

Technische Universität München
TUM School of Medicine and Health

Retrospektive Analyse der Komplikationen, Revisionen und des klinischen Outcomes nach Wirbelsäuleninstrumentierungen mit CFR-PEEK-Implantaten bei Patienten mit spinalen Metastasen und knöchernen Primärtumoren der Wirbelsäule

Sebastian Seitz

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. Ute Reuning

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Jens Gempt
2. Priv.-Doz. Dr. Benedikt Wiestler

Die Dissertation wurde am 03.05.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 07.11.2024 angenommen.

Betreuer: Prof. Dr. med. Jens Gempt

Mentorin: Dr. med. Ann-Kathrin Jörger

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	IX
1. Einleitung.....	1
1.1 Tumoren und Metastasen	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Primärtumoren der Wirbelsäule.....	2
1.4 Pathophysiologie der Metastasierung	2
1.5 Klinisches Erscheinungsbild.....	3
1.5.1 Schmerzen	4
1.5.2 Spinale Kompressionssyndrome	5
1.5.3 Pathologische Frakturen.....	5
1.6 Diagnostik.....	5
1.6.1 Körperliche Untersuchung	5
1.6.2 Labor.....	6
1.6.3 Bildgebung	6
1.6.4 Biopsie	8
1.7 Therapie	8
1.7.1 Therapiealgorithmus.....	8
1.7.2 Systemische Therapie	10
1.7.3 Strahlentherapie.....	10
1.7.4 Operation	11
1.7.4.1 Intention, Indikation, Timing	12
1.7.4.2 Komplikationen	12
1.7.4.3 Operationstechniken	13
1.7.4.3.1 Stabilisierung und Dekompression.....	13
1.7.4.3.2 Rekonstruktion und Wirbelkörperersatz	14
1.7.4.3.3 Vertebroplastie und Kyphoplastie	14
1.7.4.3.4 Weitere Techniken.....	14
1.7.4.4 Operationsmaterialien	15
1.8 Überleben und Prognose	15
1.9 Zielsetzung	16
2. Material und Methoden.....	17
2.1 Patientenkollektiv	17
2.2 Interdisziplinärer Behandlungsalgorithmus.....	17

2.2.1 Therapieplanung.....	17
2.2.2 Chirurgisches Verfahren	17
2.2.3 Adjuvante Therapie und Follow-up	18
2.3 Datenerhebung	18
2.3.1 Karnofsky-Performance-Status.....	19
2.4 Statistische Analysen	20
2.4.1 Deskriptive Statistik	20
2.4.2 Vergleichende Statistik	20
2.4.2.1 Chi-Quadrat-Test und Fisher-exact-Test.....	20
2.4.2.2 Kaplan-Meier-Überlebensraten und Log-Rank-Tests	20
2.4.2.3 Mann-Whitney-U- und Wilcoxon Test.....	21
2.5 Ethikvotum	21
3. Ergebnisse.....	22
3.1 Demografische Daten	22
3.2 Verteilung der Primärtumoren	22
3.3 Präoperative klinische Symptome	24
3.4 Operationen	25
3.4.1 Operationstechniken.....	25
3.4.2 Instrumentierte Abschnitte der Wirbelsäule.....	26
3.4.3 Zusammenfassung der Operationen der primären Knochentumoren.....	27
3.4.4 Intraoperativer Blutverlust und gegebene Erythrozytenkonzentrate	28
3.5 Komplikationen und Revisionsoperationen.....	30
3.5.1 Intraoperative Komplikationen	30
3.5.2 Postoperative Komplikationen	30
3.5.3 Analyse von Operationstechnik und komplikationsbedingten Revisionsoperationen	31
3.5.4 Rezidivbedingte Revisionsoperationen	32
3.5.5 Analyse von durchgeführten Strahlentherapien und Revisionsoperationen	32
3.6 Follow-up und Outcome	33
3.6.1 Karnofsky-Performance-Status.....	33
3.6.2 Postoperative Veränderungen der klinischen Symptome.....	35
3.6.3 Überlebenszeiten der Grundgesamtheit	37
3.6.4 Vergleich der Überlebenszeiten je nach postoperativer Strahlentherapie	38
4. Diskussion	39
4.1 Diskussion von Patientenfaktoren und Operationen.....	39
4.1.1 Demografische Daten	39
4.1.2 Primärtumoren.....	40
4.1.3 Operationen.....	41

4.1.3.1 Operationstechniken	41
4.1.3.2 Instrumentierte Abschnitte der Wirbelsäule	42
4.1.3.3 Intraoperativer Blutverlust	42
4.2 Diskussion von Outcome und Komplikationen	43
4.2.1 Prä- und postoperative Symptomatik	43
4.2.2 Karnofsky-Performance-Status.....	44
4.2.3 Perioperative Komplikationen	45
4.2.4 Strahlentherapie und Tumorrezidive	46
4.2.5 Follow-up und Gesamtüberleben.....	47
4.3 Limitationen	48
5. Zusammenfassung.....	50
Literaturverzeichnis	52

Abkürzungsverzeichnis

BW	<i>Brustwirbel</i>
BWS	<i>Brustwirbelsäule</i>
CFR-PEEK	<i>Carbon-fiber-reinforced Polyetheretherketone</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTX	<i>Chemotherapie</i>
CUP	<i>Cancer of unknown Primary</i>
EK	<i>Erythrozytenkonzentrat</i>
KI	<i>Künstliche Intelligenz</i>
KPS	<i>Karnofsky-Performance-Status</i>
KR	<i>Konventionelle Radiographie</i>
LW	<i>Lendenwirbel</i>
LWS	<i>Lendenwirbelsäule</i>
Mdn	<i>Median</i>
MNOP	<i>Mechanical, neurological, oncological, preferred Treatment</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NOMS	<i>Neurologic, oncological, mechanical, systemic</i>
NSCLC	<i>Non-small-Cell Lung Cancer</i>
PET	<i>Positronenemissionstomographie</i>
PMMA	<i>Polymethylmethacrylat</i>
RTX	<i>Radiotherapie</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SM	<i>Spinale Metastase(n)</i>
SOC	<i>Spine Oncology Consortium</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SRS	<i>Stereotaktische Radiochirurgie</i>
WKE	<i>Wirbelkörperersatz</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorgehen bei Therapieentscheidungen im interdisziplinären Team (eigene Darstellung in Anlehnung an Spratt et al., 2017).....	9
Abbildung 2: Alters- und Geschlechterverteilung in der Patientengruppe mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung).....	22
Abbildung 3: Verteilung häufiger Primärtumoren in der Patientengruppe mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung).....	23
Abbildung 4: Verteilung der Primärtumoren in der Patientengruppe mit primären Knochentumoren (eigene Darstellung)	24
Abbildung 5: Instrumentierte Abschnitte der Wirbelsäule bei Patienten mit spinalen Metastasen (HWS = Halswirbelsäule, BWS = Brustwirbelsäule, LWS = Lendenwirbelsäule) (eigene Darstellung).....	27
Abbildung 6: Nach Operationstechniken aufgeteilte Übersicht des intraoperativen Blutverlusts bei Patienten mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung).....	29
Abbildung 7: Revisionsraten der jeweiligen Operationsverfahren aufgrund von postoperativen Komplikationen bei Patienten mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)	32
Abbildung 8: Postoperative Veränderungen des Karnofsky-Performance-Status bei Patienten mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)	34
Abbildung 9: Postoperative Veränderungen des Karnofsky-Performance-Status bei Patienten mit primären Knochentumoren (eigene Darstellung).....	34
Abbildung 10: Übersicht über prä- und postoperative Karnofsky-Performance-Status-Werte bei Patienten mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)	35
Abbildung 11: Postoperative Veränderungen der klinischen Symptome in der Patientengruppe mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)	36
Abbildung 12: Postoperative Veränderungen der klinischen Symptome in der Patientengruppe mit primären Knochentumoren (eigene Darstellung).....	36

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve: Überleben der Patienten mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)..... 37

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven: Überleben der Patienten mit spinalen Metastasen je nach Durchführung postoperativer Strahlentherapie (RTX) (eigene Darstellung) 38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Komplikationen von Knochenmetastasen bei Brustkrebspatienten (eigene Darstellung in Anlehnung an Plunkett et al., 2000)	4
Tabelle 2: Übersicht über bildgebende Verfahren (eigene Darstellung in Anlehnung an Heindel et al., 2014)	6
Tabelle 3: Komplikationsraten innerhalb von 30 Tagen nach der chirurgischen Versorgung spinaler Metastasen (eigene Darstellung in Anlehnung an Pereira et al., 2019)	13
Tabelle 4: Prognose von Patienten mit knöchernen Metastasen (eigene Darstellung in Anlehnung an Coleman, 1997 und Macedo et al., 2017)	16
Tabelle 5: Karnofsky-Performance-Status (eigene Darstellung in Anlehnung an Karnofsky et al., 1948)	19
Tabelle 6: Verteilung der sonstigen Primärtumoren in der Patientengruppe mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)	23
Tabelle 7: Präoperative klinische Symptome bei der Patientengruppe mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)	25
Tabelle 8: Präoperative klinische Symptome bei der Patientengruppe mit primären Knochentumoren (eigene Darstellung)	25
Tabelle 9: Zusammenfassung der angewandten Operationstechniken (eigene Darstellung)	26
Tabelle 10: Übersicht über die Operationen der primären Knochentumoren (BW = Brustwirbel, LW = Lendenwirbel, WKE = Wirbelkörperersatz) (eigene Darstellung)	28
Tabelle 11: Anzahl der intraoperativ gegebenen Erythrozytenkonzentrate (EKs) (eigene Darstellung)	29
Tabelle 12: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Auswertung des intraoperativen Blutverlusts bei Patienten mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)	30
Tabelle 13: Intraoperativ aufgetretene Komplikationen (eigene Darstellung)	30

Tabelle 14: Postoperativ aufgetretene Komplikationen (eigene Darstellung)	31
Tabelle 15: Häufigkeiten der durchgeführten postoperativen Strahlenbehandlungen (RTX) und aller erfolgten Revisionsoperationen (eigene Darstellung)	33
Tabelle 16: Instrumentierte Höhen der Wirbelsäule in verschiedenen Studien (n = Anzahl der Studienteilnehmer, HWS = Halswirbelsäule, BWS = Brustwirbelsäule, LWS = Lendenwirbelsäule) (eigene Darstellung).....	42

1. Einleitung

1.1 Tumoren und Metastasen

Tumoren sind Gewebsneubildungen, die nach den unterschiedlichen Malignitätsgraden unterteilt werden: gutartig, in situ, bösartig primär, bösartig sekundär (metastatisch) und ungewiss, ob gutartig oder bösartig. Die Eigenschaft, sich über das Blut- und Lymphsystem im Körper zu verbreiten, oder das invasive Wachstum in umgebendes Gewebe unterscheiden bösartige Tumoren von gutartigen (Erdmann et al., 2021). Der Überbegriff für bösartige Neubildungen ist *Krebs*, der zudem in sich morphologisch voneinander unterscheidende Gruppen unterteilt ist. Neben Karzinomen existieren Lymphome, Leukämien, Sarkome und andere Weichteiltumoren, sowie sonstige näher und -nicht näher bezeichnete Krebsarten (Graubner, 2013). Metastasen sind bösartig sekundäre Tumoren. Sie bestehen aus Tumorzellen, die sich im Körper von einer primären Lokalisation hin zu anderen Stellen ausbreiten (Maccauro et al., 2011).

1.2 Epidemiologie

Rund 4,4 Millionen Menschen in Deutschland leben mit einer Krebserkrankung, die in den letzten 25 Jahren diagnostiziert wurde, wobei die Gesamtzahl der Krebspatienten noch um 10 % höher geschätzt wird. Im Jahr 2018 wurden in Deutschland circa 498 000 Krebserkrankungen erstdiagnostiziert, von den Betroffenen waren circa 265 000 Männer und 232 700 Frauen. Die häufigsten Tumorlokalisationen der Krebsneuerkrankungen 2018 waren bei Männern Prostata (25 %), Lunge (13 %) und Darm (13 %). Bei Frauen waren am meisten Brustdrüse (30 %), Darm (12 %) und Lunge (9 %) betroffen. Insgesamt verstarben in dem Jahr 226 680 Krebspatienten (Erdmann et al., 2021).

Circa zwei Drittel aller Personen, die an Krebs leiden, entwickeln im Laufe der Krankheit knöcherne Metastasen (Maccauro et al., 2011). Das knöcherne Skelett ist der Ort, der – nach Lunge und Leber – am dritthäufigsten von Metastasen betroffen ist (Boland et al., 1982). Da diese im klinischen Verlauf nicht immer Symptome hervorrufen und teilweise erst in der Autopsie gefunden werden, kann die genaue Inzidenz nicht festgelegt werden (Maccauro et al., 2011). In einer Studie konnten bei bis zu 70 % der verstorbenen Patienten mit Brust- und Prostatakarzinomen knöcherne Metastasen nachgewiesen werden. Bei Karzinomen der Schilddrüse, der Niere oder der Lunge wurden in der Autopsie bei 30 bis 40 % der Verstorbenen solche Metastasen gefunden (Galasko, 1981, zitiert nach Coleman, 2006).

Die Wirbelsäule ist bei 50 % aller knöchernen Metastasierungen involviert (Hatrack et al., 2000). Davon ist die Brustwirbelsäule (BWS) (60 bis 80 %) am häufigsten betroffen, gefolgt von der Lendenwirbelsäule (LWS) (15–30 %) und der Halswirbelsäule (unter 10 %). Spinale

Metastasen (SM) treten in allen Altersgruppen auf, wobei sich die höchste Inzidenz bei den 40- bis 65-jährigen Patienten zeigt (Bartels et al., 2008). Derzeit treten SM bei 5 bis 10 % aller Krebspatienten auf und die Prävalenz dieser Läsionen steigt aufgrund der verbesserten Behandlungsmöglichkeiten von Krebs und der damit einhergehenden verlängerten Überlebenszeiten weiter an (Manabe et al., 2004; Sciubba et al., 2010; Witham et al., 2006).

1.3 Primärtumoren der Wirbelsäule

Maligne Primärtumoren der Knochen sind seltene Läsionen, die insgesamt circa 1 % aller malignen Tumoren ausmachen. Bei diesen ist die Wirbelsäule in 5 bis 10 % der Fälle betroffen. Am häufigsten treten in der BWS und der LWS Chondrosarkome, Osteosarkome sowie Ewing-Sarkome und Chordome auf. Zudem existieren gutartige Primärtumoren, die das Achsenskelett betreffen und aufgrund ihres lokal aggressiven Wachstums von Bedeutung sind. Beispiele für diese Gruppe sind Osteoblastome, aneurysmatische Knochenzysten und Riesenzelltumoren (Missenard et al., 2020).

Zu den Symptomen von primären Knochentumoren zählen Schmerzen und neurologische Ausfälle, die durch die Kompression von Nervengewebe verursacht werden. Diese treten häufiger und intensiver bei malignen Tumoren auf. Zur Auswertung der Ausbreitung und Dignität eines Tumors werden Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet. In der weiteren Diagnostik wird die Entität des Tumors durch eine Biopsie bestimmt (Sundaresan et al., 2009). Von besonderer Bedeutung ist hierbei die Differenzierung zwischen einem Primärtumor der Wirbelsäule und SM, da sich daraus verschiedene Therapieansätze ableiten (Tsukamoto et al., 2021).

Abhängig von der Entität des Primärtumors der Wirbelsäule unterscheiden sich die Behandlungsstrategien. *Low-Grade-Tumoren* (gut differenziert) wie Chondrosarkome und Chordome werden durch alleinige chirurgische Versorgung oder in Kombination mit Strahlentherapie behandelt. Bei *High-Grade-Tumoren* (schlecht differenziert) wie Sarkomen wird eine Kombination aus Chemotherapie (CTX), Operation und Strahlentherapie gewählt (Missenard et al., 2020).

1.4 Pathophysiologie der Metastasierung

Knöcherne Metastasen betreffen am häufigsten die Teile des axialen Skelettes, die rotes Knochenmark beinhalten, wie Wirbelkörper, Rippen, Becken, Femurkopf und Epiphysen von Röhrenknochen. Es wird daher angenommen, dass die innerhalb der Knochenmarkshöhlen gegebenen physikalischen Eigenschaften, die dortige Kapillarstruktur und der langsamere Blutfluss die Entstehung von Metastasen begünstigen (Coleman, 2001; Maccauro et al., 2011).

Einleitung

Zu den unterschiedlichen Ausbreitungsformen von Krebs zählen die lokale Kontinuität eines Tumors, die Ausbreitung über das Lymphsystem sowie die hämatogene Ausbreitung. Bei der am häufigsten auftretenden hämatogenen Ausbreitung nimmt der venöse Blutabfluss eine zentrale Rolle bei der Metastasierung zur Wirbelsäule ein (Maccauro et al., 2011). Der Ablauf der hämatogenen Ausbreitung besteht aus komplexen, aufeinanderfolgenden Schritten. Nach der Entstehung des Primärtumors lösen sich Zellen von dort ab, treten durch die Neovaskularisation des Tumors in den Blutkreislauf ein und müssen dann die Immunantwort des Körpers sowie die physikalischen Kräfte in der Zirkulation überleben, um sich im Kapillarbett abzulagern. Zuletzt treten die Zellen aus der Blutbahn aus, um als Metastasen am neuen Ort zu proliferieren. Der Ein- und Austritt in die Zirkulation erfolgt durch die Anlagerung der Zellen an der Basallamina sowie die dortige Sekretion proteolytischer Enzyme, die die Basallamina unterbrechen und dadurch die Migration der Zellen ermöglichen. Der essenzielle initiale Schritt der Anlagerung wird durch Adhäsionsmoleküle vermittelt (Clines & Guise, 2005). Diese besonders im roten Knochenmark vorhandenen Moleküle und Chemoattraktoren sind ein elementarer Faktor für die selektive Retention von Krebszellen im Knochenmarkskapillar. Der physiologische Knochenstoffwechsel setzt zudem Überlebens- und Wachstumsfaktoren frei, die zur Entwicklung von Knochenmetastasen beitragen können (Macedo et al., 2017). Die knöchernen Metastasen werden generell nach Art des Eingriffs in den Knochenumbauprozess in osteolytische, osteoplastische und gemischte Läsionen eingeteilt. Osteolytische Metastasen haben durch ihr destruktives Wachstum häufiger als andere Läsionen pathologische Frakturen und Hyperkalzämien als Komplikation zur Folge (Clines & Guise, 2005; Guarnieri et al., 2015).

1.5 Klinisches Erscheinungsbild

Oft zeigen Patienten mit SM trotz der unterschiedlichen möglichen Primärtumoren übereinstimmende Symptome. Bei bis zu 90 % der Betroffenen treten Rückenschmerzen auf, die häufig nachts verstärkt sind. Zudem können durch Kompression des Rückenmarks oder der Nervenwurzeln hervorgerufene neurologische Symptome oder anderweitige Komplikationen vorkommen (Le et al., 2018). Die prozentuale Häufigkeit gängiger Komplikationen von knöchernen Metastasen ist in Tabelle 1 angegeben.

Komplikation	Häufigkeit in %
Pathologische Fraktur (alle Knochen)	34
Wirbelkörperfraktur	20
Hyperkalzämie	25
Spinale Kompression	15

Tabelle 1: Komplikationen von Knochenmetastasen bei Brustkrebspatienten (eigene Darstellung in Anlehnung an Plunkett et al., 2000)

1.5.1 Schmerzen

Durch Metastasen hervorgerufene Schmerzen entwickeln sich über Wochen oder Monate, haben einen typisch dumpfen Charakter und werden kontinuierlich stärker (Mercadante, 1997). Zudem kann es durch fortschreitendes Anwachsen der Tumorherde und den damit einhergehenden Knochenumbau zum *Breakthrough-Pain* kommen, der die bestehende Analgesie durchbricht. Diese stärksten Schmerzen treten plötzlich und mehrfach am Tag auf, meist durch mechanische Belastung der betroffenen Knochen hervorgerufen. Wegen des schnellen Einsetzens und der Intensität dieser Schmerzen sind die verfügbaren analgetischen Therapiemöglichkeiten nur schwer umzusetzen und die Lebensqualität der Patienten ist dadurch verringert (Jimenez-Andrade et al., 2010).

Nach dem Stufenschema zur Schmerztherapie bei Tumorpatienten der World Health Organization werden initial nichtsteroidale Antirheumatika gegeben, im zweiten Schritt werden schwache Opioidanalgetika addiert und im dritten Schritt werden diese durch starke Opioide (Morphin, Hydromorphon) ersetzt. Zusätzlich können Koanalgetika, psychologische Unterstützung sowie interventionelle Schmerztherapien eingesetzt werden und auftretende Nebenwirkungen können behandelt werden (Anekar & Cascella, 2022; Campa & Payne, 1992).

Zu ergänzenden Schmerztherapieoptionen zählt die Gabe von Bisphosphonaten, die die häufig durch Metastasen aktivierte erhöhte Osteoklastenaktivität inhibieren und dadurch Knochenschmerzen verringern sowie das Risiko von Komplikationen wie Hyperkalzämien oder pathologischen Frakturen mindern. Zudem besteht die Möglichkeit der Bestrahlung, die neu aufgetretene Läsionen verkleinert und die Ausschüttung von Schmerzmediatoren verhindert (Mercadante, 1997). Da bei rund 10 % der Patienten, die Metastasen aufweisen, Rückenschmerzen durch eine Instabilität der Wirbelsäule hervorgerufen werden, muss diese durch eine chirurgische Stabilisierung versorgt werden – Bestrahlung oder systemische Therapie bewirken in diesem Fall keine Schmerzreduktion (Coleman, 2001).

1.5.2 Spinale Kompressionssyndrome

Spinale Kompressionssyndrome treten bei 5 bis 10 % aller Krebspatienten auf (Witham et al., 2006). Durch das Wachstum von SM oder dadurch ausgelöste Frakturen kann es zur direkten Kompression des Rückenmarks oder der dortigen Gefäße kommen, was sich meist primär durch unspezifische Rückenschmerzen darstellt. Im Verlauf können motorische und sensorische Defizite wie Paresen und Parästhesien oder autonome Dysfunktionen wie Blasen- und Mastdarmsstörungen auftreten. Die Kompression stellt einen medizinischen Notfall dar und kann zu einem dauerhaften neurologischen Schaden führen (Le et al., 2018; Nakata et al., 2020). Daher ist eine umgehende Versorgung der betroffenen Patienten essenziell. Diese besteht aus der schnellen Diagnosestellung durch MRT, der Gabe von hochdosierten Kortikosteroiden sowie einer zeitnahen operativen Dekompression und Stabilisierung der Wirbelsäule oder lokaler Bestrahlung (Coleman, 2001). Trotz der modernen Therapiemöglichkeiten entwickeln 21 bis 48 % der Patienten mit spinalem Kompressionssyndrom im Verlauf der Erkrankung eine Paraplegie und die mediane Überlebenszeit beträgt rund 3 bis 6 Monate (Huang & Jatoi, 2009).

1.5.3 Pathologische Frakturen

Spinale Metastasen können zur Zerstörung des betroffenen Knochenkonstrukts führen und dadurch die Belastbarkeit der Knochen verringern. In manchen Fällen entstehen dadurch Frakturen und Deformitäten der Wirbelsäule (z. B. Kyphoskoliosen), die sich meist durch neu aufgetretene Schmerzen darstellen (Meyer et al., 2010). Da die Wahrscheinlichkeit, eine pathologische Fraktur zu erleiden, mit der Länge des metastatischen Krankheitsverlaufs steigt, treten diese Frakturen paradoxerweise vermehrt bei Patienten mit Primärtumoren auf, die eine gute Überlebensprognose haben. Insgesamt erleiden 10 bis 30 % der Patienten, die von knöchernen Metastasen betroffen sind, eine pathologische Fraktur. Diese wird meist operativ in Form einer spinalen Stabilisation versorgt (Coleman, 2001; Confavreux et al., 2021).

1.6 Diagnostik

1.6.1 Körperliche Untersuchung

Bei Verdacht auf SM wird nach der Anamnese der körperliche Allgemeinzustand des Patienten ermittelt, gefolgt von einer neurologischen Untersuchung. Neu aufgetretene Deformitäten der Wirbelsäule, Schmerzen, Paresen, Parästhesien oder pathologische Reflexe können Zeichen von Metastasen in der Wirbelsäule sein. Zudem wird die Stabilität der Wirbelsäule bewertet. Die Ergebnisse der Untersuchung werden durch Scores und Skalen quantifiziert, die zur Indikation von CTX oder für die objektive Bewertung von Outcome und Follow-up-Daten genutzt werden. Schmerzen werden häufig auf der visuellen Analogskala angegeben, der

Einleitung

neurologische Status mit der American-Spinal-Injury-Association-Klassifikation. Der Performance-Status beschreibt das allgemeine Wohlbefinden und die Einschränkungen im alltäglichen Leben von Krebspatienten und wird durch den Karnofsky-Performance-Status (KPS) quantifiziert (Rose & Buchowski, 2011).

1.6.2 Labor

Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels lassen sich in verschiedene Kategorien einteilen. Es existieren Marker des Knochenaufbaus (knochenspezifische alkalische Phosphatase, Osteocalcin), Marker des Knochenabbaus (Pyridinolin, Knochen-Sialoprotein) und Regulatoren des Knochenumbaus (Receptor-Activator of NF- κ B-Ligand, Osteoprotegerin). Diese Biomarker können im Blut oder Urin gemessen werden und zeigen die Aktivität von Osteoblasten (Knochenaufbau) und Osteoklasten (Knochenabbau) auf (Ferreira et al., 2015). Die Bestimmung der Marker wird zur möglichst frühen Diagnosestellung von knöchernen Metastasen bei Patienten mit bekanntem Primarius, zur prognostischen Einschätzung und zum Monitoring von Therapien (z. B. Effektivität von Bisphosphonatbehandlungen) eingesetzt (Bilgin et al., 2012; Stenzl et al., 2014). Die Werte zeigen allerdings eine hohe Streubreite, wodurch die Sensitivität und die Spezifität für eine sichere Diagnose von Metastasen zu gering sind (Brown & Sim, 2010; Stenzl et al., 2014).

1.6.3 Bildgebung

Die Diagnose von SM besteht aus einer Kombination von mehreren bildgebenden Verfahren, die abhängig von verschiedenen Faktoren eingesetzt werden. Der Primärtumor, der Ort und die Anzahl der Läsionen, das morphologische Erscheinungsbild, das Alter des Patienten oder die Lebenserwartung werden beispielsweise bei der Wahl der Vorgehensweise berücksichtigt (Guarnieri et al., 2015). Tabelle 2 bietet eine Übersicht über die gängigsten Verfahren und deren Limitationen.

	Knochen- morphologie	Knochen- stoffwechsel	Knochenmarks- beteiligung	Glukose- stoffwechsel
KR	✓			
CT	✓			
SPECT		✓		
MRT			✓	
PET/CT	✓	✓		✓
PET/MRT		✓	✓	✓

Tabelle 2: Übersicht über bildgebende Verfahren (eigene Darstellung in Anlehnung an Heindel et al., 2014)

Einleitung

Die konventionelle Radiographie (KR) wird häufig als erstes bildgebendes Verfahren bei Verdacht auf knöcherne Metastasen durchgeführt (Buhmann et al., 2009). Die Sensitivität der KR liegt im Bereich der Wirbelsäule bei 44 bis 50 % und reicht daher nicht aus, um SM verlässlich zu identifizieren. Sie kann dennoch zur Auswertung der Anatomie und Stabilität der Wirbelsäule sowie zur Erkennung pathologischer Frakturen oder zur Kontrolle des Krankheitsverlaufs genutzt werden (Hamaoka et al., 2004; Rose & Buchowski, 2011).

Computertomographie eignet sich ebenfalls zur Darstellung der Knochenmorphologie und wird hauptsächlich zum Staging im Thorax und Abdomen sowie zur Einschätzung des Frakturrisikos und des Krankheitsverlaufs verwendet. Ein Mehrschicht-Spiral-CT ermöglicht eine detaillierte Bildgebung ohne bildliche Überlagerungen, was besonders bei der Suche nach Metastasen im anatomisch komplexen Bereich der Wirbelsäule Vorteile gegenüber der KR bietet. Die Sensitivität von CT bei Metastasen des Wirbelkörpers liegt bei rund 66 %, wodurch diese Art der Bildgebung trotz einer hohen Spezifität von 95 % nur eingeschränkt zum Screening von Patienten verwendet werden kann (Buhmann et al., 2009; Heindel et al., 2014).

Die MRT hingegen ist vergleichsweise sensitiver für Metastasen im Knochenmark (Rybak & Rosenthal, 2001). Durch die Gabe von Kontrastmittel kann zusätzlich der Befall des umliegenden Weichteilgewebes und des Rückenmarks dargestellt werden (Rose & Buchowski, 2011). Im Verdachtsfall auf SM, z. B. bei einem positiven Skelettszintigraphie-Screening oder bei typischen Symptomen, ist die MRT, aufgrund der höheren Sensitivität im Vergleich zu KR oder CT, die vorteilhaftere Bildgebungsmethode (Buhmann et al., 2009).

Die Skelettszintigraphie ermöglicht es, Veränderungen des Knochenstoffwechsels bereits in der Frühphase der Erkrankung darzustellen, und sie wird daher meist zum Screening eingesetzt. Besonders osteoblastische Metastasen, die häufig bei Prostata-, Brust- oder neuroendokrinen Karzinomen entstehen, können so dargestellt werden, wohingegen die Skelettszintigraphie bei osteolytischen Läsionen keine hohe Sensitivität zeigt (Heindel et al., 2014).

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) stellt ebenfalls die Aktivität des Knochenstoffwechsels dar und weist bei der Diagnose von knöchernen Metastasen eine hohe Sensitivität sowie Spezifität auf. Bei der SPECT/CT handelt es sich um die Kombination aus den beiden Techniken, die gleichzeitig morphologische und funktionelle Befunde aufzeigt und eine höhere Spezifität als alleinige SPECT oder CT aufweist.

Die Positronenemissionstomographie (PET) eignet sich gleichermaßen zur Suche nach Weichteil- und Knochentumoren, weil sie den ganzen Körper erfasst und neben der lokalen Anreicherung der Radiopharmaka im Gewebe auch den dortigen Glukosestoffwechsel darstellt. Die Nachteile der PET sind die hohen Kosten, die geringe Verfügbarkeit und der verhältnismäßig hohe Zeitaufwand der Scans (Hamaoka et al., 2004; Strobel et al., 2007).

Einleitung

Moderne Hybridtechniken wie PET/CT kombinieren die Vorteile der jeweiligen Methoden und geben die Möglichkeit, in weniger als 30 Minuten die exakten Lokalisationen der Anreicherungen der Radiopharmaka im ganzen Körper aufzuzeigen. Diese Methode wird daher häufig zum Staging eingesetzt (Ell, 2006). Mit der PET/MRT können Läsionen bei weitaus geringerer Strahlenbelastung ähnlich zuverlässig wie mit PET/CT gefunden werden. Nachteile dieser Technik sind der größere Zeitaufwand und die noch fehlenden Erfahrungen in der komplexen Auswertung (Zaidi & Becker, 2016).

1.6.4 Biopsie

Um eine gezielte Therapie von Knochentumoren planen zu können, sollten zuvor der histologische Typ und die Dignität der Läsion identifiziert werden (Kaur et al., 2016). Allerdings muss nicht jeder Knochen- oder Weichteiltumor automatisch histopathologisch untersucht werden. Da die Kombination aus klinischer Untersuchung, Laborwerten und Bildgebung bereits ausreichende Informationen über einzelne Läsionen geben kann, erfolgt in diesen Fällen keine Biopsie vor Therapiebeginn. Mögliche, wenn auch selten auftretende, Komplikationen einer Biopsie sind Nadelabbruch, Hämatome, Infektionen oder die Aussaat von Tumorzellen. Zu den Indikationen einer Biopsie zählen Unklarheiten, ob bei bekanntem Primärtumor knöcherne Metastasen entstanden sind oder ob bösartige Neubildungen für eine spinale Kompression oder für pathologische Frakturen verantwortlich sind (Gogna et al., 2008). Insgesamt gilt die Biopsie als ein sicheres Verfahren, das besonders bei asymptomatischen Patienten mit Verdacht auf knöcherne Metastasen und bei der Diagnose von primären Tumoren der Wirbelsäule eine maßgebende Rolle in der Diagnostik einnimmt (Monfardini et al., 2014; Sundaresan et al., 2009; Zhang et al., 2018).

1.7 Therapie

Ziele der Therapie von SM sind Schmerzreduktion, Erhalt der Mobilität und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Die Behandlung ist meist als palliativ eingestuft, nur in seltenen Fällen kann ein kurativer Ansatz verfolgt werden (Dunning et al., 2012). Aufgrund der variablen, aber oft limitierten Lebenserwartungen muss der Nutzen jedes Therapieansatzes gegen dessen Risiken und die dadurch entstehende Belastung für den Patienten abgewogen werden. Daher sollten Therapieentscheidungen in einem multidisziplinären Team getroffen werden (Spratt et al., 2017).

1.7.1 Therapiealgorithmus

Es gab in der Vergangenheit bereits Vorschläge für Algorithmen zur Entscheidungsfindung, bei denen aber vereinzelt relevante Aspekte vereinfacht oder ausgelassen wurden. Daher

Einleitung

schlug das Spine Oncology Consortium (SOC) 2017 einen neuen multidisziplinären Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen bei SM vor, der auf den bereits existierenden (z. B. dem NOMS-Schema: Neurologic, Oncological, Mechanical, Systemic) aufbaut und im Folgenden erläutert wird.

Der grobe Rahmenplan für die Therapie wird durch den Performance-Status bestimmt, der meist durch den KPS angegeben wird. Bei einem KPS unter 40 oder einer Lebenserwartung von weniger als 2 Monaten wird eine alleinige Radiotherapie zur Schmerzlinderung und gegen eine potenzielle spinale Kompression empfohlen. Wenn der KPS hingegen über 40 liegt und die Lebenserwartung des Patienten länger als 2 Monate ist, gibt der vom SOC zusammengestellte MNOP-Algorithmus (Mechanical, Neurological, Oncological, Preferred Treatment) Richtlinien für das weitere Therapieverfahren vor. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Faktoren, die im Rahmen dieses Algorithmus berücksichtigt werden (Mossa-Basha et al., 2019; Spratt et al., 2017).

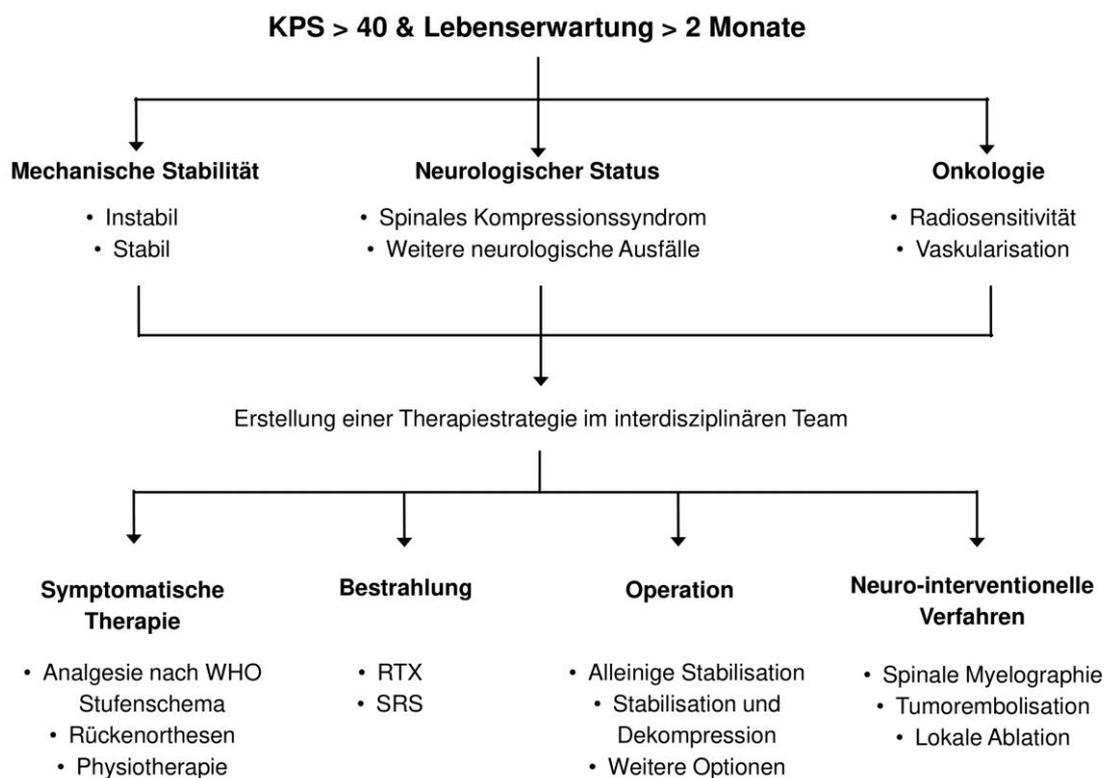


Abbildung 1: Vorgehen bei Therapieentscheidungen im interdisziplinären Team (eigene Darstellung in Anlehnung an Spratt et al., 2017)

Zuerst erfolgt die Bewertung der mechanischen Stabilität der Wirbelsäule durch eine Einordnung des Patienten in die Spinal-Instability-Neoplastic-Score-Klassifikation. Im

Einleitung

nächsten Schritt folgt die Abklärung, ob ein spinales Kompressionssyndrom oder andere neurologische Ausfälle vorhanden sind. Klinische Symptome und Bildgebung sind hier wegweisend. Zuletzt werden die histopathologischen Eigenschaften des Tumors miteinbezogen. Die Radiosensitivität (Wahrscheinlichkeit, den Tumor längerfristig durch Bestrahlung unter Kontrolle zu halten), das Ansprechen des Tumors auf Radiotherapie und dessen Vaskularisation stellen hierbei maßgebende Faktoren dar (Bilsky et al., 2010; Spratt et al., 2017).

Nach Erhebung der genannten M-, N- und O-Kategorien wird im interdisziplinären Team über den letzten Punkt des Algorithmus, das P (Preferred Treatment), entschieden. In Abbildung 1 sind verschiedene Kategorien von Therapien für SM aufgeführt. Diese finden in der Praxis entweder als alleinstehende Therapieformen oder in verschiedenen Kombinationen Anwendung (Choy et al., 2019). Auf die wesentlichen Therapiemöglichkeiten wird in den folgenden Kapiteln eingegangen.

1.7.2 Systemische Therapie

Zur systemischen Therapie zählen die CTX, die endokrine Therapie und sogenannte Targeted Therapys. Sie können zusätzlich zur lokalen Therapie, die aus Operation, Bestrahlung oder beidem besteht, eingesetzt werden (Maughan et al., 2010). Bei der Auswahl der passenden Antitumorthherapie ist die Entität des Primarius ausschlaggebend (Coleman, 2001). Nachteile einer CTX sind die systemischen Nebenwirkungen und die langsam einsetzende Wirkung. Zu möglichen Nebenwirkungen zählen Schmerzen, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Infertilität und eine abgeschwächte Immunantwort (Dunning et al., 2012). Bei hormonsensitiven Tumoren wie vielen Brust- oder Prostatakarzinomen kann eine endokrine Therapie, die weniger toxisch als CTX wirkt, zusätzlich nach der lokalen Therapie durchgeführt werden. Neuere Targeted Therapys, zu denen monoklonale Antikörper oder Tyrosinkinaseinhibitoren zählen, ersetzen ebenfalls nicht die lokale Behandlung und werden als adjuvante Therapien eingesetzt (Bartels et al., 2008; Mercadante, 1997). Durch Fortschritte im Gebiet der systemischen Therapie konnte die heutige Lebenserwartung von Patienten mit Metastasen deutlich gesteigert werden (Rosen et al., 2004).

1.7.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist eine der elementaren Behandlungsarten von SM. Die Indikationen sind Schmerzen, bevorstehende Frakturen oder neu auftretende neurologische Symptome. Die Behandlung wird häufig postoperativ zur Prävention von Tumorrezidiven oder als kurative Behandlung nach unvollständigen Resektionen eingesetzt. Zu den verfügbaren Varianten der Strahlentherapie zählen neben der konventionellen fraktionierten Strahlentherapie (RTX, Radiotherapie) auch die neuere stereotaktische Radiochirurgie (SRS). Die Radiosensitivität

und die Histopathologie des Tumors sind ausschlaggebend dafür, ob eine Strahlentherapie zielführend ist. Die Behandlung kann abhängig von Patienten und Tumoren mit verschiedenen Strahlungsdosen und unterschiedlich fraktioniert angewandt werden (Choy et al., 2019; Delank et al., 2011; Howell et al., 2013). Mögliche Nebenwirkungen werden als mild beschrieben und treten selten auf (Bates, 1992).

Die bedeutendste Limitation der Strahlentherapie bei SM ist die radiotoxische Wirkung der Strahlung auf das Rückenmark. Besonders bei der postoperativen Strahlenbehandlung kann es durch die eingebrachte Instrumentierung zu lokalen Abweichungen in der Dosisverteilung kommen, wodurch sogenannte Hotspots mit erhöhter Strahlenbelastung entstehen. Sollten diese das Rückenmark betreffen, besteht ein erhöhtes Risiko, dass neurologische Ausfälle durch Myelopathien auftreten. Dieser Faktor muss bei der Behandlungsplanung berücksichtigt werden und die Strahlendosis muss entsprechend verringert werden. Zusätzlich werden immer häufiger Implantate verwendet, die aus neueren und modernen Materialien bestehen, die eine reduzierte Abweichung der Dosisverteilung verursachen (Jackson et al., 2017; Mastella et al., 2017; Nevelsky et al., 2017). Diese zeigen zudem eine erhöhte Strahlendurchlässigkeit, die weniger Artefakte in der Bildgebung verursacht und dadurch eine höhere Behandlungsgenauigkeit zulässt (Ernstberger et al., 2009; Tedesco et al., 2017).

Spinale SRS ist eine moderne Art der Bestrahlung, die immer häufiger bei malignen spinalen Tumoren zur Anwendung kommt. Da hierbei die Bestrahlung durch computergesteuerte Planung präziser als bei einer RTX auf das Zielgewebe ausgerichtet wird, kann sicher hochdosierte Strahlung in die Metastasen eingebracht werden, ohne das strahlenempfindliche Rückenmark zu treffen. Dadurch können SM, die sich nah an Rückenmark oder anderen paraspinal liegenden, strahlenempfindlichen Organen befinden, gezielt behandelt werden (Gerszten et al., 2009).

1.7.4 Operation

Patchell et al. werteten 2005 in einer Meilensteinstudie Patienten aus, die aufgrund einer spinalen Kompression behandelt worden waren. Personen nach operativer Dekompression mit anschließender Bestrahlung wurden mit denen nach alleiniger Bestrahlung (ohne Operation) verglichen. Die Gruppe der Operierten mit anschließender Bestrahlung zeigte einen besseren Outcome bei Parametern wie Rehabilitationsdauer, Blasen- und Mastdarmfunktion, Einsatz von Schmerzmitteln und Überlebenszeiten gegenüber der nicht operierten Gruppe. Zudem konnte kein Unterschied bei der Länge des Krankenhausaufenthalts festgestellt werden. Mit dieser Studie wurde der Grundstein zu einer Neuorientierung der Therapiestrategien für SM gelegt, denn seither wird – gestützt durch weiterführende Arbeiten – die operative Versorgung als essenzieller Bestandteil allgemeiner Therapiealgorithmen eingestuft (Bilsky et al., 2009; Gerszten, 2014). Mit wachsender Zahl an

Einleitung

Patienten, die an SM leiden, und deren steigenden Lebenserwartungen wächst auch die Bedeutung von Operationen zur Dekompression und Stabilisation der Wirbelsäule (Verlaan et al., 2016).

1.7.4.1 Intention, Indikation, Timing

Die Ziele einer operativen Versorgung sind der Erhalt der Lebensqualität und des funktionellen Status der Patienten sowie die dauerhafte Schmerzreduktion. Diese werden durch die Verringerung der Tumorgöße, die Dekompression von Nervengewebe und die Stabilisierung der Wirbelsäule erreicht. Durch die Weiterentwicklung von Instrumenten, Implantaten und Operationstechniken entstanden in den letzten Jahren verschiedene Methoden operativer Behandlungen und deren Indikationen konnten erweitert werden. Zu den Operationsindikationen zählen spinale Instabilität, persistierende Schmerzen, pathologische Frakturen, neurologische Ausfälle und strahlenresistente Tumoren (Dunning et al., 2012).

Patienten mit einer Lebenserwartung von unter drei Monaten werden aufgrund der möglichen Nachteile eines chirurgischen Eingriffs, z. B. des Komplikationsrisikos, neu auftretender Schmerzen oder der verlängerten Rehabilitationsphase, generell als nicht für eine Operation geeignet eingestuft. In diesen Fällen erfolgt meist eine alleinige Bestrahlung oder die Überweisung an die palliativmedizinische Versorgung (Verlaan et al., 2016). Patienten mit besserer Prognose sollten, unabhängig vom erreichten Grad der Resektion, nach der Operation eine Radiotherapie erhalten. Eine Radiotherapie vor der Operation ist aufgrund möglicher Wundheilungsstörungen nicht indiziert (Dunning et al., 2012; Ghogawala et al., 2001). Das ideale Zeitintervall zwischen Operation und postoperativer Bestrahlung beträgt eine Woche (Gerszten, 2014). Es kann meist nur im Fall einer minimalinvasiven Operation eingehalten werden, da bei den traditionellen, offenen Operationsverfahren aufgrund der längeren Wundheilung für gewöhnlich ein Monat zwischen Operation und Beginn der Bestrahlung liegen muss (Spratt et al., 2017).

1.7.4.2 Komplikationen

Komplikationen, die durch operative Eingriffe entstehen, mindern die Lebensqualität der betroffenen Patienten und sind mit einer höheren Sterblichkeitsrate verbunden. Daher muss bei der Entscheidung für oder gegen eine Operation bei jedem Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung aufgestellt werden. Zu den Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen bei Personen mit SM zählen eine laufende systemische Therapie oder Bestrahlung des Primärtumors, ein niedriger Albuminspiegel, Gerinnungsstörungen, pathologische Frakturen und eine Operation an drei oder mehr Wirbelkörpern (Yahanda et al., 2019).

In einer Studie von Pereira et al. im Jahr 2019 wurden die Daten von 647 Patienten, die aufgrund von SM operiert wurden, retrospektiv ausgewertet. Es kam in den 30 Tagen nach

Einleitung

der Operation bei 32 % der Patienten zu Komplikationen und rund 18 % hatten mindestens eine Revisionsoperation; 2,8 % verstarben aufgrund der aufgetretenen Komplikationen. Die Häufigkeit der wesentlichen Komplikationen ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Komplikation	Häufigkeit in %
Harnwegsinfektion	9
Pneumonie	8,7
Wundinfektion	7,4
Thromboembolische Ereignisse	6,2
Wunddehiszenz	3,9
Sepsis	2,5
Pneumothorax	1,4

Tabelle 3: Komplikationsraten innerhalb von 30 Tagen nach der chirurgischen Versorgung spinaler Metastasen (eigene Darstellung in Anlehnung an Pereira et al., 2019)

1.7.4.3 Operationstechniken

Die operative Versorgung von SM folgt keinem einheitlichen Schema und kann je nach operierendem Institut variieren (Barzilai et al., 2018). Die dorsale Stabilisierung und Dekompression wird als Standardoperation bei SM in der BWS und LWS angesehen (Delank et al., 2011). Allerdings müssen Operationstechnik und Zugang individuell für jeden Patienten abgewogen und angepasst werden. Faktoren wie die aktuellen adjuvanten Therapien eines Patienten, dessen Lebenserwartung, die mechanische Stabilität der Wirbelsäule und die Lokalisation der Metastasen werden bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt (Siegel et al., 2018).

1.7.4.3.1 Stabilisierung und Dekompression

Stabilisierungs- und Dekompressionsoperationen sind eine moderne sowie innovative Art der Behandlung, die meist mit einem offenen chirurgischen Verfahren durchgeführt wird (Di Perna et al., 2020). Zu den möglichen Zugangswegen zur Wirbelsäule zählen der anteriore, der anterolaterale, der posteriore und der posterolaterale Zugang (Jacobs & Perrin, 2001). Die Stabilisation und Dekompression erfolgt, wenn möglich, über den posterolateralen Zugang. Der erste Schritt der Operation besteht aus einer Stabilisierung der Wirbelsäule durch Pedikelschrauben. Es kann zusätzlich eine Zementinjektion durch die fenestrierten Schrauben vorgenommen werden, die den Halt im Knochen verbessert und das Risiko von Materialfehlern senken kann. Im zweiten Schritt folgt die Dekompression rund um das Rückenmark, die auch auf mehreren Ebenen stattfinden kann (Barzilai et al., 2019; Frankel et al., 2007). Ziel dieser

Einleitung

Operation ist eine das Rückenmark um 360° umfassende Dekompression, die eine direkte Verbesserung der neurologischen Symptome zur Folge hat und einen Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Rückenmark schafft. Dieser Abstand erlaubt im weiteren Verlauf das sichere Einbringen ablativer Strahlendosen (meist durch SRS) in den Tumor, ohne das strahlenempfindliche Rückenmark zu treffen (Di Perna et al., 2020).

Eine weitere Möglichkeit der operativen Behandlung stellt die alleinige Stabilisierung – ohne anschließende Dekompression – durch das Einbringen von Pedikelschrauben dar. Hierbei werden minimalinvasive Ansätze (Minimal Invasive Spine-Surgery) der offenen Operation vorgezogen, da sie einen geringeren Zeitraum bis zum Beginn einer Strahlentherapie und kürzere Unterbrechungen der systemischen Therapie ermöglichen (Spratt et al., 2017).

1.7.4.3.2 Rekonstruktion und Wirbelkörperersatz

Falls bei einer Operation mehr als 50 % eines Wirbelkörpers entfernt wurden, wird zusätzlich eine ventrale Rekonstruktion in Form eines Wirbelkörperersatzes (WKE) durchgeführt. Als WKE werden *Cages* (WKE-Systeme) verwendet, die entweder aus Titan oder aus dem moderneren Polyether-Ether-Ketone (PEEK) bestehen (Rothrock et al., 2020). Der WKE kann auch zeitlich versetzt als Zweiteingriff nach der Dekompression oder Stabilisationsoperation erfolgen (Kandziora et al., 2004).

1.7.4.3.3 Vertebroplastie und Kyphoplastie

Die Vertebro- und die Kyphoplastie kommen bei schmerzhaften SM und besonders bei pathologischen Frakturen von Wirbelkörpern zur Anwendung. Das bei der Vertebroplastie in den Wirbelkörper eingebrachte Polymethylmethacrylat (PMMA) verstärkt das Knochengewebe und zerstört durch eine exotherme Reaktion Tumor und Nervengewebe, wodurch bei über 80 % der Fälle eine Schmerzreduktion erzielt werden kann. Bei der Kyphoplastie wird ein Wirbelkörper durch Einbringen eines Ballons erst aufgerichtet und dann wird PMMA injiziert. Die Radiotherapie wird diesen beiden minimalinvasiven Techniken zur lokalen Tumorkontrolle vorgezogen (Fourney et al., 2003; Spratt et al., 2017).

1.7.4.3.4 Weitere Techniken

Eine alleinige Dekompression (ohne Stabilisierung) wird nur in Einzelfällen durchgeführt, da aufgrund der fehlenden Stabilisierung der dorsale Anteil der Wirbelsäule meist zu instabil ist und sich dadurch kyphoskoliotische Deformitäten entwickeln können (Delank et al., 2011).

Aggressivere chirurgische Eingriffe wie die En-bloc-Spondylektomie kommen in einzelnen Fällen, z. B. beim Auftreten einer einzelnen spinalen Metastase, zur Anwendung (Di Perna et al., 2020). Bei der operativen Versorgung von primären Knochentumoren der Wirbelsäule

Einleitung

spielen diese Eingriffe hingegen eine zentrale Rolle. Die totale En-bloc-Tumorresektion gilt bei Patienten mit diesen Tumoren als am besten geeignete operative Therapieoption (Tomita et al., 1997).

1.7.4.4 Operationsmaterialien

In der Vergangenheit wurden spinale Instrumentierungen standardmäßig mit Schrauben-Stab-Systemen aus Titanlegierung durchgeführt, da diese einen hohen Grad an Verwachsung mit umliegender Knochenmasse aufweisen. Diese Titanlegierungen verursachen allerdings in der Bildgebung (CT und MRT) Artefakte und absorbieren Teile der eingebrachten Strahlentherapie, wodurch die Planung und Durchführung der postoperativen Bestrahlung erschwert wird. Aufgrund dieser Nachteile wurden modernere Schrauben-Stab-Systeme aus Carbon-Fiber-reinforced Polyether-Ether-Ketone (CFR-PEEK) entwickelt (Cuzzocrea et al., 2019; Ringel et al., 2017). Die CFR-PEEK wird bereits seit mehreren Jahrzehnten als Material für Cages zur intervertebralen Fusion verwendet (Brantigan & Steffee, 1993; Heary et al., 2011). Das Material ist strahlendurchlässig, wodurch weniger Artefakte in der Bildgebung entstehen und geringere Abweichungen in der Dosisverteilung der Strahlentherapie auftreten. Somit können CT- und MRT-Bilder genauer ausgewertet werden und Bestrahlung kann mit höherer Präzision durchgeführt werden. Studien zeigen zudem, dass Titan- und CFR-PEEK-Implantate ähnliche Ergebnisse bei intraoperativen Komplikationsraten, Stabilität unter Belastung und Rehabilitationszeit aufweisen (Fleege et al., 2020; Tedesco et al., 2017).

1.8 Überleben und Prognose

Zu grundlegenden prognostischen Faktoren zählen die Entität des Primarius, der Allgemeinzustand des Patienten, das Auftreten von viszerale Metastasen und das Vorkommen von mehr als einer SM. Neuere Prognoseparameter, die aufgrund der konstanten Modernisierung der Krebstherapien miteinbezogen werden, sind die systemische Therapie vor einer Operation sowie die Leukozytenzahl und der Hämoglobinspiegel. Durch die Zusammenschau der Parameter können Einschätzungen zu Überlebenszeiten aufgestellt und Therapieentscheidungen beeinflusst werden. Das mediane Überleben von Patienten mit knöchernen Metastasen variiert stark und liegt zwischen wenigen Monaten und mehreren Jahren (Pereira et al., 2016; Stenzl et al., 2014). In Tabelle 4 sind die Prognosen von Patienten mit knöchernen Metastasen, aufgeschlüsselt nach dem jeweiligen Primärtumor, aufgelistet.

Primärtumor	Mediane Überlebenszeit in Monaten	5-Jahres-Überlebensrate
Brust	19–25	20 %
Prostata	12–53	25 %
Lunge	6–9	< 5 %
Niere	12	10 %
Schilddrüse	48	40 %

Tabelle 4: Prognose von Patienten mit knöchernen Metastasen (eigene Darstellung in Anlehnung an Coleman, 1997 und Macedo et al., 2017)

1.9 Zielsetzung

Die Inzidenz von SM steigt seit längerer Zeit kontinuierlich an, sodass heute bei bis zu 40 % der Krebspatienten SM gefunden werden. Gründe hierfür sind die steigende Anzahl an Krebspatienten, die bessere Verfügbarkeit und Sensitivität von bildgebenden Verfahren und Neuerungen in der Krebstherapie, die zu längeren Überlebenszeiten der Betroffenen führen. Durch die höheren Inzidenzen steigt zugleich auch der Bedarf an operativer Versorgung der Patienten (Sciubba et al., 2010; Wong et al., 1990). Ziele der Operation von SM sind hauptsächlich die palliative Verbesserung von Symptomen (z. B. spinaler Instabilität, Schmerzen), wohingegen bei der operativen Versorgung von primären Tumoren der Wirbelsäule meist ein kurativer Ansatz verfolgt und eine Verlängerung der Überlebenszeit angestrebt wird (Cloyd et al., 2010; Sciubba et al., 2010; Williams et al., 2012; Wong et al., 1990). In der Vergangenheit wurden bei den stabilisierenden Operationen Schrauben-Stab-Systeme aus Titanlegierungen und (falls nötig) zur Rekonstruktion Cages aus CFR-PEEK genutzt (Heary et al., 2011; Ringel et al., 2017). Da CFR-PEEK weniger Artefakte in der Bildgebung verursacht und eine gleichmäßigere Dosisverteilung der Strahlentherapie ermöglicht, entstand die Idee, auch Schrauben-Stab-Systeme aus CFR-PEEK zu entwickeln und für spinale Instrumentierungen zu verwenden (Fleege et al., 2020; Tedesco et al., 2017). Bisher wurden in Studien mit dem Fokus auf CFR-PEEK-Schrauben und -Stäben nur kleinere Gruppen von Patienten eingeschlossen (Takayanagi et al., 2021).

In der vorliegenden Arbeit wird retrospektiv ein Kollektiv von 320 Patienten analysiert, die aufgrund eines Primärtumors der Wirbelsäule oder wegen SM durch eine dorsale Stabilisierungsoperation mit CFR-PEEK-Schrauben-Stab-Systemen in der Klinik für Neurochirurgie am Klinikum rechts der Isar versorgt wurden. Neben der Beschreibung des Patientenkollektivs, der Primärtumore und der Art der chirurgischen Behandlung liegen weitere Schwerpunkte der Auswertung auf den Beschwerden, den intra- und postoperativen Komplikationen sowie dem klinischen Outcome der Betroffenen.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Patienten analysiert, die im Zeitraum zwischen dem 1. August 2015 und dem 31. Oktober 2021 in der Klinik für Neurochirurgie mit einer dorsalen Stabilisierung der Wirbelsäule versorgt worden waren. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die in diesem Zeitraum mindestens einen operativen Eingriff an der Wirbelsäule mit CFR-PEEK-Schrauben-Stab-Systemen (icotec ag, Altstätten, Schweiz) aufgrund eines Primärtumors der Wirbelsäule oder wegen SM erhielten. Es bestanden keine studienspezifischen Ausschlusskriterien.

2.2 Interdisziplinärer Behandlungsalgorithmus

2.2.1 Therapieplanung

Die individuellen Therapiepläne und die Indikationsstellung zur operativen Versorgung der Patienten wurden im neuroonkologischen Tumorboard beschlossen, das sich aus Neurochirurgen, Neuroradiologen, Onkologen und Strahlentherapeuten zusammensetzt. Hierbei wurden Faktoren wie die persönlichen Präferenzen des Patienten, der funktionelle Status (angegeben durch den KPS), Komorbiditäten und biomechanische Eigenschaften der Wirbelsäule berücksichtigt.

2.2.2 Chirurgisches Verfahren

Die chirurgische Versorgung der Patienten bestand aus der dorsalen Stabilisierung unter und über den instabilen Segmenten der Wirbelsäule. Häufig wurde eine zusätzliche dorsale Dekompression durch eine (Hemi-)Laminektomie auf Höhe der betroffenen Segmente vorgenommen. Die Operationen wurden entweder offen durchgeführt oder es kamen minimalinvasive Ansätze zum Einsatz, die, wenn möglich, der offenen Variante vorgezogen wurden. In jedem Fall wurde intraoperativ eine Biopsie zur histopathologischen Untersuchung entnommen.

Zur Stabilisierung wurden CFR-PEEK-Schrauben-Stab-Systeme (icotec) verwendet, die von dorsal eingebracht wurden. Die fenestrierten Polyaxialschrauben hatten einen Durchmesser von 5,5 mm, 6,5 mm oder 7,5 mm und eine Länge zwischen 25 und 60 mm. Die Eingriffe wurden 3D-fluoroskopisch gesteuert oder unter CT-Navigation durchgeführt. Nach Einbringen der Schrauben wurde routinemäßig eine intraoperative CT durchgeführt, um die korrekte Schraubenlage zu verifizieren. Falls Schraubenpositionen als zu tief oder nicht tief genug identifiziert werden konnten, erfolgte eine unmittelbare Korrektur.

Die Entscheidung über eine zusätzliche Zementaugmentation mit PMMA wurde abhängig von der intraoperativen Beurteilung der Stabilität der Implantate getroffen. Einen weiteren zu berücksichtigenden Faktor stellte die biomechanische Stabilität des Knochens dar, die durch präoperative CT oder Knochenmineraldichtemessungen evaluiert werden konnte.

Je nach Grad der Zerstörung des ventralen Anteils des Wirbelkörpers und abhängig von der systemischen Belastung durch die Krebserkrankung wurde eine zusätzliche Korporektomie mit WKE vorgenommen. Dies erfolgte meist in einer zweigeteilten, zeitlich versetzten Operation mit Zugang entweder von dorsal, retroperitoneal oder transthorakal. Es wurden expandierbare strahlendurchlässige PEEK-Cages (XRL, Synthes GmbH, Oberdorf, Schweiz), expandierbare CFR-PEEK-Cages (KONG, icotec ag, Altstätten, Schweiz) oder expandierbare Cages aus Titanlegierung (obelisc, ulrich GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) verwendet. Diese Vorgehensweise wurde bei zervikalen, thorakalen, lumbalen und sakralen Metastasen gleichermaßen angewandt und nur in vereinzelt Fällen durch Entscheidungen des neuroonkologischen Tumorboards (z. B. bei zu schlechtem Allgemeinzustand des Patienten) abgeändert.

2.2.3 Adjuvante Therapie und Follow-up

Die Durchführung von postoperativen Strahlentherapien und systemischen Therapieformen wurde im neuroonkologischen Tumorboard evaluiert und entschieden. Die Planung der Strahlentherapie erfolgte anhand der Bildgebung durch Kontrastmittel-MRTs. Als Follow-up wurden zur Einschätzung der eingebrachten Implantate und des Krankheitsprogresses CT-Untersuchungen in regelmäßigen Intervallen empfohlen. Die weiterführenden Therapien und Untersuchungen wurden als ambulante Nachsorge in unserer Klinik oder häufig in externen Kliniken und Einrichtungen durchgeführt.

2.3 Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurden die Patientenakten der Klinik für Neurochirurgie analysiert. Folgende Patientendaten wurden aus Arztbriefen, chirurgischen und anästhesiologischen Operationsprotokollen sowie histopathologischen und bildgebenden Befunden erhoben:

- Name, Geburtsdatum, Geschlecht und Alter (am Operationstermin)
- Primärtumor
- Lokalisation der SM
- Klinische Symptome
- Anzahl und Höhe der instrumentierten Wirbelsegmente

Material und Methoden

- Operation: Anzahl, Datum, Technik, Blutverlust, Anzahl der gegebenen Erythrozytenkonzentrate, intraoperative Komplikationen
- Zusätzlicher WKE – wenn ja: Art des WKE
- Reoperation wegen postoperativer Komplikation oder Tumorrezidiv
- KPS prä- und postoperativ, Veränderung der klinischen Symptome
- Postoperative Strahlentherapie
- Letzter Follow-up-Termin, Todesdatum

2.3.1 Karnofsky-Performance-Status

Der KPS wird zur Quantifizierung des funktionellen Status von Krebspatienten verwendet. Er berücksichtigt drei Dimensionen des Gesundheitsstatus – Aktivität, Arbeit sowie Selbstversorgung – und stellt ein verlässliches Tool für eine schnelle Einordnung der Patienten in eine der in Tabelle 5 beschriebenen Kategorien dar. Zudem spielt der KPS bei Prognoseeinschätzungen zu Therapieerfolg und Überleben eine bestimmende Rolle (Abernethy et al., 2005; Karnofsky et al., 1948; Mor et al., 1984).

Index	Beschreibung
100	Normale Aktivität, keine Beschwerden oder Krankheitszeichen
90	Normale Aktivität möglich, geringe Symptome
80	Normale Aktivität unter Anstrengung möglich, einige Symptome oder Krankheitszeichen vorhanden
70	Keine normale Aktivität oder Arbeit möglich, selbstversorgend
60	Gelegentlich Hilfe benötigt, sonst selbstversorgend
50	Umfangreiche Hilfe und regelmäßige medizinische Betreuung nötig
40	Behindert, besondere Hilfe und Betreuung benötigt
30	Schwerbehindert, stationäre Behandlungen erforderlich, Tod steht nicht unmittelbar bevor
20	Schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10	Moribund, rasches Voranschreiten tödlicher Erkrankung
0	Tot

Tabelle 5: Karnofsky-Performance-Status (eigene Darstellung in Anlehnung an Karnofsky et al., 1948)

2.4 Statistische Analysen

Die Erfassung aller Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2011 (Version 14.0.0) (Redmond, Washington, USA) und die statistischen Auswertungen wurden mit SPSS Statistics (Version 28.0.1.0) (Armonk, New York, USA) durchgeführt. Der Statistikteil entstand in Zusammenarbeit mit dem Institut für KI und Informatik in der Medizin der Technischen Universität München.

2.4.1 Deskriptive Statistik

Die deskriptiven Statistiken bestehen aus uni- und multivariaten Datenbeschreibungen der Häufigkeiten, die durch Balkendiagramme, Histogramme, Tabellen und Boxplots veranschaulicht werden. Abhängig von der Art des Parameters werden die Anzahl, die Standardabweichung sowie die Median-, Mittel-, Minimal- oder Maximalwerte angegeben. Bei einzelnen nominalen Parametern werden jeweils Anzahl und Prozent der Patientendaten berichtet. Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha = 0,05$ festgelegt.

2.4.2 Vergleichende Statistik

2.4.2.1 Chi-Quadrat-Test und Fisher-exact-Test

Der Chi-Quadrat-Test wird als Test auf Unabhängigkeit bei qualitativen Merkmalen verwendet. Damit wird analysiert, ob die unterschiedlichen Häufigkeiten der Merkmalsausprägung zufällig sind. Der exakte Test nach Fisher gehört zu den Chi-Quadrat-Tests und wird zur Überprüfung von Vierfelderverteilungen bei kleinen erwarteten und beobachteten Häufigkeiten angewandt (McCrum-Gardner, 2008).

2.4.2.2 Kaplan-Meier-Überlebensraten und Log-Rank-Tests

Die Überlebenszeit wurde ab dem Tag der ersten Operation jedes Patienten berechnet. Alle Patienten, die bis zur Datenerhebung überlebten, wurden als zensiert gewertet. Die Berechnung und Darstellung der Überlebenszeiten erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methode, die die kumulative Wahrscheinlichkeit darstellt, dass ein Ereignis eintritt. Zudem können verschiedene Parameter hinzugezogen und in Untergruppen gegliedert werden, die sich grafisch durch unterschiedliche Farben darstellen. Die Werte der einzelnen Untergruppen eines Parameters wurden mithilfe des Log-Rank-Tests verglichen (Kleinbaum & Klein, 2012).

2.4.2.3 Mann-Whitney-U- und Wilcoxon Test

Mit dem Mann-Whitney-U-Test können zwei nicht normalverteilte Stichproben auf Gleichheit der Mediane getestet werden. Beim Vorher-Nachher-Vergleich des KPS wurde der Wilcoxon-Test hinzugezogen. Dieser wird bei Vergleichen zweier abhängiger Stichproben bezüglich ihrer zentralen Tendenzen (Mediane) angewandt (McCrum-Gardner, 2008).

2.5 Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München geprüft und genehmigt (Aktenzeichen 96/19 S). Sie ist konform mit den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1964.

3. Ergebnisse

3.1 Demografische Daten

In die vorliegende Studie wurden 305 Patienten mit SM und 15 Personen mit primären Knochentumoren der Wirbelsäule eingeschlossen. Das mittlere Durchschnittsalter bei der ersten Operation lag für die erstgenannte Gruppe bei 65 Jahren ($SD = 13$), davon wurden 122 Frauen (40 %) und 183 Männer (60 %) operiert. Die nach Geschlechtern aufgeschlüsselte Altersverteilung dieser Patientengruppe ist in Abbildung 2 dargestellt. In der zweitgenannten Patientengruppe mit primären Knochentumoren wurden 5 Frauen (33,3 %) und 10 Männer (66,7 %) operiert und das mittlere Durchschnittsalter lag bei 55 Jahren ($SD = 18$).

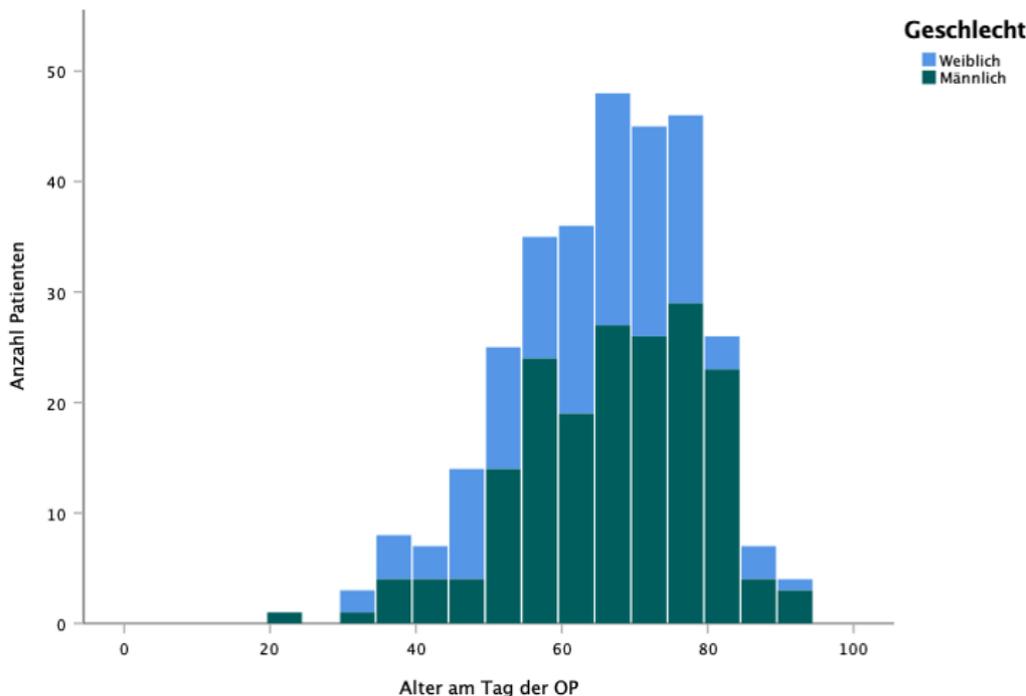


Abbildung 2: Alters- und Geschlechterverteilung in der Patientengruppe mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)

3.2 Verteilung der Primärtumoren

Bei der Patientenkohorte mit SM lagen als Primärtumoren am häufigsten Prostata- (18,4 %) und Mammakarzinome (17,3 %) vor, gefolgt von kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) (14,1 %) und Nierenzellkarzinomen (11,2 %). Des Weiteren traten Cancer of unknown Primary (CUP, Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor) (4,9 %) und die Gruppe der sonstigen Tumoren (34,1 %) auf, in der selten aufgetretene Tumoren zusammengefasst sind. Die

Ergebnisse

häufigsten Primärtumoren sind in Abbildung 3 dargestellt und die absoluten Häufigkeiten der sonstigen Primärtumoren werden in Tabelle 6 genannt.

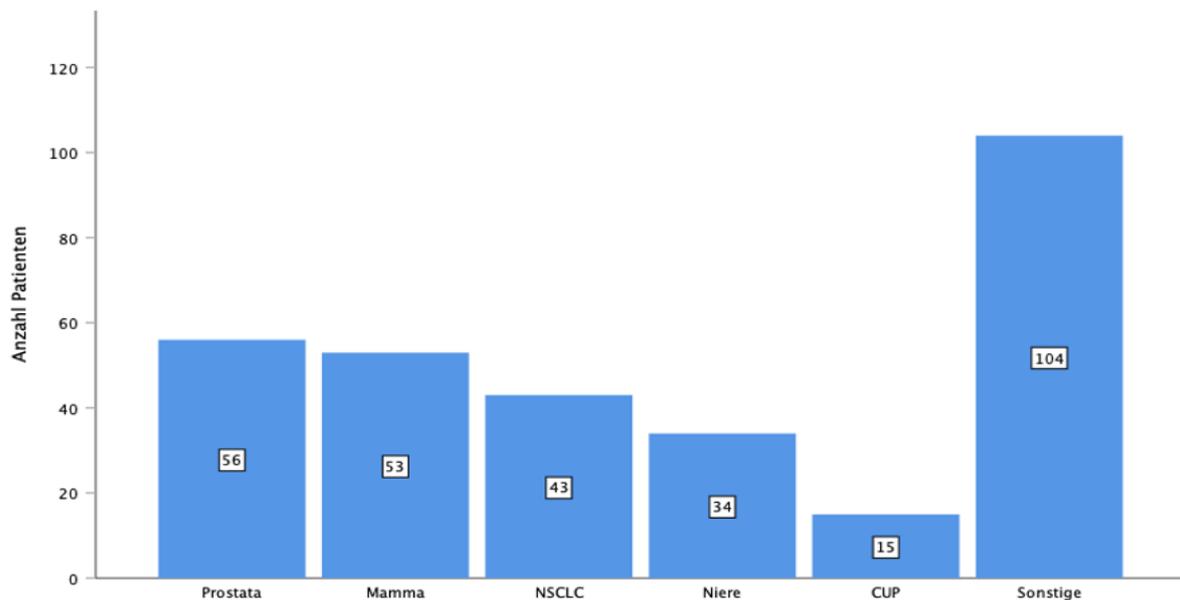


Abbildung 3: Verteilung häufiger Primärtumoren in der Patientengruppe mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)

Sonstige Primärtumoren	Anzahl
Sarkom	14
Urothelkarzinom	12
Malignes Melanom	10
Multiples Myelom	8
Rektumkarzinom	8
Magenkarzinom	7
Gallengangskarzinom	6
Hepatozelluläres Karzinom	5
Kolonkarzinom, Lymphom, Neuroendokriner Tumor, Oropharynxkarzinom, Ösophaguskarzinom, Pankreaskarzinom, Uteruskarzinom	je 3-mal
Analkarzinom, Kleinzelliges Bronchialkarzinom, Nebennierenkarzinom, Schilddrüsenkarzinom	je 2-mal
Gastrointestinaler Stromatumor, Hodenkarzinom, Larynxkarzinom, Mundhöhlenkarzinom, Nasennebenhöhlenkarzinom	je 1-mal

Tabelle 6: Verteilung der sonstigen Primärtumoren in der Patientengruppe mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)

Ergebnisse

In der Patientengruppe, bei der primäre knöcherne Tumoren der Wirbelsäule auftraten, wurden in absteigender Häufigkeit Chordome (33,3 %), aneurysmatische Knochenzysten (26,8 %), fibröse Dysplasien (20 %), Angiosarkome (6,6 %), kavernöse Hämangiome (6,6 %) und Osteosarkome (6,6 %) diagnostiziert. Die Verteilung der Häufigkeiten ist in Abbildung 4 dargestellt.

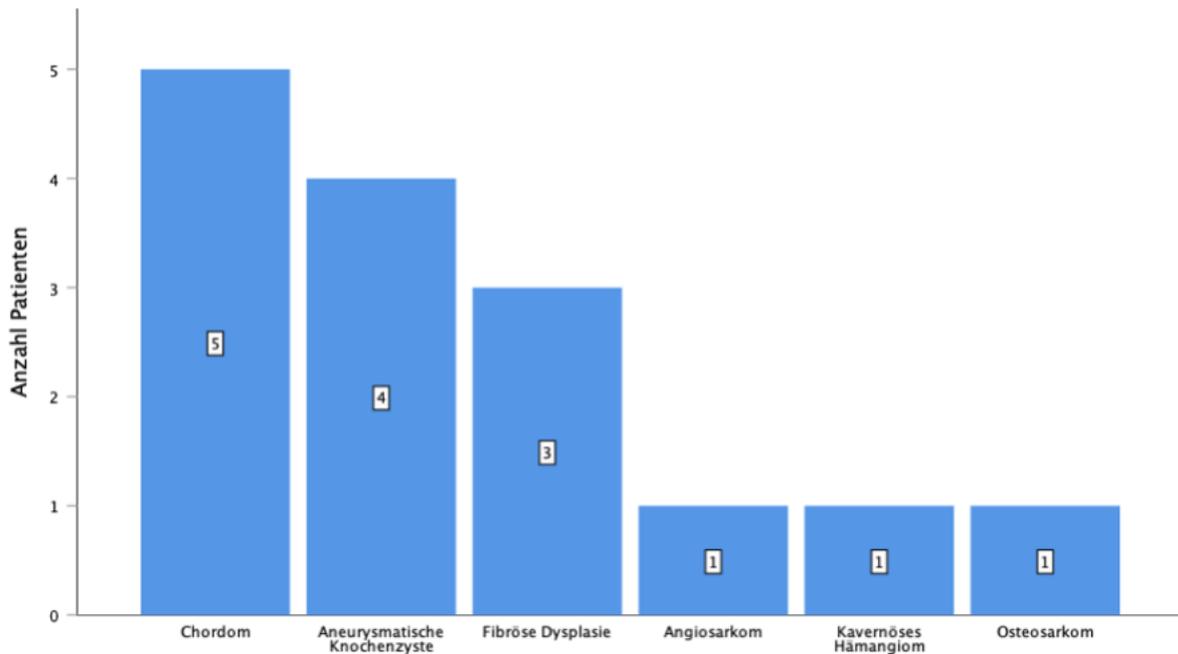


Abbildung 4: Verteilung der Primärtumoren in der Patientengruppe mit primären Knochentumoren (eigene Darstellung)

3.3 Präoperative klinische Symptome

In Tabelle 7 sind die präoperativ bestehenden Symptome der Patienten mit SM aufgelistet. Am häufigsten traten Schmerzen ohne weitere Symptome (51,5 %) und Schmerzen mit Parästhesien auf (10,2 %). Die darauffolgende Tabelle 8 zeigt die Verteilung der Symptomatik der Patientengruppe mit primären Knochentumoren. Auch hier zählten Schmerzen ohne weitere Symptome (53,3 %) zu den am häufigsten aufgetretenen Beschwerden. Insgesamt wurden 20 Zufallsbefunde diagnostiziert, bei denen keine typischen Symptome vorlagen. Davon traten 18 in der Patientengruppe mit Metastasen und 2 in der Gruppe mit primären Knochentumoren auf.

Ergebnisse

Klinische Symptome (präoperativ)	Anzahl Patienten	Anteil Patienten
Schmerzen ohne weitere Symptome	157	51,5 %
Schmerzen und Parästhesie	31	10,2 %
Zufallsbefund	18	5,9 %
Schmerzen und Parese	16	5,2 %
Schmerzen, Parästhesie und Parese	13	4,3 %
Parästhesie, Parese und Blasen-/Mastdarmdysfunktion	10	3,3 %
Ataxie ohne weitere Symptome	9	3 %
Schmerzen, Parästhesie, Parese und Blasen-/Mastdarmdysfunktion	9	3 %
Schmerzen und Blasen-/Mastdarmdysfunktion	9	3 %
Parese ohne weitere Symptome	8	2,6 %
Schmerzen, Parästhesie und Blasen-/ Mastdarmdysfunktion	7	2,3 %
Schmerzen, Parese und Blasen-/Mastdarmdysfunktion	5	1,6 %
Parese und Blasen-/Mastdarmdysfunktion	5	1,6 %
Parästhesie ohne weitere Symptome	4	1,3 %
Parästhesie und Parese	3	1 %
Parästhesie und Blasen-/Mastdarmdysfunktion	1	0,3 %

Tabelle 7: Präoperative klinische Symptome bei der Patientengruppe mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)

Klinische Symptome (präoperativ)	Anzahl Patienten	Anteil Patienten
Schmerzen ohne weitere Symptome	8	53,3 %
Ataxie ohne weitere Symptome	2	13,3 %
Zufallsbefund	2	13,3 %
Schmerzen und Parästhesie	2	13,3 %
Schmerzen und Parese	1	6,7 %

Tabelle 8: Präoperative klinische Symptome bei der Patientengruppe mit primären Knochentumoren (eigene Darstellung)

3.4 Operationen

3.4.1 Operationstechniken

Von den 305 Stabilisierungsoperationen bei Patienten mit SM wurden 241 (79 %) in offenchirurgischer Technik durch einen Medianschnitt der Haut durchgeführt. Bei 27 Eingriffen erfolgte die Stabilisierung ohne Dekompression, bei 214 wurde eine zusätzliche

Ergebnisse

Dekompression durchgeführt. Es wurden 64 Operationen (20,9 %) mit minimalinvasiver Technik (transmuskulär) durchgeführt. Davon erfolgten 46 Stabilisierungen ohne Dekompression und 18 mit zusätzlicher Dekompression. Insgesamt wurde bei 77 von 305 Eingriffen eine Zementaugmentation der Pedikelschrauben vorgenommen. Es erhielten 110 Patienten (36 %) entweder zeitgleich zur Stabilisierung oder in einem zweigeteilten Operationsverfahren einen WKE. Die 15 Personen mit primären Knochentumoren der Wirbelsäule erhielten alle eine stabilisierende Operation mit zusätzlicher Dekompression in offen-chirurgischer Technik. Hierbei wurde keine der Schrauben zusätzlich zementiert. In Tabelle 9 sind die Operationstechniken der beiden Gruppen zusammengefasst und gegenübergestellt.

	Metastasen (n = 305)	Primäre Knochentumore (n = 15)
Offene Operation	241 (79 %)	15 (100 %)
• Ohne Dekompression	27	0
• Mit Dekompression	214	15
Minimalinvasive Operation	64 (20,9 %)	0
• Ohne Dekompression	46	
• Mit Dekompression	18	
Zementiert	77 (25%)	0
Zusätzlicher Wirbelkörperersatz	110 (36 %)	11 (73 %)

Tabelle 9: Zusammenfassung der angewandten Operationstechniken (eigene Darstellung)

3.4.2 Instrumentierte Abschnitte der Wirbelsäule

Im Durchschnitt wurden 5 Segmente ($SD = 2$) der Wirbelsäule instrumentiert. Dies gilt gleichermaßen für beide Patientengruppen. Von den Betroffenen mit SM erhielten 147 (48,2 %) eine Stabilisierung auf Höhe der BWS, 66 (21,6 %) auf Höhe der LWS, 57 (18,7 %) am thorakolumbalen und 22 (7,2 %) am lumbosakralen Übergang. In 13 (4,3 %) Fällen wurden andere Kombinationen von Wirbelabschnitten instrumentiert. Die Aufteilung der instrumentierten Abschnitte dieser Kohorte ist in Abbildung 5 beschrieben. Alle instrumentierten Wirbelabschnitte in der Gruppe der Patienten mit primären Knochentumoren sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Ergebnisse

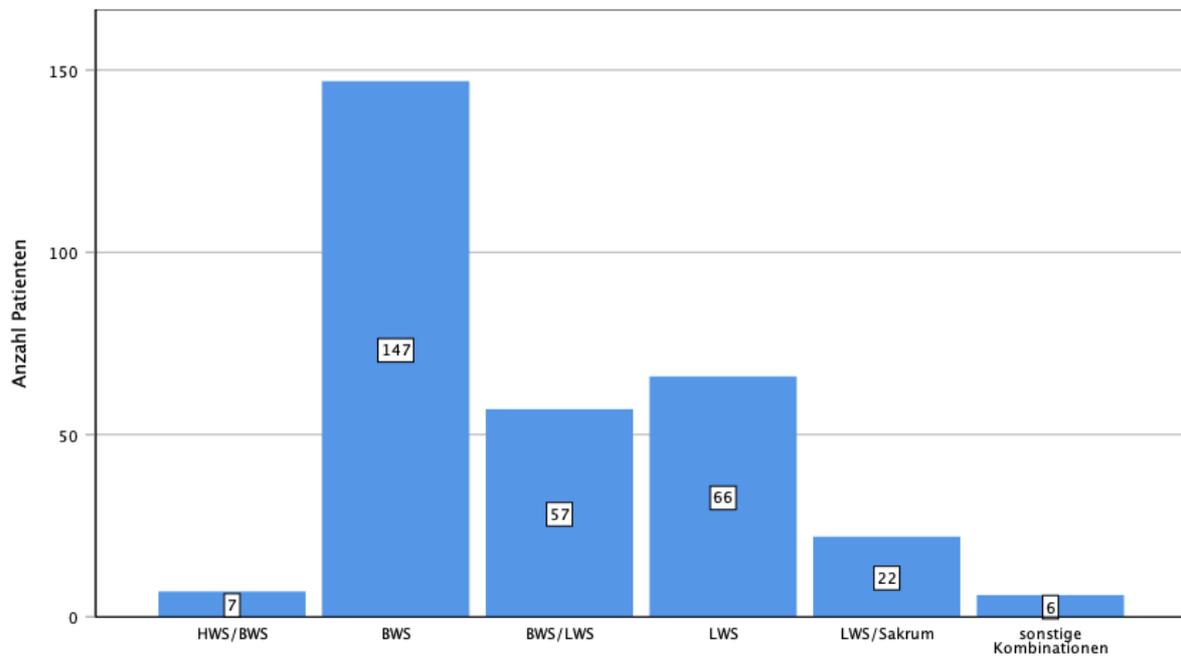


Abbildung 5: Instrumentierte Abschnitte der Wirbelsäule bei Patienten mit spinalen Metastasen (HWS = Halswirbelsäule, BWS = Brustwirbelsäule, LWS = Lendenwirbelsäule) (eigene Darstellung)

3.4.3 Zusammenfassung der Operationen der primären Knochentumoren

Tabelle 10 zeigt eine Zusammenfassung aller durchgeführten Operationen in der Gruppe der Patienten mit primären Knochentumoren. Es wurden 7 Instrumentierungen auf Höhe der BWS, weitere 7 auf Höhe der LWS und ein Eingriff am Os sacrum durchgeführt. Die dorsalen Stabilisierungseingriffe erfolgten standardmäßig in offen-chirurgischer Technik und in allen Fällen, außer bei einem Palliativpatienten, wurde eine umfassende Tumorresektion angestrebt. Bei 11 Eingriffen (73,3 %) erfolgte eine totale Korporektomie mit anschließendem WKE und bei 5 Personen (33,3 %) wurde eine präoperative Tumorembolisation durchgeführt.

Ergebnisse

Fall	Präoperative Embolisation	Operationsstrategie	Art der Resektion	WKE
Chordom BW 9–11 (Rezidiv)	Nein	1. dorsal 2. transthorakal	En-bloc-Spondylektomie (mit Teilen von infiltrierter Dura)	Ja
Chordom BW 10–11	Nein	1. dorsal 2. transthorakal	Partielle En-bloc-Spondylektomie	Ja
Chordom LW 3	Nein	1. dorsal 2. retroperitoneal (in einer OP)	En-bloc-Spondylektomie	Ja
Chordom BW 2–4 (Rezidiv)	Nein	1. dorsal	En-bloc-Spondylektomie	Ja
Chordom LW 2	Nein	1. dorsal 2. retroperitoneal	En-bloc-Spondylektomie	Ja
Aneurysmatische Knochenzyste LW 3	Ja	1. dorsal	En-bloc-Tumorresektion	Nein
Aneurysmatische Knochenzyste BW 11	Ja	1. dorsal 2. transthorakal	Totale Spondylektomie in vier Teilen	Ja
Aneurysmatische Knochenzyste BW 8	Ja	1. dorsal 2. transthorakal	En-bloc-Spondylektomie	Ja
Aneurysmatische Knochenzyste BW6/7 (Rezidiv)	Ja	1. dorsal 2. transthorakal	Totale Spondylektomie (Piecemeal-Resektion)	Ja
Kavernöses Hämangiom Os sacrum	Ja	1. dorsal 2. dorsal 3. dorsal	Totale Sakrektomie (Piecemeal-Resektion)	Nein
Angiosarkom LW 3 (Rezidiv)	Nein	1. dorsal	Palliative Dekompression	Nein
Osteosarkom LW 1 (Rezidiv)	Nein	1. dorsal 2. transthorakal	En-bloc-Spondylektomie	Ja
Fibröse Dysplasie LW 1 (Rezidiv)	Nein	1. dorsal 2. retroperitoneal	En-bloc-Spondylektomie	Ja
Fibröse Dysplasie BW 4/5	Nein	1. dorsal	En-bloc-Spondylektomie	Nein
Fibröse Dysplasie LW 2	Nein	1. dorsal 2. retroperitoneal	En-bloc-Spondylektomie	Ja

Tabelle 10: Übersicht über die Operationen der primären Knochentumoren (BW = Brustwirbel, LW = Lendenwirbel, WKE = Wirbelkörperersatz) (eigene Darstellung)

3.4.4 Intraoperativer Blutverlust und gegebene Erythrozytenkonzentrate

Der mittlere Blutverlust während der Operation bei Personen mit SM betrug 1075 ml ($SD = 1108$). In der Patientengruppe mit primären knöchernen Tumoren lag er bei 1777 ml ($SD = 1752$). Die Anzahl der im Operationsverlauf gegebenen Erythrozytenkonzentrate ist in Tabelle 11 dargestellt. Insgesamt erhielten 127 Personen mit SM und 5 Patienten mit knöchernem Primärtumor Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten. In 9 Fällen fehlten die entsprechenden Angaben im Operationsprotokoll.

Ergebnisse

EKs gegeben	Metastasen (n = 305)	Primäre Knochentumoren (n = 15)
0 EKs	171	8
1–5 EKs	114	4
> 5 EKs	13	1
Keine Angabe	7	2

Tabelle 11: Anzahl der intraoperativ gegebenen Erythrozytenkonzentrate (EKs) (eigene Darstellung)

Für die Gruppe der Personen mit SM wurde ein Mann-Whitney-U-Test (Tabelle 12) berechnet, um zu überprüfen, ob sich der intraoperative Blutverlust bei offenen Operationen gegenüber dem bei minimalinvasiven Eingriffen unterscheidet. Es konnten 7 der 305 Eingriffe wegen fehlender Angaben nicht eingeschlossen werden. Offene Operationen zeigten gegenüber minimalinvasiven Verfahren einen signifikanten Unterschied im intraoperativen Blutverlust, $U(N1 = 234, N2 = 64) = 298; Z = -7,888; p = < 0,001$. Der Median des intraoperativen Blutverlusts betrug bei offenen Operationen 1000 ml (Mittelwert = 1262,91 ml) und bei minimalinvasiven Eingriffen 200 ml (Mittelwert = 387,97 ml). Die Blutverlustwerte sind in Abbildung 6 – nach den jeweils angewandten Operationstechniken aufgeschlüsselt – dargestellt.

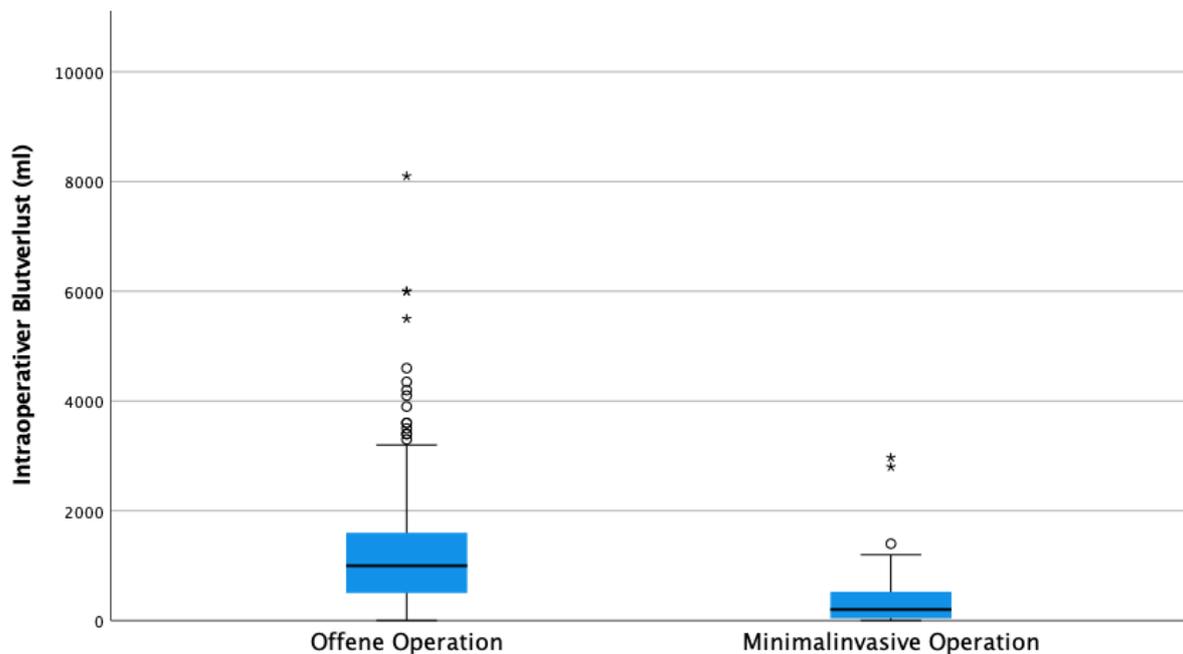


Abbildung 6: Nach Operationstechniken aufgeteilte Übersicht des intraoperativen Blutverlusts bei Patienten mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)

Teststatistik^a

Intraoperativer Blutverlust	
Mann-Whitney-U-Test	2674,500
Z	-7,888
Asymp. Sig. (2-seitig)	< 0,001

a. Gruppenvariable: Operationstechnik

Tabelle 12: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Auswertung des intraoperativen Blutverlusts bei Patienten mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)

3.5 Komplikationen und Revisionsoperationen

3.5.1 Intraoperative Komplikationen

Bei 66 Patienten (21,6 %) von 305 mit SM und 3 (20 %) von 15 Personen mit primären Knochentumoren traten intraoperative Komplikationen auf. Tabelle 13 bietet einen Überblick darüber. Die häufigste Komplikation, die in 39 von 320 Fällen (12,2 %) vorkam, stellten Schraubenkorrekturen aufgrund nicht zufriedenstellender vorheriger Schraubenlage dar. Komplikationen, die direkt mit dem Hardwareversagen der Schraubenimplantate zusammenhängen (Schraubenabbrüche), zeigten sich in 11 (3,4 %) von 320 Fällen. Der Abbruch von Pedikelschrauben trat in 6 Fällen bei der Implantation, in 2 Fällen während einer intraoperativen Revision und in 3 Fällen bei der Explantation auf.

	Metastasen (n = 305)	Primäre Knochentumoren (n = 15)
Duraläsion	14	1
Schraubenabbruch	11	0
Schraubenkorrektur	37	2
Zementausfluss	4	0
Insgesamt	66	3

Tabelle 13: Intraoperativ aufgetretene Komplikationen (eigene Darstellung)

3.5.2 Postoperative Komplikationen

Insgesamt erhielten 47 Personen (15,4 %) mit SM und 8 Patienten (53,3 %) mit primären Knochentumoren Revisionsoperationen aufgrund von postoperativen Komplikationen. In der Patientengruppe mit SM traten am häufigsten durch systemische oder lokale Faktoren bedingte Wundheilungsstörungen (5,2 %) und Wundinfektionen (4,9 %) auf, wohingegen in

Ergebnisse

der Gruppe mit primären Knochentumoren überwiegend Liquorlecks (20 %) und Schraubenlockerungen (20 %) vorkamen. In Tabelle 14 sind alle aufgetretenen postoperativen Komplikationen zusammengefasst.

Die Gesamtrevisionsrate aufgrund von Schraubenlockerungen lag bei 7 (2,1 %) von 320 Fällen. Gründe für die einzelnen Schraubenlockerungen waren in 3 Fällen Low-Grade-Infektionen, in 2 Fällen akute pyogene Infektionen, in einem Fall ein Tumorrezidiv und in einem anderen eine mechanische Schraubenlösung. Bei einem Patienten erfolgte eine Revision aufgrund des Abbruchs eines eingebrachten Titanstabs. In einem anderen Fall trat nach mehrfachen Revisionsoperationen aufgrund einer akuten Infektion ein postoperativer Schraubenbruch auf.

	Metastasen (n = 305)	Primäre Knochentumoren (n = 15)
Epiduralhämatom	6	0
Liquorleck	4	3
Schraubenbruch	1	0
Schraubenlockerung	4	3
Stabbruch (Titan)	1	0
Wundheilungsstörung	16	2
Wundinfektion	15	0
Insgesamt	47	8

Tabelle 14: Postoperativ aufgetretene Komplikationen (eigene Darstellung)

3.5.3 Analyse von Operationstechnik und komplikationsbedingten Revisionsoperationen

In der Patientengruppe mit SM wurden offene Stabilisierungen mit und ohne zusätzlicher Dekompression sowie minimalinvasive Techniken mit und ohne zusätzlicher Dekompression durchgeführt. Die bereits beschriebene Tabelle 9 bietet einen Überblick über die Häufigkeiten der einzelnen angewandten Operationstechniken. Diese 4 Operationsverfahren und deren jeweilige prozentuale Revisionsraten sind in Abbildung 7 dargestellt. Es wurden alle 47 Revisionsoperationen, die aufgrund postoperativ aufgetretener Komplikationen indiziert waren, miteinbezogen. Der Zusammenhang zwischen den operativen Verfahren und deren jeweiligen Revisionsraten erreichte keine statistische Signifikanz im Fisher-exact-Test ($p = 0,368$).

Ergebnisse

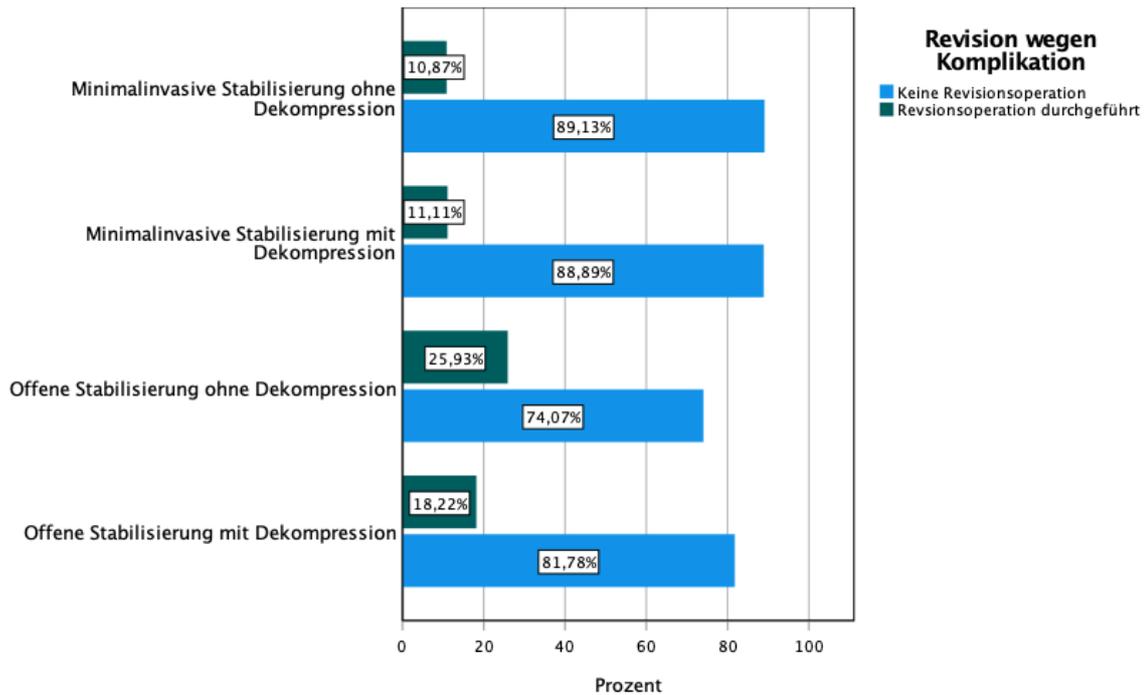


Abbildung 7: Revisionsraten der jeweiligen Operationsverfahren aufgrund von postoperativen Komplikationen bei Patienten mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)

3.5.4 Rezidivbedingte Revisionsoperationen

Bei 9 Patienten aus der Metastasengruppe wurde eine Revisionsoperation aufgrund von lokalen Tumorrezidiven durchgeführt. Die mediane Zeitspanne bis zum Tumorrezidiv betrug in dieser Kohorte 417 Tage (301 bis 1261 Tage). In der Gruppe mit primären Knochentumoren traten nach der Operation bei 3 Personen Rezidive auf, die im Einzelnen nach 141, 182 und 266 Tagen (*Mdn* = 182 Tage) nochmals operiert wurden. In einem dieser Fälle war rund ein Jahr nach dem Wiederauftreten des Tumors eine zweite Revisionsoperation aufgrund eines weiteren Rezidivs nötig. Für 6 Patienten mit primären Knochentumoren stellte der erste in unserer Klinik durchgeführte Eingriff bereits eine Revisionsoperation aufgrund eines Tumorrezidivs dar. Der mediane Zeitraum bis zum Wiederauftreten des Tumors lag bei diesen Personen bei 389,5 Tagen (28 bis 1836 Tage).

3.5.5 Analyse von durchgeführten Strahlentherapien und Revisionsoperationen

Eine postoperative RTX erhielten in der Gruppe mit SM 252 von 305 Patienten (82,6 %) und 6 von 15 Personen (40 %) in der Gruppe mit primären Knochentumoren.

Die Häufigkeiten aller erfolgten Revisionen (kompliktions- und rezidivbedingte Eingriffe) sowie Strahlenbehandlungen in der Patientengruppe mit SM (*n* = 305) sind in Tabelle 15 dargestellt. In dieser Gruppe wurde der Zusammenhang zwischen der Anwendung einer

Ergebnisse

postoperativen RTX und den im weiteren Verlauf durchgeführten Revisionsoperationen mit dem Fisher-exact-Test geprüft. Es wurde keine statistische Signifikanz erreicht ($p = 0,397$).

	Keine RTX	RTX durchgeführt
Keine Revision	47	200
Revision wegen Komplikation	5	44
Revision wegen Rezidiv	1	4
Revisionen wegen Komplikation und Rezidiv	0	4
Insgesamt	53 (17,4 %)	252 (82,6 %)

Tabelle 15: Häufigkeiten der durchgeführten postoperativen Strahlenbehandlungen (RTX) und aller erfolgten Revisionsoperationen (eigene Darstellung)

3.6 Follow-up und Outcome

Bei den Patienten mit SM erhielten 108 (35,4 %) von 305 Follow-up-Untersuchungen an unserer Klinik. Der mediane Zeitraum des Follow-ups lag bei 79 Tagen (7 bis 1749 Tage). In der Gruppe mit primären Knochentumoren war ein Follow-up bei 13 (86,6 %) von 15 Patienten verfügbar, der mediane Zeitraum betrug 349 Tage (37 bis 1888 Tage).

3.6.1 Karnofsky-Performance-Status

Bei allen 320 Patienten wurde der prä- und postoperative (bei Entlassung) KPS erhoben. Der präoperative Mittelwert lag in der Gruppe mit SM bei 70 ($SD = 20$) und in der Gruppe mit primären Knochentumoren bei 80 ($SD = 20$). Die Veränderungen des KPS nach der Operation sind – eingeteilt in Anstieg, keine Veränderung und Rückgang – in Abbildung 8 für die Gruppe mit SM und in Abbildung 9 für die Primäre-Knochtumor-Gruppe dargestellt.

Ergebnisse

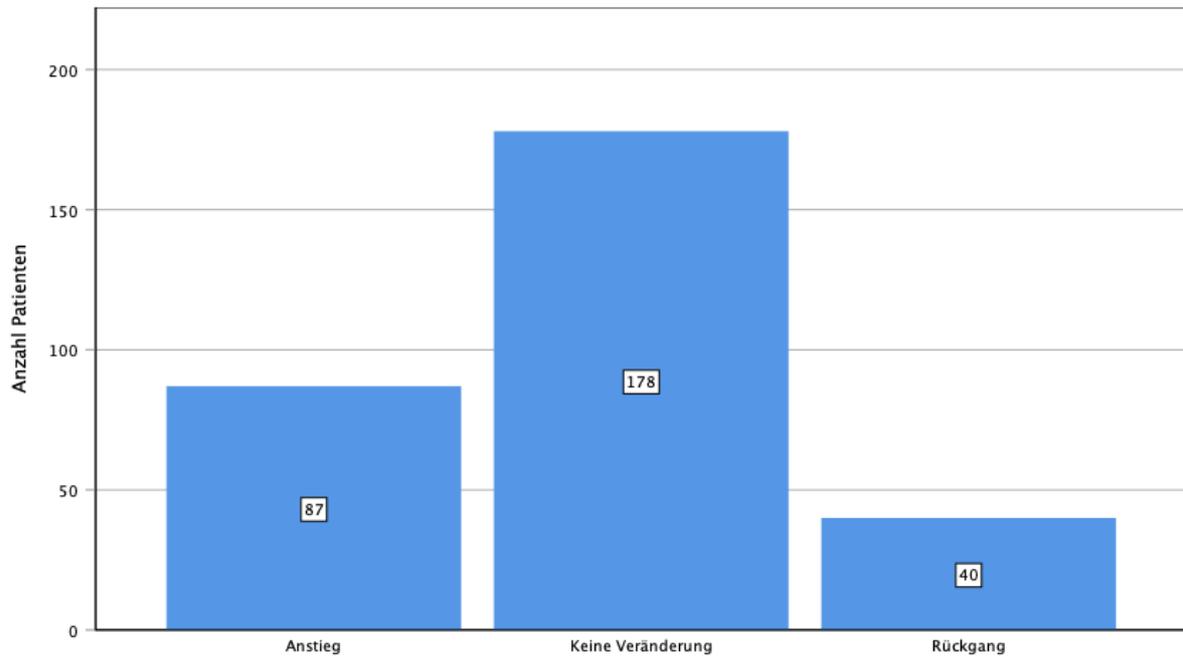


Abbildung 8: Postoperative Veränderungen des Karnofsky-Performance-Status bei Patienten mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)

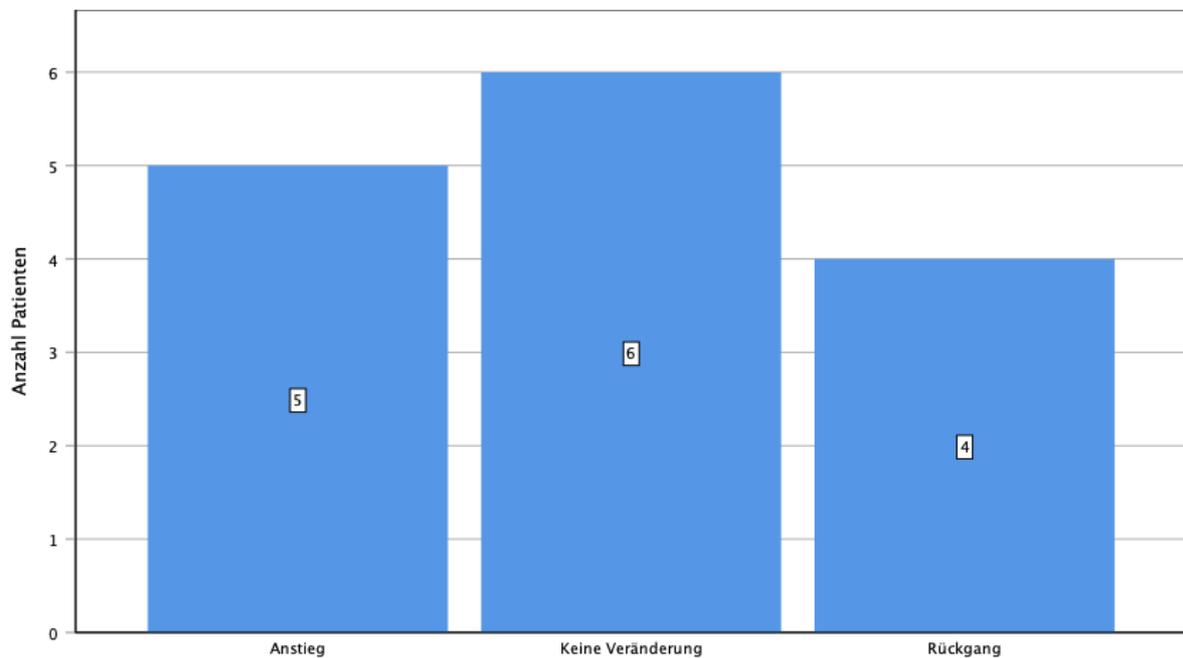


Abbildung 9: Postoperative Veränderungen des Karnofsky-Performance-Status bei Patienten mit primären Knochentumoren (eigene Darstellung)

Ergebnisse

Im Anschluss wurde mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben in der Patientengruppe mit SM geprüft, ob durch die Operation signifikante Veränderungen des KPS erreicht werden konnten. Der Median betrug präoperativ 70 (30 bis 100) und postoperativ ebenfalls 70 (0 bis 100). Wie in Abbildung 8 dargestellt, kam es postoperativ in 87 Fällen zu Verbesserungen des KPS, in 40 Fällen zu dessen Rückgang und bei 178 Patienten zeigte sich keine Veränderung. Durch die Operation konnte insgesamt ein signifikanter Unterschied des KPS erreicht werden ($Z = 2,612$; $p = 0,009$). Diese Veränderungen sind in Abbildung 10 veranschaulicht. Der Ausreißer mit KPS = 0 beim postoperativen Performance-Score stellt 7 Patienten dar, die noch während des Krankenhausaufenthalts (vor der Entlassung) verstarben.

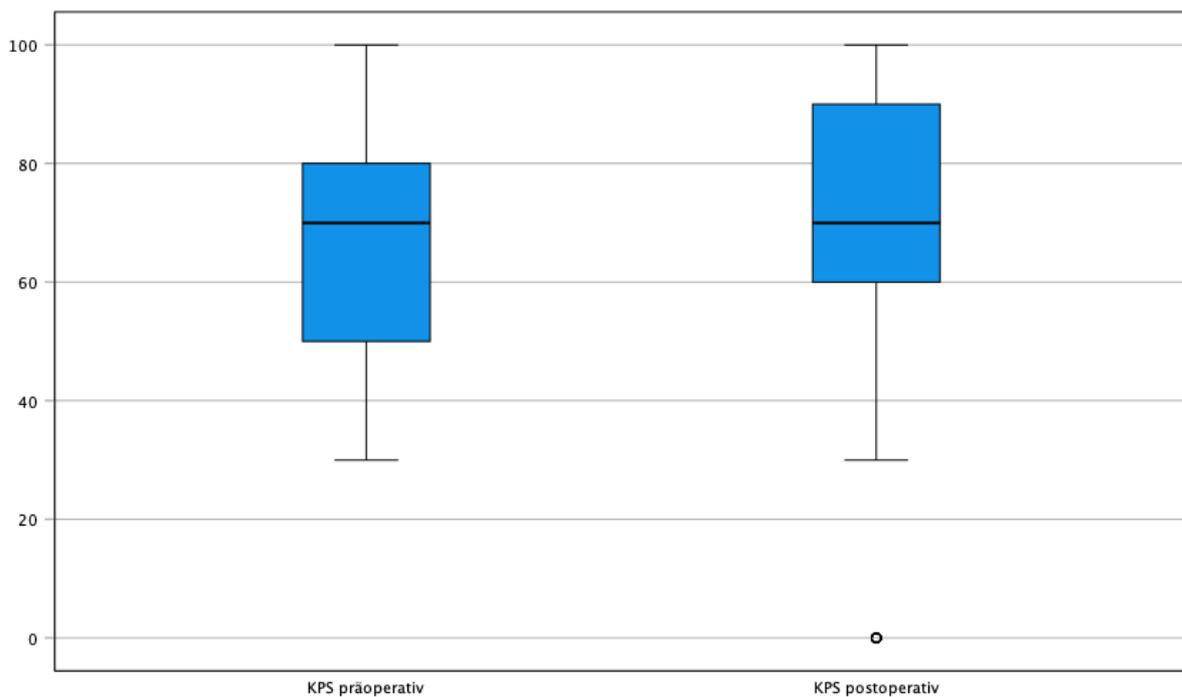


Abbildung 10: Übersicht über prä- und postoperative Karnofsky-Performance-Status-Werte bei Patienten mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)

3.6.2 Postoperative Veränderungen der klinischen Symptome

Die meisten Patienten zeigten eine postoperativ gleichbleibende oder verbesserte klinische Symptomatik. In der Gruppe mit SM erfuhren 41,9 % der Personen keine Veränderung der Symptome, 43,3 % eine Verbesserung und 14,8 % eine Verschlechterung (Abbildung 11). Bei den in Abbildung 12 aufgeführten Personen mit primären Knochentumoren trat in 40 % der Fälle postoperativ keine Veränderung der Symptome auf, bei 33,3 % der Betroffenen zeigte sich eine Verbesserung der Symptome und bei 26,7 % eine Verschlechterung.

Ergebnisse

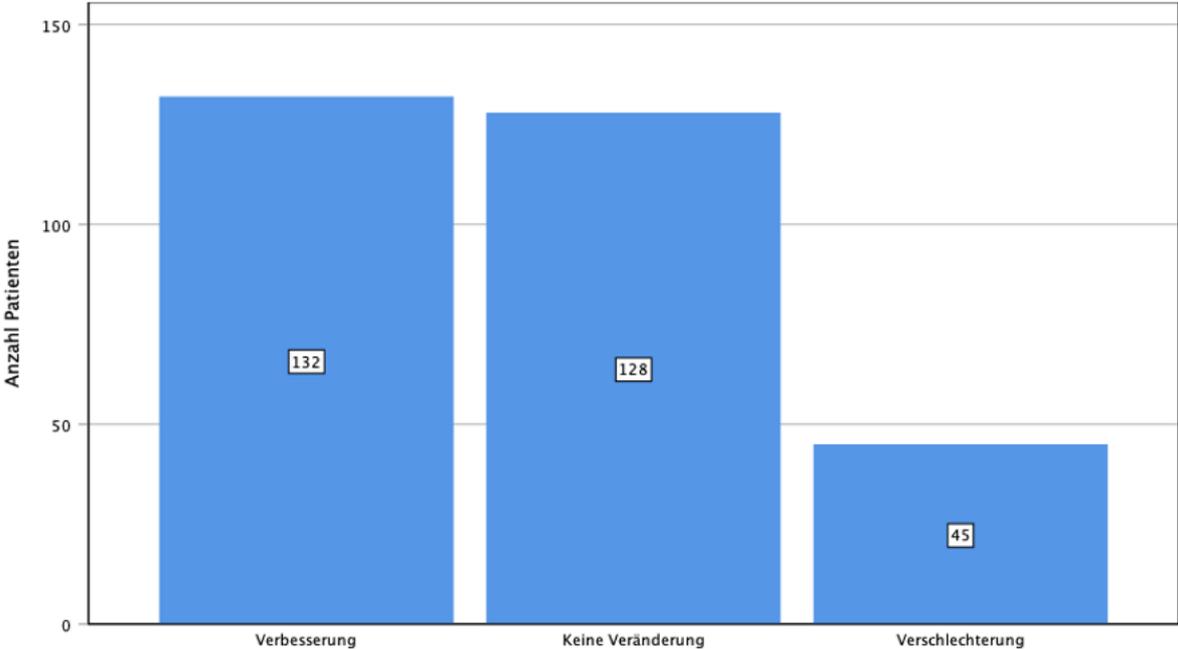


Abbildung 11: Postoperative Veränderungen der klinischen Symptome in der Patientengruppe mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)

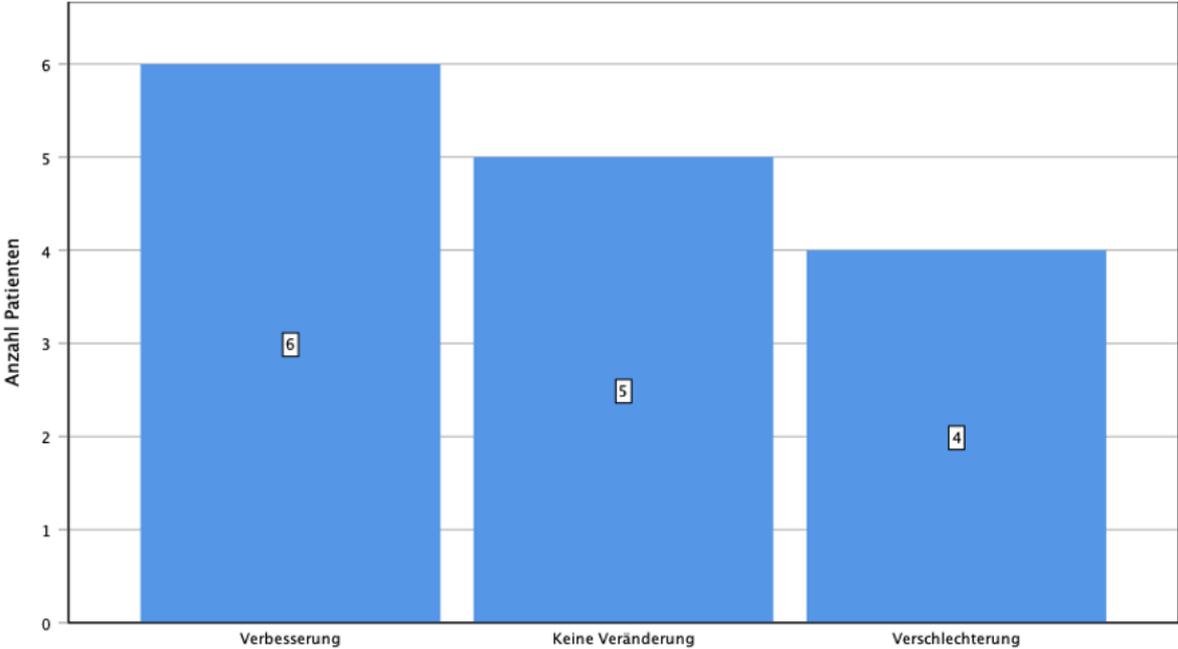


Abbildung 12: Postoperative Veränderungen der klinischen Symptome in der Patientengruppe mit primären Knochentumoren (eigene Darstellung)

3.6.3 Überlebenszeiten der Grundgesamtheit

In der Patientengruppe mit SM verstarben bis Studienende 72 Patienten (23,6 %) und 233 (76,4 %) überlebten. Das kumulative Überleben lag nach 3 Jahren bei 77,7 % und nach 5 Jahren bei 76,4 %. Die entsprechenden Überlebenszeiten sind in der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 13 grafisch dargestellt. Innerhalb des ersten Monats des Beobachtungszeitraums verstarben 11 Patienten, was einem Anteil von 3,6 % entspricht. Von diesen 11 Personen verstarben 7 noch vor Entlassung, also während des Krankenhausaufenthalts. Der Grund hierfür waren in 5 Fällen aufgetretene respiratorische Insuffizienzen. Zudem bestand eine kardiopulmonale Dekompensation und ein Patient verstarb im palliativen Setting.

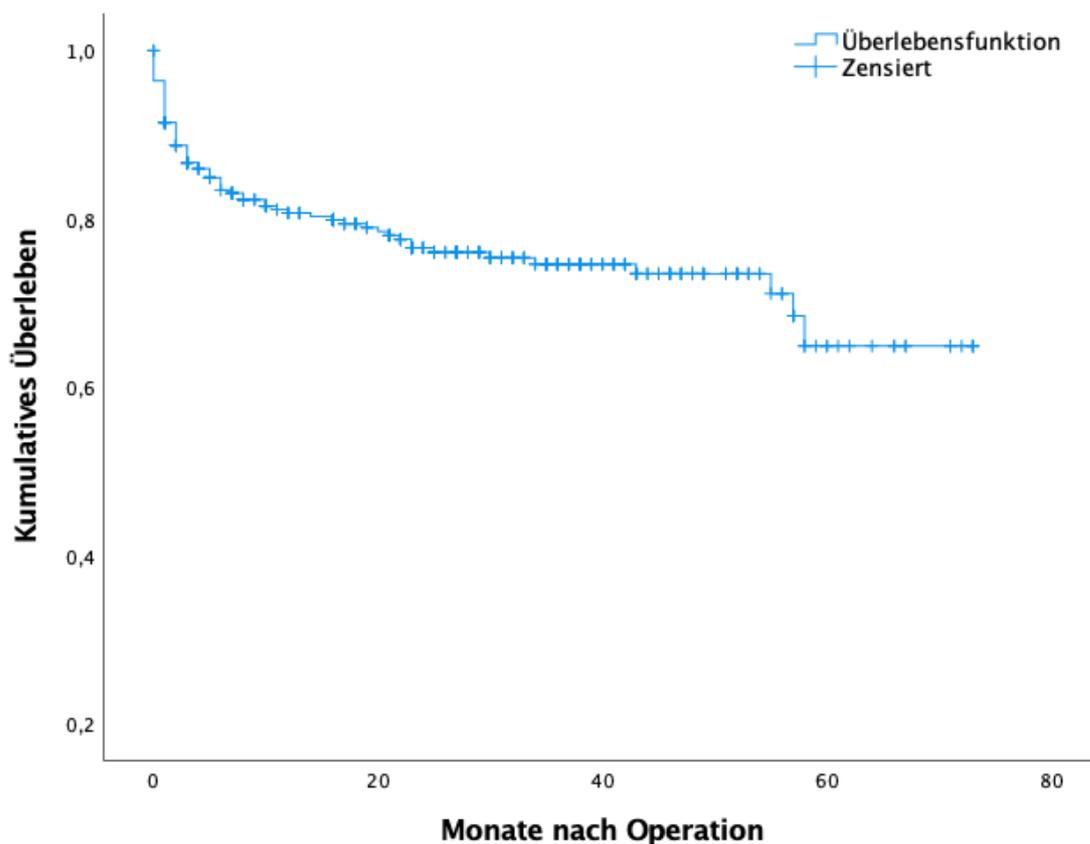


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve: Überleben der Patienten mit spinalen Metastasen (eigene Darstellung)

Von den 15 Patienten mit primären Tumoren der Wirbelsäule verstarb im gesamten Follow-up-Zeitraum eine Person.

3.6.4 Vergleich der Überlebenszeiten je nach postoperativer Strahlentherapie

Das kumulative Überleben wurde zusätzlich für die Subgruppe von Patienten mit SM analysiert, die eine postoperative RTX erhielten (Abbildung 14). Es zeigte sich, dass die Durchführung einer postoperativen RTX keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens bewirkte (Log-rank-Test $p = 0,382$).

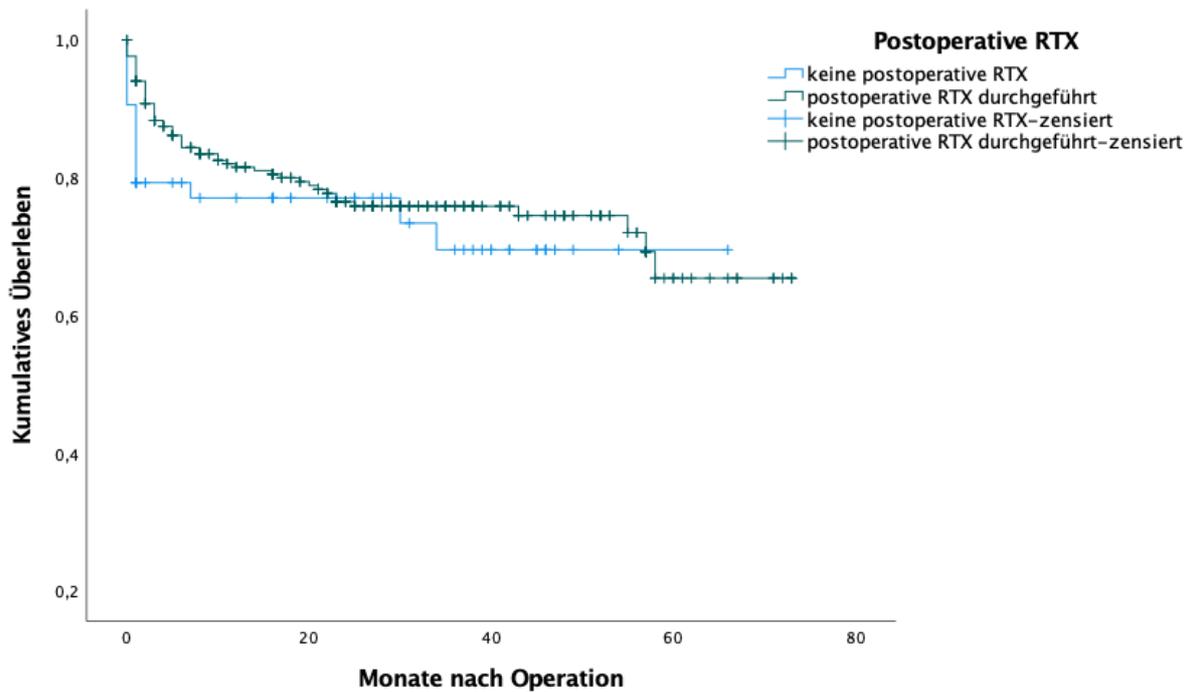


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven: Überleben der Patienten mit spinalen Metastasen je nach Durchführung postoperativer Strahlentherapie (RTX) (eigene Darstellung)

4. Diskussion

In den letzten Jahren zeichnete sich in der aktuellen Forschungslage der Trend ab, dass CFR-PEEK-Schrauben-Stab-Systeme eine valide Behandlungsoption für Patienten mit SM und Primärtumoren der Wirbelsäule darstellen (Neal et al., 2021; Takayanagi et al., 2021). Da zu diesem Thema bislang keine Studien mit größeren, zusammenhängenden Patientenkohorten existieren, wurden in die vorliegende Arbeit 320 konsekutive Patienten eingeschlossen, die aufgrund von SM oder wegen eines Primärtumors der Wirbelsäule mit CFR-PEEK-Schrauben-Stab-Systemen operativ versorgt wurden. Hierfür wurden als erste Studie dieser Größe Patientenakten der Neurochirurgischen Klinik von 2015 bis 2021 retrospektiv analysiert, kategorisiert und systematisch ausgewertet.

4.1 Diskussion von Patientenfaktoren und Operationen

4.1.1 Demografische Daten

Das mittlere Durchschnittsalter am Tag der ersten Operation lag bei den insgesamt 320 Patienten unserer Studie bei 60 (21 bis 93) Jahren und es wurden 127 weibliche (39,6 %) sowie 193 männliche (60,3 %) Personen operiert. In vergleichbaren Arbeiten liegt das mittlere Durchschnittsalter zwischen 55,9 (16 bis 77) und 57,4 (16 bis 78) Jahren (Boriani et al., 2018; Neal et al., 2021). Mögliche Faktoren für das in unserem Kollektiv leicht erhöhte Durchschnittsalter sind der demografische Wandel und die kontinuierlichen Fortschritte in der Krebstherapie, die zu stetig steigenden Lebenserwartungen von Tumorpatienten und zu ebenso zunehmenden Inzidenzen von SM in höherem Alter führen (Bertz et al., 2010; Manabe et al., 2004). Ausschlaggebend für die große Spannweite des Patientenalters könnte die Zusammensetzung der Studienpopulationen aus Patienten mit SM und solchen mit primären Knochentumoren sein, die stark unterschiedliche Alterspeaks aufweisen (Bartels et al., 2008; Sundaresan et al., 2009).

Die Geschlechterverteilung variiert je nach verglichener Studie zwischen 50 % Frauen- und Männeranteil bis zu 36 % Frauen- und 64 % Männeranteil. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie von 40 % Frauen und 60 % Männern liegen somit im erwarteten Bereich. Im Einklang mit unseren Ergebnissen fällt auch in den Vergleichsarbeiten auf, dass Männer häufiger von Tumorerkrankungen der Wirbelsäule betroffen sind (Boriani et al., 2018; Neal et al., 2021; Tedesco et al., 2017). Die auftretenden Schwankungen können dadurch bedingt sein, dass Männer generell häufiger an Krebserkrankungen leiden als Frauen (Edgren et al., 2012). Zudem herrscht ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Gesundheitsbewusstsein zwischen Frauen und Männern. Da Frauen Vorsorgeuntersuchungen häufiger wahrnehmen, können

Primärtumoren früher erkannt sowie behandelt werden und der Krankheitsfortschritt durch Metastasierung kann verhindert oder aufgehalten werden (Kolip et al., 2019; Wollesen et al., 2019).

4.1.2 Primärtumoren

Bei der Patientengruppe mit SM lagen als Primärtumoren in der vorliegenden Arbeit Karzinome der Prostata (18,4 %), Brust (17,3 %), Lunge (NSCLC) (14,1 %) und Niere (11,2 %) sowie CUP (4,9 %) vor. Insgesamt decken sich unsere Daten mit denen in der Literatur über Krebszahlen in Deutschland, wonach Karzinome der Prostata, Brust und Lunge zu den häufigsten Tumoren bei Krebsneuerkrankungen zählen (Erdmann et al., 2021). Während Cofano et al. (2020) in Vergleichsstudien berichten, dass Karzinome der Lunge mit 33,3 % und Myelome mit 16,7 % häufiger als Mamma- und Prostatakarzinome (je 11,1 %) auftraten, beschreiben Neal et al. (2021) in ihrer Studie das gehäufte Auftreten von Mamma- (34,8 %) und Lungenkarzinomen (13 %), gefolgt von Karzinomen der Prostata sowie der Bauchspeicheldrüse und Myelomen (je 8,7 %). Die Gruppe der sonstigen Tumoren, in der selten auftretende Entitäten und teilweise auch CUP zusammengefasst sind, erreichte in den genannten Arbeiten einen Anteil von 27,8 % und 26 %, wohingegen der Anteil in unserer Studie bei 34,1 % lag. Diese Schwankungen entstehen unter anderem durch variierende Definitionen der sonstigen Tumorgruppe, durch den unterschiedlichen Umgang mit den CUP (teilweise kompletter Verzicht auf die Bezeichnung) sowie durch die variablen Zeitpunkte einer CUP-Diagnose und die hierfür benötigte Erfahrung der behandelnden Ärzte (Bochtler & Krämer, 2019). Insgesamt legt der Vergleich der Arbeiten große Schwankungen bei der Verteilung der Primärtumoren offen. Gründe hierfür sind die fortschreitende Spezialisierung von behandelnden Kliniken auf bestimmte Fachbereiche oder regionale Unterschiede bei den Inzidenzen von Tumoren, z. B. durch genetische Veranlagungen. Darüber hinaus führen die sich von Land zu Land unterscheidenden Standards der Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten zu abweichenden Zahlen hinsichtlich Primärtumoren (Allemani et al., 2015).

In der Patientengruppe mit primären knöchernen Tumoren der Wirbelsäule traten in unserer Studie Chordome (33,3 %), aneurysmatische Knochenzysten (26,8 %), fibröse Dysplasien (20 %), Angiosarkome, kavernöse Hämangiome und Osteosarkome (je 6,6 %) auf. In vergleichbaren Studien wird ebenfalls ein gehäuftes Auftreten von Chordomen (40 %) und Osteosarkomen (9 bis 10 %) beschrieben, während in diesen Arbeiten weitaus weniger aneurysmatische Knochenzysten und fibröse Dysplasien diagnostiziert wurden (Boriani et al., 2018; Tedesco et al., 2017). Diese Unterschiede in der Verteilung der insgesamt selten auftretenden primären Knochentumoren der Wirbelsäule können aus den bereits genannten

Gründen, wie fortschreitende Spezialisierung, regionale Unterschiede oder abweichende medizinische Standards, bestehen sowie durch die kleinen Studienpopulationen in den Arbeiten zu primären Knochentumoren hervorgerufen werden. Zukünftige Studien mit einer größeren Anzahl an eingeschlossenen Patienten dieser Kohorte wären wünschenswert, um allgemeine Schlüsse ziehen zu können.

4.1.3 Operationen

4.1.3.1 Operationstechniken

In unserer Studie erfolgte in 23,9 % der Operationen bei Patienten mit SM (n = 305) eine Stabilisierung ohne Dekompression, wohingegen in 76,1 % der Fälle eine Stabilisierung mit zusätzlicher Dekompression durchgeführt wurde. Insgesamt 36 % der Patienten erhielten neben der Stabilisierung einen WKE. In der vergleichbaren Untersuchung von Neal et al. (2021) erhielten 17,9 % der Patienten Stabilisierungen ohne Dekompression und 82,1 % Stabilisierungen mit zusätzlicher Dekompression, während bei Cofano et al. (2020) bei 22,2 % Stabilisierungen ohne Dekompression und bei 77,8 % Eingriffe mit zusätzlicher Dekompression durchgeführt wurden. Einen WKE erhielten in den Vergleichsarbeiten 17,9 % und 25 % der Patienten.

Die Personen mit primären Knochentumoren der Wirbelsäule (n = 15) wurden in der vorliegenden Arbeit alle in offen-chirurgischer Technik durch eine stabilisierende Operation mit zusätzlicher Dekompression versorgt und 73,3 % erhielten einen zusätzlichen WKE. Es wurden in 6,7 % der Fälle palliative Dekompressionen, bei 20 % Piecemeal-Resektionen und bei 73,3 % En-bloc-Tumorresektionen durchgeführt. Tedesco et al. (2017) versorgten in einer vergleichbaren Studie 13,6 % der Patienten mit palliativen Dekompressionen, 68,2 % durch Piecemeal-Resektionen oder Curettagen sowie 18,2 % durch En-bloc-Resektionen. Zudem erfolgte in 54,5 % der Fälle ein zusätzlicher WKE.

Die aufgezeigten Abweichungen der durchgeführten Operationen zwischen den verschiedenen Studien zur Versorgung von SM sowie der primären Tumoren der Wirbelsäule können durch zahlreiche Faktoren beeinflusst werden. Ursächlich hierfür sind beispielsweise Unterschiede in den Studiendesigns, den Einschlusskriterien oder den betrachteten Patientenkollektiven. Weitere Aspekte sind die variierenden Verteilungen der Primärtumoren und nicht einheitliche Therapiealgorithmen, die je nach Versorgungszentrum abweichend festgelegt sind. Ferner ist die Versorgung mit CFR-PEEK-Schrauben-Stab-Systemen eine neuartige Technik, sodass Operationsindikationen, aufgrund von variablen patientenabhängigen Faktoren (Allgemeinzustand, Tumorlokalisation, Stabilität der

Wirbelsäule) und noch fehlender Erfahrung der Operateure, nicht immer einheitlich gestellt werden können (Boriani et al., 2018; Tedesco et al., 2017).

4.1.3.2 Instrumentierte Abschnitte der Wirbelsäule

Die Verteilung der instrumentierten Höhen in unserer Arbeit und in vergleichbaren Studien ist in Tabelle 16 aufgeführt.

Quelle	n	HWS	BWS	BWS/LWS	LWS	LWS/Os sacrum
Neal et al. (2021)	28	7,1 %	67,9 %	14,3 %	-	10,7 %
Cofano et al. (2020)	36	2,9 %	83,3 %	-	13,8 %	-
Diese Arbeit	320	2,2 %	48,1 %	17,8 %	22,8 %	7,2 %

Tabelle 16: Instrumentierte Höhen der Wirbelsäule in verschiedenen Studien (n = Anzahl der Studienteilnehmer, HWS = Halswirbelsäule, BWS = Brustwirbelsäule, LWS = Lendenwirbelsäule) (eigene Darstellung)

Es fällt auf, dass die BWS in allen aufgeführten Studien am häufigsten instrumentiert wurde (48,1 bis 83,3 %), gefolgt von der LWS (13,8 bis 22,8 %) und thorakolumbalem Übergang (14,3 bis 17,8 %). In den Vergleichsarbeiten wurden multiple instrumentierte Höhen den jeweiligen Segmenten der Wirbelsäule zugeordnet, während in dieser Arbeit die 1,9 % der Fälle, bei denen mehrere Wirbelsäulensegmente instrumentiert wurden, als eigene Kategorie definiert und nicht in Tabelle 16 aufgenommen wurden. Die instrumentierten Höhen unserer Arbeit spiegeln insgesamt die Ergebnisse der verglichenen Studien wider, wenngleich der Anteil der Eingriffe an der BWS im Vergleich etwas niedriger und der Anteil der Operationen im lumbalen Wirbelbereich etwas höher lag. Die unterschiedliche Kategorisierung der instrumentierten Höhen führte zu Abweichungen der Ergebnisse.

4.1.3.3 Intraoperativer Blutverlust

Der durchschnittliche Blutverlust während der Operation lag bei 1099 ml, wobei die Daten des Operationsprotokolls bei 9 von den 320 erfassten Eingriffen fehlten. Es erhielten 41,2 % der Patienten eine Bluttransfusion. Cofano et al. (2020) berichten in ihrer Arbeit mit durchschnittlich 586 ml deutlich geringere Werte.

Von den 305 erfolgten Stabilisierungsoperationen in der Patientengruppe mit SM wurden 79 % in offen-chirurgischer Technik und 20,9 % minimalinvasiv durchgeführt. Es zeigte sich, dass bei offenen Operationen ein signifikant höherer intraoperativer Blutverlust ($p = < 0,001$) bestand als bei minimalinvasiven Verfahren. Die Mittelwerte betragen bei offenen Operationen

1263 ml und bei minimalinvasiven Eingriffen 388 ml. Unsere Ergebnisse unterstreichen die der aktuellen Literatur, in der die Sicherheit und Effektivität von minimalinvasiven Ansätzen in der Wirbelsäulenchirurgie hervorgehoben wird und diese Operationstechnik für geeignete Patienten als ideale Art der Behandlung angesehen wird (Guarnieri et al., 2015; Stephenson et al., 2016).

4.2 Diskussion von Outcome und Komplikationen

4.2.1 Prä- und postoperative Symptomatik

Am häufigsten traten präoperativ Schmerzen ohne weitere Symptome (51,6 %) oder in Kombination mit weiteren neurologischen Defiziten (29 %), wie Parästhesien, Paresen oder Blasen- und Mastdarmdysfunktion, auf. In 13,1 % der Fälle kamen neurologische Ausfälle ohne Schmerzen vor und bei 6,3 % wurden bei asymptomatischen Patienten Zufallsbefunde diagnostiziert, z. B. durch anderweitig indizierte Bildgebung. Die Häufigkeiten der aufgetretenen Symptome variierten zwischen der Patientengruppe mit SM und der mit primären Knochentumoren nur gering. In der Literatur werden ähnliche Verteilungen der Symptome beschrieben, wobei Schmerzen und neurologische Ausfälle in verschiedenen Kombinationen als häufigste diagnostizierte Defizite auftreten (Moussazadeh et al., 2015; Neal et al., 2021). In den meisten vergleichbaren Studien wurden, wie in der vorliegenden Arbeit, nur Patienten eingeschlossen, die zu einem späteren Zeitpunkt operiert wurden, und zudem wurde nicht zwischen Ursprung und Qualität der Schmerzen unterschieden. Eine Studie von Helweg-Larsen und Sørensen (1994), in der die Symptomatik von Patienten mit spinalen Tumoren ohne den Aspekt einer späteren Operation ausgewertet wurde, zeigte, dass auch in diesem Setting Schmerzen, gefolgt von den genannten typischen neurologischen Ausfallerscheinungen, die bedeutsamsten und häufigsten Defizite darstellten.

Der Großteil der Patienten in der vorliegenden Arbeit zeigte postoperativ gleichbleibende oder verbesserte Symptome. Insgesamt trat bei 41,6 % der Personen keine Veränderung der Symptome ein, bei 43,1 % ergab sich eine Verbesserung und bei 15,3 % verschlechterten sich die Beschwerden. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen durch eine Einordnung in die Kategorien *Verbesserung*, *keine Veränderung* und *Verschlechterung* lediglich einen groben Überblick über die Tendenzen der prä- und postoperativen Symptomatik aufzeigen. In einer Vergleichsstudie von Cofano et al. (2020) wiesen Patienten in 66 % der Fälle keine Veränderung, in 30 % eine Verbesserung und in 3 % eine Verschlechterung der klinischen Symptome nach einer Instrumentierung mit CFR-PEEK-Schrauben-Stab-Systemen auf. Die auffallenden Abweichungen zu den Werten unserer Studie sind unter anderem durch die verschiedenen verfügbaren Klassifikationen, Quantifizierungen und Erhebungsarten der

vorliegenden Symptomatik zu erklären. Zahlreiche Autoren verwenden – anders als im Rahmen der vorliegenden Arbeit – beispielsweise primär die visuelle Analogskala und die American-Spinal-Injury-Association-Klassifikation als Tools zur Messung der prä- und postoperativen Symptomverbesserungen (Boriani et al., 2018; Moussazadeh et al., 2015; Pereira et al., 2016). Dennoch lässt sich feststellen, dass in der Literatur ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie überwiegen: Der Großteil der Patienten erfährt durch die Operation eine Verbesserung der Symptome oder kann zumindest den präoperativen funktionellen Status beibehalten (Boriani et al., 2018; Tedesco et al., 2017).

4.2.2 Karnofsky-Performance-Status

Der KPS quantifiziert den funktionellen Status der Betroffenen und wurde in der vorliegenden Arbeit als Standardscore in der Bewertung von Patienten eingesetzt. Der präoperative Mittelwert des KPS lag in der Gruppe mit SM bei 70 ($SD = 20$) und in der Gruppe mit primären Knochentumoren bei 80 ($SD = 20$). Insgesamt zeigten 57,5 % der Patienten postoperativ gleichbleibende KPS-Werte, 28,7 % einen Anstieg und 13,8 % einen Rückgang. In der Gruppe mit SM ($n = 305$) konnte nachgewiesen werden, dass die Operation trotz gleichbleibender Mittelwerte (Abbildung 10) zu einem signifikanten Unterschied des prä- und postoperativen KPS führte ($p = 0,009$). Verlaan et al. (2016) berichten beispielsweise in ihrer Studie einen mittleren präoperativen KPS von 60 ($SD = 20$). Zudem wird in der Arbeit der wesentliche Einfluss des präoperativen KPS auf postoperatives Überleben betont, da fortschreitende Tumorerkrankungen generell mit einer zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustands und somit verringerten Überlebenszeiten einhergehen. Die leicht variierenden Ergebnisse zwischen den Arbeiten sind in Teilen durch nicht einheitliche Definitionen der einzelnen Stufen des KPS zu erklären. Zudem kommt es zu subjektiven Abweichungen einzelner Bewertungen, die durch Patienten und untersuchenden Arzt hervorgerufen werden können (Schag et al., 1984). Es wurden bis dato keine Studien zum Vergleich gefunden, in denen KPS-Werte vor und nach Instrumentierungen der Wirbelsäule mit CFR-PEEK-Schrauben berichtet werden. Eine Ursache hierfür ist die bereits erwähnte nicht einheitliche Anwendung von Scores und Klassifikationen, die je nach behandelndem Versorgungszentrum abweichenden Standards unterliegen. Daher wurden Studien wie die von Spratt et al. (2017) durchgeführt, die ein einheitliches System zur Klassifizierung und zum Therapiealgorithmus bei Patienten mit spinalen Tumoren erarbeiteten und dabei unter anderem den KPS als zentrales Tool für die zukünftige Evaluation dieser Patienten vorschlugen.

4.2.3 Perioperative Komplikationen

Zu den häufigsten intraoperativen Komplikationen zählen in unserer Studie Schraubenkorrekturen, Duraläsionen oder Zementausfluss, die in insgesamt 18,1 % der Fälle auftraten. Intraoperatives Hardwareversagen wie der Abbruch der CFR-PEEK-Schrauben kam mit 3,4 % nur selten vor. In Vergleichsarbeiten werden deutlich geringere intraoperative Komplikationsraten mit 2,7 bis 5,9 % beschrieben, wobei hervorzuheben ist, dass Hardwareversagen wie Schraubenabbrüche ähnlich selten (2,9 %) berichtet werden (Boriani et al., 2018; Cofano et al., 2020).

In der vorliegenden Arbeit traten in 17,2 % der Operationen postoperative Komplikationen wie Schraubenlockerungen, Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen, Epiduralhämatome, Liquorlecks oder Hardwareversagen (Schrauben- oder Stababbrüche) auf. Dieselben Komplikationen finden sich in vergleichbaren Studien wieder, wenngleich auch hier die beschriebenen Häufigkeiten mit 5,4 bis 7,1 % deutlich geringer sind (Cofano et al., 2020; Neal et al., 2021).

Mögliche Gründe für die niedrigeren Zahlen in den Vergleichsarbeiten sind das selektive Berichten von Komplikationsraten sowie deren unterschiedliche Gruppierung in den verschiedenen Studien. Da die Auswertungen dieser Arbeiten aufgrund des verwendeten neuartigen CFR-PEEK-Materials auf hardwareassoziierte Komplikationen fokussiert sind, können besonders nicht schwerwiegende Komplikationen (z. B. Wundheilungsstörungen) in den berichteten Zahlen unterrepräsentiert sein. Wenn zudem das Design retrospektiver Studien nicht präzise auf die Erhebung auftretender perioperativer Komplikationen ausgelegt ist, kann dies zu signifikant niedrigeren berichteten Komplikationsraten führen (Nasser et al., 2010). Daher wurden Komplikationen in dieser Arbeit nicht nur als dichotome Variablen erhoben, sondern auch nach Art und Häufigkeit der jeweiligen Komplikation gruppiert und ausgewertet. Darüber hinaus verzerren die unterschiedlichen Follow-up-Zeiträume der verschiedenen Arbeiten die Ergebnisse, da längere Follow-ups mit höheren Komplikationsraten korrelieren.

Die Gesamtkomplikationsrate von 33,4 % scheint in der vorliegenden Arbeit vergleichsweise hoch. Wenn man aber weitere Arbeiten über perioperative Komplikationen bei Patienten mit spinalen Tumoren als Vergleich heranzieht, in denen nicht nur Operationen mit CFR-PEEK-Implantaten analysiert werden, fällt auf, dass in diesen stark schwankende Gesamtkomplikationsraten von 20 bis 48 % berichtet werden (Falicov et al., 2006; Hirabayashi et al., 2003; Jansson & Bauer, 2006; Patil et al., 2007; Sundaresan et al., 1996). Somit liegen die Komplikationsraten unserer Studie im zu erwartenden und akzeptablen Bereich.

Direkt hardwareassoziierte Komplikationen traten in unserer Studie selten auf. Dazu zählen zum einen Schraubenabbrüche, deren Fallzahlen mit denen der Studie von Boriani et al.

(2018) übereinstimmen, und zum anderen Schraubenlockerungen, die im Vergleich seltener als bei Instrumentierungen aus Titanlegierung vorkamen (Butt et al., 2007; Nasser et al., 2010). Die Schlussfolgerung, dass CFR-PEEK-Instrumentierungen den entstehenden Torsions- und Scherkräften sowie axialen Belastungen mindestens gleichwertig wie Instrumentierungen aus Titanlegierung standhalten können, steht im Einklang mit den Resultaten aus vorangegangenen Studien zu den biomechanischen Eigenschaften der Materialien (Takayanagi et al., 2021; Uri et al., 2020).

Die komplikationsbedingten Revisionsraten wurden in der Patientengruppe mit SM nach den jeweiligen angewandten Operationstechniken (offene Stabilisierungen mit oder ohne Dekompression und minimalinvasive Techniken mit oder ohne Dekompression) aufgeschlüsselt und analysiert. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem angewandten Operationsverfahren und den Revisionsraten festgestellt werden ($p = 0,368$). Dieses Ergebnis kann als Impuls genommen werden, um in Zukunft noch mehr minimalinvasive Operationen bei geeigneten Patienten durchzuführen, da diese bei nicht signifikant höheren Komplikationsraten im Vergleich zu offenen Eingriffen einen mindestens gleichwertigen Outcome aufzeigen und dabei eine frühere postoperative Mobilisierung und Rehabilitation zulassen (Ishida et al., 2020; Stephenson et al., 2016).

Da durch die operativen Eingriffe häufig eine Besserung des funktionellen Status der schwer erkrankten Patienten erreicht werden kann, stellt das Auftreten von Komplikationen in der berichteten Häufigkeit ein vertretbares Operationsrisiko dar. Hier muss ergänzt werden, dass Nutzen und Risiken einer chirurgischen Versorgung in jedem Einzelfall gegeneinander abgewogen werden müssen.

4.2.4 Strahlentherapie und Tumorrezidive

In der vorliegenden Arbeit erhielten 80,6 % der Patienten eine postoperative RTX. Neal et al. (2021) berichten in ihrer Studie eine ähnlich hohe postoperative Bestrahlungsrate von 71,4 %, während andere Autoren in Vergleichsarbeiten nur die präoperative RTX ausgewertet haben oder Häufigkeiten der postoperativen RTX zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht vorhanden waren (Boriani et al., 2018; Cofano et al., 2020). Das Ziel der postoperativen RTX ist die Reduktion der Inzidenz von lokalen Tumorrezidiven und das Bestrahlen von verbleibenden Tumorresten nach der Operation (Delank et al., 2011).

In unserer Studie traten bei 3,8 % der Patienten lokale Tumorrezidive auf, die mit Revisionsoperationen versorgt wurden, wohingegen die lokalen Rezidivraten in vergleichbaren Arbeiten mit 5,6 bis 17,7 % deutlich höher liegen (Boriani et al., 2018; Cofano et al., 2020; Neal et al., 2021). Die niedrigen Rezidivraten unterstreichen die Ergebnisse

vorangegangener Arbeiten, dass die zumeist angewandte Kombination aus Operation und anschließender RTX eine effektive Behandlung von Patienten mit spinalen Tumoren darstellt (Le et al., 2018; Meyer et al., 2010; Rothrock et al., 2020). Laufer und Bilsky (2019) betonen darüber hinaus in ihrer Studie, dass aufgrund von technischen Fortschritten, größerer Genauigkeit und besserem Verständnis von molekularen Mechanismen die Bedeutung von strahlentherapeutischen Behandlungen in Zukunft noch weiter ansteigen wird. Die in unserer Studie analysierten CFR-PEEK-Schrauben-Stab-Systeme können diese Trends durch ihre Strahlendurchlässigkeit weiter vorantreiben, da sie ein früheres Erkennen von Tumorrezidiven zulassen, die genaue Planung der RTX erleichtern und eine gleichmäßige Dosisverteilung der Strahlung im Zielgewebe erlauben (Jackson et al., 2017; Milavec et al., 2019; Nevelsky et al., 2017).

In der vorliegenden Arbeit erreichte der untersuchte Zusammenhang zwischen der Anwendung einer postoperativen RTX und den im weiteren Verlauf durchgeführten Revisionsoperationen (komplikations- und rezidivbedingte Eingriffe) in der Patientengruppe mit SM keine statistische Signifikanz ($p = 0,397$). Dieses Ergebnis bestätigt die in der Literatur vorherrschende Meinung, dass der geeignetere Zeitpunkt für eine RTX nach der erfolgten Operation ist, da präoperative RTX mit höheren Komplikationsraten und damit einhergehenden Revisionen assoziiert wird (Aebi, 2003; Delank et al., 2011; Ghogawala et al., 2001).

4.2.5 Follow-up und Gesamtüberleben

In der vorliegenden Arbeit erhielten 37,8 % der Patienten Follow-up-Untersuchungen in unserer Klinik. Dabei lag der mittlere Follow-up-Zeitraum bei 8,4 Monaten (7 Tage bis 62 Monate), während in Vergleichsarbeiten mittlere Follow-up-Perioden von 6,5 Monaten (1 bis 22 Monate) und 13 Monaten (6 bis 36 Monate) angegeben werden (Boriani et al., 2018; Neal et al., 2021).

In unserer Studie verstarben im gesamten Beobachtungszeitraum 22,8 % der Patienten. Cofano et al. (2020) berichten eine Sterberate von 11,1 % und in der Arbeit von Neal et al. (2021) verstarben 39,2 % der Erkrankten bis Studienende. Das kumulative Überleben nach drei und fünf Jahren wurde in diesen Arbeiten nicht ausgewertet. Es zeigt sich, dass der Follow-up-Zeitraum und die Ergebnisse des Gesamtüberlebens unserer Arbeit in dem Bereich zwischen den verglichenen Studien liegen und somit mit den bisherigen Resultaten zu postoperativen Überlebenszeiten im Einklang sind. Abweichungen der Überlebenszeiten zwischen den Studien können durch unterschiedlich definierte Ausschlusskriterien hervorgerufen werden. Während es in unserer Studie keine spezifischen Ausschlusskriterien gab, bezogen Neal et al. (2021) Patienten, die individuell angepasste CFR-PEEK-

Instrumentierungen benötigten, nicht ein, wodurch es in deren Studie zu längeren Überlebenszeiten gekommen sein kann. Darüber hinaus führen die bereits erwähnten nicht einheitlichen Indikationsstellungen zur Operation zu Fluktuationen in Outcome und Überleben. Da in der vorliegenden, retrospektiven Arbeit 62,2 % der Patienten kein Follow-up in unserer Klinik erhielten, wurden nur die Personen, die einen entsprechenden Aktenvermerk im Patientendatensystem aufzeigten, als verstorben gewertet. Dadurch entstehen weitere Abweichungen, die die Aussagekraft der berichteten Überlebenszeiten verringern.

4.3 Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss das retrospektive und monozentrische Studiendesign berücksichtigt werden, wodurch nur studienrelevante Informationen, die im krankenhauseigenen Patientendatensystem vorhanden waren, ausgewertet werden konnten. Es war daher nicht immer möglich, alle relevanten Daten zu rekonstruieren, wenn diese beispielsweise im Operationsprotokoll oder in den Entlassungsbriefen fehlten.

Unser – mit ähnlichen Studien verglichen – großes Kollektiv bestand aus einer Vielzahl an Patienten, die an verschiedenen Primärtumoren litten und unterschiedliche (neo-)adjuvante Therapien erhielten, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse zum onkologischen Outcome und zu Überlebenszeiten limitiert ist. Zudem lassen unsere Ergebnisse keine Rückschlüsse auf das Gesamtkollektiv von Patienten mit spinalen Tumoren zu, da nur Personen eingeschlossen wurden, die aufgrund spinaler Tumoren im Krankheitsverlauf operiert wurden.

Ein weiterer Aspekt ist das Fehlen eines standardisierten Follow-ups, das zudem in manchen Fällen aufgrund des festgelegten Beobachtungszeitraums und der Schwere der Krankheit verkürzt war. Unsere Patientenpopulation war vergleichsweise groß, verzeichnete dabei allerdings ein hohes Loss-to-Follow-up (62,2 %), da häufig nur die Operation und die perioperative Behandlung in unserer neurochirurgischen Klinik erfolgten und die Patienten zur onkologischen Weiterbehandlung an andere Zentren überwechselten. Dadurch können Daten fehlen, die nicht an unsere Klinik rückgemeldet wurden, und die realen Zahlen können von den berichteten Rezidiv- und Sterberaten abweichen.

Die Vorteile von CFR-PEEK-Instrumentierungen, wie die Reduktion von Artefakten in der postoperativen Bildgebung, waren teilweise eingeschränkt oder konnten nicht voll ausgenutzt werden, da zur ventralen Rekonstruktion vereinzelt Cages aus Titanlegierung implantiert wurden oder in anderen Fällen Titanstäbe zur dorsalen Stabilisierung zum Einsatz kamen.

Diskussion

Eine weitere Limitation unserer Studie ist das Fehlen einer randomisierten Kontrollgruppe, in der Patienten mit spinalen Tumoren durch Instrumentierungen aus Titanlegierung versorgt wurden. Es konnte daher in unserer Studie noch kein direkter Vergleich zwischen den beiden implantierten Materialien gezogen werden. Die gewonnenen Erkenntnisse ließen sich zu dieser Fragestellung durch weiterführende Studien ergänzen. Hierbei ist allerdings zu erwähnen, dass der Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien durch die je nach Zentrum variierenden Behandlungsalgorithmen erschwert ist.

5. Zusammenfassung

Seit circa 25 Jahren werden CFR-PEEK-Cages bereits erfolgreich zur intervertebralen Fusion eingesetzt (Brantigan & Steffee, 1993; Heary et al., 2011). Infolgedessen entstand in den letzten Jahren die Idee, CFR-PEEK-Schrauben-Stab-Systeme für spinale Instrumentierungen zu entwickeln, da das Material im Vergleich zu bisher verwendeten Implantaten aus Titanlegierungen weniger Artefakte in der Bildgebung verursacht und in der Strahlentherapie eine gleichmäßigere Dosisverteilung ermöglicht (Fleege et al., 2020; Tedesco et al., 2017). Mit steigenden Inzidenzen von knöchernen spinalen Neoplasien gewinnt zugleich die operative Versorgung betroffener Patienten an Bedeutung (Sciubba et al., 2010). In bislang durchgeführte Studien zu dem Forschungsschwerpunkt CFR-PEEK-Schrauben-Stab-Systeme wurden überwiegend kleinere Patientengruppen eingeschlossen. Der besondere Wert des Patientenkollektivs unserer Studie liegt darin, dass dieses das größte zusammenhängende Kollektiv an Betroffenen darstellt, das bis dato zu diesem Thema analysiert wurde. Die Ziele der vorliegenden Arbeit sind die Beschreibung und Auswertung der Primärtumoren, Operationstechniken, Komplikations- und Revisionsraten sowie die Analyse des klinischen Outcomes nach Wirbelsäuleninstrumentierungen mit CFR-PEEK-Implantaten bei Patienten mit spinalen Primärtumoren und Metastasen.

Insgesamt wurden hierfür 320 Patienten der Klinik für Neurochirurgie am Klinikum rechts der Isar anhand der Daten aus Patientenakten retrospektiv analysiert, die aufgrund eines Primärtumors der Wirbelsäule oder wegen SM mit einer dorsalen Stabilisierungsoperation versorgt wurden. Es wurden ausschließlich Personen berücksichtigt, die zwischen August 2015 und Oktober 2021 eine Instrumentierung aus CFR-PEEK erhielten.

Das mittlere Durchschnittsalter der 305 Patienten mit SM betrug 65 Jahre ($SD = 13$) und das der 15 Personen mit primären Knochentumoren der Wirbelsäule lag bei 55 Jahren ($SD = 18$). In der Patientengruppe mit SM traten am häufigsten Prostatakarzinome, Mammakarzinome und NSCLC als Primärtumoren auf, während Chordome, aneurysmatische Knochenzysten und fibröse Dysplasien die häufigsten primären Knochentumoren darstellten. Insgesamt gaben 51,5 % der Patienten präoperativ Schmerzen ohne weitere Symptome an und 10,3 % benannten Schmerzen mit Parästhesien.

Im Durchschnitt wurden 5 Segmente ($SD = 2$) der Wirbelsäule instrumentiert. Bei den 305 Patienten mit SM wurden 79 % der operativen Eingriffe in offen-chirurgischer Technik und 20,9 % durch minimalinvasive Ansätze durchgeführt. In dieser Gruppe erhielten 36 % der Erkrankten einen zusätzlichen WKE. Die Eingriffe bei den 15 Patienten mit primären Knochentumoren der Wirbelsäule wurden alle in offen-chirurgischer Technik durchgeführt und 73,3 % wurden mit einem zusätzlichen WKE versorgt.

Zusammenfassung

Intraoperative Komplikationen traten in 21,5 % aller Operationen auf. Ferner waren bei 17,1 % aller Eingriffe Revisionsoperationen aufgrund von postoperativen Komplikationen nötig. Korrekturen der eingebrachten Schrauben stellten mit 12,1 % die gängigste intraoperative Komplikation dar und neben Wundheilungsstörungen (5,6 %) zählten auch Wundinfektionen (4,6 %) zu den am häufigsten dokumentierten postoperativen Komplikationen. Insofern lässt sich folgern, dass hardwareassoziierte Komplikationen wie Schraubenabbrüche (3,4 %) oder Schraubenlockerungen (2,1 %) vergleichsweise selten auftraten. Es wurde ersichtlich, dass die angewandte Operationstechnik keinen signifikanten Einfluss auf die komplikationsbedingten Revisionsraten hatte. Bei den minimalinvasiven Verfahren ergab sich zudem ein geringerer intraoperativer Blutverlust gegenüber offenen Operationen. Diese Ergebnisse unterstreichen die Sicherheit und Effektivität von minimalinvasiven Eingriffen und es kann davon ausgegangen werden, dass der Anwendungsbereich dieser Operationstechnik in Zukunft ausgeweitet wird.

Durch den Eingriff konnte bei einem Großteil der Patienten postoperativ eine verbesserte (43,1 %) oder zumindest gleichbleibende (41,5 %) klinische Symptomatik erreicht werden. Die genannten Ergebnisse zeigen Parallelen zur Auswertung der KPS-Werte, die sich durch die Operation postoperativ signifikant verbesserten. Das kumulative Überleben der Patienten mit SM betrug 3 Jahre nach der Operation 77,7 % und bis Studienende verstarben insgesamt 23,6 % der Personen dieser Gruppe, wohingegen in der Patientenkohorte mit primären Knochentumoren der Wirbelsäule ein Patient (6,6 %) bis Studienende verstarb.

Angesichts dieser Ergebnisse liegt die Schlussfolgerung nahe, dass CFR-PEEK-Instrumentierungen für die routinemäßige Versorgung von knöchernen Primärtumoren und Metastasen der Wirbelsäule aufgrund ihrer Strahlendurchlässigkeit sowie der niedrigen Komplikations- und Revisionsraten eine valide Alternative gegenüber Instrumentierungen aus Titanlegierung darstellen. Weiterer Forschungsbedarf ergibt sich aus der direkten Gegenüberstellung der beiden Materialien und dem Vergleich der erreichten lokalen Tumorkontrolle, der Rezidivraten und des Langzeitoutcomes. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse dieser Studie die Tendenz, dass zukünftig der Einsatz von CFR-PEEK-Instrumentierungen in der operativen Versorgung von Tumoren der Wirbelsäule noch erweitert werden wird.

Literaturverzeichnis

- Abernethy, A. P., Shelby-James, T., Fazekas, B. S., Woods, D. & Currow, D. C. (2005). The Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS) scale: A revised scale for contemporary palliative care clinical practice [ISRCTN81117481]. *BMC Palliative Care*, 4(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/1472-684X-4-7>
- Aebi, M. (2003). Spinal metastasis in the elderly. *European Spine Journal*, 12(Suppl. 2), S202–S213. <https://doi.org/10.1007/s00586-003-0609-9>
- Allemani, C., Weir, H. K., Carreira, H., Harewood, R., Spika, D., Wang, X.-S., Bannon, F., Ahn, J. V., Johnson, C. J., Bonaventure, A., Marcos-Gragera, R., Stiller, C., Azevedo e Silva, G., Chen, W.-Q., Ogunbiyi, O. J., Rachet, B., Soeberg, M. J., You, H., Matsuda, T., ... Coleman, M. P. (2015). Global surveillance of cancer survival 1995–2009: Analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*, 385(9972), 977–1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
- Anekar, A. A. & Cascella, M. (2022). *WHO Analgesic Ladder*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>
- Bartels, R. M., van der Linden, Y. M. & van der Graaf, W. T. A. (2008). Spinal extradural metastasis: Review of current treatment options. *A Cancer Journal for Clinicians*, 58(4), 245–259. <https://doi.org/10.3322/CA.2007.0016>
- Barzilai, O., Fisher, C. G. & Bilsky, M. H. (2018). State of the art treatment of spinal metastatic disease. *Neurosurgery*, 82(6), 757–769. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx567>
- Barzilai, O., Laufer, I., Robin, A., Xu, R., Yamada, Y. & Bilsky, M. H. (2019). Hybrid therapy for metastatic epidural spinal cord compression: Technique for separation surgery and spine radiosurgery. *Operative Neurosurgery*, 16(3), 310–318. <https://doi.org/10.1093/ons/opy137>
- Bates, T. (1992). A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 23(1), 217–221. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90565-Y](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90565-Y)
- Bertz, J., Dahm, S., Haberland, J., Kraywinkel, K., Kurth, B.-M. & Wolf, U. (2010). *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland*. Robert Koch-Institut. <https://doi.org/10.25646/3151>
- Bilgin, E., Yasasever, V., Soydinc, H. O., Yasasever, C. T., Ozturk, N. & Duranyildiz, D. (2012). Markers of bone metastases in breast and lung cancers. *Asian Pacific Journal*

- of Cancer Prevention*, 13(9), 4331–4334.
- Bilsky, M. H., Laufer, I. & Burch, S. (2009). Shifting paradigms in the treatment of metastatic spine disease. *Spine*, 34(22S), S101.
<https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181bac4b2>
- Bilsky, M. H., Laufer, I., Fourney, D. R., Groff, M., Schmidt, M. H., Varga, P. P., Vrionis, F. D., Yamada, Y., Gerszten, P. C. & Kuklo, T. R. (2010). Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 13(3), 324–328. <https://doi.org/10.3171/2010.3.SPINE09459>
- Bochtler, T. & Krämer, A. (2019). Does cancer of unknown primary (CUP) truly exist as a distinct cancer entity? *Frontiers in Oncology*, 9.
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.00402>
- Boland, P. J., Lane, J. M. & Sundaresan, N. (1982). Metastatic disease of the spine. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 169, 95–102.
- Boriani, S., Tedesco, G., Ming, L., Ghermandi, R., Amichetti, M., Fossati, P., Krengli, M., Mavilla, L. & Gasbarrini, A. (2018). Carbon-fiber-reinforced PEEK fixation system in the treatment of spine tumors: A preliminary report. *European Spine Journal*, 27(4), 874–881. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5258-5>
- Brantigan, J. W. & Steffee, A. D. (1993). A carbon fiber implant to aid interbody lumbar fusion. Two-year clinical results in the first 26 patients. *Spine*, 18(14), 2106–2107.
<https://doi.org/10.1097/00007632-199310001-00030>
- Brown, J. E. & Sim, S. (2010). Evolving role of bone biomarkers in castration-resistant prostate cancer. *Neoplasia*, 12(9), 685–696.
- Buhmann (Kirchhoff), S., Becker, C., Duerr, H. R., Reiser, M. & Baur-Melnyk, A. (2009). Detection of osseous metastases of the spine: Comparison of high-resolution multi-detector-CT with MRI. *European Journal of Radiology*, 69(3), 567–573.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.11.039>
- Butt, M. F., Farooq, M., Mir, B., Dhar, A. S., Hussain, A. & Mumtaz, M. (2007). Management of unstable thoracolumbar spinal injuries by posterior short segment spinal fixation. *International Orthopaedics*, 31(2), 259–264. <https://doi.org/10.1007/s00264-006-0161-4>
- Cameron Hatrick, N., Lucas, J. D., Timothy, A. R. & Smith, M. A. (2000). The surgical treatment of metastatic disease of the spine. *Radiotherapy and Oncology*, 56(3), 335–339. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(00\)00199-7](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(00)00199-7)
- Campa, J. A. & Payne, R. (1992). The management of intractable bone pain: A clinician's

- perspective. *Seminars in Nuclear Medicine*, 22(1), 3–10.
[https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(05\)80151-5](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(05)80151-5)
- Choy, W. J., Phan, K. & Mobbs, R. J. (2019). Editorial on the integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases. *Translational Cancer Research*, 8(Suppl. 2), S152–S155. <https://doi.org/10.21037/tcr.2018.12.22>
- Clines, G. A. & Guise, T. A. (2005). Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocrine-Related Cancer*, 12(3), 549–583. <https://doi.org/10.1677/erc.1.00543>
- Cloyd, J. M., Acosta, F. L., Jr, Polley, M.-Y. & Ames, C. P. (2010). En bloc resection for primary and metastatic tumors of the spine: A systematic review of the literature. *Neurosurgery*, 67(2), 435–445.
<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000371987.85090.FF>
- Cofano, F., Di Perna, G., Monticelli, M., Marengo, N., Ajello, M., Mammi, M., Vercelli, G., Petrone, S., Tartara, F., Zenga, F., Lanotte, M. & Garbossa, D. (2020). Carbon fiber reinforced vs titanium implants for fixation in spinal metastases: A comparative clinical study about safety and effectiveness of the new “carbon-strategy”. *Journal of Clinical Neuroscience*, 75, 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.03.013>
- Coleman, R. E. (1997). Skeletal complications of malignancy. *Cancer*, 80(S8), 1588–1594.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19971015\)80:8+<1588::AID-CNCR9>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19971015)80:8+<1588::AID-CNCR9>3.0.CO;2-G)
- Coleman, R. E. (2001). Metastatic bone disease: Clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treatment Reviews*, 27(3), 165–176.
<https://doi.org/10.1053/ctrv.2000.0210>
- Coleman, R. E. (2006). Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical Cancer Research*, 12(20), 6243s–6249s.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0931>
- Confavreux, C. B., Follet, H., Mitton, D., Pialat, J. B. & Clézardin, P. (2021). Fracture risk evaluation of bone metastases: A burning issue. *Cancers*, 13(22), 5711.
<https://doi.org/10.3390/cancers13225711>
- Cuzzocrea, F., Ivone, A., Jannelli, E., Fioruzzi, A., Ferranti, E., Vanelli, R. & Benazzo, F. (2019). PEEK versus metal cages in posterior lumbar interbody fusion: A clinical and radiological comparative study. *MUSCULOSKELETAL SURGERY*, 103(3), 237–241.
<https://doi.org/10.1007/s12306-018-0580-6>
- Delank, K.-S., Wendtner, C., Eich, H. T. & Eysel, P. (2011). The treatment of spinal

- metastases. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(5), 71–80.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0071>
- Di Perna, G., Cofano, F., Mantovani, C., Badellino, S., Marengo, N., Ajello, M., Comite, L. M., Palmieri, G., Tartara, F., Zenga, F., Ricardi, U. & Garbossa, D. (2020). Separation surgery for metastatic epidural spinal cord compression: A qualitative review. *Journal of Bone Oncology*, 25, 100320. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2020.100320>
- Dunning, E. C., Butler, J. S. & Morris, S. (2012). Complications in the management of metastatic spinal disease. *World Journal of Orthopedics*, 3(8), 114–121.
<https://doi.org/10.5312/wjo.v3.i8.114>
- Edgren, G., Liang, L., Adami, H.-O. & Chang, E. T. (2012). Enigmatic sex disparities in cancer incidence. *European Journal of Epidemiology*, 27(3), 187–196.
<https://doi.org/10.1007/s10654-011-9647-5>
- Ell, P. J. (2006). The contribution of PET/CT to improved patient management. *The British Journal of Radiology*, 79(937), 32–36. <https://doi.org/10.1259/bjr/18454286>
- Erdmann, F., Spix, C., Katalinic, A., Christ, M., Folkerts, J., Hansmann, J., Kranzhöfer, K., Kunz, B., Manegold, K. & Penzkofer, A. (2021). *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. Robert-Koch-Institut.
- Ernstberger, T., Buchhorn, G. & Heidrich, G. (2009). Artifacts in spine magnetic resonance imaging due to different intervertebral test spacers: An in vitro evaluation of magnesium versus titanium and carbon-fiber-reinforced polymers as biomaterials. *Neuroradiology*, 51(8), 525–529. <https://doi.org/10.1007/s00234-009-0537-4>
- Falicov, A., Fisher, C. G., Sparkes, J., Boyd, M. C., Wing, P. C. & Dvorak, M. F. (2006). Impact of surgical intervention on quality of life in patients with spinal metastases. *Spine*, 31(24), 2849–2856. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000245838.37817.40>
- Ferreira, A., Alho, I., Casimiro, S. & Costa, L. (2015). Bone remodeling markers and bone metastases: From cancer research to clinical implications. *BoneKEy Reports*, 4, 668.
<https://doi.org/10.1038/bonekey.2015.35>
- Fleege, C., Makowski, M., Rauschmann, M., Fraunhofer, K. L., Fennema, P., Arabmotlagh, M. & Rickert, M. (2020). Carbon fiber-reinforced pedicle screws reduce artifacts in magnetic resonance imaging of patients with lumbar spondylodesis. *Scientific Reports*, 10, 16094. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73386-5>
- Fourney, D. R., Schomer, D. F., Nader, R., Chlan-Fourney, J., Suki, D., Ahrar, K., Rhines, L. D. & Gokaslan, Z. L. (2003). Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 98(1),

21–30.

- Frankel, B. M., Jones, T. & Wang, C. (2007). Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: A clinical evaluation. *Neurosurgery*, 61(3), 531–537; discussion 537-538. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000290899.15567.68>
- Galasko, C. (1981). The anatomy and pathways of skeletal metastases. In L. Weiss & A. Gilbert (Hrsg.), *Bone metastases* (S. 49–63). GK-Hall.
- Gerszten, P. C. (2014). Spine metastases: From radiotherapy, surgery, to radiosurgery. *Neurosurgery*, 61(CN_suppl_1), 16–25. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000375>
- Gerszten, P. C., Mendel, E. & Yamada, Y. (2009). Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: What are the options, indications, and outcomes? *Spine*, 34(22S), S78. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181b8b6f5>
- Ghogawala, Z., Mansfield, F. L. & Borges, L. F. (2001). Spinal radiation before surgical decompression adversely affects outcomes of surgery for symptomatic metastatic spinal cord compression. *Spine*, 26(7), 818–824.
- Gogna, A., Peh, W. C. G. & Munk, P. L. (2008). Image-guided musculoskeletal biopsy. *Radiologic Clinics of North America*, 46(3), 455–473, v. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2008.04.014>
- Graubner, B. (2013). *ICD-10-GM 2014 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme* (11. Revision - German Modification Version 2014). Deutscher Ärzteverlag.
- Guarnieri, G., Izzo, R. & Muto, M. (2015). Current trends in mini-invasive management of spine metastases. *Interventional Neuroradiology*, 21(2), 263–272. <https://doi.org/10.1177/1591019915582366>
- Hamaoka, T., Madewell, J. E., Podoloff, D. A., Hortobagyi, G. N. & Ueno, N. T. (2004). Bone imaging in metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(14), 2942–2953. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.181>
- Heary, R. F., Kheterpal, A., Mammis, A. & Kumar, S. (2011). Stackable carbon fiber cages for thoracolumbar interbody fusion after corpectomy: Long-term outcome analysis. *Neurosurgery*, 68(3), 810–819. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182077a9f>
- Heindel, W., Gübitz, R., Vieth, V., Weckesser, M., Schober, O. & Schäfers, M. (2014). The diagnostic imaging of bone metastases. *Deutsches Ärzteblatt International*, 111(44), 741–747. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0741>

- Helweg-Larsen, S. & Sørensen, P. S. (1994). Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: A study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients. *European Journal of Cancer*, 30(3), 396–398.
- Hirabayashi, H., Ebara, S., Kinoshita, T., Yuzawa, Y., Nakamura, I., Takahashi, J., Kamimura, M., Ohtsuka, K. & Takaoka, K. (2003). Clinical outcome and survival after palliative surgery for spinal metastases. *Cancer*, 97(2), 476–484.
<https://doi.org/10.1002/cncr.11039>
- Howell, D. D., James, J. L., Hartsell, W. F., Suntharalingam, M., Machtay, M., Suh, J. H., Demas, W. F., Sandler, H. M., Kachnic, L. A. & Berk, L. B. (2013). Single fraction radiotherapy (SFRT) versus multi-fraction radiotherapy (MFRT) for palliation of painful vertebral bone metastases: Equivalent efficacy, less toxicity, more convenient. A subset analysis of RTOG 97-14. *Cancer*, 119(4), 888–896.
<https://doi.org/10.1002/cncr.27616>
- Huang, J. & Jatoi, A. (2009). Morbidity and mortality in patients with cancer who become nonambulatory after spinal cord compression: A case series on end-of-life care. *Journal of Palliative Medicine*, 12(3), 219–222. <https://doi.org/10.1089/jpm.2008.0231>
- Ishida, Y., Shigematsu, H., Tsukamoto, S., Morimoto, Y., Iwata, E., Okuda, A., Kawasaki, S., Tanaka, M., Fujii, H., Tanaka, Y. & Kido, A. (2020). Impairment-driven cancer rehabilitation in patients with neoplastic spinal cord compression using minimally invasive spine stabilization. *World Journal of Surgical Oncology*, 18, 187.
<https://doi.org/10.1186/s12957-020-01964-y>
- Jackson, J. B. I., Crimaldi, A. J., Peindl, R., Norton, H. J., Anderson, W. E. & Patt, J. C. (2017). Effect of polyether ether ketone on therapeutic radiation to the spine: A pilot study. *Spine*, 42(1), E1. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001695>
- Jacobs, W. B. & Perrin, R. G. (2001). Evaluation and treatment of spinal metastases: An overview. *Neurosurgical Focus*, 11(6), 1–11. <https://doi.org/10.3171/foc.2001.11.6.11>
- Jansson, K.-Å. & Bauer, H. C. F. (2006). Survival, complications and outcome in 282 patients operated for neurological deficit due to thoracic or lumbar spinal metastases. *European Spine Journal*, 15(2), 196–202. <https://doi.org/10.1007/s00586-004-0870-6>
- Jimenez-Andrade, J. M., Mantyh, W. G., Bloom, A. P., Ferng, A. S., Geffre, C. P. & Mantyh, P. W. (2010). Bone cancer pain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1198, 173–181. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05429.x>
- Kandziora, F., Schnake, K. J., Klostermann, C. K. & Haas, N. P. (2004). Wirbelkörperersatz in der Wirbelsäulen Chirurgie. *Der Unfallchirurg*, 107(5), 354–371.
<https://doi.org/10.1007/s00113-004-0777-z>

- Karnofsky, D. A., Abelmann, W. H., Craver, L. F. & Burchenal, J. H. (1948). The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 1(4), 634–656. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(194811\)1:4<634::AID-CNCR2820010410>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(194811)1:4<634::AID-CNCR2820010410>3.0.CO;2-L)
- Kaur, I., Handa, U., Kundu, R., Garg, S. K. & Mohan, H. (2016). Role of fine-needle aspiration cytology and core needle biopsy in diagnosing musculoskeletal neoplasms. *Journal of Cytology / Indian Academy of Cytologists*, 33(1), 7–12. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.175478>
- Kleinbaum, D. G. & Klein, M. (2012). Kaplan-Meier survival curves and the log-rank test. In D. G. Kleinbaum (Hrsg.), *Survival analysis* (S. 55–96). Springer.
- Kolip, P., Lange, C. & Finne, E. (2019). Gleichstellung der Geschlechter und Geschlechterunterschiede in der Lebenserwartung in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 62(8), 943–951. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02974-2>
- Laufer, I. & Bilsky, M. H. (2019). Advances in the treatment of metastatic spine tumors: The future is not what it used to be. *Journal of Neurosurgery Spine*, 30, 299–307.
- Le, R., Tran, J. D., Lizaso, M., Beheshti, R. & Moats, A. (2018). Surgical intervention vs. radiation therapy: The shifting paradigm in treating metastatic spinal disease. *Cureus*, 10(10), e3406. <https://doi.org/10.7759/cureus.3406>
- Maccauro, G., Spinelli, M. S., Mauro, S., Perisano, C., Graci, C. & Rosa, M. A. (2011). Physiopathology of spine metastasis. *International Journal of Surgical Oncology*, 2011, 107969. <https://doi.org/10.1155/2011/107969>
- Macedo, F., Ladeira, K., Pinho, F., Saraiva, N., Bonito, N., Pinto, L. & Goncalves, F. (2017). Bone metastases: An overview. *Oncology Reviews*, 11(1), 321. <https://doi.org/10.4081/oncol.2017.321>
- Manabe, J., Kawaguchi, N., Matsumoto, S. & Tanizawa, T. (2004). Surgical treatment of bone metastasis: Indications and outcomes. *International Journal of Clinical Oncology*, 10(2), 103–111. <https://doi.org/10.1007/s10147-005-0478-9>
- Mastella, E., Molinelli, S., Magro, G., Mirandola, A., Russo, S., Vai, A., Mairani, A., Choi, K., Fiore, M. R., Fossati, P., Cuzzocrea, F., Gasbarrini, A., Benazzo, F., Boriani, S., Valvo, F., Orecchia, R. & Ciocca, M. (2017). Dosimetric characterization of carbon fiber stabilization devices for post-operative particle therapy. *Physica Medica: PM: An International Journal Devoted to the Applications of Physics to Medicine and Biology: Official Journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*, 44, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.11.008>

- Maughan, K. L., Lutterbie, M. A. & Ham, P. (2010). Treatment of breast cancer. *American Family Physician*, 81(11), 1339–1346.
- McCrum-Gardner, E. (2008). Which is the correct statistical test to use? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(1), 38–41.
- Mercadante, S. (1997). Malignant bone pain: Pathophysiology and treatment. *Pain*, 69(1–2), 1–18. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(96\)03267-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(96)03267-8)
- Meyer, S. A., Singh, H. & Jenkins, A. L. (2010). Surgical treatment of metastatic spinal tumors. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 77(1), 124–129. <https://doi.org/10.1002/msj.20162>
- Milavec, H., Kellner, C., Ravikumar, N., Albers, C. E., Lerch, T., Hoppe, S., Deml, M. C., Bigdon, S. F., Kumar, N. & Benneker, L. M. (2019). First clinical experience with a carbon fibre reinforced PEEK composite plating system for anterior cervical discectomy and fusion. *Journal of Functional Biomaterials*, 10(3), 29. <https://doi.org/10.3390/jfb10030029>
- Missenard, G., Bouthors, C., Fadel, E. & Court, C. (2020). Surgical strategies for primary malignant tumors of the thoracic and lumbar spine. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 106(1), S53–S62. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2019.05.028>
- Monfardini, L., Preda, L., Aurilio, G., Rizzo, S., Bagnardi, V., Renne, G., Maccagnoni, S., Vigna, P. D., Davide, D. & Bellomi, M. (2014). Ct-guided bone biopsy in cancer patients with suspected bone metastases: Retrospective review of 308 procedures. *La Radiologia Medica*, 119(11), 852–860. <https://doi.org/10.1007/s11547-014-0401-4>
- Mor, V., Laliberte, L., Morris, J. N. & Wiemann, M. (1984). The Karnofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*, 53(9), 2002–2007. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19840501\)53:9<2002::AID-CNCR2820530933>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19840501)53:9<2002::AID-CNCR2820530933>3.0.CO;2-W)
- Mossa-Basha, M., Gerszten, P. C., Myrehaug, S., Mayr, N. A., Yuh, W. T., Jabejdar Maralani, P., Sahgal, A. & Lo, S. S. (2019). Spinal metastasis: Diagnosis, management and follow-up. *The British Journal of Radiology*, 92(1103), 20190211. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190211>
- Moussazadeh, N., Rubin, D. G., McLaughlin, L., Lis, E., Bilsky, M. H. & Laufer, I. (2015). Short-segment percutaneous pedicle screw fixation with cement augmentation for tumor-induced spinal instability. *The Spine Journal*, 15(7), 1609–1617. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.03.037>
- Nakata, E., Sugihara, S., Sugawara, Y., Nakahara, R., Furumatsu, T., Tetsunaga, T.,

- Kunisada, T., Nakanishi, K., Akezaki, Y. & Ozaki, T. (2020). Multidisciplinary treatment system for bone metastases for early diagnosis, treatment and prevention of malignant spinal cord compression. *Oncology Letters*, 19(4), 3137–3144. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11415>
- Nasser, R., Yadla, S., Maltenfort, M. G., Harrop, J. S., Anderson, D. G., Vaccaro, A. R., Sharan, A. D. & Ratliff, J. K. (2010). Complications in spine surgery: A review. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 13(2), 144–157. <https://doi.org/10.3171/2010.3.SPINE09369>
- Neal, M. T., Richards, A. E., Curley, K. L., Patel, N. P., Ashman, J. B., Vora, S. A. & Kalani, M. A. (2021). Carbon fiber–reinforced PEEK instrumentation in the spinal oncology population: A retrospective series demonstrating technique, feasibility, and clinical outcomes. *Neurosurgical Focus*, 50(5), E13.
- Nevelsky, A., Borzov, E., Daniel, S. & Bar-Deroma, R. (2017). Perturbation effects of the carbon fiber-PEEK screws on radiotherapy dose distribution. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 18(2), 62–68. <https://doi.org/10.1002/acm2.12046>
- Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., Payne, R., Saris, S., Kryscio, R. J., Mohiuddin, M. & Young, B. (2005). Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. *Lancet*, 366(9486), 643–648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66954-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66954-1)
- Patil, C. G., Lad, S. P., Santarelli, J. & Boakye, M. (2007). National inpatient complications and outcomes after surgery for spinal metastasis from 1993–2002. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 110(3), 625–630.
- Pereira, N. R., Janssen, S. J., van Dijk, E., Harris, M. B., Hornicek, F. J., Ferrone, M. L. & Schwab, J. H. (2016). Development of a prognostic survival algorithm for patients with metastatic spine disease. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 98(21), 1767–1776. <https://doi.org/10.2106/JBJS.15.00975>
- Pereira, N. R., Ogink, P. T., Groot, O. Q., Ferrone, M. L., Hornicek, F. J., van Dijk, C. N., Bramer, J. A. M. & Schwab, J. H. (2019). Complications and reoperations after surgery for 647 patients with spine metastatic disease. *The Spine Journal: Official Journal of the North American Spine Society*, 19(1), 144–156. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.05.037>
- Plunkett, T. A., Smith, P. & Rubens, R. D. (2000). Risk of complications from bone metastases in breast cancer: Implications for management. *European Journal of Cancer*, 36(4), 476–482.
- Ringel, F., Ryang, Y.-M., Kirschke, J. S., Müller, B. S., Wilkens, J. J., Brodard, J., Combs, S.

- E. & Meyer, B. (2017). Radiolucent carbon fiber–reinforced pedicle screws for treatment of spinal tumors: Advantages for radiation planning and follow-up imaging. *World Neurosurgery*, *105*, 294–301. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.091>
- Rose, P. S. & Buchowski, J. M. (2011). Metastatic disease in the thoracic and lumbar spine: Evaluation and management. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, *19*(1), 37–48.
- Rosen, L. S., Gordon, D., Tchekmedyan, N. S., Yanagihara, R., Hirsh, V., Krzakowski, M., Pawlicki, M., de Souza, P., Zheng, M., Urbanowitz, G., Reitsma, D., Seaman, J. & On behalf of the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. (2004). Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors. *Cancer*, *100*(12), 2613–2621. <https://doi.org/10.1002/cncr.20308>
- Rothrock, R., Pennington, Z., Ehresman, J., Bilsky, M. H., Barzilai, O., Szerlip, N. J. & Sciubba, D. M. (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>
- Rybak, L. & Rosenthal, D. (2001). Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine*, *45*, 53–64.
- Schag, C. C., Heinrich, R. L. & Ganz, P. A. (1984). Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, *2*(3), 187–193.
- Sciubba, D. M., Petteys, R. J., Dekutoski, M. B., Fisher, C. G., Fehlings, M. G., Ondra, S. L., Rhines, L. D. & Gokaslan, Z. L. (2010). Diagnosis and management of metastatic spine disease. A review. *Journal of Neurosurgery. Spine*, *13*(1), 94–108. <https://doi.org/10.3171/2010.3.SPINE09202>
- Siegel, G. W., Biermann, J. S., Calinescu, A.-A., Spratt, D. E. & Szerlip, N. J. (2018). Surgical approach to bone metastases. *Current Osteoporosis Reports*, *16*(4), 512–518. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0463-7>
- Spratt, D. E., Beeler, W. H., de Moraes, F. Y., Rhines, L. D., Gemmete, J. J., Chaudhary, N., Shultz, D. B., Smith, S. R., Berlin, A., Dahele, M., Slotman, B. J., Younge, K. C., Bilsky, M., Park, P. & Szerlip, N. J. (2017). An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: An International Spine Oncology Consortium report. *The Lancet Oncology*, *18*(12), e720–e730. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30612-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30612-5)
- Stenzl, A., Fehm, T., Hofbauer, L. C. & Jakob, F. (Hrsg.). (2014). *Knochenmetastasen*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-43471-0>

- Stephenson, M. B., Glaenger, B. & Malamis, A. (2016). Percutaneous minimally invasive techniques in the treatment of spinal metastases. *Current Treatment Options in Oncology*, 17(11), 56. <https://doi.org/10.1007/s11864-016-0433-1>
- Strobel, K., Burger, C., Seifert, B., Husarik, D. B., Soyka, J. D. & Hany, T. F. (2007). Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: Performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT F used with CT. *American Journal of Roentgenology*, 188(5), W467–W474. <https://doi.org/10.2214/AJR.06.1215>
- Sundaresan, N., Rosen, G. & Boriani, S. (2009). Primary malignant tumors of the spine. *Orthopedic Clinics of North America*, 40(1), 21–36. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2008.10.004>
- Sundaresan, N., Steinberger, A. A., Moore, F., Sachdev, V. P., Krol, G., Hough, L. & Kelliher, K. (1996). Indications and results of combined anterior-posterior approaches for spine tumor surgery. *Journal of Neurosurgery*, 85(3), 438–446. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.3.0438>
- Takayanagi, A., Siddiqi, I., Ghanchi, H., Lischalk, J., Vrionis, F., Ratliff, J., Bilsky, M. & Hariri, O. R. (2021). Radiolucent carbon fiber–reinforced implants for treatment of spinal tumors—clinical, radiographic, and dosimetric considerations. *World Neurosurgery*, 152, 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.05.100>
- Tedesco, G., Gasbarrini, A., Bandiera, S., Ghermandi, R. & Boriani, S. (2017). Composite PEEK/Carbon fiber implants can increase the effectiveness of radiotherapy in the management of spine tumors. *Journal of Spine Surgery*, 3(3), 323–329. <https://doi.org/10.21037/jss.2017.06.20>
- Tomita, K., Kawahara, N., Baba, H., Tsuchiya, H., Fujita, T. & Toribatake, Y. (1997). Total en bloc spondylectomy: A new surgical technique for primary malignant vertebral tumors. *Spine*, 22(3), 324–333.
- Tsukamoto, S., Kido, A., Tanaka, Y., Facchini, G., Peta, G., Rossi, G. & Mavrogenis, A. F. (2021). Current overview of treatment for metastatic bone disease. *Current Oncology*, 28(5), 3347–3372. <https://doi.org/10.3390/curroncol28050290>
- Uri, O., Folman, Y., Laufer, G. & Behrbalk, E. (2020). A novel spine fixation system made entirely of carbon-fiber-reinforced PEEK composite: An in vitro mechanical evaluation. *Advances in Orthopedics*, 2020, 4796136. <https://doi.org/10.1155/2020/4796136>
- Verlaan, J.-J., Choi, D., Versteeg, A., Albert, T., Arts, M., Balabaud, L., Bungler, C., Buchowski, J. M., Chung, C. K., Coppes, M. H., Crockard, H. A., Depreitere, B., Fehlings, M. G., Harrop, J., Kawahara, N., Kim, E. S., Lee, C.-S., Leung, Y., Liu, Z., ... Oner, F. C. (2016). Characteristics of patients who survived < 3 months or > 2

- years after surgery for spinal metastases: Can we avoid inappropriate patient selection? *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(25), 3054–3061. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.1497>
- Williams, R., Foote, M. & Deverall, H. (2012). Strategy in the surgical treatment of primary spinal tumors. *Global Spine Journal*, 2(4), 249–266. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329886>
- Witham, T. F., Khavkin, Y. A., Gallia, G. L., Wolinsky, J.-P. & Gokaslan, Z. L. (2006). Surgery Insight: Current management of epidural spinal cord compression from metastatic spine disease. *Nature Clinical Practice Neurology*, 2(2), 87–94. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0116>
- Wollesen, B., Lorf, S., Bischoff, L. L. & Menzel, J. (2019). Motivation of men to participate in physical activity programs for health promotion. *Gesundheitswesen*, 81(4), 361–369. <https://doi.org/10.1055/s-0043-119077>
- Wong, D. A. M., Fornasier, V. L. M. & MacNab, I. M. (1990). Spinal metastases: The obvious, the occult, and the impostors. *Spine*, 15(1), 1–4.
- Yahanda, A. T., Buchowski, J. M. & Wegner, A. M. (2019). Treatment, complications, and outcomes of metastatic disease of the spine: From Patchell to PROMIS. *Annals of Translational Medicine*, 7(10), 216. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.04.83>
- Zaidi, H. & Becker, M. (2016). The promise of hybrid PET/MRI: Technical advances and clinical applications. *IEEE Signal Processing Magazine*, 33(3), 67–85. <https://doi.org/10.1109/MSP.2015.2482225>
- Zhang, L., Wang, Y., Gu, Y., Hou, Y. & Chen, Z. (2018). The need for bone biopsies in the diagnosis of new bone lesions in patients with a known primary malignancy: A comparative review of 117 biopsy cases. *Journal of Bone Oncology*, 14, 100213. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2018.100213>

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Jens Gempt für die freundliche Übernahme als betreuender Doktorvater und das Überlassen der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. Ann-Kathrin Jörger für die ausgezeichnete persönliche Betreuung und Unterstützung sowie für den unermüdlichen Einsatz, meine Fragen jederzeit zu beantworten. Durch die beratenden Gespräche und konstruktive Anleitung fühlte ich mich zu jedem Zeitpunkt der Arbeit bestens aufgehoben und hätte mir keine bessere Betreuung vorstellen können.

Ich danke außerdem der gesamten Klinik für Neurochirurgie für die Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten und die kollegiale Zusammenarbeit während der Datenerhebung.

Zudem bedanke ich mich bei Frau Dr. Victoria Kehl vom Institut für KI und Informatik in der Medizin der TU München für die freundliche und professionelle Hilfe bei den statistischen Analysen in dieser Arbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meiner Partnerin, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit immer wieder motivierte, stets ein offenes Ohr hatte und mich bei Fragen aller Art jederzeit mit außergewöhnlicher Selbstverständlichkeit unterstützte.

Zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern und meinen beiden Brüdern für den familiären Rückhalt, auf den ich mich immer verlassen kann.