



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Prädiktion des Ansprechens einer palliativen Strahlentherapie von
schmerzhaften Wirbelsäulenmetastasen

Joachim Akhgar

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der
Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. Priv. -Doz. Dr. Alexandra Gersing

Die Dissertation wurde am 05.05.2022 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.08.2022
angenommen.

1 Inhaltsverzeichnis

1	<i>Inhaltsverzeichnis</i>	1
2	<i>Einführung</i>	3
2.1	Einteilung von Knochenmetastasen	3
2.1.1	Knochenstoffwechsel	3
2.1.2	Osteolytische Metastasen	4
2.1.3	Osteoblastische Metastasen	4
2.2	Therapie spinaler Knochenmetastasen	4
2.2.1	Operative Therapie	5
2.2.2	Minimal invasive Verfahren	6
2.2.3	Medikamentöse Therapie	7
2.2.4	Strahlentherapie	9
2.3	Maschinelles Lernen – Grundlagen	19
2.3.1	Überwachtes Lernen	19
2.3.2	Unüberwachtes Lernen	20
2.3.3	Methoden des Maschinellen Lernens	20
2.3.4	Gradient Boosting (Gradientenverstärkung)	21
3	<i>Material und Methoden</i>	23
3.1	Patientenkohorte	23
3.1.1	Zielparameter	23
3.1.2	Datenerhebung	25
3.1.3	Endpunkte	26
3.2	Statistische Methoden	27
3.2.1	Schmerzansprechen	27
3.2.2	Überlebensstratifikation	27
3.2.3	XGBoost in Python	28
4	<i>Ergebnisse</i>	31
4.1	Beschreibende Statistik	31
4.1.1	Patientenbezogene Eigenschaften	31
4.1.2	Metastasenbezogene Eigenschaften	33
4.2	Vorhersage der Complete Response und Any Response	36
4.2.1	Grafische Verteilung signifikanter Parameter in Abhängigkeit von Complete Response	37
4.2.2	Grafische Verteilung signifikanter Parameter in Abhängigkeit von Any Response	38
4.3	Vorhersage des Gesamtüberlebens	39
4.3.1	Grafische Darstellung der Überlebensstratifikation	40
4.4	XGBoost	45
5	<i>Diskussion</i>	46
5.1	Grundlegendes	46
5.2	Studien zur Prädiktion des Schmerzansprechens	46
5.3	Studien zur Prädiktion des Gesamtüberlebens	48
5.4	Vergleich mit bisherigen Studien	49
5.4.1	Schmerzansprechen	49
5.4.2	Gesamtüberleben	50

5.5	Klinische Konsequenz der ermittelten Ergebnisse	51
5.5.1	Vorhersage des Schmerzansprechens	51
5.5.2	Vorhersage des Gesamtüberlebens	51
6	Limitationen	53
7	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	54
8	Ausblick	54
9	Literaturverzeichnis	56

2 Einführung

2.1 Einteilung von Knochenmetastasen

Maligne Tumoren sind in der Lage, über Blut und Lymphgefäße in andere Organe zu streuen. Absiedelungen eines Tumors in das menschliche Skelett werden als Knochenmetastasen bezeichnet. Knochenmetastasen der Wirbelsäule werden auch als vertebrale Knochenmetastasen (VKM) bezeichnet.

Die häufigsten Primärtumoren von VKM sind Mamma-Karzinome, Lungenkarzinome, Prostatakarzinome, Lymphome, Nierenzellkarzinome, gastrointestinale Tumoren und Melanome. (von Donald L. Resnick, 2004)

Knochenmetastasen werden in osteoblastische, osteolytische und gemischt osteoblastisch osteolytische Metastasen unterteilt. Rein osteoblastische Metastasen gehen meist von Prostatakarzinomen, Osteosarkomen und Medullären Schilddrüsenkarzinomen aus. Rein osteolytische Metastasen werden vorwiegend durch Mammakarzinome, Lymphome und Urothelkarzinome gebildet.

(von Donald L. Resnick, 2004)

2.1.1 Knochenstoffwechsel

Der Knochen ist kein starres Gebilde, sondern unterliegt dem physiologischen „Remodelling“, das einen ständigen Auf- und Abbau beschreibt. Osteoblasten, die sich aus mesenchymalen Stammzellen ableiten, bilden, unter dem Einfluss von aktivierenden Signalstoffen, die organische Matrix des Knochens. Der menschliche Knochen besteht zu etwa 65% aus anorganischen Hydroxylapatitkristallen und zu etwa 35% aus organischen Bestandteilen (Keck A-V, 2003). Gegenspieler der Osteoblasten sind die Osteoklasten. Es handelt sich um hämatopoetische Zellen, die mittels proteolytisch wirksamer Enzyme Knochenmatrix abbauen können. Normalerweise befindet sich der der Hormon- und Zytokin gesteuerte Knochen Aufbau und Abbau im Gleichgewicht. Tumore können ein Ungleichgewicht im Knochenstoffwechsel herbeiführen. Osteoblastische Metastasen sind die Folge einer Überaktivierung von Osteoblasten. Eine erhöhte Aktivität von Osteoklasten hingegen führt zu osteolytischen Metastasen.

Entstehung osteolytischer und osteoblastischer Metastasen

„Die Tumorzellen selbst sind mit wenigen Ausnahmen nicht in der Lage, Knochen zu zerstören oder neu zu bilden.“ (AWMF, 2002)

2.1.2 Osteolytische Metastasen

Diese führen zu einer pathologisch gesteigerten Resorption von Knochengewebe. Es kommt zu einer Auflockerung der Knochenmatrix und mechanischer Instabilität des Knochens. Ursächlich dafür sind die von den Tumorzellen produzierten Faktoren, die zu einer gesteigerten Aktivierung von Osteoklasten führen (Juan Juan YIN, 2005). Zu den Faktoren zählen das parathormone-related protein (pthrp) und die Interleukine TNF- β , IL-6 (Keck A-V, 2003). Beide Faktoren kommen auch im Rahmen des physiologischen Remodellings vor. Sie führen indirekt zur Knochendestruktion, indem sie Stromazellen und Osteoblasten zur Expression von RANKL veranlassen. Dies führt zur Ausdifferenzierung von Osteoklasten und zur vermehrten Knochenresorption. (Keck A-V, 2003).

2.1.3 Osteoblastische Metastasen

Diese verdichten das Knochengewebe und führen durch die veränderte Knochenmatrix zu mechanischer Instabilität. Sie entstehen, wenn Tumorzellen Osteoblasten übermäßig aktivieren (Juan Juan YIN, 2005). Eine wichtige Rolle dabei spielt Endothelin-1 (ET1), das etwa vom Prostatakarzinom und Mammakarzinom vermehrt sezerniert wird (JOEL B. NELSON, 1999; Joel B. Nelson, 1996; Gaelle Le Brun, 1999; Juan Juan YIN, 2005). ET1 ist ein Peptidhormon, welches die Proliferation von Osteoblasten stimuliert (You Takuwa, 1990).

2.2 Therapie spinaler Knochenmetastasen

„Mit dem Auftreten von Knochenmetastasen ist der Nachweis erbracht, dass sich die Tumorerkrankung im Generalisationsstadium befindet. Das Ziel der Behandlung kann somit nur ein palliatives sein“ (AWMF, 2002)

Prinzipiell wird die Behandlung von einem interdisziplinären Team geplant und durchgeführt. (AWMF, 2002)

Die wichtigsten Ziele sind Schmerzreduktion, Funktionserhalt im Sinne der Prävention von Frakturen und Myelonkompression, Funktionswiederherstellung bei

eingetretenen Frakturen oder Myelonkompression und Prävention eines lokalen Metastasenrezidivs. (AWMF, 2002)

Zur Behandlung spinaler Knochenmetastasen stehen die operative Therapie, die medikamentöse Therapie und die Strahlentherapie zur Verfügung.

2.2.1 Operative Therapie

Bei Knochenmetastasen, welche die Wirbelsäulenstabilität beeinträchtigen, kann nach individueller Abwägung die operative Therapie indiziert sein.

Die primären Ziele der operativen Therapie sind die Schmerzreduktion und die Reduktion der neurologischen Symptomatik (Bartels RH, 2008).

Eine **Schmerzreduktion** kann mittels Stabilisierung und Rekonstruktion der Wirbelsäule erreicht werden. (Bartels RH, 2008) Dem Chirurgen stehen dabei mehrere Methoden zur Verfügung. Bei der ventralen und dorsalen Stabilisierung werden Wirbelkörper mithilfe eines Fixateurs intern (Schrauben-Stab-System) verbunden.

Neurologische Symptome können mittels operativer Dekompression gemindert werden. Als Standardmethode für die Therapie der thorakalen und lumbalen Metastasen kann die dorsale Dekompression betrachtet werden. Dabei wird ein Teil des Tumors abgetragen und Randstrukturen in der Nähe des Spinalkanals reseziert, um dem Myelon mehr Platz zur Verfügung zu stellen. Als Randstrukturen können die Laminae vertebrae (Laminektomie) oder einer der beiden Gelenkfortsätze des Facettengelenks (Hemifacettektomie) abgetragen werden. (Karl-Stefan Delank, 2011)

Zur Therapie von cervikalen Metastasen gilt die ventrale Dekompression mit Wirbelkörperentfernung, Wirbelkörperersatz und Plattenosteosynthese als Standardmethode. (Karl-Stefan Delank, 2011).

Im Anschluss an die Dekompression erfolgt eine operative Stabilisierung (ventrale und dorsale Stabilisierung), um die Mobilisation des Patienten zu ermöglichen. (Karl-Stefan Delank, 2011)

2.2.2 Minimal invasive Verfahren

Ein weiteres Verfahren ist die minimal invasive Kyphoplastie. Voraussetzung dafür ist, dass der Tumor keine anliegenden Rückenmarksanteile komprimiert und das Therapieziel in der Schmerzreduktion durch Stabilisierung besteht. (Karl-Stefan Delank, 2011). Das Verfahren kann auf zwei unterschiedliche Arten erfolgen.

Bei der Ballonkyphoplastie wird der Wirbelkörper bipedikulär durch zwei Kanülen punktiert. (R. Pflugmacher, 2012) Durch die Kanülen wird ein Kunststoffballon in das Wirbelkörperinnere eingebracht. In den Ballon wird Kontrastmittel injiziert und dadurch der Wirbelkörper teilweise wieder aufgerichtet. In die entstandene Höhle wird im Anschluss Zement eingebracht und der Wirbelkörper in der neuen Form fixiert (R. Pflugmacher, 2012). Die Implantation eines Cages zusätzlich zum Zement als künstlicher Platzhalter kann erfolgen, um den notwendigen Abstand zweier Wirbelkörper zu gewährleisten. (Bartels RH, 2008)

Bei der Radiofrequenzkyphoplastie erfolgt der Zugang unipedikulär durch eine Kanüle. Durch die Kanüle werden flexible Nadeln eingeführt, mit denen kleine Bahnen (=Postament) im Wirbelkörperinneren geschaffen werden. Der Knochenzement wird vor dem Einbringen durch die Radiofrequenz eines Aktivierungselements zu einer gummiartigen Masse geformt. Diese Masse wird dann in die angelegten Zementbahnen injiziert, um den Wirbelkörper aufzurichten. (R. Pflugmacher, 2012)

Die Radiofrequenzkyphoplastie unterscheidet sich von der Ballonkyphoplastie dadurch, dass keine intakte Spongiosa durch den Ballon verdrängt und damit zerstört wird. Bei der Schmerzlinderung zeigt sich die Radiofrequenzkyphoplastie überlegen (R. Pflugmacher, 2012) *„Sechs Monate nach RFK gaben 84% der nachuntersuchten Patienten einen Rückgang der Schmerzintensität um mehr als 50 mm auf der VAS-Skala an, während 6 Monate nach der BKP nur 58% diesen Wert erreichten ($p < 0,0001$)“* (R. Pflugmacher, 2012)

2.2.3 Medikamentöse Therapie

2.2.3.1 Allgemeine Systemtherapie

Patienten mit spinalen Knochenmetastasen können medikamentös mittels systemischer Chemotherapie, endokriner Therapie, Immuntherapie und zielgerichteter Therapie behandelt werden. Therapieschema und Therapieerfolg orientieren sich an dem Primärtumor der Knochenmetastase.

2.2.3.2 Systemische Chemotherapie

Zur **systemischen Chemotherapie** gehören alle Zytostatika, die unspezifisch menschliche Körperzellen angreifen. Zytostatika schaden insbesondere jenen Zellen, die sich in der Teilungsphase (Metaphase) befinden. Entscheidend dafür, dass eine vermehrte Wirkung auf entartete Zellen ausgeübt werden kann, ist daher die Teilungsrate der Tumorzellen. Je schneller sich Zellen teilen, desto häufiger befinden sich diese in der Metaphase.

Zytostatika werden in mehrere große Untergruppen unterteilt. Dazu gehören Alkylantien, Topoisomerase-Hemmer, Mitosehemmer, Antimetabolite und Antibiotika (Hiddemann, 2004). Der Name entspricht dem jeweiligen Wirkmechanismus der dazugehörigen Substanzen. Es lässt sich nicht vermeiden, dass Zytostatika auch gesunde Körperzellen schädigen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schäden an Magen- und Darmschleimhaut, am blutbildenden Gewebe, an der Haut, an Fortpflanzungszellen und am zentralen Nervensystem.

2.2.3.3 Endokrine Therapie

Eine **endokrine Therapie** ist bei hormonsensitiven Tumoren, beispielsweise dem Mammakarzinom oder Prostatakarzinom möglich. Beim Mammakarzinom kommen z.B. der selektive Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen oder der Aromatasehemmer Anastrozol zum Einsatz (Uwe Fischer, 2014). Das Prostatakarzinom lässt sich mit GnRH-Analoga, wie z.B. Buserelin oder GnRH-Blocker, wie z.B. Abarelix, therapieren. Zusätzlich ist die Gabe von Androgenrezeptorantagonisten, wie z.B. Enzalutamid, oder Androgensynthesehemmer, wie z.B. Abirateron, möglich (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

2.2.3.4 Checkpoint-Inhibitor Immuntherapie

Checkpoint-Inhibitoren nehmen Einfluss auf die T-Zell Immunreaktion. Sie sind in der Lage, eine tumorbedingte Deaktivierung der T-Zellen (gesteuert durch CTLA-4, PD-L1 und PD-1) zu verhindern, sodass eine Immunreaktion erfolgen kann und

Tumorzellen zerstört werden können. Beispielpräparate sind Ipilimumab (CTLA-4-Inhibitor), Nivolumab und Pembrolizumab (PD-1-Inhibitoren) sowie Atezolizumab (PD-L1-Inhibitoren). (Füreder, 2017 und Liping Zhu, 2021)

2.2.3.5 Zielgerichtete Therapie

Die zielgerichtete Therapie richtet sich gegen spezifische Strukturen einer Tumorzelle.

Tyrosinkinasehemmer richten sich gegen bestimmte Enzyme (Tyrosinkinasen) und hemmen somit substantielle intrazelluläre Signalkaskaden. Sie werden in verschiedene Untergruppen unterteilt und können beispielsweise beim Mammakarzinom (Rugo, 2004), Lungenkarzinom oder Nierenzellkarzinom (Jae Yoon Jeon, 2017) zum Einsatz kommen. Tyrosinkinaseinhibitoren sind erst seit 2001 im Rahmen der zielgerichteten Therapie im Einsatz. Der erste Wirkstoff dieser Gruppe war Imatinib (Jae Yoon Jeon, 2017).

Monoklonale Antikörper richten sich gegen spezifische Wachstumsfaktoren oder deren Rezeptoren. Beim Mammakarzinom kommen Substanzen wie z.B. Trastuzumab (gegen Her2/neu) oder Bevacizumab (gegen VEGF) zum Einsatz (Deutsche Krebsgesellschaft, 2020).

mTor-Inhibitoren: Diese hemmen spezifisch eine Serin/Threonin-Kinase, die die Zellproliferation steuert. Beispielsubstanzen sind Everolimus oder Sirolimus. (Jungmayr, 2009).

PARP-Inhibitoren: Sie verhindern die Reparatur von DNA-Schäden im Rahmen der Chemotherapie und können daher zur Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie verwendet werden (FDA, 2017). Eine Beispielsubstanz ist Olaparib.

2.2.3.6 Myelonspezifische Therapien

Glucocorticosteroide verfügen über eine antiödematöse und schmerzlindernde Wirkung. Bei Spinalwurzelkompression kann daher eine begleitende Therapie mit Dexamethason das Gangbild verbessern (Per Soelberg Sorensen, 1994).

2.2.3.7 Knochenspezifische Therapien

Bisphosphonate verhindern die Osteoklasten vermittelte Knochenresorption (J.J. Body, 2002) und verbessern somit bei spinalen Knochenmetastasen die Stabilität befallener Wirbel. Auf molekularer Ebene greifen Amino-Bisphosphonate wie z.B. Zoledronat in den Mevalonat-Stoffwechsel ein. Nichtamino-Bisphosphonate wie z.B. Clodronat hemmen die ATPase und führen zur Anhäufung toxischer Metaboliten in

den Osteoklasten (Stenzl, 2014). Bisphosphonate werden auch zur koanalgetischen Therapie bei Knochenmetastasen und gegen tumorinduzierte Hyperkalzämie eingesetzt (Herold, 2012). Sogar direkt antitumoröse Effekte wie die Apoptoseinduktion können Bisphosphonaten zugeschrieben werden (H. L. Neville-Webbe, 2002).

Denusomab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Ausdifferenzierung von Osteoklasten und dadurch die Knochenresorption hemmt. Auf molekularem Wege bindet Denusomab „an das Protein RANKL (*Receptor Activator of NF- κ B Ligand*)“ (APM, 2012), wodurch dieses nicht mehr an seinen Rezeptor RANK binden kann. Dadurch kann es das Osteoklastenwachstum nicht mehr anstoßen. Denusomab wird auch als RANKL-Inhibitor bezeichnet (Stenzl, 2014). In einer Studie zeigte sich, dass Denusomab bei Knochenmetastasen eines Prostatakarzinoms bezüglich des Auftretens von skelletalen Komplikationen, wie pathologischen Frakturen oder der spinalen Enge, gegenüber dem Bisphosphonat Zolendronat überlegen ist (RR=0,84) (K. Fizazi, 2011).

2.2.4 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist heutzutage neben der operativen und der medikamentösen Therapie eine der zentralen Säulen der Onkologie. Ihre Ursprünge liegen über 100 Jahre zurück. Mit der Entdeckung der Röntgenstrahlung durch Wilhelm Conrad Röntgen begann ihre Erfolgsgeschichte.

2.2.4.1 Geschichte der Strahlentherapie

1895 entdeckte Wilhelm Conrad Röntgen die Röntgenstrahlung. (E. Scherer, 1996)

1896 erfolgte die erste strahlentherapeutische Anwendung mit Röntgenröhren durch Leopold Freund in Wien. Behandelt wurde ein Naevus pigmentosus pilosus und als Folge Enthaarung und Ulzeration beobachtet (E. Scherer, 1996).

1898 erfolgte die Entdeckung von Radium durch Marie und Pierre Curie. (E. Scherer, 1996). Radium als strahlende Quelle bedurfte keiner externen Energiezufuhr.

1903 wurde die erste erfolgreiche Brachytherapie mit Radium in St. Petersburg durchgeführt. (Basel, 2020)

Ab 1909 fand die strahlentherapeutische Behandlung mit Röntgenröhren von Mamma-Karzinomen überall in den Frauenkliniken Eingang. (E. Scherer, 1996)

1930 wurde das Konzept der Fraktionierung durch H. Coutard eingeführt. (Basel, 2020).

Bis 1960 wurden Röntgenröhren weitgehend durch Strahlentherapiegeräte mit künstlichen Radionukliden als Strahlenquelle ersetzt (Wikipedia, 2020). Dabei kamen vor allem Cobalt-60 oder Cäsium-137 zum Einsatz (E. Scherer, 1996).

1960 wurde das Afterloading Verfahren durch U.K. Henschke entwickelt. (Basel, 2020)

Ab 1970 standen der Strahlentherapie Linearbeschleuniger zur Verfügung und ersetzten aufgrund der besseren Steuerbarkeit und geringerer Strahlenschutzprobleme weitgehend die Therapie mit Radionukliden. (Wikipedia, 2020)

In den 2000er Jahren wurde die IMRT in der klinischen Routine für komplexe Bestrahlungsvolumina eingeführt. (Basel, 2020)

2.2.4.2 Physikalische Grundlagen der Strahlentherapie

Prinzip der Strahlentherapie ist die Zerstörung sich teilender Zellen mittels ionisierender Strahlung.

Strahlenarten (M. Wannemacher, 2013)

In der Strahlentherapie kommt meist Photonenstrahlung und seltener Partikelstrahlung zum Einsatz. (M. Wannemacher, 2013)

- **Photonenstrahlung** wird als Röntgenstrahlung in Röntgenröhren oder Linearbeschleunigern erzeugt. Als Gamma-Strahlung entsteht sie durch Kernzerfälle von Radionukliden.
- **Partikelstrahlung** besteht aus Elektronen, Protonen, Neutronen oder Ionen. Diese werden in aufwändigen Beschleunigeranlagen (Zyklotron, Synchrotron) erzeugt und stehen daher dem routinemäßigen Einsatz in der Breite noch nicht zur Verfügung.

Radiobiologische Wirkung

Strahlung erzeugt seine Schäden über direkte und indirekte Strahlenwirkungen. Die direkte Strahlenwirkung ist der unmittelbare DNA-Schaden durch Strahlungsquanten. Wichtiger sind allerdings indirekte Strahlenwirkungen. Dabei trifft Strahlung auf Gewebswasser und erzeugt freie Hydroxyradikale (Radiolyse). Die Radikale reagieren mit Bestandteilen der Zelle. Entscheidend ist die Reaktion mit der DNA, weil dadurch Einzel- und Doppelstrangbrüche entstehen (Krieger,

2017). Größtenteils können DNA-Schäden repariert werden. Bei fehlender oder falscher DNA-Reparatur (v.a. bei Doppelstrangbrüchen) kommt es allerdings zum Zelltod, Störungen der Zellfunktionen, Störungen der Wachstumskontrolle und Karzinogenese. (M. Wannemacher, 2013)

Strahlenphysik - Einheiten

- **Energiedosis** in [Gray=J/kg]: Sie gibt an, wieviel Energie pro Kilogramm Masse abgegeben wird (BIPM Resolution 9, 1975). Die Einheit ist daher entscheidend für die radiobiologische Wirkung.
- **Äquivalenzdosis** (Sievert=J/kg): Sie ergibt sich durch die Multiplikation der Energiedosis mit dem Faktor Q. Q ist abhängig von der jeweiligen Strahlung und beträgt 1 für Photonen, Elektronen und Protonen. In der Strahlentherapie hat die Einheit Sievert einen geringeren Stellenwert, da hier meist Photonen, Elektronen oder Protonen verwendet werden. Die Äquivalenzdosis wird regulär im Strahlenschutz verwendet (M. Wannemacher, 2013).
- **Radioaktivität:** in [Bequerel [1/s]: Sie ist substanzabhängig und gibt an, wieviele Atomkerne pro Sekunde zerfallen (BIPM Resolution 8, 1975).

2.2.4.3 Bestrahlungstechniken

Teletherapie

Die Bestrahlung erfolgt perkutan durch eine außerhalb des Körpers gelegene Strahlenquelle. Teletherapie ist die am häufigsten praktizierte Form der Strahlentherapie (M. Wannemacher, 2013). Mittels hochenergetischer (harter) Strahlung kann sie als Tiefentherapie innerer Organe und des ZNS erfolgen. Mittels niedrig energetischer (weicher) Strahlung kann sie als Oberflächentherapie z.B. bei dermatologischen Krankheiten eingesetzt werden.

Dreidimensionale Strahlentherapie (3D konformale Bestrahlung/3D CRT)

Anwendung findet sie vor allem bei einfach geformte Tumervolumen und gutartigen Bestrahlungen. (Diakoniewerk Gelsenkirchen, 2020).

Die Technik besteht darin, dass das Strahlenfeld den Patienten aus unterschiedlichen Einstrahlrichtungen trifft. In den jeweiligen Einstrahlrichtungen wird das Strahlenfeld mittels multi leaf Kollimatoren (computergesteuerten Lammellenblenden) variiert (M. Wannemacher, 2013) und somit die Dosisverteilung an das Zielvolumen angepasst (DEGRO, 2018). Namensgebend ist die Bestrahlungsplanung durch 3D Bildgebung.

Zu dieser 3D Bildgebung gehören CT-Bilddatensätze, die häufig durch MRT, PET-CT ergänzt werden. An diesen Bilddatensätze werden prätherapeutisch Zielvolumina und Risikoorgane dreidimensional konturiert (DEGRO, 2018). Zusätzlich wird ein „Bestrahlungsplanungssystem eingesetzt, mit dem eine Berechnung von räumlichen Dosisverteilungen möglich ist.“ (DEGRO, 2018)

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)

Diese Bestrahlungstechnik ist klinischer Standard. Die IMRT ist eine Weiterentwicklung der 3D konformalen Bestrahlungstechnik. Gegenüber anderen Verfahren ist es noch besser möglich, Risikoorgane zu schonen und im Zielvolumen eine höhere Dosis zu applizieren. (M. Wannemacher, 2013) Sie ist insbesondere bei unregelmäßig begrenzten Zielvolumina in Nachbarschaft zu kritischen Strukturen indiziert. (DEGRO, 2018)

Die Technik gleicht jener der 3D konformalen Bestrahlung. Der Unterschied besteht darin, dass zusätzlich eine Fluenzmodulation (Strahlendosisvariation) stattfindet. Bei statischen IMRT-Techniken wird die Fluenzmodulation durch die Überlagerung von Teilfeldern erreicht. Dafür muss die Bestrahlung für die Einstellung der Teilfelder regelmäßig unterbrochen werden. Bei dynamischen Verfahren mittels Multisegmentblenden ist keine Unterbrechung notwendig. Das häufigste IMRT Verfahren ist die VMAT (volumetric modulated arc therapy), eine dynamische Rotationsbestrahlung. (DEGRO, 2018)

Wichtig für die Durchführung der IMRT ist eine strenge Immobilisation und Lagekontrolle des Patienten. Ansonsten besteht die Gefahr, ungewollt hohe Dosen im Risikogewebe zu applizieren. (M. Wannemacher, 2013)

- **SIB (Simultan integrierter Boost)** ist eine spezielle Form der Boost-Therapie, die bei der IMRT zum Einsatz kommt. Bei der konventionellen Boost Therapie erfolgt nach operativer Entfernung des Tumors und initialer Strahlentherapie eine erneute Strahlentherapie, die auf den Bereich des Tumorbetts begrenzt ist. Dies beugt Rezidiven vor. Auch beim SIB erfolgt eine zusätzliche Bestrahlung im Bereich des Tumorbetts. Diese wird beim SIB auf die einzelnen Bestrahlungsfractionen der initialen Strahlentherapie verteilt. Das Boostvolumen wird also bei jeder Sitzung mit einer zusätzlichen Dosis bestrahlt. In der Regel werden im GTV (Gross Tumor Volume = makroskopisch sichtbares Tumolvolumen) erhöhte Einzeldosen von 2,24

- 2,6 Gy appliziert (gegenüber konventionellen Einzeldosen von 1,8 – 2 Gy) (M. Wannemacher, 2013).

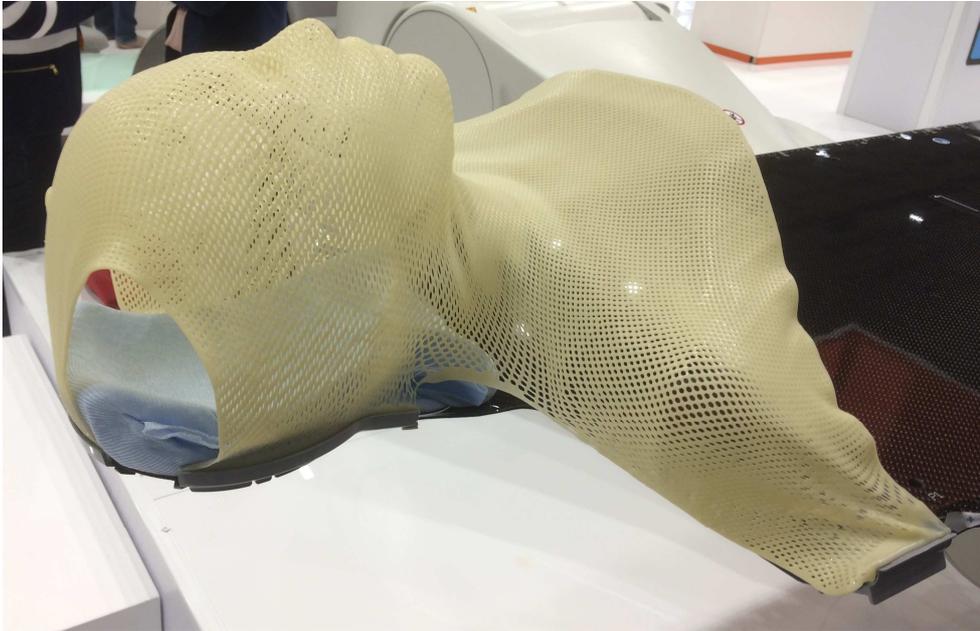


Abbildung 1: Immobilisation mittels thermoplastischer Maske – Eigenaufnahme ESTRO 38 in Mailand

Helikale Tomotherapie

Die helikale Tomotherapie ist eine neuere Entwicklung, die erstmals 2003 klinisch eingesetzt wurde (P. Kupelian, 2011).

Die Technik besteht darin, dass ein helikaler geformter Linearbeschleuniger kontinuierlich um den Patienten rotiert (ähnlich der Computertomografie) und Strahlung über ein rechteckiges Bestrahlungsfeld an den Patienten abgibt. Der Patient wird während der Bestrahlung mittels Lagerungstisch innerhalb des Strahlenfeldes bewegt (P. Kupelian, 2011). Durch die ständige Modulation der Feldbreite mittels multileaf-Kollimator (Lammellenblenden) erfolgt eine intensitätsmodulierte Bestrahlung, die eine Schonung der Risikoorgane ermöglicht (M. Wannemacher, 2013). Vor jeder Behandlung wird eine CT-Bildserie mit niedriger Dosis des Linearbeschleunigers erstellt, um die korrekte Positionierung des Tumors sicherzustellen (P. Kupelian, 2011).

Die Tomotherapie erfordert einen großen technischen Aufwand und kommt eher in Einzelfällen, v.a. bei großen Bestrahlungsvolumina, zum Einsatz. (M. Wannemacher, 2013)

Stereotaktische Strahlentherapie

Dabei handelt es sich um die Bestrahlung eines fest definierten Zielvolumens mit hoher Dosis bei exakter Positionierung des Patienten. Zur Anwendung kommt dieses Verfahren vor allem bei kleinen Tumoren mit klar abgrenzbaren Volumina (Diakoniewerk Gelsenkirchen, 2020).

Voraussetzung für die Durchführung ist die strenge Lagerungskontrolle und Immobilisation des Patienten. Für eine stereotaktische Bestrahlung im Bereich des Schädels wird mittels chirurgisch angelegten Metallrahmens oder einer individuell angefertigten Gesichtsmaske eine Fixierung des Patienten durchgeführt (M. Wannemacher, 2013). Bei anderen Lagen des Tumors kann eine Immobilisation durch die Anlage einer Bauchpresse zur Reduktion der Atembeweglichkeit und eine Bewegungseinschränkung durch die Anpassung einer Vakuummatratze an die Körperkontur gewährleistet werden (Thiele, 2003). Nach dreidimensionaler Bestrahlungsplanung wird die Bestrahlung computergesteuert durchgeführt.

Unterschieden wird zwischen der stereotaktischen Radiochirurgie und der fraktionierten stereotaktischen Bestrahlung. (Diakoniewerk Gelsenkirchen, 2020)

- **Stereotaktische Radiochirurgie:** In einer einmaligen Sitzung wird eine hohe Dosis in einem stereotaktischen Verfahren appliziert. Diese Methode entspricht einem „unblutigen Eingriff ohne Messer“, bei dem bestimmte Tumoren mit hoher Wahrscheinlichkeit abladiert werden können (Marienkrankenhaus, 2020). Durchgeführt werden kann dieses Verfahren z.B. mittels Gamma-Knife, das Cobalt-60 Radionuklide als Strahlenquelle nutzt, mittels CyberKnife, einem robotergestützten Linearbeschleuniger oder modernen Linearbeschleunigersystemen (M. Wannemacher, 2013).
- **Fraktioniert stereotaktische Bestrahlung:** Die zu applizierende Gesamtdosis wird auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt, die in mehreren Sitzungen verabreicht werden. Anwendung findet dieses Verfahren beispielsweise bei der Bestrahlungen im Bereich des Körperstammes z.B. bei Knochen-, Lungen- oder Lebermetastasen (Ulmer, 2011).

Brachytherapie:

Die Bestrahlung erfolgt durch Einbringen radioaktiver Strahlenquellen in den menschlichen Körper. Man unterscheidet Afterloading und Seed-Implantation.

- **Afterloading:** Eine starke Strahlenquelle wird für eine festgelegte Zeit ferngesteuert innerhalb eines Applikators im Zielorgan platziert und bei Beendigung der Bestrahlung wieder in den Schutzbehälter zurückgeführt. Vorteil des Afterloadings gegenüber früherer Brachytherapie ist der bessere Strahlenschutz, da das Personal nicht direkt mit der Strahlungsquelle in Kontakt kommt. (M. Wannemacher, 2013)
- **Seeds** sind schwache Strahlenquellen, die dauerhaft computergesteuert in einem Zielorgan platziert werden. Anwendung findet diese Therapie etwa bei Prostatakarzinomen.

Gammastrahlende Nuklide	Halbwertszeit	Mittlere Photonenenergie (keV)
¹⁹⁸ Au	2,7 Tage	405
¹⁰³ Pd	17,2 Tage	360
¹²⁵ Iod	59,3 Tage	28,4
¹⁹² Ir	73,8 Tage	370,7
¹⁸² Ta	114,4 Tage	558,5
⁶⁰ Co		
¹³⁷ Cs	30,0 Jahre	614,1
²²⁶ Ra	1601 Jahre	737,9

Abbildung 2: Gebräuchliche Nuklide der Brachytherapie (M. Wannemacher, 2013)

2.2.4.4 Strahlentherapie bei Knochenmetastasen

Das Therapiekonzept der Strahlentherapie bei Knochenmetastasen war bisher grundsätzlich die palliative Teletherapie (M. Wannemacher, 2013). Nach neuesten Erkenntnissen kann im Falle einer Oligometastasierung (maximal 3-5 Metastasen) auch ein kurativer Therapieansatz sinnvoll sein (P. Hoegen, 2019).

Indikationen für die Strahlentherapie bei Knochenmetastasen sind folgende Gegebenheiten: „Lokale Schmerzsymptomatik, Bewegungseinschränkung, Stabilitätsminderung (Frakturgefahr), Zustand nach operativer Stabilisierung, drohende oder bestehende neurologische Symptomatik (z. B.

Rückenmarkskompression)“ (Deutsche Krebsgesellschaft D. K., 2021) sofern eine operative Entlastung nicht möglich ist (M. Wannemacher, 2013).

Der Effekt der Strahlentherapie bei palliativen Knochenmetastasen basiert auf dem Wiederaufbau von Knochenmasse nach strahlenbedingtem Untergang der Tumormasse. Diese Knochenremineralisierung ist auch radiologisch sichtbar. Die neu entstandene Knochenmasse ermöglicht eine Restabilisierung befallener Wirbelkörper. (M. Wannemacher, 2013)

Fraktionierungskonzepte in der Strahlentherapie

Fraktionierung in der Strahlentherapie ist die Aufteilung der zu verabreichenden Gesamtdosis in Teildosen, die nacheinander verabreicht werden (H. Christiansen, 2018).

Konventionelle fraktionierte Strahlentherapie (M. Wannemacher, 2013)

Die Gesamtdosis der applizierten Dosis wird auf kleinere Einzeldosen aufgeteilt, die an unterschiedlichen Bestrahlungssitzungen verabreicht werden. Die Einzeldosis eines konventionellen fraktionierten Konzepts beträgt in der Regel 1,8 – 2 Gy (Zimmermann, 2020).

Hyperfraktionierung

Durch eine Verminderung oder Beibehaltung der Dosis pro Fraktion und eine höhere Sitzungsanzahl sind bei gleicher Gesamtbestrahlungszeit höhere Gesamtdosen möglich. Die Indikation ist bei Tumoren mit hoher Teilungsrate zu stellen. Die Einzeldosis eines hypofraktionierten Konzepts beträgt in der Regel 1,1 – 1,3 Gy (Zimmermann, 2020).

Akzelerierte Strahlentherapie (M. Wannemacher, 2013)

Die Akzelerierte Strahlentherapie (Beschleunigung) ist die Applikation von mehreren Fraktionen in kürzerer Zeit (erhöhte Fraktionsfrequenz). Bei der gleichen oder geringeren Einzeldosen wie bei konventionellen fraktionierten Konzepten, können 2-3 Fraktionen pro Tag verabreicht werden. Indiziert ist die akzelerierte Strahlentherapie bei Tumoren mit hoher Teilungsrate, um eine Tumorvermehrung in der Zeit ohne Bestrahlung zu vermeiden. Bei Patienten in sehr schlechtem Allgemeinzustand kann eine verkürzte Behandlungsdauer ebenfalls von Vorteil sein. Eine Studie konnte jedoch zeigen, dass die mittlere Remissionsdauer bei der konventionellen

fraktionierten Strahlentherapie länger anhält als bei der akzelerierten Strahlentherapie (Blitzer, 1985).

Hypofraktionierung:

Prinzip dieses Konzepts ist die Erhöhung der Dosis pro Fraktion gegenüber der konventionell fraktionierten Therapie. Wie bei der akzelerierten Strahlentherapie kann dadurch die Gesamtbehandlungsdauer reduziert werden. Dies ist insbesondere bei palliativen Patienten indiziert, um die Liegezeit im Krankenhaus gering zu halten. Die Einzeldosis eines hypofraktionierten Konzepts beträgt in der Regel über 2,5 Gy (Zimmermann, 2020).

- **Einzeitbestrahlung** (Krebsgesellschaft, 2020)

Dies bezeichnet die Applikation einer hohen Strahlendosis in einer einzigen Sitzung. Sie stellt für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand eine geringere Belastung dar. (M. Wannemacher, 2013)

Palliative Strahlentherapiekonzepte bei Knochenmetastasen:

Durchgesetzt hat sich zur schmerzlindernden Therapie unkomplizierter Knochenmetastasen (ohne Rückenmarkskompression, ohne Fraktur) eine fraktionierte Strahlentherapie mit einer Bestrahlungsserie von 5 x 4 Gy oder 10 x 3 Gy. Nach operativer Myelonkompression ist die aktuelle Empfehlung nach S3-Leitlinie 10 x 3 Gy (Krebsgesellschaft, 2020). Aufgrund der Einzeldosis über 2,5 Gy sind diese Konzepte als hypofraktioniert einzuordnen.

Ebenfalls eignet sich bei unkomplizierten Knochenmetastasen eine Einzeitbestrahlung mit 1 x 8 Gy. Das Gesamtschmerzansprechen der Einzeitbestrahlung gleicht jenem der fraktionierten Bestrahlung, allerdings werden im Verlauf häufiger Re-Bestrahlungen notwendig (Krebsgesellschaft, 2020).

2.2.4.5 Bestrahlungsplanung

Der Großteil der strahlentherapeutischen Behandlungen wird heutzutage prätherapeutisch computergestützt geplant. Zielvolumina werden dreidimensional in einem Planungs-CT definiert.

Die drei wichtigsten prätherapeutischen Zielvolumina:

- GTV (Gross tumor volume): Volumen, in dem makroskopisch sichtbares Tumervolumen auftritt.
- CTV (Clinical Target volume): Volumen, in dem eine mikroskopische Tumorausbreitung möglich ist.
- PTV (planning target volume): Volumen, das nach Zugabe eines Sicherheitssaumes zum CTV entsteht.

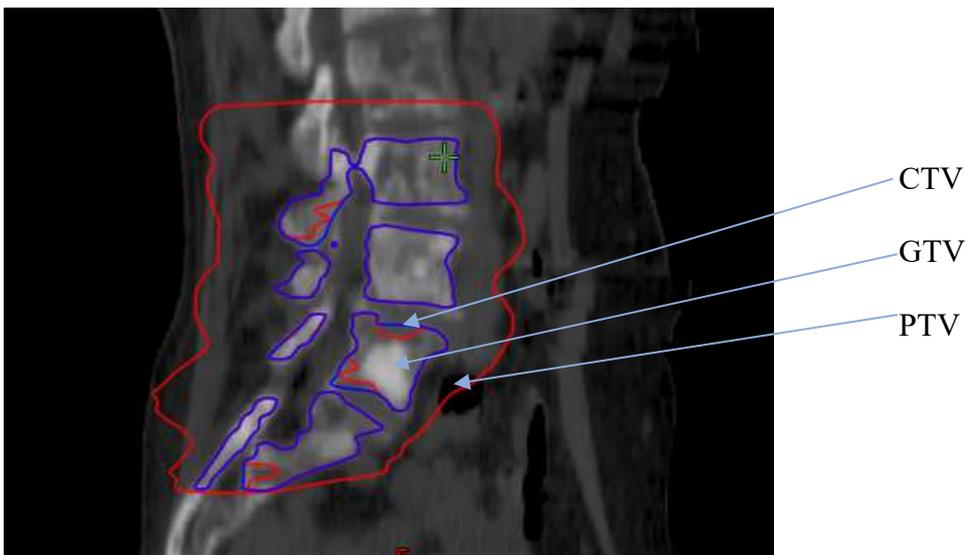


Abbildung 3: Prätherapeutisches Planungs CT mit markierten Bestrahlungsfeldern (Eigenproduktion)

Physikalische Bestrahlungsplanung

In der physikalischen Bestrahlungsplanung im Rahmen der modernen IMRT Bestrahlung wird die Verschreibungsdosis auf den Median der Dosisverteilung normiert (ICRU-83-Konzept). Des weiteren wird eine homogene Dosisabdeckung angestrebt, sodass mindestens 95 % des PTVs 98 % der Verschreibungsdosis erhalten und die höchsten 2 % der Dosis im PTV nicht über 107% der Verschreibungsdosis entsprechen. Die Lage des Zielvolumens, der Risikoorgane und der zu schützenden Gewebe entscheidet über die Strahlenenergien und Bestrahlungstechniken. (M. Wannemacher, 2013)

2.3 Maschinelles Lernen – Grundlagen

Maschinelles Lernen ist ein Teilgebiet der Informatik und Statistik, dass sich damit beschäftigt, wie Computer aus Daten lernen und mithilfe von Rechenalgorithmen Zusammenhänge erzeugen. (RC, 2015)

„Maschinelles Lernen kann auch als Lösen einer praktischen Aufgabe definiert werden, in dem man 1) eine Datenmenge sammelt und 2) anhand dieser Daten mithilfe von Algorithmen ein statistisches Modell entwickelt. Das statistische Modell kann dann zur Lösung der praktischen Aufgabe eingesetzt werden“. (Burkov, 2019)

2.3.1 Überwachtes Lernen

Überwachtes Lernen besteht darin, dass ein Algorithmus Gesetzmäßigkeiten anhand von Trainingsdaten findet, um festgelegte Zielwerte korrekt vorherzusagen. Am häufigsten findet überwachtes Lernen Anwendung bei Klassifizierungs-, Regressions- und Rangordnungsaufgaben. (Mehryar, 2012)

- Eine Klassifizierungsaufgabe ist zum Beispiel die Zuordnung von Zeitungsartikeln zu den Kategorien Politik, Wirtschaft, Sport oder Wetter. In der Medizin ist es die automatische Interpretation eines EKGs oder die automatische Detektion von Veränderungen in einem Röntgen-Thorax. (Burkov, 2019)
- Eine Regressionsaufgabe ist die Vorhersage von kontinuierlichen Variablen z.B. von Aktienwerten oder anderen ökonomischen Variablen. (Mehryar, 2012)
- Eine Rangordnungsaufgabe besteht darin, Daten nach bestimmten Prioritäten zu ordnen.

Beispiel – Praktische Anwendung von überwachtem Lernen

Eine Person hat die Merkmale Gewicht (in kg), Größe (in cm), Alter (in Jahren). Als Zielwert wird Krankheit (ja/nein) festgelegt.

Mittels eines überwachten Lernalgorithmus wird innerhalb eines Trainingsdatensatzes mit mehreren Personen aus Angaben zu Gewicht, Größe, Alter und Krankheit nach Gesetzmäßigkeiten gesucht. Der Algorithmus lernt, bei einer Person mit bekanntem Gewicht, Größe und Alter die Wahrscheinlichkeit für den Zielwert Krankheit (ja/nein) vorherzusagen.

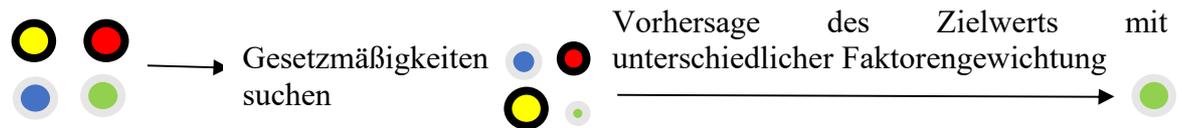


Abbildung 4: Schema für Überwachtes Lernen (Eigenproduktion)

2.3.2 Unüberwachtes Lernen

Unüberwachtes Lernen besteht darin, dass ein Algorithmus Gesetzmäßigkeiten anhand von Trainingsdaten findet, ohne dass ein Zielwert festgelegt wird.

Beispiele für unüberwachtes Lernen sind Clustering und Reduktion der Dimensionalität. (Ghahramani, 2004)

- Clustering besteht darin, dass eine ungeordnete Menge an Daten mithilfe von Musterfindung auf mehrere Partitionen aufgeteilt wird. Es wird häufig für sehr große Datensätze angewendet. Ein Beispiel ist die Identifikation von „Gemeinschaften“ innerhalb von sozialen Netzwerken. (Mehryar, 2012)
- Reduktion der Dimensionalität bedeutet, dass ein Ausgangsdatensatz in eine Darstellung mit weniger Dimensionen umgewandelt wird, ohne die wesentlichen Informationen zu verlieren. Ein gängiges Beispiel dafür ist die Vorverarbeitung digitaler Bilder bei der Mustererkennung (Mehryar, 2012) oder die Kompression eines Datensatzes zur Einsparung von Speicherplatz.

2.3.3 Methoden des Maschinellen Lernens

Es gibt verschiedene Formen des Maschinellen Lernens. Die in dieser Arbeit verwendete Form ist das Boosting. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen Boosting und Bagging. Beides sind Formen des Maschinellen Lernens, die zum Ziel haben, mehrere meist schwache Prädiktoren zu einem starken Prädiktor zu verschmelzen. Ein Prädiktor sagt voraus, in welche Klasse ein Objekt eingeteilt wird.

Bagging bezeichnet das parallele Trainieren von Modellen. Dabei wird jeder Prädiktor unabhängig von den anderen Prädiktoren aufgebaut (Xristica, 2016).

Boosting bezeichnet das sequentielle Trainieren eines Modells. Im Laufe des Trainierens werden anhand von Ausgangsdaten nacheinander zahlreiche Prädiktoren entwickelt. Der jeweils vorangehende Prädiktor wird für das Trainieren des nächsten Modells berücksichtigt (Xristica, 2016). Entscheidend für die Ausführung des Algorithmus ist die hohe Gewichtung von falschen Vorhersagen und hohen Fehlerraten, damit das Modell von vergangenen Fehlern lernt (Glander, 2018). Als Endergebnis erzeugt der Algorithmus einen starken Prädiktor mit höherer Vorhersagekraft.

Bagging und Boosting haben jeweils Vor- und Nachteile. Boosting kann ein Modell mit geringerer Fehlerrate als Bagging erzeugen. Im Gegenzug kann Bagging eine Überanpassung eines Modells verhindern (Xristica, 2016).

Beispiel – Praktische Anwendung von Boosting

Eine Person hat die Merkmale (Prädiktoren) Gewicht (in kg), Größe (in cm), Alter (in Jahren). Beim Allgemeinzustand wird zwischen den beiden Klassen gesund und krank unterschieden. Jedes Merkmal an sich ist ein unterschiedlich starker Prädiktor für die Einteilung des Allgemeinzustands.

Mittels eines überwachten Lernalgorithmus wird nach einem starken Prädiktor gesucht. Aus der Kombination der Prädiktoren Gewicht, Größe, Alter wird in jedem Trainingsschritt ein jeweils stärkerer Prädiktor gebildet. Der Algorithmus lernt, den Allgemeinzustand fehlerfreier vorherzusagen, als es mithilfe eines einzigen Prädiktors möglich wäre.

2.3.4 Gradient Boosting (Gradientenverstärkung)

Gradientenverstärkung ist eine maschinelle Lerntechnik des überwachten Lernens und eignet sich als Technik für Regressions- und Klassifikationsaufgaben. (Natekin A., 2013)

Spezifisch für Gradientenverstärkung ist ein komplexer mathematischer Algorithmus, mit dessen Hilfe ein Prädiktor erzeugt wird. Wesentlich für diesen Algorithmus sind „Entscheidungsbäume“ und die sogenannte „Verlustfunktion“. (Natekin. A., 2013)

Namensgebend ist der im Laufe des Verfahrens gebildete Gradient. Er bezeichnet die mathematische Ableitung (also die Steilheit) der Verlustfunktion. Der Gradient wird genutzt, um die Verlustfunktion zu minimieren (Gradient Descent). (Glander, 2018)

Durchführung des Gradient Descent

Wie bereits beschrieben, basiert Boosting auf dem sequentiellen Trainieren eines Modells. Beim Gradient Boosting wird in jeder Trainingsrunde ein schwacher Prädiktor aufgebaut und seine Vorhersagekraft anhand des korrekten Ergebnisses, das wir erwarten, beurteilt. Die Differenz zwischen dem vorhergesagten Wert und dem korrekten Wert ist die Fehlerrate unseres Modells. Diese Fehlerrate wird nun in die Verlustfunktion einbezogen. Der Gradient ist Steilheit der Verlustfunktion und kann verwendet werden, um die Richtung zu finden, in welche die im Modell-Parameter geändert werden müssen, um die Fehlerrate in der nächsten Runde des Trainierens maximal zu reduzieren (Gradient Descent). (Glander, 2018).

XGBoost (Extreme Gradient Boost)

XGBoost ist eine bestimmte Ausführung des Gradient Boost, die auf spezifischen mathematischen Algorithmen basiert. XGBoost hat gegenüber Gradient Boost einige Vorteile. Der Algorithmus arbeitet effizienter und schneller, da das Trainieren von Modellen parallel stattfindet und ermöglicht die Entwicklung eines genaueren Vorhersagemodells (Glander, 2018).

Zur Beurteilung der Leistung des Modells eignen sich Treffsicherheit (Accuracy), Genauigkeit (Precision) und der F-Score (siehe Material and Methods).

Verwendung in dieser Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist die Ermittlung eines oder mehrerer starker Prädiktoren zur Vorhersage des Therapieansprechens einer palliativen Strahlentherapie von spinalen Knochenmetastasen. XGBoost wird zur Berechnung starker Prädiktoren des Schmerzansprechens eingesetzt. Der Trainingsdatensatz enthält Angaben zu Alter (in Jahren), KI (in Prozent), Dosis (in Gray) etc. der Patienten. Zielwert ist das Schmerzansprechen (complete response - ja/nein). Der Algorithmus entwickelt aus dem Trainingsdatensatz ein Modell, um die Wahrscheinlichkeit für das Schmerzansprechen eines noch nicht bestrahlten Patienten vorherzusagen.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkohorte

Eine Datenbankabfrage von Patienten mit Knochenmetastasen, die in den Jahren 2012 - 2017 an der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar bestrahlt wurden, diente als Ausgangsdatensatz. Diese Tabelle wurde entsprechend der anschließend festgelegten Ein- bzw. Ausschlusskriterien abgeändert und eine retrospektive Patientenkohorte von N=190 Patienten generiert.

- **Einschlusskriterien:** Patienten mit Knochenmetastasen der Wirbelsäule aller soliden Tumore, die in den Jahren 2012 - 2017 an der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar eine palliative Strahlentherapie erhielten.
- **Ausschlusskriterien:** Voroperationen/Eingriffe im Zielbereich (Stabilisierungen, Kyphoplastien, Vertebroplastien etc.), Lokalisation der Metastasen außerhalb der Wirbelsäule, Therapieabbrüche, nicht solide Tumoren (z.B. hämatologische Erkrankungsmanifestationen).

3.1.1 Zielparameter

Im Anschluss wurden die für die Studie relevanten Zielparameter definiert. Folgende wurden festgelegt.

Zielparameter	Unterklassen
Alter	fortlaufend
Geschlecht	Männlich/Weiblich
KI (Karnofsky Performance Index)	0, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%
Gleason Score	2-10
UICC Grading	G1, G2, G3, G4
Tumortyp	Prostata oder Mamma-Ca...1, NSCLC...2, Andere...3)

Tumorhistologie	(Adenokarzinom...1, Plattenepithelkarzinom...2, Andere...3)
RTX-Bereich	HWS, BWS, LWS, Os Sacrum
RTX-Gesamtdosis	[Gray]
RTX-Einzeldosis	[Gray]
Vorbestrahlung	Ja/Nein
Stereotaxie	Ja/Nein
Parallele Therapie	(CTX, Hormontherapie, Targeted)
Weichteilanteil	Ja/Nein
Metastasentyp	(blastisch, lytisch)
Tod	Ja/Nein
Todesdatum	Datum
Schmerzempfinden	(nach Visueller Analogskala [VAS 1-10] 0=kein Schmerz, 10=stärkster Schmerz – vor und nach RTX)
Analgetikaeinnahme	(Stufe nach WHO-Stufenschema – jeweils vor und nach RTX)
Steroideinnahme	(Ja/Nein für orale oder i.v. Einnahme– bevor oder während RTX)
MRT innerhalb der letzten 3 Monaten	Ja/Nein
PET innerhalb der letzten 3 Monate	Ja/Nein
Rückenmarkskompression durch die Metastase	Ja/Nein
Neurologische Ausfälle	Ja/Nein
SINS (Spinal Neoplastic Instability Score)	1-18

Der SINS (Spinal Instability Neoplastic Score) wurde anhand von Radiotherapie Planungs-CTs erhoben. Dabei wurde für folgende Kriterien (siehe Abb. 7) eine Punktezahl vergeben, deren Summe den SINS ergibt.

SINS component	Score
Location	
Junctional (occiput-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
Mobile spine (C3-C6, L2-L4)	2
Semi-rigid (T3-T10)	1
Rigid (S2-S5)	0
Pain^b	
Yes	3
No (occasional pain but not mechanical)	1
Pain free lesion	0
Bone lesion	
Lytic	2
Mixed (lytic/blastic)	1
Blastic	0
Radiographic spinal alignment	
Subluxation/translation present	4
De novo deformity (kyphosis/scoliosis)	2
Normal alignment	0
Vertebral body collapse	
<50% collapse	3
>50% collapse	2
No collapse with >50% body involved	1
None of the above	0
Posterolateral involvement of the spinal elements^c	
Bilateral	3
Unilateral	1
None of the above	0
0-6 points: stable; 7-12 points: impending unstable; 13-18 points: unstable. In patients with a score of 7 or higher, consultation of a spine surgeon is recommended.	
^a Data adapted from Fisher et al. [16].	
^b Pain improvement with recumbency and/or pain with movement/loading of spine.	
^c Facet, pedicle, or costovertebral joint fracture or replacement with tumor.	
Abbreviation: SINS, Spinal Instability Neoplastic Score.	

Abbildung 5: SINS - Spinal Instability Neoplastic Score (Van der Velden JM, 2017)

3.1.2 Datenerhebung

Für die Datenerhebung erfolgte auf Grundlage der analogen und digitalen Patientenakten aus Archiven des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Für jeden metastatisch betroffenen Wirbel eines Patienten wurde ein eigener Datensatz gebildet, für den es jeweils sämtliche festgelegte Zielparameter zu erheben galt. Alle ermittelbaren Angaben wurden in eine Excel Tabelle eingetragen.

Nach der Datenerhebung erfolgte eine Ergänzung der Ausschlusskriterien. Patienten mit nicht ermittelbarem Schmerzansprechen oder nicht ermittelbaren Sterbedaten wurden für die statistische Auswertung nicht berücksichtigt.

3.1.3 Endpunkte

Das Schmerzansprechen wurde nach internationalen Leitlinien (Chow E, 2012) bestimmt (Complete response, Partial response, Pain progression, Indeterminate response). Dafür wurde auf die Angaben zum Schmerzempfinden nach VAS vor und nach RTX, sowie auf die Angaben zur Einnahme von Analgetika zurückgegriffen (siehe Abb. 8).

Term	Definition
Complete response	A pain score of 0 at treated site with no concomitant increase in analgesic intake (stable or reducing analgesics in daily oral morphine equivalent [OMED])
Partial response	Pain reduction of 2 or more at the treated site on a scale of 0 to 10 scale without analgesic increase, or Analgesic reduction of 25% or more from baseline without an increase in pain.
Pain progression	Increase in pain score of 2 or more above baseline at the treated site with stable OMED, or An increase of 25% or more in OMED compared with baseline with the pain score stable or 1 point above baseline
Indeterminate response*	Any response that is not captured by the complete response, partial response, or pain progression definitions

* New addition to the previous consensus response categories.

Abbildung 6: Response Categories (Chow E, 2012)

Aus den Angaben zum Schmerzansprechen wurden die beiden Endpunkte Complete Response (ja /nein) und Any Response (ja/nein) gebildet. Any Response lag vor bei Complete Response oder Partial Response und wurde verneint bei Pain Progression oder No Response. Complete Response lag vor bei einem Complete Response und wurde verneint bei Partial Response, No Response oder Pain Progression. Patienten mit einem Indeterminate Pain Response oder nicht ermittelbarem

Schmerzansprechen wurden ausgeschlossen und bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Sterbedaten (Tod [ja/nein], Todesdatum) wurden per Briefabfrage an die zuständigen Einwohnermeldeämter ermittelt. Fehlten anschließend noch Sterbedaten, wurden diese durch das Abfragen von Patientendaten im Tumorregister München ergänzt. Aus den Sterbedaten erfolgte die Bildung des Gesamtüberlebens (Überlebenszeit ab Therapiebeginn in Monaten). Patienten mit nicht ermittelbaren Sterbedaten wurden für die Auswertung des Gesamtüberlebens nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend wurden somit drei Endpunkte festgelegt: Complete Response, Any Response und Gesamtüberleben.

3.2 Statistische Methoden

3.2.1 Schmerzansprechen

Für die Ermittlung von Zusammenhängen zwischen den Zielparametern und dem Schmerzansprechen (Complete und Any Response) wurde die univariate und multivariate binäre logistische Regression in IBM SPSS Statistics 20 verwendet. Die Daten stammten dabei aus einer Tabelle für metastasenbezogene Eigenschaften.

3.2.1.1 Statistische Verteilung des Schmerzansprechens

Die Ermittlung deskriptiver statistischer Werte erfolgte in IBM-Statistics 20 mittels Kreuztabellen und Schlussrechnung und wurde in Microsoft Excel Tabellen eingetragen. Die Grafische Darstellung der Verteilung von Zielparametern erfolgte mittels Boxplots und Balkendiagrammen. Die Überprüfung der Signifikanz erfolgte je nach Skalenniveau des Parameters mittels Student's T-Tests für unabhängige Variablen, Wilcoxon-Mann-Whitney-Test oder Chi-Quadrat Test.

3.2.2 Überlebensstratifikation

Zur Ermittlung von Zusammenhängen zwischen den Zielparametern und dem Gesamtüberleben wurde die Cox-Regression verwendet. Die Daten stammten dabei aus einer Tabelle für metastasenbezogene Eigenschaften.

Die grafische Darstellung der Zielparameter in Hinblick auf das Gesamtüberleben erfolgte in IBM SPSS Statistics 20 mittels Kaplan Maier Kurven und wurde mittels Log Rank-Tests auf Signifikanz überprüft.

3.2.3 XGBoost in Python

Maschinelles Lernen wurde in dieser Arbeit eingesetzt, um durch Kombination multipler Prädiktoren eine Vorhersage zu generieren bzw. aus der Verschmelzung von schwachen Prädiktoren einen starken Prädiktor zu erzeugen. Umgesetzt wurde dies mit einem XGBoost Algorithmus in der Programmiersprache Python.

Der Algorithmus lernt anhand von Trainingsdaten. Ein Modell wird erstellt und gespeichert. Dieses Modell wird geladen und kann anhand von neuen, ungesehenen Datensätzen Vorhersagen treffen.

Validierungsmethode

Die Beurteilung der Leistung eines Modells beim Maschinenlernen erfolgt mithilfe einer Validierungsmethode (MathWorks, 2020). In dieser Arbeit wurde für die Beurteilung der Modelle des XGBoost die 10 fache Kreuzvalidierung eingesetzt.

Methode der Kreuzvalidierung

Bei der Kreuzvalidierung wird der Ausgangsdatsatz in mehrere Trainingsdatensätze und einen Testdatensatz partitioniert (MathWorks, 2020). Bei einer 10fachen Kreuzvalidierung wird der Ausgangsdatsatz in 10 Durchläufen in jeweils 9 Trainingsdatensätze und einen Testdatensatz aufgeteilt (Riepl, 2018). Die Trainingsdatensätze werden verwendet, um den XGBoost Algorithmus zu trainieren. Der Testdatensatz wird verwendet, um die Leistung des Algorithmus zu beurteilen (MathWorks, 2020). Das in dieser Arbeit verwendete Leistungsmaß ist die Treffsicherheit (Accuracy).

Statistische Beurteilung des Modells

Die statistische Auswertung mittels Maschinellern erfolgte in Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum München und Georgios Tsekas. Ein Gradient-Boosting Entscheidungsbaum (XGBoost) wurde trainiert und getestet. Die Leistung des Modells wurde in Form des F-Scores (siehe unten) bewertet.

Begriffe für die Bewertung eines Maschinellen Lernen Modells (Joshi, 2016)

Vierfeldertafel	Positives Therapieansprechen	Negatives Therapieansprechen
Positive Vorhersage	Richtig Positiv	Falsch Positiv
Negative Vorhersage	Falsch Negativ	Richtig negativ

- **Richtig Positive:** Die Anzahl der korrekt mit positiven Therapieansprechen gekennzeichneten Patienten. In unserem Beispiel sind es jene Patienten, die tatsächlich auf die Therapie ansprechen und das Modell diese auch mit positivem Therapieansprechen kennzeichnet.
- **Richtig Negative:** Die Anzahl der korrekterweise mit negativen Therapieansprechen gekennzeichneten Patienten.
- **Falsch Positive:** Die Anzahl der fälschlicherweise mit positivem Therapieansprechen gekennzeichneten Patienten. In unserem Beispiel sind es jene Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, die das Modell aber mit positivem Ansprechen kennzeichnet.
- **Falsch Negative:** Die Anzahl der fälschlicherweise mit negativem Therapieansprechen gekennzeichneten Patienten.
- **Treffsicherheit (Accuracy):** Wird berechnet als Quotient aus der Summe der Richtig Positiven und Richtig Negativen geteilt durch die Summe der Richtig Positiven, Richtig Negativen, Falsch Negativen und Falsch Positiven. Dies bedeutet, welchen Anteil die korrekt vorhergesagten Ergebnisse an den Gesamtergebnissen haben. Der perfekte Wert liegt bei 1. Dies bedeutet aber nur ein perfektes Modell, wenn die Werte für falsch positive und falsch negative Werte nahezu gleich verteilt sind. Daher werden weitere Werte benötigt, um die Leistung des Modells zu bewerten.
- **Genauigkeit (Precision):** Wird berechnet als der Quotient aus den Richtig Positiven geteilt durch die Richtig Positiven + Falsch Positiven. Wieviele der mit positiven Therapieansprechen gekennzeichneten Patienten haben wirklich auf die Therapie angesprochen? Hohe Genauigkeit bedeutet, dass es wenige

Falsch Positive Werte gibt. Entspricht dem positiven prädiktiven Wert in der Statistik.

- Sensitivität (Recall): $\text{Richtig Positive} / (\text{Richtig Positive} + \text{Falsch Negative})$. Die Frage ist, wieviele derjenigen, die wirklich auf die Therapie angesprochen haben, hat das Modell richtig gekennzeichnet. Alles über 0,5 sollte gut sein.
- Spezifität: $\text{Richtig Negative} / (\text{Falsch Positive} + \text{Richtig Negative})$. Die Frage ist, wieviel derjenigen, die nicht auf die Therapie angesprochen haben hat das Modell richtig gekennzeichnet.
- F-Score: $2 * (\text{Sensitivität} * \text{Genauigkeit}) / (\text{Sensitivität} + \text{Genauigkeit})$. Der gewichtete Mittelwert von Genauigkeit und Sensitivität. Hier werden sowohl falsch positive als auch falsch negative Ergebnisse berücksichtigt. Dieser Score eignet sich insbesondere auch dann zur Beurteilung des Modells, wenn die Werte für falsch positive und falsch negative Werte stark voneinander abweichen, im Gegensatz zur Treffsicherheit (Accuracy)

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibende Statistik

4.1.1 Patientenbezogene Eigenschaften

Von insgesamt 194 Patienten liegen Datensätze zu 512 Wirbelsäulenmetastasen vor. Nachfolgend sind die jeweiligen Kohorten des Schmerzansprechens in separaten Tabellen für patientenbezogene und metastasenbezogene Eigenschaften (Zielparametern) aufgelistet. Die Zielparameter „Karnofsky-Performance Index“ (KPS) und „Grading“ werden zur Vereinfachung dichotomisiert. Der KPS wird in die Kategorien 0-70 % und 80-100 % unterteilt, beim Grading wird zwischen low und high Grade differenziert. Die Unterkategorien der Zielparameter werden hier jeweils quantitativ und prozentuell in Abhängigkeit von Ihrer Gesamtanzahl beschrieben.

Patienten	Response		gesamt n
	any response n (n %)	no response n (n %)	
Geschlecht			73 fehlend
Männlich	53 (80,3%)	13 (19,7%)	66
Weiblich	47 (85,5%)	8 (14,5%)	55
Alter (mean +- SD)	66,1+-12,9	69,1+-9,6	
Karnofsky Performance Index			99 fehlend
0 - 70	38 (86,4%)	6 (13,6%)	44
80-100	41 (80,4%)	10 (19,6%)	51
Tumortyp			74 fehlend
Prostata-Ca oder Mamma-Ca	50 (80,6%)	12 (19,4%)	62
Bronchial-Ca oder NSCLC	16 (100%)	0 (0%)	16
Andere	33 (78,6%)	9 (21,4%)	42
Therapie parallel			94 fehlend
Keine	30 (88,2%)	4 (11,8%)	34
Chemotherapie	10 (83,3%)	2 (16,7%)	12
Hormontherapie	33 (82,5%)	7 (17,5%)	40
Targeted	12 (85,7%)	2 (14,3%)	14
Neurologische Ausfälle			92 fehlend
Ja	19 (79,2%)	5 (20,8%)	24
Nein	65 (83,3%)	13 (16,7%)	78
Opioideinnahme			87 fehlend
Ja	56 (81,2%)	13 (18,8%)	69
Nein	32 (84,2%)	6 (15,8%)	38
Steroideinnahme			101 fehlend
Ja	16 (80%)	4 (20%)	20
Nein	60 (82,2%)	13 (17,8%)	73
Grading			103 fehlend
low (Gleason-Score <= 7 oder UICC - Grading <= 2)	38 (82,6%)	8 (17,4%)	46
high (Gleason-Score > 7 oder UICC - Grading > 2)	38 (84,4%)	7 (15,6%)	45

Abbildung 7: P-AR-P: Anzahl der Patienten mit und ohne Any Response und prozentueller Anteil der Patienten in Abhängigkeit von Patienteneigenschaften (Prozentzahlen gerundet)

Diese Tabelle stellt die beiden Kohorten „Any Response – ja nein“ für patientenbezogene Eigenschaften dar. Patienten mit einem niedrigeren Alter und ohne Steroideinnahme zeigen prozentuell häufiger „Any Response“ als ihr jeweiliges Pendant.

Patienten	Response		gesamt n
	complete response n (n %)	no complete response n (n %)	
Geschlecht			73 fehlend
Männlich	24 (36,4%)	42 (63,6%)	66
Weiblich	20 (36,4)	35 (63,6%)	55
Alter (≈mean +- SD)	67,4+-14	66,2+-11,5	
Karnofsky Performance Index			99 fehlend
0 - 70	16 (36,4%)	28 (63,6%)	44
80-100	19 (37,3%)	32 (62,7%)	51
Tumortyp			74 fehlend
Prostata-Ca oder Mamma-Ca	20 (32,3%)	42 (67,6%)	62
Bronchial-Ca oder NSCLC	7 (43,8%)	9 (56,3%)	16
Andere	16(38,1%)	26 (61,9%)	42
Therapie parallel			94 fehlend
Keine	15 (44,1%)	19 (55,9%)	34
Chemotherapie	6 (50%)	6 (50%)	12
Hormontherapie	13 (32,5%)	27 (67,5%)	40
Targeted	6 (42,9%)	8 (57,1%)	14
Neurologische Ausfälle			92 fehlend
Ja	9 (37,5%)	15 (62,5%)	24
Nein	29 (37,2%)	49 (62,8%)	78
Opioideinnahme			87 fehlend
Ja	22 (31,9%)	47 (68,1%)	69
Nein	15 (39,5%)	23(60,5%)	38
Steroideinnahme			101 fehlend
Ja	5 (25%)	15 (75%)	20
Nein	26 (35,6%)	47 (64,4%)	73
Grading			103 fehlend
low (Gleason-Score <= 7 oder UICC - Grading <= 2)	15 (32,6%)	31 (67,4%)	46
high (Gleason-Score > 7 oder UICC - Grading > 2)	17 (37,8%)	28 (62,2%)	45

Abbildung 8: P-CR-P: Anzahl der Patienten mit und ohne Complete Response und prozentueller Anteil der Patienten in Abhängigkeit von Patienteneigenschaften (Prozentzahlen gerundet)

Die Tabelle stellt die Patientenkohorten „Complete Response - ja/nein“ für patientenbezogene Eigenschaften dar. Insgesamt überwiegt der Anteil an Patienten ohne „Complete Response“ gegenüber den Patienten mit „Complete Response“. Patienten mit einem höheren KPS, ohne Opiateinnahme und ohne Steroideinnahme zeigen prozentuell etwas häufiger ein komplettes Schmerzensprechen als ihr jeweiliges Pendant. Männliche und weibliche Patienten zeigen prozentuell etwa gleich häufig ein komplettes Schmerzensprechen.

In beiden Tabellen für patientenbezogene Eigenschaften zeigt sich ein relevanter Anteil an fehlenden Daten. Am meisten Daten fehlen in den Kategorien „Grading“ und „Steroideinnahme“.

4.1.2 Metastasenbezogene Eigenschaften

Metastasen	Response		gesamt n
	any response n (n %)	no response n (n %)	
Tumorhistologie			235 fehlend
Adenokarzinom	208 (79,7%)	53 (20,3%)	261
Plattenepithelkarzinom	11 (100%)	0 (0%)	11
Andere	7 (100%)	0 (0%)	7
RTX-Gesamtdosis			181 fehlend
<= 30 Gray	144 (80,9%)	34 (19,1%)	178
> 30 Gray	126 (81,3%)	29 (18,7%)	155
RTX - Einzeldosis (≈mean +- SD)	2,78+-1,13	2,90+-0,39	
Höhergradige spinale Enge			325 fehlend
Ja	21 (70%)	9 (30%)	30
Nein	125 (78,6%)	34 (21,4%)	159
GesamtSINS			181 fehlend
0 - 6 stabil	90 (85,7%)	15 (14,3%)	105
7 - 12 drohend instabil	176 (78,9%)	47 (21,1%)	223
13 - 18 instabil	4 (80%)	1 (20%)	5
Metastasentyp			182 fehlend
blastisch	85 (81%)	20 (19%)	105
gemischt lytisch blastisch	133 (79,2%)	35 (20,8%)	168
lytisch	51 (86,4%)	8 (13,6%)	59
Lokalisation			365 fehlend
Sakral	15 (75%)	5 (25%)	20
Lumbal	38 (67,9%)	18 (32,1%)	56
Thorakal	44 (71%)	18 (29%)	62
Cervikal	7 (63,6%)	4 (36,4%)	11
Weichteilbeteiligung			194 fehlend
Ja	71 (86,6%)	11 (13,4%)	82
Nein	187 (78,6%)	51 (21,4%)	238

Abbildung 9: M-AR-M: Anzahl der Metastasen mit und ohne Any Response und prozentueller Anteil der Metastasen in Abhängigkeit von Metastaseneigenschaften (Prozentzahlen gerundet)

Die Tabelle stellt die Patientenkohorten „Any Response - ja/nein“ für metastasenbezogene Eigenschaften dar. Insgesamt überwiegt der Anteil an Metastasen mit „Any Response“ gegenüber den Metastasen ohne „Any Response“.

Auch in den beiden Tabellen für metastasenbezogene Eigenschaften zeigt sich ein relevanter Anteil an fehlenden Daten. Am meisten Daten fehlende in den Kategorien „Lokalisation“, „Höhergradige spinale Enge“ und „Tumorhistologie“.

Metastasen	Response		gesamt n
	complete response n (n %)	no complete response n (n %)	
Tumorhistologie			235 fehlend
Adenokarzinom	63 (24,1%)	198 (75,9%)	261
Plattenepithelkarzinom	3 (27,3%)	8 (72,7%)	11
Andere	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7
RTX-Gesamtdosis			181 fehlend
<= 30 Gray	49 (53%)	129 (54%)	178
> 30 Gray	43 (47%)	112 (46%)	155
RTX - Einzeldosis (≈mean +- SD)	2,95+-1,3	2,74+-0,92	
Höhergradige spinale Enge			325 fehlend
Ja	12 (40%)	18 (60%)	30
Nein	51 (32,1%)	108 (67,9%)	159
GesamtSINS			181 fehlend
0 - 6 stabil	36 (34,3%)	69 (65,7%)	105
7 - 12 drohend instabil	54 (24,2%)	169 (75,8%)	223
13 - 18 instabil	2 (40%)	3 (60%)	5
Metastasentyp			182 fehlend
blastisch	26 (24,8%)	79 (75,2%)	105
gemischt lytisch blastisch	43 (25,6%)	125 (74,4%)	168
lytisch	23 (39%)	36 (61%)	59
Lokalisation			365 fehlend
Sakral	10 (50%)	10 (50%)	20
Lumbal	16 (28,6%)	40 (71,4%)	56
Thorakal	24 (38,7%)	38 (61,3%)	62
Cervikal	4 (36,4%)	7 (63,6%)	11
Weichteilbeteiligung			194 fehlend
Ja	26 (31,7%)	56 (68,3%)	82
Nein	66 (27,7%)	172 (72,3%)	238

Abbildung 10: M-CR-M: Anzahl der Metastasen mit und ohne Complete Response und prozentueller Anteil der Metastasen in Abhängigkeit von Metastaseneigenschaften (Prozentzahlen gerundet)

Die Tabelle stellt die Patientenkohorten „Complete Response - ja/nein“ für metastasenbezogene Eigenschaften dar. Insgesamt überwiegt der Anteil an Metastasen ohne „Complete Response“ gegenüber den Metastasen mit „Complete Response“.

Da sämtliche Quelldaten für die nachfolgende statistische Auswertung aus Tabellen für metastasenbezogene Eigenschaften stammen, sind auf der nachfolgenden Seite noch Tabellen (M-AR-P und M-CR-P) mit patientenbezogenen Eigenschaften auf Metastasenebene aufgelistet.

Metastasen	Response		gesamt n
	any response n (n %)	no response n (n %)	
Geschlecht			181 fehlend
Männlich	110 (84%)	21 (16%)	131
Weiblich	160 (79,2%)	42 (20,8%)	202
Alter (mean +- SD)	66+-13	70+-8	
Karnofsky Performance Index			247 fehlend
0 - 70	101 (87,8%)	14 (12,2%)	115
80-100	113 (74,3%)	39 (25,7%)	152
Tumortyp			184 fehlend
Prostata-Ca oder Mamma-Ca	163 (76,9%)	49 (23,1%)	212
Bronchial-Ca oder NSCLC	40 (97,6%)	1 (2,4%)	41
Andere	64 (83,1%)	13 (16,9%)	77
Therapie parallel			242 fehlend
Keine	61 (93,8%)	4 (6,2%)	65
Chemotherapie	22 (78,6%)	6 (21,4%)	28
Hormontherapie	122 (83%)	25 (17%)	147
Targeted	28 (87,5%)	4 (12,5%)	32
Neurologische Ausfälle			222 fehlend
Ja	53 (75,7%)	17 (24,3%)	70
Nein	181 (81,5%)	41 (18,5%)	222
Opioidaufnahme			212 fehlend
Ja	162 (80,2%)	40 (19,8%)	202
Nein	81 (81%)	19 (19%)	100
Steroideinnahme			239 fehlend
Ja	52 (91,2%)	5 (8,7%)	57
Nein	166 (76,1%)	52 (23,9%)	218
Grading			254 fehlend
low (Gleason-Score <= 7 oder UICC - Grading <= 2)	94 (75,8%)	30 (24,2%)	124
high (Gleason-Score > 7 oder UICC - Grading > 2)	114 (83,8%)	22 (16,2%)	136

Abbildung 11: M-AR-P: Anzahl der Metastasen mit und ohne Any Response und prozentueller Anteil der Metastasen in Abhängigkeit von Patienteneigenschaften (Prozentzahlen gerundet)

Metastasen	Response		gesamt n
	complete response n (n %)	no complete response n (n %)	
Geschlecht			181 fehlend
Männlich	42 (32,1%)	89 (67,9%)	131
Weiblich	50 (24,8%)	152 (75,2%)	202
Alter (≈mean +- SD)	67 +- 14	67 +- 11	
Karnofsky Performance Index			247 fehlend
0 - 70	33 (28,7%)	82 (71,3%)	115
80-100	40 (26,3%)	112 (73,7%)	152
Tumortyp			184 fehlend
Prostata-Ca oder Mamma-Ca	46 (21,7%)	166 (78,3%)	212
Bronchial-Ca oder NSCLC	12 (29,3%)	29 (70,7%)	41
Andere	31 (40,3%)	46 (59,7%)	77
Therapie parallel			242 fehlend
Keine	29 (44,6%)	36 (55,4%)	65
Chemotherapie	11 (39,3%)	17 (60,7%)	28
Hormontherapie	31 (21,1%)	116 (78,9%)	147
Targeted	14 (43,8%)	18 (56,2%)	32
Neurologische Ausfälle			222 fehlend
Ja	12 (17,1%)	58 (82,9%)	70
Nein	69 (31,1%)	153 (68,9%)	222
Opioidaufnahme			212 fehlend
Ja	26 (26%)	74 (74%)	100
Nein	51 (25,2%)	151 (74,8%)	202
Steroideinnahme			239 fehlend
Ja	13 (22,8%)	44 (77,2%)	57
Nein	55 (25,2%)	163 (74,8%)	218
Grading			254 fehlend
low (Gleason-Score <= 7 oder UICC - Grading <= 2)	30 (24,2%)	94 (75,8%)	124
high (Gleason-Score > 7 oder UICC - Grading > 2)	37 (27,2%)	99 (72,8%)	136

Abbildung 12: M-CR-P: Anzahl der Metastasen mit und ohne Complete Response und prozentueller Anteil der Metastasen in Abhängigkeit von Patienteneigenschaften (Prozentzahlen gerundet)

4.2 Vorhersage der Complete Response und Any Response

Sämtliche Quelldaten stammen aus Tabellen für metastasenbezogene Eigenschaften. Mittels univariater logistischer Regression konnten signifikante Zusammenhänge festgestellt werden zwischen complete pain response und einigen prätherapeutischen Parametern: SINS (Odds-Ratio [OR] 0.879; 95% Konfidenzintervall [KI] 0.784-0.985; $p < 0.027$), KPS (OR 1.032; 95% KI 1.006-1.058; $p < 0.014$), neurologische Ausfälle (OR 0.459; 95% KI 0.232-0.909; $p < 0.025$), Tumortyp (Prostata oder Mamma-Karzinom [OR 0.411; 95% KI 0.235-0.720; $p < 0.002$], Lungenkarzinom [nicht signifikant (ns)], andere [Referenzkategorie; $p < 0.008$]), Tumorhistologie (Adenokarzinom [OR 0.127; 95% KI 0.024-0.672; $p < 0.015$], Plattenepithelkarzinom [ns] und andere [ns]) und Parallele systemische Therapie (Chemotherapie [ns], Hormontherapie [ns], Gezielte Therapie [OR 0.344; 95% KI 0.154-0.767; $p < 0.009$], keine Therapie [Referenzkategorie; $p < 0.002$]).

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen complete response und Alter, Geschlecht, Grading, Lokalisation, höhergradiger spinaler Enge, Weichteilbeteiligung, Metastasentyp (blastisch, lytisch, gemischt), Opioid- oder Steroideinnahme und Strahlentherapiedosis festgestellt werden.

In die multivariate logistische Regression wurden alle prätherapeutischen Parameter einbezogen, die bereits in der univariaten Regression einen signifikanten Zusammenhang mit complete response aufwiesen. KPS (OR 1.053; 95% KI 1.014-1.094; $p < 0.008$) und neurologische Ausfälle (OR 0.320; 95% KI 0.103-0.997; $p < 0.049$) waren auch in der multivariaten logistischen Regression signifikant mit complete response assoziiert.

Mit Any Response signifikant assoziiert waren nur Alter (OR 0.974; 95% KI 0.949-0.999; $p < 0.043$) und Steroideinnahme (OR 3.314, 95% KI 1.254-8.757; $p < 0.016$) in der univariaten und multivariaten logistischen Regression.

4.2.1 Grafische Verteilung signifikanter Parameter in Abhängigkeit von Complete Response

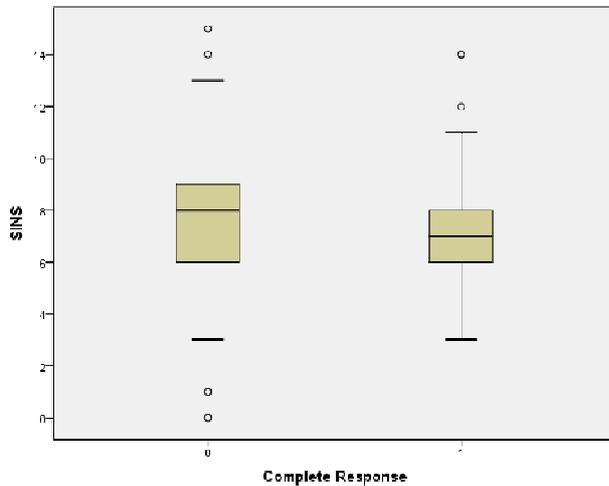


Abbildung 13: Boxplot – SINS (Spinal Neoplastic Instability Score 1-18) in Abhängigkeit von Complete Response (Ja...1/Nein...0). (2-seitige asymptotische Signifikanz nach Wilcoxon-Mann-Whitney-Test 0,006)

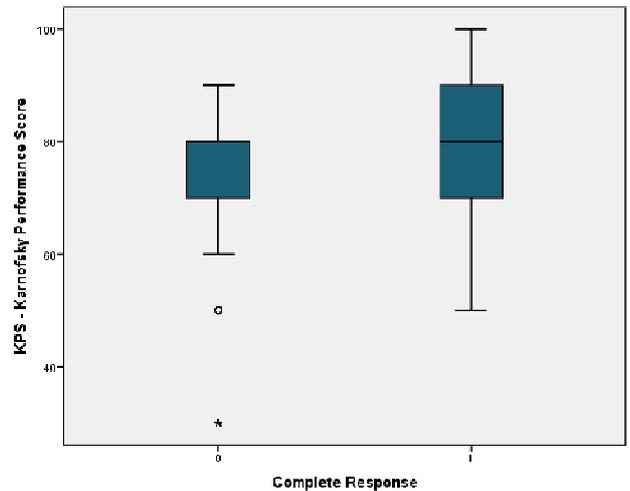


Abbildung 14: Boxplot – KPS (Karnofsky Performance Score 0-100%) in Abhängigkeit von Complete Response (Ja...1/Nein...0) (2-seitige asymptotische Signifikanz nach Wilcoxon-Mann-Whitney-Test 0,049)

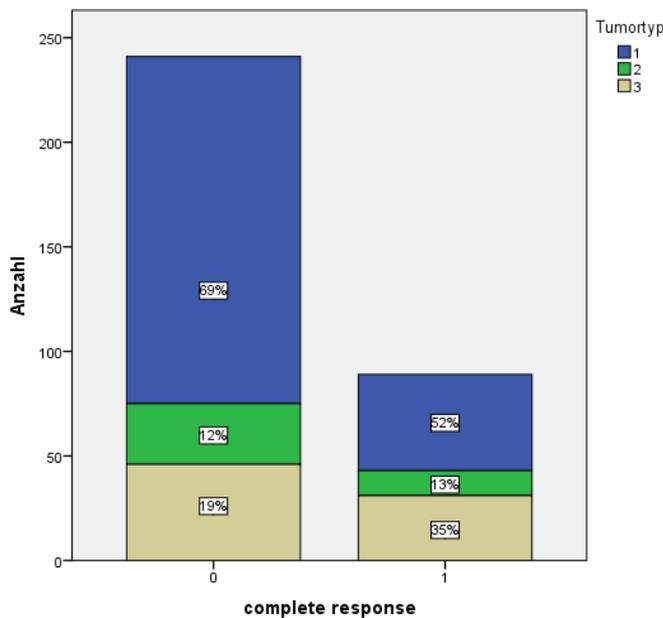


Abbildung 16: Balkendiagramm – Tumortyp (Prostatakarzinom oder Mamma-Ca=1, Lungenkarzinom=2, Andere=3) in Abhängigkeit von Complete Response (Ja...1/Nein...0) (2-seitige asymptotische Signifikanz nach Chi-Quadrat Test 0,007)

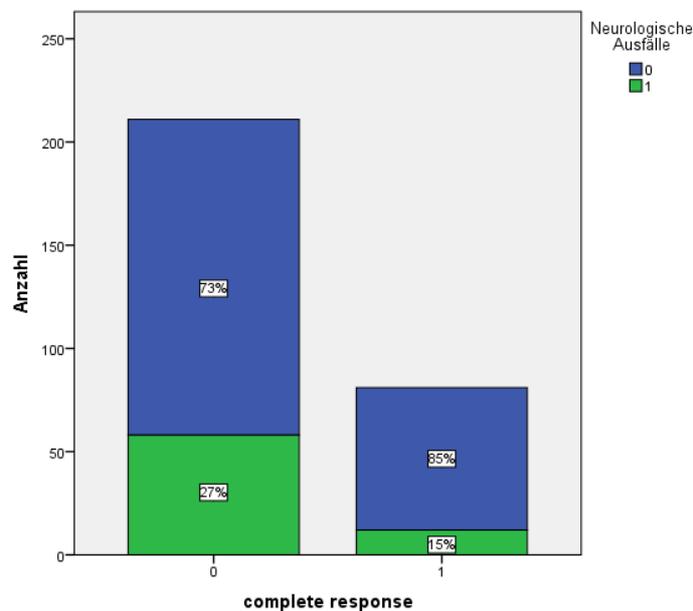


Abbildung 15: Balkendiagramm – Neurologische Ausfälle (Ja...1/Nein...0) in Abhängigkeit von Complete Response (Ja...1/Nein...0) (2-seitige asymptotische Signifikanz nach Chi-Quadrat Test 0,023)

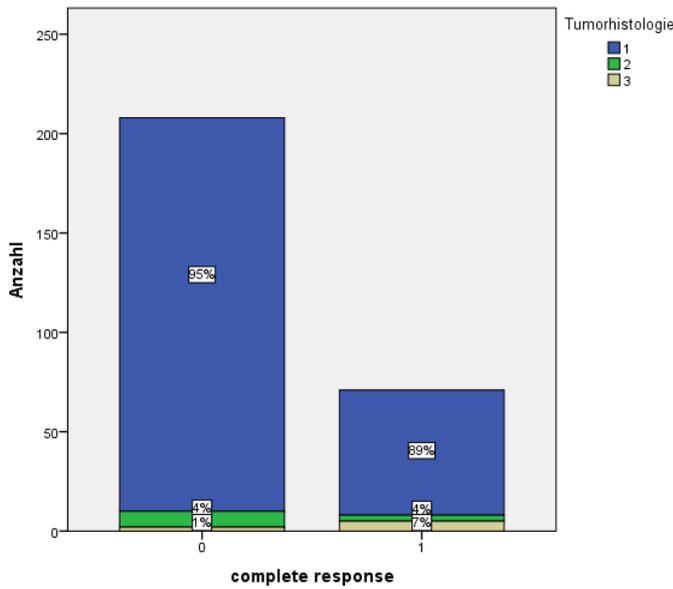


Abbildung 17: Balkendiagramm – Tumorhistologie (Adenocarcinom=1, Plattenepithelkarzinom=2, Andere=3) in Abhängigkeit von Complete Response (Ja...1/Nein...0) (2-seitige asymptotische Signifikanz nach Chi-Quadrat Test 0,018)

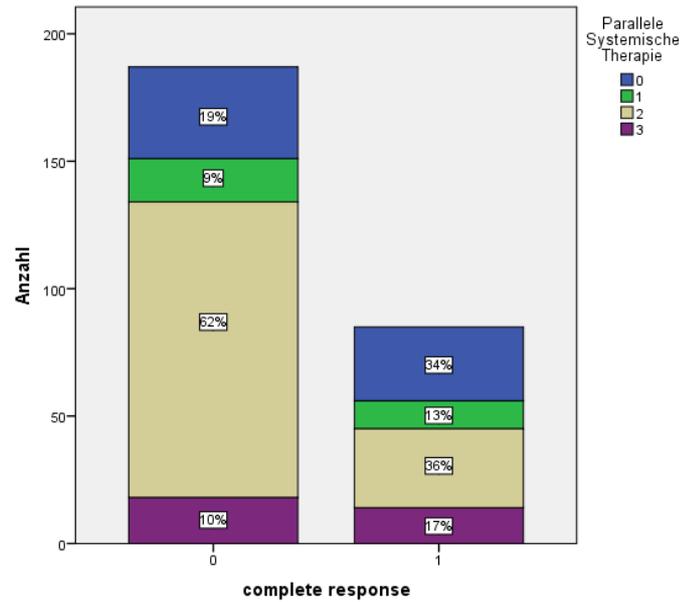


Abbildung 18: Balkendiagramm – Parallele systemische Therapie (0=keine, 1=Chemotherapie, 2=Hormotherapie, 3=Gezielte Therapie) in Abhängigkeit von Complete Response (Ja...1/Nein...0) (2-seitige asymptotische Signifikanz nach Chi-Quadrat Test 0,001)

4.2.2 Grafische Verteilung signifikanter Parameter in Abhängigkeit von Any Response

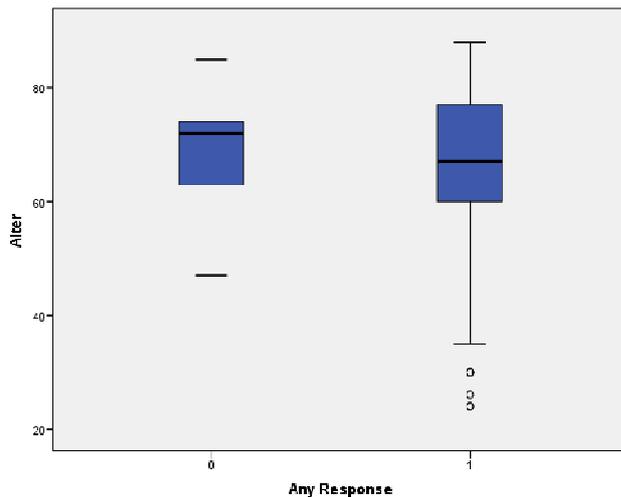


Abbildung 20: Balkendiagramm – Alter in Abhängigkeit von Any Response (Ja...1/Nein...0) (2-seitige Signifikanz nach T-Test bei fehlender Varianzhomogenität 0,005)

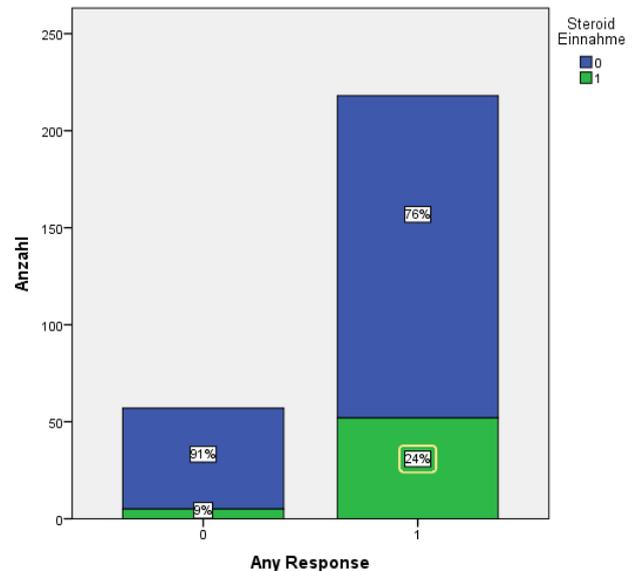


Abbildung 19: Balkendiagramm – Steroideinnahme (Ja...1/Nein...0) in Abhängigkeit von Any Response (Ja...1/Nein...0) (2-seitige asymptotische Signifikanz nach Chi-Quadrat Test 0,012)

4.3 Vorhersage des Gesamtüberlebens

Mittels univariater Cox-Regression konnten signifikante Zusammenhänge festgestellt werden zwischen dem Gesamtüberleben und einigen prätherapeutischen Parametern: SINS (Hazard Ratio [HR] 1.101; 95% Konfidenzintervall [KI] 1.057-1.146; $p < 0.0001$), KPS (Hazard Ratio [HR] 0.967; 95% Konfidenzintervall [KI] 0.958-0.975; $p < 0.0001$), Tumortyp (Prostata oder Mamma-Karzinom [OR 0.601; 95% KI 0.465-0.775; $p < 0.0001$]), Lungenkarzinom [nicht signifikant (ns)]. Tumorhistologie (Adenokarzinom [nicht signifikant (ns)], Plattenepithelkarzinom [OR 3,545; 95% KI 1.148-10.945; $p < 0.028$]), Alter (Hazard Ratio [HR] 1.016; 95% Konfidenzintervall [KI] 1.007-1.026; $p < 0.0001$), Grading (Hazard Ratio [HR] 1.525; 95% Konfidenzintervall [KI] 1.170-1.989; $p < 0.002$), höhergradige spinale Enge (Hazard Ratio [HR] 2.120; 95% Konfidenzintervall [KI] 1.528-2.941; $p < 0.0001$), Steroid Einnahme (Hazard Ratio [HR] 1.790; 95% Konfidenzintervall [KI] 1.356-2.364; $p < 0.0001$), Opiateinnahme (Hazard Ratio [HR] 1.841; 95% Konfidenzintervall [KI] 1.443-2.348; $p < 0.0001$), Strahlentherapiegesamtosis (Hazard Ratio [HR] 0.970; 95% Konfidenzintervall [KI] 0.950-0.990; $p < 0.003$). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und Tumorhistologie, Paralleler systemischer Therapie, Geschlecht, Lokalisation, neurologischen Ausfällen, Weichteilbeteiligung und Metastasentyp festgestellt werden.

In der multivariaten Cox-Regression konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden zwischen Gesamtüberleben und anderen Parametern.

4.3.1 Grafische Darstellung der Überlebensstratifikation

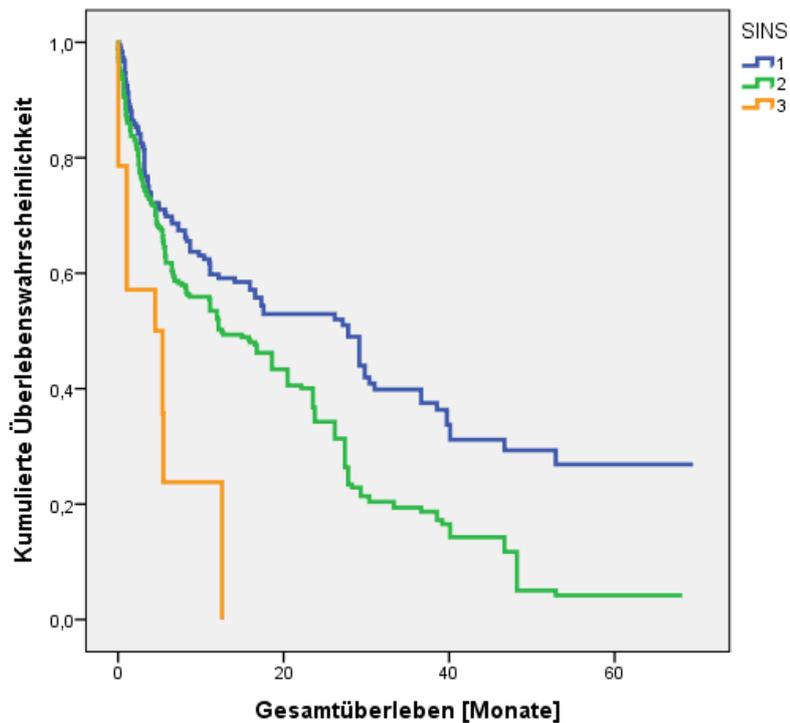


Abbildung 21: Überleben in Monaten nach Therapieende, stratifiziert nach Stabilitätsgrad des SINS, Gesamtüberleben (Überleben nach Therapieende der Strahlentherapie in Monaten) in Abhängigkeit vom SINS (1=stabil; 2=drohend instabil, 3=instabil). Signifikanz gemäß Log Rank Test $< 0,0001$.

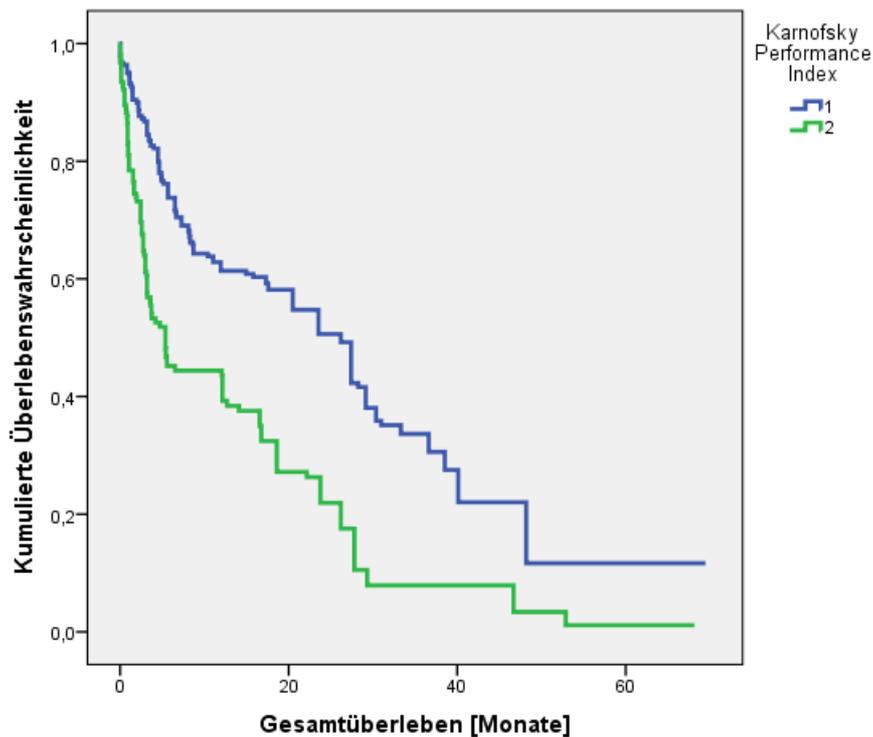


Abbildung 22: Überleben in Monaten nach Therapieende, stratifiziert nach Karnofsky Index, Gesamtüberleben (Überleben nach Therapieende der Strahlentherapie in Monaten) in Abhängigkeit vom KI (1= 80, 90, 100; 2<80). Signifikanz gemäß Log Rank Test $< 0,0001$.

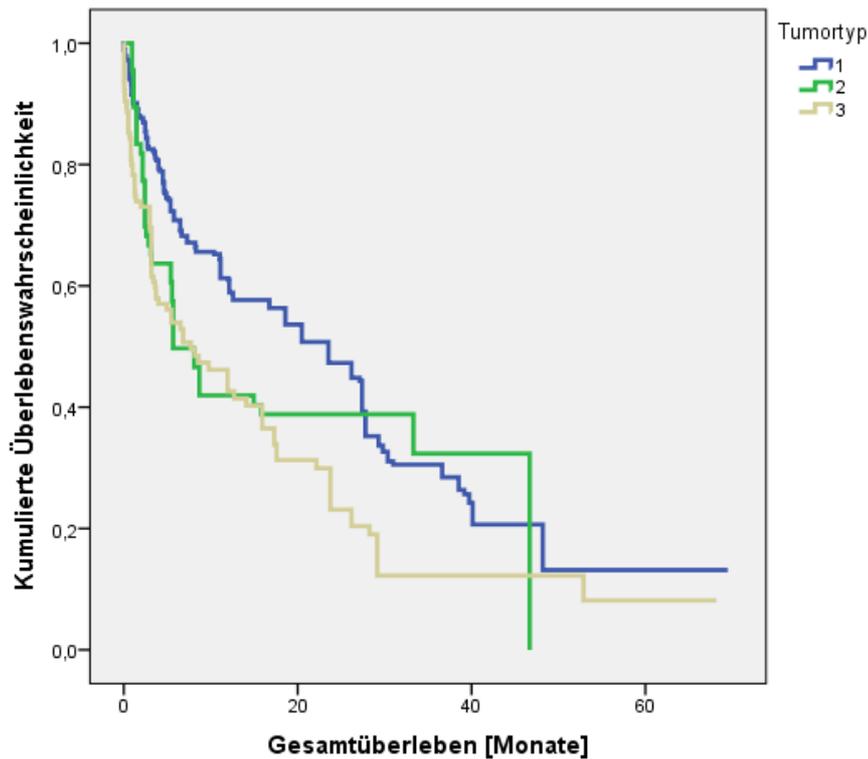


Abbildung 23: Überleben in Monaten nach Therapieende, stratifiziert nach Tumortyp, Gesamtüberleben (Überleben nach Therapieende der Strahlentherapie in Monaten) in Abhängigkeit vom Tumortyp (1=Prostata- oder Mamma-CA, 2=Bronchial-CA oder NSCLC, 3=Andere). Signifikanz gemäß Log Rank Test $< 0,0001$.

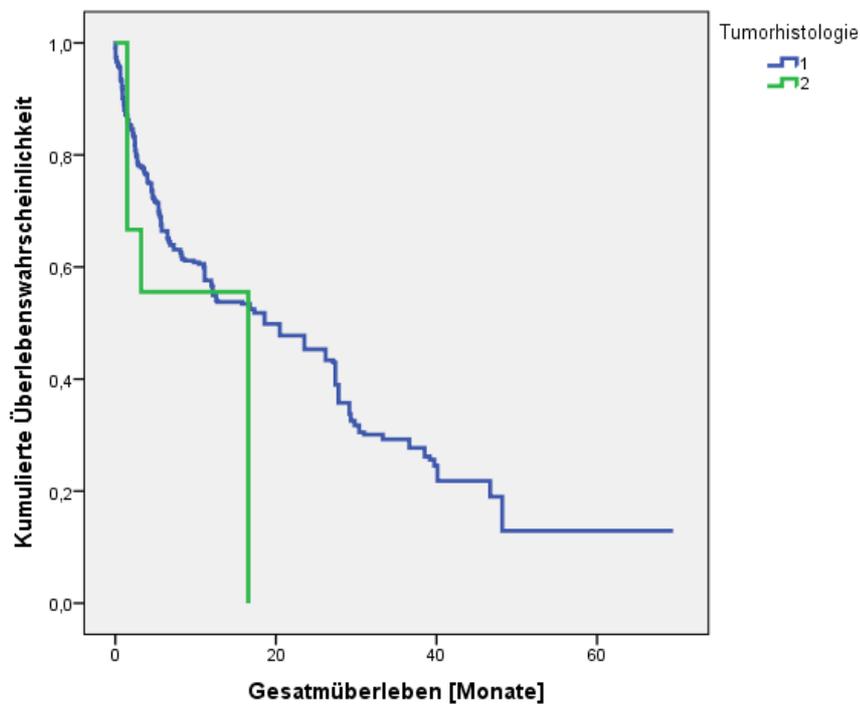


Abbildung 24: Überleben in Monaten nach Therapieende, stratifiziert nach Tumorhistologie, Gesamtüberleben (Überleben nach Therapieende der Strahlentherapie in Monaten) in Abhängigkeit von der Tumorhistologie (1=Adenokarzinom+Andere, 2=Plattenepithelkarzinom). Signifikanz gemäß Log Rank Test = 0,038.

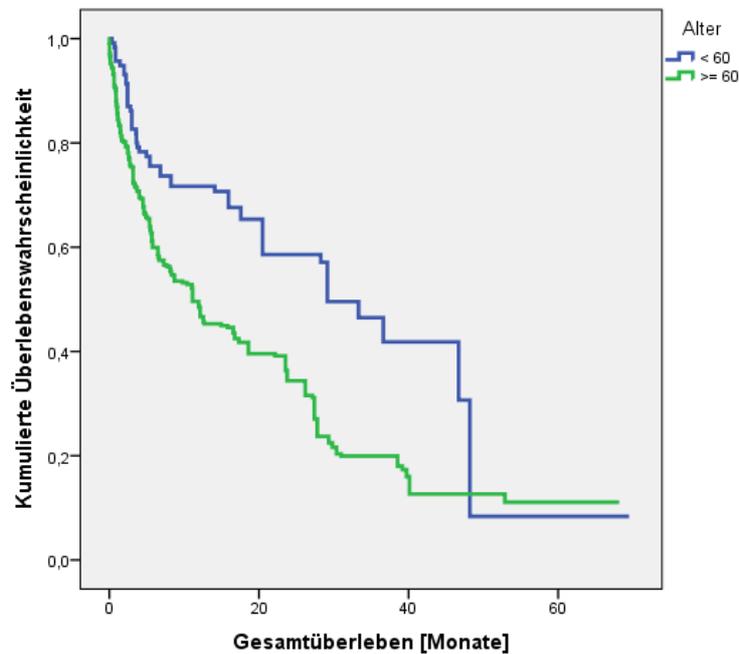


Abbildung 25: Überleben in Monaten nach Therapieende, stratifiziert nach Alter, Gesamtüberleben (Überleben nach Therapieende der Strahlentherapie in Monaten) in Abhängigkeit vom Alter (dichotomisiert; < 60 Jahre, ≥ 60 Jahre). Signifikanz gemäß Log Rank Test nach Alter < 0,0001.

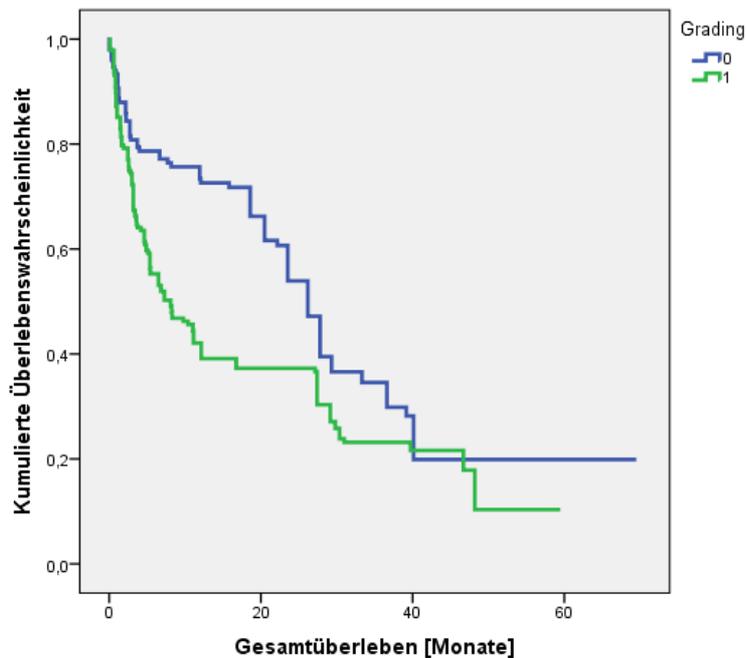


Abbildung 26: Überleben in Monaten nach Therapieende, stratifiziert nach Grading, Gesamtüberleben (Überleben nach Therapieende der Strahlentherapie in Monaten) in Abhängigkeit von Grading (low=0, high=1). Signifikanz gemäß Log Rank Test < 0,001.

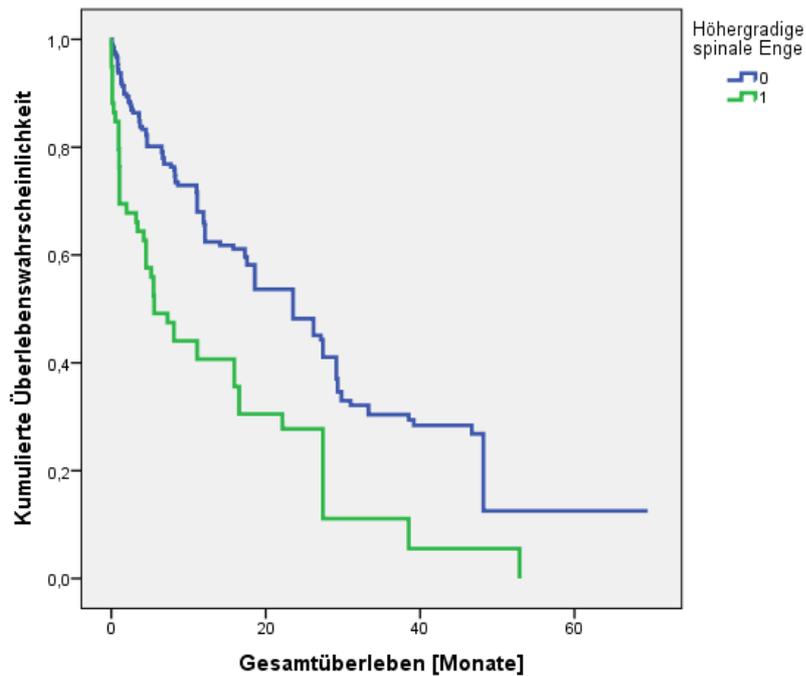


Abbildung 27: Überleben in Monaten nach Therapieende, stratifiziert nach höhergradiger spinaler Enge, Gesamtüberleben (Überleben nach Therapieende der Strahlentherapie in Monaten) in Abhängigkeit von höhergradiger spinaler Enge (nein=0, ja=1). Signifikanz gemäß Log Rank Test $< 0,0001$.

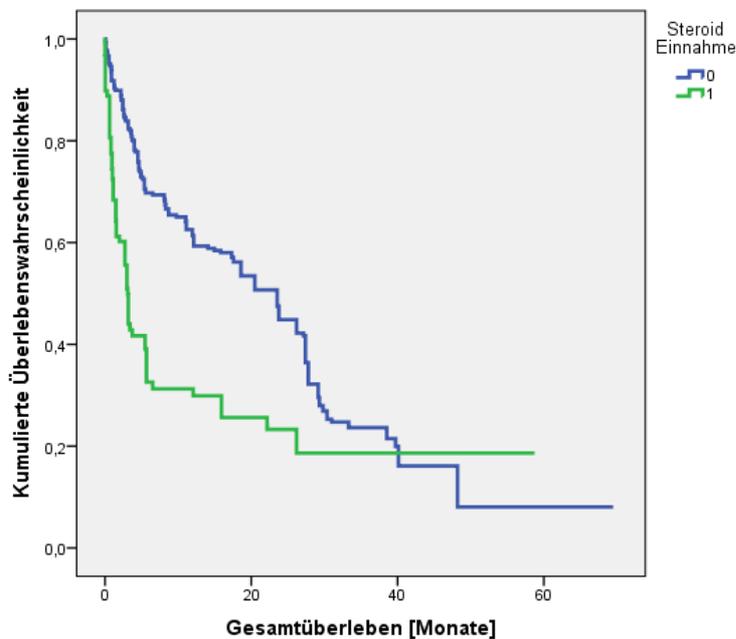


Abbildung 28: Überleben in Monaten nach Therapieende, stratifiziert nach Steroid Einnahme, Gesamtüberleben (Überleben nach Therapieende der Strahlentherapie in Monaten) in Abhängigkeit von Steroid Einnahme (nein=0, ja=1). Signifikanz gemäß Log Rank Test $< 0,0001$.

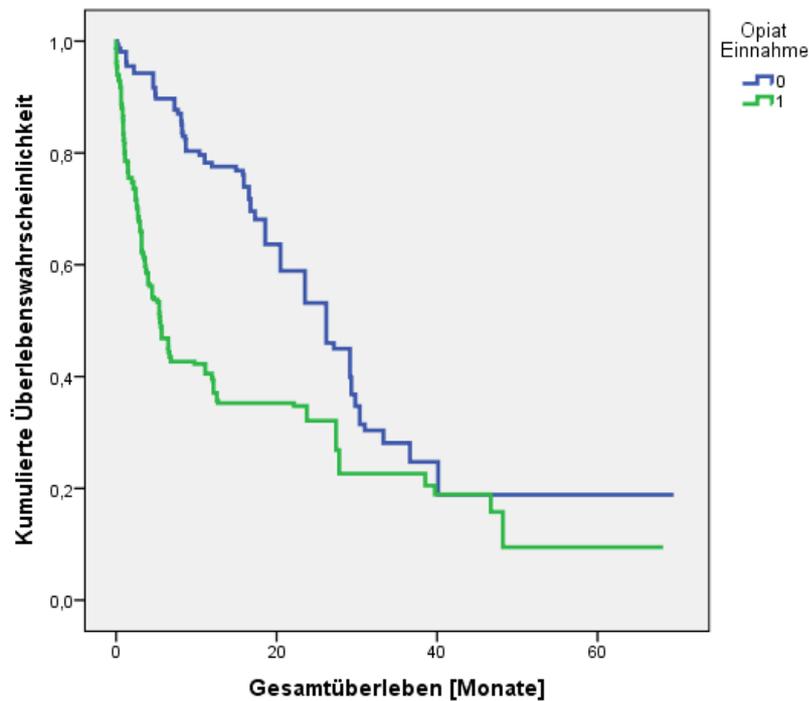


Abbildung 29: Überleben in Monaten nach Therapieende, stratifiziert nach Opiat Einnahme, Gesamtüberleben (Überleben nach Therapieende der Strahlentherapie in Monaten) in Abhängigkeit von Opiat Einnahme (nein=0, ja=1). Signifikanz gemäß Log Rank Test $< 0,0001$.

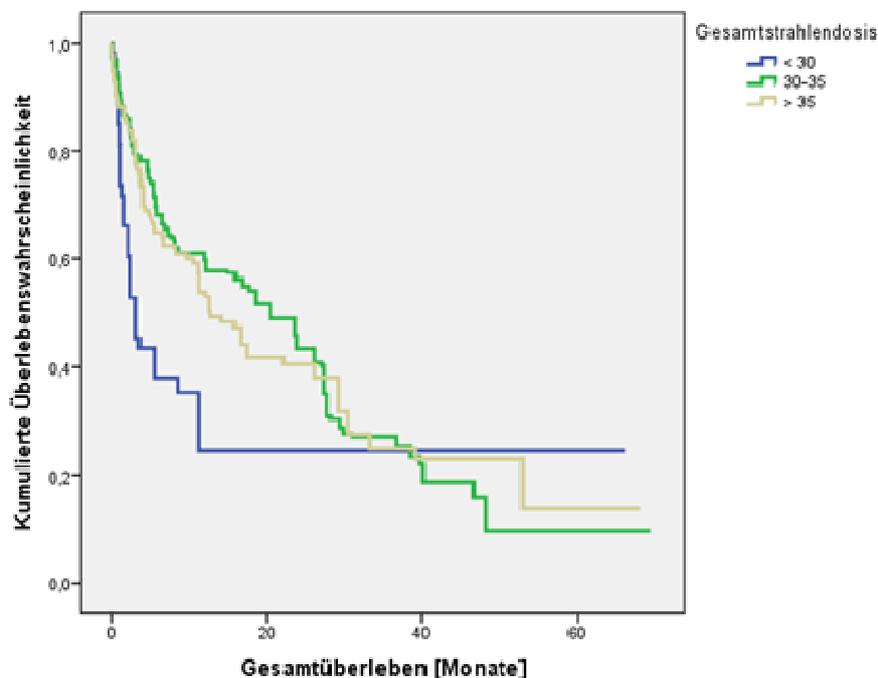


Abbildung 30: Überleben in Monaten nach Therapieende, stratifiziert nach Gesamtstrahlendosis (Überleben nach Therapieende der Strahlentherapie in Monaten) in Abhängigkeit von der Gesamtstrahlendosis (< 30 Gray, 30-35 Gray, > 35 Gray). Signifikanz gemäß Log-Rank-Test = 0,016.

4.4 XGBoost

Das XGBoost-Modell erreichte eine Genauigkeit (**Accuracy**) von 79% für die Vorhersage des complete response in der 10 fachen Kreuzvalidierung. Eine Analyse der Merkmalsgewichtung des XGBoost-Modells ergab, dass die Merkmale Alter (F-Score Einfluss 517), RT-Gesamtdosis (F-Score Einfluss 216) und KPS (F-Score Einfluss 203) die wichtigsten prädiktiven Faktoren bei diesem Modell sind. Merkmale wie Weichgewebekomponente (F-Score Einfluss 37), die gleichzeitige Steroidtherapie (F-Score Einfluss 16) oder frühere RT (F-Score Einfluss 47) hatten nur minimale Vorhersagekraft des Therapieansprechens.

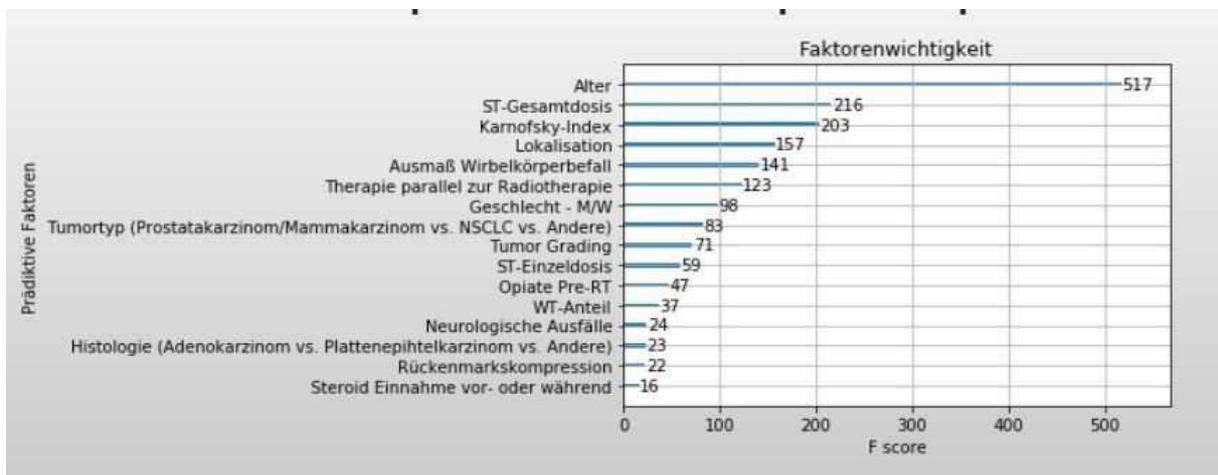


Abbildung 31: XGBoost Faktorengewichtung (Peeken J., 2020)

5 Diskussion

5.1 Grundlegendes

Eine palliative Radiotherapie führt bei Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen in über zwei Drittel der Fälle zu einer partiellen oder kompletten Schmerzreduktion. Das übrige Drittel der Patienten erfährt keinen schmerzlindernden Effekt (Caissie A, 2012). Diese Patienten würden von anderen Behandlungen mehr profitieren z.B. einer Umstellung der Analgesie, einer Ergänzung mit Bisphosphonaten, chirurgischen Eingriffen oder systemischer Chemotherapie (Westhoff PG, 2015).

Stünde ein aussagekräftiger prädiktiver Marker zur Verfügung, dann wäre es möglich, prätherapeutisch jene Patienten zu identifizieren, deren Schmerzen nicht auf die Radiotherapie ansprechen. Im weiteren Sinne könnte ein solcher Prädiktor ausschlaggebend für oder gegen eine Strahlentherapie sein oder eine Anpassung der strahlentherapeutischen Modalität, z.B. im Sinne einer stereotaktischen Bestrahlung, zur Folge haben (Arjun Sahgal, 2021).

5.2 Studien zur Prädiktion des Schmerzansprechens

In bisherigen Studien konnten einige Prädiktoren des Schmerzansprechens identifiziert werden.

Eine gute Vorhersagekraft zeigte bisher der **SINS** in der prospektiven Studie Van der Velden JM, 2017 (OR 0.8; 95% KI 0.64-0.99; $p < 0.030$). Auch in Nakata E, 2018 erzielte ein niedriger **SINS** < 7 ein besseres Schmerzansprechen als ein hoher **SINS** > 7 ($P = 0.002$). In der Studie E. Gallizia, 2017, zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen **SINS** und Schmerzansprechen (Ruheschmerzen $p = 0.007$ und Durchbruchschmerzen $p = 0.047$).

Ein hoher **KPS** war mit einem besseren Schmerzansprechen einen Monat nach RT assoziiert (Kirou-Mauro A, 2008, $p = 0.0078$). Auch, der mit dem Karnofsky Index vergleichbare, -Performance Status **ECOG** (Eastern Cooperative Oncology Group, Grad der Einschränkung in Bezug auf alltägliche Aktivitäten, 0-5 Punkte) war signifikant mit einer complete response assoziiert (G. ARCANGELI, 1998, $p < 0.003$).

Ein signifikanter Zusammenhang konnte auch zwischen der **Gesamtdosis der Radiotherapie** und dem Schmerzansprechen (complete pain response) festgestellt werden ($p < 0.0002$) (Arcangeli G, 1998).

Die **Tumortypen** Prostata- und Mamma-Carcinom zeigten eine vergleichsweise häufigere complete response und ein schnelleres Therapieansprechen als Lungentumoren (Giorgio Arcangeli, 1998 und J.Nguyen, 2011).

In (Westhoff PG d. G., 2014) war das Schmerzansprechen nicht signifikant mit dem **Alter** der Patienten assoziiert. Zumindest in der univariaten Analyse konnte jedoch ein signifikant besseres Schmerzansprechen von über 75 Jahre alten Patienten gegenüber Jüngeren festgestellt werden (Cacicedo, 2018).

Die **Steroideinnahme** unmittelbar vor und nach der Strahlentherapie zeigte einen prophylaktischen Effekt auf das posttherapeutische Wiederauftreten von Schmerzen (Hird A Z. L., 2009 bzw. Edward Chow R. M., 2015). Der bestehende Gebrauch von Steroiden konnte jedoch als negativer Prädiktor auf das Schmerzansprechen identifiziert werden (Ragnhild Habberstad, 2021).

Kein signifikanter Zusammenhang konnte bisher zwischen prätherapeutischen Schmerzen (Kirou-Mauro A, 2008), Lokalisation in der Wirbelsäule (Nguyen J, 2011) und **paralleler systemischer Therapie** (Cacicedo, 2018) festgestellt werden. Zwischen gastrointestinalen und anderen Primärtumoren konnte kein Unterschied im Schmerzansprechen festgestellt werden (Hird A, 2008).

Der Einfluss der strahlentherapeutischen Fraktionierung und Dosierung wird weithin kontrovers diskutiert. Schmerzreduktion war in einigen Studien unabhängig von multi- oder single- Fraktion Radiotherapie (Edward Chow, 2007 und Sze WM, 2003 und Wu JS, 2003). In einer anderen prospektiven Studie zeigte sich jedoch (Arjun Sahgal, 2021) zumindest hinsichtlich des complete pain response eine Überlegenheit einer hypofraktionierten stereotaktischen Bestrahlung gegenüber der konventionellen fraktionierten Bestrahlung.

5.3 Studien zur Prädiktion des Gesamtüberlebens

Neben der Prädiktion des Schmerzansprechens, haben sich einige Studien mit der Vorhersage des Gesamtüberlebens betroffener Patienten beschäftigt. Einen signifikanten **Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben** zeigten die Parameter Tumortyp (Brust- und Prostatakrebs), KPS (Paulien G. Westhoff, 2014 + Yvette M. van der Linden, 2004, Hirohisa Katagiri, 2014, Linden, 2005) und Alter (Paulien G. Westhoff, 2014, Masashi Mizumoto MD, 2008). Auch der Performance Status ECOG war signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert (Hirohisa Katagiri, 2014, Van der Velden JM, 2017). Auch für neurologische Ausfälle konnte zumindest in der univariaten Analyse eine Assoziation mit dem Gesamtüberleben gezeigt werden (Masashi Mizumoto MD, 2008). Der SINS war ebenfalls signifikant mit dem Überleben assoziiert. So zeigte sich ein geringeres, posttherapeutisches 30-Tages Überleben bei hohem SINS-Score von 13-18 (Patricia Zadnik Sullivan, 2020). Weitere Parameter, die in unserer Studie nicht untersucht wurden, wie das Vorhandensein von viszeralen/cerebralen Metastasen, bestimmte Labordaten (C-reaktives Protein (CRP), Lactatdehydrogenase (LDH), Serumalbumin, Serumcalcium – korrigiert nach Albumin, Thrombozytenzahl, Gesamtbilirubin) oder die Anzahl der Skelettmetastasen zeigten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben (Hirohisa Katagiri, 2014).

In der **systematischen Meta-Alyse** von Panya Luksanapruksa, 2017 konnten innerhalb von 40 Publikationen insgesamt 17 Prädiktoren für das Gesamtüberleben identifiziert werden (Neurologisches Defizit, KPS, ECOG, Gender etc.). Prädiktoren wurden in den besagten Publikationen vereinzelt zu Scores zusammengefasst, die die Genauigkeit (Accuracy) der Überlebensprädiktion verbesserten. Dabei wurde zwischen tumor- und nicht tumorspezifischen Prädiktoren differenziert. Insgesamt fiel auf, dass derzeitige Scores meist nur allgemeine und keine tumorspezifischen Prädiktoren einbeziehen. Einen Score, der allgemeine und spezifische Prädiktoren kombiniert, könnte die Genauigkeit erhöhen.

Für die Prädiktion des Gesamtüberlebens wurden insgesamt 7 solcher relevanten Scoring-Systeme in Yasuaki Tokahashi, 2014 untersucht (Tokuhashi score, Tomita score, Baur scoring system, Van der Linden scoring system, Rades score, Katagiri score). Die meisten Prädiktoren enthält der Tokuhashi-Score, während der Tomita und der Baur-Score weniger komplex sind (Frommhold, 2016). In keinem der Scores

werden die Parameter Stabilitätsgefährdung und neurologische Symptome ausreichend miteinbezogen (Frommhold, 2016), jedoch wird der Tomita und Tokashu-Score bereits häufig für die Evaluation einer chirurgischen Eingriffes genutzt (Yasuaki Tokahashi, 2014). Keiner dieser Scores erreichte in dieser Publikation eine höhere Übereinstimmung als 90% zwischen der Vorhersage des Überlebens und dem tatsächlichen Überleben. Ein besserer Score könnte gemäß dieser Studie unter Einbezug der unterschiedlichen Behandlungsstrategien und Berücksichtigung des Therapiefortschrittes, unter multidisziplinär Vorgehensweise, erreicht werden (Yasuaki Tokahashi, 2014). Derzeit ist es somit nicht empfehlenswert, Therapieentscheidung alleine von den Scores abhängig zu machen (Frommhold, 2016).

5.4 Vergleich mit bisherigen Studien

5.4.1 Schmerzansprechen

Unsere Ergebnisse bestätigen Zusammenhänge bisheriger Studien.

Es bestätigte sich die signifikante negative Assoziation zwischen SINS und complete response in Van der Velden JM, 2017 bzw. zwischen SINS und dem Schmerzansprechen Nakata E, 2018; die signifikante positive Assoziation zwischen KPS und complete response (Kirou-Mauro A, 2008) bzw. zwischen dem ECOG-Status und dem Schmerzansprechen (G. ARCANGELI, 1998) und die signifikante negative Assoziation zwischen complete response und Mamma- bzw. Prostata-Carcinomen (Adenokarzinomen) (in Giorgio Arcangeli, 1998 und J.Nguyen, 2011).

Der in unserer Studie mit Any Response signifikant negativ assoziierte Prädiktor „Alter“ und der signifikant positiv assoziierte Prädiktor „Steroideinnahme“ zeigten in den oben genannten Studien zumindest teilweise einen signifikanten Zusammenhang mit dem Schmerzansprechen.

Eine gezielte parallele Therapie war bei uns im Gegensatz zu einer bisherigen Studie signifikant negativ mit complete response assoziiert. In jener Studie wurde jedoch nicht differenziert zwischen Chemo- Hormon- und gezielter Therapie (Cacicedo, 2018). Die signifikant positive Assoziation zwischen der Strahlentherapiegesamtosis und complete response (Arcangeli G, 1998) bestätigte sich unserer Studie nicht.

Für den Prädiktor „neurologische Ausfälle“ fehlten bezüglich des Schmerzansprechens Studiendaten für einen Vergleich mit unserer Studie, sodass dieser Zusammenhang bei uns erstmalig nachgewiesen werden konnte.

5.4.1.1 Multivariate Vorhersage des Schmerzansprechens

Um die Vorhersage des Schmerzansprechens zu verbessern kombinierten wir verschiedene klinische Parameter in einem Modell des Maschinellen Lernens. Das finale XGBoost Modell erreichte eine Vorhersage des Therapieansprechens mit einer Accuracy von 79% in 10-facher Kreuzvalidierung. In einer vorangegangenen Studie wurde ebenfalls die Vorhersagegüte bestimmt, in (Joanne M. van der Velden, 2017) konnte ein prädiktiver Score für das Schmerzansprechen aus den Prädiktoren Tumortyp, Performance Status und Basisschmerzscore zusammengefasst werden und ergab eine korrigiertes c-statistic Accuracy von 0.63 (63%).

5.4.1.2 Bildgebungs-basierte Vorhersage des Schmerzansprechens

In der Studie von Mitera G, 2011 zeigte sich kein relevanter Einfluss von semantischen CT-Imaging Features auf das Schmerzansprechen (z.B. Wirbelkörperbeteiligung, Pedikelbeteiligung, Laminabeteiligung, Weichteilbeteiligung etc.). Hingegen zeigt sich in einer anderen Studie basierend auf Radiomics eine Vorhersage des Therapieansprechens mit einer Accuracy von 73.90 (Kohei Wakabayashi, 2021).

5.4.2 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war gleich wie in bisherigen Studien (Yvette M. van der Linden, 2004 und Paulien G. Westhoff, 2014) mit KPS, Alter und Tumortyp (Prostata- bzw. Mamma-Ca – beides Adenocarcinome) signifikant assoziiert. Bezüglich des signifikanten Zusammenhanges des Gesamtüberlebens mit dem SINS zeigte sich in einer bisherigen Studie ein geringeres, posttherapeutisches 30-Tages Überleben bei hohem SINS (Patricia Zadnik Sullivan, 2020). Wie bereits in Westhoff PG & Group, 2014 und Nguyen J, 2011 waren Lokalisation und Alter nicht signifikant mit complete response assoziiert.

Für die Prädiktoren „Grading, höhergradige spinale Enge, Steroid Einnahme, Opiateinnahme, Strahlentherapiegesamtdosis“ fehlten bezüglich des Überlebens Studiendaten für einen Vergleich mit unserer Studie.

5.5 Klinische Konsequenz der ermittelten Ergebnisse

Anhand der in unserer Studie beleuchteten Prädiktoren kann der Versuch gemacht werden, eine klinische Konsequenz abzuleiten.

5.5.1 Vorhersage des Schmerzansprechens

Die Signifikanz der Prädiktoren Alter und KPS auf das Schmerzansprechen scheint uns zu empfehlen, bei hohem Alter bzw. niedrigem KPS von einer Strahlentherapie abzuraten. Es gilt jedoch trotz statistischer Signifikanz, dass immer auch Patienten existieren, die von der Therapie profitieren könnten. Eine Strahlentherapie sollte diesen Patienten somit nicht generell verwehrt werden.

Die Beschaffenheit der Metastasen (Metastasentyp, Weichteilanteil) zeigte keinen Einfluss auf das Schmerzansprechen (in unserer Studie weder auf complete response, noch auf any response) und sollte daher keinen Einfluss auf die Indikation zur Strahlentherapie nehmen.

Der negative Prädiktor „Neurologische Ausfälle“, der sich in unserer Studie als signifikant herausstellte, stellt für sich genommen bereits eine Indikation zur Strahlentherapie dar. Die signifikante Assoziation mit dem Schmerzansprechen bleibt daher ohne weitere klinische Konsequenz.

Der in unserer Studie aufgefallene relevante Zusammenhang der Steroideinnahme mit dem Schmerzansprechen zeigte sich auch einer Phase-III-Doppelblindstudie (Edward Chow R. M., 2015). Hier konnte gezeigt werden, dass eine Steroideinnahme vor und nach der Strahlentherapie sogenannten strahlenbedingte Schmerzspitzen „Pain Flair up“ reduzierten konnten. Als klinische Konsequenz dessen sollte häufiger die Indikation zu einer begleitenden kurzzeitigen Steroidtherapie geprüft werden.

5.5.2 Vorhersage des Gesamtüberlebens

Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich, dass sowohl Patienten- (SINS, KPS, Alter, höhergradige spinale Enge, Steroideinnahme, Opiateinnahme, Strahlentherapiegesamtosis) als auch Tumorspezifische Eigenschaften (Tumortyp Prostata- bzw. Mamma-Karzinom, Tumorhistologie) in der univariaten Analyse signifikant mit dem Überleben korrelierten.

Die signifikanten Prädiktoren „Spinale Enge“ und „SINS“ könnten den KPS beeinflussen und hatten auf diesem Weg möglicherweise ebenfalls einen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Die Literatur zeigt, dass Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, mit einem erwartbar kürzerem Gesamtüberleben, ein kürzeres Strahlenkonzept mit einer geringeren Strahlentherapiedosis z.B. Einzeitbestrahlung erhalten (M. Wannemacher, 2013). Die signifikant negative Korrelation des Prädiktors Strahlentherapiegesamt-dosis mit dem Gesamtüberleben in unserer Studie ist somit möglicherweise auf einen Confounder zurückzuführen und sollte nicht ohne weitere Studien zu einer klinischen Konsequenz führen.

6 Limitationen

Limitierend in dieser Arbeit ist die retrospektive Art der Studie. Eine scheinbare Kausalität ist durch ein statistisch signifikantes Ergebnis aufgrund möglicher Verzerrungen (Bias) nicht eindeutig bewiesen (Daniel I. Sessler, 2015).

Wesentlich ist die Stichprobenverzerrung (Selection Bias). Ergebnisse sind abhängig von der Wahl der Ausgangsdaten. Im Fall dieser Studie besteht die gewählte Kohorte ausschließlich aus Patientendaten der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar.

Eine weitere wichtige Fehlerquelle retrospektiver Studien sind Messfehler (Measurement Bias). Daten werden bei retrospektiven Studien nicht zwingend genau genug für das Ziel wissenschaftlicher Weiterverwendung erhoben (Daniel I. Sessler, 2015).

In unserer Studie zeigt sich weiters, dass insbesondere bei den Kategorien „Grading“, „Steroideinnahme“, „Lokalisation“, „Höhergradige spinale Enge“ und „Tumorhistologie“ nur eine geringe Anzahl an Daten zur Verfügung stand, weswegen Berechnungen mit diesen Parametern von begrenzter Aussagekraft sein könnten.

Störvariablen (Confounding) können bei retrospektiven Studien eine Kausalität nahelegen, die tatsächlich nicht besteht. Confounder sind in einer retrospektiven Studie meist nur sehr schwer zu erheben (Daniel I. Sessler, 2015).

Die Ergebnisse jeder Studie weichen aufgrund von Zufallsfehlern (Chance error) zu einem gewissen Maße von der Wahrheit ab. Beispielsweise kann die Einstufung in verschiedene Scores (z.B. KPS) fehlerbehaftet sein, da sie einen gewissen Interpretationsspielraum zulassen.

7 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen Zusammenhänge, die bereits in bisherigen Studien festgestellt wurden. SINS, KPS, die Tumortypen Brust- und Prostatacarcinom und die Tumorhistologie Adenocarcinom zeigten in unserer Studie einen signifikanten Zusammenhang mit dem Schmerzansprechen. Darüber hinaus konnten wir in unserer Patientenkohorte zeigen, dass auch die Gabe einer gezielten Therapie und neurologische Ausfälle mit dem Schmerzansprechen negativ korreliert waren.

Der signifikante Zusammenhang zwischen KPS bzw. Alter und Tumortyp Brust- und Prostatacarcinom und Gesamtüberleben konnte ebenfalls in unserer Studie bestätigt werden. In unserer Patientenkohorte konnte wir außerdem zeigen, dass auch SINS, Tumorhistologie Plattenepithelkarzinom, Grading, höhergradige spinale Enge, Steroideinnahme, Opiateinnahme und Strahlentherapiegesamtosis signifikant korreliert waren.

8 Ausblick

Insgesamt kann gesagt werden, dass ein verlässlicher prädiktiver Wert, der bei klinischen Entscheidungen eine Rolle spielt, bisher nicht gefunden wurde. Diese Arbeit bestätigt jedoch weitgehend die Ergebnisse bisheriger Studien und weist auf eine prädiktive Vorhersagekraft bestimmter Parameter hin.

Ein neuer, den Therapieerfolg vorhersagender Wert könnte künftig klinische Entscheidungen beeinflussen und ausschlaggebend sein, ob sich Strahlentherapeuten für oder gegen eine Behandlung entscheiden bzw. welche Bestrahlungsmodalität gewählt wird.

Auch die Entwicklung weiterer Modelle mittels Maschinellern könnten dazu beitragen, eine noch höhere Vorhersagekraft zu erreichen.

Ein Gebiet des maschinellen Lernens, an dem derzeit geforscht wird, heißt Radiomics. Dabei werden unterschiedliche Merkmale aus den Daten von bildgebenden Verfahren herausgelesen. Auf Grundlage dessen könnten neue Prädiktoren für die palliative Strahlentherapie von schmerzhaften Knochenmetastasen festgelegt. Methoden wie die in dieser Studie beschriebene Gradientenverstärkung (Gradient Boosting) können wiederum einzelne schwache

Prädiktoren herausarbeiten und zu einem starken Prädiktor zusammenfassen. Es gibt bereits einzelne Studien, die das prädiktive Potenzial von Radiomics aufzeigen (Kohei Wakabayashi, 2021).

9 Literaturverzeichnis

- APM. (Mai-Juni 2012). Neuigkeiten von Arzneimittel in der Palliativmedizin APM. *APM Newsletter*.
- Arcangeli G, G. G. (12 1998). Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, S. 1119-26.
- Arjun Sahgal, S. D. (07 2021). Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet*, S. 1023-1033.
- AWMF. (2002). *Dt. Ges. f. Orthopädie und orthopäd. Chirurgie + BV d. Ärzte f. Orthopädie (Hrsg.) Leitlinien*. Köln: Dt. Ärzte-Verlag.
- AWMF, D. K. (2019). *Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.2*. Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
- B. van Oorschoot, U. H. (2018). Update – Palliative Strahlentherapie von Knochenmetastasen. *Der Onkologe*, 253–258.
- Bartels RH, v. d. (19. März 2008). Spinal Extradural Metastasis: Review of Current Treatment Options. *CA Cancer J Clin*, S. 245–259.
- Basel, U. (16. April 2020). www.unispital-basel.ch. Von https://www.unispital-basel.ch/fileadmin/unispitalbaselch/Bereiche/Querschnittsfunktionen/Medizinische_Radiologie/Radioonkologie/Rundgang_Klinik/Poster/Poster12.pdf abgerufen
- BIPM, B. I. (1975). *Resolution 8 of the 15th CGPM (1975)*. Von <https://www.bipm.org/en/CGPM/db/15/8/> abgerufen
- BIPM, B. I. (1975). *Resolution 9 of the 15th CGPM (1975)*. Von <https://www.bipm.org/en/CGPM/db/15/9/> abgerufen
- Blitzer, P. (1985). Reanalysis of the RTOG study of the palliation. *Cancer*, 1468-72.
- Burkov, A. (2019). *Machine Learning Kompakt - Alles was Sie wissen müssen*. Frechen: mitp Verlags GmbH & Co. Kg.
- Cacicedo, J. A.-I. (2018). Analysis of predictors of pain response in patients with bone metastasis undergoing palliative radiotherapy: Does age matter? *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, S. 578–584.
- Caissie A, Z. L. (März 2012). Assessment of health-related quality of life with the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C15-PAL after palliative radiotherapy of bone metastases. *Clinical Oncology*, S. 125-133.
- Chow E, H. P. (1. 4 2012). Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, S. 1730-7.
- Chow, E. L. (2012). Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol*, S. 112-124.
- Cox BW, S. D. (August 2012). International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.
- Daniel I. Sessler, M. a. (Volume 121. 10 2015). Clinical Research Methodology 1: Study Designs. *ANESTHESIA & ANALGESIA*, S. 1034-1042.
- DANNY R. WELCH, A. F. (Oktober 1990). Transforming growth factor fi stimulates mammary adenocarcinoma cell invasion and metastatic potential. *Cell Biology*, S. 7678-7682.

-
- DEGRO. (4 2018). *Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT)*. Von https://www.degro.org/wp-content/uploads/2018/06/201806_LL_IMRT_final.pdf abgerufen
- Deutsche Krebsgesellschaft, D. K. (2019). *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
- Deutsche Krebsgesellschaft, D. K. (2020). *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.2*. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
- Deutsche Krebsgesellschaft, D. K. (6 2021). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. *Leitlinienprogramm Onkologie*, S. 242.
- Diakoniewerk Gelsenkirchen, u. W. (17. 4 2020). *evk-ge.meinediakonie*. Von <https://evk-ge.meinediakonie.de/de/page/5667850035396608/Bestrahlungstechniken> abgerufen
- E. Gallizia, G. A. (2017). The spine instability neoplastic score (SINS) in the assessment of response to radiotherapy for bone metastases. *Clinical and Translational Oncology*, S. 1382–1387.
- E. Scherer, H. S. (1996). *Strahlentherapie: Radiologische Onkologie*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Edward Chow, K. H. (10. 4 2007). Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, S. 1423-36.
- Edward Chow, R. M. (2015). Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, S. 1463–72.
- Edward Chow, R. M. (2015). Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, S. 1463-1472.
- Friedman, J. H. (2001). Greedy function approximation: A gradient boosting machine. *Ann. Statist.*, S. 1189-1232.
- Frommhold, G. J. (2016). *Evaluation des Spinal Metastasis Treatment Algorithmus anhand des Vergleichs mit den Therapieentscheidungen an der Universitätsklinik Ulm*. Ulm.
- Füreder, T. (2017). Immuntherapie in der Onkologie. *Wiener klinische Wochenschrift Education*, S. 17–33.
- G. ARCANGELI, M. G. (1998). RADIATION THERAPY IN THE MANAGEMENT OF SYMPTOMATIC BONE METASTASES: THE EFFECT OF TOTAL DOSE AND HISTOLOGY ON PAIN RELIEF AND RESPONSE DURATION. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, S. 1119–1126.
- Gaelle Le Brun, P. A. (11. Februar 1999). UPREGULATION OF ENDOTHELIN AND ITS PRECURSOR BY IL-1 β TNF- α AND TGF- β IN THE PC3 HUMAN PROSTATE CANCER CELL LINE. *Cytokine*, S. 157-62.
- Ghahramani, Z. (2004). Unsupervised Learning. In U. v. Olivier Bousquet, *Advanced Lectures on Machine Learning* (S. 72–112). Australia: Springer.
- Gilbert HA, K. A. (12 1977). Evaluation of radiation therapy for bone metastases: pain relief and quality of life. *AJR Am J Roentgenol*, S. 1095-6.
- Giorgio Arcangeli, G. G. (1. Dezember 1998). Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, S. 1119-1126.
- Glander, S. (29. 11 2018). *Machine Learning Basics - Gradient Boosting & XGBoost*. Von https://www.shirin-glander.de/2018/11/ml_basics_gbm/ abgerufen

-
- H. Christiansen, M. B. (2018). *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht*. Berlin: Lehmanns Media GmbH.
- H. L. Neville-Webbe, I. H. (2002). The anti-tumour activity of bisphosphonates. *CANCER TREATMENT REVIEWS*, S. 305–319.
- Herold, G. (2012). *Innere Medizin*. Eigenverlag.
- Hiddemann, W. B. (2004). *Die Onkologie*. Springer-Verlag.
- Hird A, C. E. (Oktober 2008). After radiotherapy, do bone metastases from gastrointestinal cancers show response rates similar to those of bone metastases from other primary cancers? *Curr Oncology*, S. 219-25.
- Hird A, Z. L. (5 2009). Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: a phase II study. . *Clin Oncol (R Coll Radiol)* , S. 329-335.
- Hirohisa Katagiri, R. O. (2014). New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *Cancer Medicine*, S. 1359–1367.
- J.J. Body, I. M. (2002). Bisphosphonates for cancer patients: why, how, and when? *Support Care Cancer*, S. 399–407.
- J.Nguyen, E. Z. (September 2011). Palliative Response and Functional Interference Outcomes Using the Brief Pain Inventory for Spinal Bony Metastases Treated with Conventional Radiotherapy. *Clinical Oncology*, S. 485-491.
- Jae Yoon Jeon, A. S. (November 2017). Kinase Inhibitors: the Reality Behind the Success. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, S. 726–730.
- Jan C. Peeken, B. W. (2020). Image-Guided Radiooncology: The potential of radiomics in clinical application. *Recent Results Cancer Res*, S. 773-794.
- Joanne M. van der Velden, M. P.-J. (2017). Development and internal validation of a clinical risk score to predict pain response after palliative radiation therapy in patients with bone metastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, S. 37-57.
- Joel B. Nelson, K. C.-T. (15. Februar 1996). Endothelin-1 Production and Decreased Endothelin B Receptor Expression in Advanced Prostate Cancer. *Cancer Research*, S. 663-668.
- JOEL B. NELSON, S. H.-W. (1999). NEW BONE FORMATION IN AN OSTEOBLASTIC TUMOR MODEL IS INCREASED BY ENDOTHELIN-1 OVEREXPRESSION AND DECREASED BY ENDOTHELIN A RECEPTOR BLOCKADE. *UROLOGY*, S. 1063–1069.
- Joshi, R. (September 2016). *Accuracy, Precision, Recall & F1 Score: Interpretation of Performance Measures*. Von <https://blog.exsilio.com/all/accuracy-precision-recall-f1-score-interpretation-of-performance-measures/> abgerufen
- Juan Juan YIN, C. B. (Januar 2005). Mechanisms of cancer metastasis to the bone. *Cell Research*, S. 57-62.
- K. Fizazi, M. C. (2011). Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*, 813–822.
- Karl-Stefan Delank, C. W. (2011). The Treatment of Spinal Metastases. *Deutsches Ärzteblatt International*, S. 71–80.
- Keck A-V, P. M. (2003). Knochenstoffwechsel bei malignen Erkrankungen. *Journal für Mineralstoffwechsel, Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen*, 6-11.
- Kirou-Mauro A, H. A. (7 2008). Is response to radiotherapy in patients related to the severity of pretreatment pain? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, S. 1208-12.
- Kohei Wakabayashi, Y. K. (2021). *A predictive model for pain model for pain response following radiotherapy for treatment of spinal metastases*. Von Nature scientific reports: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92363-0> abgerufen

-
- Krebsgesellschaft, D. (19. 4 2020). *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3*. Von <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/> abgerufen
- Krieger, H. (2017). *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Lambin P, R.-V. E. (2012). *Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis*. Von Eur J Cancer: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257792> abgerufen
- Linden, Y. v. (11. 5 2005). *Radiotherapy in bone metastasis : the Dutch bone metastasis study*. Von <https://hdl.handle.net/1887/4330> abgerufen
- Liping Zhu, Z. W. (19. 7 2021). Immunotherapy-Related Cystitis: Case Report and Review of the Literature. *OncoTargets and Therapy*, S. 4321—4328.
- M. Wannemacher, J. D. (2013). *Strahlentherapie*. Berlin Heidelberg: SpringerMedizin.
- Marienkrankehaus. (15. 4 2020). *Stereotaktische Bestrahlung*. Von <https://www.marienkrankehaus.com/kliniken-institute/radio-onkologie/patienteninformation/was-ist-eine-stereotaktische-einzeitbestrahlung/> abgerufen
- Martin Oft, K.-H. H. (30. Oktober 1998). TGF β signaling is necessary for carcinoma cell invasiveness and metastasis. *Current Biology*, S. 1243–1252.
- Masashi Mizumoto MD, H. H. (3. 11 2008). Prognostic factors and a scoring system for survival after radiotherapy for metastases to the spinal column. *Cancer*.
- MathWorks. (23. 4 2020). *Kreuzvalidierung*. Von <https://de.mathworks.com/discovery/cross-validation.html> abgerufen
- med360Grad. (17. 4 2020). *med360Grad*. Von <https://www.med360grad.de/leistungsangebot/strahlentherapie/leistungen/bestrahlungs-techniken/> abgerufen
- Mehryar, M. R. (2012). *Foundations of machine learning*. Cambridge: MIT Press.
- Mitera G, P. L. (11 2011). Correlation of computed tomography imaging features with pain response in patients with spine metastases after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, S. 827-30.
- Nakata E, S. S. (11 2018). Early response assessment of palliative conventional radiotherapy for painful uncomplicated vertebral bone metastases. *J Orthop Sci*, S. 912-917.
- Natekin. A., K. A. (4. 13 2013). Gradient boosting machines , atutorial. *Frontiers in Neurorobotics*.
- Nguyen J, C. E. (24. Februar 2011). Palliative response and functional interference outcomes using the Brief Pain Inventory for spinal bony metastases treated with conventional radiotherapy. *Clinical Oncology*, S. 485-91.
- P. Hoegen, J. H.-R. (22. 11 2019). Stereotaktische Strahlentherapie bei Oligometastasierung. *Klinikerzt* , S. 506-510.
- P. Kupelian, K. L. (2011). Helical Tomotherapy: Image-Guided and Adaptive Radiotherapy . *Front Radiat Ther Oncol*, 165–180 .
- Panya Luksanapruksa, J. M. (2017). Prognostic factors in patients with spinal metastasis: a systematic review and meta-analysis. *The Spine Journal*, S. 689-708.
- Patchell, R. A. (2005). Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*, S. 643-648.
- Patricia Zadnik Sullivan, A. A. (2020). Association of spinal instability due to metastatic disease with increased mortality and a proposed clinical pathway for treatment. *J Neurosurg Spine*, S. 950–957.

-
- Paulien G. Westhoff, M. A. (25. September 2014). An Easy Tool to Predict Survival in Patients Receiving Radiation Therapy for Painful Bone Metastases. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, S. 739-747.
- Peeken J., T. G. (2020). Prädiktion des Therapieansprechens auf eine palliative Strahlentherapie von Wirbelsäulenmetastasen mittels maschinellem Lernen. München, Deutschland.
- Per Soelberg SCrensen, S. H.-L. (1994). Effect of High-dose Dexamethasone in Carcinomatous Metastatic Spinal Cord Compression Treated with Radiotherapy: a Randomised Trial. *European Journal of Cancer*, S. 22-27.
- R. Pflugmacher, R. B.-B. (2012). Vergleich klinischer und radiologischer Daten bei der Behandlung von Patienten mit osteoporotischen Wirbelkörper-Kompressionsfrakturen mit Radiofrequenz-Kyphoplastie oder mit Ballon-Kyphoplastie. *Z Orthop Unfall* , 56–61.
- Ragnhild Habberstad, T. C. (10 2021). Clinical Predictors for Analgesic Response to Radiotherapy in Patients with Painful Bone Metastases. *Journal of Pain and Symptom Management*, S. 681-690.
- RC, D. (17. 11 2015). Machine Learning in Medicine. *Circulation*, S. 1920–1930.
- Riepl, W. (7. 24 2018). *Kreuzvalidierung: Was schief gehen kann und wie man es besser macht ($p > n$)*. Von <https://statistik-dresden.de/archives/15086> abgerufen
- Rugo, H. S. (2004). Bevacizumab in the Treatment of Breast Cancer: Rationale and Current Data. *The Oncologist*, S. 43-49.
- Schaser KD, M. I. (2007). Chirurgisches Management von Wirbelsäulenmetastasen. *Unfallchirurg* , S. 137–162.
- Stenzl, F. H. (2014). *Knochenmetastasen - Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Sze WM, S. M. (2003). Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. *Clinical Oncology*, S. 145-52.
- Thiele, W. (2003). *Reproduzierbarkeit der Risikoorgandosis bei der stereotaktischen Bestrahlung in Thorax, Abdomen und Becken*. Würzburg.
- Ulmer, M. (11. November 2011). Fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie. *Dtsch Arztebl*.
- Uwe Fischer, F. B. (2014). *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*. Thieme.
- Van der Velden JM, V. A. (August 2017). Prospective Evaluation of the Relationship Between Mechanical Stability and Response to Palliative Radiotherapy for Symptomatic Spinal Metastases. *Oncologist*, S. 972-978.
- von Donald L. Resnick, M. J. (2004). *Bone and Joint Imaging*. Elsevier Health Sciences.
- Westhoff PG, d. G. (11 2014). Effect of age on response to palliative radiotherapy and quality of life in patients with painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, S. 739-47.
- Westhoff PG, d. G. (2015). Quality of Life in Relation to Pain Response to Radiation Therapy for Painful Bone Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.
- Westhoff PG, d. G., & Group, D. B. (Mai 2014). Effect of age on response to palliative radiotherapy and quality of life in patients with painful bone metastases. *Radiother Oncol*, S. 264-9.
- Wikipedia. (15. 4 2020). *Wikipedia*. Von https://de.wikipedia.org/wiki/Strahlentherapie#Geschichte_der_Strahlentherapie abgerufen
- Wu JS, W. R. (März 2003). Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, S. 594-605.

-
- Xristica. (20. 4 2016). *What is the difference between Bagging and Boosting?* Von <https://quantdare.com/what-is-the-difference-between-bagging-and-boosting/> abgerufen
- Yasuaki Tokahashi, H. U. (18. 7 2014). Scoring system for prediction of metastatic spine tumor prognosis. *Wordl Journal of Orthopedics*, S. 262-271.
- You Takuwa, T. M. (16. August 1990). THE EFFECTS OF THE ENDOTHELIN FAMILY PEPTIDES ON CULTURED OSTEOBLASTIC CELLS FROM RAT CALVARIAE. *BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS*, S. 998-1005.
- Yvette M. van der Linden, M. S. (8. Dezember 2004). Prediction of Survival in Patients with Metastases in the Spinal Column. *Wiley InterScience*, S. 320-238.
- Zimmermann, F. (19. 4 2020). *Universitätsspital Basel*. Von https://www.unispital-basel.ch/fileadmin/unispitalbaselch/Bereiche/Querschnittsfunktionen/Medizinische_Radiologie/Radioonkologie/Rundgang_Klinik/info_studenten/6._JK_Gastrointestinale_Tumoren_bis_SS_2011.pdf abgerufen