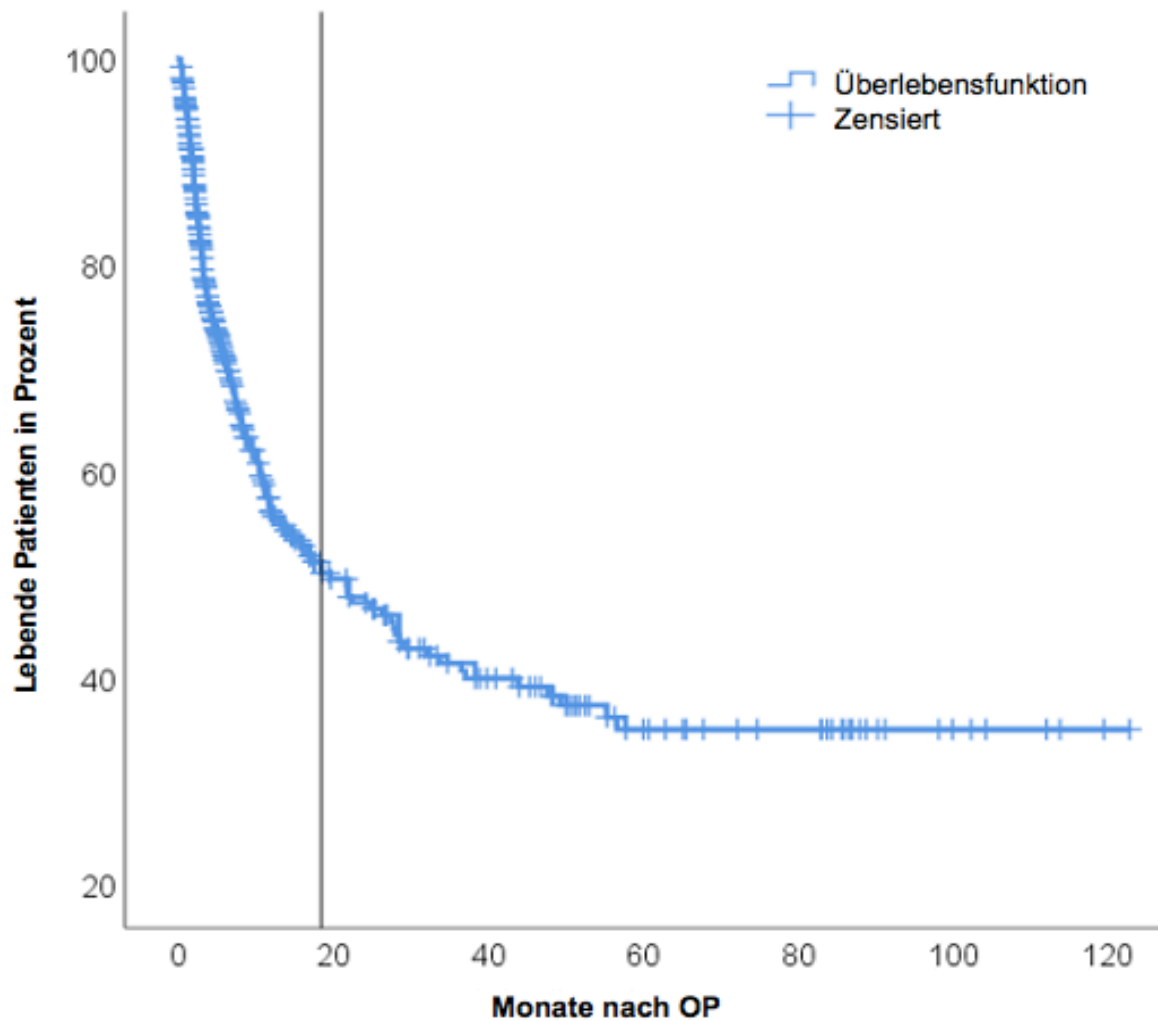


Abbildung 12: Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier-Schätzer, eigene Darstellung

Die Überlebenszeit wurde für verschiedene Subgruppen analysiert. Hierbei zeigte sich, dass die OP-Technik keinen signifikanten Unterschied auf die Überlebenszeit ausübte (Log-rank-Test  $p = 0,672$ ; siehe Abbildung 13), während der KPS sowie die Mobilität bei Entlassung einen signifikanten Unterschied ausübten.

## Ergebnisse

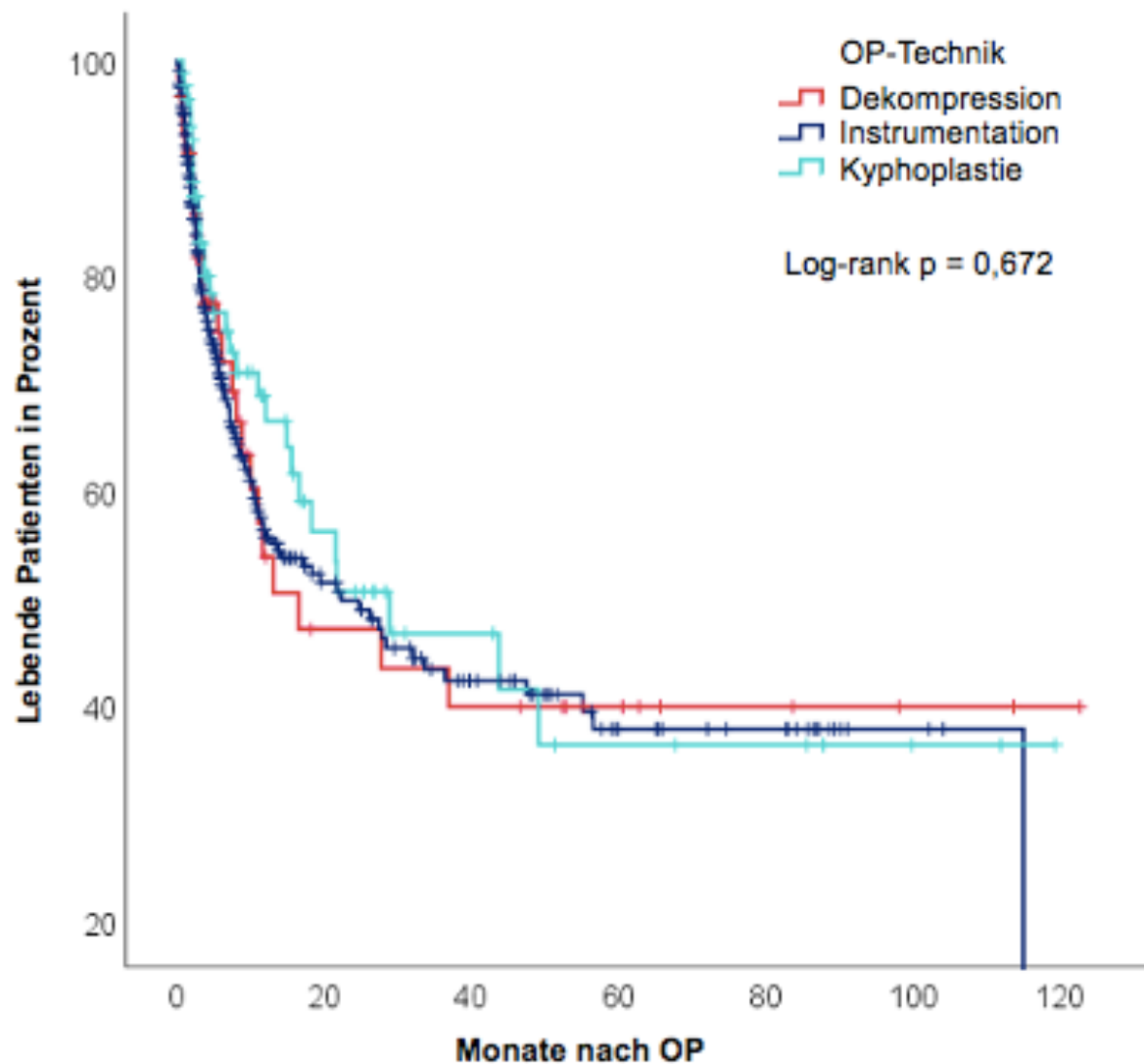


Abbildung 13: Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier-Schätzer je OP-Technik, eigene Darstellung

Die Patienten, welche bei Entlassung einen KPS von mindestens 70 erreichten, überlebten im Median 23,1 Monate (95% KI 0,5 – 30,8), wogegen Patienten, welche bei Entlassung einen KPS von unter 70 erreichten, im Median 15,6 Monate (95% KI 15,0 – 31,4) überlebten (Log-rank-Test  $p = 0,031$ ; siehe Abbildung 14).

## Ergebnisse

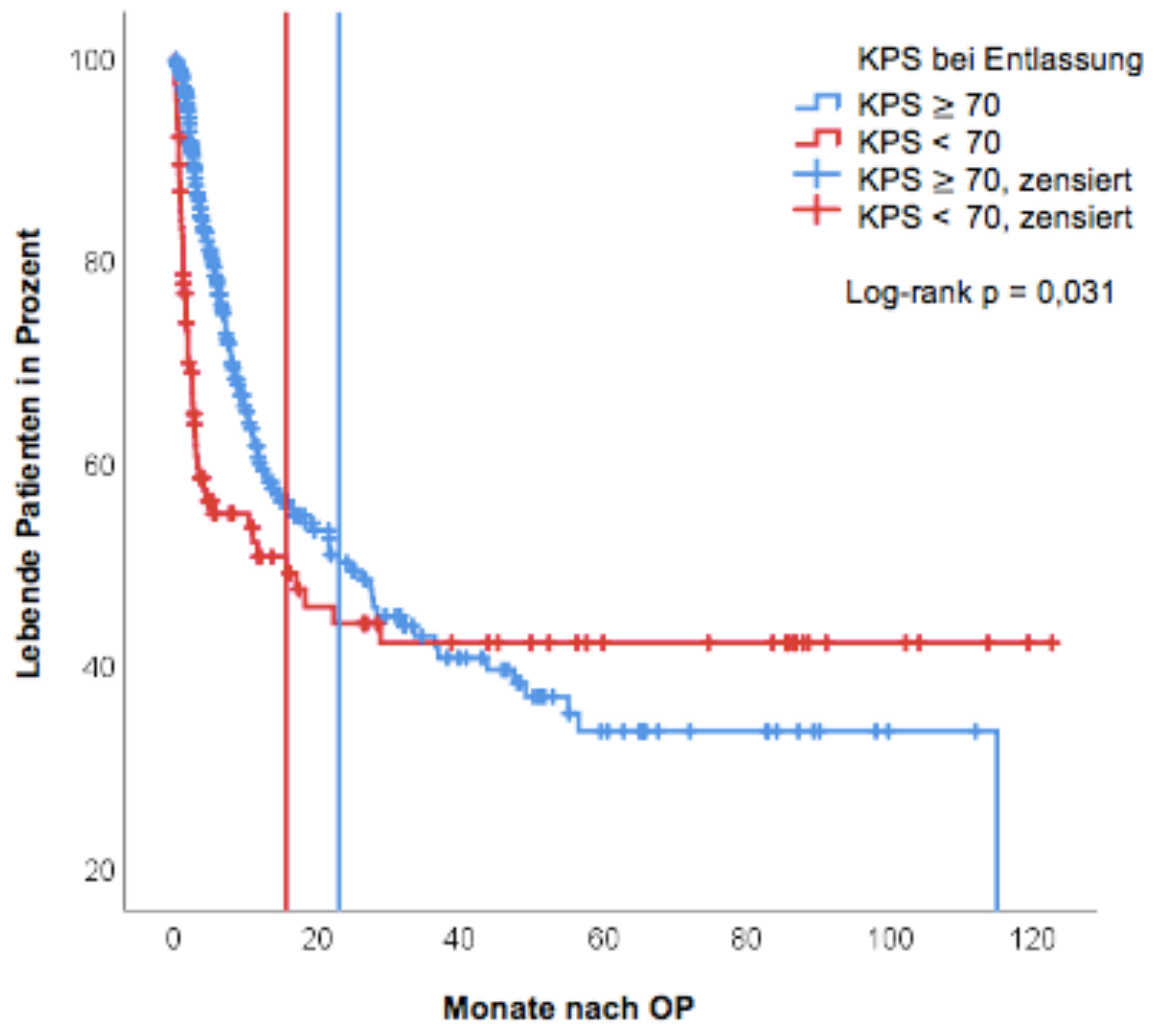


Abbildung 14: Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier-Schätzer je KPS bei Entlassung, eigene Darstellung

Bei Entlassung gehfähige Patienten überlebten im Median 47,5 Monate (95% KI 21,0 – 74,1), während bei Entlassung immobile Patienten im Median 11,8 Monate (95% KI 7,1 – 16,5) überlebten (Log-rank-Test p = 0,001; siehe Abbildung 15).

## Ergebnisse

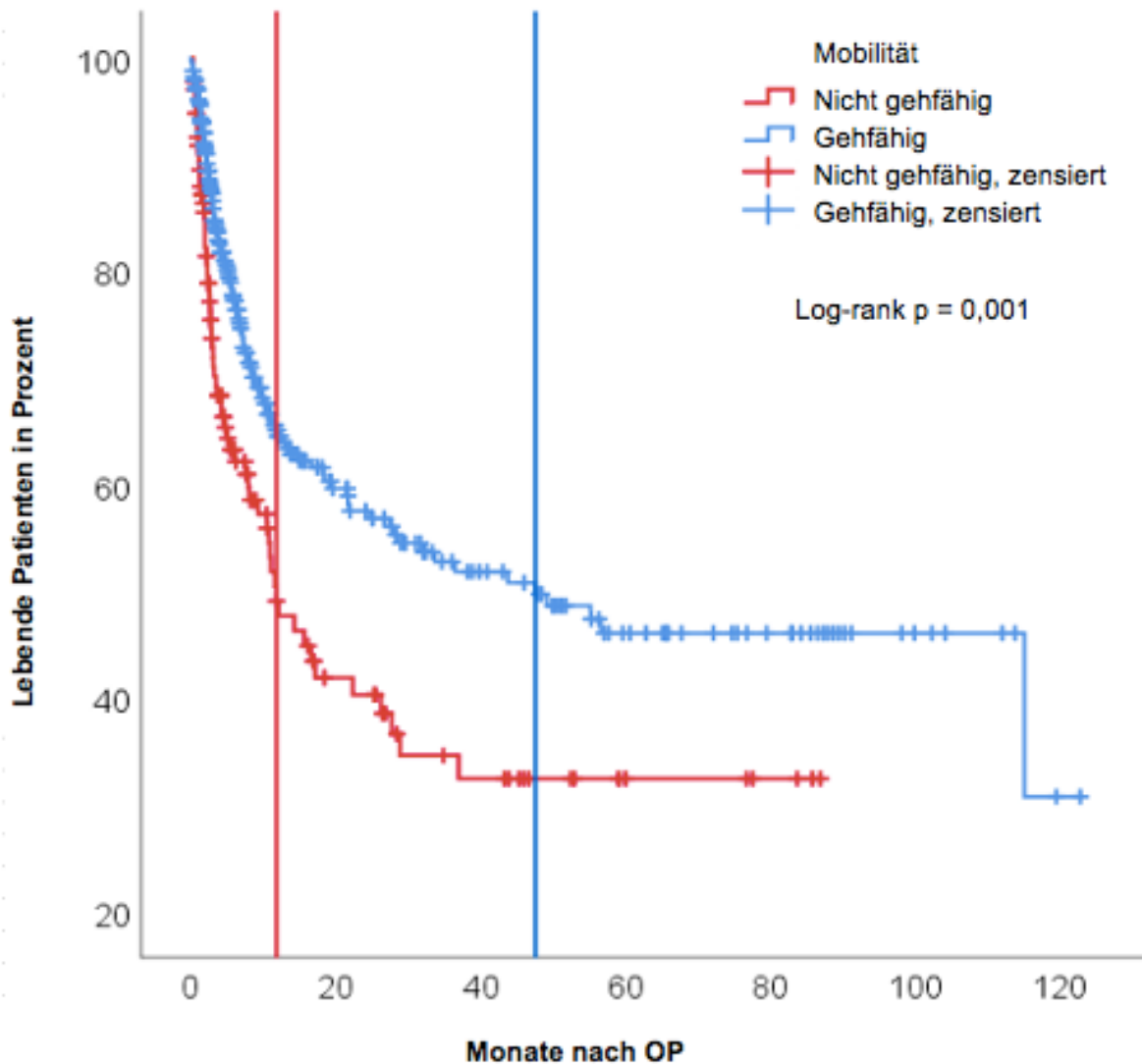


Abbildung 15: Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier-Schätzer je Mobilität, eigene Darstellung

Mithilfe der Cox-Regression wurde in der vorliegenden Arbeit analysiert, ob es Prädiktoren für die Überlebenszeiten gab. Hier zeigte sich, dass der präoperative KPS ( $p < 0,001$ ), der KPS bei der Entlassung ( $p < 0,001$ ), das Vorliegen von viszerale Metastasen außerhalb der Wirbelsäule ( $p = 0,019$ ) sowie der revidierte Tokuhashi Score ( $p = 0,008$ ) signifikante Prädiktoren für die Überlebenszeiten waren. Der SINS ( $p = 0,325$ ) und der Tomita Score ( $p = 0,079$ ) erreichten hierbei keine statistische Signifikanz.

In Tabelle 16 sind unabhängige Prädiktoren für die Mortalität, analysiert nach der binären logistischen Regression, dargestellt. Lediglich eine postoperative neurologische Verschlechterung konnte als ein signifikanter unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität (Odds Ratio = 1,841;  $p = 0,027$ ) festgestellt werden.



## Ergebnisse

<b>Unabhängige Prädiktoren für die Mortalität</b>	<b>p</b>	<b>β</b>	<b>95% KI</b>	
Alter	0,312	0,991	0,975	1,008
OP-Technik	0,924	0,947	0,523	1,716
Primärtumor	0,836	1,907	0,419	1,802
Betroffener WS-Abschnitt	0,161	1,638	0,435	6,164
Postoperative neurologische Verschlechterung	0,027	1,841	1,072	3,16
Chirurgische Komplikationen	0,090	0,527	0,251	1,105

p - Niveau der Signifikanz; β - Regressionskoeffizient

*Tabelle 16: Binäre logistische Regressionsanalyse der Mortalität in Bezug auf mehrere unabhängige Prädiktoren, eigene Darstellung*

## 4 Diskussion

### 4.1 Epidemiologie

Die Patienten in dieser Arbeit waren im Durchschnitt 65 Jahre alt und zu 60,3% Männer und zu 39,7% Frauen. In Tabelle 17 ist diesbezüglich eine Übersicht über vergleichbare Arbeiten aufgeführt.

Quelle	Zentren	Anzahl	Durchschnitts-	Anteil	Anteil
		Patienten	alter	Männer	Frauen
(Cappuccio et al., 2008)	mono	43	56,2 Jahre	46,5%	53,5%
(Hatrack et al., 2000)	mono	52	60 Jahre	40,5%	59,5%
(Kim et al., 2014)	mono	112	57 Jahre	78,6%	21,4%
(Padalkar et al., 2011)	mono	102	58,5 Jahre	47,1%	52,9%
(Quan et al., 2011)	mono	118	61,6 Jahre	55,1%	44,9%
(Wang et al., 2019)	multi	1196	58,6 Jahre	60,0%	40,0%
Diese Arbeit	mono	667	65,1 Jahre	60,3%	39,7%

*Tabelle 17: Vergleiche zum Aufbau und zu demographischen Details bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung*

Um eine möglichst große Studienpopulation zu erreichen, wurden in der vorliegenden Arbeit Daten aus elf Jahren ausgewertet und keinerlei Ausschlusskriterien definiert. Somit konnten 667 Patienten und 989 OPs verglichen werden – dies stellt nach jetzigen Erkenntnissen die größte Studie mit operativ versorgten Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen an einem einzelnen Zentrum dar.

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit war mit durchschnittlich 65 Jahren älter als in den Vergleichsarbeiten, dort lag das Durchschnittsalter zwischen 56 und 62 Jahren. Erklärend hierfür könnte das eher hohe mittlere Krebserekrankungsalter in Deutschland sein, welches bei Männern bei 68,3 Jahren und bei Frauen bei 67,2 Jahren liegt (Barnes et al., 2016).

Die Geschlechterverteilung innerhalb der verglichenen Arbeiten variiert zwar stark, doch in den größeren Studienkollektiven zeigte sich wie auch in der vorliegenden Arbeit die Tendenz, dass mehr Männer von Wirbelsäulenmetastasen betroffen sind. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass allgemein mehr Männer als Frauen an Krebs erkranken und somit auch öfter von den Folgen wie Wirbelsäulenmetastasen betroffen sind (Radtko, 2020a). Des Weiteren war in dieser Arbeit das Prostatakarzinom der häufigste Primärtumor – ein Krebs, welcher nur Männer betrifft.

## Diskussion

Den 667 Patienten dieser Arbeit konnten 32 unterschiedliche Primärtumore zugeordnet werden. Wenn der Primärtumor histologisch nicht sicher festgestellt werden konnte, wurde dieser als CUP gelistet. Als häufigste Primärtumore konnten das Prostatakarzinom, Mammakarzinom und NSCLC festgestellt werden – dies ist eine ähnliche Verteilung wie Andreula *et al.* bereits 2005 feststellten. Ein Vergleich mit weiteren Arbeiten ist in Tabelle 18 dargestellt.

<b>Primärtumor</b>	(Hatrack et al., 2000)	(Kim et al., 2014)	(Quan et al., 2011)	(Wang et al., 2019)	Diese Arbeit
<b>Prostata</b>	14,3%	5,4%	9,0%	4,4%	21,4%
<b>Mamma</b>	40,5%	4,5%	17,0%	6,4%	15,7%
<b>Lunge</b>	7,1%	20,5%	20,0%	36,5%	10,8%
<b>Myelom</b>	4,8%	4,5%	-	4,4%	8,7%
<b>Niere</b>	4,8%	6,3%	17,0%	6,5%	7,5%
<b>CUP</b>	7,1%	0,0%	8,0%	16,2%	5,9%
<b>Andere</b>	21,4%	58,9%	13,0%	25,5%	30,0%

*Tabelle 18: Vergleich der Verteilung der Primärtumore bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung*

Hierbei fällt auf, dass die Verteilung der Primärtumore je nach Arbeit stark variiert. Diese Unterschiede könnten durch die heutzutage oft vorkommende Spezialisierung der Kliniken auf einzelne Fachbereiche bedingt sein sowie durch regionale Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von bestimmten Tumoren. So erkrankten zahlenmäßig in Deutschland die meisten Menschen an Krebs in der Mamma, gefolgt von der Prostata, dem Kolon und der Lunge (Barnes *et al.*, 2016). Diese Verteilung spiegelt sich auch so in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wider.

In dieser Arbeit hatten die meisten Patienten Metastasen in der BWS, gefolgt von der LWS. In Tabelle 19 ist diesbezüglich eine Übersicht über vergleichbare Arbeiten aufgeführt.

Quelle	Mehrere			
	HWS	BWS	LWS/Sakrum	Wirbelsäulensegmente
(Kim et al., 2014)	18,7%	45,8%	25,2%	10,3%
(Quan et al., 2011)	11,9%	48,3%	21,2%	18,6%
(Wang et al., 2019)	6,8%	26,4%	30,7%	36,1%
Diese Arbeit	15,4%	48,3%	28,8%	7,5%

*Tabelle 19: Vergleich zur Verteilung der betroffenen Wirbelsäulensegmente bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung*

Hierbei zeigt sich, dass in den meisten Arbeiten die BWS am häufigsten von Metastasen betroffen war. Dies könnte sich damit erklären lassen, dass die BWS mit zwölf Wirbelkörpern der größte Wirbelsäulenabschnitt ist und somit am meisten Angriffsfläche für eine Metastasierung bietet. Der Anteil an Patienten, bei denen mehrere Wirbelsäulensegmente betroffen sind, variiert je nach Arbeit stark. Eine Ursache für diese Schwankungen lässt sich bereits in der Datenerhebung finden: In der Arbeit von Quan *et al.* und in der vorliegenden Arbeit wurde die Lokalisation der OP gewertet, während in den Arbeiten von Kim *et al.* sowie von Wang *et al.* alle in der Bildgebung von Metastasen betroffenen Wirbelsäulensegmente gewertet wurden. Daher ist es nicht verwunderlich, dass bei Wang *et al.* mit 36,1% deutlich mehr Patienten Metastasen in mehreren Wirbelsäulensegmenten vorliegen hatten. Die Arbeit von Kim *et al.* beruht auf einem kleineren Patientenkollektiv von lediglich 112 Patienten, wodurch die Aussagekraft geringer eingeschätzt werden sollte als bei Wang *et al.*

## 4.2 Operation

In dieser Arbeit konnte ein deutlicher Trend zu mehr OPs über die Jahre festgestellt werden: So wurden 2007 gerade einmal 19 OPs bei 15 Patienten durchgeführt, während 2018 165 OPs bei 123 Patienten erfolgten. Hierfür können mehrere Gründe angeführt werden. Hervorzuheben ist insbesondere die Notwendigkeit einer aggressiveren Therapie der Wirbelsäulenmetastasen. Diese Notwendigkeit ergibt sich durch die aus der verbesserten Behandlung des Primärtumors resultierende längere Lebenserwartung. Außerdem steigt die Inzidenz von Wirbelsäulenmetastasen durch die ebenfalls verbesserten Diagnosemöglichkeiten an (Fisher et al., 2010; Nakata et al., 2020). Zusätzlich konnten weiterentwickelte Implantate, mildere Anästhesietechniken und die Entwicklung der MISS die OP-Indikationen erweitern und die chirurgische Morbidität reduzieren, sodass die operativen Verfahren heutzutage eine wichtige Rolle in der Symptomkontrolle von Wirbelsäulenmetastasen einnehmen und auch Patienten in höherem Alter noch operiert

werden können (Amelot et al., 2017; Bartels et al., 2008; Delank et al., 2011; Jacobs et al., 2001; Klimo et al., 2004; Nimptsch et al., 2018). Eine Auswertung aus 9 Jahren Wirbelsäulenchirurgie in Irland konnte neben der Zunahme an OPs bei bösartigen Erkrankungen auch eine Zunahme bei der Technik hin zu mehr Instrumentierungen feststellen (O’Sullivan et al., 2016).

Im Durchschnitt verloren die Patienten 939 ml Blut während der OP und 38% von ihnen erhielten eine Bluttransfusion. Quan *et al.* stellten 2011 ähnliche Zahlen fest: Ein durchschnittlicher Blutverlust von 718 ml und eine Bluttransfusion bei 47% der Patienten – wobei die Autoren keinen signifikanten Unterschied im Blutverlust zwischen anteriorem und posteriorem OP-Zugang feststellen konnten.

### 4.3 Symptome

Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen leidet unter Schmerzen. In Tabelle 20 ist ein Vergleich von Arbeiten über die Symptome dargestellt. Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf den Anteil an Patienten, bei denen das jeweils genannte Symptom vorlag, gegenüber dem gesamten Patientenkollektiv.

<b>Symptome</b>	(Padalkar et al., 2011)	(Quan et al., 2011)	(Wang et al., 2019)	Diese Arbeit
<b>Schmerzen</b>	74,0%	96,0%	76,3%	82,7%
<b>Paresen</b>	35,3%	-	-	32,4%
<b>Parästhesien</b>	22,5%	-	-	34,8%
<b>Neurologisches Defizit</b>	-	44,0%	-	-
<b>Paraparese/Paraplegie</b>	-	24,0%	-	-
<b>Rückenmarkskompression</b>	-	-	55,7%	-
<b>Blasen-/Mastdarmdysfunktion</b>	4,9%	20,0%	-	12,8%

*Tabelle 20: Vergleich zu den Symptomen bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung*

Mit Ausnahme von Wang *et al.* untersuchten alle Autoren Patienten, welche operiert wurden. Wenn die Patienten operiert wurden, beziehen sich die Angaben in Tabelle 20 auf den präoperativen Zustand. Sowohl Quan *et al.* als auch Wang *et al.* differenzierten in ihren Arbeiten nicht, ob das neurologische Defizit respektive die Rückenmarkskompression sich als Paresen oder Parästhesien manifestierten. Somit sollte die vorliegende Arbeit in diesen

## Diskussion

Punkten nur mit den Angaben von Padalkar *et al.* verglichen werden. Die Mehrheit der genannten Arbeiten unterschied den Ursprung beziehungsweise die Qualität der Schmerzen nicht. Lediglich die Autoren um Quan unterschieden in ihrer Arbeit nach Rückenschmerzen und radikulären Schmerzen. Rückenschmerzen lagen hierbei bei 96% der Patienten vor, während radikuläre Schmerzen bei 56% der Patienten auftraten. In der vorliegenden Arbeit wurde dies nicht differenziert.

In Tabelle 21 ist eine Übersicht über Arbeiten aufgeführt, welche operativ behandelte Patienten untersuchten. Die Prozentangaben beziehen sich darauf, wie viele Patienten postoperativ im Vergleich zu präoperativ eine Verbesserung des jeweils genannten Symptoms erlebten.

<b>Symptomverbesserung</b>	(Hatrack et al., 2000)	(Quan et al., 2011)	Diese Arbeit
<b>Schmerzen</b>	90,0%	40,6%	88,8%
<b>Paresen</b>	59,3%	-	61,2%
<b>Parästhesien</b>	52,0%	-	-
<b>Neurologisches Defizit</b>	-	38,6%	-
<b>Paraparese/Paraplegie</b>	-	25,0%	-
<b>Blasen-/Mastdarmdysfunktion</b>	-	45,0%	-

*Tabelle 21: Vergleich zur operativen Symptomverbesserung bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung*

Hatrack *et al.* konnten ähnliche Verbesserungen bei den Symptomen wie in der vorliegenden Arbeit feststellen. Allerdings wurde in der vorliegenden Arbeit nicht erhoben, bei wie vielen Patienten eine Verbesserung der Parästhesien oder einer Blasen- beziehungsweise Mastdarmdysfunktion durch die OP erfolgte. Bei den Ergebnissen fällt auf, dass Quan *et al.* eine weitaus geringere Verbesserung der Schmerzen und der neurologischen Defizite feststellten als die anderen beiden Arbeiten. Dabei ist zu beachten, dass Quan *et al.* nicht eine Symptomverbesserung werteten, sondern die vollständige Erholung von den genannten Symptomen. Dies könnte die Differenz der Ergebnisse erklären.

#### **4.4 Karnofsky Performance Status und Follow-up**

In der vorliegenden Arbeit veränderte sich der durchschnittliche KPS von prä- auf postoperativ nicht. Quan *et al.* stellten eine Verbesserung des medianen KPS von präoperativ 60 auf postoperativ 70 fest. In Tabelle 22 ist der direkte Vergleich dieser zwei Arbeiten dargestellt,

welcher zeigt bei wie vielen Patienten in Prozent sich der KPS von prä- zu postoperativ um mindestens einen Wert verbesserte beziehungsweise verschlechterte oder unverändert blieb.

Quelle	KPS-Veränderung		
	besser	unverändert	schlechter
(Quan et al., 2011)	41%	21%	28%
Diese Arbeit	22%	69%	9%

*Tabelle 22: Vergleich zur operativen KPS-Veränderung bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung*

Da das Klinikum rechts der Isar als Wirbelsäulenzentrum Patienten aus vielen Regionen Deutschlands operiert, erhielt nicht jeder Patient ein Follow-up vor Ort. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit belief sich auf 17,8 Monate (95% KI 15,1 – 20,4 Monate). Auch in anderen Arbeiten war ein langjähriges Follow-up schwierig durchzuführen, so konnten Patienten im Schnitt lediglich zwei bis sechs Monate [0 – 75 Monate] nachbeobachtet werden (Kim et al., 2014; Quan et al., 2011).

#### 4.5 Komplikationen

Die Komplikationsrate betrug in dieser Arbeit 9,3%, wobei bei 8,7% aller Patienten eine Revision notwendig wurde. In Tabelle 23 ist diesbezüglich eine Übersicht über vergleichbare Arbeiten aufgeführt.

Komplikation	(Hatrack et al., 2000)	(Kim et al., 2014)	(Quan et al., 2011)	Diese Arbeit
<b>Gesamtrate</b>	11,9%	-	26,0%	9,3%
<b>Revisionen</b>	-	3,6%	5,0%	8,7%
<b>Wundinfektionen</b>	2,4%	4,5%	6,8%	1,2%
<b>Hardwareversagen</b>	4,8%	-	-	1,5%
<b>Motorikverschlechterung</b>	4,8%	-	-	3,9%
<b>Liquoraustritt</b>	-	1,8%	-	1,0%
<b>Nachblutung</b>	-	1,8%	-	3,7%

*Tabelle 23: Vergleich des Auftretens von operativen Komplikationen bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung*

Im Vergleich zu der Arbeit von Quan *et al.* als auch im Vergleich zu der im Kapitel 1.6.3.5 Komplikationen vorgestellten Arbeit von Patil *et al.* – dort betrug die Komplikationsrate 21,9% – wies diese Arbeit eine deutlich niedrigere Komplikationsrate auf. Allerdings sollte hierbei beachtet werden, dass in der vorliegenden Arbeit lediglich chirurgische Komplikationen analysiert wurden, während sowohl Quan *et al.* als auch Patil *et al.* Komplikationen während des gesamten Krankenhausaufenthalts, folglich auch nicht-chirurgische Komplikationen wie eine Lungenentzündung, werteten. Dieser Unterschied kann als ursächlich für die geringere Komplikationsrate in dieser Arbeit angesehen werden.

In der vorliegenden Arbeit traten bei Patienten, welche eine alleinige Dekompression erhalten hatten, signifikant mehr Komplikationen auf als bei Patienten, welche eine posteriore Instrumentierung oder eine Kyphoplastie erhalten hatten. Dies ist insofern interessant, da die alleinige Dekompression ein weniger invasives OP-Verfahren darstellt als die Instrumentierung oder Kyphoplastie. Folglich wären höhere Komplikationsraten bei den beiden letzteren OP-Techniken zu erwarten gewesen. Als Erklärung für die hierzu gegensätzlichen Komplikationsraten in dieser Arbeit ist der Allgemeinzustand der Patienten zu diskutieren. Multimorbide, im Allgemeinzustand reduzierte Patienten sind meist für invasivere Verfahren ungeeignet und erhalten somit eher eine alleinige Dekompression. Aufgrund des beeinträchtigten Allgemeinzustandes könnten bei diesen Patienten dennoch mehr Komplikationen auftreten als bei gesünderen Patienten, die jedoch invasiver operiert wurden.

### 4.6 Überlebenszeiten

Die mediane Überlebenszeit der Patienten in dieser Arbeit betrug nach Kaplan-Meier-Schätzer 18,4 Monate, wobei nach zwölf Monaten noch 56,0% der Patienten lebten. Ein Vergleich der 1-JÜR mit ähnlichen Arbeiten ist in Tabelle 24 dargestellt.

Quelle	1-JÜR
(Hatrack et al., 2000)	29%
(Kim et al., 2014)	27%
(Quan et al., 2011)	40%
Diese Arbeit	56%

*Tabelle 24: Vergleich der 1-JÜR bei Studien über Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, eigene Darstellung*



## Diskussion

Im Vergleich mit den anderen Arbeiten ist auffällig, dass die 1-JÜR der vorliegenden Arbeit erheblich höher war. Da diese Arbeit rein retrospektiv war, konnte nicht für jeden Patienten sicher angegeben werden, ob er zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben war – lediglich Patienten, welche im systemeigenen Krankenhausverwaltungssystem als verstorben vermerkt waren, wurden auch so gewertet. Es ist anzunehmen, dass die Zahl der tatsächlich Verstorbenen höher ist.

Auch in der Arbeit von Quan *et al.* war die 1-JÜR um einiges höher als bei Hatrick *et al.* und bei Kim *et al.* Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit rechneten Quan *et al.* nur Patienten ein, welche nach einem Jahr noch sicher am Leben waren. Patienten, welche im Follow-up verloren gingen, wurden nicht berücksichtigt. Folglich könnte die wahre 1-JÜR sogar noch höher sein.

Bei genauerer Betrachtung der Arbeiten zeigt sich, dass der Altersdurchschnitt von 57 bis 65 Jahren reicht und das Geschlechterverhältnis stark variiert. So war der Frauenanteil mit 59,5% bei Hatrick *et al.* eher hoch und bei Kim *et al.* mit 21,4% sehr niedrig. Auch die Verteilung der Primärtumore war sehr unterschiedlich: Während bei Hatrick *et al.* in 40,5% der Fälle ein Mammakarzinom vorlag, waren bei Kim *et al.* mit 20,5% und 17,0% jeweils Lungen- und Leberkrebs die häufigsten Primarii, bei Quan *et al.* mit 20,0% und 17,0% jeweils Lungen- und Nierenkrebs und in dieser Arbeit mit 21,4% das Prostatakarzinom. Diese Tumoren weisen sehr unterschiedliche 5-JÜR auf (siehe Tabelle 25).

Primärtumor	Relative 5-JÜR	
	bei Männern	bei Frauen
Prostata	92,7%	-
Mamma	76,7%	88,0%
Lunge	16,1%	20,8%
Niere	75,9%	77,2%
Leber	15,7%	13,5%

Tabelle 25: Relative 5-JÜR je nach Primärtumor nach Barnes *et al.* (2016), eigene Darstellung

In Anbetracht der unterschiedlichen Primärtumore und ihrer jeweiligen 5-JÜR scheint es plausibel, dass Quan *et al.* als auch die vorliegende Arbeit höhere 1-JÜR feststellen konnten im Vergleich zu Kim *et al.* Verwunderlich ist lediglich die eher niedrige 1-JÜR bei Hatrick *et al.*, da bei den meisten Patienten ein Mammakarzinom vorlag, welches eine recht hohe 5-JÜR aufweist.

In den meisten Fällen konnte in dieser Arbeit nicht mehr eruiert werden, welche Todesursache vorlag. Kim *et al.* gaben in ihrer Arbeit als häufigste Todesursache ein schwerwiegendes Organversagen aufgrund multipler Metastasen an.

Kim *et al.* führten eine univariate Analyse der Überlebenszeit durch. Die Autoren konnten hierbei weder beim Alter ( $p = 0,235$ ) noch beim Geschlecht ( $p = 0,460$ ), dem betroffenen Wirbelsäulensegment ( $p = 0,373$ ) oder der OP-Technik ( $p = 0,228$ ) einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit feststellen. Lediglich das Zeitintervall von der Diagnose des Primärtumors bis zur Metastasierung in die Wirbelsäule ( $p = 0,023$ ) und das Zeitintervall von der Diagnose der Wirbelsäulenmetastase bis zur OP ( $p = 0,039$ ) übten einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit aus: Bei Patienten, bei denen eine Metastasierung früher erfolgte oder bei denen die OP über einen Monat nach der Diagnose durchgeführt wurde, verschlechterte sich die Prognose signifikant. Im Vergleich hierzu konnten in der vorliegenden Arbeit als statistisch signifikante Prädiktoren für die Überlebenszeiten folgende Merkmale festgestellt werden: Der präoperative KPS, der KPS bei der Entlassung, das Vorliegen von viszerale Metastasen außerhalb der Wirbelsäule sowie der revidierte Tokuhashi Score.

In der univariaten Analyse mit anschließender multivariater Regressionsanalyse der Überlebenszeit konnten Quan *et al.* Lungenkrebs als Primärtumor, einen niedrigen KPS, eine Gefäßkrankheit als Komorbidität sowie eine neoadjuvante CTX als prognoseverschlechternde Faktoren feststellen. Während in der vorliegenden Arbeit lediglich eine postoperative neurologische Verschlechterung als ein signifikanter unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität festgestellt werden konnte. Bereits 1987 stellten Nottebaert *et al.* fest, dass Patienten mit einem neurologischen Defizit signifikant kürzer überlebten.

### 4.7 Scores

Im Cox-Regressionsmodell konnten der präoperative KPS ( $p < 0,001$ ), der postoperative KPS ( $p < 0,001$ ) sowie der Tokuhashi Score ( $p = 0,008$ ) als signifikante Faktoren für die Überlebenszeit identifiziert werden. Der SINS ( $p = 0,325$ ) und der Tomita Score ( $p = 0,325$ ) erreichten hierbei keine statistische Signifikanz. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass im Gegensatz zum KPS und Tokuhashi Score sowohl der SINS als auch der Tomita Score auf rein strukturelle Merkmale der Wirbelsäuleninstabilität und des Primärtumors beziehungsweise seiner Metastasen eingehen und der funktionelle Status des Patienten keinen Einzug in diese beiden Scores findet.

Auch andere Autoren untersuchten bereits die Aussagekraft von bestehenden Scores. So konnte der KPS nicht nur in dieser Arbeit als signifikanter Faktor für die Mortalität festgestellt

werden (Bouthors et al., 2019; Padalkar et al., 2011). Je nach Autor wird der Tokuhashi Score als mehr oder weniger zuverlässig für die Abschätzung der Lebenserwartung dargestellt (Jenkins, 2017; Padalkar et al., 2011; Ulmar et al., 2007, zitiert nach Padalkar et al., 2011; Zeng et al., 2007, zitiert nach Padalkar et al., 2011). Auch wenn Padalkar *et al.* für den revidierten Tokuhashi Score keine signifikante Korrelation zum Überleben feststellen konnten, so war ihnen dies beim nicht-revidierten Tokuhashi Score möglich. Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests konnten sie die folgenden Prognosefaktoren des Tokuhashi Scores als die exaktesten Prädiktoren für das Überleben herausarbeiten: Allgemeinzustand nach KPS, die Entfernbarekeit von Metastasen an den wichtigsten inneren Organen und die Einteilung des Primärtumors, wie sie beim nicht-revidierten Tokuhashi Score erfolgt. Auch der Tomita Score wird je nach Autor als mehr oder weniger zuverlässig für die Abschätzung der Lebenserwartung eingestuft (Jenkins, 2017; Padalkar et al., 2011; Ulmar et al., 2007, zitiert nach Padalkar et al., 2011). Padalkar *et al.* konnten eine signifikante Korrelation mit dem Überleben für alle drei prognostischen Faktoren (die Malignität des Primärtumors, die Behandelbarkeit von viszerale Metastasen in lebenswichtigen Organen und das Ausmaß der Knochenmetastasen) des Tomita Scores nachweisen. Des Weiteren konnten die Autoren um Padalkar den Tomita Score in der logistischen Regressionsanalyse als einen signifikanten unabhängigen Prädiktor sowohl für das 3-Monats- als auch für das 6-Monats-Überleben feststellen.

### **4.8 Limitationen**

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen auf, welche bei möglichen Schlussfolgerungen bedacht werden sollten.

So wurden nur Patienten betrachtet, welche aufgrund der Wirbelsäulenmetastasen operiert werden mussten. Folglich kann keine Aussage über die Prävalenz von Wirbelsäulenmetastasen in der Allgemeinbevölkerung und über die Verteilung der Primärtumore bei Wirbelsäulenmetastasen getroffen werden. Hierzu eignen sich Post-mortem-Studien weitaus besser.

Aufgrund der großen Studienpopulation wurden Patienten mit vielen unterschiedlichen Primärtumoren behandelt. Folglich konnten sich die neoadjuvanten und adjuvanten Therapieformen stark unterscheiden – dies führte zu unterschiedlichen Wirksamkeiten sowie onkologischen Ergebnissen und muss im Hinblick auf die Überlebenszeiten beachtet werden.

Des Weiteren sollten die Ergebnisse dieser Arbeit nicht als Vergleich für einen bestimmten Primärtumor herangezogen werden, da Patienten jeglicher Primärtumoren mit

Wirbelsäulenmetastasen analysiert wurden. Einzelne Ergebnisse könnten je nach Auswahl des Primärtumors gänzlich unterschiedlich ausfallen.

Da jedes onkologische Versorgungszentrum einem eigenen Behandlungsalgorithmus folgt, resultiert dies in erheblichen Unterschieden in den Therapien – somit ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse zwischen einzelnen Zentren nicht möglich.

Es handelt sich um eine rein retrospektive Arbeit. Außerdem liegt keine nicht-operierte Kontrollgruppe vor.

### **4.9 Ausblick**

Etwa 20-35% aller Krebspatienten entwickeln Wirbelsäulenmetastasen (Andreula et al., 2005). Die vorliegende Arbeit konnte gut aufzeigen, dass Wirbelsäulenmetastasen Menschen jeden Alters betreffen können, wobei ein Altersgipfel zwischen dem 62. und dem 77. Lebensjahr festgestellt werden konnte. Ein Anstieg der Inzidenz von Knochenmetastasen durch bessere Diagnosemöglichkeiten und die aus den besseren Behandlungsmöglichkeiten des Primärtumors resultierende längere Lebenserwartung sowie die durch Wirbelsäulenmetastasen entstehende Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität der Patienten führt zu einer Bedeutungszunahme der Therapie von Wirbelsäulenmetastasen (Fisher et al., 2010; Nakata et al., 2020; Quan et al., 2011).

Insbesondere erweiterte Möglichkeiten im operativen und anästhesiologischen Bereich konnten die OP-Indikationen ausweiten und die chirurgische Morbidität reduzieren, weshalb operative Verfahren heutzutage eine wichtige Rolle in der Symptomkontrolle von Wirbelsäulenmetastasen einnehmen (Amelot et al., 2017; Bartels et al., 2008; Delank et al., 2011; Jacobs et al., 2001; Klimo et al., 2004; Nimptsch et al., 2018). Dies spiegelte sich auch in dieser Arbeit wider: So konnte eine stetige Zunahme der durchgeführten OPs über die Jahre und eine erhebliche Symptomreduktion der Patienten durch die OP festgestellt werden.

Eine Vielzahl an Faktoren sollte berücksichtigt werden, um die für jeden Patienten am besten geeignete OP-Technik festzustellen und auch das Komplikationsrisiko zu senken (Delank et al., 2011; Gasbarrini et al., 2004; Klimo et al., 2004). Für die Entscheidungsfindung wurden in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl an präoperativen Scores entwickelt, die verschiedene Aspekte klinischer und radiologischer Natur integrieren (Fisher et al., 2010; Tokuhashi et al., 2005; Tokuhashi et al., 1990; Tomita et al., 2001). In der vorliegenden Arbeit konnte dabei lediglich der Tokuhashi Score – welcher auch den funktionellen Status des Patienten beachtet – als signifikanter Faktor für die Überlebenszeit identifiziert werden, während der SINS und

## Diskussion

der Tomita Score keine statistische Signifikanz erreichten. Da die meisten dieser Scores auf Daten von Patienten beruhen, welche vor der Einführung fortgeschrittener chirurgischer Techniken, stereotaktischer Strahlentherapie und aktueller Medikamente behandelt wurden, konnten auch eine Vielzahl anderer Autoren Mängel in Bezug auf die Vorhersage der Überlebenszeiten feststellen (Jenkins, 2017; Nater et al., 2017; Padalkar et al., 2011; Ulmar et al., 2007, zitiert nach Padalkar et al., 2011; Zeng et al., 2007, zitiert nach Padalkar et al., 2011).

Es besteht auch weiterhin die Empfehlung, dass jedes onkologische Versorgungszentrum einen eigenen Behandlungsalgorithmus entwickeln sollte, welcher in interdisziplinärer Absprache individuell auf jeden Patienten angepasst werden sollte (Delank et al., 2011; Gasbarrini et al., 2004). Eine Herausforderung hierbei besteht insbesondere in der Vielzahl an Primärtumoren bei Wirbelsäulenmetastasen, woraus sich Dutzende neoadjuvanter und adjuvanter Therapiemöglichkeiten ergeben. Weiterhin ist das Verständnis und die weitere Erforschung der Pathophysiologie von Knochenmetastasen wichtig, um neue und bessere Therapien entwickeln zu können (Berenson et al., 2006).

Interessant bleiben auch die Entwicklungen in der Bildgebung und Labordiagnostik: So wurden erst in diesem Jahrtausend bildgebende Hybridverfahren wie die PET-CT entwickelt, wodurch eine erhöhte Sensitivität und Spezifität zur Detektion von Knochenmetastasen erreicht werden konnte (Heindel et al., 2014; Stenzl et al., 2014). Des Weiteren bleiben die Entwicklungen im Bereich der Labormarker (Knochenformationsmarker und Knochenresorptionsmarker) spannend – bereits jetzt können sie zur Therapiekontrolle bei Bisphosphonaten eingesetzt werden und vielleicht eignen sie sich in Zukunft auch zur Erstdiagnose von Knochenmetastasen (Stenzl et al., 2014).

Für zukünftige Arbeiten wäre neben einer Auswertung der Daten sortiert nach Subgruppen der verschiedenen Primärtumoren auch ein Vergleich mit einer nicht-operierten Kontrollgruppe interessant. Dadurch könnten die onkologischen Ergebnisse und Überlebenszeiten besser verglichen werden und die korrekten Schlüsse für jeden einzelnen Primärtumor gezogen werden. Allerdings ist eine Studie mit einer nicht-operierten Kontrollgruppe ethisch kritisch zu betrachten, da somit manchen Patienten eine gut etablierte, symptomreduzierende und Lebensqualität verbessernde Therapie verwehrt bleiben würde.

## 5 Zusammenfassung

Krebs ist eine Erkrankung, die heutzutage sehr viele Menschen betrifft – in Deutschland war dies 2017 die zweithäufigste Todesursache (McGuire, 2016; Radtke, 2020b). Etwa 20-35% aller Krebspatienten entwickeln Wirbelsäulenmetastasen, wobei insbesondere die operativen Verfahren zur lokalen Kontrolle in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen haben und eine individuelle Therapieplanung unter Berücksichtigung einer Vielzahl an Faktoren erfolgen sollte (Amelot et al., 2017; Andreula et al., 2005; Bartels et al., 2008; Delank et al., 2011; Jacobs et al., 2001; Klimo et al., 2004; Nimptsch et al., 2018). Hierfür wurden in den letzten Jahrzehnten mehrere präoperative Scores entwickelt (Fisher et al., 2010; Tokuhashi et al., 2005; Tokuhashi et al., 1990; Tomita et al., 2001).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Epidemiologie sowie den Therapieerfolg von operierten Patienten mit knöchernen Wirbelsäulenmetastasen zu analysieren und zu untersuchen, ob präoperative Scores die Überlebenszeiten vorhersagen konnten.

Hierfür wurde retrospektiv ein Patientenkollektiv der Neurochirurgischen Klinik am Klinikum rechts der Isar untersucht, welches im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Dezember 2018 aufgrund von Wirbelsäulenmetastasen operiert wurde. Bei 667 Patienten wurden in diesem Zeitraum 989 OPs durchgeführt.

Die Patienten waren im Durchschnitt 65 Jahre alt und zu 60,3% Männer beziehungsweise 39,7% Frauen. Als häufigste Primärtumore konnten das Prostatakarzinom, Mammakarzinom und NSCLC festgestellt werden. Insgesamt gaben 82,7% aller Patienten präoperativ Schmerzen an, 34,8% Parästhesien, 32,4% Paresen und 12,8% eine Blasen- und/oder Mastdarmdysfunktion. Durch die OP konnte bei 88,8% der Patienten eine Reduktion der Schmerzen und bei 61,2% der Patienten eine Verbesserung der Motorik erreicht werden. Die mediane Überlebenszeit betrug nach Kaplan-Meier-Schätzer 18,4 Monate, wobei nach zwölf Monaten noch 56,0% der Patienten lebten. Als Prädiktoren für die Überlebenszeiten erreichten der prä- und postoperative KPS, das Vorliegen von viszeralen Metastasen sowie der revidierte Tokuhashi Score statistische Signifikanz, während der SINS und der Tomita Score diese verfehlten.

Die Diagnostik- und Behandlungsmöglichkeiten von Krebs sind vielfältig und unterliegen einer stetigen Weiterentwicklung, sodass die Entwicklung neuer präoperativer Scores aufgrund der fehlenden Aktualität der bereits Etablierten wichtig bleibt (Nater et al., 2017). Weiterhin sollte jedes onkologische Versorgungszentrum einen eigenen Behandlungsalgorithmus entwickeln und diesen in interdisziplinärer Absprache individuell auf jeden Patienten anpassen (Delank et al., 2011; Gasbarrini et al., 2004).

## LITERATURVERZEICHNIS

- Amelot, A., Balabaud, L., Choi, D., Fox, Z., Crockard, H., Albert, T., . . . Chung, C. K. (2017). Surgery for metastatic spine tumors in the elderly. Advanced age is not a contraindication to surgery! *The Spine Journal*, 17(6), 759-767.
- Andreula, C., & Murrone, M. (2005). Metastatic disease of the spine. *Eur Radiol*, 15(3), 627-632. doi:10.1007/s00330-004-2627-3
- Antwerpes, F., & Bias, J. (2020). Tumor. Abgerufen am 06.05.2020 von <https://flexikon.doccheck.com/de/Tumor>
- Barnes, B., Kraywinkel, K., Nowossadeck, E., Schönfeld, I., Starker, A., Wienecke, A., & Wolf, U. (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. In: Robert Koch-Institut.
- Bartels, R. H., van der Linden, Y. M., & van der Graaf, W. T. (2008). Spinal extradural metastasis: review of current treatment options. *CA Cancer J Clin*, 58(4), 245-259. doi:10.3322/CA.2007.0016
- Bartsch, H. H., & Hornstein, W. (1998). *Interdisziplinäre Schmerztherapie bei Tumorpatienten: Strategien der Akut- und Langzeitbehandlung*.
- Benrath, J., Hatzenbühler, M., Fresenius, M., & Heck, M. (2012). *Repetitorium Schmerztherapie*: Springer.
- Berenson, J. R., Rajdev, L., & Broder, M. (2006). Pathophysiology of bone metastases. *Cancer Biol Ther*, 5(9), 1078-1081. doi:10.4161/cbt.5.9.3306
- Bhalla, S. K. (1970). Metastatic disease of the spine. *Clin Orthop Relat Res*, 73, 52-60.
- Bouthors, C., Prost, S., Blondel, B., Charles, Y., Fuentes, S., Mousselard, H., . . . Saihlan, F. (2019). Outcomes of surgical treatments of spinal metastases: a prospective study. *Supportive Care in Cancer*, 1-9.
- Burton, A. W., & Cleeland, C. S. (2001). Cancer pain: progress since the WHO guidelines. *Pain practice*, 1(3), 236-242.
- Cappuccio, M., Gasbarrini, A., Van Urk, P., Bandiera, S., & Boriani, S. (2008). Spinal metastasis: a retrospective study validating the treatment algorithm. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 12(3), 155-160.
- Coleman, R. E. (2001). Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*, 27(3), 165-176. doi:10.1053/ctrv.2000.0210
- Creek, A. T., Ratner, D. A., & Porter, S. E. (2014). Evaluation and Treatment of Extremity Metastatic Disease. In T. D. Peabody & S. Attar (Eds.), *Orthopaedic Oncology: Primary and Metastatic Tumors of the Skeletal System* (pp. 151-170). Cham: Springer International Publishing.
- Cronin, C. G., Cashell, T., Mhuirheartaigh, J. N., Swords, R., Murray, M., O'Sullivan, G. J., & O'Keeffe, D. (2009). Bone Biopsy of New Suspicious Bone Lesions in Patients With Primary Carcinoma: Prevalence and Probability of an Alternative Diagnosis. *American Journal of Roentgenology*, 193(5), W407-W410. doi:10.2214/AJR.08.1882
- Delank, K. S., Wendtner, C., Eich, H. T., & Eysel, P. (2011). The treatment of spinal metastases. *Dtsch Arztebl Int*, 108(5), 71-79; quiz 80. doi:10.3238/arztebl.2011.0071
- Fink, B. (2020). Pathologische Fraktur. Abgerufen am 07.05.2020 von [https://flexikon.doccheck.com/de/Pathologische\\_Fraktur](https://flexikon.doccheck.com/de/Pathologische_Fraktur)
- Fink, B., Antwerpes, F., & Vehring, M. (2020). Metastase. Abgerufen am 07.05.2020 von <https://flexikon.doccheck.com/de/Metastase>
- Fisher, C. G., DiPaola, C. P., Ryken, T. C., Bilsky, M. H., Shaffrey, C. I., Berven, S. H., . . . Fourny, D. R. (2010). A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)*, 35(22), E1221-1229. doi:10.1097/BRS.0b013e3181e16ae2
- Frankel, H. L., Hancock, D. O., Hyslop, G., Melzak, J., Michaelis, L. S., Ungar, G. H., . . . Walsh, J. J. (1969). The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. I. *Paraplegia*, 7(3), 179-192. doi:10.1038/sc.1969.30

- Gasbarrini, A., Cappuccio, M., Mirabile, L., Bandiera, S., Terzi, S., Barbanti Brodano, G., & Boriani, S. (2004). Spinal metastases: treatment evaluation algorithm. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 8(6), 265-274.
- Graf von Westphalen, G., Antwerpes, F., Wolf, M., & Ullrich, F. (2020). Krebs. Abgerufen am 06.05.2020 von <https://flexikon.doccheck.com/de/Krebs>
- Hatrick, N. C., Lucas, J. D., Timothy, A. R., & Smith, M. A. (2000). The surgical treatment of metastatic disease of the spine. *Radiotherapy and Oncology*, 56(3), 335-339.
- Heindel, W., Gübitz, R., Vieth, V., Weckesser, M., Schober, O., & Schäfers, M. (2014). The diagnostic imaging of bone metastases. *Deutsches Ärzteblatt*. doi:10.3238/arztebl.2014.0741
- Jacobs, W. B., & Perrin, R. G. (2001). Evaluation and treatment of spinal metastases: an overview. 11(6), 1. doi:10.3171/foc.2001.11.6.11
- Jenkins, A. (2017). CMET-17. A NEW PREDICTIVE INDEX FOR SURVIVAL IN SYMPTOMATIC SPINAL METASTASES. *Neuro-oncology*, 19(Suppl 6), vi42.
- Kandziora, F., Schnake, K., Klostermann, C., & Haas, N. (2004). Wirbelkörperersatz in der Wirbelsäulen Chirurgie. *Der Unfallchirurg*, 107(5), 354-371.
- Karnofsky, D. A., & Burchenal, J. H. (1949). The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In M. CM (Ed.), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents* (pp. 191-205). New York: Columbia University Press.
- Kersten, J., Antwerpes, F., & Franchetti, L. (2020). Neoadjuvante Therapie. Abgerufen am 20.05.2020 von [https://flexikon.doccheck.com/de/Neoadjuvante\\_Therapie](https://flexikon.doccheck.com/de/Neoadjuvante_Therapie)
- Kim, J., Lee, S.-H., Park, S.-J., Chung, S.-S., Kim, E.-S., Eoh, W., & Lee, C.-S. (2014). Analysis of the predictive role and new proposal for surgical strategies based on the modified Tomita and Tokuhashi scoring systems for spinal metastasis. *World journal of surgical oncology*, 12(1), 245.
- Klimo, P., Jr., & Schmidt, M. H. (2004). Surgical management of spinal metastases. *Oncologist*, 9(2), 188-196. doi:10.1634/theoncologist.9-2-188
- Laufer, I., Rubin, D. G., Lis, E., Cox, B. W., Stubblefield, M. D., Yamada, Y., & Bilsky, M. H. (2013). The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *The oncologist*, 18(6), 744.
- Lutz, S., Berk, L., Chang, E., Chow, E., Hahn, C., Hoskin, P., . . . Lo, S. (2011). Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 79(4), 965-976.
- Maccauro, G., Spinelli, M. S., Mauro, S., Perisano, C., Graci, C., & Rosa, M. A. (2011). Physiopathology of spine metastasis. *Int J Surg Oncol*, 2011, 107969. doi:10.1155/2011/107969
- Macedo, F., Ladeira, K., Pinho, F., Saraiva, N., Bonito, N., Pinto, L., & Goncalves, F. (2017). Bone Metastases: An Overview. *Oncol Rev*, 11(1), 321. doi:10.4081/oncol.2017.321
- McGuire, S. (2016). World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr*, 7(2), 418-419. doi:10.3945/an.116.012211
- Mor, V., Laliberte, L., Morris, J. N., & Wiemann, M. (1984). The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*, 53(9), 2002-2007. doi:10.1002/1097-0142(19840501)53:9<2002::aid-cncr2820530933>3.0.co;2-w
- Moritz, J. D., & Beitzel, K. (2017). Knochenmetastasen. In M. Reiser, F.-P. Kuhn, & J. Debus (Eds.), *Duale Reihe Radiologie* (4., vollständig überarbeitete Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- Nakata, E., Sugihara, S., Sugawara, Y., Nakahara, R., Furumatsu, T., Tetsunaga, T., . . . Ozaki, T. (2020). Multidisciplinary treatment system for bone metastases for early diagnosis, treatment and prevention of malignant spinal cord compression. *Oncol Lett*, 19(4), 3137-3144. doi:10.3892/ol.2020.11415
- Nater, A., Martin, A. R., Sahgal, A., Choi, D., & Fehlings, M. G. (2017). Symptomatic spinal metastasis: A systematic literature review of the preoperative prognostic factors for survival, neurological, functional and quality of life in surgically treated patients and methodological recommendations for prognostic studies. *PLoS One*, 12(2).



- Nimptsch, U., Bolczek, C., Spoden, M., Schuler, E., Zacher, J., & Mansky, T. (2018). Mengenentwicklung stationärer Behandlungen bei Erkrankungen der Wirbelsäule– Analyse der deutschlandweiten Krankenhausabrechnungsdaten von 2005 bis 2014. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*, 156(02), 175-183.
- Nottebaert, M., von Hochstetter, A. R., Exner, G. U., & Schreiber, A. (1987). Metastatic carcinoma of the spine. A study of 92 cases. *Int Orthop*, 11(4), 345-348. doi:10.1007/bf00271312
- O’Sullivan, M., Abdallah, D., Jadaan, M., Rahall, E., Devitt, A., & McCabe, J. (2016). The evolution of spinal surgery in the west of Ireland, 2005-2013.
- Padalkar, P., & Tow, B. (2011). Predictors of survival in surgically treated patients of spinal metastasis. *Indian journal of orthopaedics*, 45(4), 307.
- Partridge, A. H., Burstein, H. J., & Winer, E. P. (2001). Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *JNCI Monographs*, 2001(30), 135-142.
- Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., Payne, R., Saris, S., Kryscio, R. J., . . . Young, B. (2005). Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*, 366(9486), 643-648. doi:10.1016/S0140-6736(05)66954-1
- Patil, C. G., Lad, S. P., Santarelli, J., & Boakye, M. (2007). National inpatient complications and outcomes after surgery for spinal metastasis from 1993–2002. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 110(3), 625-630.
- Patton, J. T., Sommerville, S. M., & Grimer, R. J. (2008). Primary malignant tumours of bone following previous malignancy. *Sarcoma*, 2008, 418697. doi:10.1155/2008/418697
- Quan, G. M., Vital, J. M., Aurouer, N., Obeid, I., Palussiere, J., Diallo, A., & Pointillart, V. (2011). Surgery improves pain, function and quality of life in patients with spinal metastases: a prospective study on 118 patients. *Eur Spine J*, 20(11), 1970-1978. doi:10.1007/s00586-011-1867-6
- Radtke, R. (2020a). Anzahl der Krebsneuerkrankungen und durch Krebs verursachte Todesfälle in Deutschland nach Geschlecht im Jahr 2016. Abgerufen am 02.06.2020 von <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/30563/umfrage/jaehrliche-krebserkrankungen-und-todesfaelle-in-deutschland/>
- Radtke, R. (2020b). Jährliche Todesfälle aufgrund von Krebs und anderen Neubildungen\* in Deutschland in den Jahren 2000 bis 2017. Abgerufen am 06.05.2020 von <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/172573/umfrage/krebstote-in-deutschland/>
- Raphael, B., Hwang, S., Lefkowitz, R. A., Landa, J., Sohn, M., & Panicek, D. M. (2013). Biopsy of Suspicious Bone Lesions in Patients With a Single Known Malignancy: Prevalence of a Second Malignancy. *American Journal of Roentgenology*, 201(6), 1309-1314. doi:10.2214/AJR.12.10261
- Schaser, K.-D., Melcher, I., Mittlmeier, T., Schulz, A., Seemann, J., Haas, N., & Disch, A. (2007). Chirurgisches Management von Wirbelsäulenmetastasen. *Der Unfallchirurg*, 110(2), 137-162.
- Stenzl, A., Fehm, T., Hofbauer, L. C., & Jakob, F. (2014). *Knochenmetastasen*. Berlin: Springer.
- Tokuhashi, Y., Matsuzaki, H., Oda, H., Oshima, M., & Ryu, J. (2005). A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 30(19), 2186-2191. doi:10.1097/01.brs.0000180401.06919.a5
- Tokuhashi, Y., Matsuzaki, H., Toriyama, S., Kawano, H., & Ohsaka, S. (1990). Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 15(11), 1110-1113. doi:10.1097/00007632-199011010-00005
- Tomita, K., Kawahara, N., Kobayashi, T., Yoshida, A., Murakami, H., & Akamaru, T. (2001). Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)*, 26(3), 298-306. doi:10.1097/00007632-200102010-00016

## Literaturverzeichnis

- Tsuzuki, S., Park, S. H., Eber, M. R., Peters, C. M., & Shiozawa, Y. (2016). Skeletal complications in cancer patients with bone metastases. *Int J Urol*, 23(10), 825-832. doi:10.1111/iju.13170
- Ulmar, B., Naumann, U., Catalkaya, S., Mucbe, R., Cakir, B., Schmidt, R., . . . Huch, K. (2007). Prognosis scores of Tokuhashi and Tomita for patients with spinal metastases of renal cancer. *Annals of surgical oncology*, 14(2), 998-1004.
- Wang, F., Zhang, H., Yang, L., Yang, X. G., Zhang, H. R., Li, J. K., . . . Hu, Y. C. (2019). Epidemiological Characteristics of 1196 Patients with Spinal Metastases: A Retrospective Study. *Orthop Surg*, 11(6), 1048-1053. doi:10.1111/os.12552
- Zeng, J., Song, Y., Liu, H., Gong, Q., Li, T., Liu, L., . . . Rao, S. (2007). The predictive value of the Tokuhashi revised scoring system for the survival time of patients with spinal metastases. *Sichuan da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Sichuan University. Medical science edition*, 38(3), 488-491.
- Zhang, L., Wang, Y., Gu, Y., Hou, Y., & Chen, Z. (2019). The need for bone biopsies in the diagnosis of new bone lesions in patients with a known primary malignancy: A comparative review of 117 biopsy cases. *J Bone Oncol*, 14, 100213. doi:10.1016/j.jbo.2018.100213

## DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank meinem Betreuer PD Dr. Jens Gempt für die Möglichkeit in seiner Arbeitsgruppe mitwirken zu dürfen und für die Prüfung dieser Arbeit.

Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik zu jedem Zeitpunkt bei der Erstellung der Doktorarbeit möchte ich mich herzlich bei meiner Mentorin Dr. Ann-Kathrin Jörger und Dr. Arthur Wagner bedanken.

Vielen Dank auch an alle Mitarbeiter der Neurochirurgischen Klinik am Klinikum rechts der Isar, welche mich zu jeder Tages- und Nachtzeit in ihren Büroräumlichkeiten arbeiten ließen.

Danken möchte ich außerdem meinen Mitstudenten, die mich im Rahmen des Studiums begleitet und moralisch unterstützt haben.

Meinen ehemaligen Kolleginnen der Ethikkommission der TU München und Ph.D. Markus Ewert danke ich für das Erwecken meines Interesses an wissenschaftlichen Arbeiten und den stets interessanten Diskussionen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie Angelika, Markus und Gregor Haag, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben sowie meinem Lebenspartner Maximilian Ewert, der meiner Arbeit stets viel Verständnis und Interesse entgegenbrachte.