

Aus dem Zentrum für Neurochirurgie der Universität zu Köln
Klinik für Allgemeine Neurochirurgie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. R. Goldbrunner

Die Behandlung von Wirbelkörpermetastasen mit intraspinalem Wachstum bei Personen ohne neurologische Defizite

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Julian Sandro Ossmann
aus Pforzheim

promoviert am 18. August 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. V. Neuschmelting
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. S. Oikonomidis

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herrn Privatdozent Dr. med. N. von Spreckelsen
Herrn Dr. med. M. Lenschow
Herrn Privatdozent Dr. med. M. Lenz
Herrn Dr. med. L. Nadjiri
Frau J. Keßling
Frau J. Meyer

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten der 167 Patientenfälle aus der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Neurochirurgie sowie der 48 Fälle aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie wurden von mir selbst erhoben. Die Vorauswahl der potenziellen neurochirurgischen Fälle erfolgte durch Herrn PD Dr. med. N. von Spreckelsen und Herrn Dr. med. M. Lenschow und bei den strahlentherapeutischen Fällen durch Herrn L. Nadjiri.

Die Daten von weiteren 454 Patientenfällen wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Plastisch-Ästhetische Chirurgie von Frau J. Keßling und Frau J. Meyer erhoben und von mir gegengeprüft. Die Vorauswahl der in Frage kommenden Patientenfälle erfolgte durch Herrn PD Dr. med. M. Lenz.

Alle verwendeten Daten wurden von mir selbst mithilfe von SPSS Statistics (Version 28.0.1.0) analysiert und ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 22.03.2025

Julian Ossmann

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. V. Neuschmelting sowie meinen Mentoren Herrn Privatdozent Dr. med. N. von Spreckelsen und Herrn Dr. med. M. Lenschow sowohl für die Überlassung des Promotionsthemas als auch für die inhaltliche und organisatorische Unterstützung bei der Umsetzung dieser wissenschaftlichen Arbeit meinen großen Dank aussprechen. Insbesondere beziehe ich mich damit auf die Vorauswahl potenzieller Patientenfälle aus der Klinik für Allgemeine Neurochirurgie, die Entwicklung der Datenbank, die regelmäßigen Besprechungen und Beratungen im Zuge der Datenerhebung, die Mithilfe bei der Aufbereitung der Daten und bei der statistischen Auswertung sowie nicht zuletzt die inhaltliche Begutachtung und Korrektur meiner Dissertation.

Zudem gilt mein Dank meinen beiden Mitdotorandinnen Julia und Johanna sowie deren Mentor Herrn Privatdozent Dr. med. M. Lenz für die produktive Zusammenarbeit und für die Bereitstellung ihrer Datensätze aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Plastisch-Ästhetische Chirurgie. Ebenso danke ich Herrn Dr. med. L. Nadjiri für die Auflistung und Herausgabe der in Frage kommenden Patientenfälle aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie.

Weiterhin danke ich Herrn Universitätsprofessor Dr. med. R. Goldbrunner und seiner damaligen Direktionsassistentin Frau P. Bädermann stellvertretend für die Klinik für Allgemeine Neurochirurgie der Uniklinik Köln, in deren Abteilung mir ein Arbeitsplatz zur Verfügung gestellt und Zugang zur elektronischen Patientenakte gewährt wurden.

Abschließend bedanke ich mich besonders bei meinen Eltern, die mich in allen Lebenslagen nach besten Kräften unterstützt und mir stets den Rücken gestärkt haben. Ohne ihre Hilfe wäre mir die Realisierung des Medizinstudiums und damit auch die Erarbeitung dieser Dissertation nicht möglich gewesen.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	11
2. EINLEITUNG	13
2.1. Spinale Metastasen und epidurale Myelonkompression	13
2.1.1. Epidemiologische Relevanz	13
2.1.2. Ätiologie und Pathogenese	13
2.1.3. Klinische Manifestation	16
2.1.4. Diagnostik	18
2.1.5. Therapeutisches Management	24
2.2. Historischer und gegenwärtiger Stand der Forschung	37
2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	42
3. MATERIAL UND METHODEN	44
3.1. Studientyp	44
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien	44
3.3. Patientenkollektiv	45
3.4. Datenerhebung	46
3.4.1. Datenschutz und Ethik	46
3.4.2. Verwendete Software	46
3.4.3. Demografische und fallspezifische Daten	46
3.4.4. Klinische Parameter	48
3.4.5. Radiologische Parameter	50
3.4.6. Sonstige prognostische Parameter	53
3.4.7. Therapiedaten	53
3.5. Statistische Analyse	55
3.5.1. Verwendete Software	55
3.5.2. Deskriptive Statistik	55
3.5.3. Analytische Statistik	55
3.6. Literaturrecherche	57

4.	ERGEBNISSE	58
4.1.	Beschreibung des Gesamtkollektivs	58
4.1.1.	Demografische Daten	58
4.1.2.	Relevante Vorerkrankungen	58
4.1.3.	Allgemeine Tumorcharakteristika	58
4.1.4.	Tumormorphologie in der Schnittbildgebung	51
4.1.5.	Stabilitätsbeurteilung	52
4.1.6.	Klinische Präsentation vor der Therapie	53
4.1.7.	Therapieregime	54
4.2.	Beschreibung der Therapiekohorten	55
4.3.	Primäre und sekundäre Endpunkte	68
4.3.1.	Endpunkte im Gesamtkollektiv	68
4.3.2.	Endpunkte in den Therapiekohorten	72
4.3.3.	Endpunkte in Abhängigkeit fallspezifischer Einflussfaktoren	76
4.4.	Vergleich der primären und sekundären Endpunkte zwischen den Therapiekohorten	80
4.4.1.	Kohortenvergleich im Gesamtkollektiv	81
4.4.2.	Kohortenvergleich unter Berücksichtigung der Tumorhistologie	84
5.	DISKUSSION	89
5.1.	Diskussion der Methodik	89
5.2.	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	93
5.3.	Diskussion der Ergebnisse	100
5.4.	Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur	106
5.4.1.	Vergleich des Patientenkollektivs	106
5.4.2.	Vergleich der primären und sekundären Endpunkte	113
5.5.	Fazit und Ausblick	120
6.	LITERATURVERZEICHNIS	123
7.	ANHANG	130
7.1.	Abbildungsverzeichnis	130
7.2.	Tabellenverzeichnis	130

7.3.	Ergänzungen zu den Kapiteln 3 und 4	131
7.3.1.	Karnofsky Performance Status Scale (KPS)	131
7.3.2.	Kraftgrade nach dem Medical Research Council	132
7.3.3.	Kriterien des Spine Instability Neoplastic Score (SINS)	132
7.3.4.	Strahlensensibilität der Primärtumoren	133
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	135

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIS	ASIA Impairment Scale <i>Skala der Beeinträchtigung nach ASIA</i>
ASIA	American Spinal Injury Association <i>Amerikanische Gesellschaft für Rückenmarksverletzungen</i>
BMI	Body Mass Index <i>Körpermassenzahl</i>
BWS/BWK	Brustwirbelsäule/Brustwirbelkörper
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease <i>Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung</i>
CT	Computertomografie
CUP	Cancer of Unknown Primary <i>Krebserkrankung unbekannter Herkunft</i>
EBRT	External Beam Radiation Therapy <i>Externe Strahlentherapie</i>
ECOG	Eastern Oncology Cooperative Group
ESCC	Epidural Spinal Cord Compression <i>Epidurale Myelonkompression</i>
HU	Hounsfield units <i>Hounsfield-Einheiten</i>
HWS/HWK	Halswirbelsäule/Halswirbelkörper
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems <i>Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (10. Version)</i>
IQR	Interquartile range <i>Interquartilsabstand</i>
ISNCSCI	International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury <i>Internationale Standards für die neurologische Klassifikation von Verletzungen des Rückenmarks</i>
KG	Kraftgrad
KHK	Koronare Herzkrankheit
KPS	Karnofsky Performance Status <i>Karnofsky-Index</i>
LWS/LWK	Lendenwirbelsäule/Lendenwirbelkörper

M	Mean <i>Mittelwert</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
NSCLC	Non-small Cell Lung Carcinoma <i>Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom</i>
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
pDMS	Periphere Durchblutung, Motorik und Sensibilität
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
S(B)RT	Stereotactic (Body) Radiation Therapy <i>Stereotaktische Bestrahlung</i>
SCLC	Small Cell Lung Carcinoma <i>Kleinzelliges Bronchialkarzinom</i>
SD	Standard deviation <i>Standardabweichung</i>
SINS	Spine Instability Neoplastic Score <i>Zahlenwert der spinalen neoplastischen Instabilität</i>
SPECT	Single-photon Emission Computed Tomography <i>Einzelphotonen-Emissions-Computertomografie</i>
SRS	Stereotactic Radiosurgery <i>Stereotaktische Radiochirurgie</i>
SWS/SWK	Sakralwirbelsäule/Sakralwirbelkörper
WHO	World Health Organization <i>Weltgesundheitsorganisation</i>
WK	Wirbelkörper

Hinweis:

Die *kursiv* gedruckten Erläuterungen in deutscher Sprache sind lediglich als sinngemäß und keinesfalls als wortgetreue Übersetzungen aus dem Englischen/Lateinischen zu verstehen.

1. Zusammenfassung

Einleitung:

Tumormetastasen in der Wirbelsäule sind ein häufiges Krankheitsbild in der Onkologie, Radiologie, Strahlentherapie und Chirurgie. Bei einem intraspinalen Tumor kann es zu Kompressionen des Rückenmarks und konsekutiv zu sensiblen oder motorischen Ausfallerscheinungen kommen^{1,2}. Um dies zu verhindern, sind chirurgische Eingriffe und Bestrahlungen die beiden gängigsten Therapieverfahren³. Bei hochgradiger Rückenmarkskompression und manifesten neurologischen Defiziten wird in der Regel die operative Versorgung einer alleinigen Strahlentherapie vorgezogen^{4,5}, allerdings ist die Datenlage zur Evaluation therapeutischer Interventionen bei niedrigen und mittleren Kompressionsgraden ohne derartige Defizite unklar. Unsere Studie sollte den Einfluss der chirurgischen Dekompression auf das neurologische Outcome, die lokale Tumorkontrolle und die Therapiekomplicationen in dieser Kohorte untersuchen.

Methoden:

Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie mit insgesamt 181 Patientenfällen aus dem Universitätsklinikum Köln und dem Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.05.2020 durchgeführt. Diese hatten vor Therapiebeginn allesamt einen ESCC-Grad von 1b, 1c oder 2 und einen Frankel-Grad von E. Erhoben wurden allgemeine Patienten- und Therapiedaten, die Entität der Primärtumoren, lokale Tumorrezidive, verstorbene Personen, relevante Vorerkrankungen, der prätherapeutische Karnofsky-Index, die prä- und posttherapeutischen Frankel-Grade sowie jene beim letzten Follow-up, die proximalen und distalen Kraftgrade vor und nach der Therapie, die Gesamtzahl und der Hauptbefund der betroffenen Wirbelkörper, der ESCC-Grad, die axiale Tumorlokalisierung und der Spine Instability Neoplastic Score vor der Behandlung, das Behandlungskonzept selbst sowie die Therapiekomplicationen. Für die statistische Analyse wurden anhand der durchgeführten Primärtherapie zwei Kohorten gebildet: Gruppe A mit chirurgischer Dekompression (ggf. plus Stabilisierung) und Gruppe B ohne Dekompression (alleinige Radiatio, Stabilisierung oder minimalinvasive Zementaugmentation). Verglichen wurden die Anteile neurologischer Verschlechterungen, die quantitativen Veränderungen der Frankel- und Kraftgrade, die Rezidivquoten sowie die Komplikationsraten in beiden Gruppen. Dieselben Endpunkte verglichen wir unter jenen Fällen mit in der Literatur als strahlensensibel beschriebenen Primärtumoren. Schließlich analysierten wir auch, ob die einzelnen Primärtumorentitäten, verschiedene Vorerkrankungen, die betroffenen Wirbelsäulenabschnitte, die Anzahl befallener Wirbelkörper, die ESCC-Grade, die axialen Tumorlokalisationen, die SINS-Kategorien und die Karnofsky-Indizes einen Einfluss auf die Endpunkte hatten.

Ergebnisse:

Unmittelbar posttherapeutisch kam es in Gruppe A bei 1,5 % der Fälle zu einer neurologischen Verschlechterung (mittlere Verschlechterung: 0,0150 Frankel-Grade), in Gruppe B waren es 3,2 % (Mittelwert: 0,0323). Bis zum letzten Follow-up war der Anteil in Gruppe A 5,2 % (Mittelwert: 0,0597) und in Gruppe B 3,2 % (Mittelwert: 0,0645). Die proximalen oder distalen Kraftgrade verschlechterten sich nach der Therapie in Gruppe A bei 6,3 % der Fälle (mittlere Verschlechterung proximal bzw. distal: 0,0125 bzw. 0,0250 Grade) und in Gruppe B bei 4,8 % (Mittelwert proximal bzw. distal: 0,0000 bzw. 0,0476). Die Rezidivquoten lagen in Gruppe A bzw. Gruppe B bei 4,8 % bzw. 2,8 %, die Gesamtkomplikationsraten bei 27,6 % bzw. 28,6 %. In Gruppe A kam es bei 11,0 % und in Gruppe B bei 11,4 % der Fälle zu einer oder mehreren komplikationsbedingten Re-Operation(-en). Komplikationsbedingte Verzögerungen der adjuvanten Therapie traten in Gruppe A bzw. Gruppe B bei 11,0 % bzw. 2,9 % auf. Für keinen dieser Unterschiede zwischen den Kohorten konnte eine statistische Signifikanz festgestellt werden. Auch in der Subgruppenanalyse mit strahlensensiblen Primärtumoren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Outcome, die Rezidivquoten und die Therapiekomplikationen. Ebenso konnten wir keine patienten- oder tumorbezogenen Merkmale mit einem signifikanten bzw. klinisch relevanten Einfluss auf die primären und sekundären Endpunkte identifizieren.

Diskussion:

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass für dieses spezielle Patientenkollektiv mit dekompressiven und nicht-dekompressiven Behandlungsstrategien jeweils ein ähnlich gutes klinisches Outcome bei vergleichbaren Therapierisiken erreicht werden kann. Eine Dekompression sollte bei Zutreffen der genannten Kriterien also besonders kritisch hinterfragt werden, insbesondere vor dem Hintergrund des in unserer Kohorte relevanten, wenn auch nicht signifikant größeren Anteils von Personen, die durch operationsbedingte Komplikationen eine Verzögerung ihrer weiteren Therapie erfahren haben. Die große Mehrheit der Fälle konnte in beiden Gruppen durch die therapeutische Intervention vor neurologischen Verschlechterungen bewahrt werden. Dass keinerlei statistisch signifikante Unterschiede nachgewiesen wurden, könnte jedoch auch auf die ungleiche Verteilung der Fallzahlen auf die beiden zu vergleichenden Kohorten zurückzuführen sein. Trotzdem kann unsere Schlussfolgerung von den Daten einer ähnlich konzipierten Studie unterstützt werden ⁶. Für eine evidenzbasierte Umsetzung im klinischen Alltag werden letztlich weitere, prospektive randomisierte und kontrollierte Untersuchungen die Ergebnisse überprüfen müssen.

2. Einleitung

2.1. Spinale Metastasen und epidurale Myelonkompression

2.1.1. Epidemiologische Relevanz

Tumormetastasen gelten als die mit großem Abstand führende Todesursache bei Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen^{7,8}. Nach der Leber und Lunge ist das knöcherne Skelett an dritter Stelle unter den am häufigsten von malignen Absiedlungen befallenen Organen. Etwa zwei Drittel aller ossären Metastasierungen finden sich dabei in der Wirbelsäule wieder, womit diese weit vor den Femora, Rippen, dem Schädelknochen, Becken und den Humeri am stärksten von metastatischen Prozessen bedroht ist⁹. Bei den meisten bösartigen Neoplasien in der Wirbelsäule handelt es sich um Fernmetastasen¹⁰. Primäre, also direkt von den spinalen Elementen ausgehende Malignome sind dagegen weitaus seltener¹¹.

Wirbelsäulenmetastasen werden auch als „spinale Metastasen“ oder „spinale Filiae“ bezeichnet. Sie betreffen vorrangig Erwachsene mittleren bis höheren Alters¹², im Kindesalter kommt diese Krankheitsentität kaum vor¹³. In früheren postmortalen Untersuchungen der Wirbelkörper von an Krebs verstorbenen Personen wurden bei ungefähr 30 bis 37 % der Leichname metastatische Veränderungen gefunden¹⁴⁻¹⁶. Aktuellere epidemiologische Studien, welche auf der klinischen Diagnostik zu Lebzeiten basierten, zeigten mit durchschnittlich knapp 16 % eine deutlich geringere Prävalenz der spinalen Metastasen bei Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren. Diese Diskrepanz deutet auf eine relativ hohe Dunkelziffer okkult, undiagnostizierter Fälle hin¹⁷.

Angesichts der zunehmenden Lebenserwartung onkologischer Patientinnen und Patienten bei verbesserten Therapiemöglichkeiten^{18,19} kann von einer steigenden Prävalenz der symptomatischen Wirbelsäulenmetastasen ausgegangen werden²⁰. Aus diesem Grund nehmen sie im klinischen Alltag eine immer bedeutsamere Rolle ein²¹.

2.1.2. Ätiologie und Pathogenese

Metastasen sind Tochtergeschwulste durch Absiedelung maligner Tumorzellen von ihrem ursprünglichen in ein entferntes Gewebe oder Organ^{8,22}. Tumorzellen können im Allgemeinen auf drei verschiedenen Wegen an einen anderen Ort innerhalb eines Organismus migrieren:

1. Hämatogen, also durch arterielle und/oder venöse Blutgefäße
2. Lymphogen, also entlang des lymphatischen Systems
3. per continuitatem, das heißt kontinuierliche Ausbreitung entlang anatomisch verbundener oder benachbarter Strukturen

So genannte „Abtropfmetastasen“ stellen eine Sonderform der kontinuierlichen Metastasierung dar. Hierbei lösen sich Tumorzellen von ihrem Ursprungsgewebe ab und gelangen der Schwerkraft folgend nach kaudal. Auf diese Art können beispielsweise im Bereich des unteren Spinalkanals intradurale Filiae maligner Hirntumoren entstehen ²³.

Maligne Zellen müssen bestimmte Fähigkeiten besitzen, um Fernmetastasen ausbilden zu können. Zunächst müssen sie die extrazelluläre Matrix ihres Herkunftsgewebes durchdringen, um überhaupt Anschluss an Blut- oder Lymphgefäße bzw. benachbarte Strukturen zu finden. Nach der Dissemination über die oben beschriebenen Wege muss wiederum die extrazelluläre Matrix am Ort der Absiedlung penetriert werden. Schließlich ist für die Proliferation der Zellen die Induktion einer Neoangiogenese unerlässlich ¹⁰.

Die Wirbelsäule als häufigster Manifestationsort ossärer Metastasen wird in aller Regel auf hämatogenem Wege von malignen Tumorzellen erreicht ^{5,10,18,24}. Bereits Oscar V. Batson, ein US-amerikanischer Anatom, beschrieb im Jahr 1940 den später nach ihm benannten Venenplexus als möglichen Metastasierungsweg beim Prostatakarzinom ²⁵. Dieses paravertebrale Gefäßnetz stellt eine klappenfreie Verbindung zwischen den tiefen Thorax- und Beckenvenen und dem Plexus venosus vertebralis internus her. Auch beispielsweise Karzinome der Mammae, Nieren und des Rektums können hierüber retrograd in die Wirbelsäule metastasieren ²⁶. Eine andere Möglichkeit ist die Dissemination von Tumorzellen über vertebrale Segmentarterien in die gut vaskularisierten Wirbelkörper. Vor allem Lungenkarzinome streuen bevorzugt über diesen anterograden Weg ¹⁰. Besteht eine enge anatomische Lagebeziehung des Primarius zur Wirbelsäule, kann er diese bei lokal invasivem Wachstum auch direkt bzw. per continuitatem infiltrieren. Pulmonale Tumoren sind auch hierfür ein typisches Beispiel ^{18,24}.

Nach Befall der Wirbelkörper bzw. ihrer Fortsätze bewirken die Metastasen einen Umbau bis hin zur Destruktion der knöchernen Architektur. Diese Veränderungen können osteolytisch und/oder osteoblastisch sein und lassen sich röntgenologisch oftmals gut nachvollziehen. Typischerweise treten osteolytische (knochenauflösende) Metastasen beim Bronchial- und Nierenzellkarzinom oder Multiplen Myelom auf. Die seltenere osteoblastische Variante, bei der vermehrt Knochensubstanz produziert wird, lässt sich vor allem bei Metastasen des Prostatakarzinoms beobachten. Mammakarzinome neigen oftmals zu gemischt osteolytisch-osteoblastischen Läsionen ⁹.

Prinzipiell sind nahezu alle Arten von Malignomen dazu in der Lage, spinale Filiae zu bilden ¹. Es zeigt sich jedoch eine klare Dominanz von Prostata-, Mamma-, Bronchial- und

Nierenzellkarzinomen als häufigste Primärtumoren ²⁷⁻²⁹. Zumindest im Falle von Prostata-, Mamma- und Bronchialkarzinomen dürfte dies jedoch weniger mit einer besonderen Neigung zur vertebrealen Metastasierung als vielmehr mit dem allgemein zahlreichen Vorkommen dieser Tumorentitäten ³⁰ zusammenhängen.

In Bezug auf ihre Lage zur Dura mater spinalis und dem Rückenmark können rein extradurale, intradural-extramedulläre und intramedulläre Manifestationsorte der Metastasen unterschieden werden ³¹. Primär intradurale und insbesondere intramedulläre Lokalisationen kommen in unter 5 % der Fälle und damit verhältnismäßig selten vor ^{32,33}. In sehr wenigen Fällen kommt es aber auch zum Durchbruch extraduraler Metastasen durch die Meningen in den Subduralraum ¹⁸. Diese wiederum können entweder in der knöchernen Wirbelsäule selbst, paravertebral oder direkt im Epiduralraum entstehen, wobei es häufig zur Ausbreitung von Tumorgewebe zwischen den Kompartimenten kommt ^{32,33}. Insbesondere die Neuroforamina stellen eine natürliche, direkte Verbindung vom paravertebralen Raum zum Spinalkanal dar ^{1,32-34}.

Anfangs ist meist die posteriore Wirbelkörperhälfte von der metastatischen Raumforderung betroffen ^{12,35}. Im weiteren Verlauf wächst diese oftmals nach intraspinal vor, was zu einer konsekutiven Kompression des Duralschlauchs sowie des darin enthaltenen Rückenmarks bzw. der Cauda equina führen kann ^{2,18,34,36}. Seltener können auch pathologische Wirbelkörperfrakturen solche Kompressionen verursachen, wenn es durch überwiegend osteolytische Prozesse zur Dislokation knöcherner Fragmente in den Spinalkanal kommt ^{1,2,18,24,34}.

Patchell et al. (2005) ³⁷ definierten die metastatische epidurale Myelonkompression („Metastatic Epidural Spinal Cord Compression“, kurz MESCC) als eine Verdrängung des Rückenmarks von seiner ursprünglichen anatomischen Lage im Spinalkanal. Nach Prasad und Schiff (2005) ¹ zählen zu dieser Definition auch eine Verlagerung, Umhüllung oder ein Eindrücken des Duralschlauchs durch den Tumor. Etwa jede zehnte Person mit spinalen Filiae entwickelt im Verlauf ihrer Erkrankung eine MESCC ¹⁷.

Die kurz- und langfristigen neurologischen Schäden im Falle einer Kompression des Rückenmarks sind in erster Linie vaskulär bedingt: Durch Obstruktion des epiduralen Venenplexus und die konsekutive venöse Stase wird die Blut-Rückenmark-Schranke beeinträchtigt und es entstehen vasogene Ödeme in der weißen Substanz. Diese behindern wiederum die arterielle Blutversorgung des Myelons und können schließlich zu dessen

Ischämie bis hin zur Infarzierung führen. Daneben bewirkt die Kompression auch eine direkte mechanische Schädigung der Axone und demyelinisierende Prozesse ^{34,38}.

2.1.3. Klinische Manifestation

Spinale Metastasen und insbesondere die durch sie verursachte epidurale Myelonkompression sind in bis zu 25 % der Fälle für die erste klinische Manifestation metastasierter Krebserkrankungen verantwortlich ³⁹. Rückenschmerzen sind die am häufigsten zu verzeichnenden Beschwerden bei metastatischen Erkrankungen der Wirbelsäule und gehen weiteren Symptomen oftmals um Wochen bis Monate voraus ⁴⁰. Andererseits können sich ab dem erstmaligen Auftreten der Schmerzen auch rasch neurologische Defizite entwickeln ³⁹. Daher sollte bei Patientinnen und Patienten mit bekannten onkologischen Grunderkrankungen verstärkt auf mögliche Frühsymptome wie Nacken- und Rückenschmerzen geachtet werden ³⁴. In diesem Falle ist ein MRT-Screening möglichst der gesamten Wirbelsäule indiziert, da auch bei unifokalen Beschwerden multiple Läsionen rein klinisch nicht auszuschließen sind ^{1,34,41}. Drohende Kompressionen nervaler Strukturen können so frühzeitig radiologisch erkannt und abgewendet werden ². Umgekehrt können Tumorerkrankungen in der Anamnese oder unerklärbare Gewichtsverluste bei bestehendem Rückenschmerz als so genannte „Red Flags“ auf maligne Prozesse hindeuten ⁴². Daneben sollten auch Schmerzen im Bereich der Brustwirbelsäule an nichtdegenerative, möglicherweise neoplastische Ursachen denken lassen ¹⁸.

Hinsichtlich ihrer Ätiopathogenese und Symptomatologie können biologische von mechanischen Wirbelsäulenschmerzen unterschieden werden, wobei sich eine klare Abgrenzung beider Formen mitunter als schwierig erweisen kann ². Biologische Schmerzen sind vermutlich auf eine lokale Inflammation durch immunologische Prozesse und tumoreigene Mediatoren zurückzuführen. Sie unterliegen einer zirkadianen Rhythmik mit maximaler Ausprägung in der Nacht und am frühen Morgen und können oftmals gut mit Bestrahlungen und Steroidgaben behandelt werden ^{2,18,40}. Diese direkt vom Tumor verursachten Schmerzen sind initial oft nur mild und punktuell ausgeprägt und nehmen später in ihrer Intensität zu ^{1,34,39}, was durch eine Volumenvergrößerung der vertebralen Raumforderung mit Reizung des Periosts oder Infiltration des angrenzenden Weichgewebes bedingt ist ^{24,34}. Mechanische Schmerzen hingegen sind in der Regel bewegungs- bzw. belastungsabhängig und auf eine spinale Instabilität, zum Beispiel infolge pathologischer Wirbelkörperfrakturen, zurückzuführen ^{18,24,34,40}. Sie sprechen normalerweise nicht auf Bestrahlungen oder antiinflammatorische Pharmakotherapien und oftmals nur wenig auf Analgetika an, sondern erfordern in der Regel eine stabilisierende operative Versorgung ^{18,24}.

Eine weitere Form vertebralegener Schmerzen sind radikulär bedingte, welche durch Kompression oder Invasion der spinalen Nervenwurzeln im Bereich der Neuroforamina entstehen ^{2,18,24,34}. Derartige, als Radikulopathie bezeichnete Beschwerden treten meist unilateral in der zervikalen und lumbosakralen Wirbelsäule auf und betreffen dann die oberen bzw. unteren Extremitäten ^{1,2,34,40}. Im thorakalen Bereich führen sie eher zu segmentalen, gürtelförmigen Schmerzen oder Parästhesien ^{1,18,34,40}. Die Schmerzqualität wird von den Betroffenen oftmals als einschließend, stechend oder brennend beschrieben ^{18,24}. Eine potenzielle Linderung kann durch die direkte chirurgische Dekompression der betroffenen Nervenwurzeln, Bestrahlungen oder die Gabe von Neuroleptika erreicht werden ¹⁸.

Ferner sind Rücken- und Nackenschmerzen, unabhängig von ihrer ätiologischen Entität, ein wichtiges und frühes Warnsymptom bei Patientinnen und Patienten mit abgeschlossener Primärtherapie wegen spinaler Metastasierung: Zum einen könnten die Beschwerden auf ein lokales Tumorrezidiv hindeuten, welches zeitnah mittels MRT ausgeschlossen werden sollte. Andererseits ist im Falle einer erfolgten Instrumentierung zunächst eine Röntgenuntersuchung indiziert, um die Unversehrtheit bzw. korrekte Lage der eingebrachten Implantate sicherzustellen ².

Neurologische Dysfunktionen im Sinne von Kompressionssyndromen der Nervenwurzeln (Radikulopathie) oder des Rückenmarks (Myelopathie) können im Allgemeinen als Störungen der Sensibilität und Motorik sowie als autonom-vegetative Defizite in Erscheinung treten ^{1,2}. Motorische Störungen werden als zweithäufigstes Symptom nach Rücken- oder Nackenschmerzen genannt ²⁴. Sie entstehen durch Kompressionen im Bereich des Tractus corticospinalis anterior oder lateralis und können von muskulärer Schwäche bis hin zu vollständigen motorischen Ausfällen mit Verlust der Gehfähigkeit reichen ². Als Maximalvariante dürfte ein motorisches Querschnittssyndrom mit irreversibler Para- oder Tetraplegie zu fürchten sein ^{21,31}. Vor Einleitung einer spezifischen Therapie sind bis zu 50 % der Patientinnen und Patienten mit MESCC bereits nicht mehr gehfähig und über 10 % sogar paraplegisch ²⁷.

Sensibilitätsstörungen treten meistens erst mit zeitlicher Verzögerung nach Schmerzen und motorischen Defiziten auf ³⁴ und sind auf eine Affektion des Tractus spinothalamicus anterior oder lateralis ² zurückzuführen. Sie können sich in Form von Hyper- oder Hypästhesien bis hin zu vollständigen Sensibilitätsverlusten oder auch als Parästhesien äußern ²⁴. Typischerweise finden sich solche Dysästhesien im zugehörigen Innervationsgebiet der kaudal der anatomischen Kompressionsstelle liegenden Rückenmarkssegmente ^{1,18,36}. Sie beginnen in den betroffenen Extremitäten meist distal und zeigen einen ascendierenden Verlauf bei

Fortschreiten der MESCC³⁴. Bei Kompression der Hinterstränge oder der Tractus spinocerebellares sind durch Beeinträchtigung der Propriozeption auch ataktische Bewegungsstörungen möglich. Diese sind jedoch nur gelegentlich das initiale bzw. einzige Symptom^{43,44}.

Autonome Defizite zeigen sich ebenfalls erst zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung^{1,2,34,36} und scheinen mit dem Ausmaß der Muskelschwäche zu korrelieren^{1,34}. Mögliche Symptome sind Störungen der Miktion und Defäkation sowie sexuelle Dysfunktionen, wobei sich ein Harnverhalt besonders häufig beobachten lässt^{1,24}. Dieser kommt durch eine zentrale Läsion der Axone der oberen Motoneurone zustande, während periphere Schädigungen eher zu Harn- und Stuhlinkontinenz führen⁵. Ein isolierter bzw. früher Verlust der Blasen-Mastdarmfunktion kommt normalerweise nur durch eine direkte Kompression des Conus medullaris oder der sakralen Nervenwurzeln zustande^{2,40} und geht dann typischerweise mit perinealen Sensibilitätsminderungen einher².

2.1.4. Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose einer metastatischen epiduralen Myelonkompression wird in erster Linie durch eine sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung gestellt^{31,34} und durch adäquate bildgebende Verfahren verifiziert¹. Die Anamnese sollte neben den in Kapitel 2.1.3 beschriebenen typischen Beschwerden mit Fokus auf eine ausführliche Schmerzanamnese auch auf mögliche B-Symptome^{10,22,24} abzielen. Individuelle kanzerogene Risikofaktoren sind insbesondere dann zu eruieren, wenn die spinalen Metastasen als Erstmanifestation eines bislang unbekanntes Tumorleidens aufgetreten sind. Dazu gehören neben klassischen Noxen wie Nikotinabusus oder der Exposition gegenüber Schadstoffen und ionisierender Strahlung auch immunkompromittierende Faktoren wie HIV-Infektionen sowie Krebserkrankungen in der Familie²⁴ und eigenen Vorgeschichte¹⁰. Des Weiteren sollten bei bereits bekanntem Primarius auch etwaige vorangegangene Bestrahlungen und pharmakologische Krebstherapien erfragt werden, da diese das Auftreten von Wundheilungsstörungen und -infektionen nach einer chirurgischen Behandlung begünstigen könnten^{22,27,45}. Dasselbe gilt für einen reduzierten gesundheitlichen Allgemein- und Ernährungszustand, welche daher beide sowohl anamnestisch als auch im Rahmen einer orientierenden Inspektion evaluiert werden sollten³¹.

Bei der äußeren Betrachtung der Wirbelsäule kann bereits eine tumorbedingte Deformität, wie zum Beispiel eine Skoliose oder Hyperkyphose, auffallen^{4,10,21}. Eine lokale Druck- und/oder Klopfdolenz über den Processus spinosi^{10,24} in Kombination mit einer positiven Anamnese für biologische bzw. mechanische Wirbelsäulenschmerzen (vgl. S. 16 – Kapitel 2.1.3) liefert einen zusätzlichen diagnostischen Hinweis für das Vorliegen eines malignen Prozesses.

In der körperlichen Untersuchung ist die Erhebung und Dokumentation sensibler, motorischer sowie autonomer Defizite essenziell für die spätere Evaluation des Therapieergebnisses ³¹. Der initiale neurologische Status gilt dabei als wichtigster Prädiktor für das funktionelle Outcome nach der Therapie ^{1,32}. So hat nur etwa ein Drittel nicht-gefähiger Personen die Aussicht auf eine Wiederherstellung ihrer Gehfähigkeit, wohingegen es unter Paraplegikern deutlich weniger als 10 % sind ¹. Eine rechtzeitige Diagnosestellung, möglichst bevor Patientinnen und Patienten mit MESCC neurologisch auffällig werden, ist daher entscheidend für deren Prognose ^{20,24,46}. Neu aufgetretene Ausfallerscheinungen, insbesondere Symptome eines Konus-Kauda-Syndroms mit Schwäche der unteren Extremitäten, Reithosenanästhesie und Blasen-Mastdarm-Störungen ¹⁸ sowie nicht durch andere Ursachen erklärbare Gangstörungen stellen einen neurologischen Notfall dar und erfordern eine sofortige Abklärung. Anderenfalls drohen irreversible neurologische Funktionseinschränkungen ³⁶.

Als typisches motorisches Zeichen einer Myelopathie lässt sich gegebenenfalls eine Kraftminderung ^{2,18,24,40} der Muskelgruppen, welche von den kaudal der anatomischen Kompressionsstelle austretenden Spinalnerven innerviert werden ³⁶, objektivieren. Durch Schädigung der Nervenbahnen zwischen den oberen und unteren Motoneuronen kommt es hierbei oftmals zu symmetrischen ^{1,5,34} und spastischen ²¹ Paresen. Weitere pathologische Befunde in der neurologischen Untersuchung können eine Hyperreflexie, Kloni oder abnorme Reflexe wie ein positives Babinski-Zeichen sein ^{2,10,18,40}. Zusätzlich sollten eine dermatombezogene Überprüfung der Sensibilität ³⁶ und eine Testung des Analsphinktertonus vorgenommen werden. Eine gestörte Schließmuskelfunktion gilt als ungünstiges prognostisches Zeichen hinsichtlich des Erhalts bzw. einer Verbesserung der Gehfähigkeit ³⁴. Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch eine Begutachtung des Stand- und Gangbildes, um etwaige Ataxien zu erkennen ^{18,24}.

Konventionelle Röntgenaufnahmen, die Computertomografie und Magnetresonanztomografie sind die meisteingesetzten radiologischen Modalitäten zur Komplettierung der Diagnostik ³¹. Die Untersuchung mittels Röntgenstrahlen kommt aufgrund ihrer schnellen und kostengünstigen Durchführbarkeit oft als initiale Bildgebung bei anhaltenden Rückenschmerzen oder sonstigen wirbelsäulenspezifischen Beschwerden zur Anwendung ^{10,12,24}. Typische pathologische Befunde sind Frakturzeichen wie etwa Höhenminderungen der dargestellten Wirbelkörper, destruktive Läsionen der Wirbelbögen und ihrer Fortsätze ³⁵, spinale Deformitäten ²⁴ sowie osteopene, osteolytische und/oder osteosklerotische Veränderungen ^{9,24}. Kortikale Metastasen sind dabei in der Regel besser zu erkennen als in der Spongiosa gelegene ^{10,22}. Osteolysen sind meistens jedoch erst sichtbar, wenn bereits etwa 30 bis 50 % der Wirbelkörpermasse zerstört sind ²¹. Außerdem sind paraspinale Tumoren

ohne eine knöchernen Beteiligung, welche entlang der Neuroforamina in den Spinalkanal wachsen, darauf häufig nicht zu sehen³⁴. Zur Früherkennung spinaler Filiae sind planare Röntgenbilder daher weniger gut geeignet¹². Bei der insgesamt eher unzureichenden Sensitivität konventioneller Röntgenaufnahmen²⁴ sind diese letztlich auch nicht als Staging-Untersuchung zu empfehlen²².

Die Computertomografie hat unter anderem wegen der oben genannten Gründe die konventionelle Röntgenuntersuchung als Bildgebung der Wahl für die knöchernen Wirbelsäule weitgehend abgelöst¹⁸. Sie ist ebenfalls schnell durchführbar, kann aber mehrdimensionale Abbildungen in allen drei Ebenen liefern¹⁸ und weist eine hohe Spezifität bei mäßiger Sensitivität auf²². Insbesondere gelingt mit ihr eine bessere Darstellung von knöchernen, sowohl osteolytischen wie auch sklerotischen Läsionen als bei der MRT^{12,31}. Zudem sind die spinalen Stellungs- und Rotationsverhältnisse, etwaige Wirbelkörperfrakturen, Destruktionen der posterioren Elemente sowie ossäre Spinalkanalstenosen damit gut detektierbar³¹. Letztere können mittels CT leichter von intraspinalem Tumorgewebe unterschieden werden als in der MRT, was Auswirkungen auf die Therapieentscheidung (Operation versus Bestrahlung) hat¹⁸ (vgl. S. 35 f. – Kapitel 2.1.5). Die Informationen aus dieser Modalität können auch zur Einschätzung der spinalen Stabilität herangezogen werden^{4,10,18}.

Einen weiteren Vorteil bietet das mittels CT gleichzeitig durchführbare Staging des Thorax und/oder Abdomens bei bereits bekannter onkologischer Grunderkrankung²². Bei einem noch unbekanntem Primarius ist die CT ebenfalls eine sinnvolle diagnostische Methode zur Tumorsuche²⁴. Außerdem ist sie wichtig für die Therapieplanung, zum Beispiel als Planungs-CT bei angestrebter Radiotherapie oder instrumenteller Stabilisierung¹. So können präoperativ präzise Abmessungen der spinalen Elemente für die Auswahl geeigneter Pedikelschrauben, aber auch postoperative Lagekontrollen vorgenommen werden¹⁸. Ein genaues Verständnis der knöchernen Anatomie in der betroffenen Region ist auch für die Entscheidung über den chirurgischen Zugangsweg von Nutzen²⁴. Nachteilig ist die mangelnde Darstellbarkeit von Weichteilgewebe und – ohne zusätzliche Myelografie – auch nicht des Liquorraums und neuraler Strukturen^{12,24}. In Kombination mit einer Myelografie, also der zusätzlichen intrathekalen Applikation von Kontrastmittel^{1,47}, lassen sich jedoch Kompressionen des Rückenmarks durch direktes intraspinales Tumorwachstum gut von knöchernen Spinalkanalstenosen unterscheiden²⁴.

Als Verfahren der Wahl zur definitiven Diagnosestellung gilt die Magnetresonanztomografie^{1,34}. Sie ermöglicht eine hochauflösende Abbildung und Differenzierung aller spinalen Elemente inklusive der knöchernen Strukturen und Weichteile, des Myelons, der

Spinalnervenwurzeln, Meningen und Bandscheiben^{12,24}. Auch die anatomischen Tumorgrenzen sind in der MRT gut erkennbar²⁴, was wiederum bei der Planung einer chirurgischen Resektion helfen kann²². Aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität vor allem für extraossäres Tumorwachstum bei bestmöglicher Weichteilauflösung stellt die MRT den Goldstandard zur Beurteilung der intraspinalen Tumorausdehnung dar^{18,22,31}.

Die MRT kann ebenfalls zur Klassifizierung des Schweregrades einer epiduralen Myelonkompression herangezogen werden^{18,48}. Bilsky et al. publizierten hierzu im Jahr 2010 ein Schema, um eine Standardisierung in der Kommunikation unter medizinischem Personal und ein einheitliches Messinstrument für die klinische Forschung zu schaffen¹⁹. Die „Epidural Spinal Cord Compression (ESCC) Scale“⁴⁹ hat sich für diesen Zweck inzwischen allgemein etabliert⁴⁷ und besteht aus folgenden 6 Schweregraden (vgl. Abb. 1, S. 22):

- Grad 0 entspricht einem auf die knöchernen Strukturen beschränkten Tumorwachstum.
- 1a spiegelt ein intraspinale Wachstum ohne Deformation des Duralsacks wider.
- 1b stellt eine Deformation des Duralsacks ohne Myelonbeteiligung dar.
- 1c entspricht einer Angrenzung an das Myelon, ohne dieses zu komprimieren.
- Grad 2 entspricht einer Kompression des Myelons mit noch sichtbarem Liquor cerebrospinalis im Subarachnoidalraum und
- Grad 3 einer Kompression ohne erkennbaren Liquor.

Während die Grade 0, 1a, 1b und 1c in der Literatur noch als geringfügige epidurale Myelonkompression beschrieben werden^{48,50,51}, gelten Grad 2 und 3 demnach als hochgradig⁴⁸⁻⁵¹. Das radiologisch bestimmte Ausmaß der ESCC nach dieser Einteilung wirkt sich auf die weitere therapeutische Entscheidungsfindung aus¹⁹ (vgl. S. 35 – Kapitel 2.1.5).

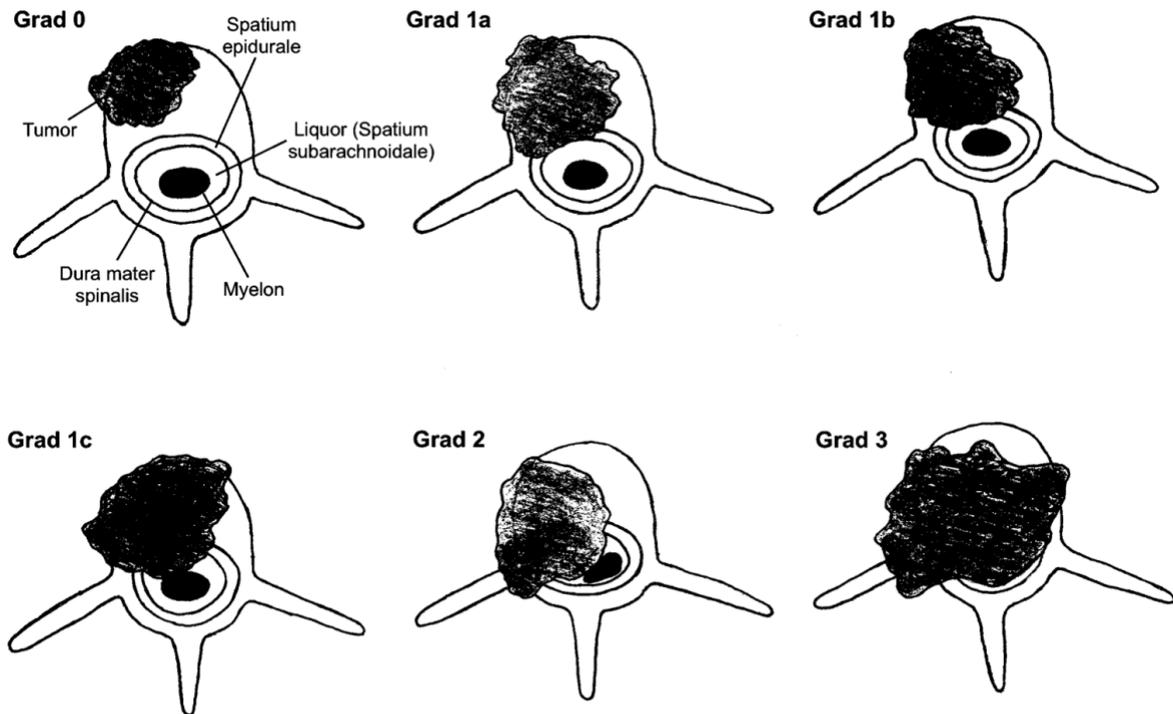


Abb. 1: Schematische Darstellung der Epidural Spinal Cord Compression Scale (in Anlehnung an Bilsky et al., 2010⁴⁹)

Darüber hinaus erlaubt die kontrastmittelgestützte MRT die beste Differenzierung zwischen neoplastischen, degenerativen und inflammatorischen Veränderungen der Wirbelsäule²¹. So können beispielsweise metastatische von osteoporotischen Kompressionsfrakturen, die gerade bei älteren Personen oftmals simultan vorliegen, leichter abgegrenzt werden¹⁰. Wie bereits an vorheriger Stelle beschrieben (vgl. S. 16 – Kapitel 2.1.3), sollte die MRT-Untersuchung nach Möglichkeit die gesamte Wirbelsäule erfassen, um etwaige multifokale Kompressionen detektieren zu können^{1,34,41}. Empfohlen wird die Anfertigung sowohl T1- als auch T2-gewichteter Aufnahmen in axialer, sagittaler und koronaler Ebene¹⁰. In Kombination mit einer zusätzlichen Computertomografie zur Abbildung der knöchernen Anatomie kann eine besonders effektive bildmorphologische Beurteilung des spinalen Tumors erfolgen²⁰.

Limitationen in der Beurteilbarkeit von MRT-Aufnahmen sind mögliche Artefakte, zum Beispiel durch einliegende Metallimplantate nach einer vorangegangenen Spondylodese. Dies spielt unter anderem bei der diagnostischen Abklärung eines Verdachts auf lokale Rezidive eine wichtige Rolle. In diesem Fall wäre eine Myelografie als alternative Bildgebung indiziert^{18,21,31,34,51}. Auch bei bestimmten Kontraindikationen gegen die MRT (zum Beispiel Schrittmacherimplantate) können, je nach Fragestellung, weitere Modalitäten wie die CT mit oder ohne Myelografie oder eine PET-CT erforderlich sein^{10,36}.

Nuklearmedizinische Verfahren, insbesondere die Skelettszintigrafie und PET-CT, haben eine hohe Sensitivität für Areale mit einem erhöhtem Knochenmetabolismus, aber nur eine geringe Spezifität^{10,18,22,24}. Zum einen ist die anatomische Auflösung schlechter als bei der CT und MRT^{1,24}. Zum anderen können neoplastische nur schlecht von nicht-neoplastischen Veränderungen durch Entzündungen oder Infektionen^{18,24} unterschieden werden. Auch die Abgrenzung tumorbedingter Frakturen von anderen Ursachen (wie etwa Osteoporose), ist damit erschwert^{10,31}. Mit der Einzelphotonen-Emissions-CT (SPECT) gelingt dies besser, indem sie die jeweiligen metabolischen Profile herausarbeitet und daher eine höhere Spezifität aufweist¹⁸. Gut geeignet sind nuklearmedizinische Modalitäten jedoch als Screening- bzw. Staging-Untersuchungen, um (weitere) ossäre Metastasen bei Personen mit Malignomen zu detektieren^{12,18,21} und um deren metabolische Aktivität einzuschätzen²¹. Zum Beispiel lassen sich mittels PET-CT zystische oder nekrotische Areale innerhalb des mutmaßlichen Tumors erkennen, was für die Planung diagnostischer Biopsien oder chirurgischer Interventionen relevant ist²⁴. Bei asymptomatischen Krebspatientinnen und -patienten mit negativem Skelett-Screening können zunächst rein klinische Kontrollen ohne zusätzliche radiologische Untersuchungen ausreichen. Allerdings gibt es bislang keine eindeutigen Empfehlungen für ein solches Vorgehen¹². Ein wirtschaftlicher Nachteil nuklearmedizinischer Verfahren ist der relativ hohe Zeit- und Kostenaufwand²⁴.

Bei Patientinnen und Patienten mit bekannten Tumorleiden und neu aufgetretenen Rückenschmerzen und/oder neurologischen Ausfällen ist in jedem Falle eine dringliche Bildgebung der Wirbelsäule indiziert^{5,41}, wofür langwierige nuklearmedizinische Untersuchungen eher ungeeignet sein dürften. Nur so kann auch ein schneller Therapiebeginn sichergestellt und beginnenden bzw. fortschreitenden Lähmungen vorgebeugt werden. Ist eine flach liegende Position wegen zu starker Schmerzen nicht tolerierbar, können Kortikosteroide als intravenöse Bolusgabe eine kurzfristige Analgesie und damit die Durchführung der Diagnostik ermöglichen⁴¹.

Die standardmäßige intraoperative Probenentnahme ermöglicht weitere, histo- und molekularpathologische sowie mikrobiologische Untersuchungen und erbringt den endgültigen Beweis einer Metastase^{10,22}. Eine alleinige Biopsie ist hingegen bei unbekanntem Primarius und/oder fraglicher Malignität sowie bei radiologischem Verdacht auf einen primären Knochentumor zu erwägen^{21,22}. In ersterem Fall sind eine histologische Charakterisierung und dadurch eine bessere Eingrenzung des Herkunftsgewebes möglich¹⁰. Dies ist wichtig, um im Vorfeld einer Behandlung das Ansprechen des Tumors auf Bestrahlungen und Chemotherapeutika abschätzen zu können¹⁸. Die Biopsie kann entweder bildgesteuert als Hohlnadelpunktion oder offen erfolgen. Nadelbiopsien liefern allerdings oft wenig

repräsentatives Gewebe ³¹. Ein negatives Ergebnis sollte daher stets mit engmaschigen klinischen Verlaufskontrollen und im Zweifelsfall durch eine offene Probenentnahme bestätigt werden ¹⁰.

Laborchemische Tests spielen eine eher untergeordnete Rolle in der Diagnostik der MESCC. Dennoch wird vor einer geplanten operativen Therapie oftmals eine routinemäßige Untersuchung des Blutbildes, der Serumelektrolyte, Nieren- und Leberwerte inklusive Albumin und eine Gerinnungsdiagnostik vorgenommen ^{12,31}. Mögliche auffällige Befunde, die auch auf eine maligne Knochenkrankung hindeuten können, sind beispielsweise eine Hyperkalzämie oder Anämie ⁹.

2.1.5. Therapeutisches Management

Zu den primären Zielen im therapeutischen Management spinaler Metastasen gehören eine ausreichende Schmerzkontrolle, der Erhalt bzw. die Wiederherstellung neurologischer Funktionen und der spinalen Stabilität, die lokale Tumorkontrolle sowie vor allem eine Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patientinnen und Patienten ^{2,10,18–20,24,28,36,48,51}. Es handelt sich also überwiegend um palliative Therapieziele ^{1,2,51,52,10,18–20,24,28,32,48}. Inzwischen ist durch den Einsatz von zielgerichteten Krebsmedikamenten, so genannten „targeted drugs“, sowie von Immuntherapeutika in einigen Fällen aber auch eine deutliche Verlängerung des Überlebens realisierbar ¹⁹. Als Behandlungsoptionen stehen im Wesentlichen chirurgische Eingriffe, strahlentherapeutische Verfahren sowie systemisch wirksame Pharmakotherapien zur Verfügung ^{2,18,19,32,48,52}. Der Chirurgie und Strahlentherapie kommen derzeit die Rollen als wichtigste, da effektivste primäre Modalitäten zu ^{2,19,48}. Der Stellenwert einer adjuvanten systemischen Therapie ist aber nicht zu vernachlässigen, und die Primärtherapie sollte diese möglichst nicht verzögern ⁵¹. Chirurgische Verfahren sollen in erster Linie die spinale Stabilität sicherstellen und eine Dekompression neuraler Elemente herbeiführen, um neurologische Funktionen zu erhalten ^{1–3,32,47,48,51}. Die Strahlen- und Systemtherapie dienen vor allem der lokalen Tumorkontrolle ^{2,3,12,47,48,51}. Bestrahlungen wirken sich außerdem häufig schmerzlindernd aus ^{1,24,47}, können durch Induktion einer Rekalzifizierung zur Konsolidierung osteolytischer Läsionen beitragen und dadurch pathologischen Wirbelkörperfrakturen vorbeugen ^{5,24}.

Konservatives Management

Neben den oben genannten primären Therapiemodalitäten existieren auch einige konservative Maßnahmen, welche ergänzend zum Einsatz kommen können bzw. sollen. So kann ein Stützkorsett bei drohenden oder manifesten Wirbelkörperfrakturen den Heilungsprozess unterstützen ^{21,48}, indem durch eine „erzwungene“ Reklination die axial

einwirkenden Kräfte nach dorsal verlagert und die Wirbelkörper dadurch entlastet werden. Am größten ist dieser Effekt im Bereich des thorakolumbalen Übergangs. Ebenso lässt sich auf diese Weise die Gefahr von Einklemmungen oder Kompressionen neuraler Strukturen reduzieren²¹. Physiotherapeutische Übungen zur Stabilisierung der Rumpfmuskulatur können zusätzlich helfen, Verletzungen vorzubeugen und die muskuloskelettale Funktionalität zu verbessern⁴⁷. Für alle Patientinnen und Patienten mit MESCC und erkrankungs- bzw. therapiebedingt eingeschränkter Mobilität ist außerdem die Indikation zur physikalischen und/oder medikamentösen Thromboseprophylaxe gegeben²⁰.

Eine adäquate Analgesie ist ein essenzieller Bestandteil im therapeutischen Management von Wirbelsäulenmetastasen. Zunächst kann versucht werden, die Schmerztherapie mittels Nicht-Opioid-Analgetika wie NSAID oder Paracetamol zu etablieren^{24,47}. Gemäß den aktuellen Empfehlungen der WHO sollten bei moderaten bis starken tumorbedingten Schmerzen zusätzlich Opioide zur Anwendung kommen⁵³. Auch Durchbruchschmerzen sollten je nach Schweregrad mit niedrig- bis hochpotenten Opioiden behandelt werden⁴⁷. Oft erfolgt eine Kombination mit Antikonvulsiva oder trizyklischen Antidepressiva als so genannte „Co-Analgetika“ zur Bekämpfung neuropathischer Schmerzen⁵. Opioide sollten zu Beginn bevorzugt oral verabreicht²⁴ und langsam titriert werden⁴⁷. Gerade bei Langzeiteinnahmen ist ein abruptes Absetzen wegen des hohen Abhängigkeitspotenzials mit dem Risiko entsprechender Entzugserscheinungen unbedingt zu vermeiden. Im weiteren Verlauf sind dann auch parenterale bis hin zu intrathekalen Injektionen der Präparate möglich²⁴. Weitere therapieeskalierende, invasive Maßnahmen sind beispielsweise epidurale Steroidapplikationen und Nervenblockaden im Bereich der Facettengelenke zur Linderung radikulärer oder mechanischer Schmerzen⁴⁷.

Die Verabreichung von Kortikosteroiden bzw. Glukokortikoiden kann verschiedene positive Effekte bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit MESCC entfalten. Zum einen können sie inflammatorische Prozesse unterdrücken²⁴ und tumorassoziierte Schmerzen vermindern^{5,21,24}. Weiterhin bewirken sie auch eine Reduktion von Rückenmarksödemem^{21,24} sowie möglicherweise eine zumindest kurzfristige Verbesserung der neurologischen Funktionen²⁴. Die genauen zugrunde liegenden Mechanismen sind bislang noch nicht im Detail geklärt⁵⁴.

Eine Steroidgabe unmittelbar nach der Diagnosesicherung kann die Zeit bis zum definitiven Behandlungsbeginn überbrücken, und dadurch negative Folgen wegen etwaiger Verzögerungen abmildern. Idealerweise sollte sie daher schnellstmöglich nach Beginn der Symptome bzw. nach der Diagnosestellung initiiert werden⁵⁴. Diese initiale Maßnahme im

konservativen Management von Patientinnen und Patienten mit MESCC-bedingten Schmerzen und akuter neurologischer Symptomatik ist weit verbreitet ²⁰, und es gibt ausreichend gute Evidenz für den Einsatz von Kortikosteroiden bei neu diagnostizierten Wirbelsäulenmetastasen mit Myelopathie ⁵². Als Standardpräparat wird typischerweise Dexamethason angewandt ^{5,52,54}. Allerdings herrscht nach wie vor kein Konsensus zur optimalen Dosierung und Therapiedauer ^{1,5,20,24,34,52,54}. Ein häufiges Vorgehen ist die Verabreichung von Dexamethason in hoher Dosierung, wenn bei der Diagnosestellung bereits keine Gehfähigkeit mehr besteht oder sich schnell voranschreitende motorische Ausfälle zeigen ³⁴. Demgegenüber kam eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 ⁵⁴ zur Schlussfolgerung, dass niedrigere Initial- und Erhaltungsdosen in Bezug auf potenzielle, schwere unerwünschte Wirkungen, wie gastroduodenaler Ulzera und Blutungen bis hin zu Perforationen, weniger komplikationsbehaftet seien. Der Nutzen von Kortikosteroiden bei MESCC in Abhängigkeit von der Tumorhistologie, des Grades der Rückenmarkskompression sowie der spinalen Stabilität ist bislang nur unzureichend untersucht worden. Letztlich obliegt die Abwägung zwischen individuellem Nutzen und den Risiken einer Steroidtherapie sowie die Entscheidung über die geeignete Dosierung den behandelnden Ärztinnen und Ärzten in jedem einzelnen Fall ^{12,54}.

Klassische Zytostatika werden in der Regel nur als adjuvante bzw. neoadjuvante Therapie eingesetzt, da das Ansprechen der Tumorzellen selbst bei hoher Chemosensitivität zu langsam erfolgt und schwer vorherzusehen ist. Als definitive Modalität sind sie deshalb nur in Ausnahmefällen zu erwägen, so zum Beispiel bei lokalen Rezidiven vorbestrahlter Läsionen, wenn Operationen oder erneute Bestrahlungen kontraindiziert sind ³⁴. Für gewisse Tumorentitäten können auch antihormonell wirksame Medikamente zur Anwendung kommen. Hierzu zählen vor allem Metastasen der als hormonsensitiv geltenden Mamma- und Prostatakarzinome ^{12,24}. Allerdings müssen diese nicht zwangsläufig dieselbe Ausstattung mit Hormonrezeptoren als potenziellen pharmakologischen Angriffspunkt aufweisen wie ihre Primärtumoren, sodass die Effektivität einer endokrinen Therapie im Einzelfall nicht sicher vorherzusagen ist ²⁴.

Bisphosphonate bewirken vor allem bei osteolytischen Läsionen durch Suppression der osteoklastischen Aktivität eine Verminderung der metastatisch bedingten Knochenresorption. Dadurch sollen skelettale Komplikationen, wie pathologische Frakturen oder Hyperkalzämien, vermindert werden ^{12,20,21,24}. Sie können oral oder intravenös verabreicht werden ²⁰, wobei intravenös applizierte Präparate schneller wirken und bis zu 10 Jahre in der Knochensubstanz gespeichert werden ²¹. Die Datenlage zum individuellen Nutzen von Bisphosphonaten bei Personen mit MESCC ist allerdings unklar ¹².

Chirurgisches Management

Ein wesentliches Ziel der chirurgischen Therapie von Wirbelsäulenmetastasen ist die Dekompression des Rückenmarks und/oder weiterer neuraler Strukturen. Diese erfolgt im Normalfall unmittelbar auf Höhe des Hauptbefundes, also der maximalen epiduralen Tumorausdehnung bzw. des für die Symptomatik mutmaßlich verantwortlichen Segments, und sollte zumindest partiell nach kranial und kaudal erweitert werden ⁵¹. Neben einer Resektion der eigentlichen Tumormasse umfasst die dorsale Dekompression in der Regel Teile der Wirbelbögen und eventuell auch der Wirbelkörper, sowie die ligamentäre Auskleidung des Spinalkanals. Dabei sind die Spinalnervenwurzeln, wenn funktionell, unbedingt zu erhalten ⁵¹.

Wird das Rückenmark überwiegend von dorsal komprimiert, so können der Spinalkanal durch Entfernung der Lamina arcus vertebrae womöglich bereits suffizient entlastet, das Tumorgewebe falls nötig reseziert und neurologische Symptome gelindert werden ^{1,12}. Meistens geht eine MESCC allerdings vom Wirbelkörper und damit von anteriorer Richtung aus, sodass die Laminektomie in diesen Fällen keine direkte Tumorentfernung bzw. adäquate Dekompression erlaubt ^{24,33,34,52}. Sie wird daher heutzutage kaum noch als alleinige chirurgische Maßnahme durchgeführt ²⁴. Zudem bringt dieses Verfahren spezifische Risiken mit sich. So gilt es zu bedenken, dass die Entfernung posteriorer spinaler Elemente zur sekundären Instabilität des betroffenen Wirbelsäulensegments führen kann ^{1,34,37} und damit gegebenenfalls eine stabilisierende Re-Operation erforderlich werden könnte. Bei einem instabilen Befund oder erhöhtem Risiko für eine Destabilisierung, beispielsweise aufgrund einer geringen Knochenmineralisierungsdichte oder auch wegen vorangegangener Laminektomien, ist deshalb zusätzlich zur Dekompression eine instrumentelle Stabilisation zu erwägen ⁴.

Andere Empfehlungen befürworten eine standardmäßige Instrumentation bei geplanter Dekompression, und letztere sollte demnach nur in Ausnahmefällen isoliert erfolgen. Der Grund hierfür sei eine sehr wahrscheinlich auftretende Hyperkyphose des operierten Segments bei Entfernung der dorsalen Wirbelsäulenanteile ²¹. Eine Resektion des gesamten Wirbelkörpers macht in aller Regel eine stabilisierende Rekonstruktion notwendig, wofür typischerweise Implantate aus Titan oder Kunststoff eingesetzt und eine dorsale Instrumentation mittels Schrauben-Stab-Konstrukt durchgeführt werden. Dies spielt vor allem am zervikothorakalen und thorakolumbalen Übergang eine wichtige Rolle, weil diese Bereiche einer verstärkten biomechanischen Belastung ausgesetzt sind und damit die Gefahr einer Destabilisierung erhöht ist ²⁴.

Eine Instabilität des betroffenen Wirbelsäulensegments stellt eine vom ESCC-Grad und der Tumorhistologie unabhängige Indikation für chirurgische Interventionen (zum Beispiel Vertebro- bzw. Kyphoplastie und/oder Spondylodese) dar, denn Radio- und Chemotherapien haben allein keinen stabilisierenden Effekt ^{18,19,48}. Auch kann in der Regel keine ausreichende Analgesie bei mechanisch bedingten Wirbelsäulenschmerzen durch eine ausschließliche Bestrahlung erreicht werden ¹⁹. Die Spine Oncology Study Group (SOSG) definierte eine tumorbedingte spinale Instabilität als „Verlust der spinalen Integrität als Ergebnis eines neoplastischen Prozesses, der mit bewegungsabhängigen Schmerzen, einer symptomatischen oder fortschreitenden Deformität und/oder einer neurologischen Beeinträchtigung unter physiologischer Belastung assoziiert ist.“ ⁴ Sie kann letztlich als mangelnde Fähigkeit der betroffenen Wirbelkörper, mechanischen Krafteinwirkungen standzuhalten, angesehen werden. Spinale Tumoren im Bereich der Übergänge zwischen den einzelnen Wirbelsäulenabschnitten sowie in den mobilen Segmenten der Hals- und Lendenwirbelsäule scheinen eher eine Instabilität zu verursachen als in anderen Lokalisationen ¹⁸. Mögliche Folgen sind Schmerzen, neurologische Ausfallerscheinungen sowie eine dadurch beeinträchtigte Lebensqualität ⁴⁷.

Symptomatische, auf die Spongiosa des Wirbelkörpers begrenzte vertebrale Kompressionsfrakturen sind normalerweise gut durch eine perkutane Einspritzung von Knochenzement zu behandeln ^{18,19}, was als Vertebroplastie bezeichnet wird. Eine Weiterentwicklung dieses Verfahrens ist die Kyphoplastie, wobei der frakturierte Wirbelkörper zunächst mithilfe eines Ballons wiederaufgerichtet wird ^{18–20,24,31,32}. In der Regel werden diese Prozeduren unter röntgenologischer Kontrolle ³¹ und häufig im ambulanten Umfeld, gegebenenfalls sogar nur in Lokalanästhesie, durchgeführt ¹². Viele Patientinnen und Patienten mit mangelnder Operationstauglichkeit profitieren dadurch in hohem Maße von einer deutlichen und eventuell sogar dauerhaften Schmerzlinderung ^{2,18,20}. Diese ist mutmaßlich auf eine Thermoablation nozizeptiver Nervenendigungen als Nebeneffekt zurückzuführen ^{2,18}. Allerdings kann die Zementaugmentation nur eine Stabilisierung einzelner Wirbelkörper und nicht der Wirbelsäule in ihrer Gesamtheit bewirken. Ebenso wenig lassen sich damit metastatisch bedingte Deformitäten korrigieren oder Kompressionen entlasten ^{20,24}. Bei einem epiduralen Tumorwachstum und vor allem bei hochgradiger Kompression des Duralschlauchs sind die Vertebro- bzw. Kyphoplastie zudem kontraindiziert ^{2,20}. Erklären lässt sich dies mit dem Risiko eines Austritts von Knochenzement in den Epiduralraum ^{18,20}, was die intraspinale Enge wohl verstärken dürfte. Aus demselben Grund sollten diese Verfahren auch nicht bei knöchernen Spinalkanalstenosen angewandt werden ²⁴. Als weitere mögliche Komplikation ist eine Embolisation des Zements über das Gefäßsystem denkbar ¹⁸. Durch einen zu hohen Druck während der Injektion kann es darüber hinaus zur Verschleppung von Tumorzellen in

den Blutkreislauf kommen ⁵⁵. Die Indikation zur Applikation von Knochenzement in den Wirbelkörper sollte also nur nach strenger Risiko-Nutzen-Abwägung und in speziell ausgewählten Fällen gestellt werden ². Vor allem im palliativen Setting kommen die entsprechenden Prozeduren daher zum Einsatz ²¹.

Frakturen mit Einbeziehung der posterioren spinalen Elemente oder der Wirbelkörper-Kortikalis erfordern üblicherweise eine instrumentelle Stabilisierung ¹⁹. Dasselbe gilt bei einer signifikanten intraspinalen Tumorausdehnung ¹⁸. Um ein durch Progression der spinalen Metastasierung verursachtes Materialversagen zu vermeiden, werden üblicherweise – je nach Beschaffenheit der Knochenstruktur – jeweils mindestens zwei Wirbelkörperhöhen kranial und kaudal des Hauptbefundes in die Instrumentation einbezogen ^{19,51}. Diese kann sowohl in offener Technik wie auch als perkutane Pedikelschraubeninsertion erfolgen ^{48,51}. Die Verwendung intraoperativer bildbasierter Navigationssysteme zur Lokalisation anatomischer Landmarken und Lagekontrolle des eingebrachten Fremdmaterials hat sich hierfür bewährt ¹².

Da viele der von Wirbelsäulenmetastasen betroffenen Patientinnen und Patienten sich mit schlechten Allgemein- und Gesundheitszuständen bei stark limitierter Prognose präsentieren, müssen exzessive chirurgische Prozeduren mit langen Krankenhausaufenthalten zunehmend verlassen werden ¹². Gering- bis minimalinvasive Verfahren verfolgen deshalb das Ziel, möglichst wenig gesundes Gewebe durch die Präparation zu schädigen ³². Tatsächlich hat deren Etablierung zur Reduktion der perioperativen Morbidität geführt ¹⁹, was unter anderem auf kürzere Operationszeiten mit reduzierten Blutverlusten zurückgeführt werden kann ³². Auch lassen sich eine verkürzte Erholungsphase und Hospitalisation, weniger postoperative Schmerzen ^{12,19,32} sowie eine verbesserte Wundheilung beobachten ¹⁹. Adjuvante Therapien können somit schneller initiiert bzw. fortgesetzt werden ⁴⁷. All diese positiven Effekte haben auch eine ökonomische Seite, da sie die Behandlungskosten verringern ³². Die minimalinvasive Wirbelsäulenchirurgie umfasst verschiedene Techniken sowohl zum Zweck der Schmerzkontrolle und Stabilisierung (Vertebro- bzw. Kyphoplastie oder perkutane Pedikelschraubeninsertion) ²⁰ als auch zur Dekompression neuraler Strukturen, zum Beispiel durch den Einsatz tubulärer und expandierbarer Retraktoren ¹⁹. Sogar endoskopische Zugänge bieten inzwischen die Möglichkeit zur transthorakalen Resektion von Wirbelkörpern und anschließenden stabilisierenden Rekonstruktion, auch wenn dies bislang nicht sehr verbreitet ist ^{32,56}.

Die Auswahl eines geeigneten chirurgischen Zugangsweges richtet sich in erster Linie nach der Tumorlokalisation innerhalb der Wirbelsäule, also dem betroffenen Abschnitt und der axialen Lage bzw. Richtung der Kompression des Duralschlauchs, sowie dem primären

Operationsziel (Dekompression und/oder ventrale oder dorsale Stabilisierung). Die Präparation kann entweder von anterior, posterior, von beiden Richtungen und/oder von lateral erfolgen ^{12,18,20,24}. Zu den anterioren Zugangsmöglichkeiten zählen unter anderem transthorakale und retroperitoneale Techniken ^{33,52}. Diese dienen eigentlich als „direktester“ Weg zu den Wirbelkörpern, von denen aus die meisten spinalen Filiae sich nach epidural ausdehnen ^{18,20,24}. Über einen Zugang von ventral kann somit theoretisch die bestmögliche Tumorsektion bzw. Dekompression des Spinalkanals erreicht werden. Allerdings können neben den thorakalen und abdominellen Organen inklusive der großen Blutgefäße auch vorangegangene Operationen und/oder Bestrahlungen sowie viszerale Metastasen zu erschwerten Verhältnissen bei transkavitären Operationen führen ^{18,24}. Womöglich sind anteriore Zugänge im Bereich der thorakalen und lumbalen Wirbelsäule unter anderem deswegen mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität assoziiert, sodass sie bevorzugt im Bereich der HWS angewandt werden ^{21,24}.

Eine präoperative interventionelle Embolisation der den spinalen Tumor versorgenden Arterien kann dessen Durchblutung drosseln und so zur Reduktion der intraoperativen Blutungsneigung beitragen ²⁰. Besonders bei stark vaskularisierten Tumoren ist die Embolisation zu empfehlen, wozu unter anderem Karzinometastasen ausgehend von der Schilddrüse, Leber und den Nieren zählen ²⁰. Außerdem kann möglicherweise die Operationsdauer verkürzt und postoperativen Hämatomen vorgebeugt werden, die sonst Wunddehiszenzen und – bei intraspinaler oder foraminärer Lage – neurologische Verschlechterungen begünstigen würden ²⁴.

Spinale Radiotherapie

Die Effektivität einer konventionellen, externen Strahlentherapie (EBRT) ist bei initial gehfähigen Patientinnen und Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen am größten. Vor allem wenn diese eine strahlensensible Histologie (vgl. nächste Seite) aufweisen, besteht eine gute Aussicht auf den Erhalt ihrer Gehfähigkeit ³⁴. Das Bestrahlungsfeld sollte nach Möglichkeit ein bis zwei Wirbelkörperhöhen ober- und unterhalb der Kompressionsstelle umfassen ^{1,21} und kann bei vorliegenden paravertebralen Tumormassen auch nach lateral erweitert werden ¹. Im Bereich der HWS kann die Strahlung in einem lateralen Verlauf ausgerichtet werden, um benachbarte Organe wie den Ösophagus, Larynx oder die Trachea auszusparen. Die übrigen Anteile der Wirbelsäule werden üblicherweise in sagittaler Richtung bestrahlt ²¹. Um durch Bewegungen der Patientinnen und Patienten bedingte Verfehlungen des Zielvolumens während der Bestrahlung zu kompensieren, wird dieses eher großzügig gewählt. Dies führt unweigerlich zur Strahlenexposition des umliegenden gesunden Gewebes ²⁰.

Die maximal applizierbare Strahlendosis wird also durch angrenzende zu schonende Strukturen, im Falle spinaler Tumoren durch das Myelon und Nachbarorgane wie die Nieren oder den Ösophagus, limitiert ^{1,19,48,51}. Deren Toleranzschwelle befindet sich unterhalb der für eine Ablation des Tumorgewebes notwendigen Dosis, sodass die konventionelle Radiatio allein womöglich nicht den gewünschten Therapieeffekt erbringt ¹². Mögliche Nebenwirkungen bei der ungewollten, aber häufig nicht vermeidbaren „Mitbestrahlung“ benachbarter Strukturen reichen von mukokutanen Irritationen bis hin zu Entzündungen mit Dysphagie, Nausea und Diarrhoe. Zusätzlich kann aufgrund des zahlreichen Vorkommens hämatopoetischer Vorläuferzellen im Knochenmark der Wirbelsäule eine Zytopenie mit Fatigue auftreten ¹.

Es existieren zahlreiche Schemata zur beabsichtigten Gesamtdosis sowie deren Fraktionierung, aber kein einheitliches Standardvorgehen ^{1,12,34}. Typischerweise kommen Protokolle mit Strahlendosen zwischen insgesamt 8 und 40 Gray in bis zu 20 Fraktionen zur Anwendung ^{1,32,47}. Bei der strahlentherapeutischen Planung sollte neben der Tumorphistologie auch die individuelle Prognose der Patientinnen und Patienten beachtet werden. Im Falle einer Restlebenserwartung von nur wenigen Monaten wäre prinzipiell ein hypofraktioniertes Schema mit kürzerer Gesamtdauer und entsprechend höheren Einzeldosen zu bevorzugen et vice versa ^{5,34}.

Je nach vorliegender Histologie ist mit einem unterschiedlichen Ansprechen des Tumorgewebes auf die Strahlentherapie zu rechnen, wobei sich dessen Radiosensitivität in der Regel nur auf konventionelle Bestrahlungen bezieht ^{18,47,48,51}. Patientinnen und Patienten mit strahlensensiblen Tumoren zeigen ein tendenziell besseres funktionelles Outcome nach EBRT als solche mit eher strahlenresistenten Entitäten ⁵². Als außerordentlich strahlensensibel gelten das Multiple Myelom, maligne Lymphome und Keimzelltumoren. Metastasen dieser Primärtumoren können selbst bei hohen ESCC-Graden mit guter symptomatischer und lokaler Kontrolle wie auch zufriedenstellenden neurologischen Ergebnissen konventionell bestrahlt werden. Dagegen sind die meisten soliden Malignome als eher radioresistent einzustufen, allen voran Nierenzellkarzinome, maligne Melanome, Sarkome und nichtkleinzellige Bronchialkarzinome ^{19,48,57}. Für diese histologischen Tumorentitäten ist von einer primären konventionellen Bestrahlung zumindest im Falle einer hochgradigen Myelonkompression abzuraten, weil sonst – bei naturgemäß unzureichender Strahlendosis – ein Progress der epiduralen Metastasierung ² oder bei entsprechender Dosiserhöhung radiotoxische Schäden gefährdeter Organe ⁴⁸ riskiert werden. Stattdessen bedürfen radioresistente Tumoren für eine nachhaltige lokale Kontrolle einer stereotaktischen Radiotherapie (SRT) ⁴⁸.

Stereotaktische Bestrahlungsmethoden ermöglichen eine fokussierte, präzise Bestrahlung des Zielvolumens bei gleichzeitiger Aussparung der angrenzenden Gewebe^{12,20,24,32,51}. Im Vergleich zur EBRT sind damit höhere, tumorablativ Einzeldosen applizierbar^{12,19,24,47}, welche in der Regel bei 8 bis 18 Gray liegen^{20,32}. Dadurch kann eine dauerhafte bzw. längerfristige Tumor- und Schmerzkontrolle als bei der EBRT erreicht werden, und zwar unabhängig von der Histologie^{3,12,47,51}. Durch eine präzise, bildgesteuerte Applikation der Strahlung werden gefährdete Strukturen trotz der hohen Dosen relativ gut geschützt⁴⁸. Weil keine langstreckige, sondern vielmehr eine punktuelle Bestrahlung der Wirbelsäule erfolgt, besteht auch ein vergleichsweise geringes Risiko einer radiogenen Knochenmarkinsuffizienz. Zudem wird die Wundheilung nach chirurgischen Eingriffen auf Höhe des bestrahlten Gebietes kaum beeinflusst, da die Haut und das Weichgewebe keiner relevanten Strahlendosis ausgesetzt sind. Eine adjuvante SRT kann somit zeitnah durchgeführt und eine Verzögerung des Therapieregimes vermieden werden, was vor allem bei geringer Restlebenserwartung von Vorteil ist¹².

Man unterscheidet zwischen der einzelfraktionierten stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) und der hypofraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (SRT/SBRT), welche üblicherweise in zwei bis fünf Sitzungen erfolgt⁴⁷. Beide Verfahren werden sowohl als definitive wie auch als adjuvante Therapiemodalität eingesetzt¹⁹. Für die präzise, hochdosierte Bestrahlung bedient man sich entweder eines Rahmengerüsts zur genauen Ziellokalisation und Immobilisierung der Patientinnen und Patienten oder einer bildgestützten Echtzeit-Positionskontrolle und darauf abgestimmten Steuerung der Strahlen anstelle des fixierenden Rahmens^{1,24,47}. Aufgrund der kurzen Behandlungsdauer und meist obsoleten Erholungszeit sind im Rahmen der SRT normalerweise keine Hospitalisation und – wenn überhaupt – nur minimale Unterbrechungen adjuvanter systemischer Therapien notwendig¹². Als nachteilig dürften hingegen die vergleichsweise aufwendige Behandlungsplanung und mitunter anspruchsvolle Definition des Zielvolumens zu bewerten sein⁴⁷.

Zahlreiche Daten zur Sicherheit und Effektivität zeigen sehr gute Ansprechraten und eine nur geringe Myelotoxizität durch die beschriebenen Verfahren, was zu deren breiten Akzeptanz und zunehmenden Anwendung geführt hat. Der Einsatz stereotaktischer Methoden als Primärtherapie ist jedoch auf intraossäre Neoplasien oder solche mit einer geringfügigen epiduralen Ausdehnung (entsprechend den ESCC-Graden 0 bis 1c) beschränkt, weil bei einem zu geringen Abstand zwischen Tumor und Myelon die Strahlendosistoleranz des letzteren überschritten würde¹⁹. Eine ausreichend hohe Strahlendosis kann im Falle einer signifikanten bzw. hochgradigen MESCC somit nicht appliziert werden, ohne das Myelon zu gefährden, was derzeit die wohl größte Limitation der spinalen SRT/SRS bedeutet³.

Anderenfalls wäre mit einer strahleninduzierten Myelopathie ^{3,19} und eventuell auch konsekutiven neurologischen Verschlechterungen zu rechnen ¹⁹. Vor allem bei bereits vorangegangenen Bestrahlungen und zirkumferenziellen epiduralen Tumormassen stellt die Gewährleistung einer ausreichend hohen, tumorablativen Strahlendosis bei gleichzeitiger Begrenzung der Myelotoxizität eine anhaltende Herausforderung dar ¹⁹.

Neuerdings wird auch die Rolle einer adjuvanten Applikation von zielgerichteten Krebstherapeutika zur SBRT erforscht ¹⁹. Mit solchen „Radiosensitizern“ könnte auch bei niedrigeren Strahlendosen eine ähnlich gute Tumorkontrolle wie bei der hochdosierten SBRT bei gleichzeitiger Reduktion des Toxizitätsrisikos erreicht werden ¹⁹. Eine weitere Möglichkeit zur Realisierung dieses Ziels könnte die intraoperative Brachytherapie mit radioaktiven Isotopen bieten. Diese werden in Form von so genannten „Seeds“ in unmittelbarer Nähe zur Läsion implantiert ¹. Die von den Radionukliden ausgehende Strahlung ist durch eine hohe Dosisabnahme mit zunehmender Eindringtiefe ins Gewebe gekennzeichnet, was eine sehr gezielte Ablation des Tumolvolumens unter Aussparung des Myelons ermöglicht ^{19,51}. Einen ähnlichen Effekt könnte die externe Applikation von Protonenstrahlung mithilfe von Teilchenbeschleunigern bewirken, welche jedoch sehr teuer und daher vielerorts nicht verfügbar sind ^{1,24}. Schließlich werden auch Ansätze zur perkutanen Thermoablation im Vorfeld einer hypofraktionierten SBRT verfolgt, um das Tumolvolumen vorab zu verkleinern und so die Effekte der SBRT zu optimieren ¹⁹. Dieses und weitere lokal-ablative Verfahren werden zurzeit hauptsächlich nach vorangegangenen Bestrahlungen mit frustanem Verlauf und/oder erschöpften Toleranzreserven eingesetzt ⁴⁷.

Trotz der technologischen und medizinischen Fortschritte im Bereich der Radioonkologie wird für spinale Metastasen mit radioresistenter Histologie und hochgradiger ESCC nach wie vor eine primäre chirurgische Behandlung empfohlen ¹⁹. Aus chirurgischer Sicht steht mittlerweile aber nicht mehr die aggressive, totale Tumorsektion im Vordergrund. Vielmehr erfolgt primär die Dekompression des Spinalkanals, um einen ausreichenden Abstand zwischen Tumor und Rückenmark für eine anschließende Bestrahlung mit ablativer Dosis bei größtmöglicher Reduktion des Toxizitätsrisikos zu schaffen ^{3,19,47,48,51}. Auf diese Weise können eine schonende, zirkumferenzielle epidurale Entlastung bei geringerem Morbiditätsrisiko durch die weniger invasive Präparation, sowie eine kürzere Operationsdauer erreicht werden ^{19,48}. Auch eine spinale Instrumentierung bei drohender oder manifester Instabilität ist über diesen Zugangsweg in der Regel durchführbar ^{3,19}. Die in der internationalen Nomenklatur als „separation surgery“ bezeichnete Technik in Kombination mit stereotaktischen Verfahren dürfte letztlich eine längerfristige lokale Kontrolle der Tumormasse als die alleinige konventionelle Radiotherapie ermöglichen ⁴⁷. Lediglich für solitäre Wirbelkörpermetastasen

bei Personen mit gutem Allgemeinzustand und ausreichend langer Lebenserwartung ist eine radikale En-bloc-Spondylektomie mit instrumenteller Stabilisierung prinzipiell vorzuziehen ²¹.

Therapeutische Entscheidungsfindung

In der bisher verfügbaren Literatur finden sich zahlreiche, teilweise unterschiedliche Empfehlungen und Algorithmen zum konkreten Vorgehen für das therapeutische Management von Wirbelsäulenmetastasen. Das häufig beschriebene und zitierte „NOMS“-Schema enthält als Akronym die wichtigsten Entscheidungskriterien (*neurologisch, onkologisch, mechanische Stabilität* und „*systemic disease*“) über die definitiv anzuwendende Therapiemodalität ^{2,5,19,48,51}:

Neurologische Kriterien umfassen sowohl radiologische als auch klinische Parameter zur Beurteilung der Schwere einer Myelopathie, funktionellen Radikulopathie sowie epiduralen Myelonkompression (siehe Klassifikation von Bilsky et al., 2010 ⁴⁹), aber auch sensibler und motorischer Defizite ⁴⁷. *Onkologische* Kriterien beinhalten die individuelle Radio- und Chemosensitivität des Tumors für eine optimale bzw. dauerhafte Lokalkontrolle ^{19,47}. Ebenso dazu gehören das zu erwartende Ansprechen auf endokrinologisch und immunologisch wirkende Pharmazeutika, Biologika sowie die Nachhaltigkeit des Therapieerfolgs ⁴⁸ und die Geschwindigkeit der Tumoreradikation. Letztere spielt vor allem für die Dringlichkeit therapeutischer Interventionen eine wichtige Rolle (beispielsweise bei der Entscheidung, ob primär eine chirurgische Dekompression oder konventionelle Bestrahlung erfolgen soll). Im Allgemeinen basieren diese Überlegungen auf der Histologie des Primarius ⁴⁷. Die *mechanische Stabilität* der Wirbelsäule stellt ein separat zu betrachtendes Kriterium dar und wird mittlerweile in der Regel anhand der SINS-Kriterien der SOSG beurteilt ^{4,19} (vgl. S. 53 – Kapitel 3.4.6 und Tabelle 9 im Anhang). Eine drohende oder manifeste spinale Instabilität wird häufig durch bewegungsabhängige Schmerzen im betroffenen Segment angezeigt ^{2,18,48} (vgl. S. 16 – Kapitel 2.1.3), aber auch Schmerzen bei axialer Belastung und eine Schmerzlinderung im Liegen sind wichtige Indikatoren ¹⁸.

Ein außerordentlich wichtiges Kriterium ist die systemische Krankheitslast (*systemic disease*), also die systemische Dissemination der Krebserkrankung. In diesem Zusammenhang sollten auch der klinische Allgemeinzustand, Vor- und Begleiterkrankungen, das individuelle Mortalitätsrisiko sowie die Prognose bzw. Erfolgsaussichten einer Therapie diskutiert werden. All diese Aspekte bestimmen letztlich, ob die Patientin bzw. der Patient die indizierte Behandlung überhaupt tolerieren könnte bzw. davon profitieren würde ^{2,5,32,48,51}. Vor einer geplanten Operation sollten deswegen das Ausmaß der systemischen Metastasierung, zum Beispiel mittels CT-Scan, und die kardiopulmonale Situation abgeklärt werden ². Im Falle eines zu hohen Operationsrisikos wegen schwerer Komorbiditäten nehmen alternative

Behandlungskonzepte wie die Strahlen- und/oder Systemtherapie, welche oftmals sogar noch in weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien zur Anwendung kommen können, eine bedeutsamere Rolle ein. Gerade bei einer sehr kurzen Restlebenserwartung ist die Indikation für ausgedehnte und hochinvasive Eingriffe, die einen langen Krankenhausaufenthalt und eine intensive Nachsorge erfordern, eher zurückhaltend zu stellen. Es wäre dann vermutlich kein langfristiger Nutzen mehr gegeben ⁴⁸. Ein chirurgischer Ansatz wird im Allgemeinen nur verfolgt, wenn eine Überlebenszeit von mindestens 3 Monaten zu erwarten ist ^{18,24}. Auch bei einem symptomatischen Befall lebenswichtiger Organe, wie des Gehirns, der Leber oder Lunge, könnte die Dringlichkeit zur Behandlung spinaler Metastasen in den Hintergrund rücken ⁴⁷. Zu berücksichtigen ist außerdem, ob die Patientinnen und Patienten sich ausreichend von der beabsichtigten Primärtherapie erholen können, damit eine empfohlene adjuvante Therapie überhaupt möglich ist ⁴⁸.

Unter anderem basierend auf den „NOMS“-Kriterien lassen sich folgende Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen zusammenfassen: Bei einer hohen Strahlensensibilität des Primärtumors kann unabhängig vom ESCC-Grad bzw. dem Grad der Myelopathie eine konventionelle Bestrahlung als definitive Therapie durchgeführt werden. Hiermit sind eine gute lokale Kontrolle und ein neurologischer Funktionserhalt möglich ^{2,18,19,48,51}. Ausnahmen gelten nach bereits erfolgter Radiotherapie im gleichen oder in überlappenden Segmenten, sofern die maximal tolerierbare Strahlendosis ausgeschöpft ist, sowie bei spinaler Instabilität (siehe unten). Ein Wechsel auf chirurgische Verfahren ist zudem im Falle einer Krankheitsprogression oder von neuen neurologischen Defiziten unter der Bestrahlung indiziert ^{2,48}. Für radioresistente Tumorentitäten mit niedriggradiger ESCC (Grade 0 und 1) ist eine hochdosierte, hypo- oder einzelfraktionierte stereotaktische Radiotherapie anzustreben ^{2,48,51}. Radioresistente sowie unbekannte bzw. nicht bestimmbar Histologien mit hochgradiger ESCC (Grade 2 und 3) erfordern in der Regel eine chirurgische Dekompression. Diese sollte, falls möglich, als „separation surgery“ (vgl. S. 33 f.) mit adjuvanter SRT erfolgen und abhängig von der Stabilitätsbeurteilung eine zusätzliche Instrumentation umfassen ^{2,48,51}.

Bei spinaler Instabilität sollte unabhängig von anderen Kriterien in jedem Falle eine chirurgische Stabilisierung durchgeführt werden. Bei zu hohem Operationsrisiko wird ein konservatives Vorgehen mit Korsettbehandlung und Physiotherapie empfohlen ⁴⁷. Je nach Radiosensitivität kann eine adjuvante EBRT oder SRT die Behandlung ergänzen ⁴⁸. Ossär bedingte Spinalkanalstenosen, welche durch pathologische Wirbelkörperfrakturen entstanden sind, stellen eine eigene chirurgische Indikation dar ²⁴. Zwar sind vertebrale Berstungs- oder Kompressionsfrakturen nicht zwangsläufig mit einer spinalen Instabilität gleichzusetzen ². In den Spinalkanal dislozierte Knochenfragmente mit konsekutiver Kompression des

Duralschlauchs können jedoch durch eine Bestrahlung allein nicht effektiv behandelt werden²⁴. Auch neurologische Defizite machen eine chirurgische Therapie mit Dekompression und gegebenenfalls adjuvanter Radiatio erforderlich. Vor allem bei neu aufgetretenen Lähmungserscheinungen oder rapider neurologischer Verschlechterung ist die Behandlung als notfallmäßig anzusehen und somit schnellstmöglich einzuleiten^{4,5,12,20,21,24,47,58}.

Darüber hinaus kann auch das Ausmaß der spinalen Metastasierung für therapeutische Abwägungen herangezogen werden. Eine eher radikale chirurgische Behandlung mit Ziel der langfristigen Tumorkontrolle sollte demnach verfolgt werden, wenn solitäre bzw. singuläre Metastasen und ein langsames Tumorwachstum vorliegen („limited disease“)^{2,18}. Bei disseminierter Metastasierung und schnell wachsenden Tumoren („extensive disease“) sind eher zurückhaltende Maßnahmen wie die palliative Bestrahlung², palliative Dekompression oder rein supportive Therapie¹⁸ zu bevorzugen.

Ein weiterer vorgeschlagener Therapiealgorithmus legt über die genannten Aspekte hinaus einen besonderen Fokus auf den klinischen Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten, bewertet anhand des Karnofsky Performance Status (KPS)⁵⁹ (vgl. S. 49 – Kapitel 3.4.4 und Tabelle 7 im Anhang) oder nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)⁶⁰. Bei einem KPS-Wert von 40 oder weniger sowie einer Lebenserwartung von maximal zwei Monaten sollte demzufolge ein palliatives Management mit rein supportiver Behandlung oder konventioneller Bestrahlung verfolgt werden. Dasselbe gilt für Personen mit ausgedehnter systemischer Krankheitslast, die nicht gut kontrollierbar oder schnell voranschreitend ist und für die keine effektiven systemischen Optionen verfügbar sind. Die stereotaktische Radiotherapie wäre in all diesen Fällen eine zu aufwendige Alternative ohne klaren Vorteil gegenüber weniger komplexen Methoden. Nach initialer Betrachtung dieser patientenzentrierten Faktoren sollten die metastatischen Wirbelsäulentumoren analog zu den ersten drei Kriterien des „NOMS“-Schemas charakterisiert und darauf basierend die weiteren Behandlungsschritte abgestimmt werden⁴⁷. Zur Optimierung des Outcomes sind die Festlegungen der individuellen Therapiekonzepte in einem möglichst interdisziplinären bzw. multiprofessionellen Umfeld durch die Zusammenarbeit von Expertinnen und Experten auf den Gebieten der Wirbelsäulenchirurgie, Strahlentherapie, Onkologie, Radiologie und Schmerzmedizin vorzunehmen^{3,19}.

Nachsorge und Rehabilitation

Neben der Akutbehandlung von Patientinnen und Patienten mit metastatischer epiduraler Myelonkompression nimmt die rehabilitative Nachsorge einen äußerst wichtigen Stellenwert in der medizinischen Versorgung ein. Diese sollte bereits während des

Krankenhausaufenthaltes eingeleitet werden und ergo- sowie physiotherapeutische Maßnahmen mit schnellstmöglicher Mobilisation umfassen ⁵. So können nicht nur das funktionelle Outcome, unter anderem durch Schmerzreduktion und Verbesserung der Wirbelsäulenstabilität, positiv beeinflusst, sondern auch etwaige Bedürfnisse nach der Hospitalisation besser erkannt werden. Im Allgemeinen anzustreben sind der Erhalt bzw. die Wiederherstellung von autonomen Funktionen, allen voran der Mobilität und Kontinenz, sowie die Partizipation an Aktivitäten des alltäglichen Lebens. Im Vordergrund steht dabei die größtmögliche Unabhängigkeit der Patientinnen und Patienten ^{5,47}. Darüber hinaus ist die Konsultation von Sozialarbeiterinnen und -arbeitern sowie von Psychologinnen und Psychologen mit onkologischer Expertise eine sinnvolle Überlegung. Nicht zuletzt ist auch palliativmedizinisch ausgebildetes ärztliches und pflegerisches Personal ein integraler Bestandteil des Behandlungsteams, um eine adäquate und langfristige Symptomkontrolle nach der Akuttherapie zu realisieren. Eine multiprofessionelle bzw. interdisziplinäre Falldiskussion und Entscheidungsfindung, üblicherweise im Rahmen gut bewährter Tumorkonferenzen, sind somit unerlässlich für eine optimale, bedürfnisgerechte und zieladaptierte Therapie- und Versorgungsplanung ⁵.

2.2. Historischer und gegenwärtiger Stand der Forschung

Vor Einführung der spinalen Radiotherapie in den 1950er Jahren bestand die einzige Behandlungsmöglichkeit für Patientinnen und Patienten mit metastatisch bedingter Kompression des Rückenmarks in der dorsalen chirurgischen Dekompression ¹². Das Verfahren der Wahl war damals die Laminektomie ohne zusätzliche Stabilisierung, welche oftmals konsekutiv eine Instabilität des entsprechenden Wirbelsäulensegments nach sich zog. Außerdem war über diesen dorsalen Zugang keine zirkumferenzielle Entfernung des epiduralen Tumors möglich ^{2,18,34,51}. Aufgrund mangelnder Vorteile der dekompressiven Laminektomie für das klinische Outcome bei gleichzeitig erheblicher Morbidität erfuhr die Radiotherapie einen großen Aufschwung ^{33,52}. Bis in die späten 1970er Jahre galt diese als mindestens gleichwertige Alternative zur operativen Therapie von metastatischen Wirbelsäulentumoren ²: Gilbert et al. verglichen in einer retrospektiven Kohortenstudie aus dem Jahr 1978 das neurologische Outcome von 235 Personen mit MESCC, entweder nach dekompressiver Laminektomie und adjuvanter Radiatio oder nach alleiniger Radiotherapie. Sie fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den Anteilen posttherapeutischer Gehfähigkeit in beiden Therapiegruppen ⁴³. Die bis dato erste prospektive, randomisierte Kohortenstudie zum posttherapeutischen Outcome von Patientinnen und Patienten mit epiduralen spinalen Metastasen publizierten Young et al. im Jahre 1980 ⁶¹. Untersucht wurden dieselben beiden Behandlungsstrategien wie bei Gilbert et al. (1978), und es konnten wiederum keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die Verbesserung von Schmerzen,

der Gehfähigkeit sowie der Sphinkterfunktion festgestellt werden. Allerdings lag bei einem Stichprobenumfang von insgesamt nur 29 Personen wohl keine ausreichende Teststärke zur Detektion solcher Unterschiede vor ^{32,61}.

Als Konsequenz dieser und weiterer Studienergebnisse waren konventionelle Bestrahlungen lange Zeit die Standardmaßnahme zur Behandlung spinaler Metastasen ¹². Die Indikationen für operative Eingriffe wurden nur noch zurückhaltend gestellt, so zum Beispiel nach frustraner initialer Radiatio ²⁰. Später verschob sich dann mit der Etablierung neuer chirurgischer Zugangswege und verbesserten stabilisierenden Rekonstruktionsmöglichkeiten die Studienlage zugunsten der operativen Behandlung ². So konnte ab den 1980er Jahren über einen ventralen Zugang die vollumfängliche Dekompression des Spinalkanals erreicht werden ^{34,37}. Obwohl heute noch keine Einigkeit über die optimale Strategie zur Behandlung spinaler Filiae besteht ²⁷, wird in einer Vielzahl literarischer Veröffentlichungen die operative Versorgung, gegebenenfalls in Kombination mit einer anschließenden Bestrahlung, als initiale Therapieform bei MESCC aufgrund einer aussichtsreicheren klinischen Entwicklung befürwortet ^{27,28,33,37,62}.

Die generelle Überlegenheit der operativen Therapie in Kombination mit einer adjuvanten Radiatio gegenüber einer alleinigen Radiotherapie bei metastatischen Kompressionen des Spinalkanals konnte bereits mehrfach nachgewiesen werden. Patchell et al. (2005) fanden erstmalig in einer inzwischen vielzitierten, prospektiven randomisierten Kohortenstudie einen signifikant größeren Anteil von gehfähigen Personen (84 % vs. 57 %) sowie eine längere Erhaltung der Gehfähigkeit nach der chirurgischen Dekompression mit anschließender Radiotherapie. Außerdem blieben signifikant mehr Patientinnen und Patienten nach einer Operation gehfähig, wenn sie dies vorher ebenfalls gewesen waren (ca. 94 % vs. 74 %), und es erlangten signifikant mehr Personen in der chirurgischen Kohorte ihre Gehfähigkeit nach vorheriger Lähmung wieder (62,5 % vs. 19 %). Darüber hinaus zeigten sich ein jeweils signifikant längerer Erhalt der Kontinenz und sensomotorischen Funktion sowie eine längere Überlebensdauer nach erfolgter Dekompression. Die 30-Tages-Mortalität war ebenfalls niedriger (nicht signifikant), und die entsprechende Morbiditätsrate signifikant niedriger als nach alleiniger Bestrahlung. All diese Ergebnisse gelten jedoch nur für symptomatische Wirbelsäulenmetastasen ³⁷. Aufgrund ihres hohen Evidenzgrades waren die Erkenntnisse von Patchell et al. wegweisend für die Versorgung von neurologisch auffälligen Personen mit MESCC, für die eine primäre chirurgische Dekompression seither prinzipiell bevorzugt wird ^{4,5,12,47,58}. Der konventionellen Radiotherapie kommt in diesen Fällen nur noch als adjuvante Behandlungsoption eine bedeutsame Rolle zu ⁵².

Ein Kritikpunkt an der Studie von Patchell et al. waren die eng definierten Einschlusskriterien, welche nur auf einen geringen Teil aller Patientinnen und Patienten mit MESCC zutreffen ^{2,5,63}. So wurden im Kontrast zu unseren Kriterien ausschließlich Personen mit neurologischen Symptomen eingeschlossen. Von diesen war mit etwas über 30 % ein beachtlicher Anteil beim Studieneintritt nicht gehfähig. Dagegen wurden maligne Lymphome, Leukämien, Keimzelltumoren und das multiple Myelom von der Studie ausgeschlossen ³⁷. Im Gegensatz zu aggressiven, radioresistenten Neoplasien haben Patientinnen und Patienten mit strahlensensiblen Primärtumoren wie den oben genannten aber eine deutlich bessere Prognose hinsichtlich der Wiedererlangung ihrer Gehfähigkeit ²⁷. Aus statistischer Sicht könnte dies einen negativen Einfluss auf die Ergebnisse in der Bestrahlungskohorte von Patchell et al. ausgeübt haben. Bei etwa 35 % der lediglich bestrahlten Personen lag außerdem ein instabiler Befund im betroffenen Wirbelsäulensegment vor ³⁷, was das Therapieergebnis wiederum zugunsten der chirurgischen Kohorte, in der auch stabilisierende Operationen erfolgt waren, beeinflusst haben könnte ^{2,5}. Diese Umstände würden auch die im Vergleich zur verwandten Literatur deutlich schlechteren Ergebnisse der Strahlentherapie ^{5,62} erklären. Weiterhin wurde die zu „lockere“ Definition der Gehfähigkeit als primärer Endpunkt über lediglich 4 durchführbare Schritte, auch unter Verwendung von Gehhilfen ³⁷, bemängelt. Zudem waren in der Studienpopulation ausschließlich konventionelle Bestrahlungen durchgeführt worden, sodass die potenziellen Effektivitätsvorteile stereotaktischer Verfahren nicht berücksichtigt werden konnten ¹⁸.

Folgende Arbeiten verglichen, ähnlich wie die bereits genannten, das Outcome nach chirurgischer Behandlung (mit oder ohne adjuvanter Bestrahlung) und nach alleiniger Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen: Lee et al. (2014) ⁶² fanden in ihrer Metaanalyse von 4 Studien signifikant mehr Verbesserungen ebenso wie weniger Verschlechterungen der Gehfähigkeit nach einer Dekompression mit Radiotherapie. In der Metaanalyse von Klimo et al. (2005) ³³, welche 28 überwiegend unkontrollierte Kohortenstudien untersucht hatte, waren nach operativer Versorgung signifikant mehr Personen gehfähig als nach alleiniger Bestrahlung (ca. 84 % vs. 66 %). Ungefähr 59 % der prätherapeutisch nicht gehfähigen Patientinnen und Patienten erlangten ihre Gehfähigkeit wieder, wogegen es nach Radiotherapie nur 30 % waren. Auch dieser Unterschied war signifikant. Als operative Therapie hatten Klimo et al. die Dekompression und Stabilisierung, jeweils mit oder ohne Bestrahlung (adjuvant oder neoadjuvant), definiert.

Im Unterschied zu den oben genannten Ergebnissen fanden Rades et al. ⁶⁴ in ihrer retrospektiven Matched-Pairs-Analyse aus dem Jahr 2010 bei insgesamt 324 Personen keinerlei signifikante Unterschiede, sondern relativ ähnliche Daten nach der chirurgischen

Dekompression (mit oder ohne Stabilisierung und mit Radiatio) und der ausschließlichen Bestrahlung. Dies bezog sich auf die Anteile gehfähiger Personen nach der Therapie (69 % nach Dekompression vs. 68 % nach alleiniger Radiatio), die Anteile von initial nicht gehfähigen Personen, die ihre Gehfähigkeit nach der Therapie zurückgewinnen konnten (30 % vs. 26 %), sowie auf Veränderungen der motorischen Funktion (27 % vs. 26 %). Letztere war anhand der Klassifikation nach Tomita et al. (1983)⁶⁵ in 5 Stufen eingeteilt worden.

2011 erschien eine Subgruppenanalyse der von Rades et al. im Vorjahr publizierten Daten mit insgesamt 201 Patientinnen und Patienten, wobei hier ausschließlich strahlenresistente Tumorhistologien (NSCLC, CUP, Nierenzellkarzinom und kolorektales Karzinom) berücksichtigt worden waren⁶⁶. Hier zeigten sich jeweils höhere Raten der posttherapeutischen Gehfähigkeit (67 % vs. 61 %) bzw. von deren Wiedererlangung (29 % vs. 19 %) nach einer Operation (Dekompression mit oder ohne Stabilisierung und mit Radiotherapie) im Vergleich zur ausschließlichen Bestrahlung. Interessanterweise waren diese Unterschiede aber ohne statistische Signifikanz, obwohl nur Primärtumoren mit geringer Strahlensensibilität eingeschlossen worden waren. Vor diesem Hintergrund wären wohl größere Differenzen zugunsten der chirurgischen Kohorte zu erwarten gewesen. Zudem berichteten die Autoren von einer Verbesserung der motorischen Funktion nach Tomita et al. (1983)⁶⁵ bei 22 % bzw. 16 % der untersuchten Personen nach Operation bzw. alleiniger Radiotherapie, was wiederum kein signifikanter Unterschied war⁶⁶. Die deutlicheren, wenn auch nicht signifikanten Differenzen zugunsten der chirurgischen Behandlung in dieser Subgruppenanalyse im Vergleich zu den Originaldaten von Rades et al. aus dem Jahr 2010 dürften die wichtige Rolle der Tumorhistologie für das Outcome von Patientinnen und Patienten mit metastatisch bedingter Myelonkompression unterstreichen.

Kim et al. (2012)²⁷ analysierten mit der vorhandenen Literatur der Jahre 1970 bis 2007 die klinischen Outcomes nach Dekompression und instrumenteller Stabilisierung (mit oder ohne zusätzlicher Strahlentherapie) im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung. Die Begutachtung von 33 Studien ergab eine signifikant höhere Verbesserung der Gehfähigkeit (ca. 60 % vs. 27 %), insbesondere von zuvor paraplegischen Personen, sowie Schmerzlinderung in der operierten Kohorte. Umgekehrt hatten nach einer Operation – prozentual gesehen – signifikant weniger Patientinnen und Patienten ihre Fähigkeit zu gehen verloren als nach der Radiotherapie, auch wenn dieser Anteil in beiden Gruppen eher gering war (0,9 % vs. 7,9 %).

In den meisten der zuvor beschriebenen Arbeiten konnte also ein (mehrheitlich signifikanter) Vorteil von chirurgischen Verfahren gegenüber der Strahlentherapie für das klinisch-neurologische Therapieergebnis gezeigt werden. Demgegenüber hatten einige

Autorengruppen das Outcome lediglich nach chirurgischer Dekompression mit oder ohne adjuvanter Radiatio analysiert und somit keinen Vergleich zu anderen Behandlungsstrategien vorgenommen: Fehlings et al. ²⁸ veröffentlichten 2016 ihre prospektiv gesammelten Daten zum postoperativen Outcome nach Dekompression (gegebenenfalls mit zusätzlicher Stabilisierung und adjuvanter Radiatio). Laut diesen waren signifikant mehr Personen nach 6 Wochen sowie 3, 6 und 12 Monaten gehfähig als vor der Therapie. Die motorische Funktionsfähigkeit wurde anhand der Klassifikation nach ISNCSCI und der ASIA Impairment Scale (AIS) ⁶⁷ beurteilt. Die ISNCSCI-Scores (insgesamt sowie für die unteren Extremitäten) waren demzufolge bei allen postoperativen Follow-up-Zeiten signifikant verbessert, während dies für die ASIA-Grade nur nach 3 Monaten zutraf. Von einer Blasendysfunktion waren nach 6 Monaten signifikant weniger Personen betroffen, bei den Mastdarmfunktionsstörungen gab es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied. Über das neurologische Therapieergebnis hinaus hatten Fehlings et al. noch das postoperative Schmerzempfinden (signifikant verbessert zu allen Messzeitpunkten) sowie weitere subjektive, sozio-psychologische Messvariablen anhand von Fragebögen untersucht.

Die exemplarisch aufgeführten Studien basierten zwar überwiegend auf einer metastatischen Myelonkompression als Einschlusskriterium, nahmen allerdings keine weitere Differenzierung ihres Schweregrads vor. Insbesondere wurde darin nicht der präventive Effekt einer therapeutischen Intervention bei Personen mit drohenden neurologischen Ausfällen aufgrund einer MESCC untersucht ⁶. Diese Gefahr kann bereits bei geringfügigen intraspinalen Tumorausdehnungen bestehen und scheint mit zunehmendem Kompressionsgrad größer zu werden ⁶⁸.

Der neurologische Status nach chirurgischer Intervention wurde in der Arbeit von Quraishi et al. aus dem Jahr 2015 erstmals in Bezug zur ESCC-Skala gesetzt. Die Autoren resümierten ein insgesamt besseres neurologisches Outcome bei den höheren ESCC-Graden (2 und 3) als bei den Graden 0, 1a, 1b und 1c. So gab es bei den Fällen mit einem höheren Kompressionsgrad prozentual mehr Verbesserungen der präoperativen Frankel-Grade – was statistisch signifikant war – und prozentual weniger Verschlechterungen als bei den übrigen ESCC-Graden. Gleichzeitig war jedoch die Komplikationsrate, insbesondere der Anteil postoperativer Wundinfektionen, in der Gruppe mit ESCC Grad 2 und 3 größer; wenn auch nicht signifikant ⁵⁰. Im Umkehrschluss deuten diese Daten darauf hin, dass vor allem Personen mit niedriggradigen Rückenmarkskompressionen womöglich weniger von einer chirurgischen Therapie profitieren. Eine weitere Publikation fand zwar keine direkte Korrelation zwischen der ESCC-Skala (Grad 1b bis 3) und dem Schweregrad der aus der Kompression resultierenden Lähmungserscheinungen. Es zeigte sich aber eine Assoziation der Symptome gemeinsam mit

dem Kompressionsgrad und dem betroffenen Wirbelsäulenabschnitt, wobei die Halswirbelsäule inklusive des zervikothorakalen Übergangs besonders gefährdet zu sein schien: Im oberen Wirbelsäulenbereich (HWK 1 bis BWK 2) wiesen mehr als 50 % der eingeschlossenen Personen mit ESCC-Grad 1b oder schlechter Lähmungserscheinungen auf, was zwischen BWK 3 und LWK 5 erst ab Grad 1c der Fall war ⁶⁸.

Eine von Maseda et al. im Jahr 2019 veröffentlichte Studie untersuchte mögliche Einflussfaktoren auf das neurologische Outcome von Patientinnen und Patienten mit spinalen Metastasen und den ESCC-Graden 1b und schlechter, bei denen keine sensomotorischen Defizite vorlagen. Die Analyse von insgesamt 88 Personen kam jedoch zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen der dorsalen Dekompression mit Stabilisierung, der alleinigen dorsalen Stabilisierung und der Strahlentherapie: In diesen 3 Kohorten war es in 13,3 % bis 18,8 % der Fälle zu einer posttherapeutischen Verschlechterung der neurologischen Funktion gekommen. Ohne Berücksichtigung der einzelnen Therapiemodalitäten war die Inzidenz beim größtmöglichen ESCC-Grad 3 sowie bei einer zirkumferenziellen epiduralen Tumorausdehnung am höchsten. Weder für diese noch für weitere analysierte Faktoren konnte ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Outcome nachgewiesen werden. Da die Inzidenz neurologischer Verschlechterungen sich zwischen den Graden 1b und 1c fast verdoppelt hatte, kamen die Autoren zum Fazit, dass nur eine frühzeitige therapeutische Intervention bereits bei einer niedriggradigen epiduralen Myelonkompression einen präventiven Effekt auf das Auftreten neurologischer Defizite zu haben schien ⁶.

2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die zum Teil recht unterschiedlichen Ausgestaltungen und Ergebnisse der in Kapitel 2.2 beschriebenen Studien bei einer insgesamt eher unzureichenden Datenlage hinsichtlich der klinischen Bedeutung der ESCC-Skala gaben uns Anlass für weitere Untersuchungen. Insbesondere die Evaluation von Effektivität und Auswirkungen unterschiedlicher therapeutischer Maßnahmen basierend auf dieser Einteilung stellten nach sorgfältiger Recherche eine Forschungslücke dar: Während für hochgradige Kompressionen einheitlich ein dekompressives Vorgehen empfohlen wird ^{2,4,49,50}, fand sich für die Grade 1a, 1b und 1c kein diesbezüglicher Konsensus. Weil die ESCC-Grade 0 und 1a keine Kompression des Duralschlauchs im eigentlichen Sinne beschreiben, waren sie für unser Projekt allerdings nicht von Interesse.

Obwohl in der Literatur mehrheitlich als hochgradig klassifiziert ⁴⁸⁻⁵¹ (vgl. S. 21 – Kapitel 2.1.4), definierten wir den ESCC-Grad 2 als lediglich mittelgradige epidurale Myelonkompression. Dies lässt sich dadurch begründen, dass gemäß der Klassifikation von Bilsky et al. ⁴⁹ erst ab

diesem Grad eine tatsächliche Kompression des Rückenmarks vorliegt (vgl. S. 21 – Kapitel 2.1.4). Eine Zusammenfassung der Grade 2 und 3 als „hochgradig“ und somit rein dichotome Einteilung dieser Skala, wie sie in relevanten Arbeiten üblicherweise vorgenommen wurde, würde keine Differenzierung zwischen subtotalen und vollständigen Verlegungen des Spinalkanals mehr erlauben. Für Grad 3 hingegen, der einer totalen Spinalkanalstenose gleichkommt, sahen wir aufgrund des damit verbundenen hohen Lähmungsrisikos ^{6,68} keine Notwendigkeit zur Revidierung des operativen Behandlungsstandards. Außerdem gilt die Überlegenheit der Dekompression mit adjuvanter Strahlentherapie bei manifesten neurologischen Auffälligkeiten seit der Veröffentlichung der Daten von Patchell et al. (2005) ³⁷ bereits als gesichert. Dagegen ist es noch ungeklärt, welche Therapieform zu bevorzugen ist, wenn die Patientinnen bzw. Patienten sich vollständig ohne sensible oder motorische Ausfallerscheinungen präsentieren ⁶. Vor diesem Hintergrund verfolgten wir das Ziel, den Einfluss der Dekompression für metastatische Spinalkanaltumoren der ESCC-Grade 1b, 1c und 2 bei Patientinnen und Patienten ohne sensomotorische Defizite retrospektiv zu analysieren.

Ein besonderer Fokus der hier vorliegenden Arbeit lag auf der zusätzlichen Analyse von jenen Fällen unseres Patientenkollektivs, deren Primärtumoren eine strahlensensible Histologie aufwiesen. Es sollte erörtert werden, inwieweit sich der Therapieerfolg und die Therapierisiken in dieser Situation zwischen einer dekompressiven und nicht-dekompressiven Strategie unterscheiden und im Vergleich zu den Ergebnissen im Gesamtkollektiv veränderten. Neben den beiden Behandlungsstrategien sollten noch weitere, patienten- und tumorspezifische Charakteristika hinsichtlich ihres Einflusses auf das klinische Outcome und die Komplikationen untersucht werden. Wir verfolgten mit unserer retrospektiven Studie letztlich das Ziel, anhand unserer Ergebnisse eine Grundlage für weiterführende, idealerweise prospektive Untersuchungen zu bilden, damit in Zukunft ausreichend evidenzbasierte Empfehlungen für die Behandlung von neurologisch unauffälligen Patientinnen und Patienten mit niedrig- bis mittelgradiger MESCC ausgesprochen werden können.

3. Material und Methoden

3.1. Studientyp

Bei der dieser Dissertation zugrunde liegenden Forschungsarbeit handelt es sich um eine Kohortenstudie vom retrospektiven Typ. Die Einteilung der zu vergleichenden Kohorten erfolgte anhand der unterschiedlichen therapeutischen Strategien in direkt dekompressiv und nicht-dekompressiv. Der primäre Endpunkt war eine symptomatische Progredienz der spinalen Metastasierung im Sinne von posttherapeutisch neu aufgetretenen sensomotorischen Defiziten, die bis zum letzten Follow-up bestanden. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Verschlechterung des neurologischen Status unmittelbar im Anschluss an die Therapie, posttherapeutische Veränderungen in der Muskelkraft, das Auftreten von lokalen Rezidiven innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums sowie von perioperativen Komplikationen, dadurch bedingten Reoperationen und Verzögerungen der adjuvanten Therapie.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit symptomatischen oder asymptomatischen Tumormetastasen in allen Abschnitten der Wirbelsäule, die zwischen dem 01. Januar 2012 und 31. Mai 2020 in der Uniklinik Köln vorstellig geworden und dort operiert und/oder bestrahlt worden waren. Sie waren zuvor über die Suche mit dem ICD-10-Code C79.5 („Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes“) im elektronischen Klinikverwaltungs- und Dokumentationssystem ORBIS® identifiziert worden. Bei mehrfachen Behandlungen derselben Personen im Zeitverlauf wurden lokale Rezidive nicht als neue Fälle betrachtet, sondern lediglich unterschiedliche Befunde innerhalb der Wirbelsäule. Eine Beobachtungseinheit entsprach somit einem Behandlungsfall pro Patientin oder Patient.

Diejenigen Patientinnen und Patienten, die in die Bestrahlungskohorte (nicht-dekompressiv) aufgenommen werden sollten, durften im Vorfeld nicht aufgrund ihrer spinalen Metastasierung operiert worden sein. Eine präoperative Bestrahlung der Wirbelsäule in der chirurgisch behandelten Kohorte war dagegen kein Ausschlussgrund und wurde entsprechend dokumentiert. Wer bereits zu einem früheren Zeitpunkt aufgrund der spinalen Metastasierung in einer externen Einrichtung operiert und in der Uniklinik Köln lediglich bestrahlt worden war, musste wegen mangelnder Nachvollziehbarkeit des klinischen Verlaufs während der Primärtherapie von der Studie ausgeschlossen werden.

Hinsichtlich der Tumorentität galten folgende Ausschlusskriterien: Primäre Neoplasien der betroffenen Wirbelkörper oder des Myelons und seiner Meningen gingen ebenso wie paravertebrale Metastasen ohne eine spinale Beteiligung nicht in die Analyse ein. Zudem blieben solche Tumoren unberücksichtigt, die bildmorphologisch bzw. laut radiologischem Befund oder Operationsbericht eine intradurale oder intramedulläre Infiltration und somit keine ausschließlich epidurale Kompression des Myelons aufwiesen. Befunde ohne histologischen Verdacht auf Malignität oder mit nachweislich benignem Charakter wurden auch von der Studie ausgeschlossen.

Für die speziellen Fragestellungen dieser Dissertation (vgl. Kapitel 2.3) wurden letztlich nur Patientenfälle mit einer metastatischen epiduralen Myelonkompression der Grade 1b, 1c und 2 betrachtet, sodass die Grade 0 (keine intraspinale Komponente) und 3 (komplette Kompression des Duralschlauchs) nachträglich ausgeschlossen wurden. Des Weiteren wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, welche initial keine sensomotorischen Defizite aufwiesen (Grad E nach Frankel et al., 1969) ⁶⁹.

3.3. Patientenkollektiv

Die ICD-10-codierte Suche in der Klinik für Allgemeine Neurochirurgie der Universität zu Köln ergab initial 238 mögliche Patientenfälle aus dem oben genannten Zeitraum. 167 dieser Fälle erfüllten die allgemeinen notwendigen Einschlusskriterien und konnten bearbeitet werden. Weitere 436 chirurgisch behandelte Patientenfälle stellten die Kolleginnen und Kollegen der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie zur Verfügung. Aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie kamen zunächst 159 Fälle der Jahre 2018 und 2019 in Frage, von denen schließlich 48 in die Studie aufgenommen wurden. Ergänzt wurden diese durch weitere 18 strahlentherapeutische Fälle, bei denen sich nach Vorstellung in der orthopädisch-unfallchirurgischen Abteilung gegen ein operatives Vorgehen entschieden wurde.

Die daraus resultierende Datenbank mit 669 Patientenfällen bildete schließlich die Basis für das finale Patientenkollektiv, welches nur aus Fällen ohne sensomotorische Defizite und mit niedrig- und mittelgradiger epiduraler Myelonkompression bestand (vgl. Kapitel 3.2): Von insgesamt 173 Einzelpersonen wurden innerhalb des Einschlusszeitraums 167 einmalig und 8 zweifach – jeweils an unterschiedlichen Wirbelkörpern – behandelt, sodass sich eine Gesamtzahl von 181 Patientenfällen ergab.

3.4. Datenerhebung

3.4.1. Datenschutz und Ethik

Sämtliche Richtlinien zur Einhaltung des Datenschutzes und der Verschwiegenheitspflicht, insbesondere nach dem Gesundheitsdatenschutzgesetz des Landes Nordrhein-Westfalen, Paragraf 203 des Strafgesetzbuches sowie Paragraf 9 der Berufsordnung für die nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte, wurden jederzeit befolgt und umgesetzt. Der Zugriff auf die im Rahmen dieser Forschungsarbeit verwendeten Daten erfolgte rechtmäßig auf der Grundlage eines Promotionsvertrags mit dem Universitätsklinikum Köln. Nach vollständigem Abschluss der Datenerhebung wurden die Beobachtungseinheiten pseudonymisiert, sodass keine Rückverfolgbarkeit zu personenbezogenen Informationen mehr gegeben war. Gegen die Durchführung der Studie wurden vonseiten der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln keine berufsrechtlichen oder medizinethischen Bedenken geäußert (Aktenzeichen: 20-1643), wobei eine persönliche Beratung aufgrund des retrospektiven Charakters gemäß Paragraf 9 Absatz 2 (f) der Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln vom 31.03.2021 entfiel.

3.4.2. Verwendete Software

Die Erhebung der klinischen Daten im Rahmen dieser Dissertation erfolgte mit dem System ORBIS® (DH Healthcare GmbH, Version 08043801.01000.DACHL) in den Räumlichkeiten der Klinik für Allgemeine Neurochirurgie der Universität zu Köln. Für die Begutachtung radiologischer Bildmaterialien wurde das Computerprogramm IMPAX® EE (Agfa HealthCare N.V., Version R20 XIX SU1) verwendet. Alle Daten und Parameter wurden verschlüsselt in Tabellenform mit Microsoft® Excel (Version 16.43) festgehalten.

3.4.3. Demografische und fallspezifische Daten

Hierzu gehörten das Geschlecht der Patientinnen und Patienten, das Geburtsdatum (zur Feststellung des Alters bei Erstvorstellung), das Datum der Erstvorstellung, der letzten Wiedervorstellung (zur Ermittlung des Nachbeobachtungszeitraumes) und – je nach Art der erfolgten Therapie – das Datum der Operation und/oder des Bestrahlungsbeginns. Außerdem wurden ein gesicherter Exitus der Patientinnen und Patienten sowie lokale Rezidive der therapierten Befunde innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes dokumentiert.

Die genaue Lokalisation der als Hauptbefund geltenden Segmenthöhe wurde an den primär behandelten Wirbelkörpern (zervikal/thorakal/lumbal/sakral und Nummer) festgestellt. Hierbei wurden im Falle einer Schrauben-Stab-Instrumentierung nur die tatsächlich befallenen und

nicht die lediglich zum Zwecke der Stabilisierung mitversorgten Wirbelkörper gezählt. So galt beispielsweise eine singuläre Metastase in LWK 3 mit durchgeführter Spondylodese von LWK 2 bis 4 als alleiniger Hauptbefund. Bei einer primären Bestrahlung von kranial und kaudal des Hauptbefundes liegenden Wirbelkörpern wurden diese ebenfalls nur dann mitgezählt, wenn sie Metastasen enthielten. Zum Beispiel war eine singuläre Metastase in LWK 3 auch bei Bestrahlung von LWK 2 bis 4 der alleinige Hauptbefund. In gleicher Weise wurde bei einer nach kranial und/oder kaudal erweiterten (Hemi-)Laminektomie verfahren.

Außerdem wurde anhand von prätherapeutisch angefertigten CT- und MRT-Aufnahmen der Wirbelsäule sowie der zugehörigen radiologischen Befunde die Gesamtzahl aller metastatisch infiltrierten Wirbelkörper dokumentiert. Das Os sacrum wurde als ein einziges Element angesehen, sodass die maximale Anzahl im Falle einer Metastasierung der gesamten Wirbelsäule (7 Halswirbel, 12 Brustwirbel, 5 Lendenwirbel und die fusionierten Sakralwirbel) 25 betragen konnte. Bei fehlenden Angaben in den Befunden wurden alle Wirbelkörper mit sicheren und suspekten metastatischen Läsionen im Sagittal- und Koronarschnitt der CT-Aufnahmen manuell abgezählt. Da nicht in jedem Fall prätherapeutische Abbildungen aller Wirbelsäulenabschnitt verfügbar waren, sind diese Angaben im Sinne einer nachweisbaren Anzahl zu verstehen.

Die Bestimmung der Primärtumorentität erfolgte anhand der Angaben in den Entlassungsbriefen bzw. Abschlussberichten sowie mithilfe von histopathologischen Befunden der zumeist intraoperativ oder bioptisch gewonnenen Gewebeproben (vgl. Tabelle 1, nächste Seite). In die Kategorie 10 fielen neben offiziell diagnostizierten CUP-Syndromen auch solche Malignome, welche zwar als Metastasen identifiziert worden waren, deren Herkunft zum Zeitpunkt der Datenerhebung aber nicht eindeutig bzw. abschließend geklärt werden konnte.

Des Weiteren wurden mithilfe von Arztbriefen, Medikamentenlisten und Anästhesieprotokollen folgende chronische Vorerkrankungen bzw. Zustände vor Therapiebeginn dokumentiert:

- Diabetes mellitus
- Atherosklerose bzw. klinische Manifestation als KHK/Myokardinfarkt, pAVK, Karotisstenose oder zerebrale Ischämie
- Nikotinabusus bzw. COPD
- Thrombose oder Lungenarterienembolie
- Adipositas (permagna) bzw. BMI über 30 kg/m²
- Manifeste Osteoporose
- Längerfristige Einnahme systemisch wirksamer Glukokortikoide

Kategorie	Zuordnung des Primarius zum Herkunftsorgan/-gewebe
1	Nebenniere
2	Niere
3	Mamma
4	Maligne Lymphome
5	Kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC)
6	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC)
7	Schilddrüse
8	Multiples Myelom
9	Prostata
10	Sarkome
11	Cancer of Unknown Primary (CUP-Syndrom)
12	Pharynx und Mundhöhle inkl. Tonsillen
13	Gastrointestinaltrakt mit Anhangsdrüsen (Leber, Gallenwege, Pankreas)
14	Hoden
15	Ovarien
16	Urothelkarzinome
17	Malignes Melanom
18	Sonstige Entitäten, die sich keiner der Kategorien 1 bis 17 zuordnen ließen

Tabelle 1: Kategorische Einordnung der Primärtumorentitäten

Ebenso miterfasst wurden vorbestehende Erkrankungen des Nervensystems und des Bewegungsapparates, welche die klinische Präsentation potenziell beeinflusst haben konnten. Hierunter fielen beispielsweise vorbestehende Paresen, Dysästhesien, degenerative Wirbelsäulenveränderungen oder Arthrosen bzw. einliegende Gelenkendoprothesen mit einer (schmerzbedingten) Einschränkung der Beweglichkeit.

3.4.4. Klinische Parameter

Es wurde jeweils der klinische Status der Patientinnen und Patienten sowohl vor als auch zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Primärbehandlung beurteilt. Hierzu dienten die Informationen in den Aufnahmebefunden, Entlassungsbriefen/Abschlussberichten,

Wiedervorstellungsberichten oder Freitexteingaben wie etwa nach einer telefonischen Befunderhebung oder ärztlichen Visite.

Als Maß für die „Selbstständigkeit“ sowie die Hilfs- und Pflegebedürftigkeit der Patientinnen und Patienten wurde der prätherapeutische Karnofsky-Index („Karnofsky Performance Status“, kurz KPS), ausgedrückt als das Vielfache von Zehn in Prozentwerten, erhoben⁵⁹ (vgl. Tabelle 7 im Anhang). Dieser konnte entweder direkt aus der klinischen Dokumentation übernommen oder, den Kriterien aus der Originalpublikation von Karnofsky et al. entsprechend, durch die vorhandenen Angaben selbst eingeschätzt werden.

Von großer klinischer Bedeutung war die neurologische Funktionsfähigkeit kaudal der vom Tumor befallenen Rückenmarksebene. Diese wurde gemäß Frankel et al. (1969)⁶⁹ in fünf Schweregrade unterteilt (vgl. Tabelle 2) und für den Zustand vor der primären Therapie, unmittelbar im Anschluss daran, nach weiteren ca. drei (zwei bis fünf) Monaten sowie bei der zuletzt dokumentierten Wiedervorstellung bestimmt.

Grad	Beschreibung der neurologischen Funktion kaudal der Rückenmarksläsion
A	Vollständiger motorischer und sensibler Ausfall
B	Vollständige motorische Lähmung, aber inkompletter Sensibilitätsverlust
C	Parese ohne praktische Anwendbarkeit der Restmuskelkraft
D	Parese mit praktischer Anwendbarkeit der Restmuskelkraft
E	Keine sensomotorischen Einschränkungen (ggf. abnorme Reflexe)

Tabelle 2: Einteilung der neurologischen Symptomatik (in Anlehnung an Frankel et al., 1969⁶⁹)

Grad D wurden auch solche Fälle zugeordnet, welche nur eine Sensibilitätsstörung, jedoch keine motorischen Einschränkungen aufwiesen. Für die Unterscheidung zwischen Grad C und D war der praktische Nutzen der verbliebenen motorischen Funktion ausschlaggebend. So entsprach Grad D einer selbstständigen Mobilität der Patientinnen und Patienten, auch unter Verwendung von Gehhilfen^{52,69}. War die Gehfähigkeit dagegen nur mit personeller Fremdunterstützung, nur für wenige Schritte oder überhaupt nicht gegeben, wurde von Grad C ausgegangen. Die notwendigen Angaben hierfür wurden zum Teil auch den physiotherapeutischen Befunden entnommen. Bei weit kranial gelegenen Befunden und damit einhergehenden isolierten Paresen in den oberen Extremitäten erfolgte die Differenzierung zwischen Grad C und D aufgrund individueller anamnestischer Angaben der Patientinnen und Patienten in den zu Beginn dieses Kapitels aufgeführten Dokumenten.

Weitere Parameter zur Evaluation der motorischen Funktion waren die jeweils niedrigsten Kraftgrade der proximalen und der distalen Extremitätenmuskulatur. Hierbei handelt es sich um eine ursprünglich von einem Orthopäden aus Boston entwickelte und in den 1940er Jahren vom britischen Medical Research Council modifizierte Einteilung mit breiter Anwendung in der klinisch-neurologischen Untersuchung^{70,71} (vgl. Tabelle 8 im Anhang). Die Kraftgrade wurden sowohl prä- als auch posttherapeutisch erhoben, wobei die heutzutage oftmals vorgenommene Differenzierung des Grad 4 in 4- und 4+^{70,71} nicht zur Anwendung kam. Die proximale Muskelgruppe war durch Bewegungen im Schulter- und Ellenbogengelenk sowie im Hüft- und Kniegelenk definiert worden. Die distale Muskelgruppe umfasste Bewegungen im Handgelenk und den Fingergelenken sowie in den Sprung- und Zehengelenken. In der Regel war die Muskelkraft der oberen Extremität nur bei Läsionen auf oder über der Höhe des Plexus brachialis durch die untersuchenden Ärztinnen und Ärzte beurteilt worden. Enthielten die Dokumente keine direkte Nennung der Kraftgrade, jedoch Angaben wie „pDMS intakt“, „kein sensomotorisches Defizit“, „kein neurologisches Defizit“, „kein fokal-neurologisches Defizit“, „keine Paresen“ oder „keine motorischen Einschränkungen“, so wurden diese dennoch für beide Muskelgruppen jeweils mit Fünf beziffert. Das Vorliegen einer Plegie bedeutete wiederum einen Kraftgrad von Null für die proximalen oder distalen Skelettmuskeln.

3.4.5. Radiologische Parameter

Für die radiologische Analyse wurden stets diejenigen verwertbaren CT- und MRT-Aufnahmen der entsprechenden Wirbelsäulenabschnitte herangezogen, welche mit dem geringsten zeitlichen Abstand zum Beginn der Primärtherapie – in jedem Fall aber davor – angefertigt worden waren.

Zur Beurteilung des bildmorphologischen Tumorwachstums wurde die bereits in Kapitel 2.1.4 beschriebene Epidural Spinal Cord Compression (ESCC) Scale nach Bilsky et al. (2010)⁴⁹ angewandt. Der Grad der ESCC wurde nach dieser sechsstufigen Skala vorzugsweise an axialen, T2-gewichteten MRT-Schnittbildern bestimmt. Exemplarische MRT-Befunde der für die Fragestellung dieser Dissertation relevanten ESCC-Grade 1b, 1c und 2 sind in den Abbildungen 2 bis 4 (S. 51 f.) zu finden. Rein intraossäre Neoplasien ohne Ausdehnung in den Spinalkanal (ESCC Grad 0) sowie vollständige metastatische Verlegungen desselben (Grad 3) konnten auch mittels CT als solche erkannt werden. Ausschlaggebend für die Klassifizierung war jeweils die Bildebene mit dem höchsten ESCC-Grad innerhalb der Schnittbildserie. In wenigen Ausnahmen, welche kein adäquates radiologisches Bildmaterial lieferten, konnte die ESCC dennoch mithilfe von schriftlich dokumentierten Hinweisen auf eine vollständig (Grad 3) bzw. nur partiell (Grad 2) durch die Myelonkompression aufgebrauchte Liquormanschette quantifiziert werden.

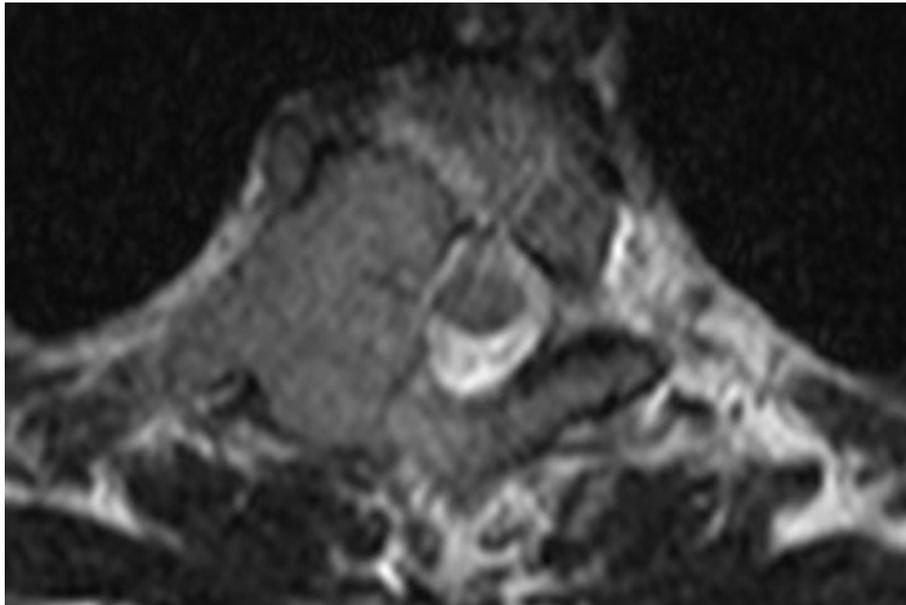


Abb. 2: Axiale, T2-gewichtete MRT-Aufnahme des BWK 2 mit ESCC-Grad 1b
(Quelle: IMPAX® EE, Originalaufnahme aus dem Universitätsklinikum Köln)

Die Tumormasse erstreckt sich auf der rechten Seite etwa von der posterioren Wirbelkörperhälfte über das rechte Neuroforamen bis zum Wirbelbogen und wächst dabei in den Spinalkanal vor. Die Dura mater wird eingedellt, Tumor und Myelon haben jedoch keinen Kontakt (erkennbar am schmalen Liquorsaum zwischen den Strukturen).

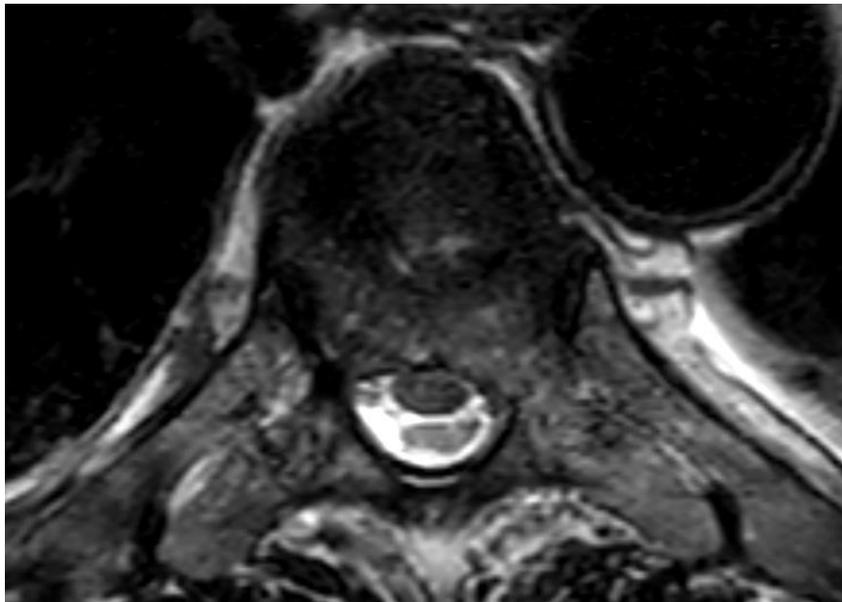


Abb. 3: Axiale, T2-gewichtete MRT-Aufnahme des BWK 5 mit ESCC-Grad 1c
(Quelle: IMPAX® EE, Originalaufnahme aus dem Universitätsklinikum Köln)

Ausgehend vom hinteren Wirbelkörperdrittel komprimiert der Tumor die Dura mater und tangiert das Myelon. Dieses wird nicht durch den Tumor komprimiert oder innerhalb des Spinalkanals verlagert.

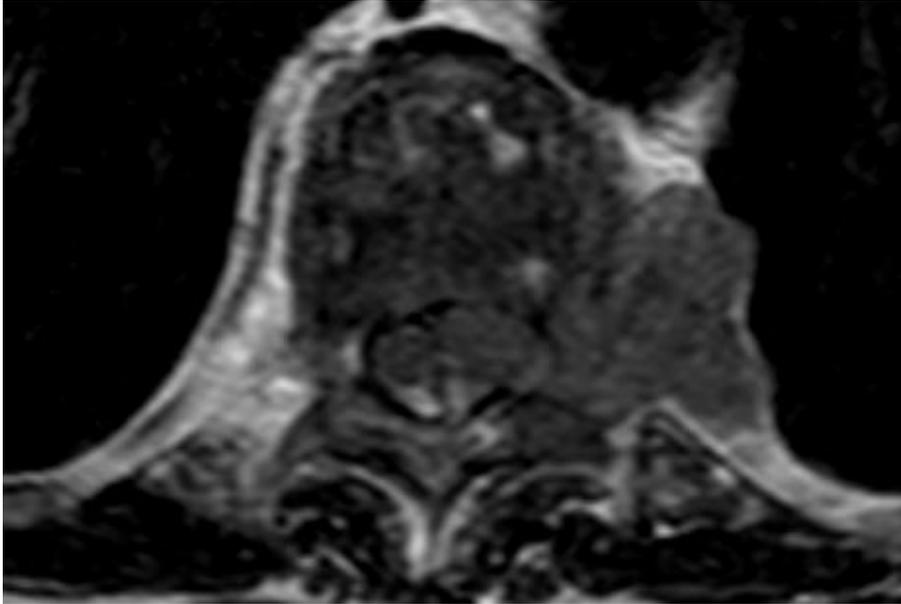


Abb. 4: Axiale, T2-gewichtete MRT-Aufnahme des BWK 10 mit ESCC-Grad 2
(Quelle: IMPAX® EE, Originalaufnahme aus dem Universitätsklinikum Köln)

Zu sehen ist ein paravertebraler Tumor, der durch das linke Neuroforamen nach intraspinal wächst und dabei die Dura mater und das Myelon komprimiert. Letzteres wird durch die Tumormasse außerdem an die rechte Seite des Spinalkanals verdrängt. Rechts dorsolateral verbleibt ein Reserveraum mit T2-hyperintenser Liquorflüssigkeit.

Weiterhin wurde die knöcherne Tumorlokalisierung im axialen MRT- oder CT-Schnittbild (je nach Verfügbarkeit) einer der nachfolgenden Kategorien gemäß Maseda et al. (2019) ⁶ zugeordnet:

- Anterior (A): Die Tumormasse befindet sich im Bereich zwischen Wirbelkörpervorderkante und der Pedikelgrenze.
- Anterior und posterior (AP): Die Strukturen dorsal des Wirbelkörpers (ab den Pedikeln) sind zusätzlich zur anterioren Lokalisation befallen.
- Anterior und foraminal (AF): Der Tumor infiltriert zusätzlich zur anterioren Lokalisation mindestens eines der beiden segmentalen Neuroforamina.
- Anterior, posterior und foraminal (APF)

Falls unklare bildmorphologische Verhältnisse eine Beurteilung der Neuroforamina erschweren, wurden dafür zusätzlich die Beschreibungen in den radiologischen Befunden und Operationsberichten herangezogen.

3.4.6. Sonstige prognostische Parameter

Eine Sonderstellung unter den Parametern nahm der von der Spine Oncology Study Group (SOSG) entwickelte Spine Instability Neoplastic Score (SINS) ein, welcher sich aus unterschiedlich hohen Punktwerten für radiologische, anatomische und symptomatische Kriterien zusammensetzt ⁴ (vgl. Tabelle 9 im Anhang). Die so errechneten Punktskummen wurden der Originalpublikation von Fisher et al. zufolge in drei Kategorien unterteilt:

- Stabiler Befund von 0 bis 6 Punkten,
- potenziell instabiler Befund zwischen 7 und 12 Punkten und
- instabiler Befund zwischen 13 und 18 Punkten (Maximum).

Ab einem Wert von 7 oder größer wird von den Autoren eine chirurgische Konsultation empfohlen ⁴. In einigen Fällen war die vollständige Berechnung des SINS nicht möglich, da einzelne Parameter hierzu nicht dokumentiert bzw. anderweitig zu ermitteln waren. Hier wurde dann jeweils ein Mindestpunktwert festgehalten. Auf eine weitere Differenzierung zwischen Mindest-Scores und den final erhobenen Scores wurde in der Auswertung jedoch verzichtet, da auch im klinischen Alltag eine vollständige Erhebung solcher Werte nicht immer möglich ist bzw. insbesondere unter zeitlicher Limitierung nicht immer durchgeführt wird.

3.4.7. Therapiedaten

Das individuelle Behandlungskonzept für die Patientinnen und Patienten bestand in den meisten Fällen aus der Primärtherapie (Operation oder Bestrahlung) und einer adjuvanten bzw. neoadjuvanten Therapie (Bestrahlung und/oder Systemtherapie). Es war in jedem einzelnen Fall anhand patientenspezifischer Kriterien im Rahmen einer interdisziplinären Tumorboard-Konferenz bzw. nur durch die unmittelbar in die Behandlung involvierten Ärztinnen und Ärzte festgelegt worden und folgte keinem vorgegebenen Protokoll oder Therapiealgorithmus ⁷².

Im Falle einer operativen Primärtherapie wurde die Art des jeweiligen chirurgischen Eingriffs anhand der Angaben im Operationsbericht dokumentiert:

- (Mikro-)chirurgische Dekompressionen, chirurgisches Tumordebulking, Tumorexstirpationen sowie die (Hemi-)Laminektomie, Laminotomie und Foraminotomie wurden unter der Kategorie „Dekompression“ zusammengefasst.
- Dorsale/ventrale Instrumentierungen mittels Spondylodesen bzw. Fixateur interne sowie die Korporektomie mit Wirbelkörperersatz zählten zur operativen Stabilisierung, sofern eine zusätzliche Dekompression nicht ausdrücklich im Operationsbericht erwähnt war.

- Die Kombination aus operativer Dekompression und Stabilisierung bildete eine eigene Kategorie. Hierunter fielen auch zweizeitige Operationen, bei denen zuerst nur die Dekompression und anschließend in einer zweiten Sitzung die Stabilisierung durchgeführt wurde, falls diese Aufteilung im Vorfeld aus medizinischen Gründen geplant und beabsichtigt war. Anderenfalls galt nur die erste Technik als Primärbehandlung und die zweite als komplikationsbedingte Re-Operation, zum Beispiel aufgrund einer postoperativen Instabilität des versorgten Wirbelsegmentes.
- Eine weitere Kategorie waren minimalinvasive, wirbelkörperaufbauende Zementaugmentationsverfahren (Vertebroplastie oder Kyphoplastie).

Die präoperative Durchführung einer radiologisch-interventionellen Tumorembolisation wurde im Zuge der Therapiedaten ebenfalls erfasst. Außerdem wurden therapiebedingte Komplikationen aus den Operationsberichten und Verlaufsbeschreibungen erhoben. Hierzu gehörten Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen, Materialfehlagen/-versagen, nosokomiale Pneumonien sowie iatrogene Thrombosen. Alle weiteren durch die Behandlung verursachten Komplikationen wurden als „Sonstige“ kategorisiert. Hatten die Komplikationen zu einer oder mehreren Re-Operation(-en) geführt, so wurde dies ebenso dokumentiert wie eine komplikationsbedingte Verzögerung der adjuvanten Therapie.

Eine Radiotherapie war entweder als Primärtherapie ohne Operation, als adjuvante Therapie im Anschluss an die operative Behandlung oder neoadjuvant im Vorfeld erfolgt. Es wurde nicht zwischen verschiedenen Bestrahlungsmodalitäten unterschieden. Zur begleitenden systemischen Therapie der onkologischen Grunderkrankung zählten die Chemotherapie sowie die gezielte Krebstherapie („targeted therapy“) mit antihormonell oder immunmodulatorisch wirkenden Pharmazeutika oder tumorspezifischen monoklonalen Antikörpern. Möglich war auch eine Kombination aus Chemo- und zielgerichteter Therapie. Nuklearmedizinische Verfahren, insbesondere die Radiojodtherapie, oder die Applikation von Bisphosphonaten (ohne zusätzliche Krebsmedikamente) zur Vorbeugung osteoporotischer Komplikationen wurden unter der Kategorie „Andere“ zusammengefasst.

Für alle statistischen Vergleiche wurden die Beobachtungseinheiten nach der Art ihrer Primärtherapie in die folgenden beiden Kohorten unterteilt:

- Direkt dekompensiv (Gruppe A): alleinige Dekompression sowie Kombination aus Dekompression und Stabilisierung
- Nicht-dekompensiv (Gruppe B): alleinige Stabilisierung, Vertebro- oder Kyphoplastie und alleinige Radiatio

3.5. Statistische Analyse

3.5.1. Verwendete Software

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig mit IBM® SPSS® Statistics (Version 28.0.1.0). Das Computerprogramm war über eine Mietlizenz für Angehörige der Universität zu Köln bezogen worden. Vorab wurden noch etwaige redundante Daten, die durch das Zusammenführen der Datensätze aus den drei beteiligten Einrichtungen entstanden waren, mithilfe von Microsoft® Excel (Version 16.43) detektiert und die finale Datenbank um diese bereinigt. Außerdem wurde hiermit die Gesamtpatientenzahl unter Berücksichtigung des Faktors ermittelt, dass die Gesamtzahl an Fällen durch zum Teil wiederkehrende Behandlungen derselben Personen höher ausfiel. Hieraus ließ sich dann wiederum die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einmaligen sowie mit mehrfachen Behandlungen im Zeitverlauf ableiten. Für die Ermittlung der demografischen Daten zur Beschreibung des Patientenkollektivs (Geschlechterverteilung, Alter bei Erstvorstellung, Exitus) und die Berechnung der zugehörigen Teststatistiken wurde in IBM® SPSS® Statistics jede Patientin bzw. jeder Patient nur einmal berücksichtigt.

Die in Kapitel 4 dieser Dissertation enthaltenen Grafiken und Schaubilder, welche auf dem eigenständig erhobenen Datenmaterial basieren, wurden mit von IBM® SPSS® Statistics erstellt. Für die Darstellung von Ergebnissen in tabellarischer Form wurde Microsoft® Word (Version 16.43) verwendet.

3.5.2. Deskriptive Statistik

Variablen mit kategorialer Merkmalsausprägung wurden durch die Anzahlen innerhalb der Kategorien sowie die zugehörigen Anteile in Prozent (gerundet auf eine Dezimalstelle und bezogen auf die Zahl der für das jeweilige Merkmal auswertbaren Fälle) beschrieben. Zur Beschreibung von quantitativen Variablen wurden der Mittelwert bzw. Median (bei schief verteilten Daten) als gängige Lagemaße und die zugehörige Standardabweichung bzw. der Interquartilsabstand berechnet sowie in einzelnen Fällen die Minima und Maxima ermittelt.

3.5.3. Analytische Statistik

Alle nachfolgend aufgeführten statistischen Tests wurden unter der Annahme eines Signifikanzniveaus von $\alpha = 0,05$ durchgeführt: Die Anteile der Verschlechterung der Frankel-Grade (unmittelbar posttherapeutisch und bis zum letzten Follow-up), der posttherapeutischen Verschlechterung der proximalen oder distalen Kraftgrade, die Rezidivquoten und die Komplikationsraten wurden zwischen den beiden Kohorten mithilfe des Chi-Quadrat-Tests

nach Pearson verglichen. Auch auf die Anteile der einzelnen Frankel-Grade nach der Therapie und beim letzten Follow-up sowie die Anteile der posttherapeutischen proximalen und distalen Kraftgrade wurde dieser Test angewandt. Falls die erwarteten Häufigkeiten nicht in allen Zellen der dafür generierten Kreuztabellen mindestens 5 betragen, wurde jedoch der exakte Test nach Fisher (binäres Ausprägungsverhalten der abhängigen Variablen) bzw. nach Fisher-Freeman-Halton (mehr als 2 Variablenausprägungen) durchgeführt ⁷³.

Die Vergleiche der Frankel-Grade und Kraftgrade zu den verschiedenen Messzeitpunkten bei denselben Beobachtungseinheiten sowie die Vergleiche der quantitativen Veränderungen der Frankel-Grade und Kraftgrade zwischen den Kohorten erfolgten ausschließlich mit nicht-parametrischen Testverfahren, da bei den entsprechenden Daten weder eine Normalverteilung noch eine Intervallskalierung angenommen werden konnte. Sofern die Stichproben dabei mehr als 25 Fälle enthielten, konnte bei zweiseitigen Hypothesentests die asymptotische Signifikanz berichtet werden. Anderenfalls wurde auf die exakten Signifikanzwerte zurückgegriffen ⁷⁴. Bei einseitigen Hypothesen wurden stets die exakten Werte ausgegeben.

Im Gesamtkollektiv wurden die Frankel-Grade zu den verschiedenen Messzeitpunkten bei denselben Beobachtungseinheiten mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben verglichen. Die Vergleiche zwischen den Frankel-Graden beim prätherapeutischen Zustand einerseits und beim Zustand posttherapeutisch bzw. letzten Follow-up andererseits wurden als einseitige Hypothesentests durchgeführt, da aufgrund der speziellen Einschlusskriterien alle Beobachtungseinheiten einen prätherapeutischen Frankel-Grad von E aufwiesen und dieser somit nicht schlechter ausfallen konnte als zu den anderen Messzeitpunkten. Im Zeitverlauf zwischen dem posttherapeutischen Zustand und dem letzten Follow-up war jedoch auch eine Verbesserung der Grade denkbar, sodass die Hypothesen für diesen Test wiederum zweiseitig formuliert wurden.

Innerhalb der Therapiekohorten wurden die Vergleiche der prä- und posttherapeutischen Frankel-Grade sowie der prätherapeutischen Grade und jener beim letzten Follow-up ebenfalls mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben und einseitigen Hypothesen durchgeführt. Auch für die Testung auf signifikante Veränderungen der proximalen und distalen Kraftgrade nach der Therapie, sowohl im Gesamtkollektiv als auch innerhalb der Therapiekohorten, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben herangezogen. Die Hypothesen wurden hierbei aufgrund möglicher Verschlechterungen und Verbesserungen der Kraftgrade zweiseitig formuliert.

Die zweiseitigen Vergleiche zwischen den Therapiekohorten erfolgten für die quantitativen Verschlechterungen der Frankel-Grade unmittelbar posttherapeutisch und bis zum letzten Follow-up sowie für die quantitativen Veränderungen der proximalen und distalen Kraftgrade nach der Therapie jeweils mit dem Mann-Whitney-U-Test. Hierbei wurde in der Regel davon ausgegangen, dass die Verteilungen der zu vergleichenden Variablen sich in den beiden Kohorten statistisch voneinander unterscheiden, sodass für das Ergebnis des Mann-Whitney-U-Tests die mittleren Ränge berichtet wurden. Die Mediane wurden dagegen nur dann interpretiert, wenn kein signifikanter Unterschied in den Verteilungsformen festgestellt wurde (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p \geq 0,05$)⁷⁵.

3.6. Literaturrecherche

Sowohl für die orientierende Recherche zum Stand der Forschung im Vorfeld dieser Arbeit als auch für die gezielte Wiedergabe von Gedankengut, welches nicht auf den von uns selbst erhobenen Zahlen und Daten basiert, wurden ausschließlich die im Literaturverzeichnis aufgeführten wissenschaftlichen Texte verwendet. Diese waren überwiegend mithilfe der medizinischen Datenbank PubMed® anhand der Schlagworte „spinal metastasis“, „metastatic spine tumor“, „(metastatic) epidural spinal cord compression“, „spine surgery“, „decompressive surgery“ ausfindig gemacht worden. Als alternative Suchmaschinen bzw. Datenbanken bei Nichtverfügbarkeit relevanter Artikel in PubMed® wurden Google Scholar, ScienceDirect® sowie ResearchGate herangezogen.

Ferner wurden auch Vorschläge der oben genannten Datenbanken zu weiterführenden bzw. inhaltlich verwandten Publikationen sowie Literaturverweise innerhalb der bereits gelesenen Artikel berücksichtigt. Die für relevant befundenen Quellen wurden sodann in die Literaturverwaltungssoftware Mendeley Desktop® (Version 1.19.8) eingepflegt.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs

4.1.1. Demografische Daten

Von insgesamt 173 Patientinnen und Patienten waren 101 Personen (58,4 %) männlich und 72 (41,6 %) weiblich. Innerhalb des Zeitraums der Datenerhebung wurden 8 dieser Personen zweimal behandelt, sodass sich in der Summe 181 Fälle als Beobachtungseinheiten ergaben⁷². Das mittlere Patientenalter bei der Erstvorstellung lag bei 63,7 Jahren (SD 12,4 Jahre) und im Median bei 65 Jahren. Die jüngste Person war zu diesem Zeitpunkt 13 Jahre und die älteste Person 87 Jahre alt⁷². 22 Personen (12,7 %) sind innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums nachweislich verstorben, bei den übrigen 151 (87,3 %) ließ sich kein sicherer Exitus eruieren.

4.1.2. Relevante Vorerkrankungen

Es gab 34 Fälle (19,0 %, n = 179) mit Diabetes mellitus, 25 Fälle (14,0 %, n = 179) mit Atherosklerose oder dadurch bedingten manifesten Folgeerkrankungen (KHK/Myokardinfarkt, pAVK, Karotisstenose, zerebrale Ischämie), 38 Fälle (21,2 %, n = 179) mit bekanntem Nikotinabusus oder einer manifesten COPD und 7 Fälle (3,9 %, n = 179) mit einem Zustand nach Thrombose oder Lungenarterienembolie. In 21 Fällen (11,7 %, n = 179) bestand eine Adipositas bzw. ein BMI über 30 kg/m² und in 7 Fällen (3,9 %, n = 178) eine manifeste Osteoporose. 14 Fälle (7,8 %, n = 179) hatten vor der Therapie (und unabhängig davon) systemisch wirksame Glukokortikoide erhalten⁷².

4.1.3. Allgemeine Tumorcharakteristika

Die fünf häufigsten Primärtumorarten waren Mammakarzinome (44 Fälle, 24,3 %), nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (31 Fälle, 17,1 %), Prostatakarzinome (27 Fälle, 14,9 %), Nierenzellkarzinome (18 Fälle, 9,9 %) und gastrointestinale Karzinome (14 Fälle, 7,7 %). In 8 Fällen (4,4 %) lag der Metastasierung ein Multiples Myelom zugrunde, in 7 Fällen (3,9 %) ein CUP-Syndrom bzw. keine abschließend geklärte Tumorentität, in jeweils 6 Fällen (3,3 %) ein malignes Lymphom und Schilddrüsenkarzinom, in 5 Fällen (2,8 %) ein kleinzelliges Bronchialkarzinom und in 4 Fällen (2,2 %) ein Sarkom. In 3 Fällen (1,7 %) lag der Primarius innerhalb des Pharynx, der Mundhöhle oder der Tonsillen. Bei jeweils 2 Fällen (1,1 %) handelte es sich um Nebennierenkarzinome, Urothelkarzinome, Maligne Melanome und sonstige Primärtumoren (Glandula parotidea und Thymus)⁷². Die Verteilung der Primärtumorentitäten ist in Abbildung 5 (S. 59) grafisch dargestellt.

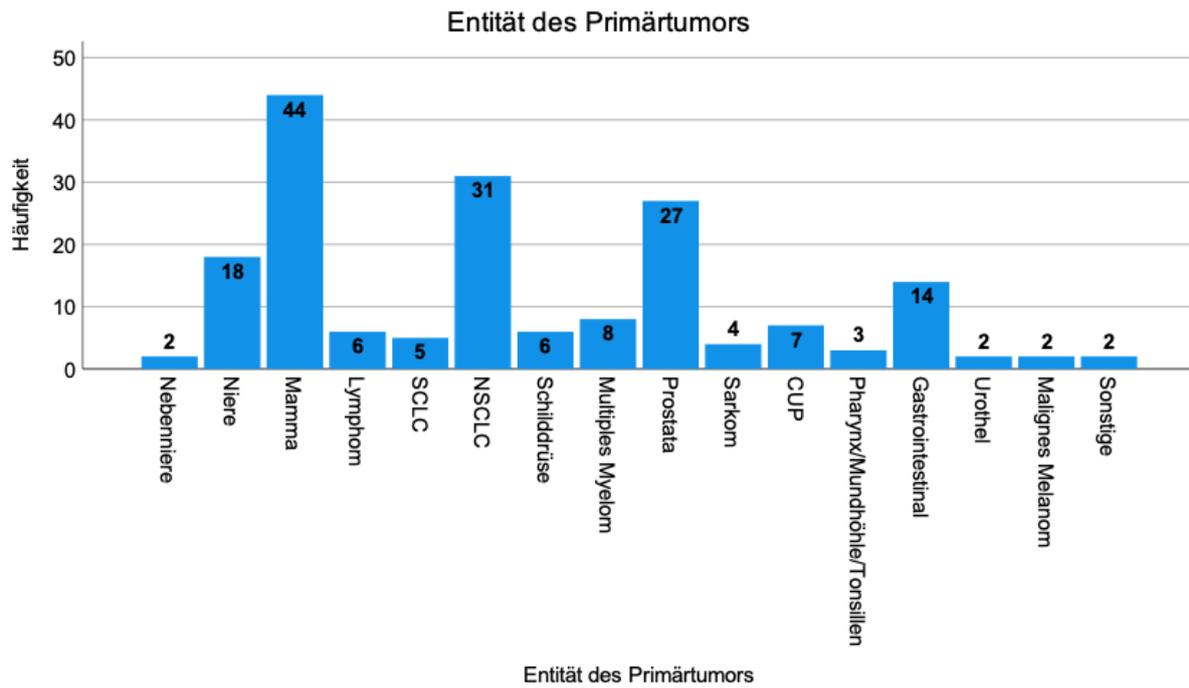


Abb. 5: Häufigkeiten der einzelnen Primärtumorentitäten

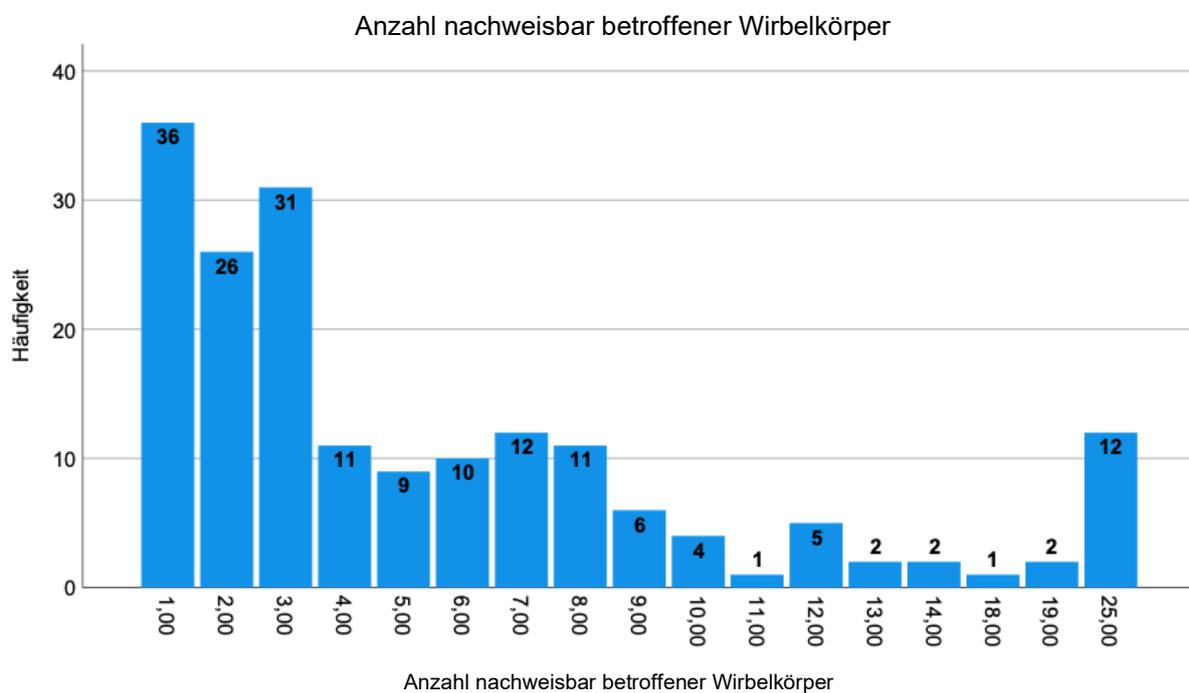


Abb. 6: Anzahlen nachweisbar befallener Wirbelkörper

Die Halswirbelsäule war in 36 Fällen (19,9 %) betroffen, die Brustwirbelsäule in 129 Fällen (71,3 %), die Lendenwirbelsäule in 88 Fällen (48,6 %) und das Kreuzbein in 13 Fällen (7,2 %). Da sich in einigen Fällen Metastasierungen über mehrere Wirbelsäulenabschnitte hinweg fanden, liegt die Summe dieser Zahlen über der Gesamtzahl an Patientenfällen. Im Median waren 3 Wirbelkörper nachweislich befallen (IQR 8 – 2). Abbildung 6 (S. 59) zeigt alle festgestellten Anzahlen betroffener Wirbelkörper.

4.1.4. Tumormorphologie in der Schnittbildgebung

Die ESCC-Grade wurden in 178 Fällen (98,3 %) anhand von MRT-Aufnahmen und in 3 Fällen (1,7 %) mittels CT bestimmt. Grad 1b lag in 33 Fällen (18,2 %), Grad 1c in 42 Fällen (23,2 %) und Grad 2 in 106 Fällen (58,6 %) vor (vgl. Abb. 7). Die Tumorlokalisierung im axialen Schnittbild war in 3 Fällen (1,7 %) rein anterior, in 2 Fällen (1,1 %) anterior-posterior, in 15 Fällen (8,3 %) anterior-foraminal sowie in 161 Fällen (89,0 %) anterior-posterior-foraminal (vgl. Abb. 8, S. 61).

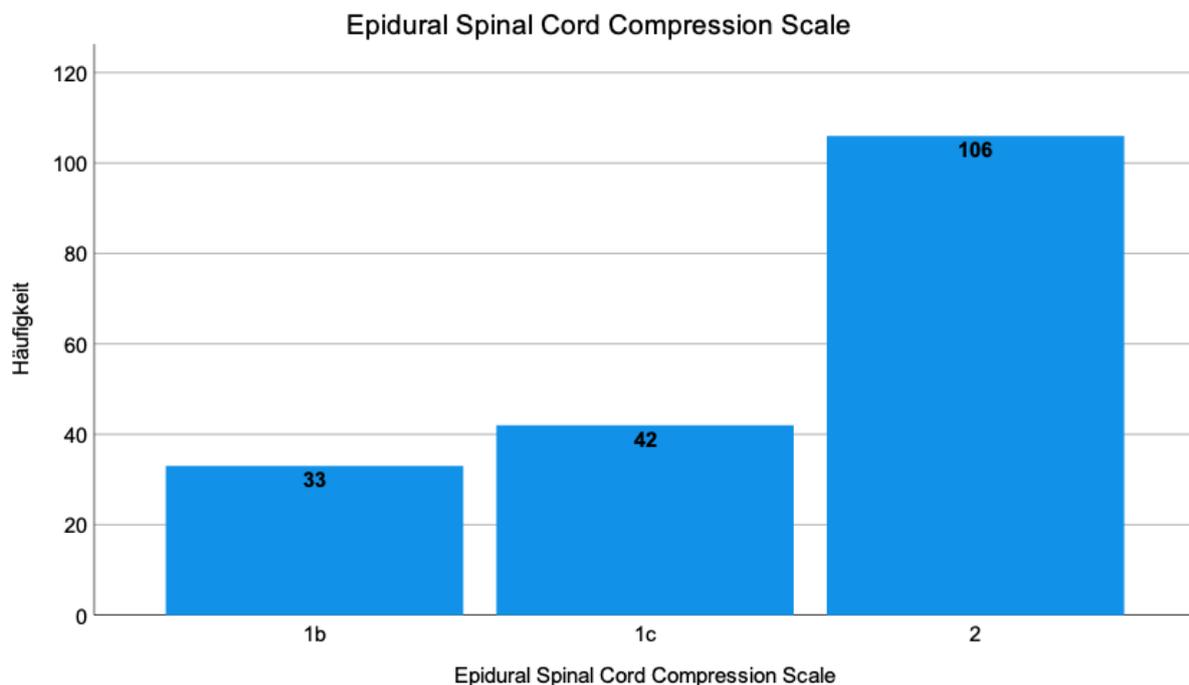


Abb. 7: Häufigkeiten der ESCC-Grade 1b, 1c und 2

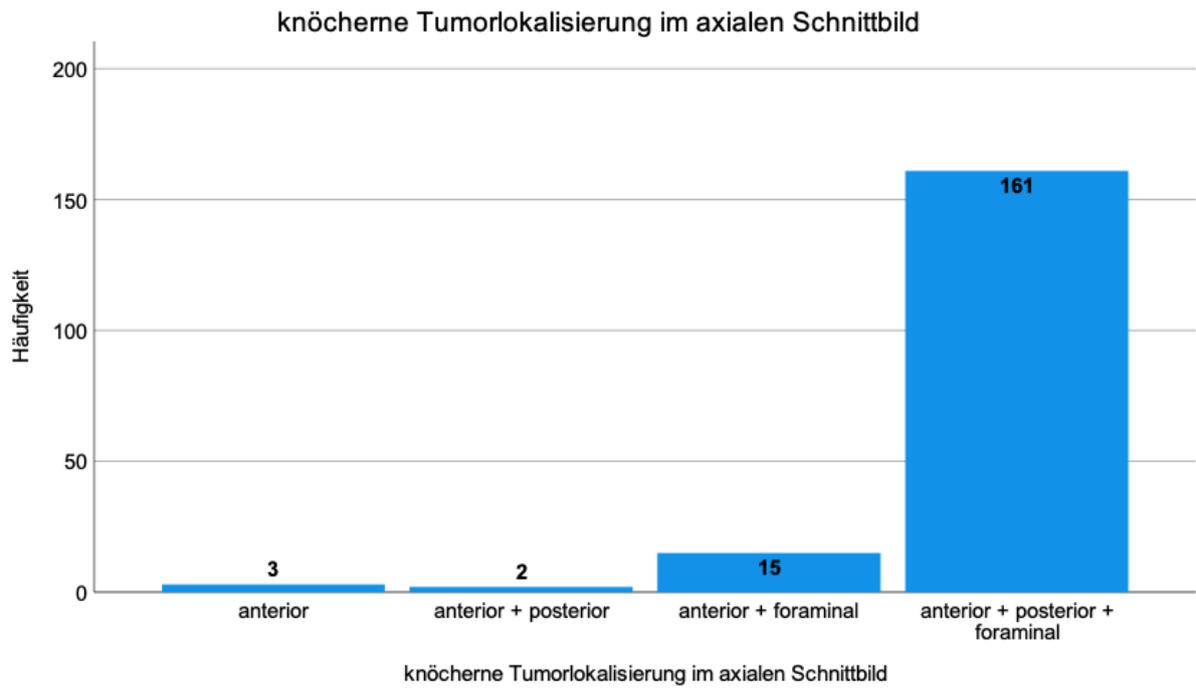


Abb. 8: Verteilung der axialen Tumorlokalisierungen

4.1.5. Stabilitätsbeurteilung

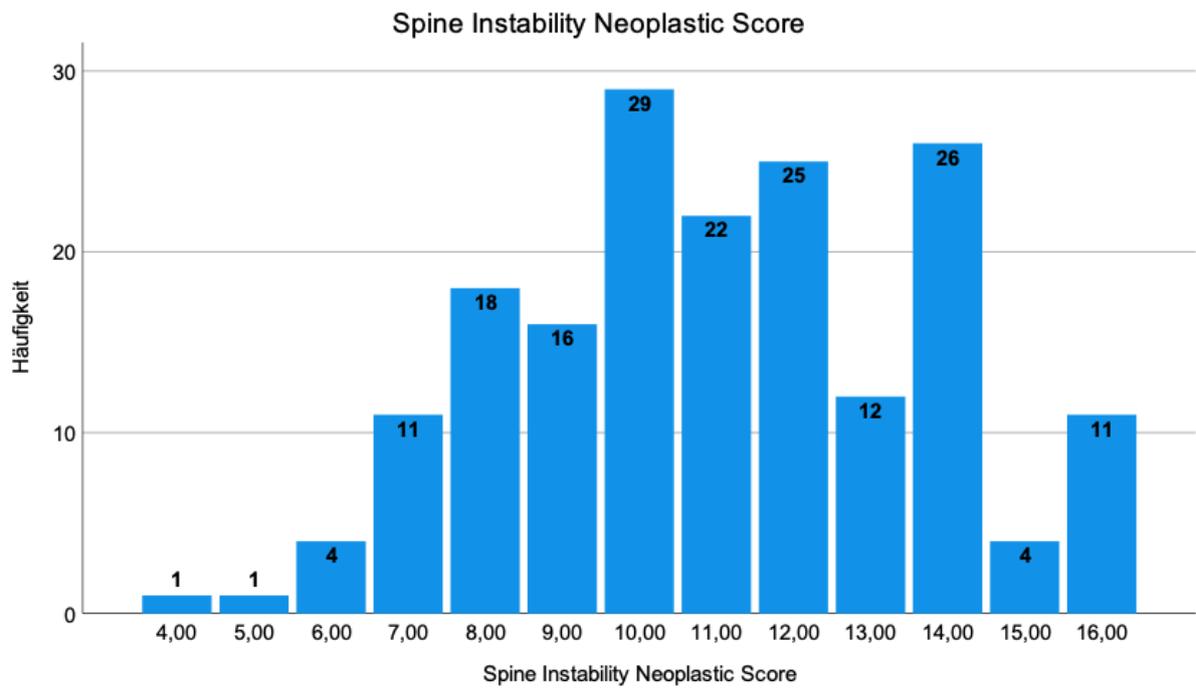


Abb. 9: Häufigkeiten der ermittelten SINS-Werte

Der mittlere Spine Instability Neoplastic Score lag bei einem Wert von 11,0 (SD 2,7). Die Verteilung der individuell ermittelten Scores ist in Abbildung 9 (S. 61) veranschaulicht. Sechs Fälle (3,3 %) hatten einen SINS zwischen 0 und 6 („stabil“) mit einem Mittelwert von 5,5 und einer Standardabweichung von 0,8. Im Bereich zwischen 7 und 12 („intermediate“) lagen die Scores in 121 Fällen (66,9 %) mit einem Mittelwert von 9,9 und einer Standardabweichung von 1,6. 53 Fälle (29,3 %) wiesen einen Score zwischen 13 und 18 auf („instabil“), der Mittelwert betrug hier 14,3 und die Standardabweichung 1,0. In einem Fall (0,6 %) war die Bestimmung des SINS nicht möglich.

4.1.6. Klinische Präsentation vor der Therapie

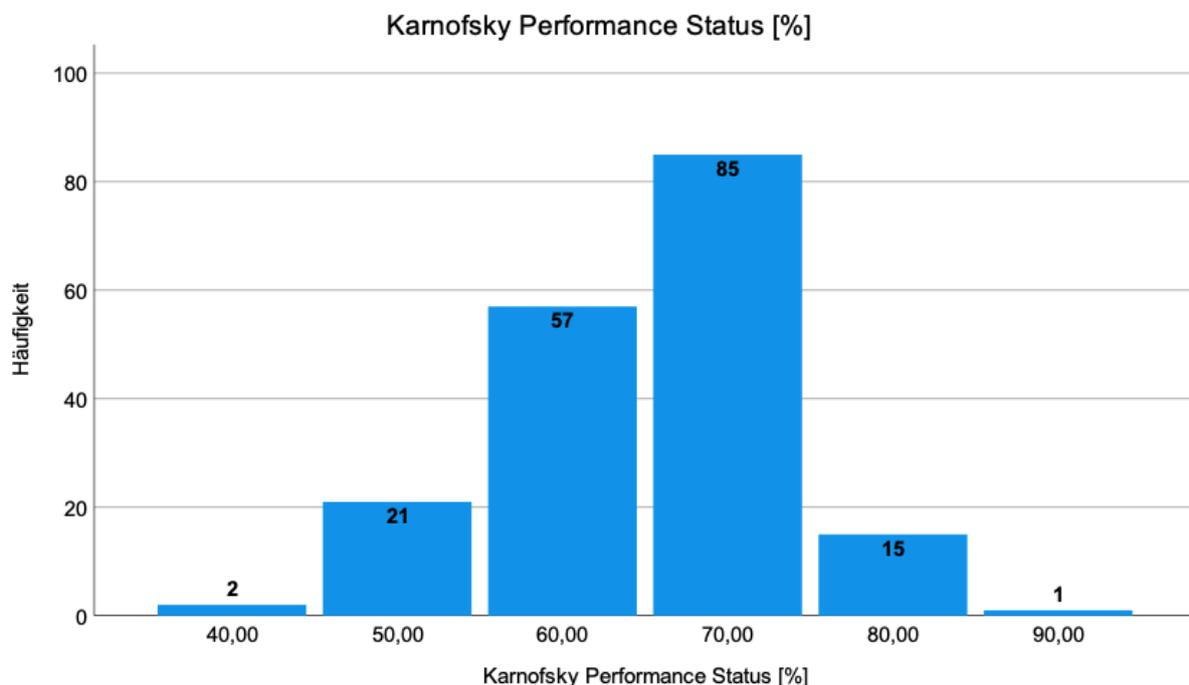


Abb. 10: Verteilung der prätherapeutischen Karnofsky-Indizes

Der individuelle Karnofsky-Index vor Beginn der Primärtherapie wurde in 2 Fällen (1,1 %) mit 40 %, in 21 Fällen (11,6 %) mit 50 %, in 57 Fällen (31,5 %) mit 60 %, in 85 Fällen (47,0 %) mit 70 %, in 15 Fällen (8,3 %) mit 80 % und in einem Fall (0,6 %) mit 90 % bestimmt (vgl. Abb. 10). Die proximale Muskelkraft lag in 17 Fällen (12,1 %, n = 141) bei einem Grad von 4. Die distalen Kraftgrade waren in 8 Fällen (5,6 %, n = 143) kleiner als 5, wobei 7 Fälle (4,9 %) Grad 4 und ein Fall (0,7 %) einen Grad von 2 aufwiesen. Diese Einschränkungen der Muskelkraft waren durch Schmerzen oder Vorerkrankungen bzw. vorherige Operationen bedingt und nicht als neurologisches Defizit im Sinne der Ausschlusskriterien zu verstehen.

4.1.7. Therapieregime

In 13 Fällen (7,2 %) erfolgte als Primärtherapie eine alleinige Radiatio, in 11 Fällen (6,1 %) eine rein dekompressive Operation, in 134 Fällen (74,0 %) eine kombinierte Dekompression und Instrumentation, in 18 Fällen (9,9 %) eine alleinige Instrumentation und in 5 Fällen (2,8 %) eine minimalinvasive Vertebro- oder Kyphoplastie (vgl. Abb. 11) ⁷². Von denjenigen Fällen mit chirurgischer Primärtherapie erhielten 110 (80,9 %, n = 136) eine postoperative bzw. adjuvante Bestrahlung und 12 Fälle (7,3 %, n = 164) eine präoperative bzw. neoadjuvante Bestrahlung. Eine Chemotherapie kam in insgesamt 25 Fällen (16,2 %, n = 154) zur Anwendung, eine zielgerichtete Krebstherapie in 18 Fällen (11,7 %, n = 154) und eine Kombination aus zytostatischer und zielgerichteter Therapie in 26 Fällen (16,9 %, n = 154). Des Weiteren erhielten 30 Fälle (19,5 %, n = 154) eine andere Art von adjuvanter Therapie und 55 Fälle (35,7 %, n = 154) keine adjuvante Therapie. Eine präoperative Tumorembolisation wurde in 33 Fällen (18,2 %, n = 181) durchgeführt. In Tabelle 3 (S. 64) sind die Arten der eingesetzten adjuvanten bzw. neoadjuvanten Therapien getrennt für die jeweiligen Primärtherapien aufgeführt. Der mediane posttherapeutische Nachbeobachtungszeitraum betrug 3 Monate (IQR 12 – 0,5). Das kürzeste Follow-up dauerte 4 Tage und das längste 79 Monate ⁷².

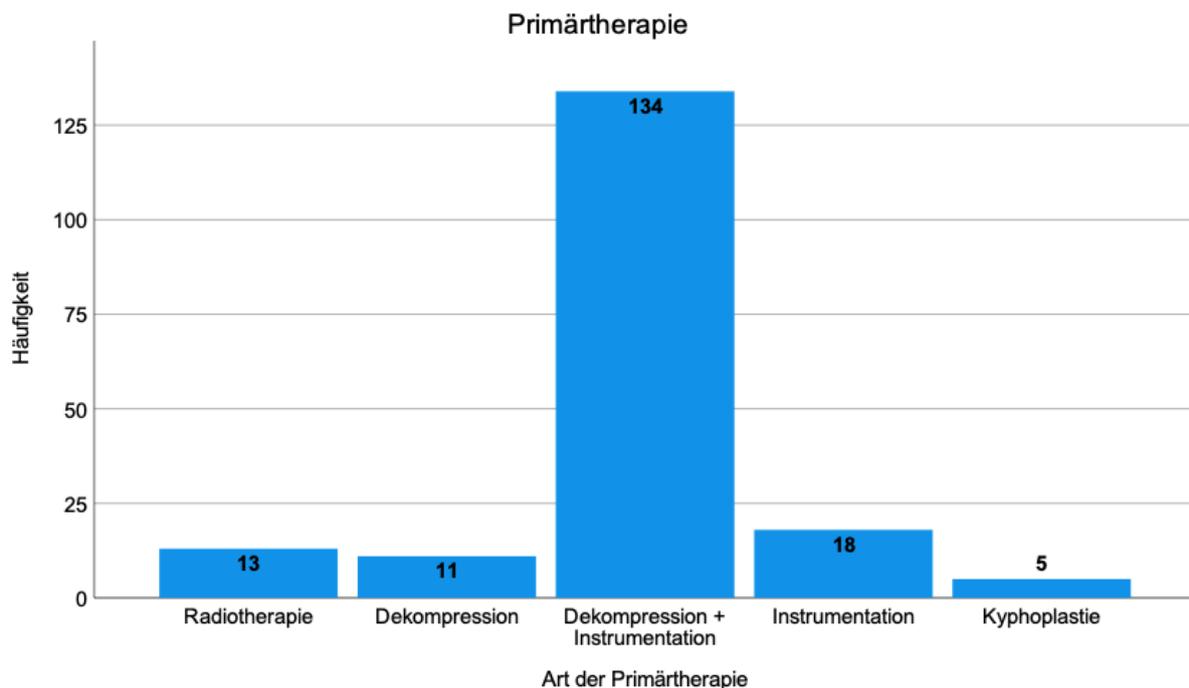


Abb. 11: Arten der angewandten Primärtherapien

	Nur RT	Dekompression	Dekompression/ Instrumentation	Instrumentation	Vertebro- /Kyphoplastie	Gesamt
Adjuvante RT	---	n = 9 7 (77,8 %)	n = 107 89 (83,2 %)	n = 15 9 (60,0 %)	n = 5 5 (100,0 %)	n = 136 110 (80,9 %)
Neo-adj. RT	---	n = 11 2 (18,2 %)	n = 131 7 (5,3 %)	n = 17 3 (17,6 %)	n = 5 0 (0,0 %)	n = 164 12 (7,3 %)
Chemotherapie	n = 13 4 (30,8 %)	n = 9 1 (11,1 %)	n = 113 15 (13,3 %)	n = 16 5 (31,3 %)	n = 3 0 (0,0 %)	n = 154 25 (16,2 %)
Targeted Therapy	n = 13 4 (30,8 %)	n = 9 0 (0,0 %)	n = 113 13 (11,5 %)	n = 16 1 (6,3 %)	n = 3 0 (0,0 %)	n = 154 18 (11,7 %)
Chemo u. Targeted	n = 13 3 (23,1 %)	n = 9 3 (33,3 %)	n = 113 18 (15,9 %)	n = 16 1 (6,3 %)	n = 3 1 (33,3 %)	n = 154 26 (16,9 %)
Andere Adjuvanz	n = 13 2 (15,4 %)	n = 9 1 (11,1 %)	n = 113 21 (18,6 %)	n = 16 4 (25,0 %)	n = 3 2 (66,7 %)	n = 154 30 (19,5 %)
Keine Adjuvanz	n = 13 0 (0,0 %)	n = 9 4 (44,4 %)	n = 113 46 (40,7 %)	n = 16 5 (31,3 %)	n = 3 0 (0,0 %)	n = 154 55 (35,7 %)
Embolisation	n = 13 0 (0,0 %)	n = 11 3 (27,3 %)	n = 134 29 (21,6 %)	n = 18 1 (5,6 %)	n = 5 0 (0,0 %)	n = 181 33 (18,2 %)

Tabelle 3: Arten der (neo-)adjuvanten Therapien innerhalb der Primärtherapien

4.2. Beschreibung der Therapiekohorten

Von den insgesamt 181 Patientenfällen konnten 145 (80,1 %) der Therapiegruppe A (direkt dekompressive Therapie) und 36 Fälle (19,9 %) der Gruppe B (nicht-dekompressive Therapie) zugeordnet werden. Zur Vereinfachung und besseren Übersichtlichkeit werden diese Bezeichnungen bei den weiteren Beschreibungen beibehalten. In der folgenden Tabelle 4 sind alle relevanten demografischen und klinischen Charakteristika, nicht jedoch die primären und sekundären Endpunkte (siehe hierzu Kapitel 4.3.2), jeweils für die beiden Kohorten und das Gesamtkollektiv dargestellt.

	Gruppe A	Gruppe B	Gesamtkollektiv	Teststatistik
Anzahl Fälle	145	36	181	
Anzahl Personen	139*	35*	173	
– einmal behandelt	132	33	165	
– zweimal behandelt	7*	2*	8	

Anzahl Männer	80 (57,6 %)	21 (60,0 %)	101 (58,4 %)	$\chi^2 = 0,069$
Anzahl Frauen	59 (42,4 %)	14 (40,0 %)	72 (41,6 %)	$p = 0,793$
Alter bei Erstvorstellung [Jahre]	n = 139	n = 35	n = 173	
– Mittelwert	64,1	62,7	63,7	U = 2346 $p = 0,745$
– SD	12,2	13,6	12,4	
– Median	65	64	65	
– Minimum	13	32	13	
– Maximum	87	84	87	
Exitus	n = 139	n = 35	n = 173	
– ja	17 (12,2 %)	5 (14,3 %)	22 (12,7 %)	Exakt: $p = 0,777$
– nein/unbekannt	122 (87,8 %)	30 (85,7 %)	151 (87,3 %)	
Diabetes mellitus	n = 143 27 (18,9 %)	n = 36 7 (19,4 %)	n = 179 34 (19,0 %)	$\chi^2 = 0,006$ $p = 0,939$
Atherosklerose	n = 143 20 (14,0 %)	n = 36 5 (13,9 %)	n = 179 25 (14,0 %)	$\chi^2 = 0,000$ $p = 0,988$
Nikotinabusus/COPD	n = 143 29 (20,3 %)	n = 36 9 (25,0 %)	n = 179 38 (21,2 %)	$\chi^2 = 0,383$ $p = 0,536$
Thrombose	n = 143 7 (4,9 %)	n = 36 0 (0,0 %)	n = 179 7 (3,9 %)	Exakt: $p = 0,347$
Adipositas	n = 143 17 (11,9 %)	n = 36 4 (11,1 %)	n = 179 21 (11,7 %)	Exakt: $p > 0,999$
Osteoporose	n = 142 4 (2,8 %)	n = 36 3 (8,3 %)	n = 178 7 (3,9 %)	Exakt: $p = 0,148$
Glukokortikoide	n = 143 10 (7,0 %)	n = 36 4 (11,1 %)	n = 179 14 (7,8 %)	Exakt: $p = 0,485$
Primärtumoren	n = 145	n = 36	n = 181	
– Nebenniere	1 (0,7 %)	1 (2,8 %)	2 (1,1 %)	Exakt: 18,744 $p = 0,126$
– Niere	17 (11,7 %)	1 (2,8 %)	18 (9,9 %)	
– Mamma	32 (22,1 %)	12 (33,3 %)	44 (24,3 %)	
– Lymphom	5 (3,4 %)	1 (2,8 %)	6 (3,3 %)	
– SCLC	5 (3,4 %)	0 (0,0 %)	5 (2,8 %)	
– NSCLC	19 (13,1 %)	12 (33,3 %)	31 (17,1 %)	
– Schilddrüse	5 (3,4 %)	1 (2,8 %)	6 (3,3 %)	
– Multiples Myelom	7 (4,8 %)	1 (2,8 %)	8 (4,4 %)	
– Prostata	25 (17,2 %)	2 (5,6 %)	27 (14,9 %)	
– Sarkom	4 (2,8 %)	0 (0,0 %)	4 (2,2 %)	

– CUP	7 (4,8 %)	0 (0,0 %)	7 (3,9 %)	
– Pharynx/Mundhöhle	2 (1,4 %)	1 (2,8 %)	3 (1,7 %)	
– GI-Trakt	10 (6,9 %)	4 (11,1 %)	14 (7,7 %)	
– Urothel	2 (1,4 %)	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)	
– Malignes Melanom	2 (1,4 %)	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)	
– Sonstige	2 (1,4 %)	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)	
HWS betroffen	n = 145 25 (17,2 %)	n = 36 11 (30,6 %)	n = 181 36 (19,9 %)	$\chi^2 = 3,209$ $p = 0,073$
BWS betroffen	n = 145 103 (71,0 %)	n = 36 26 (72,2 %)	n = 181 129 (71,3 %)	$\chi^2 = 0,020$ $p = 0,888$
LWS betroffen	n = 145 71 (49,0 %)	n = 36 17 (47,2 %)	n = 181 88 (48,6 %)	$\chi^2 = 0,035$ $p = 0,851$
Sakrum betroffen	n = 145 11 (7,6 %)	n = 36 2 (5,6 %)	n = 181 13 (7,2 %)	Exakt: $p > 0,999$
Anzahl betroffener WK	n = 145	n = 36	n = 181	
– Median	3	8	3	U = 1541,5
– IQR	6 – 2	25 – 3	8 – 2	p < 0,001
ESCC	n = 145	n = 36	n = 181	
– 1b	14 (9,7 %)	19 (52,8 %)	33 (18,2 %)	$\chi^2 = 41,562$ p < 0,001
– 1c	32 (22,1 %)	10 (27,8 %)	42 (23,2 %)	
– 2	99 (68,3 %)	7 (19,4 %)	106 (58,6 %)	
Modalitäten	n = 145	n = 36	n = 181	
– CT	3 (2,1 %)	0 (0,0 %)	3 (1,7 %)	Exakt: $p > 0,999$
– MRT	142 (97,9 %)	36 (100,0 %)	178 (98,3 %)	
Axiale Lokalisierung	n = 145	n = 36	n = 181	
– A	2 (1,4 %)	1 (2,8 %)	3 (1,7 %)	Exakt: 9,217 p = 0,016
– AP	1 (0,7 %)	1 (2,8 %)	2 (1,1 %)	
– AF	8 (5,5 %)	7 (19,4 %)	15 (8,3 %)	
– APF	134 (92,4 %)	27 (75,0 %)	161 (89,0 %)	
SINS gesamt	n = 144	n = 36	n = 180	
– Mittelwert	11,3	10,2	11,0	U = 1966,5 p = 0,024
– SD	2,6	2,6	2,7	
– Median	11	10	11	

SINS Bereiche	n = 144	n = 36	n = 180	
– 0 bis 6	4 (2,8 %)	2 (5,6 %)	6 (3,3 %)	Exakt: 2,864 p = 0,228
– 7 bis 12	94 (65,3 %)	27 (75,0 %)	121 (67,2 %)	
– 13 bis 18	46 (31,9 %)	7 (19,4 %)	53 (29,4 %)	
KPS [%]	n = 145	n = 36	n = 181	
– 40	1 (0,7 %)	1 (2,8 %)	2 (1,1 %)	Exakt: 6,328 p = 0,253
– 50	18 (12,4 %)	3 (8,3 %)	21 (11,6 %)	
– 60	48 (33,1 %)	9 (25,0 %)	57 (31,5 %)	
– 70	67 (46,2 %)	18 (50,0 %)	85 (47,0 %)	
– 80	11 (7,6 %)	4 (11,1 %)	15 (8,3 %)	
– 90	0 (0,0 %)	1 (2,8 %)	1 (0,6 %)	
Prätherapeutische Kraftgrade < 5, prox.	n = 110 17 (15,5 %)	n = 31 0 (0,0 %)	n = 141 17 (12,1 %)	Exakt: p = 0,024
Prätherapeutische Kraftgrade < 5, distal	n = 112 7 (6,3 %)	n = 31 1 (3,2 %)	n = 143 8 (5,6 %)	Exakt: 0,553 p > 0,999
Follow-up [Monate]	n = 145	n = 36	n = 181	
– Median	3	9	3	U = 2217,5 p = 0,159
– IQR	12 – 0	15 – 1	12 – 0,5	
– Minimum	0	0	0	
– Maximum	79	50	79	

*Anmerkung: Eine Person war in beiden Therapiekohorten je einmal vertreten. Daher fällt die Summe der Patientenzahlen aus beiden Kohorten um 1 höher aus als die tatsächliche Gesamtzahl an Personen.

Tabelle 4: Demografische und klinische Charakteristika der Therapiekohorten
(modifiziert nach von Spreckelsen et al., 2023 ⁷²)

„Exakt“ in der Spalte „Teststatistik“ steht für „Exakter Test nach Fisher“ (zwei Kategorien) bzw. „Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton“ (> 2 Kategorien)

Zwischen Gruppe A und B gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung, des Alters bei Erstvorstellung, der Anteile von verstorbenen Patientinnen und Patienten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums, des Vorhandenseins relevanter Vorerkrankungen, der Primärtumoren, des Befalls der einzelnen Wirbelsäulenabschnitte, der eingesetzten bildgebenden Modalitäten für die ESCC-Bestimmung, der SINS-Kategorien, der Karnofsky-Indizes, der Anteile prätherapeutischer distaler Kraftgrade kleiner als 5 und des Nachbeobachtungszeitraums in Monaten ⁷².

Die Anzahlen nachweisbar betroffener Wirbelkörper waren in Gruppe B signifikant höher als in Gruppe A ($p < 0,001$). In Gruppe B kamen die ESCC-Grade 1b und 1c prozentual häufiger vor, der Anteil von Grad 2 war dagegen in Gruppe A höher. Diese Unterschiede waren signifikant ($p < 0,001$)⁷². Zudem waren in Gruppe B die rein anterioren, anterior-posterioren und anterior-foraminalen Tumorlokalisationen prozentual häufiger vertreten als in Gruppe A, während der Anteil von anterior-posterior-foraminalen Tumorlokalisationen in Gruppe A höher war. Diese Unterschiede waren ebenfalls signifikant ($p = 0,016$). Der mediane SINS war in Gruppe A signifikant höher als in Gruppe B ($p = 0,024$), ebenso wie der Anteil der prätherapeutischen proximalen Kraftgrade unter 5 ($p = 0,024$).

4.3. Primäre und sekundäre Endpunkte

4.3.1. Endpunkte im Gesamtkollektiv

Neurologisches Outcome

Zur Quantifizierung der Frankel-Grade anhand von Lage- und Streuungsmaßen gilt die folgende Codierung: Grad E = 5, Grad D = 4, Grad C = 3, Grad B = 2 und Grad A = 1.

Unmittelbar im Anschluss an die Primärtherapie ($n = 164$) kam es in 3 Fällen (1,8 %) zu einer neurologischen Verschlechterung von Grad E zu Grad D. Bei den übrigen 161 Fällen (98,2 %) war der Frankel-Grad unverändert zum prätherapeutischen Status (vgl. Abb. 12, S. 69). Es ergab sich ein mittlerer Frankel-Grad von 4,9817 mit einer Standardabweichung von 0,13442. Die quantitative Verschlechterung der Frankel-Grade unmittelbar posttherapeutisch betrug somit im Mittel 0,0183 (SD 0,13442) mit einer maximalen Verschlechterung um einen Grad. Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ergab hierfür keine Signifikanz ($Z = -1,732$ und $p = 0,125$, exakter Signifikanzwert bei einseitiger Testung).

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up ($n = 165$) lag der Frankel-Grad in 2 Fällen (1,2 %) bei C, in 6 Fällen (3,6 %) bei D und in den übrigen 157 Fällen (95,2 %) bei E (vgl. Abb. 13, S. 69), was einem Mittelwert von 4,9394 und einer Standardabweichung von 0,28578 entspricht. Im Vergleich zum prätherapeutischen Status kam es zu insgesamt 8 Verschlechterungen (4,8 %). Die mittlere Verschlechterung betrug 0,0606 Frankel-Grade (SD 0,28578) mit einer maximalen Verschlechterung um 2 Grade. Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Frankel-Graden vor der Therapie und beim letzten Follow-up ($Z = -2,640$ und $p = 0,004$, exakter Signifikanzwert bei einseitiger Testung).

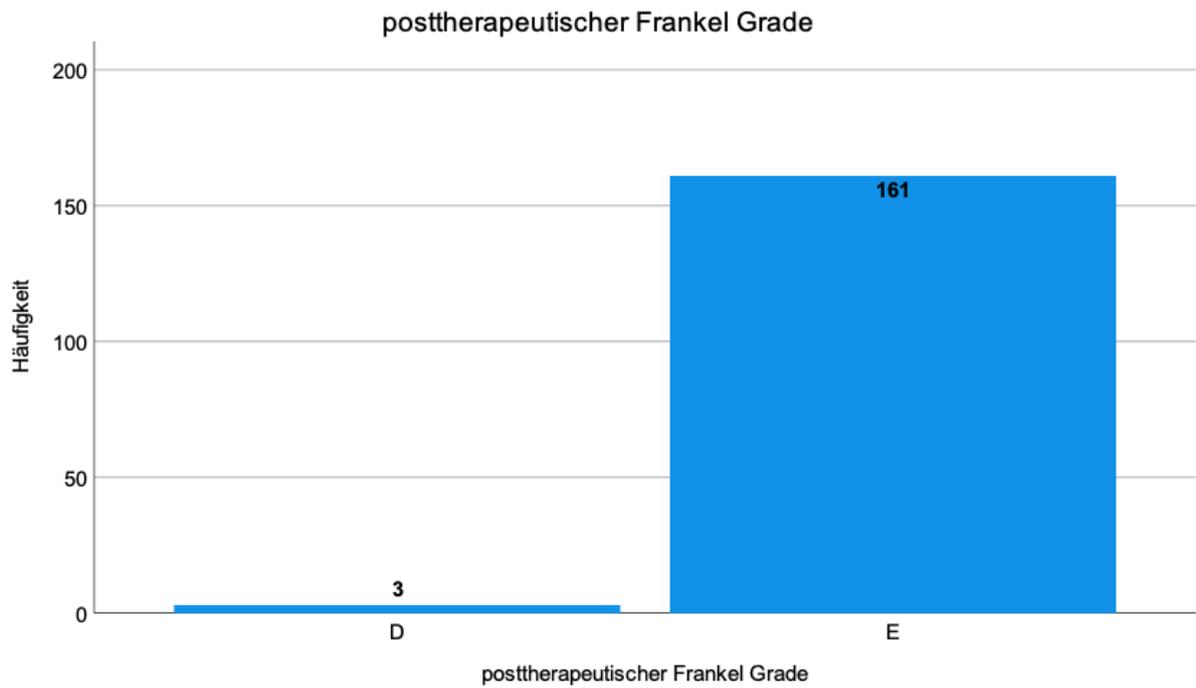


Abb. 12: Häufigkeiten der Frankel-Grade unmittelbar nach der Therapie

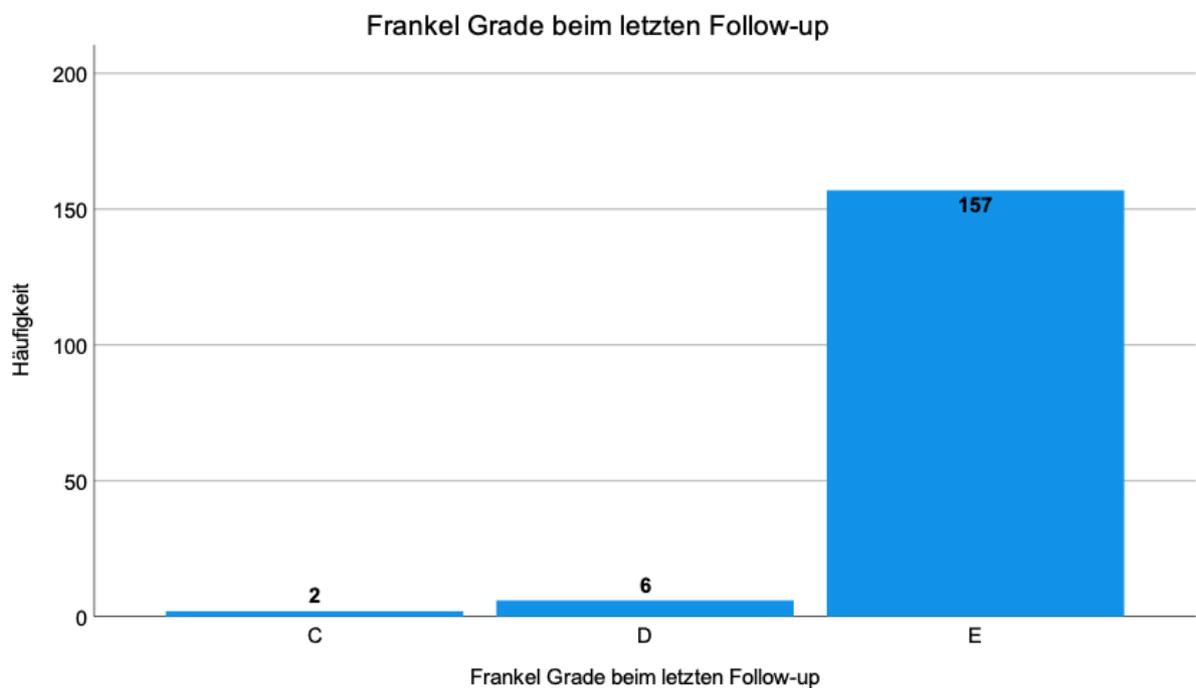


Abb. 13: Häufigkeiten der Frankel-Grade beim letzten Follow-up

Im Vergleich der Frankel-Grade unmittelbar nach der Behandlung und beim letzten Follow-up (n = 164) zeigten sich 8 Verschlechterungen (4,9 %) und 3 Verbesserungen (1,8 %). Im Mittel

verschlechterten sich die Frankel-Grade in diesem Zeitintervall um 0,0427 Grade (SD 0,32010), wobei es zu Verschlechterungen um maximal 2 Grade und Verbesserungen um maximal einen Grad kam. Mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben konnte keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden ($Z = -1,706$ und $p = 0,088$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung).

Die Kraftgrade der proximalen Muskelgruppen lagen nach der Primärtherapie ($n = 102$) in jeweils einem Fall (1,0 %) bei 2 und 3. Dreimal (2,9 %) wurde ein Kraftgrad von 4 ermittelt und die übrigen 97 Fällen (95,1 %) wiesen einen Kraftgrad von 5 auf (vgl. Abb. 14, S. 71). Es ergab sich ein mittlerer Kraftgrad von 4,9216 mit einer Standardabweichung von 0,39013. Verglichen mit dem prätherapeutischen Status ($n = 101$, da sich in einem Fall nur die posttherapeutische, nicht aber die prätherapeutische Muskelkraft bestimmen ließ) zeigten sich 3 Verschlechterungen (3,0 %) und 4 Verbesserungen (4,0 %) der proximalen Muskelkraft. Im Mittel verschlechterten sich die proximalen Kraftgrade um 0,0099 (SD 0,38717), wobei die Verschlechterungen maximal 3 Grade und die Verbesserungen maximal einen Grad betrugten. Mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ließ sich keine signifikante Veränderung der proximalen Muskelkraft nachweisen ($Z = 0,000$ und $p > 0,999$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung).

Die distalen Muskelgruppen wiesen posttherapeutisch ($n = 102$) in einem Fall (1,0 %) einen Kraftgrad von 3, in 3 Fällen (2,9 %) Grad 4 und in den übrigen 98 Fällen (96,1 %) Grad 5 auf (vgl. Abb. 15, S. 71). Der Mittelwert lag bei 4,9510 und die Standardabweichung bei 0,25861. Im Vergleich mit den prätherapeutischen distalen Kraftgraden ($n = 101$, da sich in einem Fall nur die posttherapeutische, nicht aber die prätherapeutische Muskelkraft bestimmen ließ) gab es 4 Verschlechterungen (4,0 %) und 2 Verbesserungen (2,0 %). Die distale Muskelkraft verschlechterte sich im Mittel um 0,0297 (SD 0,29851) und maximal um 2 Grade, während es zu Verbesserungen um maximal einen Kraftgrad kam. Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ergab keine signifikante Veränderung ($Z = -1,000$ und $p = 0,317$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung).

Bei gemeinsamer Betrachtung der proximalen und distalen Muskelgruppen kam es in 6 Fällen (5,9 %, $n = 101$) zu Verschlechterungen der proximalen oder distalen Kraftgrade und in 5 Fällen (5,0 %, $n = 101$) zu entsprechenden Verbesserungen.

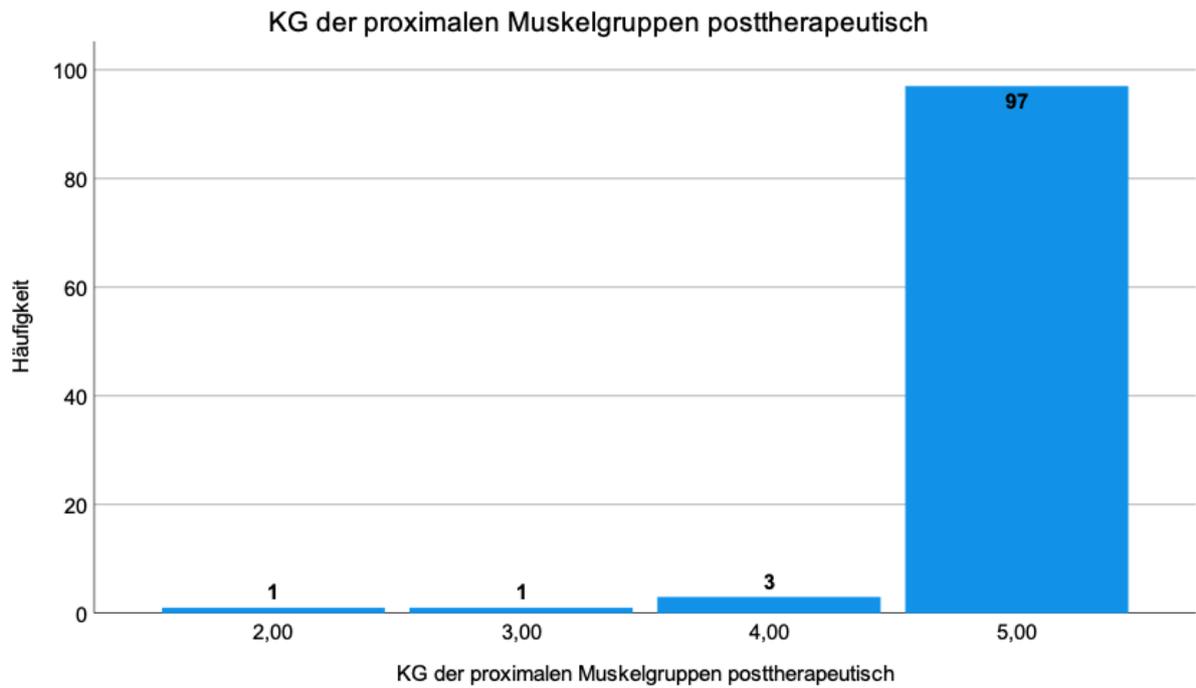


Abb. 14: Kraftgrade der proximalen Muskelgruppen nach der Therapie

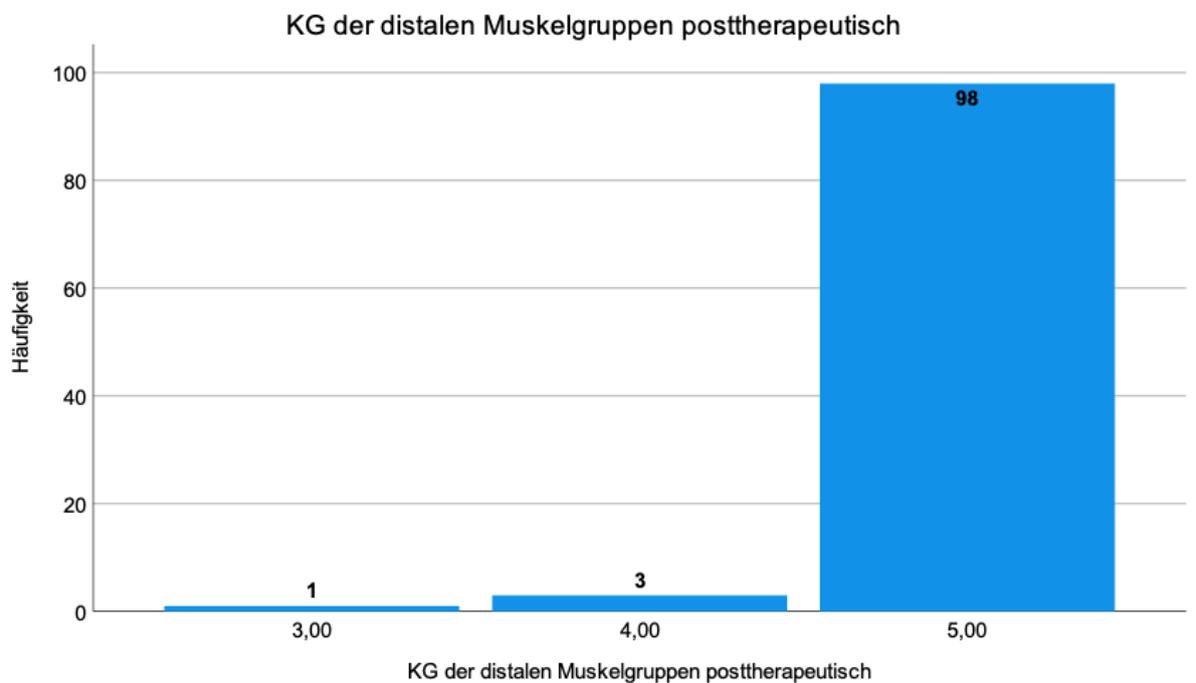


Abb. 15: Kraftgrade der distalen Muskelgruppen nach der Therapie

Lokale Tumorkontrolle

Lokale Tumorrezidive wurden während des Nachbeobachtungszeitraums bei insgesamt 8 Patientenfällen (4,4 %, n = 181) dokumentiert.

Therapiekomplicationen

Therapiebedingte Komplikationen konnten in 180 der 181 Patientenfälle erhoben werden, da bei einem Fall hierzu keine ausreichende Dokumentation vorlag. In 50 Fällen (27,8 %) trat im posttherapeutischen Verlauf mindestens eine Komplikation auf. Wundheilungsstörungen wurden in 18 Fällen (10,0 %) beobachtet, Wundinfektionen in 10 Fällen (5,6 %) und Fehllagen oder Versagen des intraoperativ eingebrachten Materials in 7 Fällen (3,9 %). 8 Fälle (4,4 %) entwickelten im Rahmen der Behandlung eine Thrombose oder Lungenembolie und 10 Fälle (5,6 %) eine Pneumonie. Sonstige Komplikationen gab es in 20 Fällen (11,1 %) ⁷². Davon waren 6 Komplikationen respiratorisch bedingt. Infektiologische Ursachen ließen sich in 3 Fällen ausmachen, ebenso in 3 Fällen hämatologische bzw. hämodynamische Ursachen. Jeweils zwei Komplikationen waren kardialer, renaler, gastrointestinaler und neuropsychiatrischer Art. In einem Fall kam es zu außergewöhnlich starken Schmerzen im Operationsgebiet, wodurch die postoperative Mobilisierung beeinträchtigt wurde.

Zu einer oder mehreren komplikationsbedingten Re-Operation(-en) kam es in insgesamt 20 Fällen. Dies entspricht 11,1 % aller 180 auswertbaren Fälle und 40,0 % der 50 Fälle, in denen mindestens eine Komplikation auftrat. Bei 17 Fällen wurde die geplante bzw. beabsichtigte adjuvante Therapie aufgrund der Komplikationen verzögert, was 9,4 % bezogen auf n = 180 und 34,0 % bezogen auf n = 50 entspricht.

4.3.2. Endpunkte in den Therapiekohorten

	Gruppe A	Gruppe B	Gesamtkollektiv	Teststatistik
Frankel-Grade posttherapeutisch	n = 133	n = 31	n = 164	
– D	2 (1,5 %)	1 (3,2 %)	3 (1,8 %)	Exakt: p = 0,469
– E	131 (98,5 %)	30 (96,8 %)	161 (98,2 %)	
Frankel-Grade letztes Follow-up	n = 134	n = 31	n = 165	
– C	1 (0,7 %)	1 (3,2 %)	2 (1,2 %)	Exakt: 2,494 p = 0,272
– D	6 (4,5 %)	0 (0,0 %)	6 (3,6 %)	
– E	127 (94,8 %)	30 (96,8 %)	157 (95,2 %)	

Anzahl neurolog. Verschlechterungen posttherapeutisch	n = 133 2 (1,5 %)	n = 31 1 (3,2 %)	n = 164 3 (1,8 %)	Exakt: p = 0,469
Anzahl neurolog. Verschlechterungen letztes Follow-up	n = 134 7 (5,2 %)	n = 31 1 (3,2 %)	n = 165 8 (4,8 %)	Exakt: p > 0,999
Verschlecht. Frankel posttherapeutisch	n = 133	n = 31	n = 164	
– Mittelwert	0,0150	0,0323	0,0183	U = 2026,000 p = 0,521
– SD	0,12216	0,17961	0,13442	
– Minimum	0	0	0	
– Maximum	1	1	1	
Verschlecht. Frankel letztes Follow-up	n = 134	n = 31	n = 165	
– Mittelwert	0,0597	0,0645	0,0606	U = 2038,500 p = 0,666
– SD	0,26758	0,35921	0,28578	
– Minimum	0	0	0	
– Maximum	2	2	2	
Proximale Kraftgrade posttherapeutisch	n = 81	n = 21	n = 102	
– 2	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	Exakt: 1,229 p > 0,999
– 3	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	
– 4	3 (3,7 %)	0 (0,0 %)	3 (2,9 %)	
– 5	76 (93,8 %)	21 (100,0 %)	97 (95,1 %)	
Distale Kraftgrade posttherapeutisch	n = 81	n = 21	n = 102	
– 3	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	Exakt: 1,190 p = 0,608
– 4	2 (2,5 %)	1 (4,8 %)	3 (2,9 %)	
– 5	78 (96,3 %)	20 (95,2 %)	98 (96,1 %)	
Verschlechterung prox. oder distale Kraftgrade	n = 80 5 (6,3 %)	n = 21 1 (4,8 %)	n = 101 6 (5,9 %)	Exakt: p > 0,999
Verbesserung prox. oder distale Kraftgrade	n = 80 5 (6,3 %)	n = 21 0 (0,0 %)	n = 101 5 (5,0 %)	Exakt: p = 0,581
Veränderung proximale Kraftgrade	n = 80	n = 21	n = 101	
– Mittelwert	–0,0125	0,0000	–0,0099	U = 829,500 p = 0,842
– SD	0,43556	0,00000	0,38717	

– Minimum	–3	0	–3	
– Maximum	1	0	1	
Veränderung distale Kraftgrade	n = 80	n = 21	n = 101	
– Mittelwert	–0,0250	–0,0476	–0,0297	U = 812,000 p = 0,567
– SD	0,31723	0,21822	0,29851	
– Minimum	–2	–1	–2	
– Maximum	1	0	1	
Lokales Rezidiv	n = 145 7 (4,8 %)	n = 36 1 (2,8 %)	n = 181 8 (4,4 %)	Exakt: p > 0,999
Komplikationen durch Therapie	n = 145	n = 35	n = 180	
Gesamtrate	40 (27,6 %)	10 (28,6 %)	50 (27,8 %)	$\chi^2 = 0,014$ p = 0,907
Wundheilungsstörung	15 (10,3 %)	3 (8,6 %)	18 (10,0 %)	Exakt: p > 0,999
Wundinfektion	9 (6,2 %)	1 (2,9 %)	10 (5,6 %)	Exakt: p = 0,689
Materialfehlfrage/-versagen	5 (3,4 %)	2 (5,7 %)	7 (3,9 %)	Exakt: p = 0,623
Thrombose	8 (5,5 %)	0 (0,0 %)	8 (4,4 %)	Exakt: p = 0,358
Pneumonie	9 (6,2 %)	1 (2,9 %)	10 (5,6 %)	Exakt: p = 0,689
Sonstige Komplikationen	16 (11,0 %)	4 (11,4 %)	20 (11,1 %)	Exakt: p > 0,999
Komplikationsbedingte Re-OP	16 (11,0 %)	4 (11,4 %)	20 (11,1 %)	Exakt: p > 0,999
Komplikationsbedingte Therapieverzögerung	16 (11,0 %)	1 (2,9 %)	17 (9,4 %)	Exakt: p = 0,201

Tabelle 5: Primäre und sekundäre Endpunkte in den Therapiekohorten

„Exakt“ in der Spalte „Teststatistik“ steht für „Exakter Test nach Fisher“ (zwei Kategorien) bzw. „Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton“ (> 2 Kategorien)

Die auf der vorherigen Seite abgebildete Tabelle 5 stellt eine Übersicht der primären und sekundären Endpunkte sowohl für die Therapiekohorten als auch für das Gesamtkollektiv dar.

Über 90 % der Fälle hatten in beiden Kohorten sowohl unmittelbar posttherapeutisch als auch beim letzten Follow-up einen Frankel-Grad von E. Der Anteil von Frankel-Graden schlechter als E war unmittelbar posttherapeutisch in Gruppe B größer, beim letzten Follow-up dagegen in Gruppe A. Die mittlere Verschlechterung der Frankel-Grade war zu beiden Zeitpunkten in Gruppe B größer.

In beiden Kohorten wiesen über 90 % der Fälle nach der Therapie eine proximale und distale Muskelkraft von 5 auf. In Gruppe B gab es keine Verschlechterungen der proximalen Kraftgrade. Der Anteil von Verschlechterungen der distalen Kraftgrade war jedoch höher als in Gruppe A. Der Anteil von Verschlechterungen der proximalen oder distalen Kraftgrade war wiederum in Gruppe A höher, ebenso wie der Anteil von Verbesserungen der proximalen oder distalen Kraftgrade bei vorheriger nicht-metastatisch-bedingter Einschränkung. In Gruppe B gab es bei nur einem Fall mit einem prätherapeutischem Kraftgrad unter 5 keine entsprechenden Verbesserungen. Die mittlere Verschlechterung der proximalen Kraftgrade war in Gruppe A höher, die der distalen Kraftgrade in Gruppe B.

Gruppe A wies mit 4,8 % eine höhere Rezidivquote als Gruppe B (2,8 %) auf.

In Gruppe B fiel die Gesamtkomplikationsrate höher aus als in Gruppe A (28,6 % vs. 27,6 %). Die Raten von Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen, Thrombosen und Pneumonien waren in Gruppe A höher. Materialfehlagen bzw. -versagen traten dagegen in Gruppe B prozentual häufiger auf. Die Anteile sonstiger Komplikationen und komplikationsbedingter Re-Operationen waren in Gruppe B nur minimal höher als in Gruppe A. Komplikationsbedingte Therapieverzögerungen kamen in Gruppe A prozentual häufiger vor.

Für keinen der oben beschriebenen Unterschiede zwischen den Therapiekohorten konnte eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (p -Wert jeweils $> 0,05$, vgl. Kapitel 4.4.1).

4.3.3. Endpunkte in Abhängigkeit fallspezifischer Einflussfaktoren

Die nachfolgende Tabelle 6 stellt die fünf relevantesten Endpunkte in Abhängigkeit verschiedener fallspezifischer Einflussfaktoren dar.

	1)	2)	3)	4)	5)
Primarius	Exakt: 21,782 p = 0,289	Exakt: 17,997 p = 0,192	Exakt: 15,884 p = 0,388	Exakt: 16,469 p = 0,272	Exakt: 12,745 p = 0,583
Nebenniere	n = 1 0 (0,0 %)	n = 1 0 (0,0 %)	n = 0	n = 2 1 (50,0 %)	n = 2 1 (50,0 %)
Niere	n = 18 0 (0,0 %)	n = 18 0 (0,0 %)	n = 9 0 (0,0 %)	n = 18 2 (11,1 %)	n = 18 8 (44,4 %)
Mamma	n = 39 1 (2,6 %)	n = 39 2 (5,1 %)	n = 25 1 (4,0 %)	n = 44 1 (2,3 %)	n = 44 13 (29,5 %)
Lymphom	n = 4 0 (0,0 %)	n = 4 0 (0,0 %)	n = 1 0 (0,0 %)	n = 6 0 (0,0 %)	n = 6 2 (33,3 %)
SCLC	n = 5 0 (0,0 %)	n = 5 0 (0,0 %)	n = 3 0 (0,0 %)	n = 5 0 (0,0 %)	n = 5 1 (20,0 %)
NSCLC	n = 30 0 (0,0 %)	n = 30 1 (3,3 %)	n = 19 1 (5,3 %)	n = 31 0 (0,0 %)	n = 30 7 (23,3 %)
Schilddrüse	n = 5 0 (0,0 %)	n = 5 0 (0,0 %)	n = 4 0 (0,0 %)	n = 6 0 (0,0 %)	n = 6 1 (16,7 %)
Myelom	n = 7 0 (0,0 %)	n = 7 1 (14,3 %)	n = 4 1 (25,0 %)	n = 8 0 (0,0 %)	n = 8 4 (50,0 %)
Prostata	n = 25 1 (4,0 %)	n = 25 0 (0,0 %)	n = 20 1 (5,0 %)	n = 27 2 (7,4 %)	n = 27 7 (25,9 %)
Sarkom	n = 4 0 (0,0 %)	n = 4 0 (0,0 %)	n = 2 0 (0,0 %)	n = 4 0 (0,0 %)	n = 4 0 (0,0 %)
CUP	n = 6 0 (0,0 %)	n = 6 1 (16,7 %)	n = 4 0 (0,0 %)	n = 7 0 (0,0 %)	n = 7 1 (14,3 %)
Pharynx/ Mundhöhle	n = 3 0 (0,0 %)	n = 3 0 (0,0 %)	n = 1 0 (0,0 %)	n = 3 0 (0,0 %)	n = 3 2 (66,7 %)
GI-Trakt	n = 12 0 (0,0 %)	n = 12 2 (16,7 %)	n = 5 1 (20,0 %)	n = 14 2 (14,3 %)	n = 14 2 (14,3 %)
Urothel	n = 2 0 (0,0 %)	n = 2 0 (0,0 %)	n = 1 0 (0,0 %)	n = 2 0 (0,0 %)	n = 2 0 (0,0 %)

Melanom	n = 1 0 (0,0 %)	n = 2 1 (50,0 %)	n = 1 0 (0,0 %)	n = 2 0 (0,0 %)	n = 2 0 (0,0 %)
Sonstige	n = 2 1 (50,0 %)	n = 2 0 (0,0 %)	n = 2 1 (50,0 %)	n = 2 0 (0,0 %)	n = 2 1 (50,0 %)
Vorerkrankungen	Exakt: p = 0,618	Exakt: p > 0,999	Exakt: p = 0,681	Exakt: p > 0,999	$\chi^2 = 0,111$ p = 0,739
Mind. 1	n = 82 1 (1,2 %)	n = 82 4 (4,9 %)	n = 53 4 (7,5 %)	n = 90 4 (4,4 %)	n = 89 26 (29,2 %)
Keine	n = 80 2 (2,5 %)	n = 81 4 (4,9 %)	n = 47 2 (4,3 %)	n = 89 4 (4,5 %)	n = 89 24 (27,0 %)
HWS betroffen	Exakt: p = 0,493	Exakt: p = 0,199	Exakt: p = 0,602	Exakt: p > 0,999	$\chi^2 = 0,173$ p = 0,677
Ja	n = 33 1 (3,0 %)	n = 33 3 (9,1 %)	n = 21 2 (9,5 %)	n = 36 1 (2,8 %)	n = 36 11 (30,6 %)
Nein	n = 131 2 (1,5 %)	n = 132 5 (3,8 %)	n = 80 4 (5,0 %)	n = 145 7 (4,8 %)	n = 144 39 (27,1 %)
BWS betroffen	Exakt: p = 0,213	Exakt: p = 0,239	Exakt: p = 0,378	Exakt: p = 0,691	$\chi^2 = 0,326$ p = 0,568
Ja	n = 115 1 (0,9 %)	n = 116 4 (3,4 %)	n = 69 3 (4,3 %)	n = 129 5 (3,9 %)	n = 128 34 (26,6 %)
Nein	n = 49 2 (4,1 %)	n = 49 4 (8,2 %)	n = 32 3 (9,4 %)	n = 52 3 (5,8 %)	n = 52 16 (30,8 %)
LWS betroffen	Exakt: p = 0,609	Exakt: p = 0,721	Exakt: p = 0,678	Exakt: p = 0,280	$\chi^2 = 0,022$ p = 0,882
Ja	n = 79 2 (2,5 %)	n = 80 3 (3,8 %)	n = 51 4 (7,8 %)	n = 88 2 (2,3 %)	n = 88 24 (27,3 %)
Nein	n = 85 1 (1,2 %)	n = 85 5 (5,9 %)	n = 50 2 (4,0 %)	n = 93 6 (6,5 %)	n = 92 26 (28,3 %)
Sakrum betroffen	Exakt: p > 0,999	Exakt: p > 0,999	Exakt: p > 0,999	Exakt: p > 0,999	Exakt: p = 0,116
Ja	n = 13 0 (0,0 %)	n = 13 0 (0,0 %)	n = 10 0 (0,0 %)	n = 13 0 (0,0 %)	n = 13 1 (7,7 %)
Nein	n = 151 3 (2,0 %)	n = 152 8 (5,3 %)	n = 91 6 (6,6 %)	n = 168 8 (4,8 %)	n = 167 49 (29,3 %)
Anzahl betr. WK	Exakt: 5,396 p = 0,350	Exakt: 0,781 p > 0,999	Exakt: 5,649 p = 0,170	Exakt: 3,860 p = 0,393	Exakt: 1,091 p = 0,929

1 bis 5	n = 106 2 (1,9 %)	n = 106 6 (5,7 %)	n = 68 4 (5,9 %)	n = 113 8 (7,1 %)	n = 112 32 (28,6 %)
6 bis 10	n = 37 0 (0,0 %)	n = 38 2 (5,3 %)	n = 18 0 (0,0 %)	n = 43 0 (0,0 %)	n = 43 13 (30,2 %)
11 bis 15	n = 9 0 (0,0 %)	n = 9 0 (0,0 %)	n = 5 0 (0,0 %)	n = 10 0 (0,0 %)	n = 10 2 (20,0 %)
16 bis 20	n = 3 0 (0,0 %)	n = 3 0 (0,0 %)	n = 3 1 (33,3 %)	n = 3 0 (0,0 %)	n = 3 0 (0,0 %)
21 bis 25	n = 9 1 (11,1 %)	n = 9 0 (0,0 %)	n = 7 1 (14,3 %)	n = 12 0 (0,0 %)	n = 12 3 (25,0 %)
ESCC	Exakt: 1,731 p = 0,364	Exakt: 0,205 p > 0,999	Exakt: 0,421 p > 0,999	Exakt: 0,725 p = 0,693	X ² = 0,912 p = 0,634
1b	n = 28 1 (3,6 %)	n = 29 1 (3,4 %)	n = 19 1 (5,3 %)	n = 33 2 (6,1 %)	n = 33 10 (30,3 %)
1c	n = 39 1 (2,6 %)	n = 39 2 (5,1 %)	n = 27 1 (3,7 %)	n = 42 1 (2,4 %)	n = 41 9 (22,0 %)
2	n = 97 1 (1,0 %)	n = 97 5 (5,2 %)	n = 55 4 (7,3 %)	n = 106 5 (4,7 %)	n = 106 31 (29,2 %)
Axiale Lokalisation	Exakt: 3,039 p > 0,999	Exakt: 1,327 p > 0,999	Exakt: 1,899 p > 0,999	Exakt: 1,510 p > 0,999	Exakt: 1,599 p = 0,683
A	n = 3 0 (0,0 %)	n = 3 0 (0,0 %)	n = 1 0 (0,0 %)	n = 3 0 (0,0 %)	n = 3 0 (0,0 %)
AP	n = 2 0 (0,0 %)	n = 2 0 (0,0 %)			
AF	n = 12 0 (0,0 %)	n = 12 0 (0,0 %)	n = 6 0 (0,0 %)	n = 15 0 (0,0 %)	n = 14 5 (35,7 %)
APF	n = 147 3 (2,0 %)	n = 148 8 (5,4 %)	n = 92 6 (6,5 %)	n = 161 8 (5,0 %)	n = 161 45 (28,0 %)
SINS- Bereiche	Exakt: 1,766 p = 0,592	Exakt: 3,321 p = 0,244	Exakt: 0,857 p = 0,719	Exakt: 7,057 p = 0,038	Exakt: 2,073 p = 0,351
0 bis 6	n = 5 0 (0,0 %)	n = 5 1 (20,0 %)	n = 3 0 (0,0 %)	n = 6 2 (33,3 %)	n = 5 0 (0,0 %)
7 bis 12	n = 108 3 (2,8 %)	n = 109 4 (3,7 %)	n = 67 5 (7,5 %)	n = 121 4 (3,3 %)	n = 121 32 (26,4 %)
13 bis 18	n = 51 0 (0,0 %)	n = 51 3 (5,9 %)	n = 31 1 (3,2 %)	n = 53 2 (3,8 %)	n = 53 17 (32,1 %)

KPS [%]	Exakt: 5,993 p = 0,646	Exakt: 2,674 p > 0,999	Exakt: 2,063 p = 0,926	Exakt: 3,254 p = 0,904	Exakt: 2,147 p = 0,865
40	n = 2 0 (0,0 %)	n = 2 0 (0,0 %)	n = 0	n = 2 0 (0,0 %)	n = 2 1 (50,0 %)
50	n = 19 1 (5,3 %)	n = 19 1 (5,3 %)	n = 15 1 (6,7 %)	n = 21 1 (4,8 %)	n = 21 5 (23,8 %)
60	n = 53 1 (1,9 %)	n = 53 3 (5,7 %)	n = 36 3 (8,3 %)	n = 57 2 (3,5 %)	n = 56 15 (26,8 %)
70	n = 76 1 (1,3 %)	n = 77 4 (5,2 %)	n = 40 2 (5,0 %)	n = 85 4 (4,7 %)	n = 85 26 (30,6 %)
80	n = 13 0 (0,0 %)	n = 13 0 (0,0 %)	n = 9 0 (0,0 %)	n = 15 1 (6,7 %)	n = 15 3 (20,0 %)
90	n = 1 0 (0,0 %)				

Tabelle 6: Endpunkte in Abhängigkeit fallspezifischer Einflussfaktoren

„Exakt“ in der Spalte „Teststatistik“ steht für „Exakter Test nach Fisher“ (zwei Kategorien) bzw. „Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton“ (> 2 Kategorien). Es gilt für die einzelnen Spaltenüberschriften folgende Zuordnung:

- 1) Verschlechterung der Frankel-Grade unmittelbar posttherapeutisch
- 2) Verschlechterung der Frankel-Grade bis zum letzten Follow-up
- 3) Posttherapeutische Verschlechterung der proximalen oder distalen Kraftgrade
- 4) Lokales Rezidiv
- 5) Gesamtkomplikationsrate

Die Verschlechterung der Frankel-Grade unmittelbar nach der Therapie war bei den sonstigen Primärtumoren prozentual am höchsten, gefolgt von Karzinomen der Prostata und Mammae (keine signifikanten Unterschiede). Bei allen anderen Primärtumoren gab es keine Verschlechterungen unmittelbar posttherapeutisch. Außerdem waren sie prozentual häufiger in Fällen ohne relevante Vorerkrankungen sowie mit Befall der HWS und LWS und ohne Befall der BWS und des Sakrums. Auch am größten waren die Anteile in Fällen mit 21 bis 25 betroffenen Wirbelkörpern, einem ESCC-Grad von 1b, einer anterior-posterior-foraminalen Tumorlokalisation, einem intermediären SINS und einem Karnofsky-Index von 50 % (jeweils keine signifikanten Unterschiede).

Der Anteil der Verschlechterungen der Frankel-Grade bis zum letzten Follow-up war beim malignen Melanom am höchsten, gefolgt vom CUP-Syndrom und gastrointestinalen Primärtumoren sowie dem multiplen Myelom, den Mammae und NSCLC (keine signifikanten Unterschiede). Außerdem waren die neurologischen Verschlechterungen bis zum letzten

Follow-up prozentual am häufigsten in Fällen mit Befall der HWS, in Fällen ohne Befall der BWS, LWS und des Sakrums sowie mit einem bis 5 befallenen Wirbelkörpern, einem ESCC-Grad von 2, einer anterior-posterior-foraminalen Tumorlokalisation, einem SINS kleiner als 7 und einem Karnofsky-Index von 60 % (jeweils keine signifikanten Unterschiede). In den Fällen mit und ohne relevante Vorerkrankungen waren die gerundeten Anteile identisch.

Die Verschlechterung der proximalen oder distalen Kraftgrade war bei den sonstigen Primärtumoren prozentual am höchsten, gefolgt vom multiplen Myelom, dem Gastrointestinaltrakt und NSCLC, Prostata und Mammae (keine signifikanten Unterschiede). Auch am höchsten war sie in Fällen mit mindestens einer relevanten Vorerkrankung, mit Befall der HWS und LWS und ohne Befall der BWS und des Sakrums sowie mit 16 bis 20 befallenen Wirbelkörpern, einem ESCC-Grad von 2, einer anterior-posterior-foraminalen Tumorlokalisation, einem intermediären SINS und einem Karnofsky-Index von 60 % (jeweils keine signifikanten Unterschiede).

Die Rezidivquote war am größten bei Primärtumoren der Nebennieren, gefolgt vom Gastrointestinaltrakt, den Nieren, der Prostata und den Mammae (keine signifikanten Unterschiede). Sie war ebenfalls am größten in Fällen ohne relevante Vorerkrankungen, ohne Befall der HWS, der BWS, der LWS, des Sakrums und in Fällen mit einem bis 5 befallenen Wirbelkörpern, einem ESCC-Grad von 1b, einer anterior-posterior-foraminalen Tumorlokalisation sowie einem Karnofsky-Index von 80 % (jeweils keine signifikanten Unterschiede). In den Fällen mit einem SINS kleiner als 7 war die Rezidivquote mit 33,3 % signifikant größer ($p = 0,038$) als im intermediären und instabilen Bereich (3,3 % bzw. 3,8 %). Die Gesamtkomplikationsrate war am größten bei oropharyngealen Karzinometastasen, gefolgt von sonstigen Primärtumoren, dem multiplen Myelom, den Nebennieren, Nieren, Lymphomen, Mammae, der Prostata, NSCLC, SCLC, der Schilddrüse, dem CUP-Syndrom und Gastrointestinaltrakt (keine signifikanten Unterschiede). Bei den übrigen Primärtumoren gab es keine Komplikationen. Zudem war die Gesamtkomplikationsrate in Fällen mit mindestens einer relevanten Vorerkrankung, mit Befall der HWS, ohne Befall der BWS, LWS und des Sakrums sowie in Fällen mit 6 bis 10 befallenen Wirbelkörpern, einem ESCC-Grad von 1b, einer anterior-foraminalen Tumorlokalisation, einem SINS größer als 12 und einem Karnofsky-Index von 40 % am größten (jeweils keine signifikanten Unterschiede).

4.4. Vergleich der primären und sekundären Endpunkte zwischen den Therapiekohorten

Es gilt im Folgenden dieselbe zahlenmäßige Codierung der Frankel-Grade wie in Kapitel 4.3.1.

4.4.1. Kohortenvergleich im Gesamtkollektiv

Langfristiges neurologisches Outcome

Bis zum letzten Follow-up gab es in Gruppe A (n = 134) insgesamt 7 Verschlechterungen der prätherapeutischen Frankel-Grade (5,2 %) und in Gruppe B (n = 31) eine Verschlechterung (3,2 %). Der exakte Test nach Fisher ergab hierfür keine statistische Signifikanz ($p > 0,999$ bei zweiseitiger Testung).

In Gruppe A gab es zum Zeitpunkt des letzten Follow-up einen Fall (0,7 %) mit Grad C, 6 Fälle (4,5 %) mit Grad D und 127 Fälle (94,8 %) mit Grad E. In Gruppe B waren es ein Fall (3,2 %) mit Grad C und 30 Fälle (96,8 %) mit Grad E. Diese Anteile unterschieden sich laut dem exakten Test nach Fisher-Freeman-Halton ebenfalls nicht signifikant voneinander ($p = 0,272$ bei zweiseitiger Testung)⁷².

Die quantitative Verschlechterung der Frankel-Grade bis zum letzten Follow-up betrug in Gruppe A im Mittel 0,0597 (SD 0,26758, mittlerer Rang 82,71) und maximal 2 Grade. In Gruppe B betrug der Mittelwert 0,0645 (SD 0,35921, mittlerer Rang 84,24) und die maximale Verschlechterung 2 Grade. Mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte für die mittleren Ränge kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($U = 2038,500$, $Z = -0,432$ und $p = 0,666$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung).

In Gruppe A lag der mittlere Frankel-Grad beim letzten Follow-up bei 4,9403 und die Standardabweichung bei 0,26758. Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ergab für diese Gruppe eine signifikante Veränderung der Frankel-Grade beim letzten Follow-up im Vergleich zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn ($Z = -2,530$ und $p = 0,008$, exakter Signifikanzwert bei einseitiger Testung). Für Gruppe B (mittlerer Frankel-Grad 4,9355 und SD 0,35921) konnte mit dem Wilcoxon-Test jedoch keine signifikante Veränderung gezeigt werden ($Z = -1,000$ und $p = 0,500$, exakter Signifikanzwert bei einseitiger Testung).

Kurzfristiges neurologisches Outcome

Unmittelbar im Anschluss an die primäre Therapie kam es in Gruppe A (n = 133) zu insgesamt 2 Verschlechterungen (1,5 %) der prätherapeutischen Frankel-Grade von E zu D, während bei den übrigen 131 Fällen (98,5 %) die neurologische Funktion unverändert zum prätherapeutischen Status war. In Gruppe B (n = 31) gab es zu diesem Zeitpunkt einen Fall (3,2 %) mit einer Verschlechterung zu Grad D und 30 Fälle (96,8 %) mit Grad E. Es zeigte sich bei dem exakten Test nach Fisher kein signifikanter Unterschied ($p = 0,469$ bei zweiseitiger Testung)⁷².

Im Mittel waren die Frankel-Grade in Gruppe A unmittelbar posttherapeutisch 0,0150 Grade (SD 0,12216, mittlerer Rang 82,77) und maximal einen Grad schlechter als vor der Therapie. Für Gruppe B wurde eine mittlere Verschlechterung um 0,0323 Frankel-Grade (SD 0,17961, mittlerer Rang 81,35) errechnet, die maximale Verschlechterung betrug einen Grad. Es gab keinen signifikanten Unterschied der mittleren Ränge (Mann-Whitney-U-Test: $U = 2026,000$, $Z = -0,642$ und $p = 0,521$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung).

Der mittlere Frankel-Grad lag in Gruppe A unmittelbar nach der Therapie bei 4,9850 und die Standardabweichung bei 0,12216. Die posttherapeutischen Frankel-Grade unterschieden sich in dieser Gruppe laut dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben nicht signifikant von den Frankel-Graden zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn ($Z = -1,414$ und $p = 0,250$, exakter Signifikanzwert bei einseitiger Testung). Gruppe B wies einen Mittelwert von 4,9677 und eine Standardabweichung von 0,17961 auf. Auch hier konnte mit dem Wilcoxon-Test keine signifikante Veränderung gezeigt werden ($Z = -1,000$ und $p = 0,500$, exakter Signifikanzwert bei einseitiger Testung).

Veränderungen der Kraftgrade

Posttherapeutisch gab es in Gruppe A ($n = 80$) insgesamt 5 Verschlechterungen (6,3 %) der proximalen oder distalen Kraftgrade, während es in Gruppe B ($n = 21$) zu einer Verschlechterung (4,8 %) kam. Der exakte Test nach Fisher zeigte für diesen Unterschied keine statistische Signifikanz ($p > 0,999$ bei zweiseitiger Testung).

Dabei waren in Gruppe A ($n = 81$) zum Zeitpunkt nach der Therapie ein Fall (1,2 %) mit einem proximalen Kraftgrad von 2, ein Fall (1,2 %) mit Kraftgrad 3 und 3 Fälle (3,7 %) mit Grad 4 vertreten; die übrigen 76 Fälle (93,8 %) hatten die volle proximale Muskelkraft. In Gruppe B wiesen alle 21 Fälle einen proximalen Kraftgrad von 5 auf. Die Anteile der proximalen Kraftgrade unterschieden sich zwischen Gruppe A und B laut dem exakten Test nach Fisher-Freeman-Halton nicht signifikant ($p > 0,999$ bei zweiseitiger Testung). Einen distalen Kraftgrad von 3 gab es in Gruppe A bei einem Fall (1,2 %), Grad 4 bei 2 Fällen (2,5 %) und bei 78 Fällen (96,3 %) lag die distale Muskelkraft bei Grad 5. In Gruppe B waren ein Fall (4,8 %) mit einem distalen Kraftgrad von 4 und 20 Fälle (95,2 %) mit Grad 5 zu verzeichnen. Auch für die Anteile der distalen Kraftgrade ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und B (exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton: $p = 0,608$ bei zweiseitiger Testung).

Die proximale Muskelkraft verschlechterte sich in Gruppe A ($n = 80$) im Mittel um 0,0125 Kraftgrade (SD 0,43556, mittlerer Rang 51,13) mit einer maximalen Verschlechterung um 3 Grade und Verbesserungen um maximal einen Grad. In Gruppe B ($n = 21$) lag die mittlere

Veränderung der proximalen Kraftgrade bei 0,0000 (SD 0,00000, mittlerer Rang 50,50), da es hier keine Verbesserungen oder Verschlechterungen gab. Die mittleren Ränge unterschieden sich laut dem Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant voneinander ($U = 829,500$, $Z = -0,200$ und $p = 0,842$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung). Für die distalen Muskelgruppen wurde in Gruppe A eine mittlere Verschlechterung von 0,0250 Kraftgraden (SD 0,31723, mittlerer Rang 51,35) bei einer maximalen Verschlechterung um 2 Grade und Verbesserungen um maximal einen Grad errechnet. Die mittlere Verschlechterung in Gruppe B betrug 0,0476 Grade (SD 0,21822, mittlerer Rang 49,67), wobei es Verschlechterungen um maximal einen Grad und keine Verbesserungen gab. Es konnte kein signifikanter Unterschied der mittleren Ränge nachgewiesen werden (Mann-Whitney-U-Test: $U = 812,000$, $Z = -0,572$ und $p = 0,567$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung).

In Gruppe A lagen die proximalen Kraftgrade vor der Therapie ($n = 110$) im Mittel bei 4,8455, die Standardabweichung bei 0,36313 und das Minimum bei 4 Graden. In derselben Gruppe ergab sich posttherapeutisch ($n = 81$) ein Mittelwert von 4,9012 mit einer Standardabweichung von 0,43603 und einem Minimum von 2 Graden. Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zeigte hierfür keine signifikante Veränderung ($Z = 0,000$ und $p > 0,999$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung). Gruppe B wies sowohl prä- als auch posttherapeutisch ($n = 31$ bzw. $n = 21$) einen Mittelwert der proximalen Kraftgrade von 5,0000 mit einer Standardabweichung von 0,00000 und somit keine Veränderung auf (Wilcoxon-Test: $Z = 0,000$ und $p > 0,999$, exakter Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung).

Die distalen Muskelgruppen hatten prätherapeutisch ($n = 112$) in Gruppe A einen Mittelwert von 4,9196 und eine Standardabweichung von 0,35864 Graden bei einem minimalen Kraftgrad von 2. Nach der Therapie ($n = 81$) war der Mittelwert in Gruppe A 4,9506 mit einer Standardabweichung von 0,26932, das Minimum betrug 3 Grade. Die Veränderung war nicht signifikant (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben: $Z = -0,707$ und $p = 0,480$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung). In Gruppe B lagen die distalen Kraftgrade vor der Therapie ($n = 31$) im Mittel bei 4,9677, die Standardabweichung bei 0,17961 und der minimale Grad bei 4. Posttherapeutisch ($n = 21$) wurden in derselben Gruppe ein mittlerer distaler Kraftgrad von 4,9524 und eine Standardabweichung von 0,21822 bei einem Minimum von 4 Graden errechnet. Auch diese Veränderung war nicht signifikant (Wilcoxon-Test: $Z = -1,000$ und $p > 0,999$, exakter Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung).

Rezidivquoten

Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums wurden in der Gruppe A ($n = 145$) insgesamt 7 lokale Tumorrezidive (4,8 %) dokumentiert. In Gruppe B ($n = 36$) kam es nachweislich zu einem

Lokalrezidiv (2,8 %). Die Rezidivquoten unterschieden sich nicht signifikant voneinander (exakter Test nach Fisher: $p > 0,999$ bei zweiseitiger Testung).

Therapiekomplicationen

In Gruppe A ($n = 145$) traten bei 40 Fällen (27,6 %) eine oder mehrere Therapiekomplicationen auf und in Gruppe B ($n = 35$) bei 10 Fällen (28,6 %). Mit dem Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gesamtkomplikationsraten gezeigt werden ($X^2 = 0,014$ und $p = 0,907$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung)⁷².

Es gab in Gruppe A insgesamt 15 postoperative Wundheilungsstörungen (10,3 %), in Gruppe B waren es 3 Fälle (8,6 %). Dieser Unterschied war nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: $p > 0,999$ bei zweiseitiger Testung). Postoperative Wundinfektionen kamen in Gruppe A neunmal und in Gruppe B einmal vor (6,2 % vs. 2,9 %), ebenfalls ohne statistische Signifikanz (exakter Test nach Fisher: $p = 0,689$ bei zweiseitiger Testung). Bei 5 Fällen (3,4 %) kam es in Gruppe A und bei 2 Fällen (5,7 %) in Gruppe B zu einer Materialfehlfrage bzw. einem Materialversagen. Auch diese Anteile unterschieden sich nicht signifikant voneinander (exakter Test nach Fisher: $p = 0,623$ bei zweiseitiger Testung). Eine Thrombose bzw. Lungenembolie entwickelten 8 Fälle (5,5 %) in Gruppe A, in Gruppe B kamen keine thromboembolischen Ereignisse vor (kein signifikanter Unterschied, exakter Test nach Fisher: $p = 0,358$ bei zweiseitiger Testung). In Gruppe A entwickelten 9 Fälle (6,2 %) eine Pneumonie, in Gruppe B gab es einen Fall (2,9 %). Dieser Unterschied war wiederum nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: $p = 0,689$ bei zweiseitiger Testung). 16 Fälle (11,0 %) hatten in Gruppe A sonstige, nicht unter die obigen Kategorien fallende Therapiekomplicationen und 4 Fälle (11,4 %) in Gruppe B (kein signifikanter Unterschied, exakter Test nach Fisher: $p > 0,999$ bei zweiseitiger Testung)⁷².

In Gruppe A kam es in 16 Fällen (11,0 %) und in Gruppe B in 4 Fällen (11,4 %) zu einer oder mehreren komplikationsbedingten Re-Operation(-en). Komplikationsbedingte Verzögerungen der adjuvanten Therapie traten in Gruppe A wiederum bei 16 Fällen (11,0 %) und in Gruppe B bei einem Fall (2,9 %) auf. Der exakte Test nach Fisher ergab für diese Anteile jeweils keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,999$ bzw. $p = 0,201$ bei jeweils zweiseitiger Testung)⁷².

4.4.2. Kohortenvergleich unter Berücksichtigung der Tumorhistologie

Für die folgende Subgruppenanalyse wurden nur jene Fälle mit in der Literatur mehrheitlich als strahlensensibel beschriebenen Primärtumoren berücksichtigt. Dies waren Karzinome der Mammae, der Prostata, Lymphome, Multiple Myelome und kleinzellige Bronchialkarzinome (vgl. Tabelle 10 im Anhang).

Langfristiges neurologisches Outcome

Bis zum letzten Follow-up gab es in Subgruppe A (n = 66) 3 Verschlechterungen (4,5 %) der prätherapeutischen Frankel-Grade von E zu D, womit 63 Fälle (95,5 %) mit Grad E verblieben. In Subgruppe B hatten alle Fälle (n = 14) zu diesem Zeitpunkt einen Frankel-Grad von E. Dieser Unterschied war nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: $p > 0,999$ bei zweiseitiger Testung). Die quantitative Verschlechterung der Frankel-Grade bis zum letzten Follow-up lag in Subgruppe A im Mittel bei 0,0455 (SD 0,20990, mittlerer Rang 40,18) und maximal bei einem Grad. In Subgruppe B betrug der Mittelwert bei keinen stattgehabten Verschlechterungen entsprechend 0,0000 (SD 0,00000, mittlerer Rang 42,00). Die mittleren Ränge unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Mann-Whitney-U-Test: $U = 441,000$, $Z = -0,808$ und $p = 0,419$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung).

In Subgruppe A betrug der mittlere Frankel-Grad beim letzten Follow-up 4,9545 und die Standardabweichung 0,20990. Mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben konnte keine signifikante Veränderung der Frankel-Grade beim letzten Follow-up im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Therapie gezeigt werden ($Z = -1,732$ und $p = 0,125$, exakter Signifikanzwert bei einseitiger Testung), ebenso wenig für Subgruppe B mit einem mittleren Frankel-Grad von 5,0000 und einer Standardabweichung von 0,00000 ($Z = 0,000$ und $p > 0,999$, exakter Signifikanzwert bei einseitiger Testung).

Kurzfristiges neurologisches Outcome

Sowohl in Subgruppe A (n = 66) als auch in Subgruppe B (n = 14) gab es unmittelbar nach der Therapie jeweils eine Verschlechterung (1,5 % bzw. 7,1 %) der prätherapeutischen Frankel-Grade von E zu D. Demnach war Grad E posttherapeutisch in der Subgruppe A bei 65 Fällen (98,5 %) und in Subgruppe B bei 13 Fällen (92,9 %) zu verzeichnen. Der exakte Test nach Fisher zeigte hierfür keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,321$ bei zweiseitiger Testung). In Subgruppe A waren die Frankel-Grade unmittelbar posttherapeutisch im Mittel 0,0152 Grade (SD 0,12309, mittlerer Rang 40,89) und maximal einen Grad schlechter als vor der Therapie. Für Subgruppe B ergab sich eine mittlere Verschlechterung um 0,0714 Frankel-Grade (SD 0,26726, mittlerer Rang 38,64) bei einem Maximum von einem Grad. Bei den mittleren Rängen gab es keinen signifikanten Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: $U = 436,000$, $Z = -1,217$ und $p = 0,223$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung).

Der mittlere Frankel-Grad lag in Subgruppe A unmittelbar nach der Therapie bei 4,9848 und die Standardabweichung bei 0,12309. Laut dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben unterschieden sich die posttherapeutischen Frankel-Grade in dieser Subgruppe nicht signifikant von den Frankel-Graden zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn ($Z = -1,000$ und $p =$

0,500, exakter Signifikanzwert bei einseitiger Testung). Der Mittelwert in Subgruppe B betrug 4,9286 bei einer Standardabweichung von 0,26726. Auch hier konnte mit dem Wilcoxon-Test keine signifikante Veränderung gezeigt werden ($Z = -1,000$ und $p = 0,500$, exakter Signifikanzwert bei einseitiger Testung).

Veränderungen der Kraftgrade

Es wurden in Subgruppe A ($n = 45$) 2 Verschlechterungen (4,4 %) und in Subgruppe B ($n = 8$) eine Verschlechterung (12,5 %) der proximalen oder distalen Kraftgrade verzeichnet, was kein signifikanter Unterschied war (exakter Test nach Fisher: $p = 0,394$ bei zweiseitiger Testung). In Subgruppe A fielen darunter ein Fall (2,2 %) mit einem posttherapeutischen proximalen Kraftgrad von 2, 2 Fälle (4,4 %) mit Kraftgrad 4 und 42 Fälle (93,3 %) mit Grad 5. In Subgruppe B hatten alle 8 Fälle einen proximalen Kraftgrad von 5. Diese Unterschiede waren laut dem exakten Test nach Fisher-Freeman-Halton nicht signifikant ($p > 0,999$ bei zweiseitiger Testung). Bei den distalen Muskelgruppen hatten wiederum in Subgruppe A alle 45 Fälle einen posttherapeutischen Kraftgrad von 5, während in Subgruppe B ein Fall (12,5 %) mit Grad 4 und 7 Fälle (87,5 %) mit Grad 5 vertreten waren. Auch für diese Anteile gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (exakter Test nach Fisher: $p = 0,151$ bei zweiseitiger Testung).

Die mittlere Veränderung der proximalen Muskelkraft betrug in Subgruppe A 0,0000 Kraftgrade (SD 0,56408, mittlerer Rang 27,18) mit einer maximalen Verschlechterung um 3 Grade und Verbesserungen um maximal einen Grad. Subgruppe B hatte einen Mittelwert von 0,0000 (SD 0,00000, mittlerer Rang 26,00), da es hier keine Verbesserungen oder Verschlechterungen gab. Die mittleren Ränge unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Mann-Whitney-U-Test: $U = 172,000$, $Z = -0,362$ und $p = 0,718$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung). Die distalen Kraftgrade verbesserten sich in Subgruppe A im Mittel um 0,0444 Grade (SD 0,20841, mittlerer Rang 27,66) bei keinen stattgehabten Verschlechterungen und einer maximalen Verbesserung um einen Grad. Dagegen verschlechterten sie sich in Subgruppe B im Mittel um 0,1250 Kraftgrade (SD 0,35355, mittlerer Rang 23,31), wobei es Verschlechterungen um maximal einen Grad und keine Verbesserungen gab. Es zeigte sich erneut kein signifikanter Unterschied der mittleren Ränge (Mann-Whitney-U-Test: $U = 150,500$, $Z = -1,830$ und $p = 0,067$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung).

In Subgruppe A betragen der Mittelwert der proximalen Kraftgrade prätherapeutisch ($n = 61$) 4,8197 und die Standardabweichung 0,38765 mit einem Minimum von 4 Graden. Posttherapeutisch ($n = 45$) wies Subgruppe A einen Mittelwert von 4,8889, eine Standardabweichung von 0,48721 und einen minimalen proximalen Kraftgrad von 2 auf. Dies

war keine signifikante Veränderung (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben: $Z = -0,333$ und $p = 0,739$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung). Subgruppe B hatte bei keinen stattgehabten Veränderungen der proximalen Kraftgrade sowohl prä- als auch posttherapeutisch ($n = 13$ bzw. $n = 8$) einen Mittelwert von 5,0000 mit einer Standardabweichung von 0,00000 (Wilcoxon-Test: $Z = 0,000$ und $p > 0,999$, exakter Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung).

Für die distalen Muskelgruppen wurden in Subgruppe A zum Zeitpunkt vor der Therapie ($n = 61$) ein Mittelwert von 4,9672 und eine Standardabweichung von 0,17956 Kraftgraden errechnet, das Minimum lag bei 4 Graden. Nach der Therapie ($n = 45$) ergab sich in Subgruppe A ein Mittelwert von 5,0000 mit einer Standardabweichung von 0,00000 Graden, da es bei keinem der Fälle Abweichungen von Kraftgrad 5 gab. Die Veränderung war nicht signifikant (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben: $Z = -1,414$ und $p = 0,157$, asymptotischer Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung). Die distalen Kraftgrade in Subgruppe B lagen prätherapeutisch ($n = 13$) im Mittel bei 5,0000 (SD 0,00000, alle Fälle mit Kraftgrad 5). Posttherapeutisch ($n = 8$) wies dieselbe Subgruppe einen mittleren distalen Kraftgrad von 4,8750 und eine Standardabweichung von 0,35355 bei einem Minimum von 4 Graden auf (keine signifikante Veränderung, Wilcoxon-Test: $Z = -1,000$ und $p > 0,999$, exakter Signifikanzwert bei zweiseitiger Testung).

Rezidivquoten

In Subgruppe A ($n = 74$) traten während des Nachbeobachtungszeitraums nachweislich 3 Lokalrezidive (4,1 %) auf, während sich in Subgruppe B ($n = 16$) keine lokalen Rezidive eruieren ließen. Dieser Unterschied war nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: $p > 0,999$ bei zweiseitiger Testung).

Therapiekomplikationen

Die Gesamtkomplikationsrate lag in Subgruppe A bei 29,7 % (22 Fälle, $n = 74$) und in Subgruppe B bei 31,3 % (5 Fälle, $n = 16$). Mit dem exakten Test nach Fisher konnte hierfür kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p > 0,999$ bei zweiseitiger Testung).

Es gab in Subgruppe A insgesamt 4 Fälle (5,4 %) mit postoperativen Wundheilungsstörungen und 2 Fälle (12,5 %) in Subgruppe B. Dieser Unterschied war nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: $p = 0,288$ bei zweiseitiger Testung). Postoperative Wundinfektionen traten in Subgruppe A dreimal (4,1 %) und in Subgruppe B einmal (6,3 %) auf (keine statistische Signifikanz, exakter Test nach Fisher: $p = 0,550$ bei zweiseitiger Testung). Zu einer Materialfehlfrage bzw. einem Materialversagen kam es in Subgruppe A bei 2 Fällen (2,7 %), in Subgruppe B dagegen bei keinem Fall (kein signifikanter Unterschied, exakter Test nach

Fisher: $p > 0,999$ bei zweiseitiger Testung). Thromboembolische Ereignisse kamen in Subgruppe A bei 5 Fällen (6,8 %) und in Subgruppe B gar nicht vor (nicht signifikant, exakter Test nach Fisher: $p = 0,581$ bei zweiseitiger Testung). Eine Pneumonie entwickelten wiederum 5 Fälle (6,8 %) in Subgruppe A, während es in Subgruppe B keinen Fall gab. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: $p = 0,581$ bei zweiseitiger Testung). 11 Fälle (14,9 %) hatten in Subgruppe A sonstige Komplikationen sowie 3 Fälle (18,8 %) in Subgruppe B (kein signifikanter Unterschied, exakter Test nach Fisher: $p = 0,709$ bei zweiseitiger Testung).

In Subgruppe A wurden bei 6 Fällen (8,1 %), in Subgruppe B bei einem Fall (6,3 %) komplikationsbedingt eine oder mehrere Re-Operation(-en) notwendig. Ebenfalls sechsmal (8,1 %) in Subgruppe A und einmal (6,3 %) in Subgruppe B gab es komplikationsbedingte Verzögerungen der adjuvanten Therapie. Beide Unterschiede waren nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: jeweils $p > 0,999$ bei zweiseitiger Testung).

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methodik

Angesichts unserer speziellen Fragestellung und Einschlusskriterien mit einer bislang eher mangelhaften Datengrundlage hatten wir uns für die Durchführung einer rein retrospektiven Kohortenstudie entschieden. Die Nachteile dieses Studientyps in Hinblick auf mögliche Verzerrungen und die klinische Übertragbarkeit von Ergebnissen sind allgemein bekannt und wurden bei der Interpretation unserer Resultate entsprechend berücksichtigt.

Der Fokus unserer Arbeit lag analog zu den meisten vergleichbaren Studien ²⁷ auf dem neurologischen Outcome nach der Behandlung. Dies hatten wir bei der Ausarbeitung des Studiendesigns aufgrund der reduzierten Lebenserwartung bei Patientinnen und Patienten mit metastatischen Rückenmarkskompressionen und der daher im Vordergrund stehenden Lebensqualität ²⁸ für sinnvoller erachtet als etwa eine Analyse der Überlebenszeit. Auch wurde auf die Erhebung prä- und posttherapeutischer Schmerzzustände verzichtet, da diese sehr subjektiv dominierte Outcome-Variable sich aus retrospektiver Sicht nur schwer quantifizieren lässt. Stattdessen hatten wir die Verschlechterungen der prätherapeutischen Frankel-Grade zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (unmittelbar nach der Therapie und beim letzten Follow-up) sowie die Veränderungen der proximalen und distalen Kraftgrade bewertet, wobei die langfristige Verschlechterung der Frankel-Grade von uns als primärer Endpunkt definiert worden war.

Für die Bewertung der neurologischen Funktion nach Frankel et al. ⁶⁹ als primäre Messvariable des Outcomes hatten wir uns deswegen entschieden, weil diese Klassifikation anhand der dokumentierten klinischen Angaben im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung gut anzuwenden war. Sie basiert auf weitgehend objektiven Befunden der untersuchenden Ärztinnen bzw. Ärzte und nimmt auch eine differenziertere Abstufung neurologischer Defizite vor als die am häufigsten in der von uns begutachteten Literatur verwendete Einteilung in „gefhähig“ oder „nicht gefhähig“ (vgl. S. 37 ff. – Kapitel 2.2 und S. 114 f. – Kapitel 5.4.2). Letztere erlaubt nämlich weder eine Aussage über das Vorliegen motorischer Ausfallerscheinungen bei gegebener Gefhähigkeit noch über deren Ausmaß. Außerdem werden sensible Defizite damit überhaupt nicht erfasst.

Verglichen mit der ebenfalls häufig zur Anwendung kommenden Einteilung nach der American Spinal Injury Association („ASIA Impairment Scale“, kurz AIS) ⁶⁷, wirken die Kriterien nach Frankel et al. jedoch eher unpräzise formuliert. Auch gibt das Frankel-Schema beispielsweise keine eigene Kategorie für Fälle mit intakter motorischer Funktion, aber bereits vorhandenen

sensiblen Defiziten her, weshalb wir solche der Kategorie D zugeordnet hatten (vgl. S. 49 – Kapitel 3.4.4). Letztlich war für den Einschluss in unsere Analyse sowie für den Vergleich der Therapieergebnisse aber nur das Vorhandensein neurologischer Defizite – ohne nähere Angaben zu deren Ausmaß – entscheidend. In dieser Hinsicht erlauben beide Klassifikationssysteme eine äquivalente Dichotomisierung in „neurologisch intakt“ (Grad E) oder nicht (Grade A bis D) ^{67,69}, sodass für unsere Studie aus Gründen der leichteren Handhabung ausschließlich die Frankel-Grade erhoben wurden.

Eine Beurteilung der motorischen Funktion anhand der Kraftgrade nach dem Medical Research Council ⁷⁰ wurde in thematisch verwandten Arbeiten kaum vorgenommen. Ein möglicher Grund hierfür könnte die mangelnde Intervallskalierung wegen der teilweise großen „Sprünge“ zwischen den einzelnen Graden sein ^{71,76}. Daher ist eine Veränderung dieser Kraftgrade für die Evaluation des klinischen Outcomes womöglich weniger aussagekräftig als ein Neuauftreten motorischer oder sensibler Ausfälle, wobei letztere damit ohnehin nicht erfasst werden ⁷¹.

Die Kraftgrade der proximalen und distalen Muskelgruppen waren – anders als der neurologische Status – bei unserer Datenerhebung nur zu einem einzigen, nicht näher bestimmten posttherapeutischen Zeitpunkt bestimmt worden. Je nach Verfügbarkeit der Daten entsprach dieser oftmals dem unmittelbar nach der Therapie erfolgten Follow-up, in einigen Fällen waren die Kraftgrade jedoch erst deutlich später zu erheben. Daher decken sich diese Zeitpunkte häufig nicht mit jenen der zugehörigen Frankel-Grade, sodass beide Outcome-Variablen in unseren Ergebnissen unabhängig voneinander betrachtet werden sollten.

Der klinisch-soziale Allgemeinzustand („Performance Status“) von Patientinnen und Patienten mit spinalen Metastasen stellt laut der Metaanalyse von Bollen et al. (2018) einen wichtigen Faktor für deren Überlebenszeitprognose dar ⁷⁷. Im Falle unserer sowie einiger weiterer Arbeiten wurde dieser auf Basis der Klassifikation nach Karnofsky et al. ⁵⁹ evaluiert. Andere Autoren hatten hierfür stattdessen die Kriterien der ECOG ⁶⁰ genutzt (vgl. S. 108 – Kapitel 5.4.1). Der Karnofsky-Index ermöglicht aus unserer Sicht im direkten Vergleich mit dem ECOG-Status eine differenziertere Einschätzung der Allgemeinzustände und war in unserer klinikeigenen elektronischen Patientenakte in vielen Fällen auch unmittelbar dokumentiert worden, sodass wir dessen Erhebung bevorzugten.

Für prognostische Überlegungen spielt neben dem Allgemeinzustand auch die kraniokaudale Tumorausdehnung innerhalb der Wirbelsäule eine Rolle ^{66,78}. In der vorliegenden Arbeit konnte die Anzahl der von Metastasen befallenen Wirbelkörper in einigen Fällen wegen fehlender

radiologischer Befunde lediglich bildmorphologisch durch Abzählen suspekter, in der Regel osteolytisch imponierender Läsionen, festgestellt werden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass bei dieser Vorgehensweise auch falsch-positive Befunde entstanden sind (zum Beispiel rein degenerative Veränderungen) bzw. nicht alle tatsächlich betroffenen Wirbelkörper auch als solche erkannt wurden. Eine sichere Bestimmung der Anzahl wäre letztlich nur durch eine histologische Untersuchung aller verdächtigen Läsionen möglich, wobei sich dies im klinischen Alltag weder als praktikabel noch als notwendig erweisen dürfte.

Die Klassifizierung des Grades der epiduralen Myelonkompression erfolgte nach dem sechsstufigen Schema von Bilsky et al. (2010) ⁴⁹ bevorzugt anhand von axialen, T2-gewichteten MRT-Aufnahmen (vgl. S. 50 – Kapitel 3.4.5). Für diese wurde eine gute bis exzellente Reliabilität sowie die Überlegenheit gegenüber der T1-Wichtung mit und ohne Kontrastmittel nachgewiesen. Sie erlauben außerdem eine leichtere Identifizierung des Liquorraums, der in T1-gewichteten Sequenzen oftmals nicht eindeutig vom Tumorgewebe zu unterscheiden ist ⁴⁹.

Die Unterteilung von Grad 1 in die drei Subklassen 1a, 1b und 1c (vgl. S. 21 – Kapitel 2.1.4) war als Weiterentwicklung der ehemaligen vierstufigen Skala nach Bilsky et al. erfolgt ⁴⁹. Dadurch wird ein sensitiveres Auffinden geeigneter Tumoren für moderne Bestrahlungsmethoden wie die stereotaktische Radiochirurgie und gleichzeitig die Schonung des Rückenmarks, dessen Strahlendosistoleranz geringer ist als die erforderliche Dosis für eine suffiziente Tumorreduktion, ermöglicht. Aus letztgenanntem Grund bereitet die Therapieplanung bei Vorliegen von Grad 1c wegen der unmittelbaren anatomischen Nähe des Tumors zum Rückenmark Schwierigkeiten ⁴⁹. Auch ist eine sichere Differenzierung zwischen den Graden 1c und 2 kaudal des L2-Niveaus wegen der dort beginnenden Cauda equina oftmals nicht möglich ⁶⁸.

Darüber hinaus könnte ein zu großer zeitlicher Abstand zwischen der Bildgebung und dem Beginn der Behandlung den tatsächlichen Grad der Rückenmarkskompression verzerrt haben. Gerade bei aggressiven malignen Erkrankungen, zum Beispiel Metastasen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms ⁷⁹, wäre ein schnell voranschreitendes Tumorstadium nach der radiologischen Diagnostik bis zur Therapieeinleitung denkbar. Im günstigsten Falle wären die Schnittbilder also kurz vor dem Behandlungsbeginn angefertigt worden, was aufgrund des retrospektiven Studiencharakters jedoch nicht zu beeinflussen war.

Die Erhebung der axialen Tumorlokalisation nach Maseda et al. (2019) ⁶ gab zusätzlichen Aufschluss über die transversale Ausbreitungsrichtung des spinalen Tumors ⁶⁸. Dies erschien

sinnvoll, da eine Kompression des Duralschlauchs aus unterschiedlichen Richtungen (ventral, lateral, dorsal) auch verschiedene Bahnen des Myelons betreffen und sich somit neurologisch variabel präsentieren kann². Zudem sind bei einer Stenose der Neuroforamina besonders im Bereich der Hals- und Lendenwirbelsäule nervale Defizite oder Schmerzen im Sinne einer Radikulopathie auch ohne Affektion des Rückenmarks möglich².

Den Spine Instability Neoplastic Score nach Fisher et al. (2010)⁴ hatten wir weniger als analytischen Faktor, sondern vielmehr zum Zwecke der Interpretation in die Datenerhebung einbezogen. So stellt eine drohende oder manifeste spinale Instabilität eine vom Grad der Myelonkompression unabhängige Indikation für eine operative Intervention dar^{2,18,48} (vgl. S. 27 f. und S. 35 f. – Kapitel 2.1.5). Um einen derartigen Zusammenhang als potenziellen Confounder des Therapierergebnisses² aufzudecken, war eine Quantifizierung der Stabilitätsgefährdung unabdingbar. Der SINS erscheint mit einer hohen Inter- und Intrarater-Reliabilität von jeweils fast 90 %, einer Spezifität von knapp 80 % und einer Sensitivität von über 95 %⁸⁰ adäquat, um instabile Läsionen bei Patientinnen und Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen rechtzeitig detektieren zu können^{29,81}. In den vergangenen Jahren hat er sich daher im klinischen Management spinaler Tumorerkrankungen zunehmend als diagnostisches Tool etabliert⁸². Allerdings bleibt seine Rolle bei lediglich drohender Instabilität unklar, da bislang kein eindeutiger Zusatznutzen stabilisierender wirbelsäulenchirurgischer Eingriffe in Fällen mit intermediären Scores gezeigt werden konnte^{48,83}.

Eine wichtige Einschränkung in der Aussagekraft der von uns ermittelten Rezidivquoten liegt wiederum im rein retrospektiven Studiendesign begründet: Ein lokales Rezidiv konnte im Rahmen unserer Datenerhebung nur detektiert werden, wenn es in den Krankenakten dokumentiert worden war. Im engeren Sinne sind unsere Rezidivquoten, sowohl im Gesamtkollektiv als auch im Kohortenvergleich, somit lediglich als Anteile klinisch erfassbarer Lokalrezidive zu verstehen.

Die Daten zu den Therapiekomplikationen waren in den Patientenakten in der Regel ausreichend dokumentiert und somit retrospektiv gut zu erheben. Lediglich in einem einzelnen Fall waren keinerlei Angaben zu etwaigen Komplikationen verfügbar (vgl. S. 72 – Kapitel 4.3.1). Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass bei auswärtig durchgeführten Anschlussbehandlungen (zum Beispiel externen postoperativen Bestrahlungen) weitere unerwünschte Ereignisse aufgetreten waren, die unserer Datenerhebung nicht zugänglich waren.

5.2. Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurden die dekompressive und nicht-dekompressive Behandlungsstrategie bei insgesamt 181 Patientenfällen mit intraspinalen Tumormetastasen und den ESCC-Graden 1b, 1c und 2 sowie Frankel-Grad E in Hinblick auf ihre posttherapeutischen Ergebnisse und Verläufe verglichen. Hierzu wurde, analog zu den meisten Publikationen mit einem ähnlichen Studiendesign bzw. Patientenkollektiv ²⁷, das neurologische Outcome als primärer Endpunkt herangezogen.

Die Patientinnen und Patienten unserer Studie waren im Mittel 63,7 Jahre bzw. im Median 65 Jahre alt und präsentierten sich vor der Therapie mehrheitlich mit einem Karnofsky-Index von 60 bis 70 %. Demnach stellen spinale Metastasen vor allem für Menschen im fortgeschrittenen Lebensalter und mit reduziertem Allgemeinzustand eine gesundheitliche Bedrohung dar. Über 10 % der in unsere Studie eingeschlossenen Patientenfälle wiesen eine oder mehrere chronische Vorerkrankungen bzw. kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Am häufigsten vertreten waren dabei Nikotinabusus bzw. COPD, Diabetes mellitus, Atherosklerose und Adipositas. Für Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Adipositas, Osteoporose und eine systemische Glukokortikoidtherapie gilt nach aktueller Studienlage ein negativer Einfluss auf die Knochenqualität als gesichert ⁸⁴. Nikotinkonsum und Adipositas sind überdies mit einem vermehrten Auftreten bestimmter Malignome assoziiert ^{30,85}. Somit stellen einige dieser Vorerkrankungen nicht nur einen Risikofaktor für die Entstehung von Tumormetastasen in der Wirbelsäule dar. Sie könnten bei diesen Patientinnen und Patienten auch zu einem schlechteren Outcome, zum Beispiel durch Begünstigung pathologischer Wirbelkörperfrakturen, beitragen. Den konkreten Einfluss einer konsequenten Behandlung derartiger chronischer Begleiterkrankungen auf den Therapieerfolg konnten wir mit dieser retrospektiven Arbeit jedoch nicht untersuchen.

Mehr als die Hälfte der Patientenfälle hatte vor Therapiebeginn den für unsere Studie höchstmöglichen ESCC-Grad von 2. Außerdem waren in der axialen Schnittbildbetrachtung in knapp 90 % der Fälle die ventralen und dorsalen Anteile der Wirbelkörper einschließlich der zugehörigen Neuroforamina vom Tumor befallen. Die meisten Fälle zeigten zum Zeitpunkt der prätherapeutischen Untersuchungen also bereits einen fortgeschrittenen Lokalbefund, was den Einschluss von Patientinnen und Patienten mit niedriggradigen MESCC bei fehlenden neurologischen Defiziten erschwert haben dürfte. Zudem konnte bei der überwiegenden Mehrheit der Fälle (über 95 %) ein potenziell instabiler bis instabiler Befund des betroffenen Wirbelsäulensegmentes anhand der Kriterien des SINS festgestellt werden. Dies verdeutlicht die hohe Relevanz einer Stabilitätsbeurteilung im Rahmen der Therapieplanung, um die Notwendigkeit einer operativen Stabilisierung abschätzen zu können.

Im Vergleich beider Therapiegruppen fällt auf, dass diese sich zum Teil statistisch signifikant in ihren von der Behandlung unabhängigen Merkmalen unterscheiden: Patientinnen und Patienten mit einem ESCC-Grad von 2, einer anterior-posterior-foraminalen Tumorlokalisation in der axialen Ebene sowie vorbestehenden Kräfteinschränkungen in den großen Muskelgruppen der Extremitäten waren signifikant häufiger in der Kohorte A vertreten. Somit dürften in unserem Patientenkollektiv ein höherer Grad der epiduralen Myelonkompression, eine zirkumferenzielle Ausdehnung des Tumors und motorische Defizite – obwohl gemäß unserer Einschlusskriterien nicht durch die spinalen Metastasen bedingt – bevorzugt zur chirurgischen Dekompression geführt haben.

Auch der mediane SINS fiel in Kohorte A um einen Punkt signifikant höher aus, sodass Patientinnen und Patienten mit einer ausgeprägteren spinalen Instabilität offenbar häufiger dekomprimiert worden waren. In Kohorte B dagegen war die mediane Anzahl der von Metastasen befallenen Wirbelkörper signifikant höher. Bei Personen mit einer langstreckigen kraniokaudalen Tumorausdehnung war also eher auf eine Dekompression verzichtet worden. Somit kann von einem gewissen Einfluss der beschriebenen prätherapeutischen Unterschiede auf die Auswahl des Behandlungskonzeptes ausgegangen werden, auch wenn die jeweilige Gewichtung der einzelnen Merkmale in der Rückschau unklar bleibt. Insbesondere das wesentlich häufigere Vorkommen des höheren ESCC-Grades 2 in der Kohorte A (68,3 % vs. 19,4 %) bzw. des niedrigeren Grades 1b in der Vergleichsgruppe B (52,8 % vs. 9,7 %) lässt jedoch darauf schließen, dass der radiologische Grad der epiduralen Myelonkompression eine herausragende Rolle in der Therapieentscheidung gespielt haben dürfte. Dies entspricht auch der gängigen Praxis, wonach Befunde mit einer höhergradigen MESCC eher einer chirurgischen Dekompression zugeführt werden sollten⁵⁰. Eine relevante Kompression des Rückenmarks durch den epiduralen Tumor war somit wohl tatsächlich ein entscheidendes Kriterium für die behandelnden Chirurgeninnen und Chirurgen, eine dekompressive Strategie zu wählen.

Gemäß unserer Daten zum posttherapeutischen Outcome konnte sowohl unmittelbar nach der Therapie als auch bis zum letzten Follow-up bei einer deutlichen Mehrzahl der Patientenfälle (98,2 % bzw. 95,2 %) ein stabiler neurologischer Befund ohne sensomotorische Defizite erhalten werden. Dies spricht dafür, dass die jeweils individuell gewählte Behandlungsstrategie in der retrospektiven Betrachtung des Gesamtkollektivs überwiegend zu einem ausreichenden Therapieerfolg beigetragen haben dürfte. Andererseits waren bis zum letzten Follow-up in Bezug zum prätherapeutischen Status mehr neurologische Verschlechterungen zu verzeichnen als direkt im Anschluss an die Primärtherapie (8 vs. 3), und die Frankel-Grade beim letzten Follow-up waren im Mittel signifikant schlechter als jene

vor Therapiebeginn. Von den insgesamt 8 neu aufgetretenen Verschlechterungen bei der abschließenden neurologischen Beurteilung gab es jedoch nur zwei Fälle mit einem Frankel-Grad von C und damit einer Parese ohne Alltagsfunktionalität im Sinne der Definition nach Frankel et al. (1969)⁶⁹. Die übrigen 6 Fälle zeigten mit Grad D nur geringfügige neurologische Einschränkungen beim letzten Follow-up. Im Vergleich der Frankel-Grade zwischen den Zeitpunkten unmittelbar posttherapeutisch und beim letzten Follow-up fällt zudem auf, dass es bei den drei Fällen mit initialer Verschlechterung im Verlauf wieder zu einer neurologischen Verbesserung kam, während in 8 Fällen neue sensomotorische Defizite auftraten. Diese Dynamik im posttherapeutischen Verlauf unterstreicht die Wichtigkeit einer ausreichend langen Nachbeobachtungsperiode.

Auch in der posttherapeutischen Untersuchung der proximalen und distalen Kraftgrade präsentierten sich die Patientinnen und Patienten mehrheitlich mit voller Muskelkraft (95,1 % bzw. 96,1 %). Jeweils 3 Fälle wiesen mit Grad 4 nur eine geringfügige Kraftminderung⁷⁰ der proximalen bzw. distalen Muskelgruppen auf. Nur in zwei Fällen war ein proximaler Kraftgrad bzw. in einem Fall ein distaler Kraftgrad von 3 oder schlechter zu verzeichnen. Die Veränderungen der proximalen oder distalen Muskelkraft im posttherapeutischen Verlauf waren zahlenmäßig mit 6 Verschlechterungen und 5 Verbesserungen in etwa ausgeglichen. Allerdings ist diese Dynamik aufgrund bereits vor der Behandlung bestehender Einschränkungen der proximalen (17 Fälle) bzw. distalen Muskelkraft (8 Fälle) nur eingeschränkt in Hinblick auf den therapeutischen Erfolg interpretierbar.

Bei einer Gesamtkomplikationsrate von knapp 28 % waren Wundheilungsstörungen, gefolgt von Wundinfektionen und nosokomialen Pneumonien, die führenden Ursachen für erneute Operationen im Verlauf oder Verzögerungen der adjuvanten Therapie. Betrachtet man nur die Fälle, in denen es zu mindestens einer Therapiekomplikation gekommen war, so waren bei jeweils mehr als einem Drittel komplikationsbedingte Re-Operationen bzw. Verschiebungen der weiteren Therapie erforderlich geworden. Derartige Komplikationen sollten also in besonderem Maße – nicht zuletzt aufgrund der hohen Verwundbarkeit onkologischer Patientinnen und Patienten – bei der therapeutischen Entscheidungsfindung und Behandlungsplanung berücksichtigt werden, da sie das klinische Outcome und den weiteren Verlauf wohl maßgeblich beeinflussen können.

Der direkte Vergleich zwischen dekompressiver und nicht-dekompressiver Therapie zeigte in Hinblick auf den primären Endpunkt (langfristiges neurologisches Outcome) und die sekundären Endpunkte (kurzfristiges neurologisches Outcome, Kraftgradveränderungen, lokale Tumorkontrolle und Therapiekomplikationen) keine signifikanten Unterschiede: Sowohl

für die Verteilung der einzelnen Frankel-Grade unmittelbar posttherapeutisch und beim letzten Follow-up sowie der posttherapeutischen proximalen und distalen Kraftgrade, als auch für die prozentualen und quantitativen Veränderungen der Frankel- und Kraftgrade zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt sowie für die Rezidivquoten und Komplikationsraten ergab sich in den jeweils durchgeführten Signifikanztests ein p-Wert größer als 0,05 (vgl. Kapitel 4.3.2 und 4.4.1).

Unsere Resultate konnten somit für unser spezielles Patientenkollektiv keine Überlegenheit einer chirurgischen Dekompression gegenüber nicht-dekompressiven Alternativen demonstrieren. Ebenso wenig gab es eine eindeutige Unterlegenheit einer der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die verglichenen Endpunkte. Daraus kann abgeleitet werden, dass sowohl dekompressive als auch nicht-dekompressive Verfahren zwei ähnlich geeignete Behandlungsstrategien darstellen, um drohende neurologische Schäden bei Personen mit niedrigen und mittleren ESCC-Graden und ohne vorbestehende sensomotorische Defizite abzuwenden.

Einen auffälligen, wiederum nicht signifikanten Unterschied fanden wir bei den Anteilen komplikationsbedingter Therapieverzögerungen, welche in der Gruppe mit chirurgischer Dekompression häufiger vorgekommen waren (11,0 % vs. 2,9 %, $p = 0,201$)⁷². Gleichzeitig war der Anteil durchgeführter Systemtherapien in der Therapiegruppe A signifikant niedriger als in Gruppe B (59,0 % vs. 84,4 %, $n = 154$, $p = 0,008$). Möglicherweise könnte also die Dringlichkeit für adjuvante Therapiemaßnahmen nach erfolgter chirurgischer Dekompression als weniger hoch erachtet worden sein, da im Zuge dieser Primärtherapie in der Regel bereits die unmittelbare Entlastung des Spinalkanals erreicht wird^{2,3,28,37,47}. Allerdings dürfte die konsequente Durchführung von systemischen Pharmakotherapien und Bestrahlungen eine wichtige Rolle zur Sicherung des Behandlungserfolgs im Sinne einer längerfristigen Tumorkontrolle spielen. Entgegen dieser theoretischen Überlegung ergab sich jedoch nur eine etwas höhere Rezidivquote in Gruppe A (vgl. S. 74 – Kapitel 4.3.2), sodass die klinische Relevanz der oben beschriebenen Unterschiede bei der Durchführung adjuvanter Therapien bzw. bei den Therapieverzögerungen zumindest für unsere Analyse fraglich bleibt. Die verschiedenen Risiken durch die jeweilige Therapie waren jedenfalls in beiden Kohorten insgesamt vergleichbar ausgeprägt. Aus unseren Daten kann in Bezug auf die Therapiekomplicationen somit keine Favorisierung dekompressiver oder nicht-dekompressiver Verfahren abgeleitet werden.

Interessanterweise kam es innerhalb der Kohorte A im Mittel zu einer signifikanten Verschlechterung der initialen Frankel-Grade bis zum letzten Follow-up ($p = 0,008$),

wohingegen in Kohorte B kein signifikanter Unterschied nachgewiesen wurde ($p = 0,500$). Ein Vergleich der mittleren Frankel-Grade unmittelbar vor und nach der Therapie ergab weder in Kohorte A noch in Kohorte B eine signifikante Veränderung ($p = 0,250$ bzw. $p = 0,500$). In Anbetracht der hohen Fallzahlen mit erhaltener Neurologie in beiden Kohorten sollte hieraus jedoch nicht geschlossen werden, dass eine Dekompression generell zu einem schlechteren Therapieergebnis geführt hätte. Auch lässt das beschriebene signifikante Testergebnis keine Interpretation hinsichtlich einer Überlegenheit der nicht-dekompressiven Behandlung zu, da es nicht auf einem direkten Vergleich beider Strategien beruht.

In geeigneten Fällen, insbesondere bei einer hohen Strahlensensibilität der Tumorhistologie, können sogar nicht-operative Verfahren wie die alleinige konventionelle Bestrahlung oder stereotaktische Radiotherapie bzw. Radiochirurgie bevorzugt zum Einsatz kommen³, um die allgemeinen Risiken einer offenen Operation mit Narkose zu vermeiden⁷². Aus dieser Überlegung heraus führten wir die vergleichende Analyse auch an einer Subpopulation unseres Patientenkollektivs mit in der Literatur als strahlensensibel beschriebenen Primärtumoren durch. Auch hier konnten zwischen den Therapiegruppen mit (A) oder ohne Dekompression (B) keine signifikanten Unterschiede bei den primären und sekundären Endpunkten festgestellt werden, sodass sich aus der Subgruppenanalyse eine ähnliche Schlussfolgerung wie aus dem Vergleich im Gesamtkollektiv ergibt (vgl. vorherige Seite).

Der Anteil kurzfristiger neurologischer Verschlechterungen war in der Subgruppe A deutlich niedriger als in Subgruppe B (1,5 % vs. 7,1 %, $p = 0,321$), wobei dies jeweils nur einem einzigen Fall entsprach. Dagegen zeigte sich beim letzten Follow-up ein umgekehrtes Verhältnis (4,5 % in Subgruppe A vs. 0,0 % in Subgruppe B, $p > 0,999$). Diese Tendenz stimmt auch mit unseren Daten aus dem Gesamtkollektiv überein, wonach das kurzfristige neurologische Outcome in Gruppe A, das langfristige jedoch in Gruppe B besser ausfiel (vgl. S. 73 – Kapitel 4.3.2). Die Unterschiede zwischen den Therapiekohorten waren dabei sowohl bei den kurz- als auch den langfristigen Verschlechterungen in der Subgruppenanalyse jeweils etwas stärker ausgeprägt als im Gesamtkollektiv. Eine nicht-dekompressive Behandlungsstrategie könnte demnach bei guter Strahlensensibilität des Primarius ein etwas besseres langfristiges Ergebnis versprechen als bei weniger strahlensensiblen Tumoren, auch wenn wir dies nicht durch einen direkten Vergleich statistisch belegen konnten.

Bei den Anteilen mit Verschlechterungen der proximalen oder distalen Kraftgrade zeigte sich in der Subgruppenanalyse – verglichen mit und im Gegensatz zu den Zahlen im Gesamtkollektiv – ein deutlicherer Unterschied zugunsten der Subgruppe mit chirurgischer Dekompression (4,4 % in Subgruppe A vs. 12,5 % in Subgruppe B, $p = 0,394$). Dieser beruht

allerdings auf lediglich 2 Verschlechterungen der proximalen Muskelkraft in Subgruppe A und einer Verschlechterung der distalen Muskelkraft in Subgruppe B. Dagegen war es in Subgruppe A zu keiner Verschlechterung der distalen und in Subgruppe B zu keiner Verschlechterung der proximalen Kraftgrade gekommen. Im alleinigen Vergleich der distalen Kraftgrade ergibt sich ein noch größerer Unterschied zwischen den beiden Subgruppen (0 % mit Verschlechterung in Subgruppe A, 12,5 % in Subgruppe B), wiederum ohne statistische Signifikanz ($p = 0,151$). Eine zuverlässige Interpretation dieser Zahlen ist angesichts der sehr geringen Fallzahl vor allem in Subgruppe B ($n = 8$), in der bereits eine einzige Verschlechterung prozentual stark ins Gewicht gefallen war, nicht möglich.

Die Quoten lokaler Tumorrezidive unterschieden sich, ähnlich wie im Gesamtkollektiv, nur geringfügig voneinander und damit ebenfalls nicht signifikant, wobei die Differenz in der Subgruppenanalyse etwas größer ausgeprägt war (4,1 % in Subgruppe A vs. 0,0 % in Subgruppe B, $p > 0,999$). Auch bei diesen Daten wirken sich zum einen die nur geringe Fallzahl der Subgruppe B ($n = 16$) und zum anderen die bereits erläuterte Problematik bei der Erhebung der Rezidivquoten (vgl. S. 92 – Kapitel 5.1) stark limitierend auf deren Aussagefähigkeit aus.

Zwischen den Gesamtkomplikationsraten in den Subgruppen A und B zeigte sich analog zum Vergleich im Gesamtkollektiv ein nur minimaler und damit auch kein signifikanter Unterschied zugunsten der Subgruppe A (29,7 % vs. 31,3 % in Subgruppe B, $p > 0,999$). Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv gab es jedoch in Subgruppe B prozentual mehr Wundheilungsstörungen (12,5 % vs. 5,4 % in Subgruppe A, $p = 0,288$) und Wundinfektionen (6,3 % vs. 4,1 % in Subgruppe A, $p = 0,550$). Demzufolge würde eine nicht-dekompressive Behandlungsstrategie bei hoher Strahlensensibilität eine schlechtere Wundheilungstendenz bedingen, wobei ein Zusammenhang mit der Tumorphistologie fragwürdig erscheint. Thromboembolische Komplikationen und Pneumonien waren wiederum in Subgruppe A prozentual häufiger vorgekommen (jeweils 6,8 % vs. 0,0 % in Subgruppe B, $p = 0,581$), was sich annähernd mit den Ergebnissen aus dem Vergleich im Gesamtkollektiv deckt. Unabhängig von der Histologie des Primärtumors scheint die chirurgische Dekompression also eher ein Risiko für die Entstehung derartiger Komplikationen darzustellen.

Ebenfalls höher in Subgruppe A waren, anders als im Gesamtkollektiv, die Raten der Materialfehlagen bzw. -versagen (2,7 % vs. 0,0 % in Subgruppe B, $p > 0,999$). Dieser Unterschied war jedoch ähnlich gering ausgeprägt wie beim Gesamtvergleich aller Patientenfälle und daher ohne statistische Signifikanz. Eine Assoziation zwischen der Auswahl der Primärtherapie und dem Auftreten materialbedingter Komplikationen lässt sich somit nicht ableiten. Sonstige Komplikationen waren in Subgruppe B anteilmäßig häufiger aufgetreten

(18,8 % vs. 14,9 % in Subgruppe A, $p = 0,709$), wobei die Differenz der Anteile verglichen mit jener im Gesamtkollektiv fast 10-mal größer war (3,9 % vs. 0,4 %). Bei gegebener Strahlensensibilität des Primärtumors dürfte eine nicht-dekompressive Therapie demnach mit höherer Wahrscheinlichkeit zu den von uns als „sonstige Komplikationen“ kategorisierten Ereignissen geführt haben als ohne Berücksichtigung der Tumorphistologie.

Auch die Differenz zwischen den Anteilen komplikationsbedingter Re-Operationen war in der Subgruppenanalyse stärker ausgeprägt, wobei es dazu im Unterschied zum Gesamtkollektiv häufiger in Subgruppe A gekommen war (8,1 % vs. 6,3 % in Subgruppe B, $p > 0,999$, Gesamtkollektiv: 11,0 % in Gruppe A vs. 11,4 % in Gruppe B, $p > 0,999$). Im Gegensatz hierzu zeigte sich ein wesentlich kleinerer Unterschied bei den Anteilen komplikationsbedingter Therapieverzögerungen: In der Subgruppenanalyse war dieser in Subgruppe A nur etwas größer (8,1 % vs. 6,3 % in Subgruppe B, $p > 0,999$), während sich im Gesamtvergleich eine Differenz von etwa 8 Prozentpunkten mit deutlich höherem Anteil in Gruppe A ergeben hatte (vgl. S. 96). Dabei waren die Gesamtkomplikationsraten beider Kohorten in der Subgruppenanalyse sogar etwas höher als im Gesamtkollektiv (vgl. vorherige Seite mit S. 74 in Kapitel 4.3.2). Dies deutet darauf hin, dass der Einfluss der Primärtherapie auf die konsequente Durchführung adjuvanter Behandlungsmaßnahmen – trotz etwaiger Komplikationen – bei strahlensensibler Histologie geringer gewesen sein dürfte als unter Berücksichtigung aller Tumorentitäten. So waren adjuvante Systemtherapien in der Subgruppenanalyse im Vergleich zum Gesamtkollektiv proportional häufiger erfolgt (73,7 %, $n = 76$ vs. 64,3 %, $n = 154$) und hatten sich insgesamt seltener verzögert (7,8 %, $n = 90$ vs. 9,4 %, $n = 180$), was deren wichtigen Stellenwert in der multimodalen Behandlung spinaler Metastasen mit hoher Strahlensensibilität unterstreicht.

Neben dem Vergleich der primären und sekundären Endpunkte zwischen den Patientenfällen mit und ohne chirurgische Dekompression führten wir außerdem einen Vergleich des kurz- und langfristigen neurologischen Outcomes, der Kraftgradveränderungen, der Rezidivquoten und der Gesamtkomplikationsraten in Abhängigkeit diverser fallspezifischer Einflussfaktoren durch. Dazu gehörten die Primärtumorentitäten, das Vorhandensein relevanter Vorerkrankungen, die betroffenen Wirbelsäulenabschnitte, die Anzahl nachweisbar betroffener Wirbelkörper, die ESCC-Grade, die axialen Tumorlokalisationen, die SINS-Kategorien und die einzelnen Karnofsky-Indizes.

Zusammenfassend kamen die primären und sekundären Endpunkte in Fällen mit sonstigen Primärtumoren, einem Befall der HWS und einem bis 5 betroffenen Wirbelkörpern, einem ESCC-Grad von 1b, einer anterior-posterior-foraminalen Tumorlokalisation, einem SINS

kleiner als 13 und Karnofsky-Index von 60 % anteilmäßig am häufigsten vor. Hinsichtlich des Vorhandenseins relevanter Vorerkrankungen ließ sich in der Summe keine Tendenz feststellen. Mit Ausnahme der deutlich größeren Rezidivquote bei einem SINS kleiner als 7 gab es keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten der Endpunkte in Abhängigkeit fallspezifischer Einflussfaktoren (vgl. S. 76 ff. – Kapitel 4.3.3). Für dieses einzige signifikante Ergebnis scheint jedoch keine nachvollziehbare Kausalität gegeben zu sein, da nicht von einer tatsächlichen Assoziation zwischen der spinalen Stabilität und der lokalen Rezidivneigung ausgegangen werden kann. Ein signifikanter bzw. klinisch relevanter Einfluss der genannten, vom Therapieregime unabhängigen Faktoren auf den posttherapeutischen Verlauf konnte somit nicht nachgewiesen werden. Dennoch sollten diese im Einzelfall bei der Diskussion möglicher Behandlungsstrategien (inklusive eines palliativen Prozederes) mitberücksichtigt werden, wobei vor allem der klinische und soziale Allgemeinzustand von Patientinnen und Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen einen essenziellen Stellenwert in der Entscheidungsfindung darstellen dürfte.

5.3. Diskussion der Ergebnisse

Mit etwa 80 % der Fälle war die chirurgische Dekompression (mehrheitlich mit zusätzlicher Stabilisierung) der meistgewählte Ansatz zur Primärtherapie, was wesentlich zur inhomogenen Verteilung der Fallzahlen auf die Therapiegruppen A und B (dekompressiv vs. nicht-dekompressiv) beigetragen haben dürfte. Möglicherweise könnte diese deutliche Bevorzugung einer dekompressiven Strategie in unserem Patientenkollektiv auf den insgesamt am häufigsten vertretenen ESCC-Grad 2 (vgl. S. 60 – Kapitel 4.1.4) zurückgeführt werden: Nach den gängigen Literaturempfehlungen stellt eine höhergradige Myelonkompression – neben neu aufgetretenen neurologischen Defiziten – eine wichtige Indikation zur Dekompression dar^{5,48,50,86}. Weitere Gründe lassen sich aus retrospektiver Sicht nur schwer objektivieren und zusammenzufassen, da die Therapieentscheidungen aufgrund bis dato fehlender Leitlinienempfehlung und unzureichend etablierter Algorithmen zur Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen jeweils im Einzelfall anhand individueller Kriterien getroffen worden waren.

In unserem Patientenkollektiv war die chirurgische Dekompression offenbar mit einer größeren präoperativen spinalen Instabilität assoziiert, da der mediane SINS in der Kohorte A signifikant höher war als in Kohorte B. Dazu passend war in Kohorte A signifikant häufiger eine operative Stabilisierung durchgeführt worden als in Kohorte B (92,4 % vs. 50,0 %, n = 181, p < 0,001). Da es im Zuge dekompressiver Operationen, insbesondere mit (partieller) Entfernung der Wirbelbögen, zu einer zusätzlichen Gefährdung der Integrität des betroffenen Wirbelsäulensegmentes kommen kann³⁷, wird häufig eine simultane Stabilisierung

durchgeführt²⁰. Dies bestätigen auch unsere Zahlen zum Therapieregime (vgl. Abb. 11 auf S. 63 – Kapitel 4.1.7), wonach die Kombination aus Dekompression und Instrumentation mit Abstand am häufigsten als Primärtherapie erfolgt war. Darüber hinaus scheint eine positive Korrelation zwischen dem ESCC-Grad und dem SINS zu bestehen⁸¹, sodass eine große Tumormasse nicht nur das Rückenmark, sondern auch die spinale Stabilität stärker bedrohen dürfte. Dies erklärt ebenfalls die oftmals gleichzeitige Anwendung aus dekomprimierender und stabilisierender Chirurgie.

Eine im Median signifikant höhere Anzahl nachweisbar betroffener Wirbelkörper und damit größere kraniokaudale Tumorausdehnung fanden wir in der Kohorte ohne chirurgische Dekompression. Diese Assoziation könnte mit der drohenden Stabilitätsgefährdung bei langstreckigen dekompressiven Eingriffen über mehrere Wirbelsäulensegmente hinweg begründet werden^{12,20,37}. Denkbar wäre auch, dass Personen mit multiplen Wirbelkörpermetastasen einen schlechteren Allgemeinzustand aufweisen als solche mit singular betroffenen Wirbelkörpern, sodass man in diesen Fällen möglichst kurze Eingriffe bevorzugen und – insbesondere bei fehlenden neurologischen Defiziten – eher keine Dekompression nervaler Strukturen durchführen würde.

Die im Vergleich mit der Literatur teilweise höheren Komplikationsraten im Gesamtkollektiv – insbesondere in Bezug auf nosokomiale Pneumonien und thromboembolische Ereignisse – (vgl. S. 118 ff. – Kapitel 5.4.2) könnten auf das tendenziell höhere Alter unserer Patientinnen und Patienten und die schlechteren prätherapeutischen Allgemeinzustände zurückgeführt werden (vgl. S. 106 ff. – Kapitel 5.4.1). Vor allem letztere üben einen wichtigen Einfluss auf das individuelle Komplikationsrisiko aus³². So kann davon ausgegangen werden, dass ein hohes Patientenalter in Verbindung mit einer malignen Grunderkrankung durch Beeinträchtigung der Immunkompetenz das Auftreten von Wundheilungsstörungen, lokalen Weichteilinfekten, nosokomialen Pneumonien und Harnwegsinfekten sowie weiterer Infektionen begünstigt. Als weitere Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen gelten Nikotinkonsum und kardiovaskuläre Komorbiditäten wie Adipositas, Diabetes mellitus und Atherosklerose⁸⁷, welche auch die häufigsten Begleiterkrankungen in unserem Patientenkollektiv darstellten. Auch die in knapp 8 % der Fälle prätherapeutisch erfolgte Gabe von Glukokortikoiden könnte durch immunsupprimierende Effekte zur Häufung der genannten Komplikationen beigetragen haben.

Wundassoziierte Komplikationen waren – anders als beim Vergleich im Gesamtkollektiv – in der Subgruppe B häufiger zu verzeichnen als in Subgruppe A. In vergangenen Untersuchungen konnte bereits eine tendenziell höhere Rate postoperativer

Wundheilungsstörungen und -infektionen nach neoadjuvanter Bestrahlung gezeigt werden^{27,45}. Darüber hinaus sollte auch eine postoperative Bestrahlung – sofern möglich – erst nach abgeschlossener Wundheilung erfolgen, um diese nicht zu beeinträchtigen²⁰. Es scheint also ein gewisser radiogener Einfluss auf das Auftreten derartiger Komplikationen zu bestehen. Im Widerspruch dazu waren in unserer Subgruppenanalyse jedoch prozentual weniger adjuvante, neoadjuvante oder alleinige Bestrahlungen durchgeführt worden als im gesamten Patientenkollektiv (89,0 %, n = 73 vs. 90,6 %, n = 149). Dasselbe gilt für die Subgruppe B im direkten Vergleich zur Subgruppe A (85,7 % vs. 89,8 %, n = 73, p = 0,645). Folglich hatte eine hohe Strahlensensibilität in unserer Studienpopulation tatsächlich nicht zu häufigeren Bestrahlungen geführt, genauso wenig bei nicht-dekompressiver Behandlung. Die beschriebenen Unterschiede bei den wundassoziierten Komplikationen können anhand unserer Daten also nicht auf den Einsatz der Strahlentherapie an sich zurückgeführt werden.

Einen möglichen Erklärungsansatz für die höhere Rate von Wundheilungsstörungen und -infektionen in der Subgruppe B könnte jedoch die signifikant höhere Anzahl nachweisbar betroffener Wirbelkörper (Median: 10, Mittelwert: 12,31) im Vergleich zur Subgruppe A (Median: 4, Mittelwert: 5,49) liefern (n = 90, p < 0,001). Dadurch dürften in der Subgruppe B mehr langstreckige Stabilisierungen durchgeführt worden sein, die aufgrund oftmals längerer Operationszeiten sowie der ausgedehnteren Invasivität ein höheres Infektionsrisiko bedingen⁸⁸. Zu bedenken ist allerdings, dass in jenen Fällen mit ausschließlicher Bestrahlung als nicht-dekompressive Behandlungsmethode ohnehin keine lokalen Wundheilungsstörungen oder -infektionen und daher eigentlich jeweils niedrigere Raten in der Therapiegruppe B zu erwarten gewesen wären. Vor dem Hintergrund dieser Überlegung überrascht vor allem der mehr als doppelt so große Anteil von Wundheilungsstörungen in Subgruppe B (vgl. S. 87 – Kapitel 4.4.2).

Die Subgruppe A wies hingegen eine höhere Rate von nosokomialen Pneumonien auf, was mit den tendenziell schlechteren prätherapeutischen Allgemeinzuständen und dem höheren medianen Patientenalter in dieser Subgruppe erklärt werden könnte: Während es im Gesamtkollektiv keine größeren Unterschiede in Bezug auf das Patientenalter und die Verteilung der Karnofsky-Indizes gab, wichen diese Baseline-Charakteristika in der Subgruppenanalyse (n = 90) zum Teil stärker voneinander ab: Das mediane Alter bei Erstvorstellung lag in Subgruppe A bei 66 (Mittelwert: 66,23), in Subgruppe B bei 62,5 Jahren (Mittelwert: 64,06), p = 0,479. Zudem fällt auf, dass die Karnofsky-Indizes von 50 % und 60 % jeweils deutlich stärker in Subgruppe A vertreten waren (12,2 % bzw. 35,1 % vs. 0,0 % bzw. 18,8 % in Subgruppe B, p = 0,182). Der höhere Index von 70 % machte hingegen den Großteil der Fälle in Subgruppe B aus (75,0 % vs. 41,9 % in Subgruppe A, p = 0,182).

Auch die Verteilung der Patientenfälle mit Nikotinabusus bzw. COPD und Diabetes mellitus in den beiden Subgruppen dürfte einen gewissen Einfluss auf das häufigere Auftreten von Pneumonien in Subgruppe A gehabt haben: Waren diese pulmologischen bzw. potenziell immunkompromittierenden Risikofaktoren im Gesamtkollektiv etwas häufiger in Gruppe B vorhanden, ergaben sich in der Subgruppenanalyse mit 13,7 % vs. 0,0 % für Nikotinabusus/COPD ($n = 89$, $p = 0,198$) und 23,3 % vs. 12,5 % für Diabetes mellitus ($n = 89$, $p = 0,506$) jeweils deutlich höhere Anteile in der Subgruppe A, wenngleich die Unterschiede nicht signifikant waren. Bei der Einnahme von Glukokortikoiden, welche ebenfalls als potenziell immunkompromittierendes Risiko gilt, war jedoch kein eindeutiger Unterschied zwischen den Anteilen in Subgruppe A und B zu verzeichnen (6,8 % vs. 6,3 %, $n = 89$, $p > 0,999$).

Der höhere Anteil posttherapeutischer Thromboembolien in der Subgruppe mit chirurgischer Dekompression könnte zumindest in Teilen auf die bereits vor der Therapie häufiger verzeichneten thromboembolischen Ereignisse (2,7 % in Subgruppe A vs. 0,0 % in Subgruppe B, $n = 89$, $p > 0,999$) zurückgeführt werden. Die Patientinnen und Patienten in dieser Kohorte scheinen demzufolge von vornherein eine etwas größere Thromboseneigung gehabt haben.

Im Gesamtkollektiv könnte der etwas höhere Anteil von Materialfehlagen bzw. -versagen in Gruppe B (5,7 % vs. 3,4 % in Gruppe A, $p = 0,623$) teilweise mit dem ebenfalls häufigeren Vorkommen einer manifesten Osteoporose als Vorerkrankung (8,3 % vs. 2,8 % in Gruppe A, $p = 0,148$) erklärt werden. Die im Rahmen dieser Erkrankung verminderte Knochenmineralisierungsdichte begünstigt nachweislich eine postoperative Dislokation oder Lockerung eingebrachter Fremdmaterialien wie z. B. von Pedikelschrauben^{89,90}. Die Einnahme von systemisch wirksamen Glukokortikoiden (11,1 % vs. 7,0 %, $p = 0,485$) sowie ein chronischer Nikotinkonsum bzw. COPD (25,0 % vs. 20,3 %, $p = 0,536$) waren in Gruppe B ebenfalls häufiger zu verzeichnen als in Gruppe A. Ein solches Risikoverhalten könnte durch Schwächung der Knocheninnenstruktur⁸⁴ zusätzlich vermehrt zu den Materialfehlagen in dieser Kohorte beigetragen haben. Die Anteile von Personen mit einer Adipositas (11,9 % vs. 11,1 %, $p > 0,999$) und Diabetes mellitus (18,9 % vs. 19,4 %, $p = 0,939$) waren in beiden Gruppen jeweils sehr ähnlich und scheiden daher als Gründe für die Differenz bei den materialbedingten Komplikationen aus.

Auch in der Subgruppenanalyse waren Osteoporosen deutlich häufiger in der Subgruppe B vertreten (18,8 % vs. 4,1 % in Subgruppe A, $n = 89$, $p = 0,069$). Allerdings kamen materialbedingte Komplikationen öfter in Subgruppe A vor (2,7 % vs. 0,0 %, $n = 90$, $p > 0,999$), sodass sich der oben beschriebene Zusammenhang hier nicht herstellen lässt. Dasselbe gilt für die Prävalenz von Adipositas (18,8 % in Subgruppe B vs. 12,3 % in Subgruppe A, $n = 89$,

p = 0,446) als potenziellen Risikofaktor für Materialfehlagen^{89,90}. Diabetes mellitus war hingegen häufiger in der Subgruppe A vertreten (23,3 % vs. 12,5 % in Subgruppe B, n = 89, p = 0,506), sodass diese Erkrankung tatsächlich eine mögliche Erklärung für die dort höhere Komplikationsrate darstellen dürfte. Dies deckt sich auch mit den Angaben in der Literatur, nach denen es bei Diabetikern signifikant häufiger zur Malposition bzw. zum Verlust von Pedikelschrauben kam^{91,92}. Eine weitere auffällige Abweichung fand sich bei den Anteilen von Personen mit Nikotinabusus bzw. COPD (13,7 % in Subgruppe A vs. 0,0 % in Subgruppe B, n = 89, p = 0,198), was wiederum zum höheren Anteil von Materialfehlagen in Subgruppe A passt (vgl. vorherigen Abschnitt). Bei der Verteilung der Einnahme von Glukokortikoiden gab es, wie bereits beschrieben, keinen nennenswerten Unterschied in der Subgruppenanalyse (vgl. vorherige Seite).

Dass sich im Vergleich aller Fälle zwischen den beiden Therapiekohorten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die primären und sekundären Endpunkte gezeigt hatten, könnte auf eine gewisse Gleichwertigkeit der dekompressiven und nicht-dekompressiven Strategie hinsichtlich des neurologischen Outcomes, der lokalen Tumorkontrolle und der Komplikationsrisiken hindeuten. Allerdings kann auf Basis der rein retrospektiven Gestaltung unserer Studie keine direkte Übertragung der Ergebnisse auf die Grundgesamtheit von Patientinnen und Patienten mit den entsprechenden Einschlusskriterien erfolgen. Hinzu kommen die unterschiedlichen und damit nur begrenzt vergleichbaren Stichprobengrößen beider Kohorten: Obwohl eine große Anzahl potenzieller Fälle aus drei verschiedenen Institutionen (vgl. S. 45 – Kapitel 3.3) für den Einschluss in die Studie in Erwägung gezogen wurde, konnte vor allem in der Therapiegruppe B nur eine geringe Fallzahl mit den ESCC-Graden 1b, 1c und 2 und einem Frankel-Grad von E rekrutiert werden. So war beispielsweise in einigen Fällen keine MRT-Bildgebung erfolgt und damit der ESCC-Grad nicht zu klassifizieren oder aufgrund mangelnder Dokumentation kein Frankel-Grad zu ermitteln. Ein weiteres Problem bestand darin, dass viele Personen mit MESCC, aber ohne neurologische Ausfallerscheinungen ein vollständig asymptomatisches Erscheinungsbild zeigen und deren Erkrankungen somit – wenn überhaupt – nur aufgrund von Zufallsbefunden detektiert werden können. Daher dürften einige der prinzipiell für unsere Studie geeigneten Patientinnen bzw. Patienten vermutlich gar nicht oder erst zu einem späten Zeitpunkt, zu dem bereits Defizite vorhanden waren, in unserer Klinik vorstellig geworden sein. Letztlich konnten bei dem gesamten Stichprobenumfang von 181 Fällen auch nicht alle Datensätze vollständig erhoben werden, und es kam zu einer sehr inhomogenen Verteilung der Fallzahlen auf die Therapiekohorten. In Zusammenschau mit den relativ geringen Unterschieden in den statistischen Vergleichen der Endpunkte konnten somit keine signifikanten Ergebnisse festgestellt werden.

Auch in der Subgruppenanalyse mit strahlensensiblen Primärtumoren gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiekohorten. Da dies bereits innerhalb des Gesamtkollektivs der Fall gewesen war, dürften die Ergebnisse wohl in erster Linie auf den deutlich kleineren Stichprobenumfang (maximal 74 Fälle in Subgruppe A bzw. 16 in Subgruppe B), welcher das zusätzliche Einschlusskriterium der Strahlensensibilität erfüllte, zurückzuführen sein.

Die ungleiche Verteilung der ESCC-Grade 1b, 1c und 2 auf unsere beiden Therapiegruppen stellt als Selektionsbias eine weitere wichtige Limitation der Aussagekraft unserer Resultate dar⁷², auch wenn wir dies aufgrund des retrospektiven Studiencharakters nicht beeinflussen konnten. Der signifikant höhere Anteil von Grad 2 in der Kohorte mit erfolgter Dekompression könnte das neurologische Outcome in dieser Gruppe nachteilig beeinflusst haben und einen direkten Vergleich mit der anderen Behandlungsstrategie damit erschweren. Andererseits ist es nicht eindeutig belegt, ob neurologische Defizite ab einem bestimmten Kompressionsgrad bevorzugt auftreten⁶⁸. Deswegen kann auch nicht zwangsläufig davon ausgegangen werden, dass Patientinnen und Patienten mit höheren ESCC-Graden stärker ausgeprägte Symptome zeigen bzw. früher symptomatisch werden oder einen schlechteren klinischen Verlauf nach der Therapie haben.

Die posttherapeutische Nachbeobachtungszeit lag in unserer Studie im Median bei 3 Monaten, und aufgrund des retrospektiven Charakters war kein direkter Einfluss auf diese Dauer gegeben. Die individuellen Follow-up-Zeiten reichten dabei von nur 4 Tagen bis zu 79 Monaten. Vor diesem Hintergrund lassen die Ergebnisse in Bezug auf das klinische Outcome über das gesamte Patientenkollektiv hinweg somit keine Aussage zur langfristigen Tumorkontrolle und Erhaltungsfähigkeit der neurologischen Funktion durch die therapeutische Intervention zu. Möglicherweise wären bei längeren Nachbeobachtungen mehr Fälle mit neurologischen Verschlechterungen detektiert worden, sodass sich insgesamt ein schlechteres klinisches Ergebnis und auch im Vergleich der Therapiegruppen eventuell größere Unterschiede gezeigt hätten. Andererseits dürfte mit einem zunehmenden zeitlichen Abstand zur Primärbehandlung auch mit mehr potenziellen Störfaktoren des klinischen Outcomes zu rechnen sein, wie zum Beispiel durch Progress der spinalen Metastasierung. So könnten nach mehreren Jahren neu entstandene Filiae die klinische Präsentation unabhängig von der zurückliegenden Behandlung negativ beeinflussen. Zudem dürfte die klinische Relevanz einer Nachbeobachtungsperiode von mehreren Jahren aufgrund der zwar gestiegenen, aber nach wie vor relativ kurzen Lebensdauer von Patientinnen und Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen⁷⁷ durchaus zu hinterfragen sein.

Ein klarer Vorteil einer direkt-dekompressiven Behandlung liegt in der unmittelbaren Entlastung des Spinalkanals vom epiduralen Tumor ¹. Eine konventionelle Bestrahlung hingegen, welche oftmals über mehrere Wochen andauert, bewirkt dies in der Regel nicht ^{2,3,28,37,47}. Lediglich bei hämatologischen Absiedlungen in der Wirbelsäule kann auch damit eine vergleichsweise schnelle Dekompression erreicht werden ^{2,19}. Die Strahlentherapie könnte also womöglich weniger effizient zur Vermeidung sensomotorischer Ausfälle beitragen als chirurgische Maßnahmen. Auf der anderen Seite ist nicht jeder Patient bzw. jede Patientin mit spinalen Metastasen für eine Operation geeignet. In dieser Frage spielen neben dem individuellen Mortalitätsrisiko und relevanten Komorbiditäten ² auch die verbleibende Lebenserwartung und der klinische Allgemeinzustand eine überaus wichtige Rolle ¹⁸. Unabhängig von den von uns definierten Einschlusskriterien sollten diese Aspekte im interdisziplinären Austausch, vor allem auch aus anästhesiologischer Sicht ¹⁸, bewertet und der potenzielle Nutzen sowie die Risiken aller Therapieoptionen gegeneinander abgewogen werden ⁴⁷. In kritischen Fällen versprechen insbesondere strahlentherapeutische Verfahren eine größere Sicherheit, da sie deutlich weniger komplikationsbehaftet sind ². Gleichzeitig ist die durch sie realisierbare Symptom- und Tumorkontrolle insgesamt als zufriedenstellend zu bewerten ³.

5.4. Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur

5.4.1. Vergleich des Patientenkollektivs

Demografische Charakteristika

Das mittlere (63,7 Jahre) bzw. mediane (65 Jahre) Alter bei Erstvorstellung in unserem Patientenkollektiv korrespondiert mit den Resultaten aktueller epidemiologischer Untersuchungen, wonach onkologische Krankheitsentitäten überwiegend Menschen im höheren Lebensalter betreffen ³⁰. Außerdem liegt die höchste Inzidenz spinaler Metastasen laut Harel und Angelov (2010) im Alter zwischen 40 und 70 Jahren ¹², was ebenfalls zu unseren demografischen Daten passt.

Bei der Gegenüberstellung mit weiteren, thematisch ähnlichen Studien fällt allerdings auf, dass unser Patientenkollektiv vergleichsweise älter war bzw. mehr ältere Personen enthielt. Hierzu wurden insgesamt 21 retrospektive und prospektive Arbeiten sowie Metaanalysen betrachtet, die allesamt die Behandlung metastatischer spinaler Tumoren thematisiert hatten. In 13 der genannten Publikationen war dabei ein tendenziell jüngeres Patientenalter zu finden: Carl et al. (2018) ⁹³ gaben das mittlere Alter mit 59,6 Jahren an, Uei et al. (2018) ⁶⁸ mit 62,4 Jahren, Fehlings et al. (2016) ²⁸ mit 59,4 Jahren, Klimo et al. (2005) ³³ mit 56,4 bzw. 62,5 Jahren (Chirurgie vs. Bestrahlung) und Ghogawala et al. (2001) ⁴⁵ – je nach erfolgter Therapie – mit

durchschnittlich 55 bis 63 Jahren. In der Metaanalyse von Kim et al. (2012)²⁷ fand sich ein Mittelwert von 57,5 bzw. 60 Jahren (Chirurgie vs. Bestrahlung) und ein Median von 57 bzw. 60 Jahren. Bei Bernard et al. (2017)⁹⁴ lag das mittlere Alter bei 58,9 und das mediane bei 60 Jahren. Patchell et al. (2005)³⁷ berichteten von einem medianen Patientenalter von 60 Jahren, Redmond et al. (2020)⁹⁵ ebenso wie Mizumoto et al. (2011)⁹⁶ von 63 Jahren und Maranzano & Latini (1995)⁴⁶ von 62 Jahren. In der letztgenannten Arbeit waren außerdem 61 % der Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre⁴⁶. Auch Rades et al. (2011)⁶⁶ wiesen ein relativ junges Patientenkollektiv aus, in dem mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Personen höchstens 60 Jahre alt war. In unserem Kollektiv hingegen waren etwa zwei Drittel der Personen über 60 Jahre alt. Die Studie von Zeng et al. aus dem Jahr 2021⁹⁷ gab das Patientenalter im Median mit 60 bzw. 65 Jahren (radioresistente vs. -sensitive Tumorphistologie) an, wobei die Mehrheit der Patientinnen und Patienten der „jüngeren“ Kohorte angehörten.

Die übrigen 8 Publikationen zeigten entweder eine ähnliche Altersverteilung wie in unserer Arbeit oder gar ein tendenziell höheres Patientenalter. So lag das durchschnittliche Alter in der Studie von Quraishi et al. (2015)⁵⁰ bei 64,7 Jahren und war damit im Mittel ein Jahr höher als bei uns. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei Maseda et al. (2019)⁶ mit einem Mittelwert von 64,5 Jahren, bei Dakson et al. (2020)⁸¹ mit durchschnittlich 63,4 bis 66,8 Jahren (eingeteilt nach den SINS-Kategorien) sowie bei Lee et al. (2014)⁶² mit 63,3 bzw. 66,8 Jahren (Dekompression vs. Radiotherapie). In der Arbeit von Kim et al. (2019)⁹⁸ waren etwa zwei Drittel der Patientinnen und Patienten älter als 55 Jahre. Dies entspricht wiederum dem Trend unseres Kollektivs, wo knapp 78 % der Personen älter als 55 Jahre waren. Drei weitere Publikationen von Rades et al. der Jahre 2006, 2007 und 2010^{64,78,99} zeigten jeweils eine recht homogene Verteilung der Patientinnen und Patienten über und unter 63 bzw. 64 Jahren, was sich annähernd mit unseren Zahlen deckt.

Klinische Charakteristika

Insgesamt 8 der durch die Literaturrecherche für relevant befundenen Studien enthielten Angaben zum prätherapeutischen Allgemeinzustand von Patientinnen und Patienten mit spinalen Metastasen. In 3 dieser Arbeiten war dafür analog zu unserem Studiendesign der Karnofsky Performance Status (KPS) nach Karnofsky et al.⁵⁹ zugrunde gelegt worden: Carl et al. (2018)⁹³ berichteten, dass mit etwa 78 % die überwiegende Mehrheit der von ihnen eingeschlossenen Personen einen Karnofsky-Index von mindestens 70 hatte. Bei uns war dieser Anteil mit knapp 56 % deutlich niedriger. Umgekehrt hatten etwa 44 % unseres Patientenkollektivs einen Index von 40, 50 oder 60, während es bei Carl et al. nur knapp 17 % waren⁹³. Im Vergleich zu dieser Studie hatten sich unsere Patientinnen und Patienten also mit

insgesamt schlechteren Allgemeinzuständen vor der Therapie präsentiert. Auch bei Dakson et al. (2020)⁸¹ war der Anteil von Personen mit einem Karnofsky-Index von mindestens 80 größer als in unserer Studie (ca. 15 % vs. 9 %). Allerdings hatten auch ca. 18 % dieser Patientinnen und Patienten einen Index von 40 oder schlechter, bei uns nur etwa 1 %. Redmond et al. (2020)⁹⁵ gaben lediglich einen medianen Karnofsky-Index von 70 an, welcher sich auch bei uns ergeben hatte.

Die anderen 5 Studien hatten anstelle des KPS den Performance Status nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)⁶⁰ für die Bewertung der Allgemeinzustände herangezogen: In den Arbeiten von Rades et al. von 2010 und 2011 wiesen etwa 55 %⁶⁴ bzw. über 60 %⁶⁶ des Patientenkollektivs einen ECOG-Index von 3 oder 4 auf, entsprechend einem KPS von 40 oder schlechter⁶⁰. In einer früheren Publikation von Rades et al. aus dem Jahr 2006⁷⁸ war die Verteilung der ECOG-Indizes (1 und 2 vs. 3 und 4) in etwa ausgeglichen. Bei Mizumoto et al. (2011)⁹⁶ war der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-Index von 3 bis 4 (bzw. KPS bis 40) mit 39 % ebenfalls deutlich größer als in unserer Studie (vgl. vorherigen Abschnitt), während sich jeweils prozentual weniger Patientinnen und Patienten mit den „besseren“ Indizes von 0 bis 1 (39 %) und 2 (23 %) präsentiert hatten. Dagegen zeigte mit jeweils über 90 % die große Mehrheit der von Kim et al. (2019)⁹⁸ und Bernard et al. (2017)⁹⁴ eingeschlossenen Personen einen ECOG-Index von 0 oder 1, was einem KPS von mindestens 70 entspricht⁶⁰. Dieser Anteil war analog zur Studie von Carl et al.⁹³ wesentlich höher als in unserem Kollektiv (vgl. vorherigen Abschnitt). Dasselbe gilt für die Arbeit von Zeng et al. (2021)⁹⁷, wo 87,3 % des Patientenkollektivs einen ECOG-Index von 0 oder 1 aufwiesen.

Daten zu medizinischen Vorerkrankungen bzw. Risikofaktoren waren lediglich bei 2 Publikationen, die im weiteren Sinne die Therapie spinaler Foliae umfassten, vorhanden. Die meisten Überschneidungen mit den von uns als relevant definierten Krankheitsentitäten gab es bei den Ergebnissen von Carl et al. (2018)⁹³: Danach litten knapp 16 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unter Diabetes mellitus, bei uns waren es 19 %. Ungefähr 9 % bzw. 13 % wiesen bei Carl et al. kardiovaskuläre Komorbiditäten bzw. eine KHK auf. Diese Zahlen sind mit unserem Anteil atherosklerotischer Vorerkrankungen (14 %) jedoch nicht direkt vergleichbar, da wir damit neben der KHK noch weitere Entitäten zusammengefasst hatten (vgl. S. 47 – Kapitel 3.4.3). Etwa 43 % der Patientinnen und Patienten von Carl et al. betrieben chronischen Nikotinkonsum und 9 % litten unter einer COPD. Der Anteil von Raucherinnen und Rauchern war damit etwa doppelt so hoch wie unserer (21,2 %), welcher zudem noch die Fälle mit COPD umfasste. Auch thromboembolische Ereignisse waren mit 7,6 % fast doppelt so häufig vertreten wie bei uns

(3,9 %). Es fanden sich bei Carl et al. keine Prozentangaben von Personen mit Adipositas (bzw. BMI über 30), lediglich der durchschnittliche BMI war mit 27,7 und 27,6 in den beiden Vergleichsgruppen angegeben. Zudem waren keine Daten zur Prävalenz von Osteoporose verfügbar. 56 % der von Carl et al. eingeschlossenen Personen hatten präoperativ Glukokortikoide erhalten, wobei dies wohl im Rahmen des Therapieregimes erfolgt war. Der von uns erhobene Anteil (7,8 %) bezog sich dagegen explizit auf eine unabhängig von der Therapie erfolgte Steroidgabe. Weitere in der Publikation von Carl et al. aufgeführte Komorbiditäten waren die arterielle Hypertonie (35,2 %), Hyperlipidämie (20,8 %) und terminale Nierenerkrankungen (2,5 %), die jedoch allesamt von uns nicht erfasst worden waren.

Die Studie von Fehlings et al. (2016) ²⁸ lieferte lediglich Daten zu Diabetes mellitus (14,8 %), kardiovaskulären Komorbiditäten (74 %, davon KHK mit ca. 14 %, Myokardinfarkt mit ca. 5 % und pAVK mit ca. 3 %) sowie sonstigen, von uns nicht als relevant definierten Vorerkrankungen (Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, terminale Nierenerkrankungen, arterielle Hypertonie, Schlaganfall, psychiatrische Entitäten). Der Prozentsatz von Personen mit Diabetes mellitus war demnach ebenfalls niedriger als bei uns (vgl. vorherigen Abschnitt) und die Zahlen zu kardiovaskulären Entitäten wiederum nicht mit unseren vergleichbar. Es kann aber festgestellt werden, dass der Anteil von KHK bei Fehlings et al. etwa genauso hoch war wie der von uns ermittelte zur Atherosklerose, obwohl unserer noch weitere Vorerkrankungen enthielt (vgl. vorherigen Abschnitt). Mit Ausnahme von Diabetes mellitus zeigte unser Patientenkollektiv hinsichtlich der mit den beiden beschriebenen Studien vergleichbaren Krankheitsentitäten (vor allem Nikotinkonsum/COPD sowie Thromboembolien) also einen eher „gesünderen“ prätherapeutischen Zustand.

Tumorbezogene Charakteristika

Die Verteilung der Primärtumorentitäten in unseren Ergebnissen mit Mamma-, Bronchial-, Prostata- und Nierenzellkarzinomen als häufigste Ursprungsgewebe der spinalen Metastasen deckt sich ebenso wie die Häufigkeit der Brustwirbelsäule als Hauptmanifestationsort näherungsweise mit den Daten der einschlägigen Literatur ^{27,28,32,33,43,46,50}. Eine im Vergleich zur unseren sehr ähnliche Verteilung der ESCC-Grade lässt sich der von Quraishi et al. im Jahr 2015 veröffentlichten Publikation ⁵⁰ entnehmen: Auch in dieser kam Grad 2 anteilmäßig am häufigsten vor (40,6 %), gefolgt von Grad 1c mit knapp 22 %. An dritter und vierter Stelle waren Grad 3 mit fast 20 % sowie Grad 1b mit rund 10 %. Grad 1a war mit knapp 8 % und Grad 0 überhaupt nicht vertreten (n = 101). Nach diesem Studiendesign wurden also – anders als bei uns – sämtliche ESCC-Grade berücksichtigt. Rechnet man die Grade 1a und 3 aus der

Statistik heraus (n = 73), so ergibt sich eine zu unseren Ergebnissen analoge Rangfolge der Grade 2 (56,2 %), 1c (30,1 %) und 1b (13,7 %).

Genau umgekehrt verhielten sich die Zahlen in der Studie von Bernard et al. (2017)⁹⁴. Diese Autoren verglichen jeweils das klinische und radiologische Outcome (Gesamtüberleben und lokale Tumorkontrolle) unter spinalen Filiae der von ihnen als radiosensitiv definierten Tumorentitäten NSCLC, kolorektales Karzinom, Schilddrüsen- und Mammakarzinom nach stereotaktischer Radiochirurgie. Bei 148 behandelten Läsionen zeigte sich folgende Verteilung der ESCC-Grade: 54,7 % für Grad 0, 22,3 % für 1a, 18,9 % für 1b, 2,7 % für 1c und 1,4 % für Grad 2 (p = 0,776). Unter Berücksichtigung nur der für uns relevanten Grade (n = 34) kommt man auf einen Anteil von über 80 % für Grad 1b sowie von knapp 12 % für Grad 1c und 6 % für Grad 2.

Auch in der thematisch und inhaltlich mit der unseren am besten vergleichbaren Arbeit von Maseda et al. (2019)⁶ kam Grad 1b mit 50 % anteilmäßig am häufigsten vor. Es folgten Grad 1c mit 33 % sowie an dritter und vierter Stelle die Grade 2 (13,6 %) und 3 (3,4 %). Ähnliche Zahlen ergaben sich nach dem Herausrechnen von Grad 3. In dieser Studie wurden drei Behandlungsstrategien in Hinblick auf das neurologische Outcome miteinander verglichen: Dekompression jeweils mit (n = 18) und ohne (n = 15) Stabilisierung sowie die alleinige Strahlentherapie (n = 55). Zur exakteren Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen können die beiden Kohorten mit chirurgischer Dekompression zusammengefasst (n = 33) und der Strahlentherapie direkt gegenübergestellt werden. Dadurch ergeben sich in beiden Kohorten jeweils ähnliche Anteile wie im Gesamtkollektiv von Maseda et al., sowohl mit als auch ohne Grad 3. Unsere Kohorten hingegen unterschieden sich hinsichtlich ihrer ESCC-Grade signifikant voneinander: In der Gruppe mit Dekompression war Grad 2 der mit großem Abstand häufigste und 1b der am seltensten vertretene, während das Verhältnis in der anderen Gruppe genau umgekehrt war.

Im Unterschied zu unserer und den vorangehend genannten Studien zeigte sich bei Uei et al. (2018)⁶⁸ eine sehr homogene Verteilung der Grade 1b bis 3 mit Anteilen zwischen 23 % und 28 % bzw. ungefähr 31 % bis 36 % ohne Berücksichtigung von Grad 3 (n = 333). Diese beziehen sich allerdings nur auf den Bereich zwischen HWK 3 und LWK 1. Für die übrigen Wirbelkörper (HWK 1 bis 2 und LWK 2 bis SWK 1, n = 134) waren der Publikation von Uei et al. keine Daten zu den ESCC-Graden zu entnehmen.

Die von uns vorgenommene Einteilung der axialen Tumorlokalisierung wurde bereits von Maseda et al. (2019)⁶ sowie von Uei et al. (2018)⁶⁸ in ähnlicher Form beschrieben. Die

letztenannte Autorengruppe hatte anstatt der Kategorien „anterior + foraminal“ und „anterior + posterior + foraminal“ jedoch die Bezeichnungen „anterior + lateral“ sowie „anterior + posterior + lateral“ verwendet ⁶⁸. Während fast 90 % unserer Patientenfälle eine anterior-posterior-foraminale Tumorausdehnung aufwiesen und die übrigen Kategorien kaum vertreten waren, zeigte sich bei Maseda et al. eine deutlich gleichmäßigere Verteilung: Mehr als ein Drittel der Fälle entfielen hier auf die rein anteriore (A) sowie ungefähr 24 % auf die anterior-foraminale (AF), 22 % auf die anterior-posteriore (AP) und 19 % auf die anterior-posterior-foraminale (APF) Lokalisation ⁶. Nach Aufteilung des Gesamtkollektivs und Zusammenfassung der beiden Gruppen mit Dekompression (vgl. vorherige Seite) verschoben sich die Anteile zugunsten von AF mit 45,5 %. Es folgten A mit etwa 24 %, APF mit 18 % und AP mit 12 %. In der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie blieb die rein anteriore Lokalisation mit fast 42 % an erster Stelle, gefolgt von AP (ca. 27 %), APF (20 %) und AF (knapp 11 %). Im Unterschied dazu war die Rangfolge der Kategorien bei unseren Therapiegruppen analog zum Gesamtkollektiv, mit APF als die mit großem Abstand häufigste Lokalisierung. Bei Uei et al. war die axiale Tumorlokalisierung in etwa 37 % der Fälle anterior-posterior-lateral, 34 % anterior-lateral, 23 % rein anterior und 7 % anterior-posterior, wobei wiederum nur Daten für HWK 3 bis LWK 1 verfügbar waren ⁶⁸. Die Rangfolge in dieser Studie stimmt zwar mit unserer überein, allerdings lässt sich keine derart starke Gewichtung zugunsten einer einzelnen Kategorie ausmachen wie in unserer Kohorte.

Die nachweisbare Zahl metastatisch befallener Wirbelkörper lag in der hier vorliegenden Arbeit im Median bei 3, wobei die Zahlen innerhalb der Therapiekohorten sich signifikant voneinander unterschieden (3 in Kohorte A vs. 8 in Kohorte B, $p < 0,001$). Maseda et al. (2019) ⁶ gaben ähnliche Werte – allerdings als Durchschnitt – an, die zwischen 2,1 und 3,5 betragen (je nach erfolgter Therapie). Sie unterschieden sich also, anders als in unserem Kollektiv, nicht wesentlich zwischen den verglichenen Therapiegruppen. Höhere Anzahlen waren in der Publikation von Carl et al. (2018) ⁹³ zu finden: Im Mittel waren hier zwischen 5 und 7 Wirbelkörper instrumentell versorgt worden (bezogen auf Patientinnen und Patienten ohne vs. mit wundbedingter Re-Operation). Dies entspricht jedoch nicht zwangsläufig den tatsächlich befallenen WK, da eine operative Stabilisierung in der Regel auch die „gesunden“ WK oberhalb und unterhalb des Hauptbefundes umfasst ¹⁰⁰. Somit dürften die „wahren“ Mittelwerte bei Carl et al. als geringer eingeschätzt werden. Redmond et al. (2020) ⁹⁵ berichteten von einer medianen Anzahl von 2 behandelten WK. Diese Studie hatte jedoch nur Personen mit maximal 3 benachbarten, durch SBRT bestrahlten WK eingeschlossen.

Vier weitere Arbeiten hatten die Anzahlen betroffener WK nicht als Median bzw. Mittelwert, sondern kategorisiert angegeben: Bei Fehlings et al. (2016) ²⁸ war in fast 70 % der Fälle nur

ein einziger WK befallen. In 12 % bzw. 13,4 % der Fälle waren 2 bzw. 3 WK befallen und in knapp 5 % mindestens 4. Im Vergleich dazu war bei unseren Fällen nur in knapp 20 % ein einzelner WK nachweislich betroffen und in fast der Hälfte der Fälle 4 oder mehr. Laut der Publikationen von Rades et al. der Jahre 2006, 2010 und 2011^{64,66,78} entfielen jeweils etwa 42 bis 43 % auf einen bis zwei betroffene WK und 57 bis 58 % auf mindestens 3. Bei uns würden diese Anteile bei 34,3 % (1 bis 2 WK) und 65,7 % (mindestens 3) liegen. In diesem Vergleich fällt also auf, dass bei den von uns analysierten Patientenfällen tendenziell mehr Wirbelkörper von Metastasen durchsetzt waren. Dass unsere Anzahlen aus methodischen Gründen als Mindestwerte angegeben wurden (vgl. S. 47 – Kapitel 3.4.3), dürfte diesen Unterschied bekräftigen.

Darüber hinaus konnten unter den für uns thematisch relevanten Arbeiten insgesamt 7 mit Daten zum Spine Instability Neoplastic Score identifiziert werden: Maseda et al. (2019)⁶ nannten jeweils einen Mittelwert von 10,1 (Dekompression und Stabilisierung), 10,5 (nur Dekompression) und 9,3 (nur Strahlentherapie). Der SINS in unserem Gesamtkollektiv fiel mit durchschnittlich 11,0 (bzw. Median 11) etwas höher aus. Versteeg et al. (2016)²⁹ verglichen die jeweiligen Scores vor der chirurgischen Behandlung oder Strahlentherapie von spinalen Metastasen. Der mittlere SINS in der chirurgischen Gruppe betrug 10,7 (Median 11) und in der strahlentherapeutischen Gruppe 7,2 (Median 8), was ein signifikanter Unterschied war ($p < 0,001$). Auch bei uns unterschieden sich die medianen Scores in den Therapiegruppen signifikant voneinander (vgl. S. 66 – Kapitel 4.2), wobei ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen von Versteeg et al. aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzungen der Gruppen nicht möglich ist.

Die übrigen Studien enthielten stattdessen Angaben zu den jeweiligen SINS-Bereichen (vgl. S. 53 – Kapitel 3.4.6): Analog zu unseren Ergebnissen wies bei Dakson et al. (2020)⁸¹ über die Hälfte der Fälle einen intermediären Score (7 bis 12 Punkte) auf. Während bei uns jedoch der Bereich zwischen 13 und 18 Punkten (instabiler Befund) an zweiter Stelle stand und erst mit großem Abstand der Bereich zwischen 0 und 6 Punkten (stabiler Befund) folgte, war dies bei Dakson et al. genau umgekehrt. Dagegen hatte fast die Hälfte der von Fehlings et al. (2016)²⁸ eingeschlossenen Personen einen SINS zwischen 13 und 18, gefolgt von 0 bis 6 (ca. 35 %) und 7 bis 12 (ca. 16 %). Bei Fourney et al. (2011)⁸⁰ lagen 40 % der Fälle im instabilen, ungefähr 33 % im intermediären und 27 % im stabilen Bereich. Die Studien von Zeng et al. (2021)⁹⁷ und Kim et al. (2019)⁹⁸ zeigten recht ähnliche Verteilungen der Scores mit jeweils über 50 % im stabilen, über 40 % im intermediären und nur etwa 3 % im instabilen Bereich.

Mit fast 97 % hatte die große Mehrheit unserer Fälle einen SINS von 7 oder mehr, was gemäß der Empfehlung aus der Originalpublikation von Fisher et al. (2010)⁴ eine chirurgische

Konsultation nach sich ziehen sollte. Dies war ebenso in 3 der oben genannten Arbeiten der Fall ^{28,80,81}, allerdings in deutlich geringerer Ausprägung. Dementsprechend war ein höherer Prozentsatz der von uns eingeschlossenen Patientinnen und Patienten von einer spinalen Instabilität bedroht bzw. betroffen. Dies dürfte erklären, weshalb bei über 80 % unserer Fälle eine stabilisierende Operation (allein oder zusätzlich zur Dekompression) erfolgt war (vgl. Abb. 11 auf S. 63 – Kapitel 4.1.7). Außerdem passt die vergleichsweise stärkere Stabilitätsgefährdung unseres Patientenkollektivs zum ebenfalls weiter fortgeschrittenen epiduralen und axialen Tumorwachstum (vgl. S. 109 ff.).

5.4.2. Vergleich der primären und sekundären Endpunkte

Neurologisches Outcome

In Hinblick auf das neurologische Outcome kommen wir zu einem ähnlichen Ergebnis wie die Publikation von Maseda et al. (2019) ⁶. In dieser wurde ein Patientengut von 88 Personen ohne neurologische Defizite und mit einem ESCC-Grad von 1b oder schlechter untersucht. Dabei fand man abhängig von den unterschiedlichen Behandlungsstrategien ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der Anteile neurologischer Verschlechterungen, wenngleich das Design dieser retrospektiven Studie in bestimmten Aspekten von unserem abwich. So wurden im Falle von Maseda et al. drei Therapiegruppen (posteriore Stabilisierung mit Dekompression, alleinige posteriore Stabilisierung und Radiotherapie) miteinander verglichen, während für unsere Analyse lediglich die beiden Gruppen „dekompressiv“ und „nicht-dekompressiv“ unterschieden wurden. Eine eigene Kohorte für die alleinige Stabilisierung zu generieren, erschien für unsere spezielle Fragestellung allerdings nicht sinnvoll, da eine instrumentelle Stabilisierung bei einer mechanischen Instabilität unabhängig vom ESCC-Grad sowie der Entscheidung für oder gegen eine Dekompression erfolgen sollte ^{2,18,48}. Zudem wurden in unserem Patientenkollektiv keine Fälle mit dem ESCC-Grad 3 berücksichtigt, da hochgradige Kompressionen des Spinalkanals auch ohne vorliegende neurologische Defizite ⁴ in der Regel direkt dekompressiv behandelt werden ^{5,48,50,86}.

Für die Beurteilung der neurologischen Funktion hatten Maseda et al. statt des Frankel-Schemas die ASIA Impairment Scale (AIS) ⁶⁷ herangezogen. Die Bedeutung von Grad E (keine neurologischen Defizite) als gemeinsames Einschlusskriterium unserer Studie und der von Maseda et al. ist jedoch in beiden Klassifikationen weitestgehend deckungsgleich ^{67,69}. Auffallend ist, dass in unserer Studie die Anteile neurologischer Verschlechterungen in beiden Gruppen und zu beiden Zeitpunkten bei einer insgesamt größeren Fallzahl (164 bzw. 165 vs. 88) deutlich niedriger lagen als bei Maseda et al. (max. 5,2 % vs. max. 18,8 %). Auch zwischen den Therapiekohorten war der Unterschied dieser Anteile in unserer Studie geringer ausgeprägt (maximale Differenz: 2 Prozentpunkte vs. 5,5 Prozentpunkte bei Maseda et al.).

Auf der Basis unserer Daten kann somit die Schlussfolgerung, dass die Art der Therapie für Patientinnen und Patienten mit diesen speziellen Einschlusskriterien keinen erheblichen Einfluss auf das klinische Ergebnis hat, unterstützt werden.

Demgegenüber stehen die Resultate einer prospektiven Kohortenstudie ³⁷ und dreier Metaanalysen ^{27,33,62}, in denen jeweils mit statistischer Signifikanz eine Überlegenheit der chirurgischen Dekompression gegenüber einer alleinigen Bestrahlung gefunden wurde. In Abgrenzung zu unserem Studiendesign wurden hier also grundsätzlich operative und nicht-operative Verfahren gegenübergestellt und keine weiteren Einschlusskriterien bezüglich der Schweregrade der Rückenmarkskompression definiert. Darüber hinaus wurden in unserer Studienpopulation ausschließlich Fälle ohne neurologische Defizite analysiert, was für die oben genannten Arbeiten nicht gilt. Während sich die Therapieergebnisse in diesen vor allem auf die Gehfähigkeit der Patientinnen und Patienten bezogen, nahmen wir eine differenziertere neurologische Einstufung anhand der Klassifikation nach Frankel et al. (1969) ⁶⁹ sowie der Kraftgrade nach dem Medical Research Council (1976) ⁷⁰ vor. Die Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen ist also ungeachtet der generell stärkeren Aussagefähigkeit von randomisierten Studien und Metaanalysen als relativ gering zu bewerten.

Laut der Publikation von Patchell et al. (2005) ³⁷ waren insgesamt 70,3 % der eingeschlossenen Personen nach ihrer jeweiligen Therapie (Dekompression und Bestrahlung vs. alleinige Bestrahlung) gehfähig. Demgegenüber waren 100 % unseres Patientenkollektivs unmittelbar posttherapeutisch und 98,8 % beim letzten Follow-up gehfähig (Frankel-Grade E und D). Diese deutlich höheren Anteile werden jedoch dadurch in ihrer Vergleichbarkeit eingeschränkt, dass all unsere Patientinnen und Patienten vor der Therapie neurologisch unauffällig gewesen waren. Die Gesamtrate posttherapeutischer Verluste der Gehfähigkeit lag bei Patchell et al. bei knapp 16 % und damit deutlich höher als zu beiden Erhebungszeitpunkten bei uns (1,2 % beim letzten Follow-up). Ein erheblicher Anteil an den Verschlechterungen entfiel dabei auf die Kohorte mit ausschließlicher Bestrahlung.

Auch in der Metaanalyse von Lee et al. (2014) ⁶² fand sich ein im Vergleich zu unserem sehr hoher Anteil posttherapeutischer Verluste der Gehfähigkeit (13,6 % vs. max. 1,2 %). Bei Kim et al. (2012) ²⁷ hatten insgesamt 4,3 % der Patientinnen und Patienten ihre Gehfähigkeit nach der Therapie verloren. Dieser Anteil kam dem von uns ermittelten zwar näher als jene von Patchell et al. und Lee et al., fiel aber wiederum höher aus. Laut der Daten von Klimo et al. (2005) ³³ waren knapp 78 % der eingeschlossenen Personen nach der Therapie gehfähig – und damit anteilmäßig weitaus weniger als in unserem Gesamtkollektiv (vgl. vorherigen Abschnitt). Dasselbe gilt für die Ergebnisse von Rades et al. aus 2010 und 2011 mit ungefähr

68,5 %⁶⁴ bzw. 63 %⁶⁶ posttherapeutisch gehfähigen Personen. Das vergleichsweise noch schlechtere Therapieergebnis in der Subgruppenanalyse von Rades et al. (2011) könnte dadurch erklärt werden, dass die Autoren dort nur radioresistente Tumorentitäten untersucht hatten und zwei Drittel des Patientenkollektivs ausschließlich bestrahlt worden waren⁶⁶. Außerdem berichteten sie jeweils von einer posttherapeutischen Verschlechterung der motorischen Funktion bei fast 18 %⁶⁴ bzw. fast 24 %⁶⁶ der Patientinnen und Patienten, was neben unseren Anteilen neurologischer Verschlechterungen (1,8 % bzw. 4,8 %) ebenfalls sehr hoch erscheint. Allerdings sind diese Zahlen nur begrenzt vergleichbar, da Rades et al. für die Bewertung der motorischen Funktion, anders als wir, auf eine 5-Punkte-Skala nach Tomita et al. (1983)⁶⁵ zurückgegriffen hatten.

Fehlings et al. (2016)²⁸ nahmen in ihrer prospektiven Analyse keine Gegenüberstellung zweier oder mehrerer Behandlungsstrategien wie in den oben aufgeführten Arbeiten (sowie in der hier vorliegenden) vor, sondern analysierten das klinische Ergebnis nach ausschließlich chirurgischer Therapie (Dekompression ggf. mit Stabilisierung und adjuvanter Radiatio). Die Raten der postoperativen Gehfähigkeit nach 6 Wochen sowie 3, 6 und 12 Monaten betrugen demzufolge zwischen 87,3 und 96,4 %. Insbesondere die Ergebnisse nach 3 und 6 Monaten (95,5 % bzw. 96,4 %) liegen deutlich näher an unserem Anteil gehfähiger Personen (98,8 %), welcher nach einer medianen Follow-up-Zeit von 3 Monaten ermittelt wurde. Zudem wiesen bei Fehlings et al. zu denselben Erhebungszeitpunkten (siehe oben) 73,6 %, 86,4 %, 94,7 % bzw. 100 % des Patientenkollektivs den ASIA-Grad E auf. Im Vergleich dazu hatten 95,2 % unserer Patientinnen und Patienten beim letzten Follow-up den korrespondierenden Frankel-Grad E. Es muss allerdings angemerkt werden, dass in der Studie von Fehlings et al. nach 12 Monaten nur noch 10 Personen und damit etwa 7 % des initialen Stichprobenumfangs nachbeobachtet werden konnten. Eine wichtige Einschränkung in der Vergleichbarkeit der Ergebnisse stellen zudem die präoperativen ASIA-Grade dar: Abweichend von unserem Kollektiv hatten sich weniger als 50 % der von Fehlings et al. eingeschlossenen Personen vor der Behandlung neurologisch unauffällig (also mit Grad E) präsentiert.

Ebenfalls mit dem Outcome nach chirurgischer Dekompression (mit oder ohne Stabilisierung) befassten sich Quraishi et al. in ihrer 2015 publizierte retrospektiven Arbeit⁵⁰. Sie verglichen die prä- und postoperativen Frankel-Grade⁶⁹ zwischen niedrig- und hochgradiger epiduraler Myelonkompression basierend auf der ESCC-Skala von Bilsky et al.⁴⁹. Im Gegensatz zu unserem Studiendesign hatten die Autoren Grad-2-Kompressionen als hochgradig klassifiziert. Ungefähr 27 % aller Patientinnen und Patienten hatten sich nach der Therapie um mindestens einen Frankel-Grad verbessert und 8 % verschlechtert. Der Anteil neurologischer Verschlechterungen war also höher als zu beiden Erhebungszeitpunkten in unserem

Patientenkollektiv (1,8 % bzw. 4,8 %). Anders als bei uns waren auch hier Personen mit bereits prätherapeutisch bestehenden neurologischen Defiziten eingeschlossen worden, was das vergleichsweise schlechtere Outcome erklären könnte. Laut Patchell et al. (2005) korreliert der prätherapeutische Frankel-Grad nämlich mit der Dauer der Gehfähigkeit nach der Therapie³⁷, sodass bei den Graden A bis D von einem entsprechend ungünstigen Einfluss auf das Behandlungsergebnis ausgegangen werden kann. Als weiterer Unterschied waren die alleinige Bestrahlung und minimalinvasive Verfahren mit Zementaugmentation von Quraishi et al. nicht als Behandlungsmethoden berücksichtigt worden.

Unabhängig vom Therapieregime hatten Uei et al. (2018)⁶⁸ einen möglichen Zusammenhang zwischen den ESCC-Graden 1b bis 3 und der Häufigkeit metastatisch verursachter Lähmungen, beurteilt anhand der ASIA-Skala⁶⁷, untersucht. Eine entsprechende Korrelation konnte nicht festgestellt werden. Als Lähmung waren in diesem Zusammenhang die ASIA-Grade A bis D definiert worden, welche bei insgesamt 63 % der Patientinnen und Patienten vorlagen. Verglichen mit den von uns ermittelten Anteilen neurologischer Verschlechterungen (entsprechend Frankel-Grad A bis D) erscheint diese Zahl außergewöhnlich hoch. Allerdings hatten Uei et al. den neurologischen Status nur zu einem einzelnen Zeitpunkt beurteilt und keine dynamischen Veränderungen desselben erhoben. Da bei uns zudem nur Personen mit einem initialen Frankel-Grad E in die Analyse einbezogen worden waren, sind die Ergebnisse letztlich nicht äquivalent.

Lokale Tumorkontrolle

Die Quoten lokaler Tumorrezidive im Gesamtkollektiv sowie innerhalb unserer Therapiekohorten lagen mit jeweils weniger als 5 % unter den meisten Rezidivquoten anderer Studien zur Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen: Rades et al. (2007)⁹⁹ nannten jeweils eine Rezidivquote von 8 % (ein Jahr nach der Therapie), 12 % (nach 2 Jahren) und 22 % (nach 3 Jahren). Die Nachbeobachtungszeit unter allen Teilnehmenden dieser retrospektiven Studie war im Median 12 Monate lang und 14 Monate unter den Überlebenden. Es wurden jedoch nur Patientinnen und Patienten nach Radiotherapie und mit Oligometastasen, das heißt höchstens 3 befallenen Wirbelkörpern und keinen weiteren, extraspinalen bzw. extraossären Filiae berücksichtigt. Auch mussten diese bereits prätherapeutisch metastatisch-bedingte motorische Defizite aufweisen, was bei uns wiederum ein Ausschlusskriterium darstellte. Zudem hatten die Autoren die Definition des lokalen Rezidivs an das Auftreten bzw. Fortschreiten motorischer Defizite nach der Therapie geknüpft. Eine weitere retrospektive Studie von Rades et al. aus dem Jahr 2006⁷⁸ mit derselben Definition berichtete von einer Rezidivquote von 8 % nach alleiniger Bestrahlung bei einer medianen Follow-up-Zeit von 7 Monaten.

2010 verglich eine Autorengruppe um Dirk Rades ⁶⁴ die Rezidivquoten zwischen Patientinnen und Patienten mit spinalen Metastasen nach chirurgischer Dekompression mit adjuvanter Radiotherapie und nach alleiniger Radiatio, wobei die Definition wiederum derjenigen aus den vorangegangenen Arbeiten entsprach. Im Gesamtkollektiv war es demzufolge nach 6 Monaten in 3 % der Fälle und nach einem Jahr in 9 % der Fälle zu einem lokalen Rezidiv gekommen. Die Quoten zu beiden Zeitpunkten waren in den beiden Therapiekohorten jeweils sehr ähnlich und folglich nicht signifikant verschieden ($p = 0,48$). Im Median waren die Studienteilnehmenden für 9 Monate nachbeobachtet worden. In der darauf aufbauenden Subgruppenanalyse aus dem Jahr 2011 ermittelten Rades et al. eine Gesamtquote von 7 % nach 6 Monaten und 12 % nach einem Jahr. In der Gruppe mit chirurgischer Behandlung ergab sich eine Ein-Jahres-Quote von 15 % vs. 11 % in der Gruppe mit alleiniger Bestrahlung. Die mediane Follow-up-Zeit betrug auch hier 9 Monate. Analog zu unseren Ergebnissen war der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen nicht signifikant ($p = 0,87$). Einschränkend muss angemerkt werden, dass in dieser Arbeit ausschließlich radioresistente Tumormetastasen untersucht worden waren ⁶⁶. Dies könnte wiederum die im Vergleich zur Originalstudie von 2010 höheren Rezidivquoten erklären (siehe oben).

Maranzano & Latini untersuchten mit ihrer prospektiven Arbeit aus dem Jahr 1995 ⁴⁶ das therapeutische Ansprechen spinaler Filiae mit Kompression des Rückenmarks auf eine Bestrahlung plus Steroidgabe. Sie beschrieben einen Anteil lokaler Rezidive von 2,4 % nach einem Zeitintervall von 2 bis 40 Monaten nach Therapieende (medianes Follow-up: 49 Monate). Bezogen auf diejenigen Patientinnen und Patienten mit vollständigem Therapieansprechen (definiert als Wiederherstellung oder Erhalt der Gehfähigkeit) ergab sich eine Quote von etwa 3 %. Diese Zahlen fielen also – im Gegensatz zu den meisten der oben genannten Autorengruppen – niedriger aus als die von uns bestimmte Rezidivquote im Gesamtkollektiv (4,4 %). Kim et al. (2019) ⁹⁸ gaben eine ähnlich geringe Quote von 4,8 % an. Diese war radiografisch als kumulative Inzidenz ein Jahr nach stereotaktischer Radiochirurgie bestimmt worden, wobei die Rezidive im Median nach 7 Monaten aufgetreten waren. Während der gesamten Nachbeobachtungsperiode (Median: 9 Monate) war es in 5,4 % der Fälle zum lokalen Rezidiv gekommen.

Höher waren die Rezidivquoten nach stereotaktischer Radiochirurgie in der Publikation von Bernard et al. (2017) ⁹⁴ mit 17,4 % (nach einem Jahr) bzw. 24,2 % (nach zwei Jahren). Die Rezidive waren teils retrospektiv, teils prospektiv durch regelmäßige MRT-Untersuchungen detektiert worden. Die mediane Follow-up-Zeit betrug 23 Monate bzw. 42 Monate unter den überlebenden Patientinnen und Patienten. Bei Mizumoto et al. (2011) ⁹⁶ lagen die Quoten nach alleiniger Radiotherapie bei 9 % (6 Monate posttherapeutisch), 21 % (nach einem Jahr) und

31 % (nach 2 Jahren) mit einer Gesamtquote von 14,8 %. Die überlebenden Teilnehmerinnen und Teilnehmer dieser Studie waren im Median für 19 Monate nachbeobachtet worden.

Redmond et al. veröffentlichten 2020 die Daten einer prospektiven Phase-II-Studie zum Outcome nach postoperativer stereotaktischer Bestrahlung („Stereotactic Body Radiation Therapy“, kurz SBRT) von soliden Wirbelsäulenmetastasen ⁹⁵. Von dieser Studie wurden also hoch-strahlensensible Tumorentitäten wie Lymphome und Multiple Myelome ⁵⁷ ausgeschlossen. Die radiografisch ermittelte Rezidivquote nach einem Jahr betrug 10 % bei einer medianen Follow-up-Zeit von 10,5 Monaten bzw. 3,5 Monaten, wenn nur die Fälle mit lokalem Rezidiv betrachtet werden. Eine weitere prospektive Studie von Zeng et al. aus dem Jahr 2021 ⁹⁷ untersuchte unter anderem die lokale Tumorkontrolle nach SBRT bei spinalen Filiae von radioresistenten Primärtumoren im Vergleich zu solchen des als radiosensitiv geltenden Prostatakarzinoms ⁵⁷. Hierzu waren die Patientinnen und Patienten regelmäßigen MRT-basierten Screenings der gesamten Wirbelsäule unterzogen worden. Nach einer medianen Follow-up-Zeit von 6 Monaten (radioresistente Tumoren) bzw. 15,5 Monaten (Prostata) ergaben sich Rezidivquoten zwischen 9,8 % und 36,3 % bzw. 1,1 % und 18,4 %, jeweils bestimmt nach 6 Monaten und bis zu 3 Jahren. Die Quoten unter den radioresistenten Histologien waren dabei signifikant höher als beim bekanntermaßen strahlensensiblen Prostatakarzinom ($p < 0,001$). Die gesamte Nachbeobachtungszeit für alle Fälle (auch jene ohne Rezidiv) betrug im Median 15,5 Monate.

Die Rezidivquoten aus den genannten Publikationen fallen zwar auf den ersten Blick höher aus als in der hier vorliegenden Arbeit (4,4 %), sind aufgrund längerer Nachbeobachtungszeiten allerdings nur bedingt mit der unseren vergleichbar. Ferner hatten wir die Rezidivquote nur zu einem einzigen, nicht näher definierten Zeitpunkt erhoben. Auch die unterschiedlichen Einschlusskriterien und Therapieregime der anderen Arbeiten erschweren einen direkten Vergleich. Dennoch kann anhand unserer Zahlen (vgl. S. 74 – Kapitel 4.3.2) zumindest von einer zufriedenstellenden Kontrolle der spinalen Tumormasse durch die verschiedenen Behandlungsstrategien bei den von uns eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ausgegangen werden ⁷².

Komplikationsraten

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden in insgesamt 7 Arbeiten Daten zu den Komplikationen nach der Therapie von spinalen Metastasen gefunden. Die jeweiligen Kategorien waren dabei zum Teil anders definiert worden als bei uns, wobei ein Großteil der Publikationen (6 von 7) annähernd gleichwertige Angaben zu wundassoziierten Komplikationen nach vorheriger chirurgischer Intervention enthielt: Bei Ghogawala et al.

(2001)⁴⁵ waren in 15,3 % der Fälle Wunddehiszenzen oder Wundinfektionen aufgetreten, was ungefähr unserer Rate (15,6 %) entspricht. Bei Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Radiotherapie war die Rate dabei signifikant höher als in der Vergleichsgruppe mit initialer Operation (32 % vs. 12 %, $p < 0,05$). Die Metaanalyse von Kim et al. (2012)²⁷ kam zu einer Gesamtkomplikationsrate von 29 % nach chirurgischer Intervention, welche nur leicht höher ausfiel als unsere (27,8 %). Darunter waren wundassoziierte Komplikationen mit 8 % der Fälle am häufigsten vertreten, jedoch vergleichsweise seltener als bei uns (siehe oben). Ebenfalls geringer waren die Anteile von respiratorischen Komplikationen inklusive Pneumonien (4 % vs. 8,9 % bei uns) sowie thromboembolischer Ereignisse (2 % vs. 4,4 %). Materialfehlern bzw. -versagen kamen mit 4 % ähnlich häufig vor wie in unserem Patientenkollektiv (3,9 %). Auch die Autoren dieser Arbeit gingen explizit auf die deutlich höhere Rate von Wunddehiszenzen und -infektionen sowie weiterer Komplikationen nach neoadjuvanter Radiotherapie ein (67 % vs. 33 % in der Vergleichsgruppe).

Carl et al. (2018)⁹³ ermittelten mit fast 14 % einen etwas geringeren Anteil wundassoziiertter Komplikationen als wir (vgl. vorherigen Abschnitt), wobei nur Fälle mit mindestens einer konsekutiven Re-Operation erfasst worden waren. Unter Berücksichtigung einer möglichen Dunkelziffer dürfte die tatsächliche Rate daher höher ausfallen. Der Anteil komplikationsbedingter Re-Operationen war wiederum in unserer Studie niedriger (11,1 %), obwohl sich dieser auf alle Arten stattgehabter Komplikationen bezieht. Etwa 10 % der Patientenfälle bei Carl et al. entwickelten eine Wundinfektion, bei uns im Vergleich dazu nur 5,6 %. Wundheilungsstörungen waren dagegen in knapp 4 % der Fälle aufgetreten, während dieser Anteil bei uns mehr als doppelt so hoch war (vgl. S. 74 – Kapitel 4.3.2).

Quraishi et al. (2015)⁵⁰ untersuchten das postoperative Outcome nach chirurgischer Dekompression in Abhängigkeit des Grades der epiduralen Myelonkompression (ESCC-Grade 0 bis 1c vs. 2 und 3 nach Bilsky et al. (2010)⁴⁹). Sie fanden anteilmäßig mehr Komplikationen bei den Graden 2 und 3 (42,6 % vs. 25 % bei Grad 0 bis 1c, $p = 0,052$). Die Gesamtkomplikationsrate lag in dieser Studie bei 35,6 % und damit höher als in unserer Kohorte mit dekompressiver Behandlung (27,6 %). Mit 10,9 % vs. 6,2 % war die Rate postoperativer Wundinfektionen ebenfalls höher als unsere, wobei diese Komplikation etwa sechsmal häufiger bei den höheren ESCC-Graden vorgekommen war (16 % vs. 2,5 %). Dagegen gab es bei Quraishi et al. vergleichsweise weniger Pneumonien (4,0 % vs. 6,2 %) und einen geringfügig niedrigeren Anteil materialbedingter Komplikationen (3,0 % vs. 3,4 %) als bei uns.

Fehlings et al. veröffentlichten 2016 die Daten ihrer prospektiven Studie ²⁸ zum postoperativen Outcome von Patientinnen und Patienten mit ESCC durch solitäre und symptomatische Wirbelsäulenmetastasen. Die von ihnen angegebene Gesamtkomplikationsrate (29,6 %) sowie der Anteil von Wundinfektionen (7,0 %) waren jeweils etwas höher als in der hier vorliegenden Arbeit (27,8 % bzw. 5,6 %). In ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2005 verglichen Klimo et al. ³³ die konventionelle Strahlentherapie mit der chirurgischen Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen mit epiduraler Myelonkompression. Laut dieser Studie betrug die Gesamtkomplikationsrate nach chirurgischer Intervention nur 23 % und fiel damit im Vergleich zur unseren geringer aus (siehe oben). Für die alleinige Strahlentherapie waren keine Daten zu etwaigen Therapiekomplikationen verfügbar. Dasselbe gilt für die Studien von Rades et al. der Jahre 2010 und 2011, deren Komplikationsraten von 11 % ⁶⁴ bzw. 13 % ⁶⁶ bei den chirurgisch behandelten Patientinnen und Patienten nicht einmal halb so hoch waren wie unsere. Im Gegensatz zu den drei letztgenannten Arbeiten erfassten wir explizit auch rein radiogene Komplikationen, um eine Verzerrung der Ergebnisse zugunsten der nicht-dekompressiven Therapie zu vermeiden.

5.5. Fazit und Ausblick

In der medizinischen Literatur existieren zahlreiche Veröffentlichungen zum therapeutischen Management spinaler Metastasen. Dennoch reicht die derzeitige Datenlage zu den speziellen Therapiebedürfnissen von Patientinnen und Patienten, die an metastatischen intraspinalen Tumoren mit niedrig- und mittelgradigen epiduralen Myelonkompressionen (MESCC), aber nicht an sensomotorischen Defiziten leiden, nicht aus für eine Translation in die klinische Praxis. Die vorliegende Studie verfolgte das Ziel, für diese Patientengruppe zwei Therapieprinzipien, nämlich eine Behandlung mit oder ohne Dekompression, in Hinblick auf den Therapieerfolg und die Komplikationsraten zu vergleichen und damit einen Ansatz für weiterführende Untersuchungen zu formulieren.

Unsere beiden Therapiegruppen unterschieden sich signifikant in Bezug auf bestimmte Baseline-Charakteristika. Insbesondere bei den ESCC-Graden und den axialen Tumorlokalisationen gab es ausgeprägte Differenzen zwischen den Kohorten mit jeweils höhergradigen Befunden bei den Personen vor einer dekompressiven Behandlung. Dagegen zeigten sich beim neurologischen Outcome, der lokalen Tumorkontrolle sowie den therapiebedingten Komplikationen keinerlei signifikante Unterschiede. Dies dürfte dafür sprechen, dass neurologisch unauffällige Patientinnen und Patienten mit niedrig- und mittelgradiger MESCC von einer nicht-dekompressiven Behandlungsstrategie in ähnlicher Weise profitieren könnten wie von einer chirurgischen Dekompression, und zwar bei vergleichbar ausgeprägten Therapierisiken.

Der Vergleich unserer Ergebnisse zum Grad der epiduralen Myelonkompression, der axialen Tumorausdehnung, zur Anzahl befallener Wirbelkörper und der spinalen (In-)Stabilität mit jenen der einschlägigen Literatur verdeutlicht, dass sich die von uns analysierten Patientenfälle überwiegend in einem weiter fortgeschrittenen lokalen Tumorstadium befunden hatten. Vor diesem Hintergrund überrascht das vergleichsweise sehr gute neurologische Ergebnis unserer Patientinnen und Patienten, sowohl im Gesamtkollektiv als auch in beiden Therapiegruppen. Dieses war in den allermeisten der für uns relevanten Studien schlechter ausgefallen als in unserem Patientenkollektiv (vgl. S. 113 ff. – Kapitel 5.4.2). Die beiden wichtigsten Limitationen in der Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit jenen von anderen, thematisch ähnlichen Arbeiten stellen zum einen die unterschiedlichen Einschlusskriterien und zum anderen die jeweils gegenübergestellten therapeutischen Alternativen dar. So fanden wir nach Durchsicht der relevanten Literatur nur eine einzige Studie ⁶, die in Hinblick auf die konkrete Fragestellung, das Studiendesign und die Methodik annähernd mit unserer übereinstimmte und deren Resultate die von uns gezogene Schlussfolgerung unterstützen können.

Die Quoten lokaler Tumorrezidive in unserem Gesamtkollektiv und innerhalb der Therapiegruppen lagen jeweils niedriger als in meisten anderen Studien. Diesbezügliche Zahlen waren jedoch hauptsächlich in entsprechenden Arbeiten mit Fokus auf die Strahlentherapie verfügbar. Zudem war unsere mediane Nachbeobachtungszeit mit 3 Monaten deutlich kürzer, sodass auf der Basis unserer Daten keine Aussage zur lokalen Tumorkontrolle auf längere Sicht getroffen werden kann.

Unsere Gesamtrate therapiebedingter Komplikationen war tendenziell höher als in der verwandten Literatur, wobei insbesondere nosokomiale Pneumonien und thromboembolische Ereignisse bei uns verhältnismäßig häufiger vorgekommen waren. Die Gründe hierfür dürften vor allem im fortgeschrittenen Alter unseres Patientenkollektivs sowie den reduzierten prätherapeutischen Allgemeinzuständen zu suchen sein (vgl. S. 101 – Kapitel 5.3). In Bezug auf wundassoziierte und materialbedingte Komplikationen fanden sich insgesamt recht ähnliche Daten.

Genau wie die beiden im Fokus unserer Analyse stehenden Behandlungsstrategien hatten die verschiedenen Entitäten der Primärtumoren, die von uns erhobenen Vorerkrankungen, die betroffenen Wirbelsäulenabschnitte, die Anzahl nachweisbar betroffener Wirbelkörper, die ESCC-Grade, die axialen Tumorlokalisationen, die SINS-Kategorien – mit einer als klinisch irrelevant zu bewertenden Ausnahme (vgl. S. 100 – Kapitel 5.2) – und die Karnofsky-Indizes

ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten der primären und sekundären Endpunkte.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse unserer Studie vermuten, dass Patientinnen und Patienten mit niedrig- und mittelgradigen epiduralen Myelonkompressionen durch metastatische Läsionen, bei denen keine sensomotorischen Defizite bestehen, auch ohne eine chirurgische Dekompression behandelt und damit in den meisten Fällen – zumindest für einige Wochen bis Monate – vor neurologischen Ausfällen bewahrt werden können. Ohne darauf aufbauende, prospektive randomisierte und kontrollierte Untersuchungen kann dieses Fazit jedoch nicht unmittelbar als Handlungsempfehlung für den klinischen Alltag übernommen werden. Die Therapieentscheidung sollte daher für jeden individuellen Fall, idealerweise in einem interdisziplinären Umfeld ^{3,10,12,19,47}, anhand patientenspezifischer Kriterien und Wünsche ²⁴ diskutiert und getroffen werden.

In den vergangenen Jahren konnten große Fortschritte und Entwicklungen bei den chirurgischen, strahlentherapeutischen und systemischen Behandlungsmodalitäten metastatischer spinaler Tumoren verzeichnet werden, was bereits zu einer Verlängerung des Überlebens betroffener Patientinnen und Patienten geführt hat ^{18,19}. Vor dem Hintergrund einer wachsenden Anzahl von Personen mit dieser Erkrankung dürfte auch künftig mit einer Weiterentwicklung oder gar Zunahme der aktuellen therapeutischen Optionen zu rechnen sein ^{20,24}. Diese sowie neuere Forschungsansätze werden hoffentlich zu verbesserten Therapieergebnissen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der therapeutischen Morbidität, langfristigen Tumorkontrolle und letztlich auch der Lebenserwartung beitragen ^{18,19}.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005; **6**: 15–24.
- 2 Bilsky MH, Smith M. Surgical Approach to Epidural Spinal Cord Compression. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; **20**: 1307–17.
- 3 Zhang H, Li J, Yang X, Qiao R, Hu Y-C. Conventional Radiotherapy and Stereotactic Radiosurgery in the Management of Metastatic Spine Disease: *Technol Cancer Res Treat* 2020; **19**: 1–8.
- 4 Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, *et al.* A Novel Classification System for Spinal Instability in Neoplastic Disease. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; **35**: E1221–9.
- 5 Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, *et al.* Assessment and management of patients with metastatic spinal cord compression: A multidisciplinary review. *J Clin Oncol* 2019; **37**: 61–71.
- 6 Maseda M, Uei H, Nakahashi M, Sawada H, Tokuhashi Y. Neurological outcome of treatment for patients with impending paralysis due to epidural spinal cord compression by metastatic spinal tumor. *J Orthop Surg Res* 2019; **14**: 291.
- 7 Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science (80-)* 2011; **331**: 1559–64.
- 8 Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, *et al.* Systems Biology of Cancer Metastasis. *Cell Syst* 2019; **9**: 109–27.
- 9 Peters KM. Primärtumoren und Metastasierungsmuster. In: Peters KM, König DP, eds. Fortbildung Osteologie 1. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2006: 23.
- 10 White AP, Kwon BK, Lindskog DM, Friedlaender GE, Grauer JN. Metastatic Disease of the Spine. *J Am Acad Orthop Surg* 2006; **14**: 587–9.
- 11 Missenard G, Bouthors C, Fadel E, Court C. Surgical strategies for primary malignant tumors of the thoracic and lumbar spine. *Orthop Traumatol Surg Res* 2020; **106**: S53–62.
- 12 Harel R, Angelov L. Spine metastases: Current treatments and future directions. *Eur J Cancer* 2010; **46**: 2696–707.
- 13 Joaquim AF, Ghizoni E, Valadares MGC, Appenzeller S, Dos Santos Aguiar S, Tedeschi H. Spinal tumors in children. *Rev Assoc Med Bras* 2017; **63**: 459–65.
- 14 Fornasier VL, Horne JG. Metastases to the vertebral column. *Cancer* 1975; **36**: 590–4.
- 15 Wong DA, Fornasier VL, MacNab I. Spinal Metastases: The Obvious, the Occult, and the Impostors. *Spine (Phila Pa 1976)* 1990; **15**: 1–4.
- 16 Ortiz Gómez JA. The incidence of vertebral body metastases. *Int Orthop* 1995; **19**: 309–11.

- 17 Van den Brande R, MJ Cornips E, Peeters M, Ost P, Billiet C, Van de Kelft E. Epidemiology of spinal metastases, metastatic epidural spinal cord compression and pathologic vertebral compression fractures in patients with solid tumors: A systematic review. *J Bone Oncol* 2022; **35**: 100446.
- 18 Laufer I, Sciubba DM, Madera M, *et al.* Surgical Management of Metastatic Spinal Tumors. *Cancer Control* 2012; **19**: 122–8.
- 19 Laufer I, Bilsky MH. Advances in the treatment of metastatic spine tumors: The future is not what it used to be. *J Neurosurg Spine* 2019; **30**: 299–307.
- 20 Quraishi NA, Gokaslan ZL, Boriani S. The surgical management of metastatic epidural compression of the spinal cord. *J Bone Joint Surg Br* 2010; **92-B**: 1054–60.
- 21 Delank KS, Wendtner C, Eich HT, Eysel P. The Treatment of Spinal Metastases. *Dtsch Arztebl* 2011; **108**: 71–80.
- 22 Gösling T, Hillmann A. Skelettm metastasen – was sollte der Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie wissen ? *OUP* 2018; **7**: 114–20.
- 23 Choi PP, Shapera S. Drop metastases. *CMAJ* 2006; **175**: 475–7.
- 24 Sciubba DM, Petteys RJ, Dekutoski MB, *et al.* Diagnosis and management of metastatic spine disease: A review. *J. Neurosurg. Spine.* 2010; **13**: 94–108.
- 25 Batson O V. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* 1940; **112**: 138–49.
- 26 Brook R, Tung K, Oeppen R. Batson’s plexus and retrograde venous spread of malignancy – a pictorial review. *Cancer Imaging* 2014; **14**: P40.
- 27 Kim JM, Losina E, Bono CM, *et al.* Clinical Outcome of Metastatic Spinal Cord Compression Treated With Surgical Excision ± Radiation Versus Radiation Therapy Alone. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; **37**: 78–84.
- 28 Fehlings MG, Nater A, Tetreault L, *et al.* Survival and clinical outcomes in surgically treated patients with metastatic epidural spinal cord compression: Results of the prospective multicenter AOSpine study. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 268–76.
- 29 Versteeg AL, Van der Velden JM, Verkooijen HM, *et al.* The Effect of Introducing the Spinal Instability Neoplastic Score in Routine Clinical Practice for Patients With Spinal Metastases. *Oncologist* 2016; **21**: 95–101.
- 30 Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; **73**: 17–48.
- 31 Ecker RD, Endo T, Wetjen NM, Krauss WE. Diagnosis and Treatment of Vertebral Column Metastases. *Mayo Clin Proc* 2005; **80**: 1177–86.
- 32 Klimo P, Schmidt MH. Surgical Management of Spinal Metastases. *Oncologist* 2004; **9**: 188–96.

- 33 Klimo P, Thompson CJ, Kestle JRW, Schmidt MH. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 2005; **7**: 64–76.
- 34 Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 459–66.
- 35 Algra PR, Heimans JJ, Valk J, *et al*. Do metastases in vertebrae begin in the body or the pedicles? Imaging study in 45 patients. <https://doi.org/10.2214/ajr.15861590123> 1992; **158**: 1275–9.
- 36 Patnaik S, Turner J, Inaparthi P, Kieffer WKM. Metastatic spinal cord compression. *Br J Hosp Med* 2020; **81**: 1–10.
- 37 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, *et al*. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. *Lancet* 2005; **366**: 643–8.
- 38 Togawa D, Lewandrowski K-U. The Pathophysiology of Spinal Metastases. In: McLain RF, ed. *Cancer in the Spine*, 1st edn. Totowa: Humana Press, 2006: 17–23.
- 39 Newton HB. Neurologic complications of systemic cancer. *Am Fam Physician* 1999; **59**: 878–86.
- 40 Bilsky MH, Lis E, Raizer J, Lee H, Boland P. The Diagnosis and Treatment of Metastatic Spinal Tumor. *Oncologist* 1999; **4**: 459–69.
- 41 Khasraw M, Posner JB. Neurological complications of systemic cancer. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 1214–27.
- 42 Verhagen AP, Downie A, Popal N, Maher C, Koes BW. Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. *Eur Spine J* 2016; **25**: 2788–802.
- 43 Gilbert RW, Kim J -H, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: Diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1978; **3**: 40–51.
- 44 Hainline B, Tuszynski MH, Posner JB. Ataxia in epidural spinal cord compression. *Neurology* 1992; **42**: 2193–5.
- 45 Ghogawala Z, Mansfield FL, Borges LF. Spinal Radiation Before Surgical Decompression Adversely Affects Outcomes of Surgery for Symptomatic Metastatic Spinal Cord Compression. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; **26**: 818–24.
- 46 Maranzano E, Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: Final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol* 1995; **32**: 959–67.
- 47 Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, *et al*. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol*. 2017; **18**: e720–30.

- 48 Laufer I, Rubin DG, Lis E, *et al.* The NOMS Framework: Approach to the Treatment of Spinal Metastatic Tumors. *Oncologist* 2013; **18**: 744–51.
- 49 Bilsky MH, Laufer I, Fourney DR, *et al.* Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Clin Oncol* 2010; **13**: 324–8.
- 50 Quraishi NA, Arealis G, Salem KMI, Purushothamdas S, Edwards KL, Boszczyk BM. The surgical management of metastatic spinal tumors based on an Epidural Spinal Cord Compression (ESCC) scale. *Spine J* 2015; **15**: 1738–43.
- 51 Moussazadeh N, Laufer I, Yamada Y, Bilsky MH. Separation Surgery for Spinal Metastases: Effect of Spinal Radiosurgery on Surgical Treatment Goals: *Cancer Control* 2014; **21**: 168–74.
- 52 Klimo P, Kestle JR, Schmidt MH. Treatment of metastatic spinal epidural disease: a review of the literature. *Neurosurg Focus* 2003; **15**: 1–9.
- 53 WHO. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Genf: World Health Organization, 2018 <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>.
- 54 Kumar A, Weber MH, Gokaslan Z, *et al.* Metastatic Spinal Cord Compression and Steroid Treatment. *Clin Spine Surg* 2017; **30**: 156–63.
- 55 Mohme M, Riethdorf S, Dreimann M, *et al.* Circulating Tumour Cell Release after Cement Augmentation of Vertebral Metastases. *Sci Rep* 2017; **7**: article 7196.
- 56 Suvithayasiri S, Kim Y-J, Liu Y, *et al.* The Role and Clinical Outcomes of Endoscopic Spine Surgery of Treating Spinal Metastases; Outcomes of 29 Cases From 8 Countries. *Neurospine* 2023; **20**: 608–19.
- 57 Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; **34**. DOI:10.1201/9781315154053-7.
- 58 Tsagozis P, Bauer HCF. Spinal metastasis with neurologic deficits: Outcome of late surgery in patients primarily deemed not suitable for surgery. *Acta Orthop* 2018; **89**: 229–33.
- 59 Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948; **1**: 634–56.
- 60 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; **5**: 649–56.
- 61 Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases: Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980; **53**: 741–8.

- 62 Lee CH, Kwon JW, Lee J, *et al.* Direct decompressive surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic epidural spinal cord compression: A meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014; **39**: E587–92.
- 63 Rades D, Abraham JL. The role of radiotherapy for metastatic epidural spinal cord compression. *Nat Rev Clin Oncol* 2010 710 2010; **7**: 590–8.
- 64 Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, *et al.* Matched Pair Analysis Comparing Surgery Followed By Radiotherapy and Radiotherapy Alone for Metastatic Spinal Cord Compression. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3597–604.
- 65 Tomita T, Galicich JH, Sundaresan N. Radiation therapy for spinal epidural metastases with complete block. *Acta Radiol Oncol* 1983; **22**: 135–43.
- 66 Rades D, Huttenlocher S, Bajrovic A, *et al.* Surgery Followed by Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone for Metastatic Spinal Cord Compression From Unfavorable Tumors. *Int J Radiat Oncol* 2011; **81**: e861–8.
- 67 Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, *et al.* International standards for neurological classification of spinal cord injury (Revised 2011). *J Spinal Cord Med* 2011; **34**: 535–46.
- 68 Uei H, Tokuhashi Y, Maseda M. Analysis of the Relationship Between the Epidural Spinal Cord Compression (ESCC) Scale and Paralysis Caused by Metastatic Spine Tumors. *Spine (Phila Pa 1976)* 2018; **43**: E448–55.
- 69 Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, *et al.* The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* 1969; **7**: 179–92.
- 70 Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system (Memorandum No. 45). London: Her Majesty's Stationery Office, 1976.
- 71 Dyck PJ, Hughes RAC, O'Brien PC. Quantitating Overall Neuropathic Symptoms, Impairments, and Outcomes. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral Neuropathy*, 4th edn. Philadelphia: Elsevier Inc., 2005: 1031–51.
- 72 von Spreckelsen N, Ossmann J, Lenz M, *et al.* Role of Decompressive Surgery in Neurologically Intact Patients with Low to Intermediate Intraspinal Metastatic Tumor Burden. *Cancers* 2023, Vol 15, Page 385 2023; **15**: 385.
- 73 Nowacki A. Chi-square and Fisher's exact tests. *Cleve Clin J Med* 2017; **84**: e20–5.
- 74 Harris T, Hardin JW. Exact Wilcoxon signed-rank and Wilcoxon Mann-Whitney ranksum tests. *Stata J* 2013; **13**: 337–43.
- 75 Hart A. Mann-Whitney test is not just a test of medians: differences in spread can be important. *BMJ* 2001; **323**: 391–3.

- 76 Dyck PJ, Boes CJ, Mulder D, *et al.* History of standard scoring, notation, and summation of neuromuscular signs. A current survey and recommendation. *J Peripher Nerv Syst* 2005; **10**: 158–73.
- 77 Bollen L, Jacobs WCH, Van der Linden YM, Van der Hel O, Taal W, Dijkstra PDS. A systematic review of prognostic factors predicting survival in patients with spinal bone metastases. *Eur. Spine J.* 2018; **27**: 799–805.
- 78 Rades D, Fehlaue F, Schulte R, *et al.* Prognostic Factors for Local Control and Survival After Radiotherapy of Metastatic Spinal Cord Compression. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3388–93.
- 79 Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: Where do we go from here? *Cancer* 2015; **121**: 664–72.
- 80 Fourney DR, Frangou EM, Ryken TC, *et al.* Spinal instability neoplastic score: An analysis of reliability and validity from the spine Oncology Study Group. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 3072–7.
- 81 Dakson A, Leck E, Brandman DM, Christie SD. The clinical utility of the Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) system in spinal epidural metastases: a retrospective study. *Spinal Cord* 2020 2020; **58**: 892–9.
- 82 Versteeg AL, Verlaan JJ, Sahgal A, *et al.* The spinal instability neoplastic score: Impact on oncologic decision-making. *Spine (Phila Pa 1976)* 2016; **41**: S231–7.
- 83 Lenschow M, Lenz M, von Spreckelsen N, *et al.* Impact of Spinal Instrumentation on Neurological Outcome in Patients with Intermediate Spinal Instability Neoplastic Score (SINS). *Cancers* 2022, Vol 14, Page 2193 2022; **14**: 2193.
- 84 Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary Osteoporosis. *Endocr Rev* 2022; **43**: 240–313.
- 85 Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; **375**: 794–8.
- 86 Lee I, Omodon M, Rock J, Shultz L, Ryu S. Stereotactic radiosurgery for high-grade metastatic epidural cord compression. *J Radiosurgery SBRT* 2014; **3**: 51–8.
- 87 Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010; **89**: 219–29.
- 88 Zhou J, Wang R, Huo X, Xiong W, Kang L, Xue Y. Incidence of Surgical Site Infection after Spine Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2020; **45**: 208–16.
- 89 Zhang JN, Fan Y, Hao DJ. Risk factors for robot-assisted spinal pedicle screw malposition. *Sci Rep* 2019; **9**: 1–6.

- 90 Zhang Q, Fan MX, Han XG, *et al.* Risk Factors of Unsatisfactory Robot-Assisted Pedicle Screw Placement: A Case-Control Study. *Neurospine* 2021; **18**: 839–44.
- 91 Wu JC, Huang WC, Tsai HW, *et al.* Pedicle screw loosening in dynamic stabilization: incidence, risk, and outcome in 126 patients. *Neurosurg Focus* 2011; **31**: E9.
- 92 Wang T, Wang J, Hu X, *et al.* Diabetes-related Screw Loosening: The Distinction of Surgical Sites and the Relationship among Diabetes, Implant Stabilization and Clinical Outcomes. *Orthop Surg* 2023; **15**: 3136–45.
- 93 Carl HM, Karim Ahmed A, Abu-Bonsrah N, *et al.* Risk factors for wound-related reoperations in patients with metastatic spine tumor. *J Neurosurg Spine* 2018; **28**: 663–8.
- 94 Bernard V, Bishop AJ, Allen PK, *et al.* Heterogeneity in Treatment Response of Spine Metastases to Spine Stereotactic Radiosurgery Within “Radiosensitive” Subtypes. *Int J Radiat Oncol* 2017; **99**: 1207–15.
- 95 Redmond KJ, Sciubba D, Khan M, *et al.* A Phase 2 Study of Post-Operative Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Solid Tumor Spine Metastases. *Int J Radiat Oncol* 2020; **106**: 261–8.
- 96 Mizumoto M, Harada H, Asakura H, *et al.* Radiotherapy for Patients With Metastases to the Spinal Column: A Review of 603 Patients at Shizuoka Cancer Center Hospital. *Int J Radiat Oncol* 2011; **79**: 208–13.
- 97 Zeng KL, Sahgal A, Husain ZA, *et al.* Local control and patterns of failure for “Radioresistant” spinal metastases following stereotactic body radiotherapy compared to a “Radiosensitive” reference. *J Neuro-Oncology* 2021 1521 2021; **152**: 173–82.
- 98 Kim YJ, Kim JH, Kim K, *et al.* The Feasibility of Spinal Stereotactic Radiosurgery for Spinal Metastasis with Epidural Cord Compression. *Cancer Res Treat* 2019; **51**: 1324–35.
- 99 Rades D, Veninga T, Stalpers LJA, *et al.* Outcome After Radiotherapy Alone for Metastatic Spinal Cord Compression in Patients With Oligometastases. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 50–6.
- 100 Perna A, Smakaj A, Vitiello R, *et al.* Posterior Percutaneous Pedicle Screws Fixation Versus Open Surgical Instrumented Fusion for Thoraco-Lumbar Spinal Metastases Palliative Management: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Oncol* 2022; **12**: article 884928.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der Epidural Spinal Cord Compression Scale	S. 22
Abb. 2: Axiale, T2-gewichtete MRT-Aufnahme des BWK 2 mit ESCC-Grad 1b	S. 51
Abb. 3: Axiale, T2-gewichtete MRT-Aufnahme des BWK 5 mit ESCC-Grad 1c	S. 51
Abb. 4: Axiale, T2-gewichtete MRT-Aufnahme des BWK 10 mit ESCC-Grad 2	S. 52
Abb. 5: Häufigkeiten der einzelnen Primärtumorentitäten	S. 59
Abb. 6: Anzahlen nachweisbar befallener Wirbelkörper	S. 59
Abb. 7: Häufigkeiten der ESCC-Grade 1b, 1c und 2	S. 60
Abb. 8: Verteilung der axialen Tumorlokalisierungen	S. 61
Abb. 9: Häufigkeiten der ermittelten SINS-Werte	S. 61
Abb. 10: Verteilung der prätherapeutischen Karnofsky-Indizes	S. 62
Abb. 11: Arten der angewandten Primärtherapien	S. 63
Abb. 12: Häufigkeiten der Frankel-Grade unmittelbar nach der Therapie	S. 69
Abb. 13: Häufigkeiten der Frankel-Grade beim letzten Follow-up	S. 69
Abb. 14: Kraftgrade der proximalen Muskelgruppen nach der Therapie	S. 71
Abb. 15: Kraftgrade der distalen Muskelgruppen nach der Therapie	S. 71

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kategorische Einordnung der Primärtumorentitäten	S. 48
Tabelle 2: Einteilung der neurologischen Symptomatik	S. 49
Tabelle 3: Arten der (neo-)adjuvanten Therapien innerhalb der Primärtherapien	S. 64
Tabelle 4: Demografische und klinische Charakteristika der Therapiekohorten	S. 64-67
Tabelle 5: Primäre und sekundäre Endpunkte in den Therapiekohorten	S. 72-74
Tabelle 6: Endpunkte in Abhängigkeit fallspezifischer Einflussfaktoren	S. 76-79
Tabelle 7: Übersicht über die Karnofsky Performance Status Scale	S. 131
Tabelle 8: Klinische Beurteilung der Muskelkraft	S. 132
Tabelle 9: Kriterien zur Berechnung des SINS	S. 132 f.
Tabelle 10: Strahlensensibilität der verschiedenen Primärtumorentitäten	S. 133 f.

7.3. Ergänzungen zu den Kapiteln 3 und 4

7.3.1. Karnofsky Performance Status Scale (KPS)

Prozent	Erläuterung	Bereich
100	Keine Beschwerden, kein Anhalt für Erkrankung	Normale Aktivität und Arbeit weitgehend möglich, keine spezielle Pflege bzw. Unterstützung notwendig
90	Normale Aktivität möglich, geringe Anzeichen oder Symptome einer Erkrankung	
80	Normale Aktivität unter Anstrengung möglich, einige Anzeichen oder Symptome einer Erkrankung	
70	Selbstversorgung möglich, keine normale Aktivität oder aktive Arbeit möglich	Arbeit nicht möglich, häusliche Selbstversorgung weitgehend möglich, variable Unterstützung erforderlich
60	Gelegentlich Hilfe notwendig, Selbstversorgung für die meisten Bedürfnisse möglich	
50	Umfangreiche Unterstützung und häufige medizinische Versorgung notwendig	
40	Behindert, spezielle Pflege und Unterstützung notwendig	Keine Selbstversorgung möglich, Aufenthalt in Krankenhaus oder Pflegeeinrichtung erforderlich, möglicherweise schneller Krankheitsprogress
30	Schwerbehindert, Hospitalisierung indiziert, jedoch ohne drohenden Tod	
20	Schwer krank, Hospitalisierung und intensive medizinische Maßnahmen notwendig	
10	Im Sterben liegend, rapider unaufhaltsamer Krankheitsprogress	
0	Tod	

Tabelle 7: Übersicht über die Karnofsky Performance Status Scale (in Anlehnung an Karnofsky et al., 1948⁵⁹)

7.3.2. Kraftgrade nach dem Medical Research Council

Grad	Erläuterung
0	Lähmung, keinerlei Muskelbewegung bzw. -kontraktion
1	Sicht- oder tastbare Muskelkontraktion bzw. Zuckung
2	Bewegung nur unter Ausschaltung der Schwerkraft möglich
3	Bewegung gegen die Schwerkraft, aber nicht gegen Widerstand möglich
4	Kraftminderung, Bewegung gegen die Schwerkraft und Widerstand möglich
5	Normale Muskelkraft

Tabelle 8: Klinische Beurteilung der Muskelkraft (in Anlehnung an die Einteilung vom Medical Research Council ^{70,71,76})

7.3.3. Kriterien des Spine Instability Neoplastic Score (SINS)

Beschreibung	Punktwert
<i>Lokalisierung des Tumors innerhalb der Wirbelsäule</i>	
Okziput bis HWK 2, HWK 7 bis BWK 2, BWK 11 bis LWK 1, LWK 5 bis SWK 1	3
HWK 3 bis HWK 6, LWK 2 bis LWK 4	2
BWK 3 bis BWK 10	1
SWK 2 bis SWK 5	0
<i>Mechanischer bzw. belastungs-/bewegungsabhängiger Wirbelsäulenschmerz</i>	
Ja	3
Gelegentlicher, nicht-mechanischer Schmerz	1
Keine Schmerzen im Bereich der Läsion	0
<i>Qualität der Knochenläsion</i>	
Osteolytisch	2
Gemischt – osteolytisch und osteoblastisch	1
Osteoblastisch	0
<i>Radiologisches Alignment in der Sagittal- und Koronarebene</i>	
Subluxation oder Translation der betroffenen Wirbelkörper	4
Kyphotische oder skoliotische de-novo-Deformität	2

Normales Alignment	0
<i>Wirbelkörperfraktur</i>	
Über 50 % der Wirbelkörpermasse frakturiert	3
Unter 50 % frakturiert	2
Keine Fraktur, aber über 50 % des Wirbelkörpers lädiert	1
Keines der oben genannten Kriterien zutreffend	0
<i>Beteiligung der Pedikel, Facettengelenke oder Kostovertebralgelenke</i>	
Bilateral	3
Unilateral	1
Weder bilateral noch unilateral	0
<i>Maximale Punktsomme</i>	<i>18</i>

Tabelle 9: Kriterien zur Berechnung des SINS (in Anlehnung an Fisher et al., 2010 ⁴⁾)

7.3.4. Strahlensensibilität der Primärtumoren

	N	MA	L	SCLC	NSCLC	TH	MM	P	SA	GIT	K	U	ME
Zeng et al. (2021) ⁹⁷	R	S	S	S	-	R	S	S	R	R	S	-	R
Redmond et al. (2020) ⁹⁵	R	-	-	-	-	R	-	-	R	-	-	-	R
Maranzano & Latini (1995) ⁴⁶	-	S	S	S	R	-	S	S	-	-	S	R	-
Klimo et al. (2003) ⁵²	R	S	S	S	R	-	S	-	R	R	S	-	-
Klimo et al. (2005) ³³	R	-	S	S	R	-	S	-	R	R	S	-	-
Kim et al. (2012) ²⁷	R	S	S	R	R	-	S	R	-	-	-	-	-
Bernard et al. (2017) ⁹⁴	R	S	S	-	S	S	S	S	R	S	-	R	R
Gerszten et al. (2009) ⁵⁷ (Review)	5R	4S	7S	S	7R	-	7S	4S	5R	5R	7S	-	7R

Moussazadeh et al. (2014) ⁵¹	R	S	S	S	R	R	S	S	R	R	S	R	R
Laufer et al. (2013) ⁴⁸	R	S	S	S	R	R	S	S	R	R	S	-	R
Rades et al. (2006) ⁷⁸	-	S	S	-	-	-	S	S	-	-	-	-	-
Rades et al. (2007) ⁹⁹	-	S	S	-	-	-	S	-	-	-	-	-	-
Rades et al. (2011) ⁶⁶	R	-	-	-	R	-	-	-	-	R	-	-	-
Prasad & Schiff (2005) ¹	R	S	S	S	-	-	S	S	-	-	-	-	R
Cole & Patchell (2008) ³⁴	-	-	S	S	-	-	S	-	-	-	S	-	-
Spratt et al. (2017) ⁴⁷	R	-	S	S	R	-	S	-	R	R	S	-	R
Summe R	16	0	0	1	15	4	0	1	13	12	0	3	14
Summe S	0	14	20	10	1	1	20	11	0	1	15	0	0

Tabelle 10: Strahlensensibilität der verschiedenen Primärtumorentitäten

Abkürzungen: N = Niere, **MA = Mamma**, **L = Lymphom**, **SCLC = kleinzelliges Bronchialkarzinom**, NCSLC = nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, TH = Thyreoidea (Schilddrüse), **MM = Multiples Myelom**, **P = Prostata**, SA = Sarkom, GIT = Gastrointestinaltrakt, **K = Keimzelltumoren**, U = Urothel, ME = Malignes Melanom, R = resistent, S = sensibel

- keine Angabe zur Strahlensensibilität

Fettgedruckt = in der Summe strahlensensibel

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

1. Moritz Lenschow, Maximilian Lenz, Niklas von Spreckelsen, Julian Ossmann, Johanna Meyer, Julia Keßling, Lukas Nadjiri, Sergej Telentschak, Kourosh Zarghooni, Peter Knöll, Moritz Perrech, Eren Celik, Max Scheyerer, Volker Neuschmelting. Impact of Spinal Instrumentation on Neurological Outcome in Patients with Intermediate Spinal Instability Neoplastic Score (SINS). *Cancers* 2022; **14**: 2193.
PMID: 35565322, DOI: 10.3390/cancers14092193
2. Niklas von Spreckelsen, Julian Ossmann, Maximilian Lenz, Lukas Nadjiri, Moritz Lenschow, Sergej Telentschak, Johanna Meyer, Julia Keßling, Peter Knöll, Peer Eysel, Roland Goldbrunner, Moritz Perrech, Max Scheyerer, Eren Celik, Kourosh Zarghooni, Volker Neuschmelting. Role of Decompressive Surgery in Neurologically Intact Patients with Low to Intermediate Intraspinial Metastatic Tumor Burden. *Cancers* 2023; **15**: 385.
PMID: 36672334, DOI: 10.3390/cancers15020385