

Stereotaktische Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen – Eine Analyse der Therapieeffektivität und -toxizität

Christian Strick

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Thorsten Kessler

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. apl. Prof. Dr. Sandro M. Krieg

Die Dissertation wurde am 23.08.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School of Medicine and Health am 08.03.2025 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung.....	6
1.1 Hintergrund der Therapie von Wirbelsäulenmetastasen	6
1.2 Therapieansätze bei Wirbelsäulenmetastasen	6
1.2.1 Bestrahlungsplanung mithilfe bildgebender Verfahren	7
1.2.2 Palliative Bestrahlung.....	7
1.2.3 Stereotaktische Bestrahlung	10
1.2.4 Operative Eingriffe als Therapieoption bei Wirbelsäulenmetastasen	19
1.3 Zielsetzung der Arbeit	21
2 Material und Methoden	22
2.1 Studiendesign.....	22
2.1.1 Endpunkte der Studie.....	22
2.2 Definition Oligometastasierung.....	22
2.3 Bildgebung und Behandlung.....	23
2.4 Statistische Auswertung.....	23
2.4.1 Erhobene Parameter und Follow-Up	23
2.4.2 Statistische Testung und geplante Analysen	24
3 Ergebnisse.....	25
3.1 Klinische Charakterisierung der Studienpopulation	25
3.1.1 Bestrahlungsparameter der spinalen SBRT	27
3.2 Gesamtüberleben und lokale Tumorkontrolle	27
3.3 Gesamtüberleben nach SBRT in Abhängigkeit von der Histologie des Primärtumors	31
3.4 Stereotaxie bei Oligometastasierung	32
3.5 SINS und ECOG als prognostische Parameter für Frakturen und Gesamtüberleben	33
3.6 Nebenwirkungen bei SBRT	34
3.6.1 Pain Flare	34
3.6.2 Vertebrale Kompressionsfrakturen im Kontext von SBRT	35
3.6.3 Radiographische Myelopathie (=RM):	37
3.6.4 Akuttoxizität der spinalen SBRT	37

3.6.5	Langzeittoxizität der spinalen SBRT	37
4	Diskussion der Ergebnisse	39
4.1	Oligometastasierte Patienten zeigen nach SBRT ein signifikant längeres Überleben als extendiert metastasierte Patienten.....	39
4.2	Gesamtüberleben und Einflussfaktoren auf das Overall Survival bei SBRT von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen	40
4.3	SBRT bewirkt eine exzellente Tumorkontrolle bei Wirbelsäulenmetastasen 41	
4.4	Radiographische Myelopathie (RM) und Strahlentoleranz bei Stereotaxie .	42
4.5	Signifikante Parameter für das Risiko vertebraler Kompressionsfrakturen..	43
4.6	SBRT reduziert Pain Flare	44
4.7	Die SBRT ist sehr effektiv bei radioresistenten Tumoren in Bezug auf lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben	45
4.8	Fraktionierung (Single-Fraktion / Hypofraktionierung) der SBRT	46
4.9	Limitationen der Arbeit	47
5	Schlussfolgerung der Arbeit.....	48
6	Danksagung	49
7	Literaturverzeichnis	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bilder der Bestrahlungspläne im Transversal -, Frontal- und Sagittalschnitt.....	12
Abbildung 2: Bilder der Bestrahlungspläne im Transversal-, Frontal und Sagittalschnitt.....	12
Abbildung 3: Dosis-Volumen Histogramm (DVH) aus einem Bestrahlungsplan	13
Abbildung 4: Dosis-Volumen Histogramm (DVH) mit Legende.....	13
Abbildung 5: OS nach SBRT	27
Abbildung 6: Vergleich des OS nach SBRT hinsichtlich der Primärtumorentitäten....	28
Abbildung 7: Vergleich des OS nach SBRT von Patienten mit Prostatakarzinom + Mammakarzinom zu den sonstigen Primärtumorentitäten	29
Abbildung 8: Vergleich des OS nach SBRT von Patienten mit Prostatakarzinom und den sonstigen Tumorentitäten	29
Abbildung 9: Vergleich des OS aller Primärtumore nach SBRT	30
Abbildung 10: OS der radiosensitiven und der radioresistenten Primärtumorentitäten nach SBRT	31
Abbildung 11: OS der radiosensitiven und radioresistenten Tumoren (zensiert bei 48 Monaten) nach SBRT	32
Abbildung 12: Vergleich des OS nach SBRT von Patienten mit oligometastasiertem und extendiert metastasiertem Tumorstadium	33
Abbildung 13: Vergleich des OS abhängig vom ECOG zum Zeitpunkt der SBRT	34
Abbildung 14: Pain Flare nach SBRT.	35
Abbildung 15: VCF-freies Überleben nach SBRT.....	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	14
Tabelle 2: Übersicht verschiedener Studienergebnisse bei konventioneller und stereotaktischer Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen.....	17
Tabelle 3: Spinal Instability Neoplastic Score (S/NS).....	20
Tabelle 4: Übersicht zu klinischen Parametern der Studienpopulation	26
Tabelle 5: Paarweise Vergleiche der Primärtumore mittels Log Rank-Test (Mantel-Cox).....	30
Tabelle 6: Nebenwirkungen während der Therapie und im Follow-Up.....	38

Abkürzungsverzeichnis

ASTRO = American Society for Radiation Oncology

BMI = Body Mass Index

BWS = Brustwirbelsäule

CNT = Critical neural tissue (Gefährdetes Nervengewebe)

CT = Computertomographie

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Gemeinsame Terminologiekriterien für Nebenwirkungen)

CTV = Clinical Target Volume (Klinisches Zielvolumen)

DEGRO = Deutsche Gesellschaft für RadioOnkologie e.V.

DKG = Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Dmin= Minimum radiation dose (Minimale Strahlendosis)

Dmax = Maximum total point of dose (Maximale Strahlendosis)

EBRT = External beam radiotherapy (Perkutane Strahlentherapie)

ECOG (Performance Score) = Eastern Cooperative of Oncology Group

GTV = Gross Tumor Volume (makroskopisches Tumolvolumen)

Gy = Gray

HF = Hypofraktionierung

HWS = Halswirbelsäule

KI = Konfidenzintervall

KPS = Karnofsky Performance Status

LF = Local Failure (lokaler Defekt)

LWS = Lendenwirbelsäule

MRT = Magnetresonanztomographie

NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika

NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

NTCP = Normal tissue complication probability (Wahrscheinlichkeit für Komplikationen im gesunden Gewebe)

OS = Overall Survival (Gesamtüberleben)

PET = Positronen-Emissions-Tomographie

PRISM = Prognostic Index for Patients with Spinal Metastases (Prognostischer Index für Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen)

PTV = Planning Target Volume (Planungszielvolumen)

RM = Radiographische Myelopathie

SABR = Stereotactic Ablative Radiotherapy (Ablative stereotaktische Strahlentherapie)

SBRT = Stereotactic Body Radiation Therapy (Körperstereotaxie)

SF = Single Fraction (Einzelne Fraktion)

SFRT = Single-Fraction Radiotherapy (Einzeit-Bestrahlung)

SIB = Simultan integrierter Boost

SINS = Spinal Instability Neoplastic Score (Score zur Instabilität der Wirbelsäule bei Neoplasie)

SRE = skeleton related event (Ossäre Nebenwirkung)

SOC = Standard of care (Standardversorgung)

QUANTEC = The Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (Quantitative Analyse der Auswirkungen auf das Normalgewebe)

VAS = Visuelle Analogskala

VCF = Vertebral Compression Fracture (Vertebrale Kompressionsfraktur)

WHO = World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Therapie von Wirbelsäulenmetastasen

Bis zu 40% aller Krebspatienten entwickeln während ihrer Erkrankung Wirbelsäulenmetastasen (Greco et al. 2011, Coleman 2006). Zwei Jahre nach Diagnosestellung von Wirbelsäulenmetastasen leben nur noch 10-20% der Patienten (Laufer et al. 2013, Bilsky et al. 2009). Einige der häufigsten Primärtumoren, wie Lungen-, Mamma- oder Prostatakarzinome metastasieren hochfrequent in die Wirbelsäule. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms haben beispielsweise bereits 7,7% der Patienten Knochenmetastasen, nach drei Jahren sind es bereits 70% (Sathiakumar et al. 2011). Postmortale Biopsien von über 1500 Patienten mit Prostatakarzinom zeigen, dass bei 90% der Patienten mit Fernmetastasen die Lokalisation im Skelettsystem liegt und sich wiederum 90% davon in der Wirbelsäule befinden (Bubendorf et al. 2000). Bei Patienten mit Lungenkarzinom treten Wirbelsäulenmetastasen im Erkrankungsverlauf bei 20-40% der Patienten auf (Yang et al. 2019). Weitere postmortal durchgeführte Untersuchungen von Prostata- und Mammakarzinom-Patienten zeigen, dass bei 70-90% der Patienten zum Zeitpunkt des Todes eine Metastasierung in der Wirbelsäule vorliegt (Posner 2010, Patchell et al. 2005).

Das Hauptsymptom von Knochenmetastasen ist Schmerz, welcher über eine Dehnung des Periosts und die Deformierung der Kortikalis durch die Tumormasse auf die gesteigerte Freisetzung von Zytokinen und Neuropeptiden zurückzuführen ist (Kuroda 2012, Nielsen et al. 1991, Challapalli et al. 2020). 80-95% der Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen entwickeln Schmerzen (Sutcliffe et al. 2013, Janjan 1997). Weitere häufigere Symptome sind pathologische Frakturen, Spinalkanalkompressionen und Hyperkalzämie (Oster et al. 2013), welche unter dem Begriff skeleton-related events (SRE) zusammengefasst werden (Guo et al. 2020). Diese SREs treten bei Patienten mit Knochenmetastasen in 44-50% der Fälle auf (Sathiakumar et al. 2011, Carlin et al 2000). Beispielsweise entwickeln 15% der Frauen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom eine Hyperkalzämie (Warrell 1990). Motorische Dysfunktionen, die häufig auf direkte Nervenkompressionen oder pathologische Frakturen mit Kompression des Spinalkanals zurückzuführen sind, treten bei 35-75% der Patienten auf (Sutcliffe et al. 2013, Janjan 1997).

1.2 Therapieansätze bei Wirbelsäulenmetastasen

Die Therapieansätze für Patienten mit symptomatischen Wirbelsäulenmetastasen umfassen neben Chemo- oder Immuntherapie (Sciubba et al. 2021), stabilisierenden Operationen bei Fraktur(-gefahr) (Laghari et al. 2019, Rothrock et al. 2020) und Laminektomien zur Dekompression bei Einengung des Wirbelkanals (Wei et al. 2021) auch die stereotaktische Bestrahlung (Sahgal et al. 2021) und die palliative Radiotherapie.

1.2.1 Bestrahlungsplanung mithilfe bildgebender Verfahren

Unabhängig vom kurativen oder palliativen Ansatz werden in der Strahlentherapie verschiedene Bildgebungstechniken zur Bestrahlungsplanung wie MRT (Magnetresonanztomographie), CT (Computertomographie) oder PET (Positronen-Emissions-Tomographie) eingesetzt, die bei der bestmöglichen Abgrenzung des Tumors in der Bestrahlungsplanung helfen. Bei der MRT werden mithilfe von Magnetfeldern Schichtaufnahmen der Zielstruktur erstellt, beim CT geschieht dies mittels Röntgenstrahlen. Bei der PET wird eine Bildgebung über die Visualisierung detektierter, zuvor applizierter Radiopharmaka ermöglicht. So wird auf Basis der Bildgebung mit der Bestrahlungsplanungssoftware Position und Ausmaß des makroskopischen Tumors definiert (= Gross Tumor Volume, GTV), welches wie die anderen Zielvolumina in Gray (Gy) angegeben wird. Das CTV (Clinical Target Volume) beschreibt ein Areal, welches zusätzlich zum GTV einen Sicherheitssaum umfasst, um makroskopisch nicht sichtbare Ausläufer des Tumorgewebes mit einzuschließen (Burnet et al. 2004). Dem CTV kommt klinisch eine enorme Bedeutung zuteil, da die Bestrahlung der mikroskopischen Tumorausläufer für die Heilungschancen des Patienten entscheidend ist. Mit dem PTV (Planning Target Volume) wird ein zusätzlicher Sicherheitssaum auf das CTV addiert, um den Bereich abzudecken, welcher durch Unsicherheiten in der Bestrahlungspositionierung des Patienten auftritt (Unkelbach et al. 2018, Burnet et al. 2004).

1.2.2 Palliative Bestrahlung

1.2.2.1 Definition

Bei der palliativen Strahlentherapie wird der Tumor oder die Metastase bestrahlt, um bestehende oder die bei Progression des Tumors erwartbaren Schmerzen und weitere Komplikationen der Tumorerkrankung zu lindern, ohne dabei einen kurativen Therapieansatz zu verfolgen.

1.2.2.2 Palliative Bestrahlungskonzepte

Typische palliative Bestrahlungskonzepte der konventionellen Strahlentherapie sind 5x4Gy oder 10x3 Gy (Zeng et al. 2019, Rades et al. 2011). Aufgrund der Dosislimitation durch umgebende Risikostrukturen, wie dem Myelon kann die konventionelle Strahlentherapie nicht mit tumorablativer Dosierung eingesetzt werden, da ein Schutz des umliegenden Normalgewebes gewährleistet sein muss (Van Herk 2004). Dies hat zur Folge, dass die Tumorkontrolle nach palliativer Strahlentherapie limitiert ist (Gerszten et al. 2009). Lokale Kontrolle bedeutet dabei eine Remission oder wenigstens eine Stagnation der Metastasengröße nach der Behandlung und gibt damit Aufschluss über die Effektivität der Bestrahlung. Da metastasierte Krebspatienten durch verbesserte Systemtherapien (Boulos et al. 2017, Glicksman et al. 2020) ein zunehmend längeres Überleben erwarten können, gewinnt eine längerfristige Tumorkontrolle auch in der metastasierten Erkrankungssituation an Bedeutung. Das Risiko eines lokalen Progresses zu Lebzeiten der Patienten, welcher mit Schmerzen und Frakturen einhergehen kann, wird über eine hohe lokale Kontrolle reduziert (Glicksman et al. 2020).

1.2.2.3 Effektivität der palliativen Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen

Rades et al. haben in einer prospektiven Studie die lokalen Kontrollraten bei konventioneller Kurzzeit- und Langzeitradiotherapie von insgesamt 265 Patienten mit Wirbelkörpermetastasen analysiert (Rades et al. 2011). Die Begriffe Kurz- und Langzeittherapie beziehen sich hierbei auf die unterschiedliche Fraktionierung der Bestrahlungsdosen. Konzepte der Kurzzeitbestrahlungen waren 1x8Gy und 5x4Gy, bei der Langzeitbestrahlung waren es 10x3Gy, 15x2,5Gy und 20x2Gy. Primäre Tumorhistologien umfassten dabei Prostatakarzinome, Mammakarzinome, Lungenkarzinome und Melanome. Bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 13 Monaten lag das 1-Jahres OS der gesamten Kohorte bei 27% (n=71), die lokale Kontrolle betrug bei diesen Patienten 71% (Rades et al. 2011).

Gerszten et al. verglichen in einer Übersichtsarbeit sieben retrospektive Studien mit insgesamt 885 Patienten mit symptomatischen Wirbelsäulenmetastasen hinsichtlich der lokalen Kontrolle nach konventioneller Strahlentherapie (Gerszten et al. 2009). Dabei wurden in alle Studien radioresistente und radiosensitive Tumore eingeschlossen (Prostatakarzinome, Mammakarzinome, Sarkome, Melanome, nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (=NSCLC)). In den Studien wurde nach 2 verschiedenen Bestrahlungsschemata (Kurzzeitbestrahlung mit 2-5 Fraktionen) und extendierter Bestrahlung mit (>5 Fraktionen) bestrahlt. Dabei wurde bei 95% der Kurzzeitbestrahlungen mit dem Schema 1x8Gy, 5x3Gy oder 4x5 Gy bestrahlt. Bei der extendierten Bestrahlung waren es 7x4Gy, 10x3Gy oder 20x2Gy. Die mittlere lokale Tumorkontrolle über alle Schemata hinweg lag bei 77% (Range (=R) 61%-96%) (Gerszten et al. 2009). Bei der Differenzierung der beiden Bestrahlungskonzepte zeigte sich nach einem Jahr eine Tumorkontrolle von 61-86% bei den Kurzzeitbestrahlungen und von 77-96% bei den extendierten Bestrahlungsschemata. Nach drei Jahren lag die lokale Tumorkontrolle bei der Kurzzeitbestrahlung bei 61% und bei der extendierten Bestrahlung bei 89% (Rades et al. 2007, Rades et al. 2009, Gerszten et al. 2009).

1.2.2.4 Nebenwirkungen bei palliativer Bestrahlung

Bei der palliativen Bestrahlung treten allgemein Akut- und Langzeitnebenwirkungen auf. Häufige akut auftretende Nebenwirkungen 1° nach Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) sind Übelkeit (40-80%) (Meenu et al. 2021), Diarrhoe (bis zu 50%) (Adams et al. 2014), Dyspnoe (5-20%) (Giuranno et al. 2019) und Fatigue (20-30%) (Rief et al. 2014). Radiodermatitis 1° tritt bei bis zu 90% der Patienten auf, Radiodermatitis 2° bei bis zu 30% (Chan et al. 2012) der Patienten und kann sich als chronische Radiodermatitis noch 1 bis 20 Jahren nach Strahlentherapie manifestieren (Seite et al. 2017).

Weitere häufigere Langzeitnebenwirkungen nach CTCAE 1° sind Osteonekrose (5-7%) (Peterson et al. 2010), Anämie (bis zu 9%) (Harrison et al. 2005) und Fibrose (5-20%) (Giuranno et al. 2019, Osborn et al. 2018). Schmerzen treten häufig als Symptom der zugrunde liegenden Tumorerkrankung aufgrund der metastatischen Durchsetzung des Wirbelkörpers auf und können durch Strahlentherapie sogar reduziert werden (Sahgal et al. 2021).

1.2.2.5 Leitlinien zur Strahlentherapie bei Wirbelsäulenmetastasen

Die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) zur supportiven Therapie in der Onkologie von 2020 empfiehlt bei der Entscheidung über die Fraktionierung der palliativen Bestrahlung von Wirbelkörpermetastasen, die Gesamtprognose des Patienten zu berücksichtigen (Deutsche Krebsgesellschaft, Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Mit dem Ziel der Schmerzreduktion werden eine Einzelbestrahlung mit 1x8Gy sowie fraktionierte Bestrahlungsserien mit den Schemata 5x4Gy und 10x3Gy als gleichwertig beurteilt (Deutsche Krebsgesellschaft, Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Das Leitlinienprogramm der DKG beruft sich hier auf eine Metaanalyse von Chow et al. mit 25 eingeschlossenen Studien mit über 2800 Patienten, in welcher das komplette Schmerzansprechen nach Einzelbestrahlung und fraktionierter Bestrahlung bei 23% bzw. 24% lag (Chow et al. 2012). Der Zeitpunkt der Auswertung des Schmerzansprechens lag in den meisten Studien zwischen einem und drei Monaten nach Bestrahlung.

Die S3-Leitlinie der DKG führt an, dass eine den Knochen stabilisierende Rekalzifizierung einer osteolytischen Metastase zwar frühestens 3-6 Monate nach erfolgter Strahlentherapie auftrete, dies bei der fraktionierten Bestrahlung der ossären Metastasen allerdings früher der Fall sei, als nach Bestrahlung mit nur einer Fraktion (Chow et al. 2012, Koswig et al. 1999). Patienten mit günstigerer Prognose, bei denen mittelfristige Ziele wie Stabilisierung des Wirbelkörpers und Vermeidung von Komplikationen (Rückenmarkskompression, Fraktur) in den Fokus rücken, sollten daher laut S3-Leitlinie eine fraktionierte Strahlentherapie erhalten (Deutsche Krebsgesellschaft, Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Patienten mit ungünstiger Prognose, bei denen die akute Schmerzkontrolle im Vordergrund steht, würden von einer Einzelbestrahlung profitieren (Dennis et al. 2013).

Im Einklang hiermit führt ein 2017 publiziertes Update der ASTRO-Guideline von 2011 zur palliativen Bestrahlung von Knochenmetastasen an, dass eine äquivalente Schmerzlinderung nach einer Einzelfraktionierung (1x8 Gy) oder fraktionierter Bestrahlung (20 Gy in 5 Fraktionen, 24 Gy in 6 Fraktionen und 30 Gy in 10 Fraktionen) für Patienten mit symptomatischen, zuvor nicht bestrahlten Knochenmetastasen besteht (Lutz et al. 2017). Dabei wird empfohlen, dass die Patienten auf die höhere Inzidenz von Re-Interventionen der Läsion nach palliativer Einzelbestrahlung im Vergleich zur fraktionierten Bestrahlung aufmerksam gemacht werden sollen (Lutz et al. 2017). Für Patienten mit schmerzhaften Wirbelsäulenmetastasen stellt diese Guideline ebenfalls fest, dass eine Einzelbestrahlung mit 8 Gy eine gleichwertige Schmerzlinderung im Vergleich zu einer fraktionierten Bestrahlung bietet und daher für Patienten mit begrenzter Lebenserwartung sinnvoller sein kann (Lutz et al. 2017).

1.2.3 Stereotaktische Bestrahlung

1.2.3.1 Definition

Die Definitionen verschiedener Modalitäten der Stereotaxie, die sich bezüglich des Indikationsspektrums und der Fraktionierung unterscheiden, lauten gemäß der Arbeitsgruppe für Stereotaxie der Deutschen Gesellschaft für RadioOnkologie e.V. (DEGRO) wie folgt (Guckenberger et al. 2020) :

- 1) „Die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) als Behandlung von intrakraniellen Tumoren und benignen Erkrankungen mit nur einer einzigen Bestrahlungsfraction,
- 2) die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (SRT) von intrakraniellen Tumoren und benignen Erkrankungen,
- 3) sowie die extrakranielle stereotaktische Radiotherapie (stereotactic body radiation therapy, SBRT)“ (Guckenberger et al. 2020).

Allgemein wird die Stereotaxie als Methode der perkutanen Strahlentherapie (external beam radiotherapy, EBRT) definiert „bei der ein klar abgrenzbares Zielvolumen, präzise und mit einer hohen Strahlendosis als Einzeitbestrahlung oder in wenigen Fraktionen lokal-kurativ behandelt wird“ (Guckenberger et al. 2020, Guckenberger et al. 2014). Durch die extreme Hypofraktionierung, also einer Erhöhung der Einzelstrahlendosis bei gleichbleibender oder reduzierter Gesamtbehandlungszeit, werden höhere Bestrahlungsdosen als in der konventionellen Radiotherapie appliziert. Das primäre Ziel besteht in einer langandauernden lokalen Tumorkontrolle (Kocher et al. 2014, Guckenberger et al. 2020).

1.2.3.2 Ursprung der stereotaktischen Bestrahlung

Die stereotaktische Strahlentherapie wird seit den 1950er Jahren praktiziert und wurde von dem schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell entwickelt. Leksell entwickelte mit dem Gamma-Knife das weltweit erste Gerät zur stereotaktischen Bestrahlung. Das Gamma-Knife wird zur Bestrahlung von intrakraniellen Tumoren verwendet, sodass die stereotaktische Bestrahlung zu Beginn ihrer Entwicklung nur in der Neuroonkologie eingesetzt wurde (Weil 2001, Sahgal et al. 2017). In den letzten Jahrzehnten wurde mit dem Cyber-Knife ein weiterer Gerätetyp entwickelt, welcher als robotergestützter Linearbeschleuniger in der Lage ist auch extrakranielle Ziele stereotaktisch zu bestrahlen (Scobioala et al. 2019, Heron et al. 2012).

1.2.3.3 Stereotaxie - Bestrahlungsplanung und Durchführung

Hochauflösende Bildgebungstechnik, präzisere Bestrahlungsplanung und -durchführung und verbesserte Immobilisationstechniken haben in den letzten Jahren weitere Fortschritte im Bereich der stereotaktischen Bestrahlung ermöglicht (Zeng et al. 2019). Die gesteigerte Präzision der bildgesteuerten Bestrahlung basiert unter anderem auf dieser verbesserten Positions- und Lagekontrolle vor und während der Bestrahlungssitzung. Einen weiteren Faktor stellen die Multi-Leaf Kollimatoren dar. Diese, aus verschiebbaren, strahlungsabsorbierenden Lamellen aufgebauten Bestrahlungsschablonen, ermöglichen eine deutlich verbesserte Konformität bei irregulär geformten Bestrahlungsfeldern.

Auch während der Durchführung der Radiatio tragen technische Weiterentwicklungen zu einer gesteigerten Präzision bei. Linearbeschleuniger neuerer Generationen verfügen über ein mehrstufiges Rückkopplungs- und Sensorsystem, das eine hochauflösende Steuerung der Gantry-Geschwindigkeit, der Pulsrate und der Strahlenergieänderungen innerhalb weniger Millisekunden ermöglicht (Sahgal et al. 2017). Die Gantry ist die Haupteinheit eines Linearbeschleunigers, in welchem sich die Röntgenröhre befindet und welcher sich in einer definierten Geschwindigkeit um den Patienten dreht (Mackie et al. 1999, Santoso et al. 2016). Die Detektoren liegen gegenüber des Linearbeschleuniger-Kopfes außerhalb der mit der Gantry rotierenden Röntgenröhre, wodurch ein dreidimensionales Bild erzeugt werden kann, welches auch zur Bildgebung (CT oder Röntgen) zur Kontrolle der Bestrahlungsposition genutzt wird. Bei der CyberKnife-SBRT kann die anvisierte Zielstruktur nahezu in Echtzeit erfasst werden. Die Röntgenstrahlen werden genutzt, um die Bewegung des Patienten zu verfolgen (Tracking) und kontinuierlich mit dem Bestrahlungsziel zu vergleichen, sodass der Roboterarm entsprechend angepasst werden kann (Sahgal et al. 2017).

Zur Immobilisation werden bei der stereotaktischen Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen für jeden Patienten individuelle Vakuummatratzen verwendet. Diese bestehen aus einer luftdichten und mit Styropor gefüllten Plastikfolie, die sich vakuumartig um die Konturen des Patienten schließen (Werensteijn-Honingh et al. 2021), mit dem Ziel eine stabile Lagerung zu gewährleisten, die bei allen Bestrahlungssitzungen rekonstruiert werden kann.

Die Strahlenbelastung, der der Zielstruktur anliegenden Risikoorgane, kann durch die präzise Planung und Strahlenapplikation genau vorausgesagt und somit deutlich reduziert werden (Greco et al. 2015). Somit können potenzielle Nebenwirkungen einer Bestrahlung, die sich durch Dosisdeposition in gesundem Gewebe nahe des Zielvolumens ergeben, reduziert werden. Durch die gesteigerte Präzision und Risikoreduktion sind verglichen mit der konventionellen Bestrahlung deutlich höhere Bestrahlungsdosen pro Fraktion möglich, wodurch eine ablative und kurative Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen möglich wird.

Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen beispielhaft Bestrahlungspläne mit Erfassung potenziell gefährdeter Organe eines Patienten des Kollektivs im transaxialen, sagittalen und frontalen Schnitt. Abbildung 3 und Abbildung 4 zeigen beispielhaft das Dosis-Volumen Histogramm (DVH) desselben Patienten. In der beigefügten Legende werden die erfassten Risikoorgane mit den jeweiligen Dosisvolumina aufgeführt. In dem DVH wird die Dosisverteilung der Schnittbilder zusammengefasst.

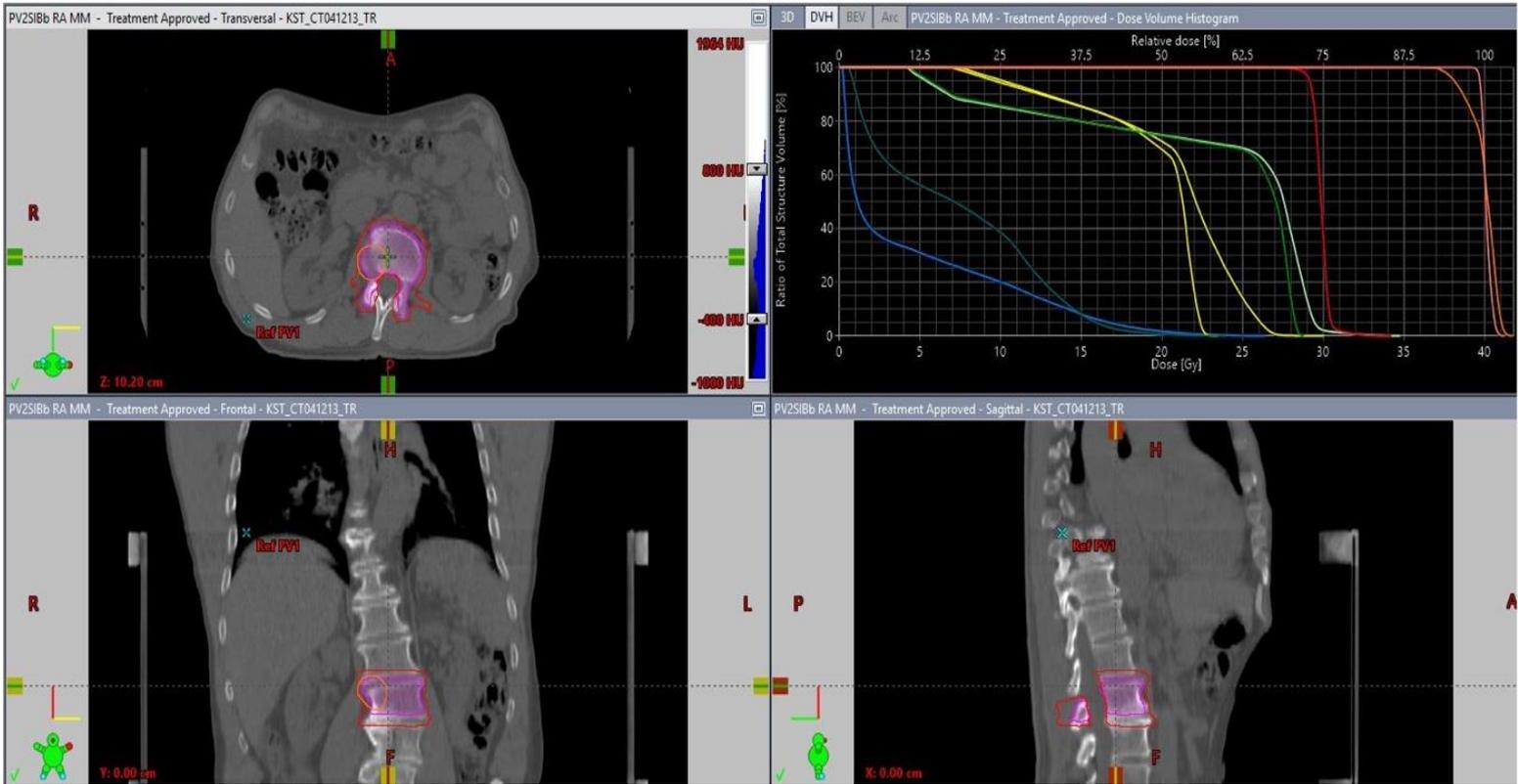


Abbildung 1: Bilder der Bestrahlungspläne im Transversal -, Frontal- und Sagittalschnitt

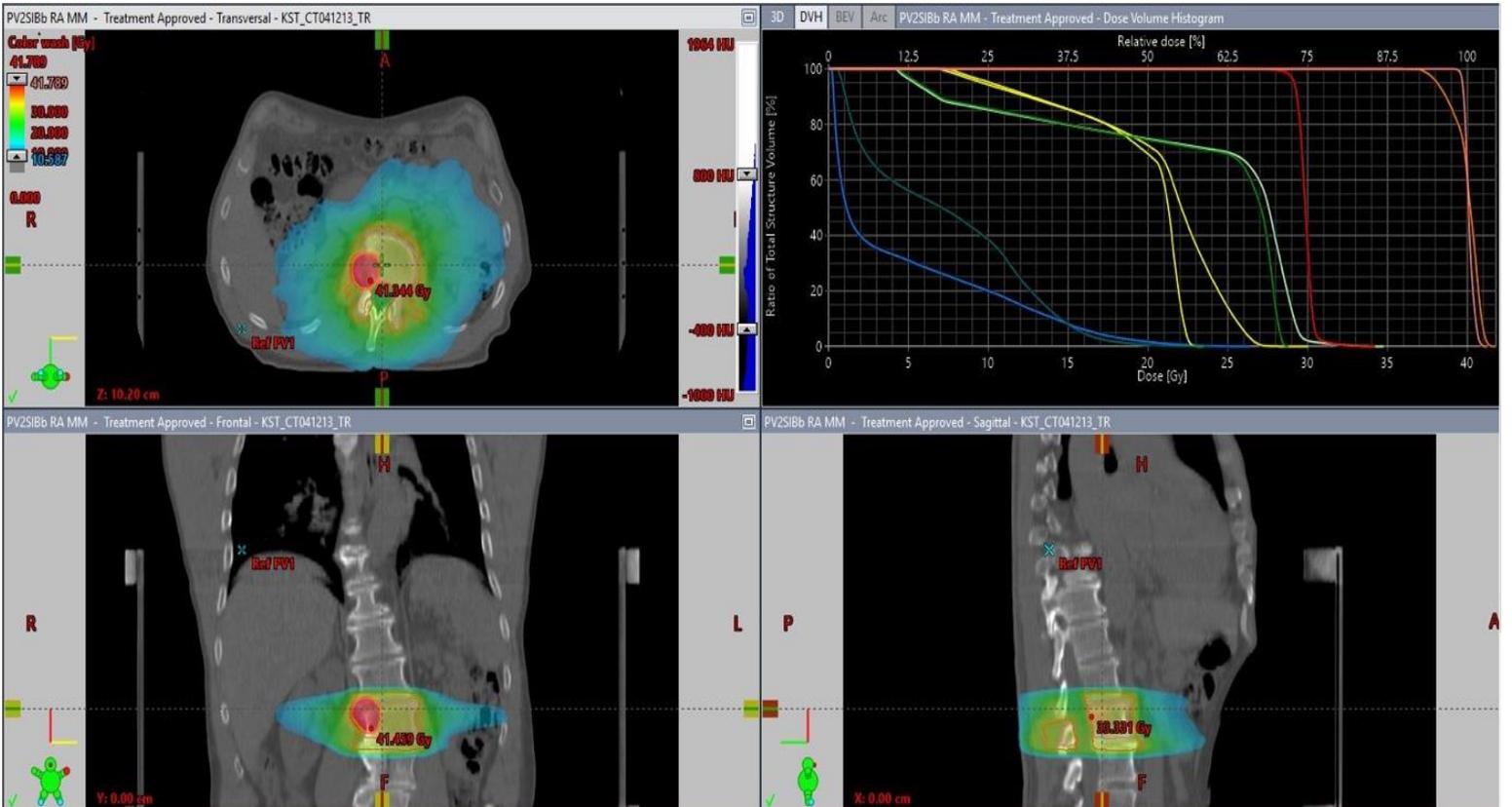


Abbildung 2: Bilder der Bestrahlungspläne im Transversal-, Frontal und Sagittalschnitt

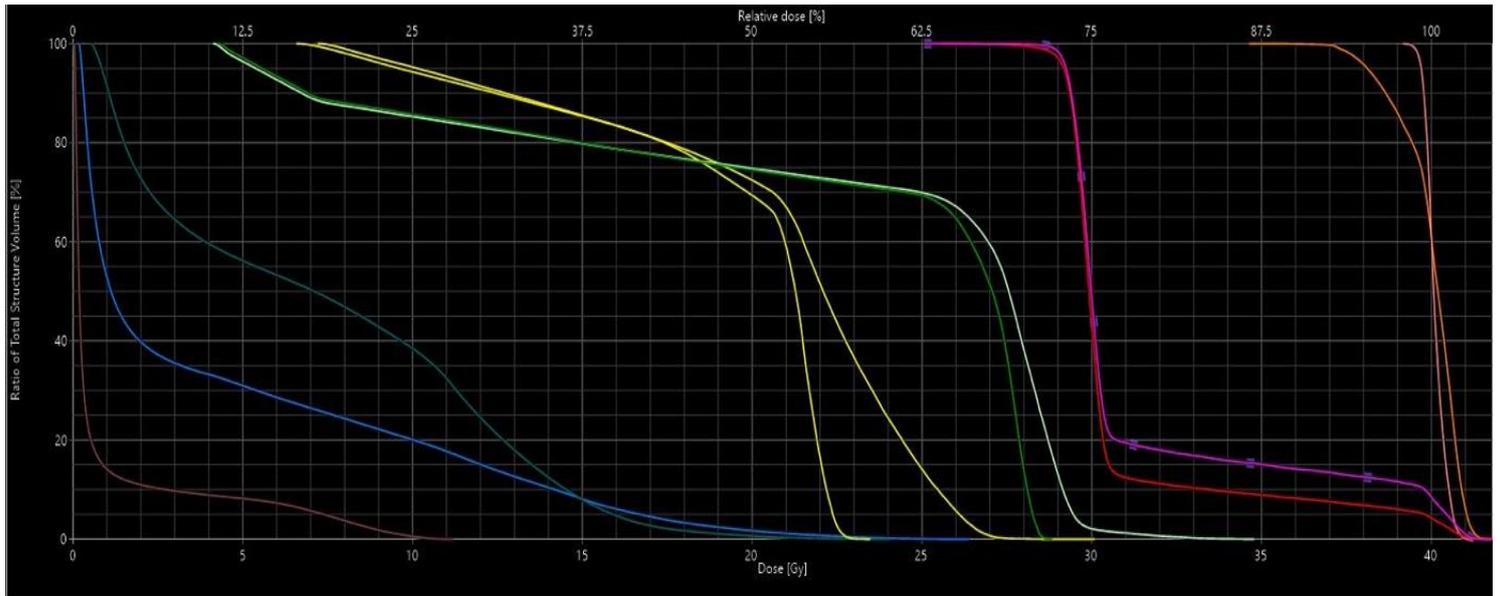


Abbildung 3: Dosis-Volumen Histogramm (DVH) aus einem Bestrahlungsplan

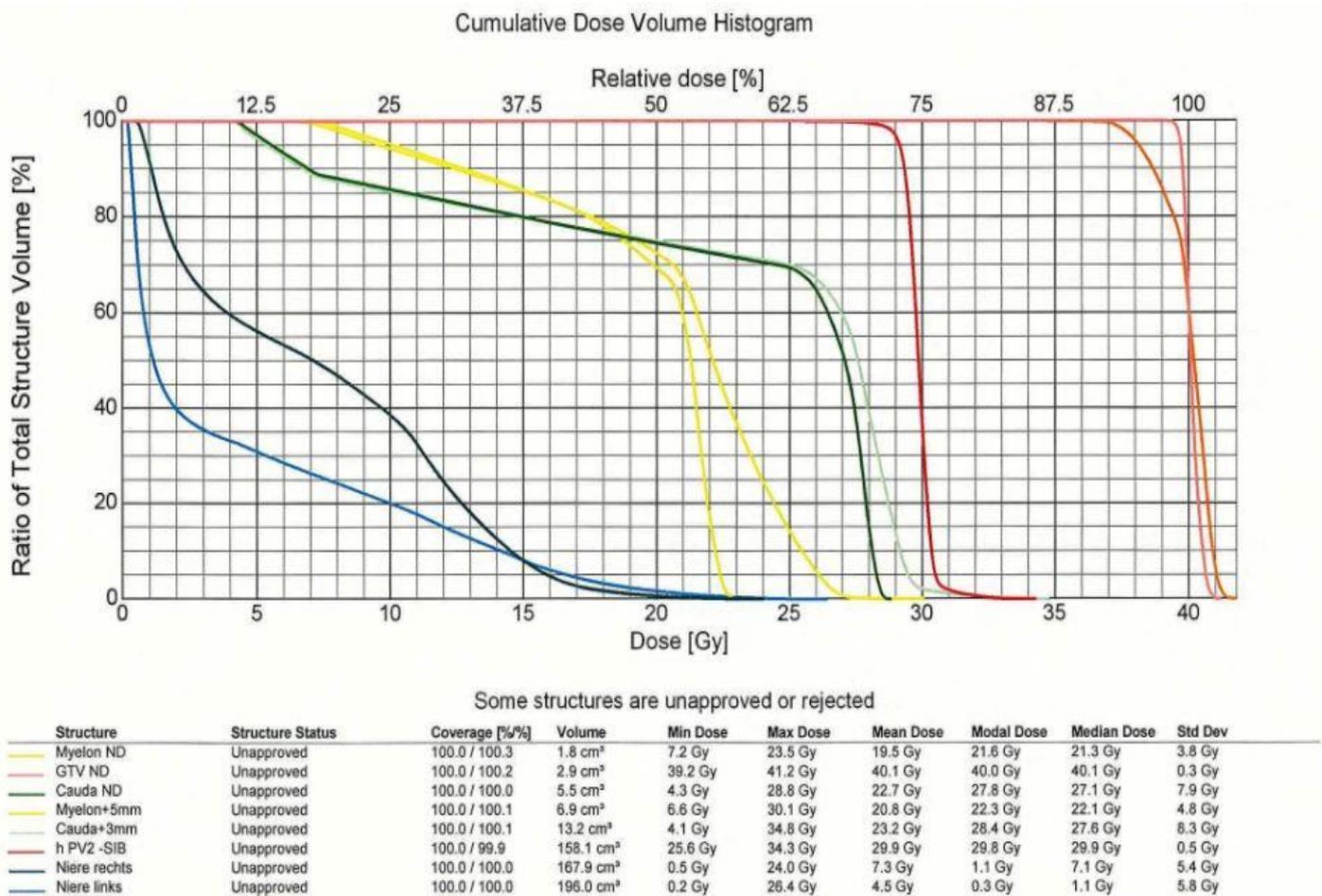


Abbildung 4: Dosis-Volumen Histogramm (DVH) mit Legende

1.2.3.4 Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)

Mit der Technik der Körperstereotaxie (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) ist eine Reduktion der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Applikation höherer Gesamtdosen im Tumor und somit eine verbesserte Tumorkontrolle möglich (Osborn et al. 2018). Dabei kann zusätzlich ein simultan integrierter Boost (SIB) appliziert werden, welcher typischerweise auf das makroskopische Tumorgewebe gerichtet ist und die Applikation von noch höheren Bestrahlungsdosen erlaubt (Pontoriero et al. 2020). Es besteht allerdings Unklarheit darüber, welche Fraktionierung und Dosierung der SBRT bei Knochenmetastasen am effektivsten ist. Es existieren verschiedene Dosierungsschemata wie z.B. 16-20 Gy in einer Fraktion, 24 Gy in 2 Fraktionen, 27 Gy in 3 Fraktionen bis 30-40 Gy in 5 Fraktionen. Bis dato existiert keine Studie welche die Überlegenheit eines Fraktionierungsschemas eindeutig nachweist (Tseng et al. 2018, Zeng et al. 2019).

Die Auswahl geeigneter Patienten ist für den Behandlungserfolg der SBRT mit kurativer Intention allerdings entscheidend. Neben der Auswahl oligometastasierter Patienten (Ahmed and Torres-Roca 2016) ist es wichtig, dass die Patienten den Anforderungen der Behandlung gewachsen sind und sich in einem zufriedenstellenden Allgemeinzustand (ECOG 0-2) befinden (Bhattacharya und Hoskin 2015). Der ECOG-Score hat sich dabei als Prognosefaktor etabliert. Der Score gibt Auskunft über den körperlichen Zustand der Patienten und kategorisiert über ein Punktesystem das maximal mögliche Aktivitätsniveau. Diese können beispielsweise Hinweise über einen vorliegenden Progress der Erkrankung liefern, wodurch eine genauere Prognose und eine Entscheidung für die passende Therapie resultieren können (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Modifiziert nach Neeman et al. 2019 und Oken et al. 1982)

ECOG	Allgemeinzustand
0	Normalzustand, keine Beschwerden; uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung; gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
2	Gehfähig; Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Völlig pflegebedürftig; keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tot

1.2.3.5 Stereotaktische Bestrahlung bei Oligometastasierung

Die Radiotherapie von Wirbelsäulenmetastasen kann im palliativen Setting erfolgen, wird aber auch im Rahmen von Oligometastasierungskonzepten bei kurativem oder pseudokurativem Ansatz eingesetzt. Indikationen zur Radiotherapie bei Wirbelsäulenmetastasen sind neben der Palliation bei Schmerzen auch eine bestehende Weichteilkomponente und drohende Fraktur bei Instabilität (Rothrock et al. 2020, Høyer 2017).

Der Begriff der Oligometastasierung wurde 1995 erstmals von Hellman und Weichselbaum beschrieben und als Zustand der begrenzten Metastasierung, in Bezug auf Anzahl und Lokalisation der Metastasen, definiert (Hellman und Weichselbaum 1995). Sie postulierten, dass der Status einer Tumorerkrankung über die Anzahl und Lokalisation der Metastasen definiert werden kann und legten den Begriff der Oligometastasierung als Orientierung für eine potentiell kurative Therapie nahe (Hellman und Weichselbaum 1995). Über ein systematisches Review von 806 Publikationen haben Guckenberger et al. anschließend ein dynamisches Definitonsmodell erarbeitet, welches auf insgesamt fünf Differenzierungsfaktoren beruht. Es umfasst neben Metastasenanzahl und -größe auch Lokalisation, Applikation zusätzlicher systemischer Therapien und die individuelle Krankheitsentwicklung in Bezug auf den Zeitpunkt der Diagnose und eine bestehende Tumorprogredienz (Matthias Guckenberger et al. 2020).

Die SBRT ist aufgrund ihres tumorablativen Effekts die Bestrahlungsmethode der Wahl bei kurativen Therapiekonzepten für oligometastasierte Patienten (Ahmed und Torres-Roca 2016). In mehreren Phase-2 Studien wurde bei Patienten mit begrenzter Fernmetastasierung (maximal 5 Metastasen) untersucht, ob sich nach ablativer Bestrahlung der Metastasen zusätzlich zur onkologischen Grundbehandlung eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigt (Guckenberger et al. 2020). In vier Studien zeigte sich, dass Patienten mit zusätzlicher gezielter ablativer Metastasentherapie ein verbessertes Gesamtüberleben oder verlängertes progressionsfreies Überleben erwarten können (Iyengar et al. 2018, Ruers et al. 2017, Gomez et al. 2019, Palma et al. 2019).

Iyengar et al. zeigten in einer kontrollierten randomisierten Phase-2 Studie an 29 Patienten mit oligometastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (maximal 5 Metastasen) eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch eine zusätzliche ablative stereotaktische Bestrahlung der Metastasen zur Chemotherapie: Bei einem medianen Follow-Up von 9,6 (R 2,4-30,2) Monaten lag das mediane progressionsfreie Überleben bei den Patienten, mit alleiniger Chemotherapie bei 3,5 (Range nicht angegeben) Monaten, bei zusätzlicher stereotaktischer Bestrahlung bei 9,7 (Range nicht angegeben) Monaten ($p=0,01$) (Iyengar et al. 2018).

In einer weiteren prospektiven, randomisierten Phase 2-Studie wurde zusätzlich zum progressionsfreien Überleben auch das Gesamtüberleben von Patienten mit maximal 3 Metastasen bei NSCLC untersucht. In dieser 2-armigen Studie wurde eine Gruppe mit der Standard-of-care-treatment (SOC) mit einer Gruppe von Patienten verglichen, bei denen zusätzlich eine Bestrahlung und/oder eine operative Entfernung der Metastasen vorgenommen wurde. Dabei zeigte sich in der SOC-Patientengruppe ein medianes Gesamtüberleben von 17 (R 10,1-39,8) Monaten und ein medianes progressionsfreies Überleben von 4,4 (R 2,2-8,3) Monaten. Die Patienten, welche

zusätzlich eine Strahlentherapie und/oder einen operativen Eingriff erhielten, zeigten ein tendenziell längeres medianes Gesamtüberleben von 41,2 (R 18,9 – nicht erreicht) Monaten ($p=0,17$) und ein ebenfalls tendenziell längeres medianes progressionsfreies Überleben von 14,2 (R 7,4-23,1) Monaten ($p=0,22$) (Gomez et al. 2019). Es wurde außerdem untersucht, wie lange das mediane Überleben nach Progression war. Dieses lag bei der SOC-Gruppe bei 9,4 (R 5,9-19,6) Monaten und bei der Vergleichsgruppe bei 37,6 (R 9,0 – nicht erreicht) Monaten ($p=0,34$) (Gomez et al. 2019).

In einer prospektiven, randomisierten Phase-2 Studie untersuchten Ruers et al. 119 Patienten mit nicht-resektablen Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom, welche hinsichtlich des Gesamtüberlebens in zwei verschiedenen Therapiearmen betrachtet wurden (Ruers et al. 2017). Dabei erhielt ein Therapiearm eine SOC-Systemtherapie, während im zweiten Versuchsarm die Metastasen zusätzlich ablativ bestrahlt wurden. Bei einem medianen Follow-Up von 9,7 Jahren zeigte sich bei Letzteren ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben von 45,6 (R 30,3-67,8) Monaten, gegenüber 40,5 (R 27,5-47,7) Monaten in der SOC-Systemtherapiegruppe ($p=0,01$). Das progressionsfreie Überleben war mit 16,8 (R 11,0-21,9) zu 9,9 (R 9,1-12,9) Monaten nahezu signifikant länger ($p=0,05$) (Ruers et al. 2017).

Die von 2012 bis 2016 durchgeführte randomisierte, open-label, Phase 2 SABR-COMET-2 Studie untersuchte bei 99 Patienten den therapeutischen Nutzen einer SABR (Stereotactic Ablative Radiotherapy) zusätzlich zur palliativen Systemtherapie (SOC) im Vergleich mit einer ausschließlich palliativ behandelten SOC-Kontrollgruppe (Palma et al. 2019). Bei einem medianen Follow-Up von 25 (R 19-54) Monaten in der Kontrollgruppe und 26 (R 23-37) Monaten in der SABR-Gruppe lag das mediane Gesamtüberleben der Kontrollgruppe bei 28 (R 19-33) Monaten und in der SABR-Gruppe mit 41 (R 26 - nicht erreicht) Monaten signifikant höher ($p=0,09$) (Palma et al. 2019).

1.2.3.6 Effektivität stereotaktischer Bestrahlung bei Wirbelsäulenmetastasen

Die lokale Tumorkontrolle bei stereotaktischer Bestrahlung von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen wurde von Husain et al. in einem systematischen Review von 14 Studien untersucht, in welchen insgesamt 1024 stereotaktisch bestrahlte Läsionen ausgewertet wurden (Husain et al. 2017). In neun dieser Studien wurden gemischte Primärtumore inkludiert, bei vier der Studien wurden ausschließlich Patienten mit Nierenzellkarzinom untersucht und bei einer Studie ausschließlich Patienten mit Mammakarzinom. In acht Studien wurde die Gesamtstrahlendosis in einer Fraktion appliziert, in einer Studie mit 2 Fraktionen und in fünf Studien mit 3-5 Fraktionen. Die häufigsten Bestrahlungsschemata waren dabei 16-24Gy in einer Fraktion, 24Gy in 2 Fraktionen, 24-27Gy in 3 Fraktionen und 30-35Gy in 5 Fraktionen. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der lokalen Kontrolle bei verschiedenen Fraktionierungen. Insgesamt lag die 1-Jahres lokale Kontrolle bei über 90% (Husain et al. 2017).

In einer retrospektiven Analyse von Grimm et al. wurde nach stereotaktischer Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen die lokale Tumorkontrolle 2 Jahre nach SBRT analysiert (Grimm et al. 2021). Dabei wurden bei Dosierungen mit 18Gy in einer Fraktion und 27Gy in 3 Fraktionen die jeweils schlechtesten lokalen Kontrollen von

82% bzw. 78% beobachtet. Die höchste lokale Kontrollrate mit 96% nach 2 Jahren wurde nach Bestrahlungen mit 24 Gy in einer Fraktion erzielt (Grimm et al. 2021).

Tabelle 2 zeigt ergänzend verschiedene Publikationen zur lokalen Kontrolle und dem Gesamtüberleben nach konventioneller und stereotaktischer Bestrahlung von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen (Prostatakarzinome, Mammakarzinome, Melanome und Lungenkarzinome waren als Primärtumorhistologien in allen Studien enthalten).

Tabelle 2: Übersicht verschiedener Studienergebnisse bei konventioneller und stereotaktischer Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen (H Katagiri et al. 1998), (Gerszten et al. 2007), (Rades et al. 2007), (RJ Amdur et al. 2009), (Rades, Lange, et al. 2011), (Garg et al. 2012), (Matthias Guckenberger et al. 2014), (Pontoriero et al., 2020) (Grimm et al. 2021):

Publikation (Autor, Jahr, Design)	Art der Bestrahlung	Histologie	Lokale Kontrolle	Gesamtüberleben
Rades et al. 2009 (prospektiv)	konventionelle Strahlentherapie	gemischt	78% (nach 6 Monaten)	40% (nach 6 Monaten)
Katagiri et al. 1998 (prospektiv)	konventionelle Strahlentherapie	gemischt	nicht angegeben	45% (nach 12 Monaten)
Rades et al. 2011 (retrospektiv)	konventionelle Strahlentherapie	gemischt	71% (nach 12 Monaten)	27% (nach 12 Monaten)
Rades et al. 2007 (retrospektiv)	konventionelle Strahlentherapie	gemischt	88% (nach 24 Monaten)	58% (nach 24 Monaten)
Garg et al. 2012 (prosp. Phase 1/2)	stereotaktische Bestrahlung	gemischt	88% (nach 18 Monaten)	64% (nach 18 Monaten)
Gerszten et al. 2007 (prospektiv)	stereotaktische Bestrahlung	gemischt	88% (nach 18 Monaten)	nicht angegeben
Amdur et al. 2009 (prospektiv)	stereotaktische Bestrahlung	gemischt	95% (nach 8 Monaten)	25% (nach 12 Monaten)
Pontoriero et al. 2020 (retrospektiv)	stereotaktische Bestrahlung	gemischt	86% (nach 36 Monaten)	59% (nach 36 Monaten)
Guckenberger et al. 2014 (retrosp.)	stereotaktische Bestrahlung	gemischt	84% (nach 24 Monaten)	44% (nach 24 Monaten)
Grimm et al. 2021 (retrospektiv)	stereotaktische Bestrahlung	gemischt	82% (nach 24 Monaten)	nicht angegeben
Grimm et al. 2021 (retrospektiv)	stereotaktische Bestrahlung	gemischt	96% (nach 24 Monaten)	nicht angegeben

Die prospektive RAMSES-01 Studie an 65 Patienten mit metastasenbedingter Rückenmarkskompression untersucht die Effektivität einer Strahlentherapie mit höherer Gesamtdosis (18x 2,3Gy in 3,5 Wochen) im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie (10x3 Gy) (Rades et al. 2019). Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben 12 Monate nach Bestrahlung. Die Ergebnisse dieser Studie stehen noch aus (Stand 01/2023). In einer vorherigen Studie von Rades et al. wurden 191 Patienten mit konventioneller Strahlentherapie (30Gy in 10 Fraktionen), mit 191 Patienten verglichen, die mit einer höheren Gesamtdosis bestrahlt wurden, nämlich 37,5Gy in 15 Fraktionen oder 40Gy in 20 Fraktionen. Dabei wurden in der Hochdosis-Strahlentherapie-Gruppe bessere Ergebnisse in Bezug auf die lokale Kontrolle bei bestehender metastasen-bedingter Rückenmarkskompression (92% vs. 71% nach 2 Jahren, $p = 0,012$), progressionsfreiem Überleben (90% vs. 68%, $p = 0,013$) und dem Gesamtüberleben (68% vs. 53%, $p = 0,032$) ermittelt (Rades et al. 2011). Die häufigsten Tumorentitäten waren Prostatakarzinome, Mammakarzinome, Lungenkarzinome und Melanome. Dabei hatten 184 Patienten aus beiden Gruppen weitere Knochenmetastasen, 26 Patienten hatten zusätzlich viszerale Metastasen.

Eine multizentrische, randomisierte Phase 2/3 Studie aus dem Jahr 2021 von Sahgal et al. verglich die Symptomkontrolle nach konventioneller Strahlentherapie mit der nach SBRT bei symptomatischen Wirbelsäulenmetastasen an 229 Patienten. Dabei zeigte sich nach 3 und 6 Monaten nach SBRT bei 35% und 32% der Patienten eine

komplette Schmerzreduktion, während dies bei konventioneller Strahlentherapie nur in 14% ($p=0,0002$) und 16% ($p = 0,0036$) gelang (Sahgal et al. 2021). Weitere Studien zeigten eine längerfristige Symptomkontrolle nach konventioneller Radiotherapie (mit maximaler Dosierung von $10 \times 3\text{Gy}$) bei gerade einmal 60% der Patienten, wobei eine mediane Dauer der Symptomlinderung von lediglich 4 Monaten beschrieben wird (Katagiri et al. 1998, Greco et al. 2015).

Bezüglich des Gesamtüberlebens nach SBRT bei Wirbelsäulenmetastasen zeigen sich in der bestehenden Literatur verschiedene Ergebnisse: Guckenberger et al. berichteten in einer retrospektiven Analyse der SBRT von 301 Patienten mit 387 Wirbelsäulenmetastasen von einem medianen Overall Survival von 19,5 Monaten bei einem medianen Follow Up von 11,8 (R 0-105) Monaten. Dabei lag das 1- Jahres und 2-Jahres Overall Survival bei 64,9% und 43,7 % (Guckenberger et al. 2014). Es wurden dabei verschiedene Histologien (Mammakarzinom, NSCLC, Nierenzellkarzinom) in die Kohorte aufgenommen. Amdur et al. beobachteten in einer prospektiven Phase-2 Studie zur SBRT bei Wirbelsäulenmetastasen ein 1-Jahres OS von nur 25% bei 25 Patienten. Das Patientenkollektiv umfasste neben Mammakarzinomen, Lungenkarzinomen, Melanomen und Sarkomen auch Tumorentitäten, welche in anderen Studien nicht inkludiert waren: Pankreaskarzinom, Leberkarzinom, Larynxkarzinom, Schilddrüsenkarzinom (Amdur et al. 2009, Guckenberger et al. 2014). Schipani et al. und Heron et al. ermittelten in zwei retrospektiven Arbeiten zu stereotaktisch bestrahlten Wirbelsäulenmetastasen ein medianes OS von 8 beziehungsweise 13 Monaten. Dabei wurden diverse Primärtumorentitäten (Lungenkarzinom, Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Kolorektales Karzinom) in die Studie eingeschlossen (Schipani et al. 2012, Heron et al. 2012).

1.2.3.7 Nebenwirkungen bei stereotaktischer Bestrahlung

Der Balanceakt zwischen maximalem Therapieerfolg und adäquatem Schutz von Risikostrukturen, in erster Linie dem Rückenmark, ist eine der größten Herausforderungen bei der stereotaktischen Bestrahlung. Mögliche Nebenwirkungen der SBRT von Wirbelsäulenmetastasen in Bezug auf Knochen und Rückenmark sind vertebrale Kompressionsfrakturen (vertebral compression fracture, VCF), Osteonekrose, Pain Flare oder Myelopathie (Sahgal et al. 2013). Osteoporose stellt dabei einen Risikofaktor für Knochenfrakturen dar (Liu, Curtis et al. 2019).

VCF ist definiert als de-novo Fraktur oder Progression der Ausgangsfraktur in Abwesenheit einer lokal fortschreitenden Erkrankung und ist eine gefürchtete Folge der Wirbelsäulen-SBRT, die sich negativ auf den funktionellen Status und die Lebensqualität des Patienten auswirken kann und eventuell eine operative Therapie notwendig macht (Sahgal et al. 2013) (Schaub et al. 2019). Strahlentherapie erzeugt inflammatorische Effekte welche vermutlich in Zusammenhang mit einer Schwächung der Knochenmatrix stehen und das Risiko einer VCF erhöhen (Faruqi S. et al. 2018). Ein systematisches Review, in dem letztlich 11 Studien mit insgesamt 2900 stereotaktisch bestrahlten Wirbelsäulenmetastasen ermittelte eine VCF-Inzidenz (CTCAE 1°-4°) von 14% bei einer medianen Latenzzeit von 3 (R 1,6-3,3) Monaten nach Strahlentherapie (Faruqi. S et al. 2018).

Osteonekrose ist als fokaler Knocheninfarkt definiert, welcher im bestrahlten Knochengewebe auftreten kann und über einen Zeitraum von 3 Monaten nicht heilt, ohne dass ein verbleibender oder rezidivierender Tumor vorliegt (Mallya und Tetradis 2018). Osteonekrose betrifft 5-7% der Patienten nach Strahlentherapie und kann als Spätfolge der Bestrahlung 6-12 Monate nach Therapie auftreten (Peterson et al. 2010).

Pain Flare ist als vorübergehende Schmerzen während oder kurz nach der Strahlentherapie von Knochenmetastasen definiert und tritt sowohl bei konventioneller Strahlentherapie (in bis zu einem Drittel der Fälle) als auch bei der SBRT auf (Chow et al. 2015). Die Schmerzentwicklung kann über die visuelle Analogskala (VAS) dokumentiert werden, dabei handelt es sich um ein semiquantitatives Verfahren, in welchem Patienten subjektiv ihre Empfindungsstärke auf einer Skala von 0 (=keine Empfindung) bis 10 (=stärkste vorstellbare Empfindung) angeben können (Reed und Van Nostran 2014).

Strahlenbedingte Myelopathie meint die Entwicklung neurologischer Symptome, welche ohne MRT-Nachweis eines rekurrenten oder progressiven Tumors mit dem bestrahlten Rückenmarkssegment korrelieren (Schaub et al. 2019). Radiographische Myelopathie (bis CTCAE 4°) nach SBRT von Wirbelsäulenmetastasen wird in der Literatur mit einem Risiko von unter 5% angegeben (Folkert, Bilsky et al. 2014) (Laufer et al. 2013) (Dunne, Fraser, and Liu 2018). Dazu kommen klassische strahlungsassoziierte und lokalisationsbedingte Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Dysphagie, Hypo- und Hyperpigmentierung, Fatigue und Radiodermatitis. Langzeitnebenwirkungen sind Osteonekrose, Anämie, Fibrose, Thrombozytopenie, Leukopenie und Niereninsuffizienz (Osborn, Lee, and Yamada, 2018).

1.2.4 Operative Eingriffe als Therapieoption bei Wirbelsäulenmetastasen

Indikationen für einen operativen Eingriff bei Wirbelsäulenmetastasen sind eine drohende bzw. bereits bestehende neurologische Symptomatik, bedingt durch eine Fraktur oder einen intraspinalen Tumoranteil, sowie eine bestehende Frakturgefahr. Das Risiko für Letztere kann mithilfe des SINS (Spinal Instability Neoplastic Score) abgeschätzt werden (Gallizia et al. 2017), welcher sich als sinnvolles prognostisches und diagnostisches Tool in der klinischen Routine bewährt hat (Pontoriero et al. 2020, Zeng et al. 2019). Der SINS umfasst die Parameter Lokalisation, Vorhandensein belastungsabhängiger Schmerzen, Wirbelsäulendeformitäten, posterolaterale Beteiligung der Metastase am Wirbelkörper, Differenzierung zwischen blastischer und lytischer Läsion und prozentuale Gesamtbetroffenheit des Wirbelkörpers. Mit einem Scoring-System wird der Gesamt-SINS bestimmt, dieser ergibt sich aus der Addition der einzelnen Punktwerte der verschiedenen Parameter. Der SINS teilt Wirbelsäulenmetastasen in instabi, potenziell instabil oder stabil ein (

Tabelle 3 Die Lokalisation der Knochenmetastase beeinflusst die VCF-Wahrscheinlichkeit. So wurden in einzelnen Studien Frakturen bei Läsionen zwischen T10 und dem Sakrum fünfmal häufiger beobachtet als Läsionen kranial von T10 (Rose et al. 2009, Greco et al. 2015).

Tabelle 3: Spinal Instability Neoplastic Score (*Punktesystem zur Bestimmung des SINS anhand der verschiedenen Parameter (modifiziert nach Pennington et al. 2019 und Fisher et al. 2010)*)

Parameter	SINS
Lokalisation	
Junktional (O-C2; C7-T2; T11-L1; L5-S1)	3
Mobile Wirbelsäule (C3-C6; L2-L4)	2
Semi-flexibel (T3-T10)	1
Unflexibel (S2-S5)	0
Belastungsabhängiger Schmerz	
Mechanisch	3
Onkologisch	2
Schmerzfremde Läsion	1
Art der Läsion	
lytisch	2
gemischt (blastisch/lytisch)	1
blastisch	0
Prozentuale Gesamtbetroffenheit des Wirbelkörpers	
>50% Zusammenbruch	3
<50 % Zusammenbruch	2
Kein Zusammenbruch, 50% des Wirbelkörpers betroffen	1
Keines der Genannten	0
Radiologische Wirbelsäulendeformitäten	
Subluxation/translation	4
Deformität (Kyphose/Skoliose)	2
Normal	0
Posterolaterale Involvierung	
Bilateral	3
Unilateral	1
Weder uni- noch bilateral	0

Situation	SINS-Gesamtscore
Stabil	1-6
Potentiell Instabil	7-12
Instabil	13-18

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Das Potenzial ablativer, stereotaktischer Bestrahlung bei Wirbelsäulenmetastasen beispielsweise im Hinblick auf ein verlängertes Gesamtüberleben, verbesserte Tumorkontrolle und verlängertes progressionsfreies Überleben, steht aufgrund des unmittelbaren Nutzens für die Patienten im klinischen Alltag zunehmend im wissenschaftlichen Fokus und wird in dieser Arbeit in Relation zu möglichen therapieassoziierten Toxizitäten gesetzt.

Diese Arbeit analysiert retrospektiv die Effektivität der SBRT mit SIB (SBRT-SIB) auf den makroskopisch sichtbaren Tumor bei Wirbelsäulenmetastasen und evaluiert mögliche Einflussfaktoren hierauf. Es werden Akut- und Langzeitnebenwirkungen zur Bewertung der Sicherheit dieses Therapieansatzes analysiert. Da bis dato keine dezidierten Daten zu Toxizität und Effektivität bei SBRT mit kombiniertem SIB bei Wirbelsäulenmetastasen vorliegen, soll diese Arbeit Erkenntnisse über diese Form der hypofraktionierten Bestrahlung liefern.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Analyse. Eingeschlossen wurden Patienten, welche zwischen Januar 2010 und Oktober 2020 eine SBRT von einer oder mehreren Wirbelsäulenmetastasen in der Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie des Klinikums Rechts der Isar erhielten. Als weiteres Einschlusskriterium wurde festgelegt, dass die SBRT kombiniert mit einem SIB auf den makroskopischen Tumor eingesetzt wurde. Durch diese Suchkriterien konnten 40 Patienten mit insgesamt 45 Läsionen ermittelt werden. Die klinikeigene Datenbank, in der alle Behandlungen erfasst werden, wurde genutzt, um die entsprechenden Patienten zu identifizieren.

Vor Beginn der Datenerhebung wurde ein Votum der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München eingeholt (Zeichen 2019-476_1-S-SR).

2.1.1 Endpunkte der Studie

In der vorliegenden Arbeit sind verschiedene Endpunkte definiert, um Effektivität und Toxizität der SBRT gezielter analysieren zu können. Diese Endpunkte sind im Folgenden aufgelistet:

- **Gesamtüberleben der Kohorte** (Letzte Bestrahlung der SBRT bis letzte klinische Follow-Up/Tod der Patienten)
- **Gesamtüberleben der oligometastasierten Patienten** (Letzte Bestrahlung der SBRT bis letzte klinische Follow-Up/Tod der Patienten)
- **Einfluss der Histologie auf das Gesamtüberleben** (Letzte Bestrahlung der SBRT bis letzte klinische Follow-Up/Tod der Patienten)
- **Entwicklung vertebraler Kompressionsfrakturen (VCF)** in der Gesamtkohorte (Letzte Bestrahlung der SBRT bis letzte klinische Follow-Up/Tod der Patienten)
- **Lokale Tumorkontrolle – Analyse der Lokalrezidivrate nach SBRT** (Letzte Bestrahlung der SBRT bis letzte bildgebende Follow-Up/Tod der Patienten)
- **Entwicklung von Schmerzen während oder nach SBRT** (Detektion beginnt mit Baseline Schmerz vor SBRT bis Langzeit-Follow Up >90 Tage nach SBRT)
- **Entwicklung radiographisch bedingter Myelopathie** (Letzte Bestrahlung der SBRT bis zum letzten Follow-Up/Tod des Patienten)
-

2.2 Definition Oligometastasierung

In der vorliegenden Arbeit wird Oligometastasierung nach Guckenberger et al. definiert, welche im Jahr 2020 eine Klassifizierung der Oligometastasierung auf Basis des zuvor bestehenden Prinzips von Hellmann und Weichselbaum erstellt haben (siehe Kapitel 1.2.3.5 der Einleitung). So handelt es sich in dieser Arbeit bei Patienten mit Oligometastasierung der Klassifikation von Guckenberger et al. folgend um Patienten mit maximal 5 Metastasen, bei welchen erstmalig eine Oligometastasierung diagnostiziert wurde (Matthias Guckenberger, Lievens et al. 2020). Die Patienten

haben gemäß dem Konzept der Oligometastasierung eine Therapie in kurativer Intention mit Ablation der Wirbelsäulenmetastase erhalten.

2.3 Bildgebung und Behandlung

Die Patienten erhielten vor SBRT ein Staging mittels verschiedener bildgebender Verfahren (PET/CT, Ganzkörper-CT, PET/MRT, MRT). Die Bestrahlungsplanung erfolgte mit der Planungssoftware Eclipse (Aria, Varian Medical Systems, Palo Alto, USA). Das Klinikum Rechts der Isar nutzte in dem untersuchten Zeitraum zur stereotaktischen Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen einen Linearbeschleuniger des Typs RapidArc (Varian Medical Systems) und ein Gerät zur Tomotherapie, den Radixact TomoTherapy (Accuray Incorporated, Sunnyvale, USA).

2.4 Statistische Auswertung

2.4.1 Erhobene Parameter und Follow-Up

Für die klinische Charakterisierung und Analyse des Patientenkollektivs werden mögliche Einflussfaktoren auf die Effektivität der SBRT evaluiert. Neben den demographischen Daten zu Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe werden folgende Parameter erhoben: Tumorentität, Anzahl der Metastasen, Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, zum Zeitpunkt der Metastasierung in die Wirbelsäule und zum Zeitpunkt der SBRT, Vorliegen einer Osteoporose und der Menopausenstatus weiblicher Patienten zum Zeitpunkt der SBRT. Die Art des Stagings vor der Therapie wird als Parameter erfasst. Sowohl bei den Patienten im oligometastasiertem Stadium als auch bei den Patienten mit extendiertem metastasiertem Status wird die Therapie der weiteren Metastasen erfasst. Außerdem werden der SINS und der WHO/ECOG Performance Score vor Beginn und im kurz- und langfristigen Follow-Up (>90 Tage) nach SBRT erhoben.

In Bezug auf die SBRT werden applizierte Gesamtdosis, Einzeldosis und die Volumina von GTV, CTV, PTV und SIB sowie die CTV-, PTV und SIB-Margins erfasst. Aus den Bestrahlungsplänen werden die Minimaldosis (D_{min}) innerhalb des GTV, die Minimaldosis (D_{min}) des SIB und die Maximaldosis (D_{max}) des Myelon bestimmt, um mögliche Zusammenhänge mit der Effektivität der Therapie und deren Toxizität bezüglich des Rückenmarks zu analysieren.

Effektivität und Toxizität der SBRT werden mit verschiedenen Parametern beurteilt. Diese umfassen das Auftreten oder den Progress einer vertebrale Kompressionsfraktur (VCF) im bestrahlten Wirbelsäulensegment und zusätzlich den Zeitpunkt des Auftretens der VCF und die Dauer zwischen SBRT und VCF sowie deren Therapie. Zur Evaluation der Therapieverträglichkeit werden alle beobachteten Akutnebenwirkungen (während sowie <90 Tage nach SBRT) und Langzeitnebenwirkungen (>90 Tage nach SBRT) sowie deren Entwicklung im weiteren Verlauf der Nachsorge erfasst. Radiogene Toxizitäten werden nach CTCAE V4.03 klassifiziert. Zur dezidierten Verlaufsbeurteilung des Parameters „Schmerz“ wird der Baseline-Schmerz vor SBRT erhoben und die jeweiligen Schmerzmaxima zu den Zeitpunkten während, kurz und langfristig nach SBRT ermittelt. Die jeweils eingenommene Schmerzmedikation wird ebenfalls erfasst. Es wird die lokale Rezidivrate der Wirbelsäulenmetastasen nach SBRT ermittelt. Außerdem wird im Falle

eines Rezidivs geprüft, ob eine VCF vorausgegangen war. Als weitere therapiebezogene Parameter werden die Applikation einer Systemtherapie parallel zur SBRT sowie eine vorausgegangene Operation der betroffenen Wirbelkörperhöhe erfasst. Ferner werden neben dem Tumorprogress auch Todeszeitpunkt und -ursache erfasst. Das klinische Follow-Up ist als Zeitraum zwischen dem letzten Bestrahlungstermin der SBRT und dem letzten dokumentierten Kontakt (=klinisches Follow-Up) definiert. Die verfügbaren Bildgebungen werden bezüglich Tumorprogression, VCF und Metastasenrezidive ausgewertet (=bildgebendes Follow-Up). Der Zeitraum bis zum bildgebend diagnostizierten Tumorprogress wird jeweils ab dem letzten Tag der SBRT berechnet.

2.4.2 Statistische Testung und geplante Analysen

Analysen zum Gesamtüberleben, Pain Flare sowie VCF- und progressionsfreiem Überleben werden mit der Kaplan Meier Methode durchgeführt. Sofern ein Patient an mehreren Wirbelsäulenmetastasen eine SBRT erhielt, wird in Bezug auf die Kalkulation des Gesamtüberlebens wie folgt verfahren: Es wird jeweils die SBRT der Läsion in die Analyse mitaufgenommen, zu der ein längeres Follow-Up vorlag, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen. Mittels Log Rank-Test wird der Einfluss folgender Parameter auf das Gesamtüberleben bzw. die Entwicklung einer VCF univariat überprüft: Tumorentität, ECOG und Oligometastasierung bzw. Tumorentität, SINS, Art der Läsion (blastisch/lytisch) und vorbestehende Osteoporose. Folgende Analysen werden zur Abschätzung von Effektivität und Toxizität der SBRT durchgeführt:

2.4.2.1 Effektivität der SBRT

- Vergleich des OS radiosensibler und radioresistenter Primärtumoren nach SBRT
- Vergleich des OS bei oligometastasierten Patienten und nicht-oligometastasierten Patienten nach SBRT
- Vergleich der Primärtumorhistologie als Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben
- Testung des Einflusses des Allgemeinzustandes der Patienten auf das OS nach SBRT
- Ermittlung der lokalen Tumorkontrolle nach SBRT (mit SIB)

2.4.2.2 Toxizität der SBRT

- Analyse der VCF-Entwicklung unter dem Einfluss zuvor genannter Parameter
- Analyse des VCF-freien Überlebens nach SBRT
- Ermittlung der Häufigkeit von Akut- und Langzeitnebenwirkungen nach SBRT
- Ermittlung der Häufigkeit von Pain Flare und des Schmerzansprechens bei SBRT
- Ermittlung der Lokalrezidivrate und des Tumorprogresses nach SBRT
- Analyse der Gesamtvolumina der Bestrahlung und dem Dmax des Myelons

Hierbei wird das Signifikanzniveau auf $\alpha=0,05$ (zweiseitig) festgesetzt. Die Datenanalyse erfolgt mit SPSS Version 27.0 (IBM Corporation, New York, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Charakterisierung der Studienpopulation

Die Studienkollektiv umfasst 40 Patienten mit insgesamt 45 Läsionen. Eine tabellarische Übersicht klinischer Parameter findet sich in Tabelle 4. Pro Patient lagen maximal zwei Wirbelsäulenmetastasen vor, die mit einer SBRT behandelt wurden. N=35 (88%) Patienten wiesen eine Läsion auf, 5 (12%) Patienten zwei Läsionen. 10 (25%) Patienten waren weiblich und 30 (75%) männlich. Die Entitäten des jeweils zu Grunde liegenden Primärtumors waren wie folgt verteilt: Prostatakarzinom: 55% (n=25), Mammakarzinom: 16% (n=7), Melanom: 9% (n=4), Lungenkarzinom: 7% (n=3), Sarkom: 7% (n=3), Phäochromozytom: 4% (n=2), Nierenzellkarzinom: 2% (n=1). Somit lag bei 31 (77,5%) Patienten ein radiosensibler und bei 9 (22,5%) Patienten ein radioresistenter Tumor vor. Das mediane Alter der Patienten bei Erstdiagnose ihrer onkologischen Grunderkrankung lag bei 62 (R 20-90) Jahren. Das mediane Alter bei Metastasierung in die Wirbelsäule lag bei 68 (R 26-90) Jahren. Der mediane Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und der Behandlung der Wirbelsäulenmetastase lag bei 3 (R 0-17) Jahren.

Alle Patienten erhielten vor der SBRT ein Staging mithilfe von Bildgebungen. Das Staging für Patienten mit Prostatakarzinom wurde mit PET/CT und PET/MRT durchgeführt. Patienten mit malignem Melanom, Lungenkarzinom oder Nierenzellkarzinom erhielten ein PET/CT. Für das Staging von Patienten mit Mammakarzinom wurde ein PET/CT und ein MRT durchgeführt. Das Staging von Sarkom- und Phäochromozytompatienten wurde mittels Ganzkörper-CT, MRT und PET durchgeführt.

Bei n=37 Patienten (92,5%) lag bei SBRT eine oligometastasierte Erkrankungssituation vor, bei den anderen 3 Patienten (7,5%) lag eine extendierte Metastasierung vor. Zwei Patienten (5%) hatten zum Zeitpunkt der SBRT 6 Metastasen und ein Patient (2,5%) 7 Metastasen. In 40% der Fälle (n=18) lag eine Metastase vor, in 20% (n=9) 2 Metastasen, in 27% (n=12) 3 Metastasen, in 2,5% (n=1) 4 Metastasen und in 5% (n=3) lagen 5 Metastasen vor. Indikation für die SBRT bei den disseminiert metastasierten Patienten waren eine ausgeprägte, mit Analgetika nicht ausreichend therapierbare Schmerzsymptomatik (n=1) und eine drohende Fraktur bei Instabilität des Wirbelkörpers (n=2).

Bei 18 (75%) der insgesamt 24 Patienten mit ≥ 2 Metastasen und oligometastasiertem Krankheitsstadium wurden die weiteren Metastasen ebenfalls bestrahlt. Dabei kamen verschiedene Dosierungsschemata zum Einsatz. So erhielten insgesamt 9 (37,5%) Patienten eine Radiotherapie mit kurativem Ansatz (5x5/5x6Gy /SIB mit 5x7/5x8 Gy). Bei 9 (37,5%) Patienten wurden palliative Bestrahlungsschemata wie 12x3Gy und 23x2Gy zur Behandlung der weiteren Metastasen eingesetzt. Weitere Therapieansätze bei Patienten mit mindestens 2 Metastasen und Oligometastasierung umfassten bei 3 (12%) Patienten eine alleinige antihormonelle Therapie, bei 2 (8%) einen operativen Eingriff (Curretage und Plombage) und bei einem (4%) Patienten eine Operation mit adjuvanter Chemotherapie. Bei 2 (67%) Patienten mit extendierter Metastasierung wurden die weiteren Metastasen palliativ bestrahlt (10x3 und 5x3Gy). Ein Patient (33%) erhielt eine alleinige antihormonelle Therapie.

Tabelle 4: Übersicht zu klinischen Parametern der Studienpopulation (Anzahl der Patienten (n=40) und Läsionen (n=45) mit angegeben)

Geschlecht (n=40)	Anzahl	Prozent
Weiblich	10	25%
Männlich	30	75%
Alter (in Jahren) (n=40)		
Bei Erstdiagnose		
Median (Range=R)	62 (20-90)	
<= 40	3	7%
41-60	13	33%
61-70	14	35%
>70	10	25%
Bei Erstdiagnose der Wirbelsäulenmetastase		
Median (R)	68 (26-90)	
<= 40	2	5%
41-60	10	25%
61-70	13	32%
>70	15	38%
Primärtumor (n=45)		
Prostatakarzinom	25	55%
Mammakarzinom	7	16%
Malignes Melanom	4	9%
Lungenkarzinom	3	7%
Sarkom	3	7%
Phäochromozytom	2	4%
Nierenzellkarzinom	1	2%
Anzahl der Metastasen (n=45)		
1	18	40%
2	9	20%
3	12	27%
4-7	6	13%
SINS-Score (n=45)		
Median (R)	3 (1-12)	
1-6 (stabil)	40	89%
7-12 (potenziell instabil)	5	11%
13-18 (instabil)	0	0%
Bestrahlungsdaten (n=45)		
Median Fraktionen (R)	5 (5-6)	
Median PTV (R)	25 (20-35)	
Median SIB (R)	40 (35-48)	
Median volume PTV (ml)	91,7 (2,7-352,2)	
Median volume SIB (ml)	5,17 (0,7-202,4)	
Median volume GTV (ml)	2,65 (0,1-94,5)	
Median volume CTV (ml)	39,98 (1,8-107,5)	
Follow Up (n=45)		
Median Follow-Up (in Monaten)	18 (1-96)	
System. Therapie nach SBRT	27	68%
OP nach SBRT	3	7%
Lokalrezidive	0	0%
Verstorben (n=40)	9	23%

3.1.1 Bestrahlungsparameter der spinalen SBRT

Die mediane Gesamtdosis des PTVs bei SBRT der Wirbelsäulenmetastasen lag bei 25 (R 20-35) Gy. Das mediane Bestrahlungsvolumen des PTV lag bei 91,7 (R 2,7-352,2) ml, das mediane Bestrahlungsvolumen des GTV bei 2,65 (R 0,1-94,5) ml und das mediane Bestrahlungsvolumen des CTV bei 39,98 (R 1,8-107,5) ml. Die mediane Anzahl der Fraktionen lag bei 5 (R 5-6). Bei 41 (91%) der insgesamt 45 Läsionen wurde ein SIB-Konzept verwendet mit SIB auf die makroskopisch abgrenzbare Metastase. Die mediane SIB-Dosis betrug 40 (R 35-48) Gy. Das mediane Bestrahlungsvolumen des SIB lag bei 5,17 (R 0,7-202,4) ml. Das mit 51% (n=23) am häufigsten applizierte Bestrahlungskonzept war 5x5 Gy mit einem SIB von 5x8Gy. Das Dmax des Myelons lag im Median bei 27 (R 20,8-40,2) Gy.

3.2 Gesamtüberleben und lokale Tumorkontrolle

Das mediane klinische Follow-Up lag bei 18 (R 1-96) Monaten, wobei zu 39 Patienten (97,5%) mindestens eine Follow-Up Untersuchung vorlag. Bei 9 Patienten (22,5%) war der Todeszeitpunkt bekannt und 31 Patienten (77,5%) lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch. Abbildung 5 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (=Overall Survival, OS) der Kohorte. Das OS lag nach einem Jahr nach SBRT bei 93,5% und nach zwei Jahren bei 84,8%. Das mediane OS lag bei 85 (95% KI: 29,1-140,8) Monaten. Die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 53%.

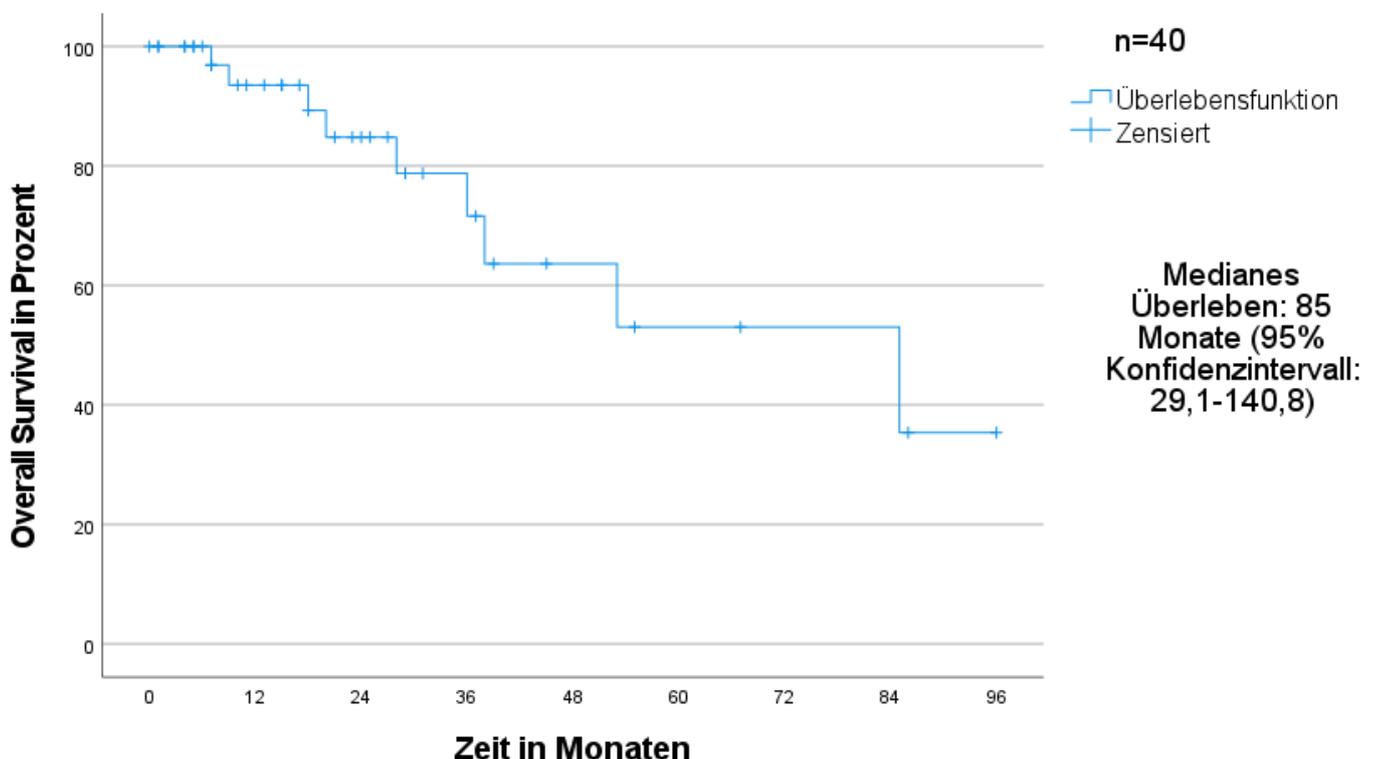


Abbildung 5: OS nach SBRT

Ein bildgebendes Follow-Up war für 35 Patienten verfügbar und betrug hier im Median 18 (R 1-96) Monate. Bei keinem der Patienten trat während des Nachbeobachtungszeitraums ein Lokalrezidiv auf. Es bestand also eine lokale Kontrollrate von 100%. Die weitere onkologische Progression außerhalb der mit SBRT bestrahlten Läsion lag im Verlauf des bildgebenden Follow-Up der Patienten bei 62,5% (n=25).

Bei der Analyse der Überlebensverteilung von Patienten mit Metastasen eines Prostatakarzinoms zeigte sich sowohl gegenüber den Patienten mit Metastasen eines Mammakarzinoms als auch gegenüber den sonstigen Tumorentitäten kein signifikanter Unterschied in der Überlebensverteilung ($p=0,617$ (globaler p-Wert); $p=0,645$ (Prostatakarzinom vs. Mammakarzinom); $p=0,328$ (Prostatakarzinom vs. Sonstige) und $p=0,668$ (Mammakarzinom vs. Sonstige)). Abbildung 6 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben nach SBRT je nach Tumorentität.

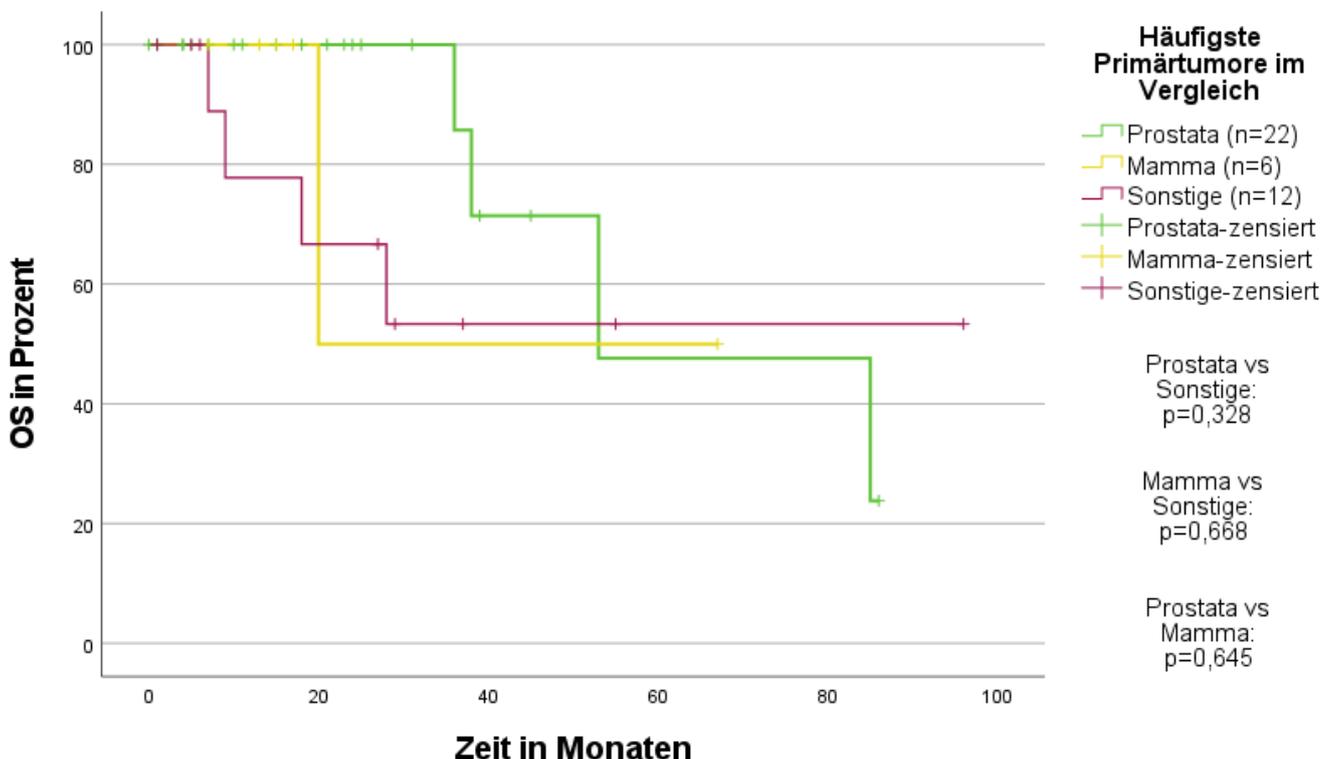


Abbildung 6: Vergleich des OS nach SBRT hinsichtlich der Primärtumorentitäten

Während das mediane OS und das 3-Jahres OS der Prostatakarzinompatienten bei 83 (95% KI: 9,4-96,5) Monaten und 62% lagen, waren es bei Patienten mit Mammakarzinom 20 (95% KI: nicht ermittelbar) (R 7-67) Monate und 50%. Bei den sonstigen Tumorentitäten wurde das mediane OS nicht erreicht. Das 3-Jahres OS lag bei 56%. Fasst man die beiden zahlenmäßig größten Subgruppen (Prostata: 55% (n=25) und Mamma: 16% (n=7)) zusammen, zeigte sich gegenüber den anderen Tumorentitäten kein signifikant längeres OS ($p=0,34$) (siehe Abbildung 7). Auch in vorherigen Zeitpunkten im Follow-Up, wie dem 24-Monate Follow-Up, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Gesamtüberlebensraten ($p=0,107$ (zensiert bei 24 Monaten)). Der Vergleich von Patienten mit Prostatakarzinom mit den anderen

Tumorhistologien zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p=0,370$) (siehe Abbildung 8).

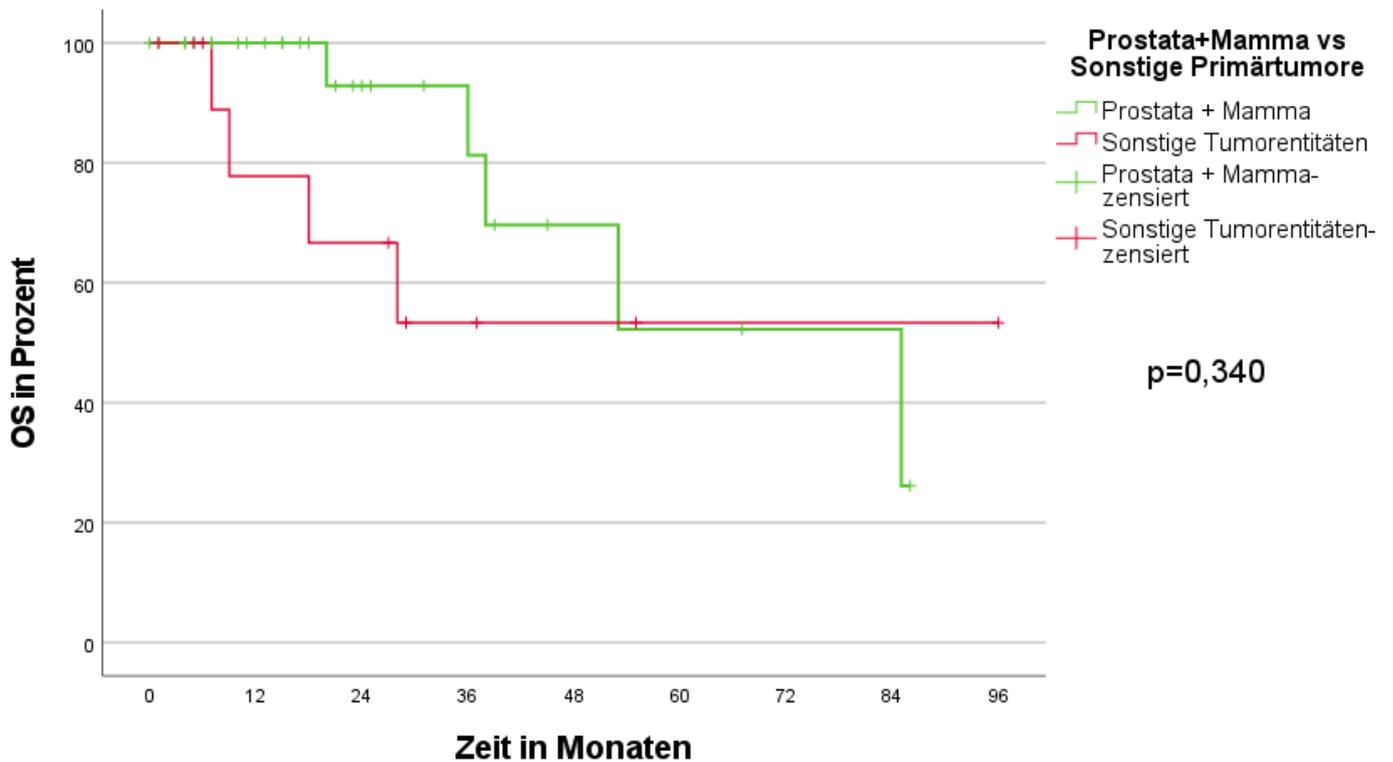


Abbildung 7: Vergleich des OS nach SBRT von Patienten mit Prostatakarzinom + Mammakarzinom zu den sonstigen Primärtumorentitäten

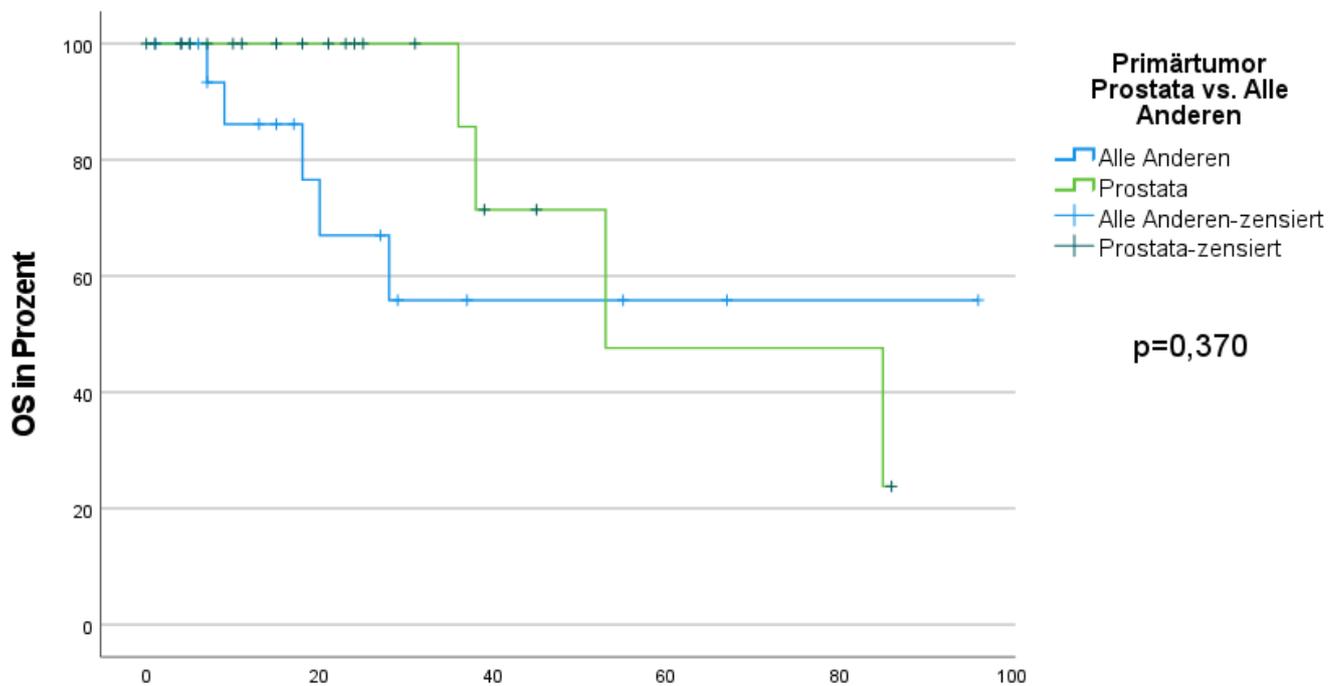


Abbildung 8: Vergleich des OS nach SBRT von Patienten mit Prostatakarzinom und den sonstigen Tumorentitäten

Abbildung 9 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben nach SBRT differenziert für alle Tumorentitäten. Die paarweisen p-Werte sind in aufgeführt. Es zeigte sich, dass Patienten mit Primärtumor Prostatakarzinom, Mammakarzinom und Melanom gegenüber Patienten mit Primärtumor Lungenkarzinom ein signifikant besseres OS aufwiesen. Außerdem zeigten Patienten mit Prostatakarzinom in der vorliegenden Kohorte ein signifikant besseres OS als Patienten mit Malignem Melanom ($p=0,005$).

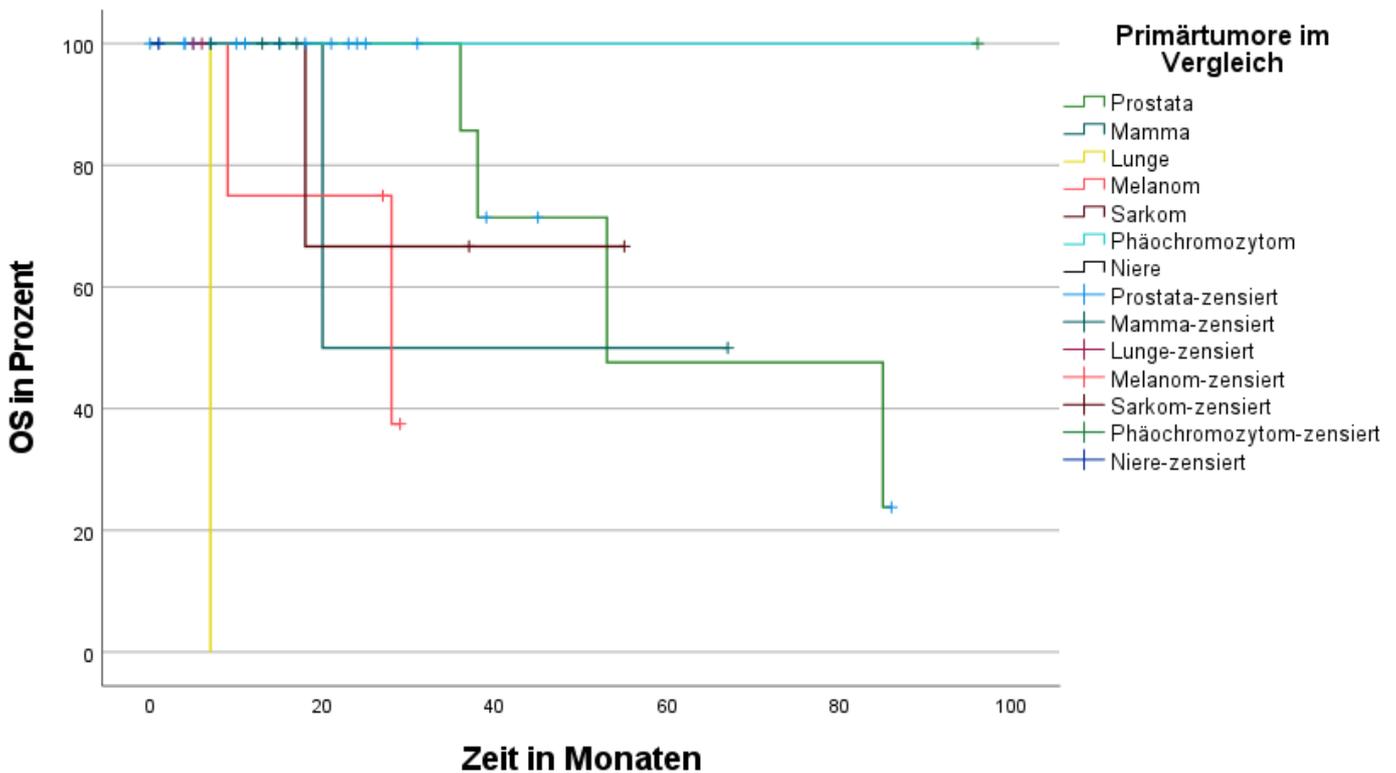


Abbildung 9: Vergleich des OS aller Primärtumore nach SBRT

Tabelle 5: Paarweise Vergleiche der Primärtumore mittels Log Rank-Test (Mantel-Cox)

Primärtumor	Prostata	Mamma	Lunge	Melanom	Sarkom	Phäochr.	Niere
Prostata		0,645	0	0,005	0,804	0,288	.
Mamma	0,645		0,014	0,732	0,886	0,48	.
Lunge	0	0,014		0,046	0,083	0,317	.
Melanom	0,005	0,732	0,046		0,619	0,388	.
Sarkom	0,804	0,886	0,083	0,619		0,564	.
Phäochromozytom	0,288	0,48	0,317	0,388	0,564		.
Niere

3.3 Gesamtüberleben nach SBRT in Abhängigkeit von der Histologie des Primärtumors

Radiosensitive Tumoren (Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Lungenkarzinom) zeigten gegenüber den als radioresistent eingestuften Histologien (Sarkom, Malignes Melanom, Nierenzellkarzinom, Phäochromozytom) weder über das gesamte Follow-Up ($p=0,805$) noch nach 48 Monaten ($p=0,800$) ein signifikant längeres OS. Das mediane OS der Patienten mit radiosensitiven Tumoren lag bei 48 (95% KI: 37,2-58,7) Monaten, das mediane OS der Patienten mit radioresistenten Tumoren wurde nicht erreicht. In Abbildung 10 und Abbildung 11 sind die Überlebenskurven von radioresistenten und radiosensitiven Primärtumoren dargestellt, zuerst über die gesamte Dauer des Follow-Up, dann zensiert bei 48 Monaten.

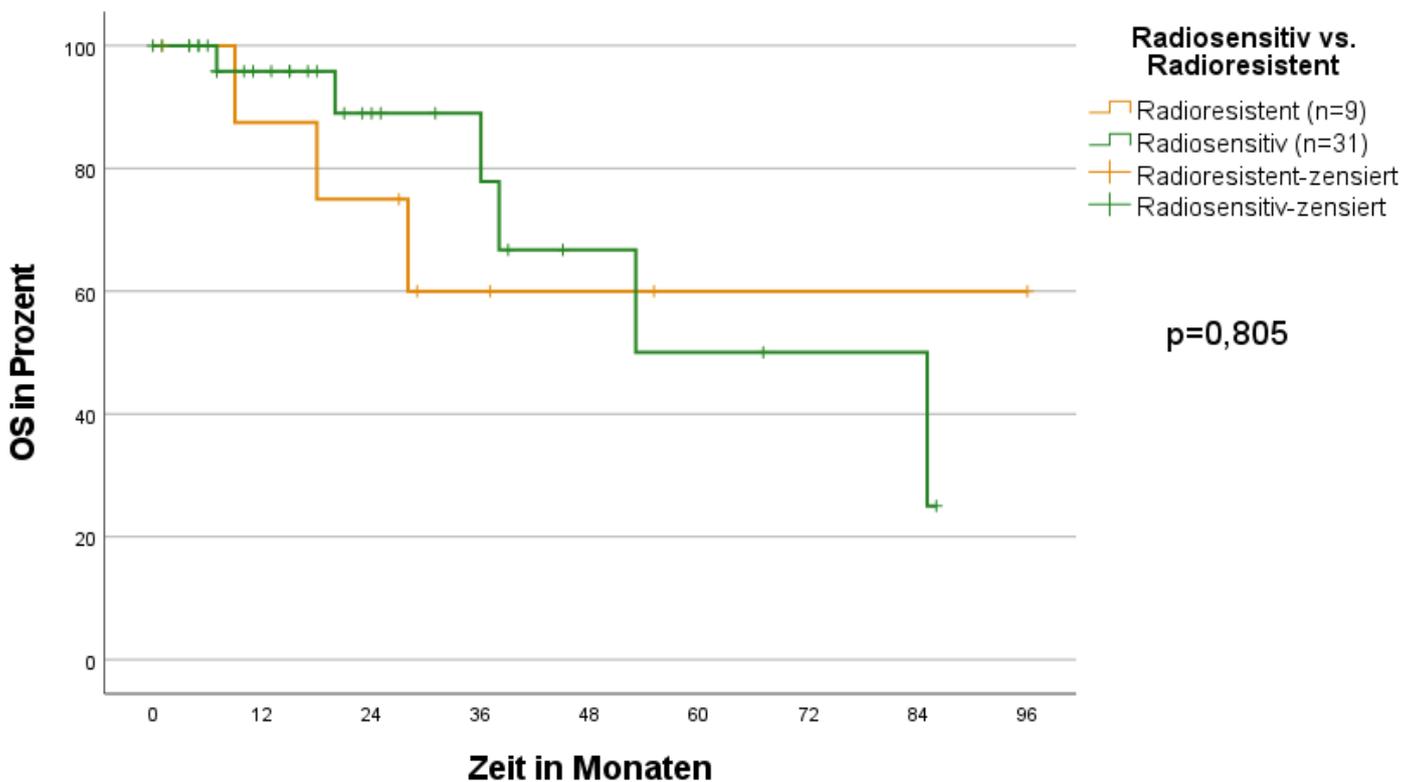


Abbildung 10: OS der radiosensitiven (Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Lungenkarzinom) und der radioresistenten (Sarkom, Melanom, Phäochromozytom, Nierenzellkarzinom) Primärtumore nach SBRT

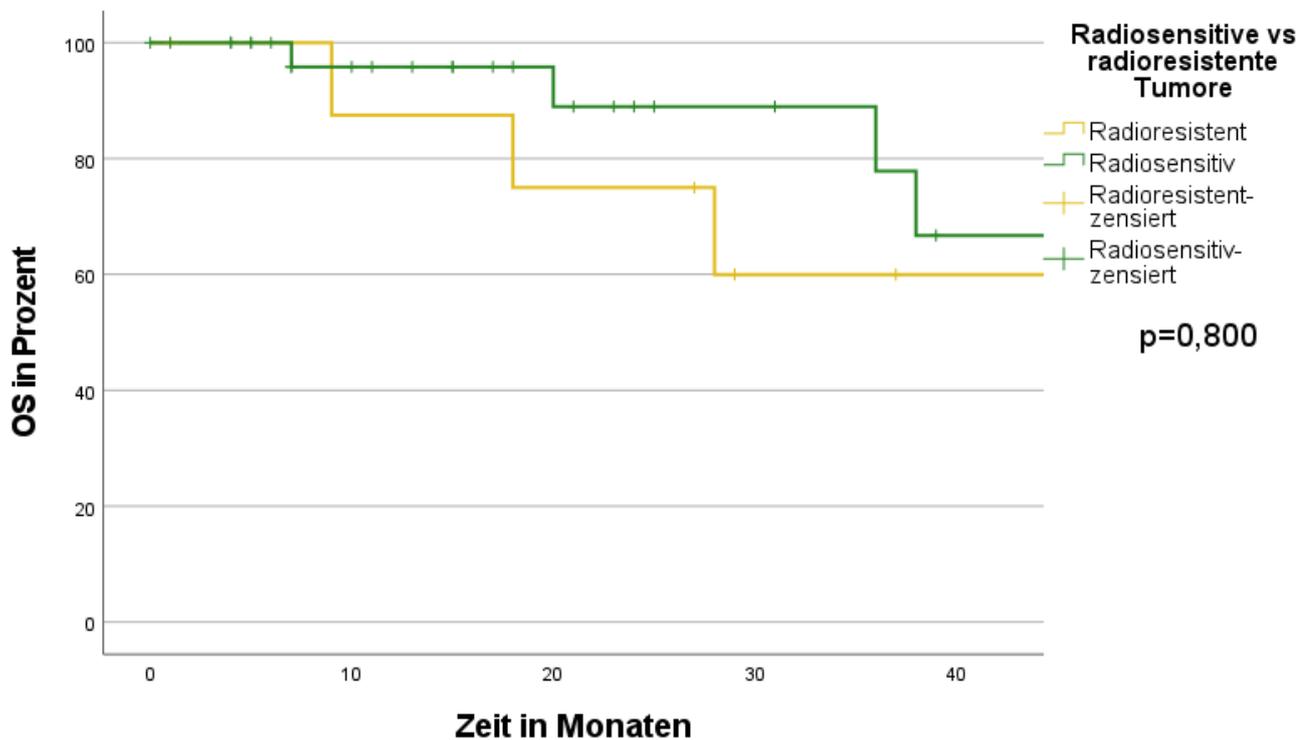


Abbildung 11: OS der radiosensitiven und radioresistenten Tumoren (zensiert bei 48 Monaten) nach SBRT

3.4 Stereotaxie bei Oligometastasierung

Zwischen oligometastasierten Patienten ($n=37$, 92,5%) und extendiert metastasierten Patienten ($n=3$, 7,5%) zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Während das mediane OS der fortgeschritten metastasierten Patienten bei nur 9 (95% KI: nicht ermittelbar) (R 1-9) Monaten lag, waren es bei den oligometastasierten Patienten 85 (95% KI: 29,2-140,7) Monate ($p=0,003$) (siehe Abbildung 12). Bei den Patienten mit oligometastasiertem Krankheitsstadium lebten nach 2 Jahren noch 81,4%.

Da das mediane Gesamtüberleben der extendiert metastasierten Patienten deutlich geringer war, ist bei den oligometastasierten Patienten insgesamt ein deutlich längeres Follow-Up verfügbar. 50% des oligometastasierten Subkollektivs lebten über 5 Jahre nach SBRT, während in der Vergleichsgruppe bereits nach 9 Monaten alle Patienten verstorben waren.

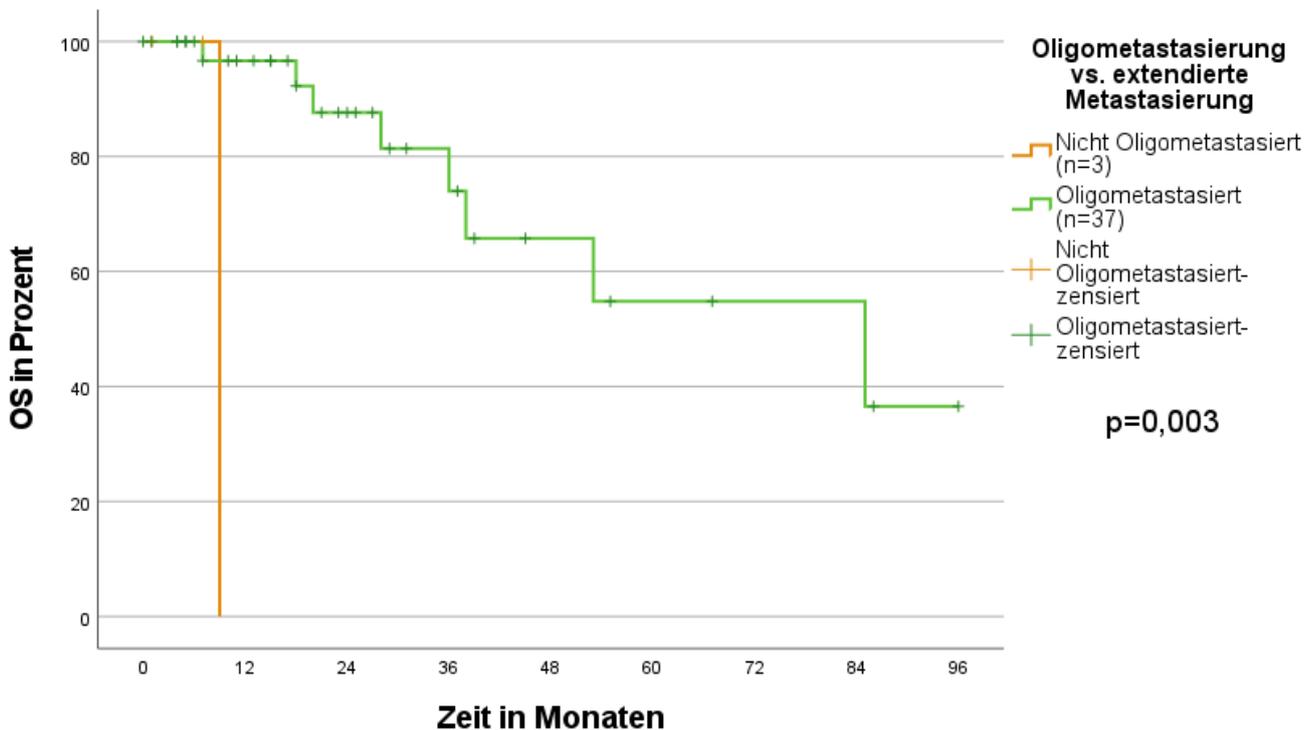


Abbildung 12: Vergleich des OS nach SBRT von Patienten mit oligometastasiertem und extensiv metastasiertem Tumorstadium

3.5 SINS und ECOG als prognostische Parameter für Frakturen und Gesamtüberleben

Bei allen Läsionen (n=45) konnte der SINS bestimmt werden. In 40 Fällen (89%) lag ein stabiler SINS (1-6) und in 5 (11%) Fällen ein potenziell instabiler SINS (7-12) vor. Ein instabiler SINS (13-18) lag bei keinem der Patienten vor. Die Lokalisation der behandelten Metastasen war bei 25 Läsionen (56%) in der LWS, 18 Läsionen (40%) in der BWS und 2 Läsionen (4%) in der HWS. Im untersuchten Kollektiv lagen n=24 (53%) blastische Läsion vor, n=14 (31%) lytische Läsion und n=7 (16%) gemischt blastisch/lytische Läsionen.

N=24 (60%) der behandelten Patienten hatten zum Zeitpunkt der SBRT einen WHO/ECOG Performance Status von 0, 13 Patienten (33%) einen ECOG von 1 und 3 Patienten (7%) einen ECOG von 2. Der ECOG Performance Status veränderte sich vom ersten erfassten Wert (zu Beginn der SBRT) bis hin zum letzten dokumentierten Wert im Follow-Up, wie folgt: Bei n=23 (58%) Patienten blieb er unverändert, bei n=3 (7%) Patienten verbesserte er sich und bei n=9 (23%) Patienten verschlechterte er sich. Bei n=5 (12%) Patienten konnte durch fehlende Follow-Up Untersuchungen kein Verlauf des Wertes dokumentiert werden. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit einem ECOG 0-1 lag bei 85 (95% KI: 24,5-145,4) Monaten. Die Patienten mit einem ECOG 2 zeigten ein medianes OS von 7 (95% KI: nicht ermittelbar) Monaten (R 1-18 Monate). Es zeigte sich, dass Patienten mit einem ECOG von 2 ein signifikant

kürzeres Gesamtüberleben hatten ($p < 0,001$) als Patienten mit einem ECOG von 0-1 (siehe Abbildung 13).

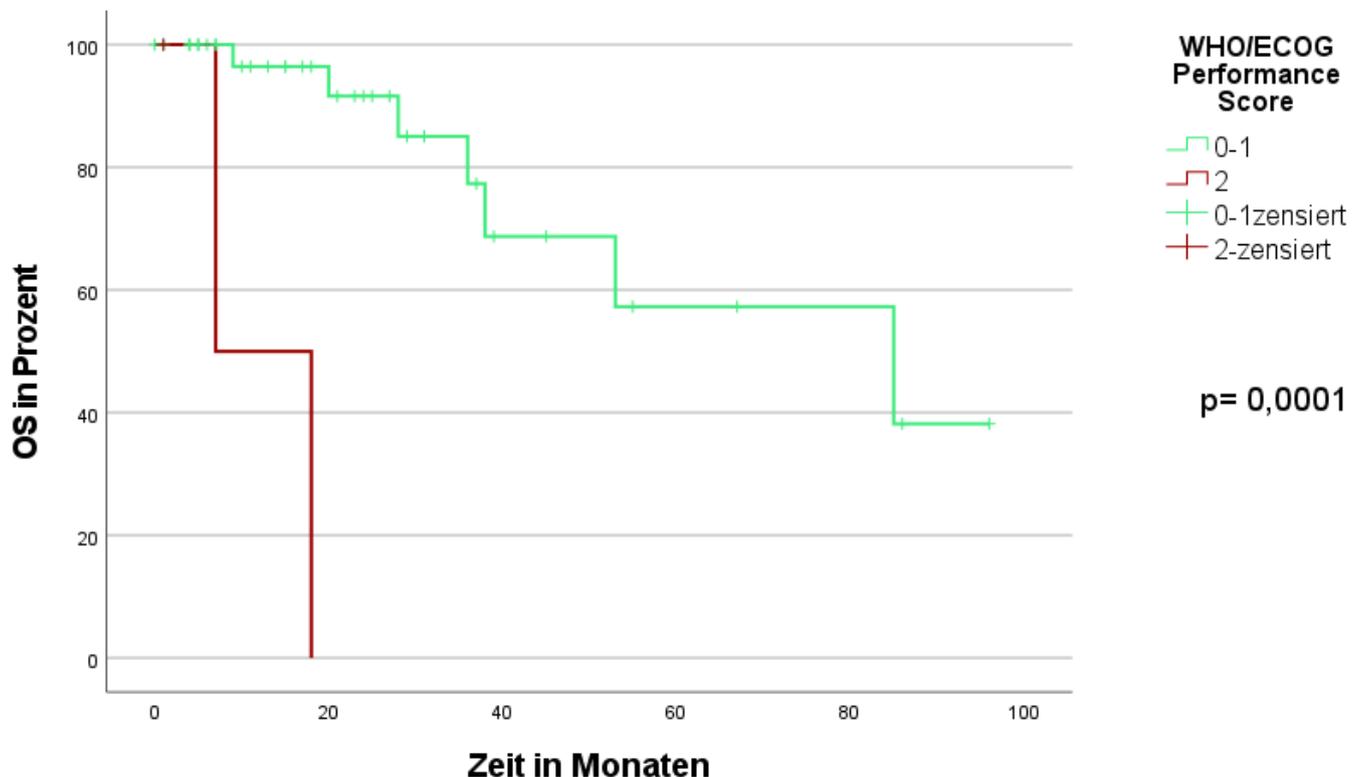


Abbildung 13: Vergleich des OS abhängig vom ECOG zum Zeitpunkt der SBRT

3.6 Nebenwirkungen bei SBRT

3.6.1 Pain Flare

Hinsichtlich des Pain Flare zeigten sich in der vorliegenden Arbeit folgende Ergebnisse: Zu $n=30$ (75%) Patienten gab es zu allen Zeitpunkten vollständige Daten. Bei $n=10$ Patienten (25%) war lediglich das Schmerzausmaß während der SBRT bekannt. $N=24$ (80%) der Patienten, mit bekanntem Schmerzausmaß zu allen Zeitpunkten, gaben während der SBRT keine Schmerzen an. $N=6$ (20%) Patienten berichteten von leichten Schmerzen bis maximal VAS 3/10. Bei den Patienten, die in der vorliegenden Arbeit Schmerzen angaben, lag die Läsion in 64% der Fälle in der Lendenwirbelsäule.

In Abbildung 14 wird der Schmerzverlauf während SBRT, <90 Tage nach SBRT und 90 Tage nach SBRT mittels VAS dargestellt: Von den 6 Patienten mit vorhandener Schmerzsymptomatik zeigten 50% ($n=3$) nach der Therapie eine vollständige Regredienz der Schmerzen >90 Tage nach SBRT. Während bei einem der Patienten (17%) die Schmerzintensität unverändert blieb, verschlechterte sich die Schmerzsymptomatik bei zwei der Patienten (33%). Bei zwei der sechs Patienten (33%) wurde eine Schmerzbesserung durch SBRT erzielt. Bei drei (50%) der Patienten mit Schmerzen während SBRT war keine Analgetikaeinnahme notwendig. Die

anderen 3 Patienten (50%) erhielten eine Schmerzmedikation nach WHO-Stufe 1. Dabei handelte es sich um die Patienten, bei denen die Schmerzintensität laut eigenen Angaben auf der VAS stagnierte. Patienten, die keine Schmerzmedikation benötigten, waren dementsprechend diejenigen, bei denen sich die Schmerzmedikation bis hin zur Schmerzfreiheit nach >90 Tagen besserte. Insgesamt waren 75% aller SBRT-Patienten kontinuierlich schmerzfrei. Das mediane Schmerzmaximum lag zu keinem der Untersuchungszeitpunkte bei über 3 auf der visuellen Analogskala (VAS). Mit dem Laufe der Zeit steigerte sich der prozentuale Anteil der Patienten mit Schmerzfreiheit von 76% auf 81%.

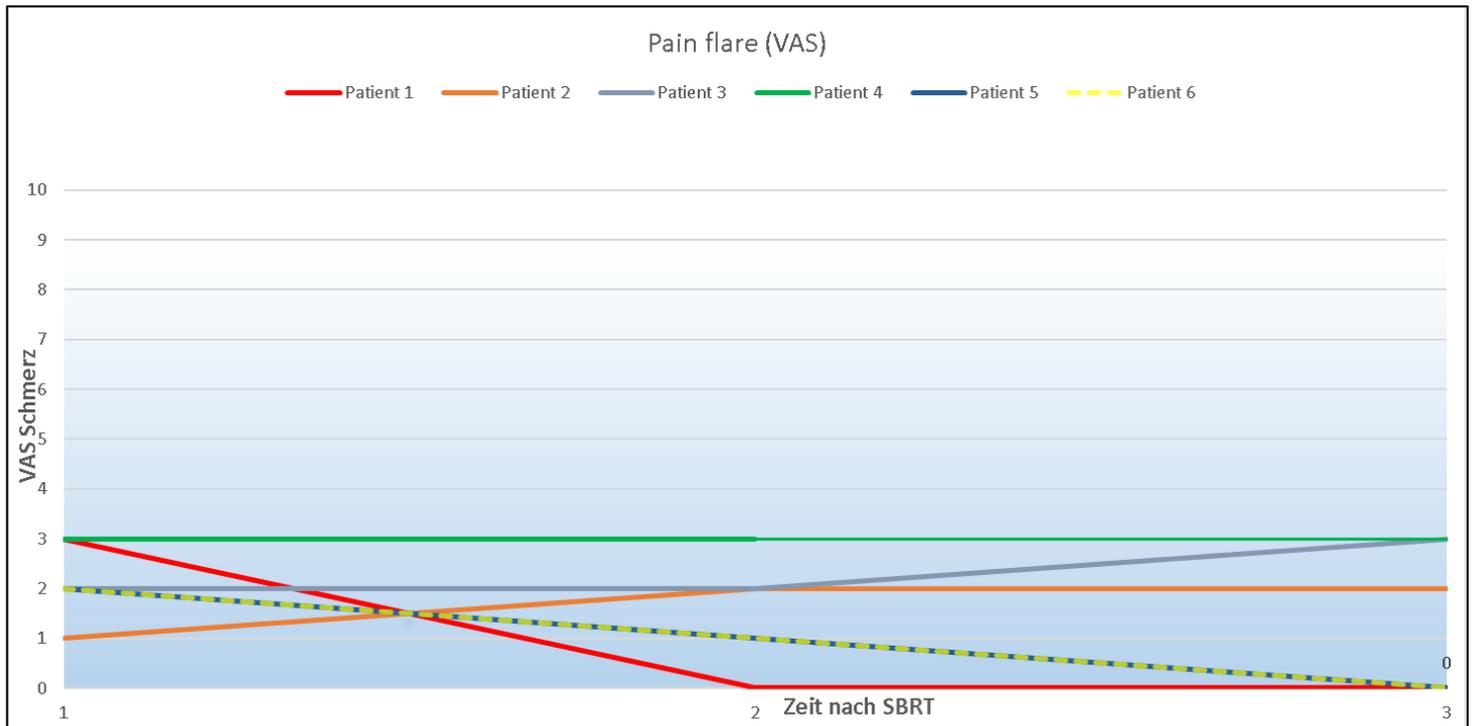


Abbildung 14: Pain Flare nach SBRT, Auf der X-Achse sind die Zeitpunkte 1 (während der SBRT), 2 (<90 Tage nach SBRT) und 3 (>90 Tage nach SBRT) aufgetragen.

3.6.2 Vertebrale Kompressionsfrakturen im Kontext von SBRT

Bei drei (7%) der 45 stereotaktisch bestrahlten Läsionen entwickelte sich posttherapeutisch eine VCF. Die Zeitdauer von SBRT bis VCF lag bei 4, 11 und 16 Monaten (CTCAE 2° (n=1), CTCAE 3° (n=2)). Das 1-Jahres Überleben ohne das erstmalige Auftreten einer VCF lag bei 96%. Abbildung 15 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das VCF-freie OS nach SBRT für die Gesamtkohorte.

Bei zwei Patienten (CTCAE 2° und 3°), welche bereits vor SBRT eine VCF hatten, zeigte sich nach Radiatio eine Progression. Die beiden VCF traten 8 bzw. 33 Tage vor der SBRT auf. Nach Bestrahlung dauerte es 42 bzw. 8 Tage bis zur VCF-Progression. Bei dem Patienten mit der VCF CTCAE 2° erfolgte keine spezifische Therapie. Bei einem Patienten erfolgte eine Operation mit dorsaler Stabilisierung und Wirbelkörperersatz. Ein Patient erhielt eine Schmerzmitteltherapie mit Palladon, NSAR und Pregabalin. Alle drei Patienten starben im beobachteten Follow-Up Zeitraum. Das mediane Gesamtüberleben nach SBRT lag bei diesen drei Patienten bei 21 (R 7-29) Monaten. Das mediane Überleben nach VCF lag bei 3 (R 0-11) Monaten.

Die Primärtumoren bei den 3 Patienten mit neu aufgetretener VCF waren in der Lendenwirbelsäule lokalisiert. In zwei Fällen wiesen sie eine lytische Läsion und in einem Fall eine gemischt blastisch/lytische Läsion auf. Bei einem dieser Patienten bestand zum Zeitpunkt der SBRT eine Osteoporose. Zwei der drei Patienten hatten einen SINS von 5. Ein Patient hatte einen SINS von 4. Alle drei Patienten hatten einen ECOG von ≥ 1 . In der Kohorte zeigten sich die Parameter „lytische Metastase“ ($p=0,044$) und „Osteoporose“ ($p=0,019$) als signifikante Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer VCF. Eine Analyse in der die Korrelation eines SINS von ≥ 7 (potenziell instabil) in Bezug auf die VCF-Wahrscheinlichkeit untersucht wurde, zeigte kein signifikantes Ergebnis ($p=0,689$). Ein ECOG von ≥ 1 konnte nicht als signifikant gegenüber der Vergleichsgruppe mit Patienten ohne VCF herausgearbeitet werden ($p=0,111$). Die SBRT-Lokalisation in der Lendenwirbelsäule ebenfalls nicht ($p=0,087$).

Es wurde außerdem ein Fall einer Kompressionsfraktur in einem benachbarten Wirbelkörper zu erfolgten SBRT beobachtet. Diese trat 30 Monate nach SBRT auf und wurde mittels dorsaler Stabilisierung operativ versorgt. Der betroffene Patient verstarb 6 Monate später.

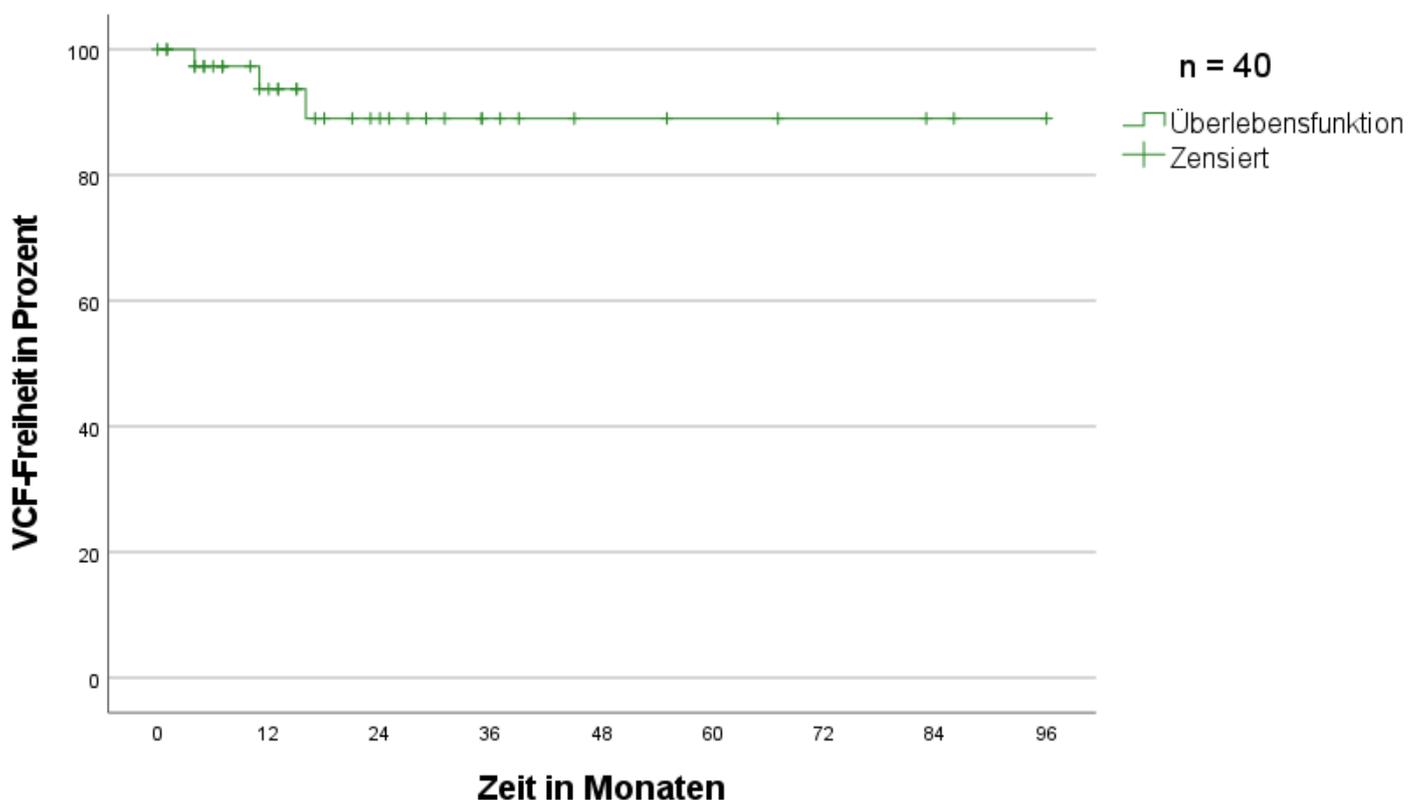


Abbildung 15: VCF-freies Überleben nach SBRT

3.6.3 Radiographische Myelopathie (=RM):

In der vorliegenden Analyse lag die Myelopathie-Inzidenz auf alle Läsionen gesehen (n=45) bei 4.4% (n=2) (CTCAE 1°). Die Zeitdauer bis zur Entwicklung der RM lag in den beiden Fällen bei 11 beziehungsweise 33 Monaten nach SBRT. Das Dmax der Patienten, die eine Myelopathie entwickelten lag bei 37,5Gy und 37,9 Gy und damit höher als das mediane Dmax der Gesamtkohorte (27Gy, R:20,8-40,2).

3.6.4 Akuttoxizität der spinalen SBRT

Während der Therapie traten mit einer Häufigkeit von 18% bzw. 16% Fatigue (8 Fälle, CTCAE 1°) und Übelkeit (7 Fälle, CTCAE 1°) als häufigste Nebenwirkungen auf. In drei bzw. zwei Fällen wurden Diarrhoe (7%, CTCAE 1°), Schluckbeschwerden (4%, CTCAE 1°) und Radiodermatitis (4%, CTCAE 1°) beobachtet. Als akute Nebenwirkungen im Anschluss an die SBRT (<90 Tage nach SBRT) traten ebenfalls Übelkeit (n=4 (10%), CTCAE 1°) und Fatigue (n=3 (7%), CTCAE 1° und 2°) als häufigste Nebenwirkungen auf. Weitere Nebenwirkungen waren Schluckbeschwerden (n=2 (5%), CTCAE 1°), Radiodermatitis (n=2 (5%), CTCAE 1°), Diarrhoe (n=1 (2%), CTCAE 1°) und Hyperpigmentation (n=1 (2%), CTCAE 1°).

Bei 52,5% (n=21) der Patienten traten keine SBRT-bedingten akuten Nebenwirkungen auf. Akutnebenwirkungen nach CTCAE 1° zeigten sich bei 45% (n=18) der Patienten. Akute Nebenwirkungen nach CTCAE 2° traten bei 2,5% (n=1) auf. Akutnebenwirkungen \geq CTCAE 3° wurden nicht beobachtet.

3.6.5 Langzeittoxizität der spinalen SBRT

Langfristige Nebenwirkungen waren Fatigue (n=7 (21%), CTCAE 1° und 2°), strahlenbedingte Myelopathie (n=2 (6%) CTCAE 1°), Niereninsuffizienz (n=1 (3%), CTCAE 3°) und Hyperpigmentierung im Bestrahlungsgebiet (n=1(3%), CTCAE 1°). Ein einziger Fall von neu und langfristig auftretender Hyperpigmentierung im betroffenen Bestrahlungsgebiet wurde ermittelt.

Bei 37,5 % (n=15) der Patienten traten während der Bestrahlung und während des gesamten Follow-Up keine SBRT-bedingten Nebenwirkungen auf. Nebenwirkungen nach CTCAE 1° zeigten sich bei 57,5% (n=23) der Patienten. Nebenwirkungen nach CTCAE 2° traten bei 2,5% (n=1) auf und nach CTCAE 3° bei ebenfalls 2,5% (n=1). Toxizitäten \geq CTCAE 4° wurden nicht beobachtet. Eine Übersicht über die im Kontext der SBRT aufgetretenen Nebenwirkungen, zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Nebenwirkungen während der Therapie und im Follow-Up

Während der Therapie		
Fatigue	8	18%
Übelkeit	7	16%
Diarrhoe	3	7%
Schluckbeschwerden	2	4%
Radiodermatitis	2	4%
Hyper-/Hypopigmentation	0	0%
Myelopathie	0	0%
Osteonekrose	0	0%
Dyspnoe	0	0%
Schmerzfreiheit	34	76%
Schmerzmaximum VAS (Median) (n=11)	3 (R1-7)	
Akut (<90 Tage nach SBRT) n=42		
Fatigue	3	7%
Übelkeit	4	10%
Diarrhoe	1	2%
Schluckbeschwerden	2	5%
Radiodermatitis	2	5%
Hyper/Hypopigmentation	1	2%
Myelopathie	0	0%
Osteonekrose	0	0%
Dyspnoe	0	0%
Schmerzfreiheit	33	79%
Schmerzmaximum VAS (Median) (n=9)	2 (R1-4)	
Langfristig (>90 Tage nach SBRT) n=33		
Fatigue	7	21%
radiographische Myelopathie	2	6%
neue Niereninsuffizienz	1	3%
Hyper/Hypopigmentierung	1	3%
Osteonekrose	0	0%
neue Anämie	0	0%
neue Leukopenie	0	0%
neue Thrombozytopenie	0	0%
Fibrose	0	0%
Schmerzfreiheit	27	81%
Schmerzmaximum VAS (Median) (n=6)	2,5 (R1-5)	

4 Diskussion der Ergebnisse

4.1 Oligometastasierte Patienten zeigen nach SBRT ein signifikant längeres Überleben als extendiert metastasierte Patienten

In der Radiotherapie ist die SBRT aufgrund der Möglichkeit der Dosisescalation bei gleichzeitig geringer Strahlenbelastung des umliegenden Gewebes die Methode der Wahl bei kurativem Therapieansatz in der oligometastasierten Erkrankungssituation (Ahmed und Torres-Roca 2016). In verschiedenen retro- und prospektiven Studien wurde die Wirksamkeit der SBRT in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle und ein verlängertes OS bei Oligometastasierung nachgewiesen (Dunne et al. 2018, Ahmed und Torres-Roca 2016).

Die Kohorte der vorliegenden Arbeit bestand zu 93% (n=37) aus Patienten mit oligometastasierter Erkrankungssituation mit maximal 5 Metastasen zum Zeitpunkt der SBRT. Trotz der deutlichen Unterschiede hinsichtlich Kollektivgröße (37 oligometastasierte und 3 nicht-oligometastasierte Patienten) und verfügbarem Follow-Up der extendiert-metastasierten Patienten (im Median 7 Monate) war ein signifikanter Unterschied im medianen OS detektierbar (p=0,003). Das mediane OS der oligometastasierten Patienten liegt bei 85 (R 0-96) Monaten. Diese Ergebnisse zeigen eine Übereinstimmung zur bestehenden Literatur, in welcher ebenfalls ein signifikant verbessertes OS bei oligometastasierten Patienten beobachtet wurde:

Tseng et al. haben über eine Datenbank retrospektiv 145 Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen mit insgesamt 279 Läsionen identifiziert, welche mit einer SBRT behandelt wurden (Tseng et al. 2018). Die SBRT wurde in 2 Fraktionen mit insgesamt 24Gy Bestrahlungsdosis durchgeführt. Eingeschlossene Primärtumorentitäten waren Mammakarzinome, Prostatakarzinome, Lungenkarzinome und Nierenzellkarzinome. Oligometastasierung wurde als Erkrankungsstadium mit ≤ 5 Metastasen zum Zeitpunkt der SBRT definiert. Tseng et al. ermittelten ein signifikant besseres OS bei oligometastasierten Patienten im Vergleich zu extendiert metastasierten Patienten (p=0,034). Bei einem medianen Follow-Up von 15 (R 0-76) Monaten lagen das 1-Jahres und 2 -Jahres OS bei 73,1% bzw. 60,7%. Das mediane OS lag bei 33,3 (95% KI: 25,2-nicht erreicht) Monaten (Tseng et al. 2018). Die prospektive, randomisierte SABR-COMET Phase 2-Studie untersuchte gezielt den Einfluss der SBRT auf das OS bei oligometastasierten Patienten (Palma et al. 2019). Eingeschlossene Primärtumorentitäten umfassten in dieser Studie Mammakarzinome, Prostatakarzinome, kolorektale Karzinome sowie Lungenkarzinome, welche in beiden Studienarmen in ähnlicher Verteilung repräsentiert waren. Oligometastasierung wurde auch in dieser Studie als Stadium mit maximal 5 Metastasen zum Zeitpunkt der Behandlung definiert. Die am häufigsten verwendete Bestrahlungsdosis bei den stereotaktisch bestrahlten Patienten war 35Gy in 5 Fraktionen. Patienten mit SBRT zusätzlich zur SOC-Grundversorgung zeigten mit einem medianen OS von 41 (95% KI: 18,9–nicht erreicht) Monaten ein tendenziell längeres OS als Patienten ohne zusätzliche SBRT (28 Monate (95% KI: 19-33) (p=0,09) (Palma et al. 2019). Seit dem Jahr 2019 (erwartetes Ende: 2027) läuft die SABR-COMET-3 Phase 3-Folgestudie. Diese hat zum Ziel die SBRT bei Oligometastasierung im Hinblick auf OS, progressionsfreies Überleben und therapieassoziierte Toxizität zu überprüfen.

4.2 Gesamtüberleben und Einflussfaktoren auf das Overall Survival bei SBRT von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen

Die Überlebensrate der Kohorte der vorliegenden Arbeit lag nach einem Jahr bei 93,5% und nach zwei Jahren bei 84,8%. Das mediane OS liegt bei 85 (R 0-96) Monaten bei einem medianen Follow-Up Zeitraum von 18 (R 1-96) Monaten. Guckenberger et al. berichteten in einer retrospektiven Analyse zur SBRT von Wirbelsäulenmetastasen von 301 Patienten mit 387 Wirbelsäulenmetastasen (Guckenberger et al. 2014). Dort lag das mediane OS bei 19,5 Monaten (Range nicht angegeben) bei einem medianen Follow-Up von 11,8 (R 0-105) Monaten. Dabei lagen die 1- Jahres und 2-Jahres Überlebensraten allerdings deutlich niedriger bei 64,9% und 43,7%. Das Kollektiv glich dabei dem der vorliegenden Arbeit: Es wurden verschiedene als radioresistent und radiosensibel eingestufte Histologien (Mammakarzinom, NSCLC, Nierenzellkarzinom) in die Kohorte aufgenommen. Viszerale Metastasen und Knochenmetastasen waren zu Beginn der SBRT bei 62,9% bzw. 42,3% der Patienten vorhanden. Der mediane Karnofsky Performance Status (KPS) lag bei 90, welcher als Normalzustand mit minimalen Krankheitssymptomen definiert ist. Die Daten sind vergleichbar zu denen des vorliegenden Kollektivs, dort hatten 60% der Patienten weitere Metastasen zusätzlich zur Wirbelsäulenmetastase. Der mediane ECOG bei Beginn der SBRT lag bei 0 (R 0-2).

Guckenberger et al. hielten dieser Übersichtsarbeit fest, dass es weiterer Evaluierung bedarf, da im Kontrast zu diesen Ergebnissen Amdur et al. in einer prospektiven Phase-2 Studie zur SBRT bei Wirbelsäulenmetastasen ein 1-Jahres OS von nur 25% bei 25 Patienten beobachteten (Amdur et al. 2009). Der Unterschied im Gesamtüberleben ist möglicherweise mit dem Patientenkollektiv von Amdur et al. zu erklären. Dieses umfasste neben Mammakarzinomen, Lungenkarzinomen, Melanomen und Sarkomen auch Tumorentitäten, welche in anderen Studien nicht inkludiert waren: Pankreaskarzinom, Leberkarzinom, Larynxkarzinom, Schilddrüsenkarzinom. Die Kohorte umfasste ausschließlich Patienten, welche erstmalig an der Wirbelsäule bestrahlt wurden. N=12 (57%) Patienten hatten weitere Metastasen zusätzlich zur Wirbelsäulenmetastase. Schipani et al. und Heron et al. beobachteten in zwei retrospektiven Arbeiten zu stereotaktisch bestrahlten Wirbelsäulenmetastasen ein medianes OS von 8 (R 2-50) beziehungsweise 13 (Range nicht angegeben) Monaten (Schipani et al. 2012, Heron et al. 2012). Die am häufigsten verwendeten Bestrahlungsschemata waren 18Gy in einer Fraktion bzw. 21Gy in 3 Fraktionen. Dabei wurden diverse Primärtumorentitäten (Lungenkarzinom, Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Kolorektales Karzinom, Nierenzellkarzinom, Ösophaguskarzinom) in die Studie eingeschlossen.

Guckenberger et al. ermittelten unter anderem folgende negative Einflussfaktoren im Hinblick auf das OS: männliches Geschlecht ($p < 0,001$), Performance Status $< 90\%$ ($p < 0,001$) und Behandlung von mehr als einem 1 Wirbelkörper pro SBRT ($p = 0,04$) (Guckenberger et al. 2014). Der Parameter „männliches Geschlecht“ zeigte im vorliegenden Kollektiv keine signifikante Korrelation mit einem schlechteren OS ($p = 0,62$). Patienten mit einem ECOG 0-1 zeigten übereinstimmend mit den Ergebnissen von Guckenberger et al. auch in der vorliegenden Arbeit ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit einem ECOG 2 ($p < 0,001$).

Auch der *Prognostic Index for Patients with Spinal Metastases (PRISM)* (Tang et al. 2015), welcher aus zwei prospektiven Einzelstudien zur stereotaktischen Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen entwickelt wurde und ein Scoring System darstellt, welches die Patienten mittels OS in Subgruppen unterteilt, assoziiert ein besseres Überleben unter anderem mit dem weiblichen Geschlecht und einem hohen Karnofsky Performance Score (Tang et al. 2015, Dunne et al. 2018). In der vorliegenden Studie zeigte sich keine Korrelation zwischen einem besseren Overall Survival und dem weiblichen Geschlecht ($p=0,975$).

4.3 SBRT bewirkt eine exzellente Tumorkontrolle bei Wirbelsäulenmetastasen

Die Lokalrezidivrate lag in der vorliegenden Analyse bei 0%. Es bestand folglich eine lokale Tumorkontrolle von 100%. Das mediane bildgebende Follow-Up lag bei 18 (R 1-96) Monaten, welches zu 87,5% ($n=35$) der Patienten verfügbar war. Dies steht im Einklang mit Ergebnissen vorheriger Studien, die ebenfalls hohe lokalen Tumorkontrollraten nach spinaler SBRT beobachten. So ermittelten Hall et al. in einer retrospektiven Übersichtsstudie mit 1400 Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen nach SBRT, welche diverse Primärtumorentitäten (Lungenkarzinom, Mammakarzinom, Melanom, Nierenzellkarzinom) beinhalteten, eine lokale Kontrolle (Local Control = LC) von 90% nach 15 Monaten (Hall et al. 2011). Das dabei am häufigsten angewandte Dosiskonzept waren 18-20Gy in einer Fraktion. Auch Guckenberger et al. untersuchten die LC nach spinaler SBRT im Rahmen einer retrospektiven multi-institutionellen Analyse. Dabei lag die 1-Jahres und 2-Jahres Kontrollrate bei 89,9% bzw. 83,9%. Die mediane Zeit bis zur Entwicklung eines LF lag dabei bei 9 (R 1-55) Monaten (Guckenberger et al. 2014). Die mediane Bestrahlungsdosis lag bei 24Gy (R 8-60) in 3 Fraktionen. Dieses Ergebnis deckt sich mit weiteren Analysen zu Wirbelsäulen-SBRT-Behandlungen, bei denen die langfristige lokale Tumorkontrolle bei 80%-95% liegt (Heron et al. 2012, Garg et al. 2012, Anand et al. 2015). In diesen drei Studien wurde die spinale SBRT in den folgenden Dosisschemata appliziert: Heron et al.: 21Gy in 3 Fraktionen, 24 Gy in 4 Fraktionen und 24.5 Gy in 5 Fraktionen; Garg et al.: 16-24 Gy in 1 Fraktion; Anand et al.: 24Gy in 1,2 und 3 Fraktionen. Dies zeigt, dass nach SBRT sowohl in Einzeit-Behandlung im Sinne einer Radiochirurgie als auch mit hypofraktionierten Bestrahlungsschemata, wie in der vorliegenden Arbeit, hohe Tumorkontrollraten erzielt werden.

Die Datenlage zu SBRT der Wirbelsäule mit SIB ist gering. Vergleichbare Daten liefert nur eine prospektive Studie von Pontoriero et al., in welcher 20 Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen mit SIB-SBRT behandelt wurden und dabei eine LC von 86,3% nach 1,2 und 3 Jahren zeigten (Pontoriero et al. 2020). Eingeschlossene Histologien waren: Mammakarzinom, Lungenkarzinom, Prostatakarzinom und Nierenzellkarzinom. Alle Patienten erhielten dasselbe Bestrahlungsschema: Die SBRT wurde als Einzeit-Bestrahlung mit einer Dosis von 8-10Gy, dosiert auf die 50%-Isodose appliziert, mit Dosis-Hotspots von 16-20Gy im Bereich des SIB-Volumens. Die SBRT erfolgte am Cyberknife. Im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit zeigen sich Unterschiede im Umfang der eingeschlossenen Histologien und der Bestrahlungsdosis und -fraktionierung (im Median 5 Fraktionen mit einem medianen PTV von 25Gy und medianen SIB von 40Gy). Hinsichtlich des untersuchten Endpunkts der lokalen

Tumorkontrolle liefern sowohl die vorliegende Arbeit (LC 100%) als auch die Arbeit von Pontoriero et al. (LC 86,3%) vielversprechende Ergebnisse.

4.4 Radiographische Myelopathie (RM) und Strahlentoleranz bei Stereotaxie

Radiographische Myelopathie nach spinaler SBRT wird in der Literatur mit einem Risiko von unter 5% angegeben (Folkert et al. 2014, Laufer et al. 2013, Dunne et al. 2018). Hall et al. berichten in einem groß angelegten Review mit 1400 eingeschlossenen Patienten bei spinaler SBRT von einer Myelopathie-Inzidenz von 0,4% (Hall et al. 2011) bei einem medianen Follow-Up von 12 (R 7-37) Monaten. Dabei wurden allerdings nur klinisch apparente Myelopathien erfasst. In der vorliegenden Arbeit lag die Myelopathie-Inzidenz bei 4,4%. Alle beobachteten Myelopathien nach SBRT waren leicht (CTCAE 1°). Die Zeitdauer bis zur Entwicklung der RM lag in den beiden beobachteten Fällen bei 11 beziehungsweise 33 Monaten nach SBRT.

Es gibt einige Studien, welche sich mit der maximalen Strahlentoleranz des Rückenmarks (= Spinal Cord Tolerance) befassen: Sahgal et al. haben neun Fälle von RM nach spinaler SBRT mit 66 Patienten einer Kontrollgruppe ohne RM nach spinaler SBRT verglichen, um sichere dosisbezogene Voraussagewerte für die Myelopathie zu ermitteln und die maximale Strahlentoleranz des Rückenmarks zu bestimmen (Sahgal et al. 2013). Dabei lag die mediane Dauer bis zur Entwicklung einer RM bei 12 (R 3-15) Monaten, bei einem medianen Follow-Up von 23 (R 8-40) Monaten. Mithilfe eines logistischen Regressionsmodells wurde zur Bestimmung des RM-Risikos und der vom Myelon maximal tolerierten Dosis (Critical Neural tissue-Dmax) folgende Schemata ermittelt: Mit 12,4 Gy in 1 Fraktion, 17,0 Gy in 2 Fraktionen, 20,3 Gy in 3 Fraktionen und 25,3 Gy in 5 Fraktionen soll das Risiko einer RM zuverlässig unter 5% gehalten werden können (Sahgal et al. 2013, Schaub et al. 2019, Osborn et al. 2018). Andere Arbeitsgruppen empfehlen ein Dmax zwischen 28-50Gy bei 5 Fraktionen nicht zu überschreiten: Die QUANTEC-Arbeitsgruppe weist bei einer Bestrahlungsfractionierung von 2-9Gy pro Fraktion ein Risiko von unter 1% für eine Myelopathie des Rückenmarks aus, wenn mit einer maximalen Strahlendosis von 50Gy (Dmax) bestrahlt wird (Coia et al. 1991). Grimm et al. haben im Rahmen der HyTEC-Arbeitsgruppe eine Inzidenz von 1-5% bei einem Dmax von bis zu 28,8Gy (in maximal 5 Fraktionen) ermittelt (Grimm et al. 2021).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei einer medianen PTV-Dosis von 25Gy (R 20-35Gy) und einer medianen Anzahl von 5 Fraktionen (R 5-6) eine Myelopathie-Inzidenz von 4,4%. Das Dmax des Myelons lag im Median bei 27Gy (R 20,8-40,2Gy). Das Dmax der Patienten mit RM nach SBRT liegt bei 37,5 Gy und 37,9 Gy und damit deutlich über dem Median der Gesamtkohorte. Mit Ausnahme der QUANTEC-Arbeitsgruppe empfehlen alle zuvor genannten Studien ein Dmax bis 28,8Gy oder niedriger. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen diese Angaben, wenngleich sich keine signifikante Korrelation zwischen Dmax >28,8Gy und einer radiographischen Myelopathie zeigt (p=0,108).

Eine Studie zur radiographischen Myelopathie bei konventioneller Strahlentherapie zeigte, dass sich die RM zwischen 6 und 24 Monaten nach Bestrahlung manifestiert, mit einer medianen Latenzzeit von 18 Monaten (Wong et al. 2015, Moraes et al. 2020). Dies gleicht den zuvor beschriebenen Ergebnissen von Sahgal et al. und denen der

vorliegenden Arbeit und lässt vermuten, dass sich Inzidenz und Dauer bis zur Entwicklung der RM zwischen konventioneller Strahlentherapie und SBRT kaum unterscheiden. Dabei ist zu beachten, dass Myelopathien bis zu 24 Monate nach Bestrahlung auftreten können (Sahgal et al. 2013) und damit bei einem medianen Follow Up von 18 (Range 1-96) Monaten in der vorliegenden Arbeit möglicherweise nicht erfasst werden.

4.5 Signifikante Parameter für das Risiko vertebraler Kompressionsfrakturen

Gerade in den Anfangsjahren der SBRT war die Sorge vor hohen VCF-Raten groß, da erste Ergebnisse alarmierende Werte zeigten: Rose et al. untersuchten eine Kohorte von 62 Patienten mit Einzeit- (= Single Fraction (SF)) SBRT 18-24 Gy und beobachteten eine VCF Inzidenz von 39% bei einer medianen Latenz von 25 Monaten (Rose et al. 2009). Dabei wurde das Vorliegen lytischer Metastasen als signifikanter Parameter für die Entwicklung einer VCF festgestellt. Weiterführende Studien zeigten dann deutlich positivere Ergebnisse für fraktionierte Behandlungskonzepte. So haben Sahgal et al die Ergebnisse von 410 Wirbelsäulenmetastasen-SBRT analysiert und eine 1-Jahres und 2-Jahres VCF Inzidenz von 12,35% und 13,49% ermittelt, wobei die mediane Latenzzeit bei 2,5 Monaten lag. Dies ist möglicherweise auch darauf zurückzuführen, dass hierbei kleinere Gesamtdosen (8Gy,8-11Gy,12-19Gy) aufgeteilt auf bis zu 5 Fraktionen appliziert wurden (Sahgal et al. 2013). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen zeigt ein systematisches Review von 11 Studien mit insgesamt 2900 behandelten Wirbelsäulenmetastasen eine VCF-Inzidenz von 14% bei einer medianen Latenzzeit von 3 Monaten (Faruqi et al. 2018). Dabei wurden lytische Läsionen, höhere Einzeldosen und >50% Wirbelkörperbetroffenheit als prädiktive Werte für eine VCF ermittelt (Faruqi et al. 2018, Moraes et al. 2020). Die dabei am häufigsten verwendeten Bestrahlungskonzepte waren 27Gy in 3 Fraktionen und 18-24Gy in 1 Fraktion.

Lee et al. analysierten den SINS in Bezug auf Frakturvorhersagefähigkeit und ermittelten, dass ihre Patienten aus der High-SINS-Group ein Risiko von 66,3% hatten eine Fraktur innerhalb der ersten 24 Monate zu entwickeln, verglichen mit der Low-SINS-Group, welche lediglich ein Risiko von 21,3% zeigten (Lee et al. 2016). Dabei wurde die SBRT mit zwei verschiedenen Bestrahlungsschemata, nämlich 16-24Gy in einer Fraktion und 24-27Gy in 3 Fraktionen appliziert. Die Daten der vorliegenden Arbeit können keinen Beitrag zu der Fragestellung leisten, ob VCF signifikant häufiger bei der High-SINS-Group als bei der Low-SINS-Group auftreten, da alle Patienten mit De-novo-VCF der Low-SINS-Group zuzuordnen sind. Das Risiko auch in der Low-SINS-Group eine VCF zu erleiden, lag mit 6,6% allerdings noch unter dem von Lee et al. ermittelten Risiko. Dabei ist zu beachten, dass in der vorliegenden Arbeit ein SIB bei geringeren Einzelstrahlendosen und insgesamt höherer Dosierung appliziert wurde, als in der Studie von Lee et al. Die Ergebnisse mit SBRT-SIB in der vorliegenden Arbeit sind insgesamt sehr vielversprechend, wenngleich aufgrund des medianen Follow-Up Zeitraums von 18 (R 1-96) Monaten die Gefahr besteht, dass mögliche, im weiteren Verlauf manifeste VCF in der Analyse nicht erfasst wurden. 41 der 45 Läsionen in der vorgelegten Arbeit hatten eine SBRT-SIB erhalten und nur drei der behandelten 45 Läsionen entwickelten eine De-novo-VCF. Dies entspricht einer VCF-Rate von 6,6%. Die 3 beobachteten Fälle von VCF wurden alle mit SIB-SBRT

behandelt. Dabei zeigten sich in der Analyse lytische und gemischt blastisch-lytische Läsionen ($p=0,044$) und eine bestehende Osteoporose ($p=0,019$) als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer VCF. Das 1-Jahres Überleben mit VCF-Freiheit lag bei 96%. Die drei Fälle neu aufgetretener VCF ereigneten sich 4,11 und 16 Monate nach SBRT und damit ähnlich den zuvor analysierten Studien innerhalb der ersten zwei Jahre nach SBRT. In einzelnen Studien wurden VCF zwischen T10 und dem Sakrum fünfmal häufiger beobachtet als Läsionen überhalb von T10 (Rose et al. 2009, Greco et al. 2015). Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen zeigten sich auch in der aktuellen Analyse alle Läsionen im Bereich der Lendenwirbelsäule ($p=0,109$), auch wenn sich für die Lokalisation in der Lendenwirbelsäule in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer VCF keine statistische Signifikanz, wohl aber ein Trend nachweisen lies.

4.6 SBRT reduziert Pain Flare

Verschiedene Studien zeigen unterschiedliche Ergebnisse, was die Entwicklung und den Verlauf von Schmerzen nach SBRT angeht. Die Entwicklung therapiebedingter Schmerzen wird in der Literatur mit einer großen Spannweite von 20%-68% angegeben (Balagamwala et al. 2018, Chiang A et al. 2013, Pan et al. 2014, Glicksman et al. 2019). In dem Kollektiv der vorgelegten Arbeit gaben 25% der Patienten Schmerzen während oder kurz nach der Bestrahlung an.

Es gibt Hinweise darauf, dass höhere Strahlendosen bzw. eine Hypofraktionierung mit beispielsweise 24-27Gy in 1-3 Fraktionen im Vergleich zu normofraktionierten Schemata, einen positiven Einfluss auf die Schmerzentwicklung bzw. die Schmerzlinderung haben (Zeng et al. 2019). Sahgal et al. stellten bezüglich der Schmerzreduktion nach konventioneller und stereotaktischer Bestrahlung von symptomatischen Wirbelsäulenmetastasen deutliche Unterschiede fest (Sahgal et al. 2021). So zeigten 16 (14%) von insgesamt 115 konventionell bestrahlten Patienten drei Monate nach Bestrahlung ein vollständiges Schmerzansprechen, während es bei der stereotaktischen Bestrahlung 35% ($n=40$) von insgesamt 116 Patienten waren (Sahgal et al. 2021). Bei der Arbeit von Sahgal et al. handelte es sich um eine randomisiert kontrollierte Einzelstudie mit einem definierten Kontrolltermin nach 3 Monaten bei der die SBRT mit einem Bestrahlungsschema von 24Gy in 2 Fraktionen appliziert wurde. Auch eine prospektive randomisierte Phase-3 Studie zur Radiotherapie bei schmerzhaften Knochenmetastasen von Hartsell et al zeigte bei hypofraktionierter Bestrahlung eine effektive Schmerzlinderung: Insgesamt zeigten 89% der SBRT-Patienten zumindest eine leichte Schmerzlinderung, wobei 53% eine vollständige Besserung ihrer Schmerzen und weitere 30% eine teilweise Schmerzlinderung beschrieben (Hartsell et al. 2005). Hartsell et al. berichteten allerdings, dass keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schmerzlinderung bei normo- und hypofraktionierten Dosierungsschemata (30Gy in 10 Fraktionen und 8Gy in einer Fraktion) zu beobachten waren. Eine prospektive Studie am Health Science Centre Sunnybrook hat einen höheren KPS und die Metastasenlokalisierung im Bereich der Hals -oder Lendenwirbelsäule als signifikanten Einflussfaktor auf die Entwicklung von Pain Flare ermittelt. Bei der Analyse der Fraktionierungsschemata (Vergleich von Einzeit-bestrahlung und fraktionierter Bestrahlung: 20Gy in 1 Fraktion und 24-35Gy in

2-5 Fraktionen) wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt (Chiang et al. 2013).

Die Analyse des vorliegenden Kollektivs zeigt, dass mit hypofraktionierter SBRT verbunden mit einem simultan integrierten Boost von bis zu 8Gy pro Fraktion selten neue Schmerzen induziert werden und das insgesamt eine gute Schmerzkontrolle gelingt: Bei insgesamt 75% der Patienten wurden keine Schmerzen im Sinne eines Pain Flare induziert. Das mediane Schmerzmaximum der SBRT-Patienten mit neu aufgetretenen Schmerzen nach Bestrahlung lag zu keinem der Untersuchungszeitpunkte bei über 3 auf der VAS. Von den Patienten mit vorhandener Schmerzsymptomatik (n=6) zeigten 50% (n=3) im Verlauf nach der Therapie eine Besserung ihrer Schmerzen bis hin zu völliger Schmerzfreiheit zum Follow-Up Zeitpunkt >90 Tage nach SBRT. Dies übertrifft die von Sahgal et al. beschriebene Schmerzreduktion von 35% bei den SBRT-Patienten, wobei in der vorliegenden Arbeit geringere Einzelstrahlendosen verwendet wurden. Mit Bezug auf die Daten von Sahgal et al. lässt sich vermuten, dass stereotaktische Bestrahlung der konventionellen Radiatio hinsichtlich der Schmerzkontrolle überlegen sein könnte, auch wenn noch keine gesicherten Daten zur effektivsten Applikationsform der SBRT vorliegen.

4.7 Die SBRT ist sehr effektiv bei radioresistenten Tumoren in Bezug auf lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben

Die SBRT zeigt hinsichtlich der Bestrahlung von radioresistenten Tumorphistologien eine hohe Effektivität. Zelefsky et al. berichteten von einer Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Radiotherapie von Nierenzellkarzinommetastasen an der Wirbelsäule und vermuteten, dass lediglich eine höhere Dosis, wie sie die SBRT bieten kann, nötig ist um eine bessere lokale Tumorkontrolle zu erreichen (Zelefsky et al. 2012). Speziell bei dem als radioresistent eingestuftem Nierenzellkarzinom wurde daraufhin weiterführend von lokalen Kontrollen von über 80% berichtet (Bestrahlungsschemata: 24Gy in 1 Fraktion, 27Gy in 3 Fraktionen und 30Gy in 5 Fraktionen) (Nguyen et al. 2010).

Die Wirksamkeit von SBRT-Behandlungen bei radioresistenten Tumoren wird durch Ergebnisse weiterer Studien gestützt, bei denen sich kein signifikanter Unterschied in der Ausbildung von LF in Abhängigkeit der Radioresistenz zeigte ($p= 0,891$). Das Bestrahlungsschema umfasste dabei 24Gy in 2 Fraktionen (Ruers et al. 2014, Tseng et al. 2018). Zwei weitere Studien zu SBRT bei Wirbelsäulenmetastasen bei radioresistenten Histologien von Yamada et al. und Garg et al. berichten außerdem über lokale Kontrollraten von 88-92% innerhalb der ersten zwei Jahre bei einem medianen Follow-Up von 20 (R 1-52) Monaten (Yamada et al. 2017, Garg et al. 2012). Dabei wurden in den beiden Studien eine Einzeitbestrahlung mit 16-24Gy durchgeführt. Die durch zahlreiche Analysen bestätigte Wirksamkeit von stereotaktischer Bestrahlung bei radioresistenten Tumoren ist besonders ermutigend, da gerade bei radioresistenten Entitäten in der konventionellen Radiotherapie schlechtere Tumorkontrollraten erzielt werden. So wurde in verschiedenen Studien zu konventioneller Radiotherapie bei Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen von radiosensiblen und radioresistenten Primärtumoren eine LC von 71-81% nach 2 Jahren beobachtet (Rades et al. 2011, Lange et al. 2011). Die verwendeten

Bestrahlungsschemata umfassten dabei 30Gy in 10 Fraktionen, 40Gy in 20 Fraktionen und 37,5Gy in 15 Fraktionen.

In Übereinstimmung zur bestehenden Literatur lag die LC in der vorliegenden Arbeit bei SBRT von Wirbelsäulenmetastasen radioresistenter Tumoren bei 100% und damit noch höher als in den zuvor beschriebenen Studien. Dabei wurde das bildgebende Follow-Up mit PET/MRT, MRT und CT durchgeführt. Die Analysen zur vorliegenden Arbeit zeigen keinen signifikanten Unterschied im OS nach SBRT bei radiosensiblen oder radioresistenten Primärtumoren ($p=0,805$). Auch eine Zensur bei 48 Monaten ermittelte keinen signifikanten Unterschied des Gesamtüberlebens ($p=0,800$), obwohl bis zu diesem Zeitpunkt prozentual mehr Patienten mit radiosensiblen Tumoren überlebten. Erst bei dem Vergleich aller Primärtumoren untereinander, zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des OS. So zeigten beispielsweise Patienten mit Prostatakarzinom ein signifikant besseres OS als Patienten mit Lungenkarzinom oder Malignem Melanom. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern weitere Hinweise dafür, dass mit hohen biologisch effektiven Dosen im Rahmen der SBRT auch bei radioresistenten Tumoren eine exzellente lokale Tumorkontrolle möglich ist. Dies hatte auch in der vorliegenden Arbeit möglicherweise entscheidende Auswirkungen auf das OS. Zur weiteren Differenzierung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit muss allerdings beachtet werden, dass es neben der SBRT weitere Einflüsse auf das OS gab. Die Patienten waren zu einem überwiegenden Teil oligometastasiert und erhielten zusätzlich in 68% der Fälle ($n=27$) eine simultane systemische Therapie (z.B. Hormontherapie). Zusätzlich wurden alle Patienten mit ≥ 2 Metastasen ($n=24$) lokal, mit zusätzlicher Radiatio, einem operativen Eingriff oder Chemotherapie behandelt.

4.8 Fraktionierung (Single-Fraktion / Hypofraktionierung) der SBRT

Es ist Gegenstand aktueller Forschung, welche Dosis bzw. welches Fraktionierungsschemata der SBRT das Effektivste in Bezug auf lokale Tumorkontrolle ist. In der klinischen Praxis werden verschiedene Dosierungsschemata angewandt, wie z.B. 16-20 Gy in einer Fraktion, 24 Gy in 2 Fraktionen, 27 Gy in 3 Fraktionen und bis zu 30-40 Gy in 5 Fraktionen. Aktuell liegen keine konsistenten Daten vor, welche die Überlegenheit eines Fraktionierungsschemas eindeutig nachweisen (Tseng et al. 2018, Zeng et al. 2019).

Direkte Vergleiche zwischen der SBRT als Einzeitbestrahlung (SF) und der hypofraktionierten SBRT (HF-SBRT) zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Heron et al. haben HF (9-35 Gy in 3-5 Fraktionen) mit SF (6-20 Gy) verglichen und festgestellt, dass das HF-Modell bessere lokale Kontrollen hervorbringt als das SF-Modell (96% vs. 70% nach 2 Jahren) (Heron et al. 2012). Eine retrospektive Analyse mit 332 Wirbelsäulenmetastasen welche mit SF-SBRT (18-24 Gy) und HF-SBRT (27 Gy in 3 Fraktionen) bestrahlt wurden, zeigten hingegen keinen Zusammenhang zwischen Fraktionierungsschema und lokaler Kontrolle (Bishop et al. 2015).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zur hypofraktionierten SBRT (mit SIB) zeigen eine exzellente lokale Tumorkontrolle (100%) und sind somit übereinstimmend mit den Daten von Heron et al. (Heron et al. 2012).

4.9 Limitationen der Arbeit

Einige Limitationen ergeben sich aus der retrospektiven Natur der Arbeit. So waren nicht alle Parameter retrospektiv lückenlos zu erheben. Für einige Patienten war lediglich eine kurze Follow-Up Periode verfügbar, da die weiteren Nachsorgetermine nicht wahrgenommen wurden. Eine Limitation für die Beurteilung der lokalen Kontrolle besteht darin, dass die bildgebende Nachsorge keinem einheitlichen Protokoll folgte. Die Größe des Kollektivs von 40 Patienten beziehungsweise 45 Läsionen birgt ebenfalls Limitationen. Das Kollektiv hat eine repräsentative Größe, dennoch sind Signifikanzanalysen bei fehlender Fallzahlplanung und mitunter sehr kleinen Subgruppen in Ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Einige Nebenwirkungen wie Myelopathie oder VCF treten bis zu 24 Monate nach Bestrahlung auf. Bei einem medianen Follow-Up von 18 Monaten ist es also möglich, dass die Häufigkeit der VCF unterschätzt wird. Daher sollten die Ergebnisse in weiterführenden Analysen an größeren Patientenkollektiven mit längeren Follow-Up Zeiträumen überprüft werden.

Die Datenlage zu der SBRT-SIB bei Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen ist sehr begrenzt, häufig unterscheiden sich die Arbeiten hinsichtlich Fraktionierung, verwendeten Dosisschemata und inkludierter Tumorentitäten. Der Einschluss radiosensitiver und radioresistenter Primärtumorentitäten in der vorliegenden Studie ist ein Faktor, der die Ergebnisse möglicherweise verzerrt und dem durch differenzierte Analyse versucht wurde entgegenzuwirken.

5 Schlussfolgerung der Arbeit

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen durch eine exzellente lokale Tumorkontrolle, eine geringe Nebenwirkungsrate und einer geringen Anzahl schwerwiegender Toxizitäten in Übereinstimmung mit vorbestehender Literatur, dass die SBRT von Wirbelsäulenmetastasen eine effektive und sichere Behandlungsmethode ist.

Gerade über SBRT-Behandlungen mit simultan integriertem Boost, wie sie in einem Großteil des untersuchten Kollektivs eingesetzt wurde, liegen bisher wenig Daten vor. Die Daten dieser Arbeit zeigen das Potenzial dieser Bestrahlungstechnik: Über einen Follow-Up und Beobachtungszeitraum von im Median 18 Monaten wurden eine Rezidivrate von 0%, eine VCF-freie Wahrscheinlichkeit von 96% im ersten Jahr und ein OS von 93,5% nach einem und 84,8% nach zwei Jahren beobachtet.

Bei dem oligometastasierten Subkollektiv der vorgelegten Arbeit wurde mit einem medianen Überleben von 85 Monaten ein vergleichsweise hohes OS beobachtet, daher profitieren diese Patienten im Hinblick auf das onkologische Outcome deutlicher als nicht-oligometastasierte Patienten von der SIB-SBRT. Bemerkenswert ist zudem, dass auch Patienten mit ursprünglich radioresistent eingestuften Primärtumoren ein gutes Ansprechen auf die Therapie zeigten (60% der Patienten lebten noch über 5 Jahre nach der Therapie).

In der vorliegenden Arbeit konnten Osteoporose und blastisch-lytischen Läsionen als signifikante Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer de-novo-VCF ermittelt werden. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen einem hohen Dmax des Myeloms und der Entwicklung einer radiographischen Myelopathie nach SBRT beobachtet werden.

Mit der Arbeit ist ein Nachweis dafür gelungen, dass die SBRT bei Wirbelsäulenmetastasen aufgrund der höheren Strahlendosis nicht nur besonders effektiv, sondern auch langfristig sicher ist.

6 Danksagung

Ich möchte an erster Stelle meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs danken, welche natürlich den entscheidenden wissenschaftlichen Impuls für diese Studie gegeben hat. Sie haben mir über den gesamten Zeitraum stets zur Seite gestanden und waren ein motivierender und zuverlässiger Rückhalt im gesamten Prozess der Dissertation. Durch ihre offene und kollegiale Kommunikation haben Sie ein angenehmes und engagiertes Arbeitsklima geschaffen, welches enorm zur erfolgreichen Fertigstellung der Dissertation beigetragen hat.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Maria Waltenberger, welche durch ihre große Hingabe zum Thema, neuen Denkanstößen und kritischen Fragen eine essenzielle Unterstützung für mich war. Du warst für mich immer erreichbar, hast dir Zeit für meine Anliegen genommen und warst im Laufe der Jahre definitiv die wichtigste direkte Ansprechperson. So eine intensive Betreuung zu erfahren war für mich extrem wertvoll und hat mir häufig die nötige Zuversicht gegeben, um die Arbeit erfolgreich abzuschließen.

Außerdem möchte ich meinem Bruder, Dr. med. Alexander Strick danken, welcher immer ein offenes Ohr für meine Sorgen und Fragen hatte und mir damit nicht zum ersten Mal ein wichtiger Rückhalt war.

Der abschließende Dank gilt meinen Eltern, Marlies Seuthe und Volker Strick, welche mir mein Studium in München und die damit verbundene Dissertation überhaupt erst ermöglicht haben.

7 Literaturverzeichnis

- A, Challapalli, Aziz S, Khoo V, Kumar A, Olson R, Ashford RU, Gabbar OA, Rai B, and Bahl A. 2020. "Spine and Non-Spine Bone Metastases - Current Controversies and Future Direction." *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 32 (11): 728–44. <https://doi.org/10.1016/J.CLON.2020.07.010>.
- A, Chiang, Zeng L, Zhang L, Lochray F, Korol R, Loblaw A, Chow E, and Sahgal A. 2013. "Pain Flare Is a Common Adverse Event in Steroid-Naïve Patients after Spine Stereotactic Body Radiation Therapy: A Prospective Clinical Trial." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 86 (4): 638–42. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2013.03.022>.
- Adams E, Boulton MG, Horne A, Rose PW, Durrant L, Collingwood M, Oskrochi R, Davidson SE, Watson EK. The effects of pelvic radiotherapy on cancer survivors: symptom profile, psychological morbidity and quality of life. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014 Jan;26(1):10-7. doi: 10.1016/j.clon.2013.08.003. Epub 2013 Aug 29. PMID: 23992740.
- A, Sahgal, Atenafu EG, Chao S, Al-Omair A, Boehling N, Balagamwala EH, Cunha M, et al. 2013. "Vertebral Compression Fracture after Spine Stereotactic Body Radiotherapy: A Multi-Institutional Analysis with a Focus on Radiation Dose and the Spinal Instability Neoplastic Score." *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (27): 3426–31. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.1411>.
- A, Sahgal, Weinberg V, Ma L, Chang E, Chao S, Muacevic A, Gorgulho A, et al. 2013. "Probabilities of Radiation Myelopathy Specific to Stereotactic Body Radiation Therapy to Guide Safe Practice." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 85 (2): 341–47. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2012.05.007>.
- Ahmed, Kamran A, and Javier F Torres-Roca. 2016. "Stereotactic Body Radiotherapy in the Management of Oligometastatic Disease." *Cancer Control*. Vol. 23.
- AJ, Bishop, Tao R, Rebuena NC, Christensen EN, Allen PK, Wang XA, Amini B, et al. 2015. "Outcomes for Spine Stereotactic Body Radiation Therapy and an Analysis of Predictors of Local Recurrence." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 92 (5): 1016–26. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2015.03.037>.
- AK, Anand, Venkadamanickam G, Punnakal AU, Walia BS, Kumar A, Bansal AK, and Singh HM. 2015. "Hypofractionated Stereotactic Body Radiotherapy in Spinal Metastasis - with or without Epidural Extension." *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 27 (6): 345–52. <https://doi.org/10.1016/J.CLON.2015.01.035>.
- AK, Garg, Shiu AS, Yang J, Wang XS, Allen P, Brown BW, Grossman P, et al. 2012. "Phase 1/2 Trial of Single-Session Stereotactic Body Radiotherapy for Previously Unirradiated Spinal Metastases." *Cancer* 118 (20): 5069–77. <https://doi.org/10.1002/CNCR.27530>.
- Bhattacharya, I. S., and P. J. Hoskin. 2015. "Stereotactic Body Radiotherapy for Spinal and Bone Metastases." *Clinical Oncology* 27 (5): 298–306. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.01.030>.
- Bilsky, Mark H., Ilya Laufer, and Shane Burch. 2009. "Shifting Paradigms in the Treatment of Metastatic Spine Disease." *Spine* 34 (22 Suppl): 101–7. <https://doi.org/10.1097/brs.0b013e3181bac4b2>.
- Boulos S, Mazhar D. The evolving role of chemotherapy in prostate cancer. *Future Oncol*. 2017 May;13(12):1091-1095. doi: 10.2217/fo-2016-0464. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28095710.
- Bubendorf, Lukas, Alain Schöpfer, Urs Wagner, Guido Sauter, Holger Moch, Niels Willi,

- Thomas C. Gasser, and Michael J. Mihatsch. 2000. "Metastatic Patterns of Prostate Cancer: An Autopsy Study of 1,589 Patients." *Human Pathology* 31 (5): 578–83. <https://doi.org/10.1053/hp.2000.6698>.
- Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996 Jun;32A(7):1135-41. doi: 10.1016/0959-8049(95)00664-8. PMID: 8758243.
- Burnet, Neil G., Simon J. Thomas, Kate E. Burton, and Sarah J. Jefferies. 2004. "Defining the Tumour and Target Volumes for Radiotherapy." *Cancer Imaging : The Official Publication of the International Cancer Imaging Society* 4 (2): 153–61. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2004.0054>.
- C, Greco, Forte L, Erba P, and Mariani G. 2011. "Bone Metastases, General and Clinical Issues." *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging : Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society Of...* 55 (4): 337–52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21738111/>.
- Carlin, Bruce I, and Gerald L Andriole. n.d. "Skeletal Complications of Malignancy The Natural History, Skeletal Complications, and Management of Bone Metastases in Patients with Prostate Carcinoma." <https://doi.org/10.1002/1097-0142>.
- Chan RJ, Larsen E, Chan P. Re-examining the evidence in radiation dermatitis management literature: an overview and a critical appraisal of systematic reviews. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 1;84(3):e357-62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.009. Epub 2012 Jun 17. PMID: 22713836.
- Chen, Yu, Yayi He, Chao Zhao, Xuefei Li, Caicun Zhou, and Fred R. Hirsch. 2020. "Treatment of Spine Metastases in Cancer: A Review." *The Journal of International Medical Research* 48 (4). <https://doi.org/10.1177/0300060519888107>.
- Chow, E., L. Zeng, N. Salvo, K. Dennis, M. Tsao, and S. Lutz. 2012. "Update on the Systematic Review of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases." *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 24 (2): 112–24. <https://doi.org/10.1016/J.CLON.2011.11.004>.
- Coia, L, B Emami, L J Solin, J E Munzenrider, J Lyman, B Shank, A Brown, M Goitein, and M Wesson. 1991. "Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Irradiation." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1 (1): 35–48. https://neoscriber.org/cdn/serve/eb/27/eb27adb334594d3093f4ed1b7d088c0a7a390f0b/4316-13810-1-PB.pdf%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=2032882&dopt=Citation.
- Cox, Brett W., Daniel E. Spratt, Michael Lovelock, Mark H. Bilsky, Eric Lis, Samuel Ryu, Jason Sheehan, et al. 2012. "International Spine Radiosurgery Consortium Consensus Guidelines for Target Volume Definition in Spinal Stereotactic Radiosurgery." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 83 (5). <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2012.03.009>.
- CS, Wong, Fehlings MG, and Sahgal A. 2015. "Pathobiology of Radiation Myelopathy and Strategies to Mitigate Injury." *Spinal Cord* 53 (8): 574–80. <https://doi.org/10.1038/SC.2015.43>.
- DA, Palma, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, et al. 2019. "Stereotactic Ablative Radiotherapy versus Standard of Care Palliative Treatment in Patients with Oligometastatic Cancers (SABR-COMET): A Randomised, Phase 2, Open-Label Trial." *Lancet (London, England)* 393 (10185): 2051–58.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32487-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32487-5).

- DE, Heron, Rajagopalan MS, Stone B, Burton S, Gerszten PC, Dong X, Gagnon GJ, Quinn A, and Henderson F. 2012. "Single-Session and Multisession CyberKnife Radiosurgery for Spine Metastases-University of Pittsburgh and Georgetown University Experience." *Journal of Neurosurgery. Spine* 17 (1): 11–18. <https://doi.org/10.3171/2012.4.SPINE11902>.
- Dennis, Kristopher, Leila Makhani, Liang Zeng, Henry Lam, and Edward Chow. 2013. "Single Fraction Conventional External Beam Radiation Therapy for Bone Metastases: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials." *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 106 (1): 5–14. <https://doi.org/10.1016/J.RADONC.2012.12.009>.
- DR, Gomez, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Lee JJ, Ye R, et al. 2019. "Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 37 (18): 1558–65. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00201>.
- Dunne, Emma Maria, Ian Mark Fraser, and Mitchell Liu. 2018. "Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung, Spine and Oligometastatic Disease: Current Evidence and Future Directions." *Annals of Translational Medicine* 6 (14): 283–283. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.40>.
- E, Chow, Meyer RM, Ding K, Nabid A, Chabot P, Wong P, Ahmed S, et al. 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* 16 (15): 1463–72. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00199-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00199-0).
- EH, Balagamwala, Naik M, Reddy CA, Angelov L, Suh JH, Djemil T, Magnelli A, and Chao ST. 2018. "Pain Flare after Stereotactic Radiosurgery for Spine Metastases." *Journal of Radiosurgery and SBRT* 5 (2): 99–105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29657890/>.
- Fisher, Charles G., Christian P. Dipaola, Timothy C. Ryken, Mark H. Bilsky, Christopher I. Shaffrey, Sigurd H. Berven, James S. Harrop, et al. 2010. "A Novel Classification System for Spinal Instability in Neoplastic Disease: An Evidence-Based Approach and Expert Consensus from the Spine Oncology Study Group." *Spine* 35 (22). <https://doi.org/10.1097/BRS.0B013E3181E16AE2>.
- G, Oster, Lamerato L, Glass AG, Richert-Boe KE, Lopez A, Chung K, Richhariya A, et al. 2013. "Natural History of Skeletal-Related Events in Patients with Breast, Lung, or Prostate Cancer and Metastases to Bone: A 15-Year Study in Two Large US Health Systems." *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 21 (12): 3279–86. <https://doi.org/10.1007/S00520-013-1887-3>.
- Gallizia, E., G. Apicella, T. Cena, M. Di Genesis Pagliuca, L. Deantonio, and M. Krengli. 2017. "The Spine Instability Neoplastic Score (SINS) in the Assessment of Response to Radiotherapy for Bone Metastases." *Clinical and Translational Oncology* 19 (11): 1382–87. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1705-3>.
- Garg, Amit K., Almon S. Shiu, James Yang, Xin Shelley Wang, Pamela Allen, Barry W. Brown, Patricia Grossman, et al. 2012. "Phase 1/2 Trial of Single-Session Stereotactic Body Radiotherapy for Previously Unirradiated Spinal Metastases." *Cancer* 118 (20): 5069–77. <https://doi.org/10.1002/CNCR.27530>.
- Gerszten, Peter C., Steven A. Burton, Cihat Ozhasoglu, and William C. Welch. 2007. "Radiosurgery for Spinal Metastases: Clinical Experience in 500 Cases from a Single

- Gerszten, Peter C., Ehud Mendel, and Yoshiya Yamada. 2009. "Radiotherapy and Radiosurgery for Metastatic Spine Disease." *Spine* 34 (Supplement): S78–92. <https://doi.org/10.1097/BRS.0B013E3181B8B6F5>.
- Giuranno L, lent J, De Ruyscher D, Vooijs MA. Radiation-Induced Lung Injury (RILI). *Front Oncol*. 2019 Sep 6;9:877. doi: 10.3389/fonc.2019.00877. PMID: 31555602; PMCID: PMC6743286.
- Glicksman, Rachel M., Michael C. Tjong, Wellington F.P. Neves-Junior, Daniel E. Spratt, Kevin L.M. Chua, Alireza Mansouri, Melvin L.K. Chua, et al. 2019. "Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Management of Spinal Metastases: A Review." *JAMA Oncology*, 1–11. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5351>.
- Greco, Carlo, Oriol Pares, Nuno Pimentel, Elizabeth Moser, Vasco Louro, Xavier Morales, Barbara Salas, and Zvi Fuks. 2015. "Spinal Metastases: From Conventional Fractionated Radiotherapy to Single-Dose SBRT." *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. Urban and Partner. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2015.03.004>.
- Grimm, Jimm, Lawrence B. Marks, Andrew Jackson, Brian D. Kavanagh, Jinyu Xue, and Ellen Yorke. 2021. "High Dose per Fraction, Hypofractionated Treatment Effects in the Clinic (HyTEC): An Overview." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 110 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2020.10.039>.
- Guckenberger, M., N. Andratschke, H. Alheit, R. Holy, C. Moustakis, U. Nestle, and O. Sauer. 2014a. "Definition of Stereotactic Body Radiotherapy: Principles and Practice for the Treatment of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer." *Strahlentherapie Und Onkologie : Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]* 190 (1): 26–33. <https://doi.org/10.1007/S00066-013-0450-Y>.
- . 2014b. "Definition of Stereotactic Body Radiotherapy: Principles and Practice for the Treatment of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer." *Strahlentherapie Und Onkologie : Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]* 190 (1): 26–33. <https://doi.org/10.1007/S00066-013-0450-Y>.
- Guckenberger, Matthias, Wolfgang W. Baus, Oliver Blanck, Stephanie E. Combs, Jürgen Debus, Rita Engenhardt-Cabillic, Tobias Gauer, et al. 2020. "Definition and Quality Requirements for Stereotactic Radiotherapy: Consensus Statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery." *Strahlentherapie Und Onkologie : Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]* 196 (5): 417–20. <https://doi.org/10.1007/S00066-020-01603-1>.
- Guckenberger, Matthias, Yolande Lievens, Angelique B. Bouma, Laurence Collette, Andre Dekker, Nandita M. DeSouza, Anne Marie C. Dingemans, et al. 2020. "Characterisation and Classification of Oligometastatic Disease: A European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Consensus Recommendation." *The Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30718-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30718-1).
- Guckenberger, Matthias, Frederick Mantel, Peter C. Gerszten, John C. Flickinger, Arjun Sahgal, Daniel Létourneau, Inga S. Grills, et al. 2014. "Safety and Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy as Primary Treatment for Vertebral Metastases: A Multi-Institutional Analysis." *Radiation Oncology (London, England)* 9: 226. <https://doi.org/10.1186/s13014-014-0226-2>.
- Guo, Ying, An Thuy Ngo-Huang, and Jack B. Fu. 2020. "Perspectives on Spinal Precautions in Patients Who Have Cancer and Spinal Metastasis." *Physical Therapy* 100 (3): 554–63. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzz178>.

- H, Katagiri, Takahashi M, Inagaki J, Kobayashi H, Sugiura H, Yamamura S, and Iwata H. 1998. "Clinical Results of Nonsurgical Treatment for Spinal Metastases." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 42 (5): 1127–32. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)00288-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00288-0).
- Harrison LB, Shasha D, White C, Ramdeen B. Radiotherapy-associated anemia: the scope of the problem. *Oncologist*. 2000;5 Suppl 2:1-7. doi: 10.1634/theoncologist.5-suppl_2-1. PMID: 10896322.
- Harstell, William F., Charles B. Scott, Deborah Watkins Bruner, Charles W. Scarantino, Robert A. Ivker, Mack Roach, John H. Suh, et al. 2005. "Randomized Trial of Short- versus Long-Course Radiotherapy for Palliation of Painful Bone Metastases." *Journal of the National Cancer Institute* 97 (11): 798–804. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJI139>.
- Hellman, S., and R. R. Weichselbaum. 1995. "Oligometastases." *Journal of Clinical Oncology* 13 (1): 8–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.1.8>.
- Herk, Marcel Van. 2004. "Errors and Margins in Radiotherapy." *Seminars in Radiation Oncology* 14 (1): 52–64. <https://doi.org/10.1053/J.SEMRADONC.2003.10.003>.
- Heron, Dwight E., Malolan S. Rajagopalan, Brandon Stone, Steven Burton, Peter C. Gerszten, Xinxin Dong, Gregory J. Gagnon, Annette Quinn, and Fraser Henderson. 2012. "Single-Session and Multisession CyberKnife Radiosurgery for Spine Metastases—University of Pittsburgh and Georgetown University Experience: Clinical Article." *Journal of Neurosurgery: Spine* 17 (1): 11–18. <https://doi.org/10.3171/2012.4.SPINE11902>.
- Høyer, Morten. 2017. "Re-Irradiation with Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)." *Chinese Clinical Oncology* 6 (Suppl 2): 1–9. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.07.01>.
- Husain, Zain A., Arjun Sahgal, Antonio De Salles, Melissa Funaro, Janis Glover, Motohiro Hayashi, Masahiro Hiraoka, et al. 2017. "Stereotactic Body Radiotherapy for de Novo Spinal Metastases: Systematic Review International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guidelines." *Journal of Neurosurgery: Spine* 27 (3): 295–302. <https://doi.org/10.3171/2017.1.SPINE16684>.
- HY, Pan, Allen PK, Wang XS, Chang EL, Rhines LD, Tatsui CE, Amini B, et al. 2014. "Incidence and Predictive Factors of Pain Flare after Spine Stereotactic Body Radiation Therapy: Secondary Analysis of Phase 1/2 Trials." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 90 (4): 870–76. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2014.07.037>.
- I, Kuroda. 2012. "Effective Use of Strontium-89 in Osseous Metastases." *Annals of Nuclear Medicine* 26 (3): 197–206. <https://doi.org/10.1007/S12149-011-0560-5>.
- I, Laufer, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, and Bilsky MH. 2013. "The NOMS Framework: Approach to the Treatment of Spinal Metastatic Tumors." *The Oncologist* 18 (6): 744–51. <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.2012-0293>.
- I, Laufer, Iorgulescu JB, Chapman T, Lis E, Shi W, Zhang Z, Cox BW, Yamada Y, and Bilsky MH. 2013. "Local Disease Control for Spinal Metastases Following 'Separation Surgery' and Adjuvant Hypofractionated or High-Dose Single-Fraction Stereotactic Radiosurgery: Outcome Analysis in 186 Patients." *Journal of Neurosurgery. Spine* 18 (3): 207–14. <https://doi.org/10.3171/2012.11.SPINE12111>.
- I, Thibault, Al-Omair A, Masucci GL, Masson-Côté L, Lochray F, Korol R, Cheng L, et al. 2014. "Spine Stereotactic Body Radiotherapy for Renal Cell Cancer Spinal Metastases: Analysis of Outcomes and Risk of Vertebral Compression Fracture." *Journal of Neurosurgery. Spine* 21 (5): 711–18. <https://doi.org/10.3171/2014.7.SPINE13895>.
- I, Thibault, Whyne CM, Zhou S, Campbell M, Atenafu EG, Myrehaug S, Soliman H, et al. 2017. "Volume of Lytic Vertebral Body Metastatic Disease Quantified Using Computed

- Tomography-Based Image Segmentation Predicts Fracture Risk After Spine Stereotactic Body Radiation Therapy." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 97 (1): 75–81. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2016.09.029>.
- Ignat, Patricia, Nicolae Todor, Radu-Mihai Ignat, and Ofelia Șuteu. 2021. "Prognostic Factors Influencing Survival and a Treatment Pattern Analysis of Conventional Palliative Radiotherapy for Patients with Bone Metastases." *Current Oncology* 28 (5): 3876–90. <https://doi.org/10.3390/currenco128050331>.
- J, Liu, Curtis EM, Cooper C, and Harvey NC. 2019. "State of the Art in Osteoporosis Risk Assessment and Treatment." *Journal of Endocrinological Investigation* 42 (10): 1149–64. <https://doi.org/10.1007/S40618-019-01041-6>.
- Janjan, Nora A. n.d. "Skeletal Complications of Malignancy Radiation for Bone Metastases Conventional Techniques and the Role of Systemic Radiopharmaceuticals Pain Management Often Is Difficult in Patients with Bone Metastases. Metastatic." [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19971015\)80:8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19971015)80:8).
- Kocher, Martin, Andrea Wittig, Marc Dieter Piroth, Harald Treuer, Heinrich Seegenschmiedt, Maximilian Ruge, Aca Ligia Grosu, and Matthias Guckenberger. 2014. "Stereotactic Radiosurgery for Treatment of Brain Metastases. A Report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy." *Strahlentherapie Und Onkologie : Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]* 190 (6): 521–32. <https://doi.org/10.1007/S00066-014-0648-7>.
- Koswig, Stephan, André Buchali, Dirk Böhmer, Lorenz Schlenger, and Volker Budach. 1999. "[Palliative Radiotherapy of Bone Metastases. A Retrospective Analysis of 176 Patients]." *Strahlentherapie Und Onkologie : Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]* 175 (10): 509–14. <https://doi.org/10.1007/S000660050062>.
- Kumar, Naresh, Wei Loong Barry Tan, Wei Wei, and Balamurugan A Vellayappan. 2020. "An Overview of the Tumors Affecting the Spine—inside to Out." *Neuro-Oncology Practice* 7 (Supplement_1): i10–17. <https://doi.org/10.1093/NOP/NPAA049>.
- Laghari, Altaf Ali, Humza Faisal Siddiqui, and Muhammad Shahzad Shamim. 2019. "Role of Surgery in Spinal Metastases." *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 69 (4): 598–99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000872/>.
- Lutz, Stephen, Tracy Balboni, Joshua Jones, Simon Lo, Joshua Petit, Shayna E. Rich, Rebecca Wong, and Carol Hahn. 2017. "Palliative Radiation Therapy for Bone Metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline." *Practical Radiation Oncology* 7 (1): 4–12. <https://doi.org/10.1016/J.PRRO.2016.08.001>.
- Mallya SM, Tetradis S. Imaging of Radiation- and Medication-Related Osteonecrosis. *Radiol Clin North Am.* 2018 Jan;56(1):77-89. doi: 10.1016/j.rcl.2017.08.006. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29157550; PMCID: PMC5726810.
- Meenu, Joseph S, James E, Dutta D. A review on radiation induced nausea and vomiting: "Current management strategies and prominence of radio sensitizers". *J Oncol Pharm Pract.* 2021 Jul;27(5):1061-1072. doi: 10.1177/10781552211011539. Epub 2021 May 4. Erratum in: *J Oncol Pharm Pract.* 2022 Dec;28(8):1936. PMID: 33947288.
- M, Mizumoto, Harada H, Asakura H, Hashimoto T, Furutani K, Hashii H, Takagi T, Katagiri H, Takahashi M, and Nishimura T. 2008. "Prognostic Factors and a Scoring System for Survival after Radiotherapy for Metastases to the Spinal Column: A Review of 544 Patients at Shizuoka Cancer Center Hospital." *Cancer* 113 (10): 2816–22. <https://doi.org/10.1002/CNCR.23888>.
- Ma, Lijun, Lei Wang, Chia-Lin Tseng, and Arjun Sahgal. 2017. "Emerging Technologies in Stereotactic Body Radiotherapy." *Chinese Clinical Oncology* 6 (2): 5–5.

<https://doi.org/10.21037/cco.2017.06.19>.

- Mackie, T. R., J. Balog, K. Ruchala, D. Shepard, S. Aldridge, E. Fitchard, P. Reckwerdt, G. Olivera, T. McNutt, and M. Mehta. 1999. "Tomotherapy." *Seminars in Radiation Oncology* 9 (1): 108–17. [https://doi.org/10.1016/S1053-4296\(99\)80058-7](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(99)80058-7).
- MH, Bilsky. 2005. "New Therapeutics in Spine Metastases." *Expert Review of Neurotherapeutics* 5 (6): 831–40. <https://doi.org/10.1586/14737175.5.6.831>.
- MJ, Zelefsky, Greco C, Motzer R, Magsanoc JM, Pei X, Lovelock M, Mechalakos J, Zatzky J, Fuks Z, and Yamada Y. 2012. "Tumor Control Outcomes after Hypofractionated and Single-Dose Stereotactic Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Extracranial Metastases from Renal Cell Carcinoma." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 82 (5): 1744–48. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2011.02.040>.
- MM, Oken, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, and Carbone PP. 1982. "Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group." *American Journal of Clinical Oncology* 5 (6): 649–55. <https://doi.org/10.1097/00000421-198212000-00014>.
- Moraes, Fabio Y., Xuguang Chen, Michael Yan, Daniel E. Spratt, Kristen Redmond, William C. Jackson, and Yoshiya (Josh) Yamada. 2020. "Evolving Role of Stereotactic Body Radiation Therapy in the Management of Spine Metastases: Defining Dose and Dose Constraints." *Neurosurgery Clinics of North America*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2019.12.001>.
- MR, Folkert, Bilsky MH, Tom AK, Oh JH, Alektiar KM, Laufer I, Tap WD, and Yamada Y. 2014. "Outcomes and Toxicity for Hypofractionated and Single-Fraction Image-Guided Stereotactic Radiosurgery for Sarcomas Metastasizing to the Spine." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 88 (5): 1085–91. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2013.12.042>.
- Neeman, Elad, Gillian Gresham, Navasard Ovasapians, Andrew Hendifar, Richard Tuli, Robert Figlin, and Arvind Shinde. 2019. "Comparing Physician and Nurse Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) Ratings as Predictors of Clinical Outcomes in Patients with Cancer." <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0882>.
- NS, Boehling, Grosshans DR, Allen PK, McAleer MF, Burton AW, Azeem S, Rhines LD, and Chang EL. 2012. "Vertebral Compression Fracture Risk after Stereotactic Body Radiotherapy for Spinal Metastases." *Journal of Neurosurgery. Spine* 16 (4): 379–86. <https://doi.org/10.3171/2011.11.SPINE116>.
- Onkologie, Leitlinienprogramm. n.d. "S3-Leitlinie Supportive Therapie."
- OS, Nielsen, Munro AJ, and Tannock IF. 1991. "Bone Metastases: Pathophysiology and Management Policy." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 9 (3): 509–24. <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.3.509>.
- Osborn, Virginia W, Anna Lee, and Yoshiya Yamada. n.d. "Stereotactic Body Radiation Therapy for Spinal Malignancies." <https://doi.org/10.1177/1533033818802304>.
- P, Iyengar, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, Dowell JE, et al. 2018. "Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial." *JAMA Oncology* 4 (1). <https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2017.3501>.
- Patchell, Roy A., Phillip A. Tibbs, William F. Regine, Richard Payne, Stephen Saris, Richard J. Kryscio, Mohammed Mohiuddin, and Byron Young. 2005. "Direct Decompressive Surgical Resection in the Treatment of Spinal Cord Compression Caused by Metastatic Cancer: A Randomised Trial." *Lancet* 366 (9486): 643–48. <https://doi.org/10.1016/S0140->

6736(05)66954-1.

- Pennington, Zach, A. Karim Ahmed, Erick M. Westbroek, Ethan Cottrill, Dan Lubelski, Matthew L. Goodwin, and Daniel M. Sciubba. 2019. "SINS Score and Stability: Evaluating the Need for Stabilization Within the Uncertain Category." *World Neurosurgery* 128 (August): e1034–47. <https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2019.05.067>.
- Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer*. 2010 Aug;18(8):1089-98. doi: 10.1007/s00520-010-0898-6. Epub 2010 Jun 6. PMID: 20526784.
- Pontoriero, Antonio, Giuseppe Iat` Iat`i, Alberto Cacciola, Alfredo Conti, Anna Brogna, Carmelo Siragusa, Gianluca Ferini, et al. n.d. "Stereotactic Body Radiation Therapy With Simultaneous Integrated Boost in Patients With Spinal Metastases." <https://doi.org/10.1177/1533033820904447>.
- Posner, Jerome B. 1978. "Neurologic Complications of Systemic Cancer." *Disease-a-Month* 25 (2): 1–60. [https://doi.org/10.1016/S0011-5029\(78\)80010-8](https://doi.org/10.1016/S0011-5029(78)80010-8).
- PS, Rose, Laufer I, Boland PJ, Hanover A, Bilsky MH, Yamada J, and Lis E. 2009. "Risk of Fracture after Single Fraction Image-Guided Intensity-Modulated Radiation Therapy to Spinal Metastases." *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (30): 5075–79. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.3508>.
- QN, Nguyen, Shiu AS, Rhines LD, Wang H, Allen PK, Wang XS, and Chang EL. 2010. "Management of Spinal Metastases from Renal Cell Carcinoma Using Stereotactic Body Radiotherapy." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 76 (4): 1185–92. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2009.03.062>.
- Rades, Dirk, Olfred Hansen, Lars Henrik Jensen, Liesa Dziggel, Christian Staackmann, Claudia Doemer, Jon Cacicedo, et al. 2019. "Radiotherapy for Metastatic Spinal Cord Compression with Increased Radiation Doses (RAMSES-01): A Prospective Multicenter Study." *BMC Cancer* 19 (1). <https://doi.org/10.1186/S12885-019-6390-X>.
- Rades, Dirk, Marisa Lange, Theo Veninga, Lukas J.A. Stalpers, Amira Bajrovic, Irenaeus A. Adamietz, Volker Rudat, and Steven E. Schild. 2011. "Final Results of a Prospective Study Comparing the Local Control of Short-Course and Long-Course Radiotherapy for Metastatic Spinal Cord Compression." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 79 (2): 524–30. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2009.10.073>.
- Rades, Dirk, Annika Panzner, Volker Rudat, Johann H. Karstens, and Steven E. Schild. 2011. "Dose Escalation of Radiotherapy for Metastatic Spinal Cord Compression (MSCC) in Patients with Relatively Favorable Survival Prognosis." *Strahlentherapie Und Onkologie : Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]* 187 (11): 729–35. <https://doi.org/10.1007/S00066-011-2266-Y>.
- Rades D, Lange M, Veninga T, Rudat V, Bajrovic A, Stalpers LJ, Dunst J, Schild SE. Preliminary results of spinal cord compression recurrence evaluation (score-1) study comparing short-course versus long-course radiotherapy for local control of malignant epidural spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jan 1;73(1):228-34. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.044. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18539406.
- Rades, Dirk, Theo Veninga, Lukas J.A. Stalpers, Hiba Basic, Volker Rudat, Johann H. Karstens, Juergen Dunst, and Steven E. Schild. 2007. "Outcome after Radiotherapy Alone for Metastatic Spinal Cord Compression in Patients with Oligometastases." *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (1): 50–56. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.7155>.

- RE, Coleman. 2006. "Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity." *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 12 (20 Pt 2). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0931>.
- Reed, Michael D., and William Van Nostran. 2014. "Assessing Pain Intensity with the Visual Analog Scale: A Plea for Uniformity." *Journal of Clinical Pharmacology* 54 (3): 241–44. <https://doi.org/10.1002/JCPH.250>.
- Rief H, Heinhold M, Bruckner T, Schlampp I, Förster R, Welzel T, Bostel T, Debus J, Rieken S; German Bone Research Group. Quality of life, fatigue and local response of patients with unstable spinal bone metastases under radiation therapy--a prospective trial. *Radiat Oncol*. 2014 Jun 11;9:133. doi: 10.1186/1748-717X-9-133. PMID: 24917420; PMCID: PMC4060071.
- RJ, Amdur, Bennett J, Olivier K, Wallace A, Morris CG, Liu C, and Mendenhall WM. 2009. "A Prospective, Phase II Study Demonstrating the Potential Value and Limitation of Radiosurgery for Spine Metastases." *American Journal of Clinical Oncology* 32 (5): 515–20. <https://doi.org/10.1097/COC.0B013E318194F70F>.
- Rothrock, Robert, Zach Pennington, Jeff Ehresman, Mark H. Bilsky, Ori Barzilai, Nicholas J. Szerlip, and Daniel M. Sciubba. 2020. "Hybrid Therapy for Spinal Metastases." *Neurosurgery Clinics of North America* 31 (2): 191–200. <https://doi.org/10.1016/J.NEC.2019.11.001>.
- S, Faruqi, Tseng CL, Whyne C, Alghamdi M, Wilson J, Myrehaug S, Soliman H, et al. 2018. "Vertebral Compression Fracture After Spine Stereotactic Body Radiation Therapy: A Review of the Pathophysiology and Risk Factors." *Neurosurgery* 83 (3): 314–22. <https://doi.org/10.1093/NEUROS/NYX493>.
- S, Schipani, Wen W, Jin JY, Kim JK, and Ryu S. 2012. "Spine Radiosurgery: A Dosimetric Analysis in 124 Patients Who Received 18 Gy." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 84 (5). <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2012.06.049>.
- Sahgal, Arjun, Sten D. Myrehaug, Shankar Siva, Giuseppina L. Masucci, Pejman J. Maralani, Michael Brundage, James Butler, et al. 2021a. "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 Oncology* 22 (7): 1023–33. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00196-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00196-0).
- . 2021b. "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. Oncology* 22 (7): 1023–33. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00196-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00196-0).
- Sahgal, Arjun, Vivian Weinberg, Lijun Ma, Eric Chang, Sam Chao, Alexander Muacevic, Alessandra Gorgulho, et al. 2013. "Probabilities of Radiation Myelopathy Specific to Stereotactic Body Radiation Therapy to Guide Safe Practice." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 85 (2): 341–47. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2012.05.007>.
- Santoso, Andrew P., Kwang H. Song, Yujiao Qin, Stephen J. Gardner, Chang Liu, Indrin J. Chetty, Benjamin Movsas, Munther Ajlouni, and Ning Wen. 2016. "Evaluation of Gantry Speed on Image Quality and Imaging Dose for 4D Cone-Beam CT Acquisition." *Radiation Oncology (London, England)* 11 (1). <https://doi.org/10.1186/S13014-016-0677-8>.
- Sathiakumar, N., E. Delzell, M. A. Morrissey, C. Falkson, M. Yong, V. Chia, J. Blackburn, T. Arora, and M. L. Kilgore. 2011. "Mortality Following Bone Metastasis and Skeletal-Related Events among Men with Prostate Cancer: A Population-Based Analysis of US Medicare Beneficiaries, 1999-2006." *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 14 (2): 177–83. <https://doi.org/10.1038/PCAN.2011.7>.

- Schaub, Stephanie K., Yolanda D. Tseng, Eric L. Chang, Arjun Sahgal, Rajiv Saigal, Christoph P. Hofstetter, Matthew Foote, et al. 2019. "Strategies to Mitigate Toxicities from Stereotactic Body Radiation Therapy for Spine Metastases." *Clinical Neurosurgery* 85 (6): 729–40. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz213>.
- Sciubba, Daniel M., Zach Pennington, Matthew W. Colman, C. Rory Goodwin, Ilya Laufer, Joshua C. Patt, Kristin J. Redmond, et al. 2021. "Spinal Metastases 2021: A Review of the Current State of the Art and Future Directions." *The Spine Journal : Official Journal of the North American Spine Society* 21 (9): 1414–29. <https://doi.org/10.1016/J.SPINEE.2021.04.012>.
- Scobioala, Sergiu, Christopher Kittel, Khaled Elsayad, Kai Kroeger, Michael Oertel, Laith Samhouri, Uwe Haverkamp, and Hans Theodor Eich. 2019. "A Treatment Planning Study Comparing IMRT Techniques and Cyber Knife for Stereotactic Body Radiotherapy of Low-Risk Prostate Carcinoma." *Radiation Oncology (London, England)* 14 (1). <https://doi.org/10.1186/S13014-019-1353-6>.
- Seité S, Bensadoun RJ, Mazer JM. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017;9:551-557 <https://doi.org/10.2147/BCTT.S149752>
- SH, Lee, Tatsui CE, Ghia AJ, Amini B, Li J, Zavarella SM, Tannir NM, Brown PD, and Rhines LD. 2016. "Can the Spinal Instability Neoplastic Score Prior to Spinal Radiosurgery Predict Compression Fractures Following Stereotactic Spinal Radiosurgery for Metastatic Spinal Tumor?: A Post Hoc Analysis of Prospective Phase II Single-Institution Trials." *Journal of Neuro-Oncology* 126 (3): 509–17. <https://doi.org/10.1007/S11060-015-1990-Z>.
- Sutcliffe, P., M. Connock, D. Shyangdan, R. Court, N. B. Kandala, and A. Clarke. 2013. "A Systematic Review of Evidence on Malignant Spinal Metastases: Natural History and Technologies for Identifying Patients at High Risk of Vertebral Fracture and Spinal Cord Compression." *Health Technology Assessment* 17 (42). <https://doi.org/10.3310/hta17420>.
- T, Ruers, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, Poston G, et al. 2017. "Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial." *Journal of the National Cancer Institute* 109 (9). <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJX015>.
- Tang, Chad, Kenneth Hess, Andrew J. Bishop, Hubert Y. Pan, Eva N. Christensen, James N. Yang, Nizar Tannir, et al. 2015. "Creation of a Prognostic Index for Spine Metastasis to Stratify Survival in Patients Treated with Spinal Stereotactic Radiosurgery: Secondary Analysis of Mature Prospective Trials." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 93 (1): 118–25. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2015.04.050>.
- Tannock, Ian F., Ronald de Wit, William R. Berry, Jozsef Horti, Anna Pluzanska, Kim N. Chi, Stephane Oudard, et al. 2004. "Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer." <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720> *NEJM* 351 (15): 1502–12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720>.
- Tseng, Chia Lin, Hany Soliman, Sten Myrehaug, Young K. Lee, Mark Ruschin, Eshetu G. Atenafu, Mikki Campbell, et al. 2018. "Imaging-Based Outcomes for 24 Gy in 2 Daily Fractions for Patients with de Novo Spinal Metastases Treated With Spine Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 102 (3): 499–507. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.06.047>.
- Unkelbach, Jan, Markus Alber, Mark Bangert, Rasmus Bokrantz, Timothy C.Y. Chan, Joseph O. Deasy, Albin Fredriksson, et al. 2018. "Robust Radiotherapy Planning." *Physics in Medicine and Biology* 63 (22). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/AAE659>.
- WA, Hall, Stapleford LJ, Hadjipanayis CG, Curran WJ, Crocker I, and Shu HK. 2011.

- “Stereotactic Body Radiosurgery for Spinal Metastatic Disease: An Evidence-Based Review.” *International Journal of Surgical Oncology* 2011: 1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/979214>.
- Warrell, R. P. 1990. “Hypercalcemia and Bone Metastases in Breast Cancer.” *Current Opinion in Oncology* 2 (6): 1097–1103. <https://doi.org/10.1097/00001622-199012000-00012>.
- Wei FL, Zhou CP, Liu R, Zhu KL, Du MR, Gao HR, Wu SD, Sun LL, Yan XD, Liu Y, Qian JX. Management for lumbar spinal stenosis: A network meta-analysis and systematic review. *Int J Surg.* 2021 Jan;85:19-28. doi: 10.1016/j.ijso.2020.11.014. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33253898.
- Weil, Michael D. 2001. “Stereotactic Radiosurgery for Brain Tumors.” *Hematology/Oncology Clinics of North America* 15 (6): 1017–26. [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70265-3](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70265-3).
- Werensteijn-Honingh, Anita M., Ina M. Jürgenliemk-Schulz, Christa G. Gadellaa-Van Hooijdonk, Gonda G. Sikkes, Nicole G.P.M. Vissers, Dennis Winkel, Wietse S.C. Eppinga, Martijn Intven, Bas W. Raaymakers, and Petra S. Kroon. 2021. “Impact of a Vacuum Cushion on Intrafraction Motion during Online Adaptive MR-Guided SBRT for Pelvic and Para-Aortic Lymph Node Oligometastases.” *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 154 (January): 110–17. <https://doi.org/10.1016/J.RADONC.2020.09.021>.
- WF, Hartsell, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, Suh JH, et al. 2005. “Randomized Trial of Short- versus Long-Course Radiotherapy for Palliation of Painful Bone Metastases.” *Journal of the National Cancer Institute* 97 (11): 798–804. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJ1139>.
- Y, Yamada, Katsoulakis E, Laufer I, Lovelock M, Barzilai O, McLaughlin LA, Zhang Z, et al. 2017. “The Impact of Histology and Delivered Dose on Local Control of Spinal Metastases Treated with Stereotactic Radiosurgery.” *Neurosurgical Focus* 42 (1). <https://doi.org/10.3171/2016.9.FOCUS16369>.
- Yang M, Xu W, Liu T, Yang X, Wang P, Wu S, Wei H, Zhao J, Yang C, Xiao J. Development and Validation of a Novel Survival Prediction Model in Patients With Spinal Metastasis From Non-small Cell Lung Cancer. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019 Feb 15;44(4):246-257. doi: 10.1097/BRS.0000000000002816. PMID: 30059487.
- YM, van der Linden, Dijkstra SP, Vonk EJ, Marijnen CA, and Leer JW. 2005. “Prediction of Survival in Patients with Metastases in the Spinal Column: Results Based on a Randomized Trial of Radiotherapy.” *Cancer* 103 (2): 320–28. <https://doi.org/10.1002/CNCR.20756>.
- Zeng, Kang Liang, Chia Lin Tseng, Hany Soliman, Yonatan Weiss, Arjun Sahgal, and Sten Myrehaug. 2019. “Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Oligometastatic Spine Metastases: An Overview.” *Frontiers in Oncology* 9 (MAY): 1–11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00337>.

