

Technische Universität München

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik

(Direktor: Prof. Dr. Bernhard Meyer)

Präoperative Scoring Systeme und prognostische Faktoren bei  
spinaler Metastasierung

Externe Validierung des Oswestry Spinal Risk Index und  
Vergleich mit vorbestehenden Scores

Theresa Coßmann

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Florian Ringel  
2. Prof. Dr. Claus Zimmer

Die Dissertation wurde am 12.04.2017 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.02.2018 angenommen.



*meiner Familie*



# INHALTSVERZEICHNIS

## Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung.....	7
1.1 Allgemeine Einführung .....	7
1.2 Epidemiologie.....	8
1.3 Symptomatik und Diagnostik .....	10
1.4 Therapie .....	13
1.4.1 Historische Entwicklung .....	14
1.4.2 Aktuelle therapeutische Verfahren .....	15
1.5.1 Tokuhashi Score .....	20
1.5.2 Tomita Score.....	23
1.5.3 Modifizierter Bauer Score.....	24
1.5.4 Oswestry Spinal Risk Index .....	25
1.6 Behandlungserfolg, Lebensqualität und Überleben.....	27
2. Zielsetzung .....	29
3. Material und Methoden .....	30
3.1 Patientenkollektiv – Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien.....	30
3.2 Datenerhebung.....	30
3.3 Statistische Methoden .....	33
4. Ergebnisteil.....	35
4.1 Studienpopulation.....	35
4.1.1 Patientenzahl, Geschlecht, Alter .....	35
4.1.2 Präoperativer Karnofsky-Index und Frankel-Score .....	36
4.1.3 Primärtumoren .....	37
4.1.4 Metastasierungsmuster .....	38
4.1.6 Adjuvante Therapien .....	41
4.2 Überlebenszeiten .....	42

4.2.1 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Operation .....	42
4.2.2 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom präoperativen Allgemeinzustand .	43
4.2.3 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom neurologischen Status.....	44
4.2.4 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Primärtumor .....	45
4.2.5 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Ausmaß der Metastasierung .....	46
4.2.6 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Operativen Eingriff .....	47
4.3 Validierung der Prognostischen Scores .....	48
4.3.1 Revidierter Tokuhashi Score .....	48
4.3.2 Tomita Score.....	51
4.3.3 Modifizierter Bauer Score.....	52
4.3.4 Oswestry Spinal Risk Index .....	54
4.4 Vergleich der prognostischen Scores.....	56
5. Diskussion .....	58
5.1 Einführung.....	58
5.2 Geschlecht und Alter .....	59
5.2.1 Zusammensetzung der Studienpopulation .....	59
5.2.2 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Geschlecht und vom Alter zum Zeitpunkt der Operation .....	60
5.3 Karnofsky-Index und Frankel-Score .....	61
5.3.1 Präoperativer Allgemeinzustand und neurologischer Status innerhalb des Studienkollektivs .....	61
5.3.2 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom präoperativen Allgemeinzustand .	62
5.3.3 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom neurologischen Status.....	63
5.4 Primärtumor.....	64
5.4.1 Primärtumoren innerhalb des Studienkollektivs .....	64
5.4.2 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Primärtumor .....	65
5.5 Metastasierung.....	66

5.5.1 Metastasierungsmuster innerhalb des Studienkollektivs.....	66
5.5.2 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Ausmaß der Metastasierung .....	68
5.6 Therapie .....	69
5.6.1 Angewendete Operative Verfahren und adjuvante Therapie .....	69
5.6.2 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom operativen Eingriff .....	71
5.7 Prognostische Scores .....	72
5.7.1 Revidierter Tokuhashi Score .....	72
5.7.2 Tomita Score.....	73
5.7.3 Modifizierter Bauer Score.....	75
5.7.4 Oswestry Spinal Risk Index .....	76
5.8 Vergleich der prognostischen Scores.....	78
6. Zusammenfassung .....	80
7. Literaturverzeichnis.....	83
8. Tabellenverzeichnis .....	92
9. Abbildungsverzeichnis .....	94
10. Danksagung .....	95





## *Abkürzungsverzeichnis*

<b>BWS</b>	Brustwirbelsäule
<b>C-Index</b>	Concordance Index
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CUP</b>	Cancer of Unknown Origin
<b>FDG</b>	Fluordesoxyglucose
<b>GC</b>	General Condition
<b>HWS</b>	Halswirbelsäule
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KPS</b>	Karnofsky Performance Status
<b>LWS</b>	Lendenwirbelsäule
<b>MESCC</b>	Malignant Epidural Spinal Cord Compression
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>OSRI</b>	Oswestry Spinal Risk Index
<b>PET</b>	Positronen Emissions Tomographie
<b>PMMA</b>	Polymethylmethacrylat
<b>PTP</b>	Primäre Tumorpathologie
<b>SPECT</b>	Single-photon Emission Computed Tomography
<b>SRS</b>	Stereotaktische Radiosurgery
<b>WKE</b>	Wirbelkörperersatz
<b>XRT</b>	Konventionelle Strahlentherapie

Um das Verständnis zu erleichtern, wird in der gesamten Arbeit für alle Personen die männliche Form verwendet, wenngleich stets beide Geschlechter gemeint sind.



# 1. EINLEITUNG

## 1.1 ALLGEMEINE EINFÜHRUNG

Zum Zeitpunkt ihres Todes haben schätzungsweise 70 % aller Krebspatienten Hinweise für eine stattgefundene Metastasierung. Die Wirbelsäule stellt dabei den am häufigsten von Metastasierung betroffenen Abschnitt des Skelettsystems dar (Ratanatharathorn and Powers, 1991, Aaron, 1994). Gefürchtete Komplikationen vertebraler Metastasen sind eine spinale Instabilität, die zu Frakturen führen kann, und/oder eine Kompression des Rückenmarkes. Das Spektrum der Symptomatik reicht dabei von lokalen oder radikulären Schmerzen über motorische und sensorische Ausfälle bis hin zu Störungen der Blasen-Mastdarm-Funktion (Helweg-Larsen and Sorensen, 1994).

Eine Metastasierung in die Wirbelsäule spricht für eine fortgeschrittene Erkrankung bei der eine kurative Therapie nur sehr selten das Ziel ist. Die Behandlung folgt daher in der Regel einem palliativen Ansatz, der im Besonderen auf den Erhalt oder die Verbesserung von neurologischen Funktionen, etwaigen Schmerzen und der Lebensqualität abzielt (Berger, 2008). Fortschritte in der Krebstherapie führen zu einer zunehmend besseren Lebenserwartung von Tumorpatienten, so dass das Vorkommen symptomatischer Wirbelsäulenmetastasen in Zukunft weiter ansteigen wird (Quraishi et al., 2010). Umso wichtiger erscheint es demnach, eine Entscheidungshilfe für die bisher nicht einheitliche und kontrovers diskutierte Therapie von Wirbelsäulenmetastasen zu finden. Folgende Fragen stellen sich hierbei vor allem: Bei welchen Patienten sollte überhaupt eine chirurgische Intervention zur Therapie von Wirbelsäulenmetastasen stattfinden? Welches Ausmaß sollte ein Eingriff in diesem Fall haben?

Neben dem Allgemeinzustand des Patienten und der Art und dem Schweregrad seiner Symptome gilt dabei vor allem das erwartete Überleben als wichtigster Entscheidungsfaktor für das Ausmaß der Therapie. Die meisten Autoren halten eine Lebenserwartung von mehr als drei oder sechs Monaten als Voraussetzung für eine chirurgische Intervention für sinnvoll (Witham et al., 2006, Tokuhashi et al., 2005). Damit möchte man verhindern, dass betroffene Patienten mit nur geringer verbleibender Zeit diese wegen eines potentiell komplikationsreichen Eingriffs im

Krankenhaus verbringen und von dessen therapeutischen Nutzen sie eventuell gar nicht mehr profitieren können.

Eine Vielzahl von Autoren hat versucht, präoperative prognostische Scores zu entwickeln, mit denen eine möglichst exakte Vorhersage der Lebenserwartung getroffen werden kann (Tokuhashi et al., 1990, Tokuhashi et al., 2005, Bauer et al., 2002, Leithner et al., 2008, Tomita et al., 2001). Anhand einer errechneten Punktzahl werden die Patienten dabei in prognostische Gruppen eingeteilt, für welche dann wiederum ein bestimmtes Ausmaß an chirurgischer Intervention vorgesehen ist. Problematisch bei der Anwendung dieser Scores ist deren Zuverlässigkeit in der Vorhersage, da mit der stetigen Weiterentwicklung in der Tumorthherapie ursprüngliche vorhergesagte Lebenserwartungen übertroffen werden. Des Weiteren können bis zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung oftmals nicht alle zur Berechnung des jeweiligen Scores benötigten Faktoren bestimmt werden. Gerade bei notfallmäßigen Eingriffen und rapider neurologischer Verschlechterung kommt es oft vor, dass die Komplettierung des Stagings, beispielsweise mit verschiedenen bildgebenden Verfahren, nicht abgewartet werden kann.

Basierend auf den prognostisch stärksten Faktoren bestehender Scores wurde nun ein neuer Score, der Oswestry Spinal Risk Index (OSRI), entworfen, für dessen Erhebung nur 2 Faktoren berücksichtigt werden: der Allgemeinzustand des Patienten repräsentiert durch den Karnofsky Index und der Primärtumor. Dieser neue Score soll nicht nur kosten- und zeitintensive Untersuchungen überflüssig machen, sondern auch die bisherigen Scores in ihrer prädiktiven Validität übertreffen (Balain et al., 2013).

## 1.2 EPIDEMIOLOGIE

Metastasen finden sich – nach Lunge und Leber – vor allem im Skelett, wobei die Wirbelsäule die am häufigsten von Metastasierung betroffene knöcherne Lokalisation darstellt (Aaron, 1994, Ratanatharathorn and Powers, 1991). Das Risiko, im Verlauf einer Tumorerkrankung spinale Metastasen zu entwickeln, ist abhängig von der Fähigkeit des Primärtumors in die Wirbelsäule zu metastasieren. Besonders häufig finden sich dabei Brust-, Prostata-, Nieren- und Lungenkrebs als Ursache (Prasad

and Schiff, 2005, Feiz-Erfan et al., 2008). In Autopsiestudien konnte gezeigt werden, dass sich bei an terminalen Tumorerkrankungen verstorbenen Patienten in ca. 36 % Wirbelsäulenmetastasen finden lassen. Die Betrachtung der einzelnen Tumorentitäten ergab hierbei, dass mit bis zu 90% überproportional häufig Patienten mit Prostatakarzinom betroffen waren, gefolgt von bis zu 74% bei Patienten mit Mammakarzinomen, bis zu 54% bei malignen Melanomen und bis zu 45% bei Lungenkarzinomen (Wong et al., 1990, Abrams et al., 1950). Bei ca. 5-20 % der Tumorpatienten kommt es durch eine Metastasierung in die Wirbelsäule zu einer Rückenmarkskompression (MESCC = malignant epidural spinal cord compression) mit neurologischen Ausfällen (Bach et al., 1990, Schaberg and Gainor, 1985). MESCC ist dabei definiert als Kompression des Duralsacks und seiner Inhalte (Rückenmark und/oder Cauda equina) durch einen Tumor im Epiduralraum, wobei das radiologische Mindestkriterium eine Impression des Duralsacks passend zur Höhe der klinischer Merkmale ist (Loblaw and Laperriere, 1998).

Spinale Metastasen können in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation in extradurale und intradurale Läsionen eingeteilt werden (Jacobs and Perrin, 2001, Schick et al., 2001). Dabei finden sich die Metastasen zu fünfundneunzig Prozent im extraduralen Kompartiment und betreffen hier meist den Wirbelkörper, mit oder ohne die posterioren Elemente, gefolgt von der paravertebralen Region und dem Epiduralraum (Schick et al., 2001). In Autopsiestudien konnte gezeigt werden, dass die Verteilung extraduraler Metastasen abhängig von der Wirbelkörpergröße ist und sich folglich insbesondere im Bereich der Lendenwirbelsäule Metastasen finden lassen (Nottebaert et al., 1987). Symptomatische Metastasen finden sich im Gegensatz dazu mit 68-71 % am häufigsten thorakal, gefolgt von 16-21 % lumbosakral und 5-15 % cervical (Bach et al., 1990; Gilbert et al., 1978). Dies ist vermutlich auf das Verhältnis zwischen relativ geringer Größe des thorakalen Spinalkanals im Vergleich zum thorakalen Rückenmark zurückzuführen (Helweg-Larsen and Sorensen, 1994). Ein spezifisches Verteilungsmuster in Abhängigkeit vom Primärtumor, wie beispielsweise eine Metastasierung von Lungentumoren bevorzugt in die Brustwirbelsäule, konnte sich in anderen Studien nicht bestätigen lassen (Gilbert et al., 1978, Schiff et al., 1998). Multiple spinale extradurale Metastasen in nicht angrenzenden Wirbelkörpern lassen sich in etwa 30 % der Fälle beobachten, wobei im Regelfall mindestens eine der Metastasen asymptomatisch ist,

so dass bei Verdacht auf spinale Metastasen grundsätzlich die gesamte Wirbelsäule untersucht werden sollte (van der Sande et al., 1990).

Bei ca. 20 % der Patienten präsentiert sich eine bis dato unbekannte maligne Grunderkrankung initial mit epiduraler Rückenmarkskompression durch Metastasen. Während es für Brust- und Prostatakarzinome eher ungewöhnlich ist, auf diese Art erstmals symptomatisch zu werden, ist eine derartige Primärmanifestation besonders häufig bei Lungentumoren, Tumorerkrankungen mit unbekanntem Primarius (CUP = cancer of unknown primary), non-Hodgkin-Lymphomen und Multiplen Myelomen zu finden (Schiff et al., 1997).

Prinzipiell können Wirbelsäulenmetastasen in jeder Altersgruppe auftreten, wobei sich die höchste Prävalenz parallel zum allgemeinen Krebsrisiko in der Altersgruppe der 40- bis 65-Jährigen findet (Bach et al., 1990, Constans et al., 1983). In der Zukunft muss generell mit einem Anstieg der Inzidenz von Wirbelsäulenmetastasen gerechnet werden. Zurückzuführen ist dies sowohl auf die verbesserte Diagnostik mit vermehrter Detektion als auch die verbesserten Therapieoptionen, welche zu einem längeren Überleben von Krebspatienten führen und daraus resultierend zu einem größeren Risiko, das Auftreten spinaler Metastasen zu erleben (Gerszten and Welch, 2000, Bailar and Gornik, 1997).

### 1.3 SYMPTOMATIK UND DIAGNOSTIK

Symptome können durch die Kompression angrenzender neuraler und vaskulärer Strukturen sowie durch eine Instabilität hervorgerufen werden. Dabei sind Art und Ausmaß der Symptomatik einerseits von der topographischen Beziehung der Läsion zu Rückenmark und Spinalwurzeln abhängig, andererseits von der Lage in kраниokaudaler Ausrichtung, welche das Level der neurologischen Beeinträchtigung bestimmt (Lumenta et al., 2010). Schmerz ist mit etwa 83-95 % das am häufigsten zum Zeitpunkt der Diagnose vorliegende Symptom (Helweg-Larsen and Sorensen, 1994, Bach et al., 1990, Levack et al., 2002). Nach der Art des Schmerzes kann weiter unterteilt werden in lokalen und radikulären Schmerz mit unterschiedlichen zugrunde liegenden Ursachen. Auch eine Kombination dieser beiden Schmerztypen lässt sich häufig finden. Man geht davon aus, dass dem lokalen Schmerz eine

Tumorwachstum bedingte Periostdehnung und lokal inflammatorische Prozesse zugrunde liegen, die zu einer Stimulation der Schmerzfasern des Periosts führen (Sciubba and Gokaslan, 2006). Dieser Schmerz lässt sich durch Palpation und Perkussion typischerweise provozieren oder verstärken, und wird von den Patienten oft als „bohrend“ beschrieben. Liegt dem Schmerz eine Instabilität oder pathologischen Frakturen zugrunde, ist eher mit einer Aggravation bei Bewegung und Aktivität zu rechnen (Sciubba and Gokaslan, 2006). Wenn eine Tumormetastase eine spinale Nervenwurzel komprimiert oder irritiert, kommt es zu radikulärem Schmerz, welcher sich im Bereich des zugehörigen Dermatoms bandförmig als „scharf“ oder „einschießend“, bemerkbar macht (Sciubba and Gokaslan, 2006). Im Allgemeinen ist der Schmerz bei maligner Rückenmarkskompression besonders verstärkt in Rückenlage und bei erhöhtem intraabdominellen Druck, beispielsweise durch Husten oder Niesen (Gabriel and Schiff, 2004).

Die epidurale Tumorausbreitung führt bei ca. 5-20% der Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen durch eine Kompression des Rückenmarks (MESCC) zu einer Myelopathie unterschiedlichen Ausmaßes (Bach et al., 1990, Schaberg and Gainor, 1985). Die dabei resultierenden neurologischen Funktionsstörungen stellen nach Schmerzen die zweithäufigste Erscheinungsform von Wirbelsäulenmetastasen dar (Laufer et al., 2012). Eine motorische Dysfunktion, mit einer Häufigkeit von 60-85 % bei Diagnosestellung einer MESCC, präsentiert sich häufig mit zunehmender Schwäche, gefolgt vom Verlust der Gehfähigkeit und schließlich Plegie (Helweg-Larsen and Sorensen, 1994, Prasad and Schiff, 2005). Sind die corticospinalen Bahnen mit betroffen, finden sich zusätzlich gesteigerte Sehnenreflexe, positive Pyramidenbahnzeichen, z. B. ein positiver Babinski-Reflex, und ein erhöhter Muskeltonus unterhalb der Läsionshöhe (Gabriel and Schiff, 2004). Sensorische Defizite finden sich mit einem Vorliegen in ca. 58-78 % der Fälle bei Diagnosestellung einer MESCC geringfügig seltener als motorische Beeinträchtigungen (Gilbert et al., 1978, Levack et al., 2002). Ein herabgesetztes Vibrationsempfinden und eine gestörte Propriozeption, ebenso wie ein Verlust der Temperatur- und Schmerzwahrnehmung, können als Anzeichen für eine sensorische Beeinträchtigung gewertet werden. Entweder als Folge des Sensibilitätsverlustes oder isoliert bei Beeinträchtigung spinocerebellärer Bahnen ist auch eine neu aufgetretene Ataxie als klinischer Hinweis anzusehen. Als spätes Zeichen von MESCC gelten autonome Funktionsstörungen, wie Blasen- und Mastdarmstörungen

mit Harn- und Stuhlinkontinenz, welche mit dem Auftreten von motorischen Dysfunktionen korrelieren (Schiff, 2003). Auch bei initial milder Symptomatik ist ohne Behandlung mit einem Progress der Symptomatik bis hin zu einem kompletten Querschnitt unterhalb der betroffenen Höhe zu rechnen, weshalb einer frühzeitigen Diagnostik und Therapie große Bedeutung zukommt (Bach et al., 1990).

Liegen anamnestische oder klinische Hinweise für eine spinale Metastasierung vor, müssen diese nach einer ausführlichen körperlichen Untersuchung durch bildgebende Verfahren objektiviert und gegebenenfalls histologisch gesichert werden (Witham et al., 2006). Insbesondere bei Patienten mit bekannter maligner Grunderkrankung sind neu aufgetretene Rückenschmerzen bis zum Beweis des Gegenteils als suspekt einzustufen (Sciubba and Gokaslan, 2006). Während früher vor allem einfache Röntgenbilder als schnell verfügbares, kostengünstiges Screening genutzt wurden, gilt heute die Magnetresonanztomographie (MRT) als Mittel der Wahl (Beltran et al., 1987, Guillevin et al., 2007). Neben der Darstellung von Knochentumoren, ermöglicht die MRT eine genaue Beurteilung des Grades der Rückenmarkskompression, der epiduralen Tumorausbreitung sowie der angrenzenden Weichteilstrukturen (Baur et al., 2002, Jung et al., 2003). Mit einer Sensitivität von 93 % und einer Spezifität von 97 % ist das MRT als nicht-invasives, hochauflösendes Verfahren anderen bildgebenden Modalitäten in der Detektion spinaler Metastasen überlegen (Li and Poon, 1988). Die MRT-Bildgebung sollte die gesamte Wirbelsäule erfassen und eine Darstellung der drei Standardachsen (axial, sagittal, koronar) in T1- und T2-Wichtung sowie eine Kontrastmittel-Untersuchung beinhalten (Khanna et al., 2005).

Die Computertomographie (CT) ist der MRT in der Auflösung von Weichteilen zwar unterlegen, kann jedoch durch die sehr detaillierte Darstellung der knöchernen Architektur eine sinnvolle Ergänzung zur MRT sein. Die CT erlaubt eine Einteilung in lytische, blastische und gemischte Metastasen und lässt so eine Einschätzung der Stabilität zu. Besonders zur Planung eines operativen Eingriffes ist die CT hilfreich, um Art und Umfang der spinalen Instrumentation, unter Berücksichtigung des verbleibenden gesunden Knochens, festzulegen (Guillevin et al., 2007, Sciubba et al., 2010).

Die 3-Phasen-Skelettszintigraphie ist ein weiteres sensitives Verfahren, um bereits kleine knöcherne Metastasen ab 2 mm Größe frühzeitig zu detektieren und wird



insbesondere benutzt, um das Ausmaß der Metastasierung im Skelettsystem zu ermitteln (McNeil, 1978). Einschränkungen findet die Skelettszintigraphie in der schlechten Bildauflösung. Außerdem kann die Ursache für die gesteigerte metabolische Aktivität nicht differenziert werden, so dass Metastasen nicht sicher von inflammatorischen oder infektiösen Prozessen unterschieden werden können (Moore, 2004). Tumore ohne gesteigerten Stoffwechsel, wie beispielsweise Multiple Myelome, lassen sich mit dieser Methode nur limitiert darstellen (Sciubba et al., 2010, Moore, 2004, McNeil, 1978). Als weitere nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden mit höherer Sensitivität und Spezifität sind die Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluordesoxyglucose (FDG-PET) und die Einzelphotonen-Emissionstomographie (SPECT = single-photon emission computed tomography) zu nennen, welche eine Differenzierung zwischen Degeneration und Neoplasie erlauben (Harel and Angelov, 2010). Allerdings sind diese Verfahren kostenintensiv und nur begrenzt verfügbar (Sciubba et al., 2010).

#### 1.4 THERAPIE

Meist handelt es sich bei Tumorerkrankungen mit hämatogener Ausbreitung in die Wirbelsäule um Erkrankungen im Endstadium, so dass die Therapie häufig palliativ ist, d.h. ein kurativer Behandlungsansatz nicht möglich ist. Die Behandlung asymptomatischer Metastasen hat daher bisher eher eine untergeordnete Bedeutung. Die Therapieziele sollten generell klar definiert sein und bei möglichst geringer Morbidität und Mortalität folgende Faktoren beinhalten: Symptomkontrolle durch Schmerzreduktion, Verbesserung oder Erhalt der neurologischen Funktion sowie spinale Stabilisierung. Das Augenmerk sollte dabei insbesondere auf der Lebensqualität des Patienten liegen. Allerdings spielen auch onkologische Ziele wie die Tumorkontrolle eine Rolle, in seltenen Fällen kann trotz spinaler Metastasierung ein kuratives Behandlungsziel gesetzt werden. Das Therapiekonzept sollte in jedem Fall interdisziplinär für jeden Patienten individuell erstellt werden und beinhaltet in der Regel ein multimodales Vorgehen (Sciubba et al., 2010).

#### 1.4.1 HISTORISCHE ENTWICKLUNG

Lange Zeit war der Einsatz chirurgischer Verfahren in der Therapie von MESCC begrenzt auf eine Dekompression durch Laminektomie. Da die Tumormasse in der Regel jedoch vom Wirbelkörper ausgehend von ventral das Rückenmark komprimiert, blieb der Erfolg durch einen posterioren Zugang oftmals aus. Eventuell wurde sogar eine zusätzliche Instabilität erzeugt und der Schmerz und die neurologische Funktion weiter verschlechtert (Fourney et al., 2001a, Siegal and Siegal, 1985). In Studien, welche die Effektivität von Strahlentherapie und dekomprimierender Laminektomie verglichen, konnte kein Unterschied im Outcome festgestellt werden (Young et al., 1980). Folglich wurde erst bei Versagen der nicht-invasiven Strahlentherapie auf chirurgische Eingriffe ausgewichen. Mit dem technischen Fortschritt wurden effektivere und aggressivere Verfahren entwickelt, die eine komplette Dekompression rings um das Rückenmark mit anschließender Stabilisierung ermöglichten. Einen entscheidenden Fortschritt in Bezug auf das Therapieregime brachte eine 2005 veröffentlichte Studie (Patchell et al., 2005): Erstmals konnte in einer prospektiven randomisierten klinischen Studie ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gehfähigkeit von Patienten mit MESCC nach Dekompression mit Stabilisation und postoperativer Strahlentherapie (84 %) und nach alleiniger Strahlentherapie (57 %) gezeigt werden. Von den Patienten, die vor Operation nicht gehfähig waren, erlangten durch eine Operation 62 % (10/16) diese Fähigkeit wieder. Im Vergleich dazu waren es nur 19 % (3/16) in der nur strahlentherapeutisch behandelten Gruppe. Weitere Vorteile zeigten sich auch in puncto Opioid- und Steroidbedarf, Kraftgrad, Kontinenz sowie in einer verminderten 30-Tage Mortalität mit 6 % im Vergleich zu 14 %. Die Studie wurde aufgrund der klaren Überlegenheit des chirurgischen Behandlungszweiges vorzeitig beendet. Bei der Studienbewertung sollte berücksichtigt werden, dass Patienten mit radiosensitiven Tumoren, multiplen Arealen mit MESCC sowie Patienten bei denen für mehr als 48h eine Paraplegie bestand, von der Studie ausgeschlossen waren, so dass die Ergebnisse nicht als generelle Rechtfertigung für eine chirurgische Intervention gesehen werden dürfen. Die Studie von Patchell et al. scheint dennoch den Weg zu ebnen für die dekomprimierende Wirbelsäulen Chirurgie bei einem ausgewählten Patientenkollektiv mit MESCC in einem einzelnen Areal und einer Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten (van den Bent, 2005) .

#### 1.4.2 AKTUELLE THERAPEUTISCHE VERFAHREN

In der überwiegend palliativen Therapie symptomatischer Wirbelsäulenmetastasen stehen neben adjuvanten medikamentösen Therapien vor allem chirurgische und strahlentherapeutische Verfahren zur Verfügung.

##### *Chirurgische Verfahren*

Als Indikationen für den Einsatz chirurgischer Methoden gelten eine spinale Instabilität und/oder Deformität, eine neurologische Verschlechterung unter oder nach Strahlentherapie, onkologische Zielsetzungen im Sinne einer Tumorkontrolle sowie ein nicht anderweitig beherrschbarer Schmerz (Prasad and Schiff, 2005, Siegal and Siegal, 1989, Laufer et al., 2012). Die chirurgische Vorgehensweise wird dabei von mehreren Faktoren bestimmt: Lokalisation des Tumors, Ort der Rückenmarkskompression, Tumorhistologie sowie Art der geplanten Rekonstruktion oder Stabilisierung nach Resektion (Quraishi et al., 2010). Bei stark vaskularisierten Tumormetastasen, wie beispielsweise bei Nierenzell-, Schilddrüsen- und Chorionkarzinomen, sollte eine präoperative Embolisation in Betracht gezogen werden, um einem massiven intraoperativen Blutverlust vorzubeugen (Sundaresan et al., 1990, Berkefeld et al., 1999, Guzman et al., 2005).

Anteriore Zugänge ermöglichen in der Regel den besten Zugriff auf symptomatische Metastasen, da diese meist vom Wirbelkörper ausgehen und sich von dort nach dorsal ausbreiten (Quraishi et al., 2010). Bei zervikalen Metastasen steht die ventrale Dekompression mit Korporektomie und Wirbelkörperersatz und ventraler winkelstabiler Plattenosteosynthese im Vordergrund (Delank et al., 2014). Bei Patienten mit guter Prognose wird aufgrund der besseren Resektionsmöglichkeit bisweilen auch bei thorakolumbalen Metastasen anterioren Zugängen trotz höherer operationsbezogener Risiken der Vorzug gegeben (Sciubba et al., 2010). In Abhängigkeit vom betroffenen Segment werden dabei unterschiedliche Zugangswege gewählt: Im Bereich der oberen BWS (T1-T4) stellt der anteriore Zugang aufgrund der großen Blutgefäße eine besondere Herausforderung dar und erfordert eventuell eine Kombination aus anterolateralem zervikalem Zugang und Sternotomie mit oder ohne Thorakotomie (Fourney and Gokaslan, 2004, Fourney and Gokaslan, 2003). Die Höhen T5-T10 können über eine rechtsseitige Thorakotomie erreicht werden, um das Herz und die großen Gefäße zu umgehen.

Linksseitige Zugänge können bei großen linksseitigen extravertebralen Tumormassen alternativ gewählt werden (Fourney and Gokaslan, 2003). Metastasen im Bereich von T11-L1 machen häufig eine Kombination aus Thorakotomie und retroperitonealem Zugang notwendig, während die Höhen L2-L4 über eine Flankeninzision erreicht werden können.

Vor allem im Bereich der thorakalen und lumbalen Wirbelsäule stellt die dorsale Dekompression mit anschließender Stabilisation das operative Standardverfahren dar (Bartels et al., 2008). Entweder über einen traditionellen Mittellinienzugang oder einen posterolateralen Zugang kann dabei von den dorsalen Elementen so viel entfernt werden, wie vom Tumor selbst befallen ist oder wie es zur weiteren Tumorfreilegung notwendig ist (Wang et al., 2004). Diese Verfahren sind insbesondere bei Tumoren, die isoliert die hinteren Wirbelkörperabschnitte betreffen, vorzuziehen. Sollte über den Pedikel der Wirbelkörper nicht ausreichend zu erreichen sein, kann durch die Resektion des Rippenkopfes, der angrenzenden Rippenanteile und des Processus transversus weiterer Raum gewonnen werden (Akram and Allibone, 2010). Bei vorsichtiger Vorgehensweise ist durch einen posterolateralen Zugang zum Teil eine erfolgreiche Dekompression entlang der kompletten Zirkumferenz des Thekalsacks möglich (Bilsky et al., 2000). Eine Kombination aus anteriorem und posteriorem Zugang zur thorakolumbalen Wirbelsäule kann ein- oder zweizeitig durchgeführt werden und ermöglicht die direkte Visualisierung aller relevanten neurovaskulären und viszeralen Strukturen, eine vollständige Resektion und Dekompression im Bereich aller drei spinalen Säulen und eine komplette dorsale und ventrale Rekonstruktion und Stabilisierung (Fourney et al., 2001b).

Anteriore und posteriore Zugänge führen zu einer Destabilisierung der Wirbelsäule, so dass der anschließenden Stabilisierung und Rekonstruktion eine zentrale Bedeutung zukommt. Da der vordere Anteil der Wirbelsäule Träger der physiologischen Hauptkraft ist, spielt dessen Rekonstruktion aus mechanischer Sicht eine besondere Rolle (Disch et al., 2012). Dabei wird der Wirbelkörper durch autologen oder allogenen Knochen, Knochenzement (PMMA = Polymethylmethacrylat) oder expandierbare Cages ersetzt und teilweise durch ventrale und anterolaterale Plattensysteme weiter verstärkt (Gokaslan et al., 1998, Gokaslan, 1996, Fourney et al., 2001a). Dorsale Pedikelschrauben-Stab-Systeme werden bei Patienten mit signifikanter Kyphose, Läsionen im Bereich des

thorakolumbalen Übergangs sowie zur Ergänzung anteriorer Rekonstruktionen, eingesetzt (Witham et al., 2006). Durch Einschluss mehrerer an die Läsion angrenzender Segmente in die Fusion, kann die resultierende Stabilität, jedoch auf Kosten der Beweglichkeit, weiter erhöht werden (Disch et al., 2012). Ein kurativer chirurgischer Ansatz mittels en-bloc Spondylectomie wird für MESCC als Folge einer solitären Metastase, beispielsweise eines Nierenzellkarzinoms, diskutiert (Sundaresan et al., 2002, Tomita et al., 1994).

Minimalinvasive Verfahren wie die Vertebroplastie und die Kyphoplastie werden – häufig mit anschließender Bestrahlung – zur Schmerzlinderung bei Wirbelkörpereinbrüchen aufgrund von Metastasen eingesetzt (Fourney et al., 2003, Weill et al., 1996). Dabei wird insbesondere bei Patienten mit spinaler Instabilität, die keine Kandidaten für radikale chirurgische Eingriffe sind, perkutan Knochenzement (PMMA) transpedikulär über eine Hohlnadel in den Wirbelkörper injiziert und die Fraktur so stabilisiert (Fourney et al., 2003). Bei der Vertebroplastie geschieht dies direkt, bei der Kyphoplastie erst nach Schaffung eines Hohlraums durch Expansion eines Ballons im Wirbelkörper, um die Kyphose zu reduzieren und den Wirbelkörper aufzurichten (Fourney et al., 2003). Selten kommt es zu Komplikationen, vor allem durch Auslaufen des PMMA entlang kortikaler Defekte mit resultierender Kompression neuraler Strukturen (Ratliff et al., 2001). Kontraindikationen für diese Verfahren stellen neben dem Vorliegen einer Rückenmarkskompression auch nicht lokalisierbarer Schmerz, radikulärer Schmerz und signifikante Koagulopathien dar (Fourney and Gokaslan, 2003).

### *Strahlentherapie*

In den 80er Jahren, bevor radikalere chirurgische Methoden verfügbar wurden, stellte die konventionelle Strahlentherapie (XRT) lange Zeit den Goldstandard in der Therapie spinaler WS-Metastasen mit MESCC dar. Heutzutage findet die XRT vor allem bei Patienten mit strahlensensiblen Tumoren, wie Lymphomen, Multiplen Myelomen, kleinzelligen Lungenkarzinomen, Seminomen und Neuroblastomen, Anwendung (Gerszten et al., 2009). Ebenso wird sie bei Patienten mit einer Lebenserwartung unter 3 Monaten, solchen mit schlechtem Allgemeinzustand, bei denen keine Freigabe zur OP möglich ist sowie bei Patienten, bei denen keine

spinale Instabilität mit mechanischem Schmerz oder Kompression durch knöcherne Anteile vorliegen, genutzt (Loblaw and Laperriere, 1998). Es gibt eine Vielzahl von unterschiedlichen Bestrahlungsregimen, wobei in Studien kein signifikanter Unterschied im Bezug auf Erhalt oder Wiedererlangen der Gehfähigkeit für die eine oder andere Vorgehensweise gezeigt werden konnte (Maranzano and Latini, 1995, Rades et al., 2004, Rades et al., 2005). Es wird diskutiert, dass bei Bestrahlungsplänen mit weniger Sitzungen das Rezidivrisiko höher sein könnte. Da jedoch Patienten mit sehr geringer Lebenserwartung die potentiell negativen Konsequenzen einer kurzen Bestrahlungsdauer meist nicht erleben, sollte bei diesen eventuell auf hochfraktionierte Bestrahlungen verzichtet werden (Gerszten et al., 2009). Die Effektivität der XRT ist dadurch limitiert, dass das Rückenmark als angrenzendes Gewebe eine eingeschränkte Strahlentoleranz besitzt, weshalb häufig nicht die komplette therapeutische Dosis angewendet werden kann (Gerszten et al., 2009, Faul and Flickinger, 1995). Postoperativ sollten Patienten mit guter Prognose, auch nach makroskopisch vollständiger Tumoresektion, konsolidierend bestrahlt werden (Patchell et al., 2005). Die adjuvante Bestrahlung sollte frühestens 1-2 Wochen postoperativ begonnen werden, da ansonsten mit verzögerter und gestörter Wundheilung oder Implantateinheilung zu rechnen ist (Itshayek et al., 2010). Im Gegensatz zur XRT gibt es neuere Bestrahlungsverfahren wie die intensitätsmodulierte Strahlentherapie und die stereotaktische Radiochirurgie (SRS= stereotaktische Radiosurgery), welche sich durch eine höhere Präzision und geringere Affektion angrenzenden Gewebes auszeichnen. Bei der SRS kann ambulant in ein oder zwei Sitzungen eine hohe biologische Äquivalenzdosis wesentlich exakter im definierten Zielvolumen verabreicht werden. Die SRS gilt als sicheres Verfahren und hat eventuell gegenüber der XRT entscheidende Vorteile, wie beispielsweise eine länger andauernde symptomatische Verbesserung und lokale Kontrolle, unabhängig von der Histologie des Primärtumors und im Vorfeld applizierter fraktionierter XRT (Gerszten et al., 2009).

### *Medikamentöse adjuvante Verfahren*

Der Einsatz direkt antitumorös wirkender Chemotherapeutika hat in der Therapie spinaler symptomatischer Metastasen – außer bei wenigen chemosensitiven Tumoren wie z. B. dem Neuroblastom, Keimzelltumoren oder Lymphomen – eher

eine untergeordnete Rolle (Burch and Grossman, 1988, Grommes et al., 2011, Wong et al., 1996, Hayes et al., 1984). Ein onkolytischer Effekt wurde auch bei der Verwendung von Kortikosteroiden in der Therapie von Lymphomen und gelegentlich auch für Mammakarzinome beschrieben (Posner et al., 1977, Witham et al., 2006). Unabhängig vom Primärtumor werden Kortikosteroide in der Behandlung spinaler Metastasen, insbesondere beim Auftreten von Rückenmarkskompression mit motorischen Defiziten, aufgrund ihrer guten symptomatischen Wirkung routinemäßig angewendet (Harel and Angelov, 2010, Maranzano and Latini, 1995). Neben einer Reduktion des begleitenden Ödems, profitieren die Patienten auch von der Inhibition der inflammatorischen Antwort, einer Schmerzreduktion und von einem verzögerten Auftreten neurologischer Defizite (Siegal, 1995). Im Tiermodell an Ratten wurde experimentell die klinische Beobachtung bestätigt, dass mit Dexamethason behandelte Patienten früher eine Verbesserung ihrer motorischen Funktionen erlangen (Delattre et al., 1988). Für die genaue Dosierung von Kortikosteroiden lässt sich aktuell kein Konsens finden. Studien mit unterschiedlichen Therapieregimen fanden voneinander abweichende Ergebnisse und lassen somit aktuell keine sichere Empfehlung für einen niedrig- oder hochdosierten Einsatz zu (Sorensen et al., 1994, Vecht et al., 1989, Heimdal et al., 1992).

Neben den klassischen Analgetika des WHO-Stufenschemas werden außerdem häufig Wirkstoffe, die auf den Knochenstoffwechsel abzielen, zur Behandlung der Folgen spinaler Tumore eingesetzt. Für Bisphosphonate und Denosumab, einem humanen monoklonalen IgG2-Anti-RANKL-Antikörper, konnte gezeigt werden, dass sie Komplikationen von Knochenmetastasen bei fortgeschrittenen soliden Tumoren reduzieren und insbesondere einen positiven Effekt auf die Schmerzentwicklung haben. Bisphosphonate wie Zolendronat inhibieren die Osteoklasten in ihrer Aktivität und können durch ihren Einfluss auf den Knochenstoffwechsel Hyperkalzämien, Schmerz und Frakturrisiko verringern. Aktuelle Studien zeigen die Überlegenheit von Denosumab im Vergleich zu Zolendronat bei der Verzögerung der Schmerzprogression durch knöchernen Metastasen (Wu et al., 2013, Patrick et al., 2014, Saylor, 2014). Patienten mit hormonsensitiven Tumoren, zum Beispiel Prostata- und Brustkrebs, können des Weiteren von einer anti-hormonellen Therapie profitieren (Boogerd et al., 1989, Ahmadi and Daneshmand, 2014).

## 1.5 Prognostische Scores

Im Laufe der Zeit wurde eine Vielzahl prognostischer Scores entwickelt. Deren gemeinsames Ziel besteht darin, eine möglichst genaue Vorhersage bezüglich der zu erwartenden Überlebenszeit zu treffen, um darauf aufbauend eine therapeutische Entscheidung zu treffen. Im Folgenden werden die in dieser Arbeit verwendeten Scores beschrieben.

### 1.5.1 TOKUHASHI SCORE

Im Jahr 1990 entwickelten Tokuhashi et al. retrospektiv anhand von 64 Patienten ein Scoring System zur präoperativen Evaluation der Prognose von spinalen metastatischen Tumoren (Tokuhashi et al., 1990). Zur Berechnung des Scores werden sechs Parameter jeweils mit einer Punktzahl von 0-2 bewertet und die Punktwerte anschließend summiert. Die errechnete Gesamtpunktzahl korreliert mit der Prognose des Patienten. Die dabei berücksichtigten Parameter sind:

1) Der Allgemeinzustand des Patienten, basierend auf dem Karnofsky-Index (Karnofsky Performance Status = KPS) (Tabelle 1), wobei ein guter Karnofsky-Wert von 80-100 % mit 2 Punkten, 50-70 % als moderat mit 1 Punkt und 10-40 % mit 0 Punkten bewertet wird (Karnofsky and Burchenal, 1949).

Prozent	Punktzahl nach Tokuhashi	Beschreibung
100 %	2	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90 %	2	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
80 %	2	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70 %	1	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60 %	1	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
50 %	1	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40 %	0	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30 %	0	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20 %	0	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10 %	0	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.

**Tabelle 1: Karnofsky Performance Status Scale für den Tokuhashi Score nach (Karnofsky and Burchenal, 1949)**



2) Die Anzahl der extraspinalen Knochenmetastasen, basierend auf den Befunden bei Knochenscans, mit 2 Punkten für keine, 1 Punkt für eine oder zwei und 0 Punkten für drei oder mehr extraspinale Knochenmetastasen.

3) Die Anzahl der spinalen Metastasen, mit absteigender Punktzahl für eine, zwei und größer gleich drei Metastasen. Über die Bandscheibe hinaus infiltrierende Läsionen werden hierbei als zwei Metastasen gewertet.

4) Das Vorliegen von Metastasen in den wichtigen inneren Organen, zu denen Lungen, Leber, Nieren und Gehirn gezählt werden. Patienten ohne Metastasierung in diese Organe erhalten 2 Punkte, Patienten mit operativ entfernbaren Metastasen 1 Punkt und Patienten mit nicht zu entfernenden Metastasen 0 Punkte.

5) Der Ursprungsort des Tumors, mit der schlechtesten Prognose und somit 0 Punkten für Tumore der Lunge und des Magens, 1 Punkt für Tumore der Leber, Nieren, Gebärmutter, Blase oder Gallenblase und 0 Punkte für Tumore mit guter Prognose wie Schilddrüse, Brust, Prostata oder Rektum.

6) Der Schweregrad neurologischer Ausfälle, basierend auf der Frankel Klassifikation (Tabelle 2). Frankel A und B werden als komplette Lähmung angesehen und mit 0 Punkten bewertet, Frankel C oder D, d. h. bei erhaltener motorischer Restfunktion, mit 1 Punkt. Beim Fehlen von neurologischen Ausfällen werden 2 Punkte vergeben.

Frankel Grad	Punktzahl nach Tokuhashi	Beschreibung
E	2	Normale Motorik und Sensibilität
D	1	Lähmung motorisch inkomplett: mit Funktionswert
C	1	Lähmung motorisch inkomplett: ohne Funktionswert
B	0	Lähmung motorisch komplett, sensibel inkomplett
A	0	Vollständige motorische und sensible Lähmung

**Tabelle 2: Klassifikation neurologischer Ausfälle nach (Frankel et al., 1969)**

Patienten, die in Summe eine Punktzahl größer als neun erreichen, wird ein Überleben von mindestens zwölf Monaten prognostiziert. Bei weniger als fünf Punkten sinkt die Lebenserwartung auf höchstens drei Monate. In Abhängigkeit vom vorhergesagten Überleben soll das Ausmaß der Intervention festgelegt werden. Patienten, die in die schlechteste prognostische Gruppe mit einer Gesamtsumme von null bis fünf Punkten fallen wird zu palliativen chirurgischen Methoden geraten, wie

beispielsweise einer posteriorer Instrumentation mit oder ohne Dekompression. Den Patienten mit einer Prognose von über einem Jahr kann hingegen eine chirurgische Tumorexzision angeboten werden.

Im Jahr 2005 wurde der ursprüngliche Score nochmals modifiziert (Tokuhashi et al., 2005). Bei grundsätzlich identischer Berechnung wurde der Ursprungstumor stärker gewichtet und in Abhängigkeit vom retrospektiv beobachteten Überleben mit null bis fünf Punkten bewertet, so dass ein maximaler Punktwert von 15 resultiert. Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt den revidierten Tokuhashi Score:

<b>Prognosefaktor</b>	<b>Punkte</b>
<b>Allgemeinzustand</b>	
Schlecht (KPS 10-40 %)	0
Moderat (KPS 50-70 %)	1
Gut (KPS 80-100 %)	2
<b>Anzahl extraspinaler Knochenmetastasen</b>	
≥3	0
1-2	1
0	2
<b>Anzahl Wirbelsäulenmetastasen</b>	
≥3	0
2	1
1	2
<b>Viszerale Metastasen</b>	
Nicht resezierbar	0
Resezierbar	1
Keine	2
<b>Primärtumor</b>	
Lunge, Osteosarkome, Magen, Harnblase, Ösophagus, Pankreas	0
Leber, Gallenblase, unbekannter Ursprung	1
Andere	2
Nieren, Uterus	3
Rektum	4
Karzinoid, Schilddrüse, Brust, Prostata	5
<b>Grad der Lähmung</b>	
Komplett (Frankel A, B)	0
Inkomplett (Frankel C, D)	1
Keine (Frankel E)	2
<b>Gesamt</b>	<b>15</b>

Tabelle 3: Evaluation System for the Prognosis of Metastatic Spine Tumors (Tokuhashi et al., 2005)

Im Zuge dieser Modifikation wurde die Therapie auf ein konservatives Vorgehen als Behandlungsoption für die Gruppe mit der schlechtesten Prognose (0-8 Punkte und erwartetes Überleben  $\leq$  6 Monate) erweitert. Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das von Tokuhashi et al. vorgeschlagene Behandlungsregime in Abhängigkeit von der nach neuer Berechnung erreichten Punktzahl und Prognose. Bei einer Punktzahl von 9-11 Punkten ist dabei eine Behandlung wie bei bester Prognose möglich, sollte es sich um eine einzelne Läsion handeln und gleichzeitig keine viszerale Metastasen vorliegen.

<b>Punktzahl</b>	<b>Erwartetes Überleben</b>	<b>Therapeutisches Vorgehen</b>
<b>0-8</b>	< 6 Monate	Konservativ oder palliative Operation
<b>9-11</b>	6-12 Monate	Palliative Operation (exzidierende Operation s. Text)
<b>12-15</b>	$\geq$ 12 Monate	Exzidierende Operation

Tabelle 4: Behandlungsregime spinaler Metastasen modifiziert nach Tokuhashi (Tokuhashi et al., 2005)

Patienten mit Multiplem Myelom wurden bei der ursprünglichen Berechnung des Scores nicht eingeschlossen.

### 1.5.2 TOMITA SCORE

Tomita et al. entwickelten im Jahr 2001 einen weiteren Score, welcher basierend auf drei prognostischen Faktoren, nicht nur ein Behandlungsziel, sondern zusätzlich auch eine darauf abgestimmte chirurgische Behandlungsstrategie festlegt (Tomita et al., 2001). Anhand von 67 Patienten wurden retrospektiv dabei folgende 3 Punkte als entscheidend für die prognostische Einschätzung gefunden: Die Malignität des Primärtumors, Metastasen in lebenswichtigen Organen (Leber, Lungen, Nieren und Gehirn) und das Ausmaß der knöchernen Metastasierung. Anhand dieser prognostischen Faktoren wurde ein Scoring System mit einer erreichbaren Punktzahl von 2-10 Punkten entwickelt. Die Therapie reicht dabei von supportiver Therapie zur Palliation, bis hin zu umfassenden Exzisionen mit dem Ziel einer langfristigen lokalen Tumorkontrolle. In Tabelle 5 und Tabelle 6 sind das Scoring System nach Tomita und die jeweils zugehörigen therapeutischen Ziele und chirurgischen Strategien abgebildet.

<b>Prognosefaktor</b>	<b>Punkte</b>
<b>Malignitätsgrad</b>	
Langsames Wachstum	1
Moderates Wachstum	2
Schnelles Wachstum	4
<b>Viszerale Metastasen</b>	
Keine	0
Behandelbar	2
Nicht behandelbar	4
<b>Ossäre Metastasen</b>	
Solitär oder isoliert	1
Multiple	2
<b>Gesamt</b>	<b>10</b>

Tabelle 5: Scoring System nach Tomita et al., 2001

<b>Punkte im Score</b>	<b>Therapieziel</b>	<b>Chirurgische Strategie</b>
<b>2</b>	Langfristige lokale Kontrolle	Weite o. marginale Exzision
<b>3</b>		
<b>4</b>	Mittelfristige lokale Kontrolle	Marginale o. intra-läsionale Exzision
<b>5</b>		
<b>6</b>	Kurzfristige Lokale Kontrolle	Palliative Chirurgie
<b>7</b>		
<b>8</b>	Terminal Care	Supportive Therapie
<b>9</b>		
<b>10</b>		

Tabelle 6: Tomita Score mit zugehörigen therapeutischen Zielen und chirurgischen Strategien (Tomita et al., 2001)

### 1.5.3 MODIFIZIERTER BAUER SCORE

Leithner et al. analysierten 2008 anhand von 69 Patienten mehrere bestehende Scores, unter anderem Tokuhashi, Tomita und Bauer, auf die Signifikanz ihrer verwendeten Parameter (Leithner et al., 2008). Unter den sieben in den Scores mit verschiedenen Gewichtungen verwendeten Parametern, konnte in einer multivariaten Analyse eine Signifikanz nur für die Faktoren „Primärtumor“ und „viszerale Metastasen“ nachgewiesen werden. Für das Kollektiv dieser Studie traf der Bauer Score die zuverlässigste Vorhersage. Der ursprüngliche Bauer Score sollte zusätzlich für Metastasen der Extremitäten Gültigkeit haben (Bauer and Wedin,

1995). Nur für diese konnte beim Parameter „Vorliegen pathologischer Frakturen“ ein geringeres Überleben gezeigt werden, so dass dieser Faktor bei einem reinen Score für spinale Metastasen keine Berücksichtigung findet. Der auf diese Weise modifizierte Bauer Score berechnet sich wie in Tabelle 8 dargestellt:

<b>Punkte</b>	<b>Positive prognostische Faktoren</b>
1	Keine viszerale Metastasen
1	Kein Lungenkrebs
1	Primärtumor in Brust oder Niere, Lymphom, Multiples Myelom
1	Eine solitäre Skelettm metastase

**Tabelle 7: modifizierter Bauer Score (Leithner et al., 2008)**

<b>Punkte im Score</b>	<b>Therapieziel</b>	<b>Chirurgische Strategie</b>
0-1	Supportive Therapie	Keine Operation
2	Kurzfristige Palliation	Dorsal
3-4	Mittelfristige lokale Kontrolle	Ventral-dorsal

**Tabelle 8: resultierendes Therapieziel und chirurgische Strategie des modifizierten Bauer Scores**

(Leithner et al., 2008)

#### 1.5.4 OSWESTRY SPINAL RISK INDEX

Diese drei unterschiedlichen Bewertungssysteme – revised Tokuhashi, Tomita und modifizierter Bauer Score – wurden von Balain et al. anhand von 199 Patienten prospektiv miteinander verglichen und mithilfe einer Cox-Regressionsanalyse ihre stärksten Parameter gefunden. Anschließend wurde die Gesamtleistung dieser Parameter anhand zweier Maßzahlen verglichen, dem  $R^2$  nach Nagelkerke und dem c-Index. Es zeigte sich maßgeblich für folgende fünf Punkte eine signifikante Assoziation mit dem Überleben: der Primärtumor nach Tomita, der Allgemeinzustand, das Nichtvorhandensein von Lungenkrebs nach dem modifizierten Bauer Score, extraspinale Knochenmetastasen nach dem revidierten Tokuhashi Score und Metastasierung in die großen inneren Organe. Anhand dieser fünf Parameter ließ sich das Überleben in dieser Studie am besten prognostizieren. Da jedoch die am mühsamsten erworbene Informationen, das Vorhandensein viszeraler und skelettaler Metastasen, den geringsten Zugewinn, was die Vorhersage des Überlebens angeht, brachten, wurden die drei Bewertungskriterien mit der größten Aussagekraft neu kombiniert und daraus ein Score entwickelt, der Oswestry Spinal

Risk Index (OSRI). Der prognostische Vorteil des Nicht-Vorliegens von Lungenkrebs wurde in Tomitas Kategorisierung des Primärtumors durch die Bildung einer extra Gruppe mit „sehr schnellem Wachstum“ und eine Bewertung mit fünf Punkten integriert. (Balain et al., 2013). Anschließend wurde der Score mittels Bootstrapping intern validiert.

Die Bewertung der primären Tumorpathologie (PTP) erfolgte wie in Tabelle 9 aufgeführt:

<b>Tumoreigenschaften</b>	<b>Primärtumor (PTP)</b>	<b>Score</b>
<b>Langsames Wachstum</b>	Brust, Schilddrüse Prostata, Myelom, Hämangiom, Endotheliom, Non-Hodgkin-Lymphome	1
<b>Moderates Wachstum</b>	Nieren, Uterus, Tonsillen, Epipharynx, Synovialzellensarkom, metastasierendes Thymom	2
<b>Schnelles Wachstum</b>	Magen, Colon, Leber, Melanom, Teratom, Sigmoid, Pankreas, Rektum, unbekannte Herkunft	4
<b>Sehr schnelles Wachstum</b>	Lunge	5

Tabelle 9: Klassifikation Primärtumor modifiziert nach (Balain et al., 2013)

Die Bewertung des Allgemeinzustandes (GC = general condition) (Tabelle 10):

<b>Allgemeinzustand (GC)</b>	<b>Karnofsky Performance Status</b>	<b>Score</b>
<b>Gut</b>	80 % - 100 %	2
<b>Moderat</b>	50 % - 70 %	1
<b>Schlecht</b>	10 % - 40 %	0

Tabelle 10: Bewertung Allgemeinzustand im OSRI modifiziert nach (Balain et al., 2013)

Die Berechnung des Oswestry Spinal Risk Index erfolgt mit der Formel:

$$\text{OSRI} = \text{PTP} + (2 - \text{GC})$$

Hiernach ergeben sich zwischen einem und sieben Punkten. Beim Vergleich der jeweils aneinander angrenzenden prognostischen Gruppen konnten die Autoren zwischen 2 und 3 Punkten sowie zwischen 4 und 5 Punkten keinen signifikanten

Unterschied im Überleben feststellen, so dass diese jeweils zusammengefasst wurden und sich somit insgesamt 5 Risikogruppen ergaben.

Der OSRI erlaubt, wie auch der modifizierte Bauer Score, eine Anwendung auf Patienten mit Multiplem Myelom oder Lymphom. Bei Berechnung mit und ohne diese Patientengruppe konnte kein Unterschied in den Ergebnissen gefunden werden. Der Vorteil des OSRI soll laut Autoren vor allem darin liegen, dass er bei guter Aussagekraft ohne aufwendige Untersuchungen zu erheben ist und es so zu keiner Verzögerung bei der Entscheidungsfindung kommt.

## 1.6 BEHANDLUNGSERFOLG, LEBENSQUALITÄT UND ÜBERLEBEN

Aufgrund der Komplexität und Größe der chirurgischen Eingriffe und der vielschichtigen, von Komorbiditäten begleiteten Krankheitsbilder der Patienten, ist eine Komplikationsrate nach Operation von 19-33 % nicht überraschend (Weigel et al., 1999, Jansson and Bauer, 2006, Lau et al., 2013, Wise et al., 1999, Falicov et al., 2006). Ein erhöhtes Risiko haben insbesondere Patienten mit präoperativer Radiotherapie, Diabetes mellitus, eingeschränktem neurologischem Status und reduziertem Ernährungszustand (Wise et al., 1999, Ghogawala et al., 2001). Zu den häufigsten Komplikationen gehören Wunddehiszenz und Wundinfektionen, seltener kommt es zu Implantat-Fehllagen, intraoperativer Eröffnung der Dura mater und unspezifischen Folgen wie Pneumonie, Harnwegsinfekten und thromboembolischen Ereignissen (Lau et al., 2013).

Zusätzlich zum Einfluss auf direkte Folgen der Wirbelsäulenmetastasen, beispielsweise Gehfähigkeit, radikuläre Schmerzen und Blasenfunktion, ist das Behandlungsergebnis nach operativer Versorgung vor allem im Hinblick auf die allgemeine Lebensqualität zu beurteilen (Wai et al., 2003). In etwa 80 % der Patienten zeigen sich nach dem Eingriff „zufrieden“ oder „sehr zufrieden“ (Weigel et al., 1999). Neben signifikanten Verbesserungen bei unspezifischen Faktoren, wie Reduktion von Müdigkeit, Übelkeit, Angst und Appetitlosigkeit, lässt sich durch eine Operation insbesondere eine Schmerzlinderung erreichen (Wai et al., 2003). Der Nutzen des Patienten fällt dabei umso höher aus je schwerwiegender die schmerzbedingten Einschränkungen im Vorfeld waren. Bei sehr milder Schmerzsymptomatik kann es eventuell sogar zu einer Verschlechterung durch einen

operativen Eingriff kommen (Falicov et al., 2006). Liegen präoperativ neurologische Defizite vor, sollte die Dekompression innerhalb der ersten 24 - 48h nach Symptombeginn durchgeführt werden, da die Erfolgsraten in diesem Zeitraum am besten sind (Furstenberg et al., 2009, Husband, 1998). Der neurologische Status zum Zeitpunkt der Diagnose – insbesondere die Gehfähigkeit – scheint das wichtigste Kriterium für die postoperative Funktionalität zu sein (Constans et al., 1983, Sorensen et al., 1990).

Das durchschnittliche Überleben von Patienten nach chirurgischer Resektion spinaler Metastasen variiert in Abhängigkeit von der Tumorpathologie (Kwon et al., 2009): Die beste Prognose haben mit 79 Monaten Patienten mit Multiplem Myelom (Kaloostian et al., 2014), gefolgt von Brustkrebs mit 26,8 Monaten (Zadnik et al., 2014), Nierenzellkarzinom mit 17 Monaten (Lee et al., 2013), Prostatakarzinom mit 10,2 Monaten (Ju et al., 2013), nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit 4,5 Monaten (Hessler et al., 2011) und malignem Melanom mit 1,5 Monaten (Weigel et al., 1999, Wedin et al., 2012).



## 2. ZIELSETZUNG

In Anbetracht der hohen Inzidenz spinaler Metastasen und der steigenden Lebenserwartung von Tumorpatienten, gewinnt die adäquate Behandlung dieser Patienten zunehmend an Bedeutung (Quraishi et al., 2010). Insbesondere das Ausmaß der Therapie und die Indikation für eine chirurgische Intervention werden bei diesen Patienten mit in der Regel nicht heilbaren, fortgeschrittenen Erkrankungen immer wieder diskutiert. Ausschlaggebend bei der Entscheidungsfindung ist hierbei in erster Linie die Lebenserwartung des Patienten. Eine exakte Vorhersage ist diesbezüglich jedoch nicht einfach zu treffen, weshalb von verschiedenen Autoren prognostische Scores als Hilfsmittel entworfen wurden.

In dieser Arbeit soll zunächst der prognostische Einfluss verschiedener Faktoren auf das Überleben von Patienten mit spinaler Metastasierung analysiert werden. Dazu wird neben dem Alter und Geschlecht der Patienten der präoperative Allgemeinzustand (Karnofsky-Index), die primäre Tumorentität, der prä- und postoperative neurologische Status (Frankel Score), das Ausmaß der Metastasierung und der Einfluss der Therapie untersucht.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, die Vorhersagekraft des Oswestry Spinal Risk Index extern zu validieren, d. h. die Übertragbarkeit des Scores auf ein fremdes Kollektiv zu testen. Außerdem soll geprüft werden, inwieweit er eine signifikante Vorhersage des Überlebens ermöglicht. Die Vorhersagekraft und Testgüte des OSRI soll mit weiteren etablierten – aber diskutierten – Scores verglichen werden: dem revidierten Tokuhashi Score, dem Tomita Score und dem modifizierter Bauer Score. Es soll geklärt werden, ob der OSRI durch seine einfache und schnelle Erhebung im klinischen Alltag bei der Einschätzung von Patienten mit spinaler Metastasierung zu Hilfe gezogen werden kann und ob der generelle Einsatz prognostischer Scores bei der Therapieentscheidung sinnvoll ist.

## 3. MATERIAL UND METHODEN

### 3.1 PATIENTENKOLLEKTIV – EINSCHLUSSKRITERIEN UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

In einer retrospektiven Studie wurden die Daten von 234 konsekutiven Patienten untersucht, die im Zeitraum von Dezember 2006 bis einschließlich März 2013 an der Technischen Universität München in der Neurochirurgischen Klinik an Wirbelsäulenmetastasen operiert wurden. Dafür wurde zunächst der gesamte OP-Plan dieses Zeitraums durchsucht und diejenigen Patienten ausgewählt, bei denen bei Verdacht auf spinale Metastasen die OP-Indikation gestellt wurde.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die im oben genannten Zeitraum aufgrund spinaler Metastasen, ausgehend von soliden Primärtumoren, multiplen Myelomen und Lymphomen, an der Wirbelsäule operiert wurden. Bei allen Patienten war eine maligne Grunderkrankung vorbekannt oder klinisch-radiologisch vermutet, und der Verdacht auf spinale Metastasierung ließ sich im Verlauf histologisch bestätigen. Patienten mit pathologisch gesicherter Wirbelsäulenmetastase, jedoch unbekanntem Primarius (CUP) wurden ebenfalls berücksichtigt. Patienten mit primären Wirbelsäulentumoren wurden ausgeschlossen, ebenso wie die Patienten, bei denen es nicht möglich war, vollständige Daten zu erheben oder die Diagnose histologisch zu sichern. Patienten, die ihren festen Wohnsitz im Ausland haben und sich nur zum Zeitpunkt der Operation in Deutschland aufhielten, wurden aufgrund der fehlenden Möglichkeit der Nachverfolgung ebenfalls ausgeschlossen.

### 3.2 DATENERHEBUNG

In die Datenerhebung gingen die Patientenakte, Operationsberichte, Arztbriefe, Anamnesebögen sowie radiologische und histologische Befunde ein. Waren die Daten unvollständig, wurde von überweisenden Kliniken Befunde nachgefordert und versucht, in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt oder weiteren behandelnden Ärzten die Informationen zu vervollständigen. Bei 23 Patienten gelang es nicht, alle benötigten Daten zu erheben (loss to follow-up: 9,8 %), somit ließen sich vollständige Daten von 211 der 234 Patienten erheben (90,2 %).

Es wurde folgende Daten retrospektiv erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht, Größe, Body-Mass-Index (BMI)
- Tumorentität und histopathologische Befunde
- Karnofsky-Status
- Prä- und postoperativer Frankel-Score
- Ausmaß der Metastasierung zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs:
  - Therapierelevante Metastasenlokalisierung
  - Anzahl und Lokalisation der Wirbelsäulenmetastasen
  - Vorhandensein extraspinaler ossärer Metastasen
  - Viszerale Metastasierung (Gehirn, Leber, Lunge, Nieren)
- Daten zum operativen Eingriff:
  - OP-Datum
  - Ausmaß, Zugangsweg und Art des durchgeführten Eingriffs
  - Ursachen für eine eventuelle Reoperation der gleichen Höhe
- Adjuvante Therapie (prä/postoperativ):
  - Strahlentherapie im Bereich der Wirbelsäulenmetastase
  - Chemotherapie (ohne hormonelle Therapien, innerhalb 4 Wochen vor/nach OP)
- Vitalstatus am 1.7.2014 (lebend oder verstorben) und ggf. Sterbedatum

In Zusammenarbeit mit dem Tumorregister München wurden die Todeszeitpunkte der bereits verstorbenen Patienten ermittelt, wobei als Stichtag der 1.7.2014 gewählt wurde. Patienten, die bei diesem letzten Datenabgleich noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Anhand der ermittelten Daten wurden für alle Patienten folgende präoperative Scores berechnet: revidierter Tokuhashi Score, Tomita Score, modifizierter Bauer Score und Oswestry Spinal Risk Index.

Für die Beurteilung des Metastasierungs-Status wurden folgende bildgebende Verfahren verwendet: MRT/CT der Wirbelsäule, Ganzkörper-CT bei Patienten mit Multiplem Myelom, CT-Abdomen/ -Thorax/ -Schädel, Sonographie und Nuklearmedizinische Verfahren (3-Phasen-Skelettszintigraphie, PET).

Der Tokuhashi und der Tomita Score sind ursprünglich nur für Patienten mit Metastasen solider Tumoren konzipiert und nicht für Patienten mit multiplen Myelom oder Lymphomen, da es sich dabei per Definition um eine hämatologische Erkrankung handelt. Hingegen beschrieben Choi et al. im Namen der Global Spine Tumor Study Group Multiple Myelome und Lymphome als eine der häufigsten Ursachen für spinale Metastasierung (Choi et al., 2010). Die Autoren des OSRI zeigten, dass es keinen Unterschied in der statistischen Auswertung gab, unabhängig davon, ob Myelome und Lymphome berücksichtigt wurden oder nicht (Balain et al., 2013). Selbiges zeigten Leithner et al. für die Anwendung aller in unseren Untersuchungen neben dem OSRI verwendeten Scores auf Myelom-Patienten (Leithner et al., 2008). Aufgrund der vergleichbaren resultierenden therapeutischen Fragestellung und chirurgischen Interventionen wurden alle Scores jeweils einmal mit und einmal ohne diese Patienten berechnet und die statistischen Analysen für die beiden resultierenden Kollektive separat durchgeführt. Die Patienten mit Multiplen Myelom oder Lymphom wurden dabei, wie in anderen Studien vorgeschlagen, in die Gruppe mit der besten Prognose aufgenommen (Hirabayashi et al., 2003, Pointillart et al., 2011). Der Primärtumor wurde demnach beim revidierten Tokuhashi Score mit fünf Punkten und beim Tomita Score als langsam wachsend mit einem Punkt bewertet. Die Ergebnisse der Gruppe ohne Myelome und Lymphome sind im Folgenden nur dann angegeben, wenn sich Abweichungen zwischen den beiden Kollektiven fanden. Sind die Ergebnisse nicht speziell gekennzeichnet, beziehen sie sich immer auf das gesamte Kollektiv. Bei Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, die von einem soliden Primärtumor ausgehen, der nicht in den ursprünglichen Scores explizit genannt wird, wurde der Tumor beim revidierten Tokuhashi Score in der Kategorie „others“ eingeteilt. Im Tomita Score und im Oswestry Spinal Risk Index wurden diese Tumorentitäten entsprechend ihrer Wachstumsgeschwindigkeit und ihrer Beurteilung im Tokuhashi Score bewertet.

Die Therapieentscheidung wurde bei beinahe allen Patienten (92,9 %; n= 196) in einer interdisziplinären Tumorkonferenz von Neurochirurgen, Radiologen, Strahlentherapeuten und Onkologen getroffen. In den übrigen Fällen erforderte das Krankheitsbild eine sofortige Entscheidung, welche dann mithilfe konsiliarischer Befragungen der Kollegen der entsprechenden Fachrichtungen unabhängig vom Tumorboard getroffen wurde.

### 3.3 STATISTISCHE METHODEN

Alle Daten wurden mit Microsoft Office Excel® 2007 tabellarisch erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS® Version 22 für Windows und dem Statistikprogramm „R“ Version 3.1.0 (R Foundation for Statistical Computing).

Mittels deskriptiver statistischer Verfahren wurden die Daten der Studienpopulation zusammengefasst und krankheitsspezifische Informationen dargestellt. Es wurde der Median, der Mittelwert, die Spanne mit Minimum und Maximum sowie die Standardabweichung und das 95%-Konfidenzintervall für die einzelnen Variablen angegeben. In der schließenden Statistik wurden die Überlebenszeiten mithilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert (Kaplan and Meier, 1958) und graphisch anhand von Kaplan-Meier-Kurven veranschaulicht. Außerdem wurde der Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf das Überleben mithilfe des Log-Rank-Tests für univariate Analysen überprüft. Anschließend wurden multivariate Cox Regressionsmodelle mit patientenbezogenen Einflussvariablen sowie den Scores berechnet (Cox, 1972). Dabei sollte unter anderem getestet werden, welchen unabhängigen Einfluss die Scores auf das Überleben hatten und welche Variablen der einzelnen Scores einen signifikanten Einfluss auf die Prognose hatten. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde auf 5 % festgesetzt und p-Werte  $< 0,05$  als statistisch signifikant beurteilt.

Des Weiteren wurden die prognostischen Scores im Bezug auf ihre Testgüte und Diskriminationsfähigkeit getestet. Zunächst wurden die Scores anhand des c-Index (concordance index) nach Harrell mithilfe des Statistikprogramms „R“ bewertet (Harrell et al., 1984). Der maximal mögliche Wert des c-Index beträgt 1, was bedeutet, dass für jeden im Kollektiv enthaltenen Patienten die Überlebenszeit genau vorhergesagt werden kann. Dabei werden je zwei Patienten des Kollektivs auf Konkordanz geprüft, d.h. es wird getestet, ob der Patient mit dem schlechteren Scorewert auch tatsächlich kürzer überlebt hat. Der c-Index gibt den Anteil der konkordanten an allen auswertbaren Patientenpaaren an. Paare, die zensierte Patienten enthalten, können dabei nicht ausgewertet werden. Je höher der c-Index, desto besser die Diskriminationsfähigkeit des prognostischen Scores.

Abschließend wurde als Maßzahl für die „Varianzaufklärung“ der einzelnen Scores das Pseudo- $R^2$  nach Cox und Snell erhoben. Analog zum  $R^2$  der linearen Regression gibt das Pseudo- $R^2$  den Anteil der durch das jeweilige Modell erklärten Varianz an, wobei der Wertebereich dieses Bestimmtheitsmaßes auf den Bereich zwischen null und unter eins beschränkt ist. Je größer dieser Wert ist, desto besser ist das geschätzte Regressionsmodell. Als akzeptabel gelten Werte, die größer als 0,2 sind. Werte, die größer als 0,4 sind, repräsentieren gute Schätzungen.

Der Vergleich der prognostischen Scores wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München durchgeführt.

## 4. ERGEBNISTEIL

### 4.1 STUDIENPOPULATION

#### 4.1.1 PATIENTENZAHL, GESCHLECHT, ALTER

Im Zeitraum von Dezember 2006 bis einschließlich März 2013 wurden an der Technischen Universität München in der Neurochirurgischen Klinik 211 Patienten an Wirbelsäulenmetastasen operiert und in die Studie eingeschlossen. Dabei handelte es sich um 150 Männer (71,1 %) und 61 Frauen (28,9 %). Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs reichte von 20 bis 91 Jahren und das mediane Alter betrug 68,0 Jahre (Mittelwert  $65,2 \pm 11,5$  Jahre). Die meisten Patienten ( $n=76$ ) befanden sich somit in der Altersgruppe 61-70 Jahre, gefolgt von 60 Patienten in der Altersgruppe 71-80. Die Altersverteilung innerhalb der beiden Geschlechter zeigte dabei keinen Unterschied im Mittelwert ( $\text{♂} = 65,3$  Jahre,  $\text{♀} = 65,0$  Jahre). In Abbildung 1 ist die Alters- und Geschlechterverteilung zum Zeitpunkt der Operation dargestellt.

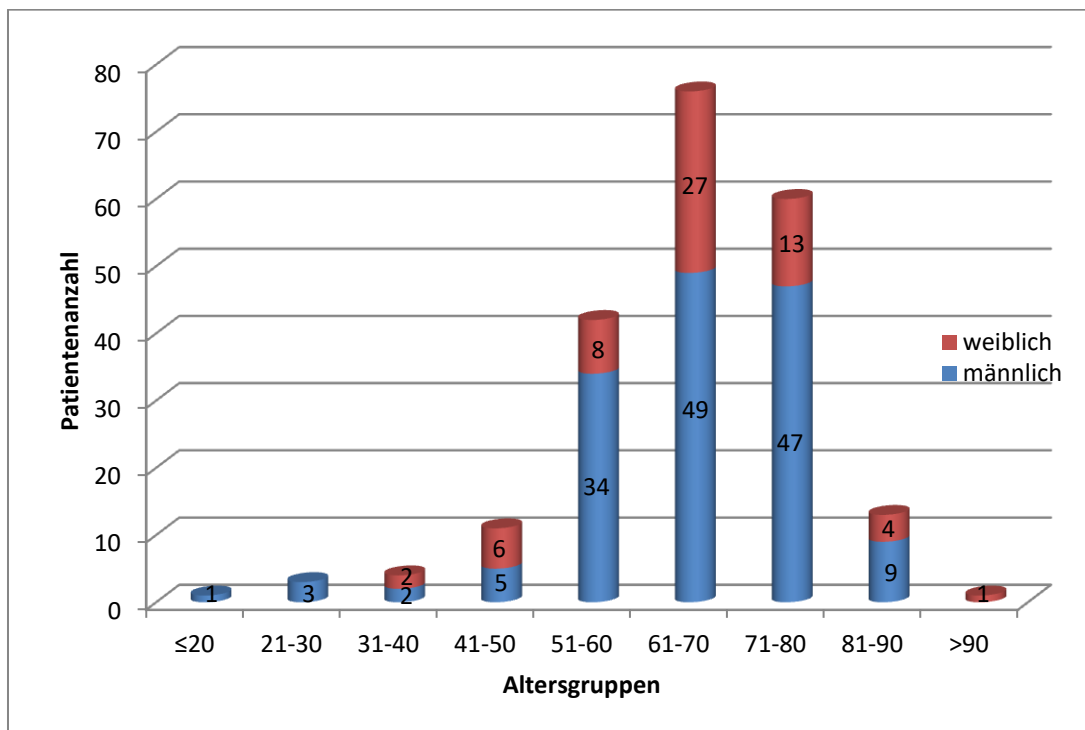


Abbildung 1: Altersgruppenverteilung zum Zeitpunkt der Operation unter Berücksichtigung des Geschlechts

#### 4.1.2 PRÄOPERATIVER KARNOFSKY-INDEX UND FRANKEL-SCORE

Der präoperative Allgemeinzustand der Patienten wurde mithilfe des Karnofsky-Index, der prä- und postoperative neurologische Status anhand der Frankel-Klassifikation beurteilt. Im Studienkollektiv fanden sich zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei der Erhebung des Performance Status nach Karnofsky (KPS) Werte zwischen 20 und 100 % (Abbildung 2). Die Mehrzahl der Patienten (n=99; 46,9 %) hatte einen moderaten KPS von 50 - 70 %, gefolgt von 88 Patienten (41,7 %), die nur leichte Einschränkungen bei einem guten KPS von 80 - 100 % aufwiesen. 24 Patienten (11,3 %) hatten einen schlechten KPS und fielen in die Kategorie 10 - 40 %. Betrachtet man das gesamte Kollektiv lag im Mittel ein KPS von 70 % vor ( $69,9 \% \pm 18,4 \%$ ) vor. Dies bedeutet, dass sich die Patienten zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs im Schnitt selbst versorgen konnten, jedoch unfähig zu normaler Arbeit oder Aktivität waren.

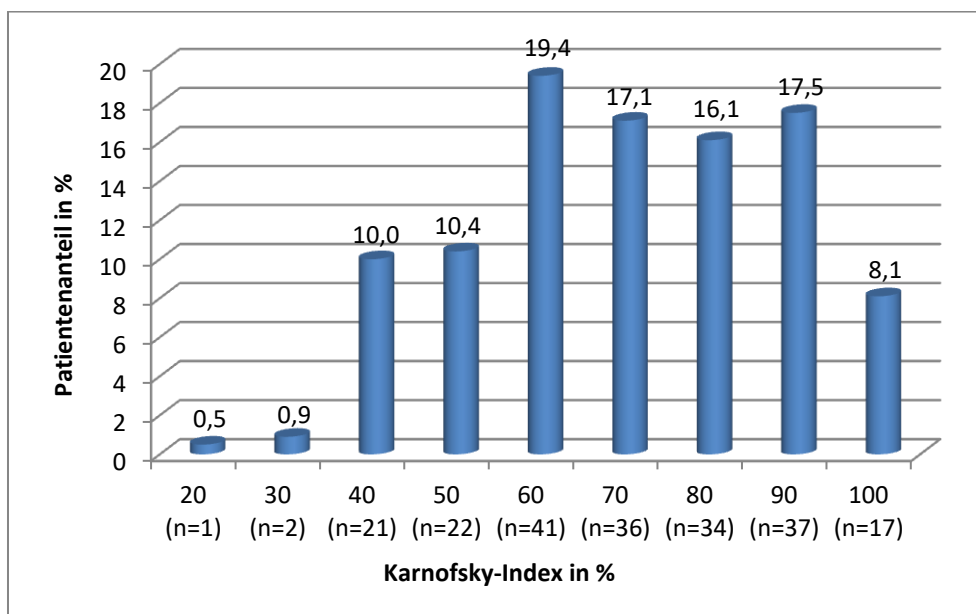


Abbildung 2: Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Der neurologische Status wurde prä- und postoperativ nach Frankel beurteilt. Präoperativ zeigten sieben Patienten einen vollständigen sensiblen und motorischen Funktionsverlust unterhalb der Läsionshöhe (Frankel Grad A). Von diesen Patienten konnte bei dreien eine Verbesserung des neurologischen Status auf Frankel Grad B oder C erreicht werden, bei den übrigen vier Patienten blieb die komplette Querschnittlähmung auch nach dem Eingriff bestehen. Eine inkomplette Lähmung mit teilweise erhaltener motorischer Funktion (Frankel C und D) kam bei 111 der



Patienten zum Zeitpunkt der Operation vor. Bei 90 Patienten (42,7 %) fand sich vor dem Eingriff kein neurologisches Defizit (Frankel Grad E), postoperativ bei 96 Patienten (45,5 %). Insgesamt konnte bei 21 Patienten eine Verbesserung des neurologischen Status um mindestens einen Grad nach Frankel erzielt werden. Bei drei Patienten kam es im Anschluss an die Operation zu einer Verschlechterung, wobei ein Patient postoperativ eine neu aufgetretene komplette Lähmung zeigte. Abbildung 3 stellt die Verteilung der prä- und postoperativen Frankel-Grade dar.

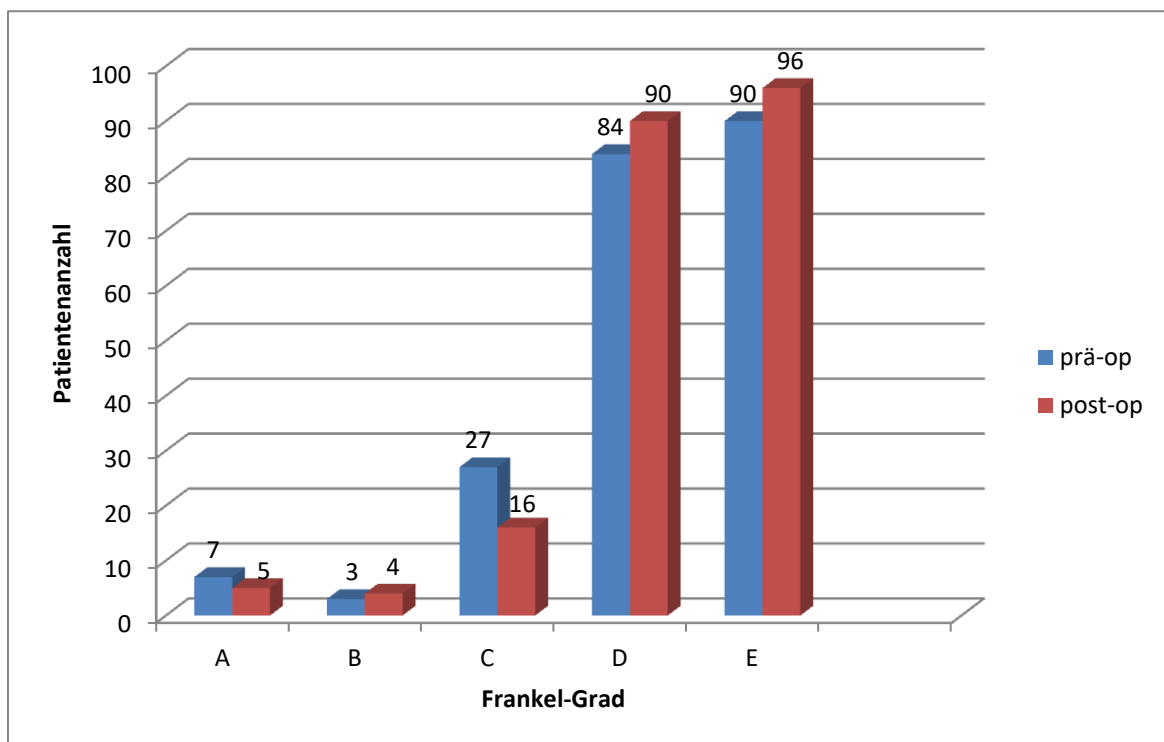


Abbildung 3: Darstellung der Prä- und postoperativen Frankel-Grade

#### 4.1.3 PRIMÄRTUMOREN

Insgesamt ließen sich im gesamten Kollektiv 21 verschiedene Tumorentitäten nachweisen. Die am häufigsten vorkommende Tumorentität war mit 25,1 % das Prostatakarzinom, gefolgt von Mammakarzinom (14,7 %), Multiplem Myelom (12,8 %), Lungenkarzinom (11,8 %) und Nierenzellkarzinom (10,4 %). Seltener fanden sich Ösophaguskarzinome (n=8), maligne Melanome (n=7), Schilddrüsenkarzinome (n=7) und Lymphome (n=5). Diejenigen Tumorentitäten, die

bei weniger als 2,0 % der Patienten auftraten, wurden unter der Kategorie „Sonstige“ zusammengefasst (n=26; 12,3 %). Dazu gehörten das Rektumkarzinom (n=4) und Karzinome unklaren Ursprungs (CUP) (n=4), hepatozelluläre Karzinome (n=3), cholangiozelluläre Karzinome (n=2), Magenkarzinome (n=2), Sigmakarzinome (n=2), Urothelkarzinome (n=2), Tumoren des Mundbodens (n=2), Prankreaskarzinome (n=2) sowie je ein Patient mit Hypopharynxkarzinom (n=1), Zungengrundkarzinom (n=1) und spinozellulärem Karzinom (n=1). Des Weiteren zeigten sich im Bezug auf die Häufigkeiten der Primärtumore geschlechtsspezifische Unterschiede: Bei Männern fand sich am häufigsten das Prostatakarzinom (35,3 %) gefolgt von Myelom (16,0 %) und Nierenzellkarzinom (11,3 %). Bei Frauen war das Mammakarzinom (49,2 %) die häufigste Tumorentität, gefolgt von Lungenkarzinom (14,8 %) und Nierenzellkarzinom (8,2 %). Die geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilung der Primärtumoren ist nachfolgend in Tabelle 11 dargestellt.

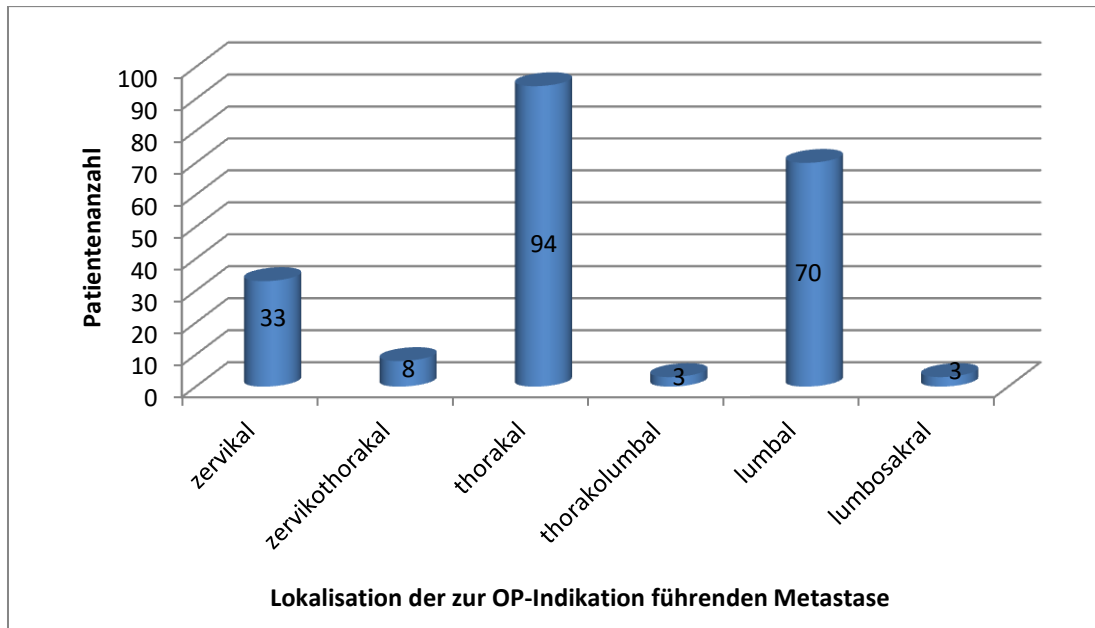
<b>Primärtumor</b>	<b>Männer (n= 150) n (%)</b>	<b>Frauen (n= 61) n (%)</b>	<b>Gesamt (n= 211) n (%)</b>
<b>Prostata</b>	53 (35,3)	---	53 (25,1)
<b>Mamma</b>	1 (0,7)	30 (49,2)	31 (14,7)
<b>Multipl. Myelom</b>	24 (16,0)	3 (4,9)	27 (12,8)
<b>Lunge</b>	16 (10,7)	9 (14,8)	25 (11,8)
<b>Niere</b>	17 (11,3)	5 (8,2)	22 (10,4)
<b>Ösophagus</b>	7 (4,7)	1 (1,6)	8 (3,8)
<b>Melanom</b>	6 (4,0)	1 (1,6)	7 (3,3)
<b>Schilddrüse</b>	4 (2,7)	3 (4,9)	7 (3,3)
<b>Lymphom</b>	3 (2,0)	2 (3,3)	5 (2,4)
<b>Sonstige</b>	19 (12,7)	7 (11,5)	26 (12,3)
<b>Gesamt</b>	150 (100,0)	61 (100,0)	211 (100,0)

Tabelle 11: Geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilung der Primärtumoren

#### 4.1.4 METASTASIERUNGSMUSTER

Betrachtet man die Lokalisation der symptomatischen, zur OP-Indikation führenden spinalen Metastasen, lässt sich feststellen, dass die thorakale Wirbelsäule mit 44,5 % (n=94) am häufigsten betroffen war. Gefolgt von Metastasen in der LWS (33,2 %; n=70) und HWS (15,6 %; n=33). Am zervikothorakalen Übergang fanden sich bei 8 Patienten operationsbedürftige Metastasen (3,8 %), thorakolumbal und lumbosakral

jeweils bei 3 Patienten (1,4 %). Die Verteilung ist nachfolgend in Abbildung 4 veranschaulicht.



**Abbildung 4: Lokalisation der zur OP-Indikation führenden Metastase, unterteilt nach betroffenem Wirbelsäulenabschnitt**

Das Gesamtausmaß der Wirbelsäulenmetastasierung wurde ebenfalls erfasst. Singuläre spinale Metastasen fanden sich bei nur 37 Patienten (17,5 %). 25 Patienten hatten zwei spinale Metastasen (11,8 %). Bei über 70 % der Patienten fanden sich mit Hilfe der bildgebenden Verfahren 3 oder mehr betroffene Wirbelkörper (n=149), so dass bei einem Großteil der Patienten von einem disseminierten Wirbelsäulenbefall gesprochen werden muss. Zusätzlich zu der spinalen Läsion fanden sich bei 73,0 % der Patienten weitere extraspinale ossäre Metastasen. Davon litten 44 Patienten (20,9 %) an 1 oder 2, 110 Patienten (52,1 %) an 3 oder mehr knöchernen Läsionen. Das Vorliegen viszeraler Metastasen wurde ebenfalls zur Abschätzung des Erkrankungsstadiums ermittelt. Schließt man die Patienten mit Multiplem Myelom von dieser Betrachtung aus, ließen sich bei 94 der übrigen 184 Patienten (52,2 %) keine Metastasen in den großen inneren Organen (Leber, Lungen, Nieren, Gehirn) nachweisen. Bei den anderen 90 Patienten fanden sich in einem oder mehreren dieser Organen Metastasen, wobei diese bei 19 Patienten als resezierbar eingeschätzt wurden.

#### 4.1.5 Operative Methoden

Von den 211 Patienten, bei denen aufgrund einer spinalen Metastasierung ein operativer Eingriff erfolgte, wurde bei 199 Patienten ein offen chirurgisches Verfahren, bei 12 Patienten ein minimalinvasives Verfahren gewählt (Abbildung 5). Von den offen-chirurgisch operierten Patienten wurde bei 189 Patienten ein dorsaler Zugangsweg gewählt. Dabei wurden 63 Patienten dekomprimiert, 106 Patienten dekomprimiert und zusätzlich dorsal stabilisiert, 18 Patienten ohne Dekompression stabilisiert und bei zwei Patienten ein alleiniger Wirbelkörperersatz durchgeführt. Bei 13 Patienten wurde im Zuge des Eingriffs zusätzlich eine offene Vertebroplastie oder Kyphoplastie durchgeführt. Bei allen zehn Patienten, die von ventral operiert wurden, lag die zur OP-Indikation führende Metastase im Bereich der HWS. Bei diesen Patienten wurde das Rückenmark von ventral dekomprimiert, gefolgt von einer Korporektomie mit Wirbelkörperersatz und bei der Hälfte dieser Patienten mit zusätzlicher ventraler Plattenosteosynthese. Minimalinvasive Verfahren wurden bei zwölf Patienten angewandt. Dabei wurden bei acht Patienten eine Kyphoplastie, bei zwei Patienten eine Vertebroplastie und bei zwei Patienten eine perkutane minimalinvasive Spondylodese durchgeführt. Bei den Patienten, bei denen eine Stabilisierung mithilfe eines Schrauben-Stab-Systems erfolgte, wurden im Mittel drei Segmente stabilisiert (Spanne: 1-7 Segmente).

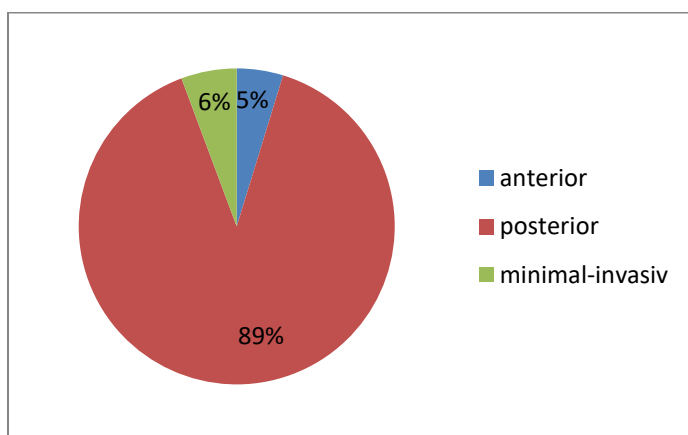


Abbildung 5: operativer Zugangsweg

Eine Re-Operation auf identischer Höhe fand bei 61 Patienten (28,9%) statt. Dabei handelte es sich entweder um eine Revision aufgrund von Schraubenfehlage, Materialversagen, Wundheilungsstörungen und Nachblutungen oder um eine Ergänzung bzw. Erweiterung des primären Eingriffs mittels Dekompression,

Stabilisierung, Vertebro-/Kyphoplastie oder Wirbelkörperersatz (Abbildung 6). Bei 16 Patienten gab es eine Kombination aus zwei oder mehr der oben genannten Indikationen.

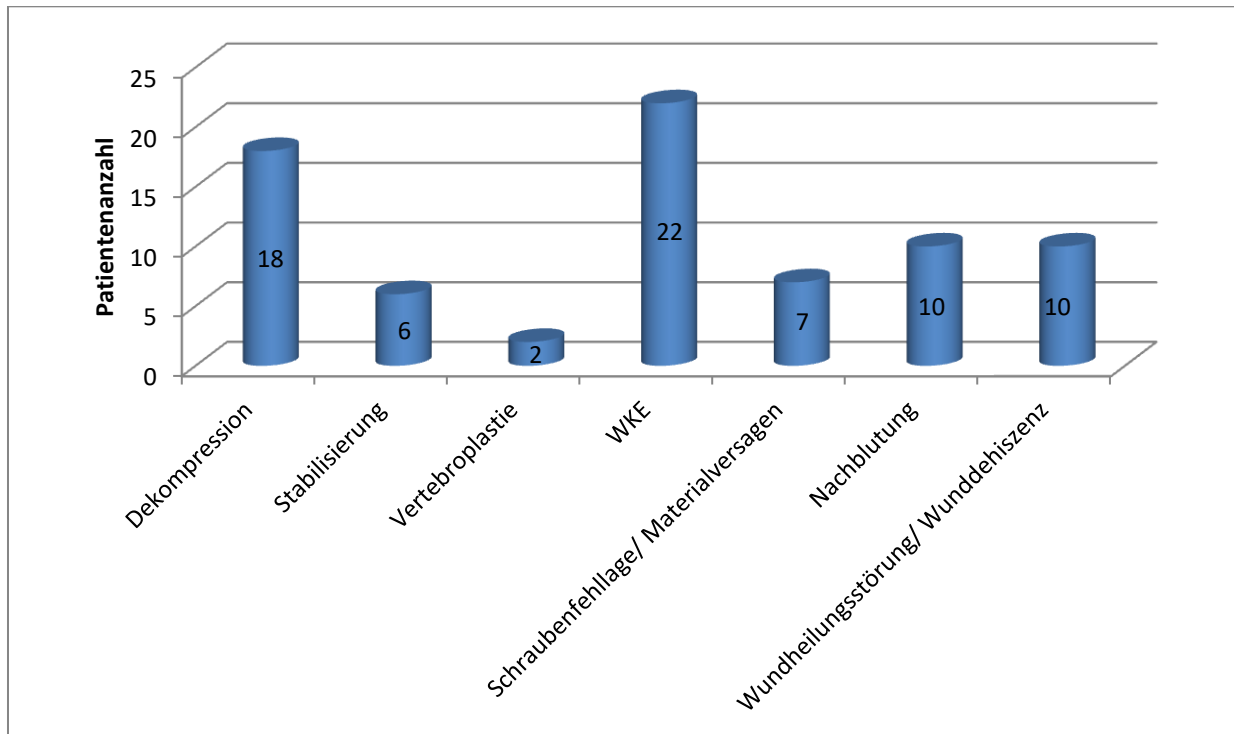


Abbildung 6: Indikationen für eine Re-Operation derselben Höhe

#### 4.1.6 ADJUVANTE THERAPIEN

Der Großteil der Patienten erhielt in Abhängigkeit vom Primärtumor eine neoadjuvante und/oder adjuvante Therapie (Abbildung 7). Dabei handelte es sich entweder um eine Bestrahlung (XRT) der betroffenen Wirbelsäulenregion oder um eine Chemotherapie (innerhalb vier Wochen vor bzw. nach Operation).

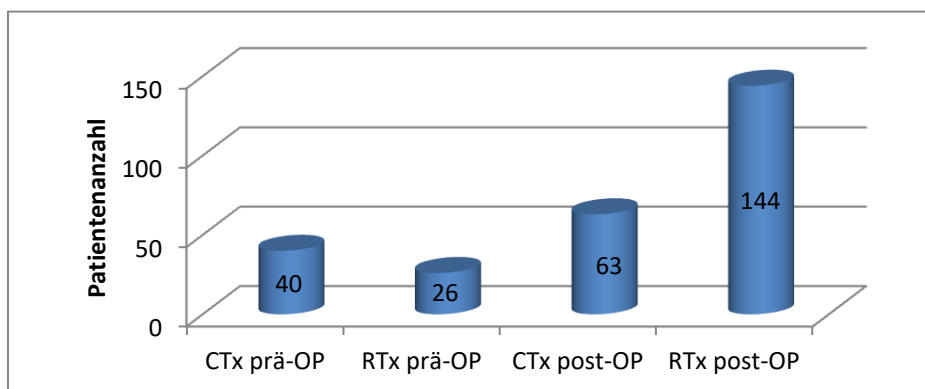


Abbildung 7: durchgeführte (neo-) adjuvante Therapie

## 4.2 ÜBERLEBENSZEITEN

Das allgemeine Überleben des Kollektivs nach Operation lässt sich unabhängig von der Betrachtung einzelner Faktoren wie folgt beschreiben: Im Beobachtungszeitraum verstarben 175 der 211 Patienten, die bis dahin überlebenden 36 Patienten wurden zensiert. Das mediane Überleben lag bei 9,0 Monaten, der Mittelwert für das Überleben bei  $18,7 \pm 1,6$  Monaten. Ein halbes Jahr nach Operation lebten noch 58 %, nach einem Jahr noch 42 % der Patienten. Ohne Berücksichtigung der Patienten mit Multiplem Myelom und Lymphom betrug das durchschnittliche Überleben  $15,2 \pm 1,5$  Monate. Im Folgenden soll der Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf das Überleben nach der Operation überprüft werden.

### *4.2.1 ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT UND ALTER ZUM ZEITPUNKT DER OPERATION*

Die männlichen Patienten überlebten im Durchschnitt 4,4 Monate kürzer als die weiblichen Patienten ( $\text{♂} = 17,2$  vs.  $\text{♀} = 21,6$  Monate). Am Ende des Beobachtungszeitraums waren noch 16,1 % der Männer und 19,4 % der Frauen am Leben. Der Vergleich der Überlebenskurven von Männern und Frauen mittels des Log-Rank-Tests zeigt jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Mortalitätsrisiko der beiden unterschiedlichen Geschlechter ( $p = 0,15$ ). Im Kollektiv ohne die hämatologischen Erkrankungen fand sich im Gegensatz dazu ein statistischer signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,008$ ), wobei die Männer im Schnitt 8,8 Monate kürzer überlebten ( $\text{♂} = 12,3$  Monate vs.  $\text{♀} = 21,1$  Monate).

Ebenso wurde der Einfluss des Alters zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs auf das Überleben untersucht. Zur besseren Darstellung wurden die Patienten dabei entsprechend ihres Alters bei Operation weiter gruppiert in Patienten unter 50 Jahren, 50 -69 Jahren und über 70 Jahren. Das mediane Überleben lag in allen drei Gruppen zwischen 8 und 9 Monaten, der Mittelwert bei 17,6 bis 18,8 Monaten (Tabelle 12). Es gab keinen statistischen Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Operation und dem postoperativen Überleben ( $p = 0,63$ ).

Alter zum Zeitpunkt der Operation	Anzahl Patienten (n)	Mittleres Überleben in Monaten	Medianes Überleben in Monaten	p-Wert
< 50 Jahre	17	18,7 ± 4,3	8,0 ± 2,7	<b>0,63</b>
50-69 Jahre	105	17,6 ± 2,1	9,0 ± 1,4	
≥ 70 Jahre	89	18,8 ± 2,5	9,0 ± 2,4	
<b>Gesamt</b>	<b>211</b>	<b>18,7 ± 1,6</b>	<b>9,0 ± 1,1</b>	

Tabelle 12: postoperatives Überleben in Abhängigkeit vom Alter

#### 4.2.2 ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM PRÄOPERATIVEN ALLGEMEINZUSTAND

Das mediane Überleben der Patienten mit einem Karnofsky Index von 10 % - 40 % betrug zwei Monate, bei Werten von 50 % - 70 % waren es sechs Monate und bei denjenigen, die sich in gutem Allgemeinzustand (KPS 80 % - 100 %) befanden, 25 Monate (Tabelle 13). Analysiert man den Einfluss des Allgemeinzustandes zum Zeitpunkt der Operation auf das Überleben der Patienten zeigt sich im Log-Rank-Test ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,001$ ). Auch der paarweise Vergleich der drei Karnofsky-Gruppen untereinander zeigt in allen Fällen einen statistisch signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,05$ ). Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 8 gezeigt. Ein guter präoperativer Allgemeinzustand ist in Bezug auf die Überlebenschance nach Operation demnach als positiver Faktor zu werten.

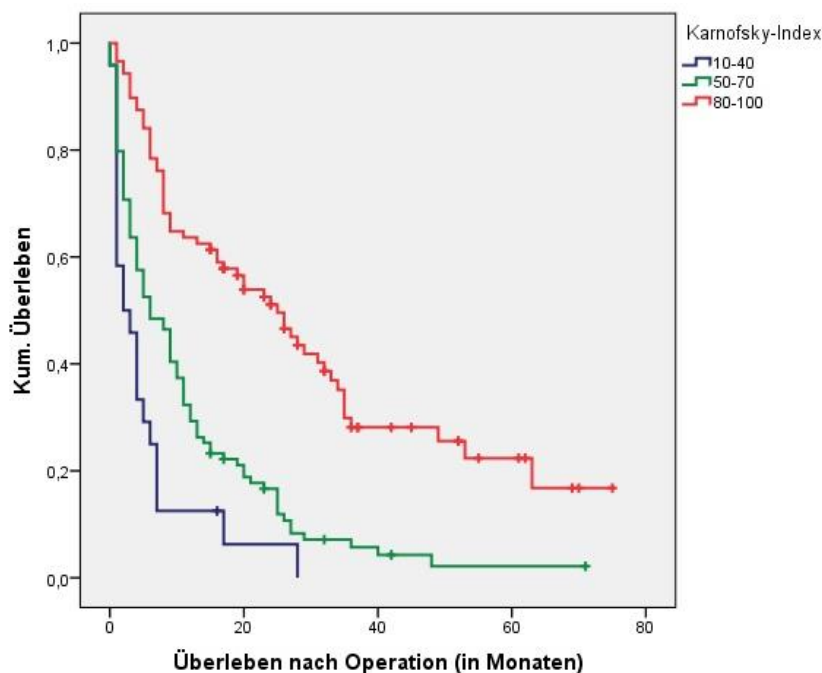


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die drei präoperativen Karnofsky-Gruppen

Karnofsky-Index (KPS)	Anzahl Patienten (n)	Mittleres Überleben in Monaten	Medianes Überleben in Monaten	p-Wert
10% - 40%	24	5,3 ± 1,5	2,0 ± 1,2	<b>&lt;0,001</b>
50% - 70%	99	11,5 ± 1,5	6,0 ± 1,5	
80% - 100%	88	30,6 ± 3,0	25,0 ± 3,8	

Tabelle 13: Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom präoperativen Karnofsky-Index

#### 4.2.3 ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM NEUROLOGISCHEN STATUS

57,3 % der Patienten (n=121) präsentierten sich präoperativ mit einem neurologisches Defizit (Frankel-Grad A - D), bei den übrigen 90 Patienten bestand keine neurologische Einschränkung. Beim Vergleich der Überlebenszeiten innerhalb der unterschiedlichen Frankel-Gruppen fand sich ein umso geringeres Mortalitätsrisiko, je besser der neurologische Status präoperativ war. Das mediane Überleben betrug bei Gruppe A nur 2 Monate und steigerte sich in Gruppe B-E auf 4, 6, 8 bzw. 19 Monate.

Präoperativer Frankel-Score	Anzahl Patienten (n)	Mittleres Überleben in Monaten	Medianes Überleben in Monaten	p-Wert
<b>A</b>	7	4,9 ± 2,2	2 ± 1,3	<b>&lt; 0,001</b>
<b>B</b>	3	7,7 ± 5,8	4 ± 3,3	
<b>C</b>	27	7,9 ± 1,6	6 ± 1,3	
<b>D</b>	84	15,5 ± 2,1	8 ± 1,8	
<b>E</b>	90	27,0 ± 3,0	19 ± 3,8	

Tabelle 14: Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom präoperativen Frankel-Grad

Die Ergebnisse bezüglich des Einflusses des präoperativen Frankel-Scores auf das Überleben waren statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Dabei zeigte der paarweise Vergleich der präoperativen Frankel-Grade insbesondere für Patienten ohne ein präoperatives neurologisches Defizit (Frankel E) ein signifikant längeres Überleben als für Patienten mit einem Frankel-Grad A - D. Am Ende des Beobachtungszeitraumes lebte keiner der Patienten mit präoperativem Frankel-Grad A oder B, während noch 30 % der Patienten mit Frankel-Grad E am Leben waren. Auch der postoperative Frankel-Grad erwies sich als Einflussfaktor für das Überleben. Patienten mit einem postoperativem Frankel-Grad E lebten signifikant länger als solche mit neurologischem Defizit (Frankel A-D).



#### 4.2.4 ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM PRIMÄRTUMOR

Bei der Betrachtung der Dauer des Überlebens in Abhängigkeit von der primären Tumorentität zeigten sich deutliche Unterschiede (Tabelle 15). So ließ sich feststellen, dass Patienten mit Multiplem Myelom mit einem durchschnittlichen Überleben von 36,8 Monaten (Median 27 Monate) die beste Prognose hatten. Gefolgt von Patienten mit Mammakarzinom (Mittelwert 30,4 Monate; Median 25 Monate), Schilddrüsenkarzinom (Mittelwert 28,6; Median 24 Monate), Lymphom (Mittelwert 26,8 Monate; Median 33 Monate), Prostatakarzinom (Mittelwert 13,9; Median 9 Monate) und malignem Melanom (Mittelwert 12,1; Median 5 Monate). Für die übrigen Tumorentitäten fand sich in diesem Kollektiv eine durchschnittliche Überlebenszeit von unter einem Jahr. Die schlechteste Lebenserwartung hatten dabei Patienten mit Lungenkarzinomen, bei denen das mediane Überleben 3 Monate betrug. Das gleiche mediane Überleben fand sich bei Patienten mit Primärtumoren, die unter „Sonstige“ summiert wurden und welche u.a. das Rektumkarzinom und weitere Tumore des GI-Traktes beinhalten.

Primarius	Anzahl Patienten n (%)	Mittleres Überleben in Monaten	Medianes Überleben in Monaten	p-Wert
<b>Multiples Myelom</b>	27 (12,8)	36,8 ± 5,3	27,0 ± 1,3	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Mamma</b>	31 (14,7)	30,4 ± 5,0	25,0 ± 5,8	
<b>Schilddrüse</b>	7 (3,3)	28,6 ± 7,1	24,0 ± 5,2	
<b>Lymphom</b>	5 (2,4)	26,8 ± 10,5	33,0 ± 25,5	
<b>Prostata</b>	53 (25,1)	13,9 ± 5,0	9,0 ± 1,5	
<b>Melanom</b>	7 (3,3)	12,1 ± 5,2	5,0 ± 1,4	
<b>Niere</b>	22 (10,4)	10,9 ± 2,0	7,0 ± 1,2	
<b>Ösophagus</b>	8 (3,8)	8,2 ± 2,5	8,0 ± 4,4	
<b>Sonstige</b>	26 (12,3)	7,1 ± 1,5	3,0 ± 0,9	
<b>Lunge</b>	25 (11,8)	6,8 ± 2,2	3,0 ± 0,7	

Tabelle 15: Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Primarius

Patienten mit Multiplem Myelom oder Mammakarzinom überlebten signifikant länger als Patienten mit Primärtumoren von Prostata, Niere und Lunge sowie mit malignen Melanomen.

Der Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven der Primärtumoren zeigte signifikante Unterschiede bezüglich des postoperativen Mortalitätsrisikos, so dass wie zu erwarten von einem Einfluss der Tumorentität auf die Prognose ausgegangen werden muss (Abbildung 9).

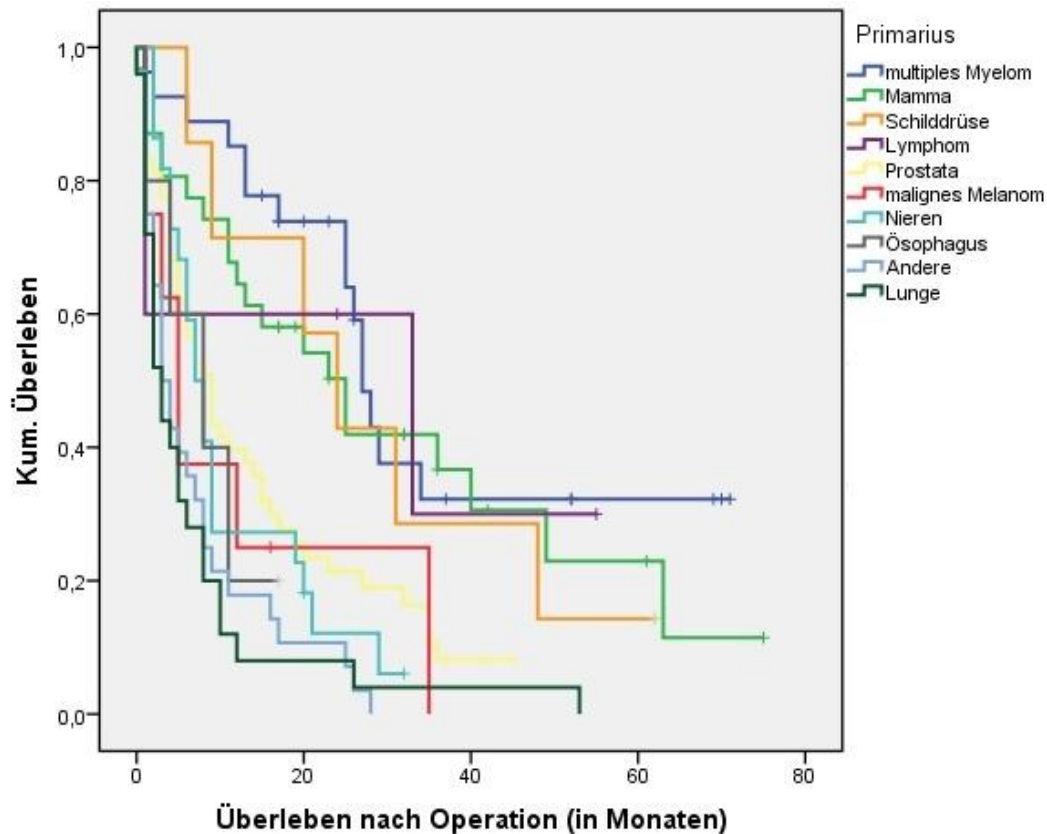


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die unterschiedlichen Tumorentitäten

#### 4.2.5 ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM AUSMAß DER METASTASIERUNG

Die Anzahl der Wirbelsäulenmetastasen erwies sich im Gesamtkollektiv als signifikanter Prädiktor für das Überleben ( $p=0,021$ ). Patienten mit nur einer singulären spinalen Metastase zeigten mit einem durchschnittlichen postoperativen Überleben von 26,9 Monaten (Median 24 Monate) das längste Überleben. Im Vergleich dazu waren es bei zwei Wirbelsäulenmetastasen 21,1 Monate und bei drei oder mehr Wirbelsäulenmetastasen 16,4 Monate. Schloß man die Patienten mit Multiplen Myelomen und Lymphomen von der Betrachtung aus, fand sich im

Gegensatz dazu kein statistisch signifikanter Einfluss der Anzahl der Wirbelsäulenmetastasen auf das Überleben ( $p = 0,111$ ).

Die Anzahl der extraspinalen ossären Metastasen war unabhängig vom Kollektiv nicht statistisch signifikant im Bezug auf das Überleben ( $p = 0,690$ ). Das mediane Überleben lag für die Gruppen mit 0, 1 - 2 und  $\geq 3$  knöchernen Metastasen außerhalb der Wirbelsäule bei 9, 8 und 9 Monaten.

Bei der anschließenden Analyse des Einflusses viszeraler Metastasen auf die Überlebenszeit, zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 16). Hatten die Patienten zum Zeitpunkt der Operation keine nachweisbaren Metastasen in den großen inneren Organen, so lebten sie im Durchschnitt 26,2 Monate. Waren viszerale Metastasen vorhanden und wurden diese als resektabel eingestuft, so betrug das mittlere Überleben 11,1 Monate. Bei Patienten mit nicht resektablen Metastasen waren es im Mittel 7,3 Monate.

<b>Viszerale Metastasierung</b>	<b>Anzahl Patienten (n)</b>	<b>Mittleres Überleben in Monaten</b>	<b>Medianes Überleben in Monaten</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Keine</b>	121	7,3 ± 0,9	4 ± 0,8	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Resektabel</b>	19	11,1 ± 2,3	8 ± 1,4	
<b>Nicht resektabel</b>	71	26,2 ± 2,4	19 ± 4,3	

Tabelle 16: Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Vorhandensein viszeraler Metastasen.

#### 4.2.6 ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM OPERATIVEN EINGRIFF

Intraoperativ verstarb keiner der 211 Patienten, die perioperative Mortalität – innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation – betrug 2,4 % ( $n = 5$ ). Bei der Untersuchung der unterschiedlichen operativen Verfahren bezüglich des Überlebens konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden ( $p = 0,113$ ). Somit überlebten Patienten mit minimal-invasiven Verfahren nicht signifikant kürzer oder länger als Patienten mit umfangreichen Dekompressionen und Stabilisierungen. Ebenso zeigte sich die Lokalisation des operativen Eingriffs entlang der Wirbelsäule als statistisch nicht bedeutend für das Überleben ( $p = 0,922$ ).

## 4.3 VALIDIERUNG DER PROGNOTISCHEN SCORES

### 4.3.1 REVIDIERTER TOKUHASHI SCORE

In der nachfolgenden Tabelle 17 ist die Verteilung des Studienkollektivs innerhalb der verschiedenen Kategorien des revidierten Tokuhashi Scores dargestellt.

<b>Parameter</b>	<b>Punkte</b>	<b>Anzahl Patienten</b>
<b>Allgemeinzustand (general condition)</b>		
Schlecht (KPS 10 – 40 %)	0	24
Moderat (KPS 50 – 70 %)	1	99
Gut (KPS 80 – 100 %)	2	88
<b>Anzahl extraspinaler Knochenmetastasen</b>		
≥3	0	110
1-2	1	44
0	2	57
<b>Anzahl Wirbelsäulenmetastasen</b>		
≥3	0	149
2	1	25
1	2	37
<b>Metastasen in großen viszeralen Organen</b>		
Nicht resezierbar	0	71
Resezierbar	1	19
Keine vorhanden	2	121
<b>Primäre Tumorentität (mod. nach Tokuhashi et al. 2005)</b>		
Lunge, Ösophagus, Pankreas, Magen, Harnblase	0	40
Leber, Gallenblase, Primarius unklaren Ursprungs	1	9
Andere	2	14
Nieren, Uterus	3	22
Rektum	4	5
Schilddrüse, Prostata, Mamma, <i>Myelom, Lymphom</i>	5	121
<b>Schweregrad der Querschnittslähmung (nach Frankel)</b>		
Komplett (Frankel A + B)	0	10
Inkomplett (Frankel C + D)	1	111
Keine (Frankel E)	2	90

Tabelle 17: Verteilung des Studienkollektivs im revidierten Tokuhashi Score

Im Kollektiv dieser Studie präsentierten sich 99 Patienten mit einem moderaten KPS von 50 - 70 % und 110 Patienten mit inkompletten Lähmungserscheinungen (Frankel C + D). Die am häufigsten gefundenen Ausprägungen im Metastasierungstatus waren jeweils mehr als drei spinale (n= 149) und extraspinale (n= 110) ossäre Metastasen bei fehlendem Nachweis viszeraler Metastasen (n= 121). In Bezug auf die primäre Tumorentität bildeten die Tumore, deren Prognose von Tokuhashi et al. am besten beurteilt wird, die größte Gruppe.

Im Studienkollektiv fielen 46,4 % (n=98) der Patienten in die schlechteste prognostische Kategorie mit 0-8 Punkten und einem erwarteten Überleben von weniger als sechs Monaten. 36,0 % (n=76) der Patienten hatten mit 9-11 Punkten ein prognostiziertes Überleben zwischen sechs und zwölf Monaten und 17,5 % (n=37) hatten mit 12-15 erreichten Punkten ein erwartetes Überleben von über zwölf Monaten. Der Vergleich des prognostizierten Überlebens nach Tokuhashi mit dem tatsächlichen Überleben zeigt, dass die Vorhersage nur in 47,4 % (n=100) der Fälle zutreffend war. Die beste Übereinstimmung fand sich in der Kategorie von 12 bis 15 Punkten, in der das vorhergesagte Überleben von über einem Jahr in 81,1 % der Fälle auch eintraf. In der mittleren prognostischen Gruppe erwies sich die Vorhersage nur in 14,5 % als zutreffend, wobei 53,9 % (n=41) der Patienten dieser Gruppe länger und 31,6 % (n=24) kürzer als die vorhergesagten sechs bis zwölf Monate überlebten. In der Gruppe von null bis acht Punkten sollte das Überleben weniger als sechs Monate betragen. Bei 60,2 % der Patienten stimmte das tatsächliche Überleben mit dieser Prognose überein. 20,4 % der Patienten dieser prognostischen Gruppe lebten postoperativ jedoch länger als ein Jahr. Es besteht also eine unzureichende Korrelation zwischen geschätzter und tatsächlicher Überlebenszeit (Tabelle 18).

Punktzahl nach Tokuhashi	Erwartetes Überleben nach Tokuhashi	Anzahl Patienten n (%)	Tatsächliches Überleben		
			≤6 Mo. n (%)	6-12 Mo. n (%)	≥12Mo. n (%)
<b>0-8</b>	≤ 6 Monate	98 (46,4 %)	<b>59</b> (60,2 %)	19 (19,4 %)	20 (20,4 %)
<b>9-11</b>	6-12 Monate	76 (36,0 %)	24 (31,6 %)	<b>11</b> (14,5 %)	41 (53,9 %)
<b>12-15</b>	≥ 12 Monate	37 (17,5 %)	5 (13,5 %)	2 (5,4 %)	<b>30</b> (81,1 %)

Tabelle 18: Vergleich des erwarteten Überleben nach Tokuhashi mit dem tatsächlichen Überleben

Das tatsächliche durchschnittliche Überleben betrug innerhalb der schlechtesten prognostischen Gruppe 7,7 Monate, innerhalb der mittleren prognostischen Gruppe 21,4 Monate und innerhalb der besten prognostischen Gruppe 41,3 Monate. Das mediane Überleben lag bei 4, 13 bzw. 36 Monaten (Tabelle 19).

Revidierter Tokuhashi Score	Anzahl Patienten (n)	Mittleres Überleben in Monaten	Medianes Überleben in Monaten	p-Wert
0-8	98	7,7 ± 0,8	4,0 ± 0,7	<b>&lt; 0,001</b>
9-11	76	21,4 ± 2,6	13,0 ± 2,9	
12-15	37	41,3 ± 4,7	36,0 ± 5,6	

Tabelle 19: Tatsächliches Überleben innerhalb der prognostischen Gruppen nach Tokuhashi et al. 2005

Es fand sich ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang zwischen den prognostischen Gruppen im revidierten Tokuhashi Score und dem postoperativen Überleben ( $p < 0,001$ ), so dass generell mit steigender Punktzahl ein längeres Überleben beobachtet werden kann. Allerdings mit deutlich besseren realen Überlebenszeiten als im revidierten Tokuhashi Score prognostiziert. Die Überlebenszeiten der einzelnen prognostischen Gruppen sind graphisch in Abbildung 10 veranschaulicht. Auch der paarweise Vergleich der drei Gruppen untereinander zeigte in allen Kombinationen hoch signifikante Ergebnisse ( $p < 0,001$ ). Anschließend wurden die 6 Variablen des Tokuhashi Scores im Regressionsmodell nach Cox analysiert. Die Faktoren Primarius, Karnofsky-Index und viszerale Metastasierung hatten einen unabhängigen, signifikanten Einfluss auf das Überleben ( $p < 0,001$ ). Der Grad der neurologischen Einschränkung ( $p = 0,074$ ) sowie das Ausmaß der spinalen Metastasierung ( $p = 0,098$ ) waren nicht signifikant. Das Vorliegen extraspinaler Knochenmetastasen war kein signifikanter unabhängiger Prädiktor für das Überleben.

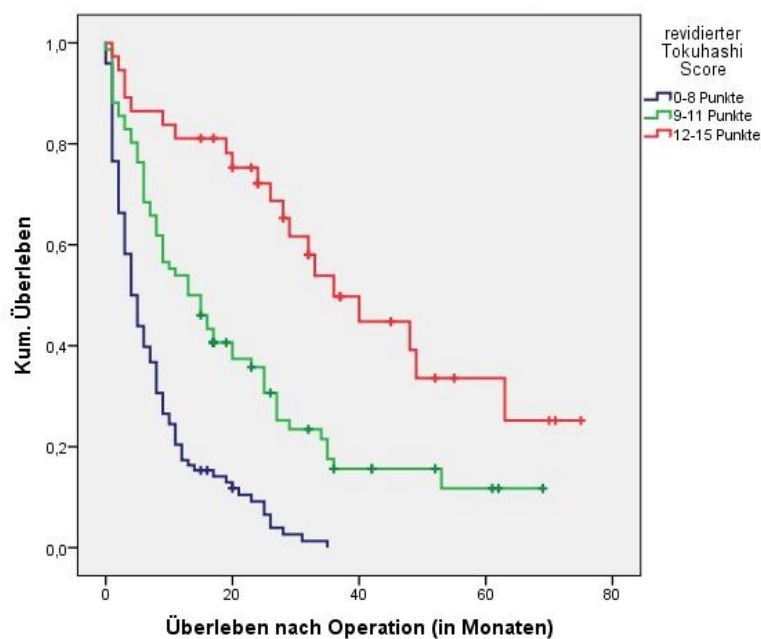


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die prognostischen Gruppen des Tokuhashi Scores

#### 4.3.2 TOMITA SCORE

Die Bewertung der Patienten nach dem Tomita Score ergab folgende Verteilung: Die meisten Patienten (n=124) litten unter einem langsam wachsenden Primarius als Ursache der spinalen Metastasierung. 121 Patienten hatten keine viszerale Metastasen und 182 der Patienten hatten multiple Knochenmetastasen. Die nachfolgende Tabelle 20 stellt die Verteilung des Studienkollektivs innerhalb der verschiedenen Bewertungskriterien des Tomita Scores dar.

Punkte	Prognosefaktoren					
	Malignitätsgrad Primärtumor	Anzahl Patienten n (%)	Viszerale Metastasen	Anzahl Patienten n (%)	Ossäre Metastasen	Anzahl Patienten n (%)
1	Langsam wachsend (Brust, Schilddrüse, etc.)	124 (58,8 %)	-----	-----	Solitär oder isoliert	29 (13,7 %)
2	Mäßig wachsend (Niere, Uterus, etc.)	26 (12,3 %)	Behandelbar	19 (9,0 %)	Multipel	182 (86,3 %)
4	Schnell wachsend (Lunge, Magen, etc.)	61 (28,9 %)	Nicht behandelbar	71 (33,6 %)	-----	-----

Tabelle 20: Bewertung des Studienkollektivs nach dem Tomita Score

92 Patienten dieses Kollektivs erreichten bei der Berechnung des Tomita Scores zwei oder drei Punkte und überlebten im Mittel 31,0 Monate. Vier oder fünf Punkte hatten 21 Patienten, welche im Schnitt 14,1 Monate überlebten. In die Kategorie mit sechs und sieben Punkten fielen 47 Patienten, in die Gruppe von acht bis zehn Punkten 51 Patienten. Das tatsächliche Überleben dieser beiden prognostischen Gruppen betrug 11,0 bzw. 5,3 Monate (Tabelle 21). In der ursprünglichen Studie von Tomita et al. überlebten die Patienten, nachdem sie entsprechend ihrer prognostischen Gruppe therapiert wurden, in absteigender Folge im Mittel 38,2, 21,5, 10,1 bzw. 5,3 Monate (Tomita et al., 2001).

Punktsumme nach Tomita	Anzahl Patienten n (%)	Mittleres Überleben in Monaten	Medianes Überleben in Monaten	p-Wert
2 und 3	92 (43,6 %)	31,0 ± 3,0,	26 ± 3,5	<b>&lt; 0,001</b>
4 und 5	21 (10,0 %)	14,1 ± 3,3	7 ± 1,3	
6 und 7	47 (22,3 %)	11,0 ± 1,3	9 ± 1,5	
8,9 und 10	51 (24,2 %)	5,3 ± 0,8	3 ± 0,8	

Tabelle 21: Tatsächliches Überleben innerhalb der prognostischen Gruppen nach Tomita et al.

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen postoperativem Überleben und prognostischer Gruppe im Tomita Score ergab sich im Log-Rank-Test insgesamt ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$ ). Der paarweise Vergleich der einzelnen Gruppen bestätigte ein signifikant längeres bzw. kürzeres Überleben der besten und schlechtesten prognostischen Gruppe im Vergleich zu den übrigen Gruppen. Zwischen den beiden mittleren Gruppen ließ sich kein signifikanter Unterschied finden ( $p = 0,377$ ). Die multivariate Analyse der drei Faktoren des Tomita Scores ergab einen unabhängigen statistisch signifikanten Einfluss von Primarius und viszerale Metastasen auf das Überleben ( $p < 0,001$ ). Das Ausmaß der Skelettmetastasierung erwies sich mit  $p = 0,040$  als ebenfalls signifikant. In Abbildung 11 sind die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die prognostischen Gruppen des Tomita Scores abgebildet.

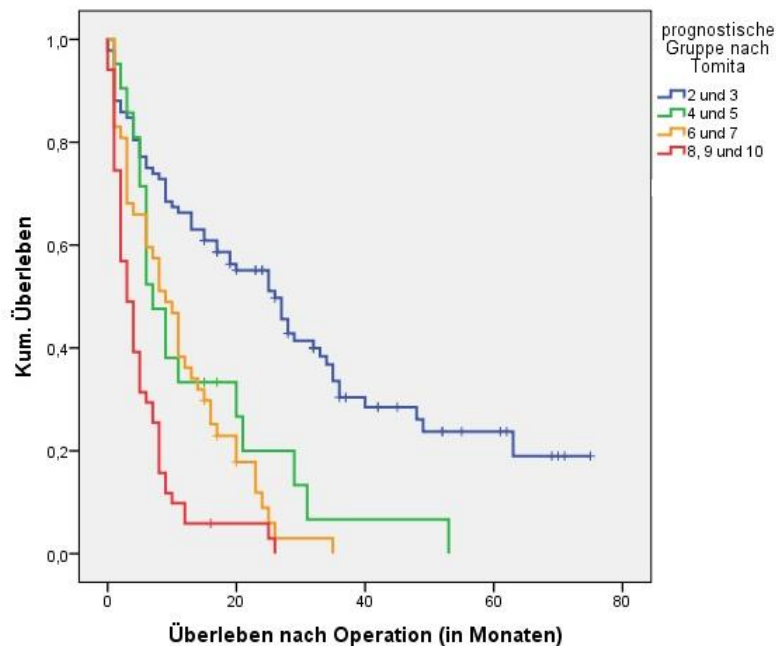


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die prognostischen Gruppen des Tomita Scores

#### 4.3.3 MODIFIZIERTER BAUER SCORE

Bei der Berechnung des modifizierten Bauer Scores wurde jeweils ein Punkt für die folgenden prognostisch positiven Faktoren vergeben: für das Fehlen viszerale Metastasen ( $n=121$ ), für jeden Primarius; der kein Lungentumor war ( $n=186$ ), für einen langsam wachsender Primarius (Brust, Niere, Lymphom oder Multiples Myelom) ( $n=85$ ) sowie für das Vorliegen einer solitären Skelettmetastase ( $n=29$ ). Die



Punktevergabe innerhalb des Studienkollektivs ist in der nachfolgenden Tabelle 22 veranschaulicht.

Punkte	Prognosefaktor	Anzahl Patienten n (%)
1	Keine viszerale Metastasen	121 (57,3 %)
1	Kein Lungentumor	186 (88,2 %)
1	Primärtumor in Brust oder Niere, Lymphom, Myelom	85 (40,3 %)
1	Solitäre Skelettmetastase	29 (13,7 %)

Tabelle 22: Bewertung des Studienkollektivs nach dem modifizierten Bauer-Score

Das mittlere Überleben betrug in der besten Prognosegruppe 33,7 Monate (Median 27 Monate), gefolgt von 14,2 (Median 8 Monate) und 7,6 Monaten (Median 5 Monate) in der mittleren und schlechtesten prognostischen Gruppe (Tabelle 23). Leithner et al. fanden in ihrem Kollektiv unter Einschluss der Patienten mit multiplem Myelom durchschnittliche Überlebenszeiten von 48, 15 bzw. 7 Monaten für die drei prognostischen Gruppen (Leithner et al., 2008).

Punktsumme im modifizierten Bauer Score	Anzahl Patienten n (%)	Mittleres Überleben in Monaten	Medianes Überleben in Monaten	p-Wert
0 und 1	64 (30,3 %)	7,6 ± 1,0	4 ± 0,9	<0,001
2	75 (35,6 %)	14,2 ± 1,9	8 ± 0,7	
3 und 4	72 (34,1 %)	33,7 ± 3,6	27 ± 2,9	

Tabelle 23: Tatsächliches Überleben innerhalb der prognostischen Gruppen des modifizierten Bauer Scores

Sowohl der Gesamtvergleich der Überlebensverteilungen im modifizierten Bauer Score ( $p < 0,001$ ), als auch der paarweise Vergleich der drei prognostischen Gruppen untereinander ( $p \leq 0,003$ ) war statistisch signifikant im Bezug auf das Überleben. Im Cox-Regressionsmodell zeigte sich bei der multivariaten Analyse aller vier Faktoren des modifizierten Bauer Scores ein von anderen Variablen unabhängiger, signifikanter Einfluss auf das Überleben für die folgenden Faktoren: das Fehlen viszeraler Metastasen ( $p < 0,001$ ), einen Primarius der Gruppe Brust, Niere, Myelom oder Lymphom ( $p = 0,02$ ) und wenn der Primarius kein Lungentumor war ( $p = 0,028$ ). Der Faktor „solitäre Skelettmetastase“ war mit  $p = 0,070$  nicht signifikant. Patienten mit viszerale Metastasen hatten ein 2,32-fach höheres Risiko zu versterben als Patienten ohne den Nachweis einer viszerale Metastasierung. In Abbildung 12 sind die Überlebenskurven für die prognostischen Gruppen des modifizierten Bauer Scores abgebildet.

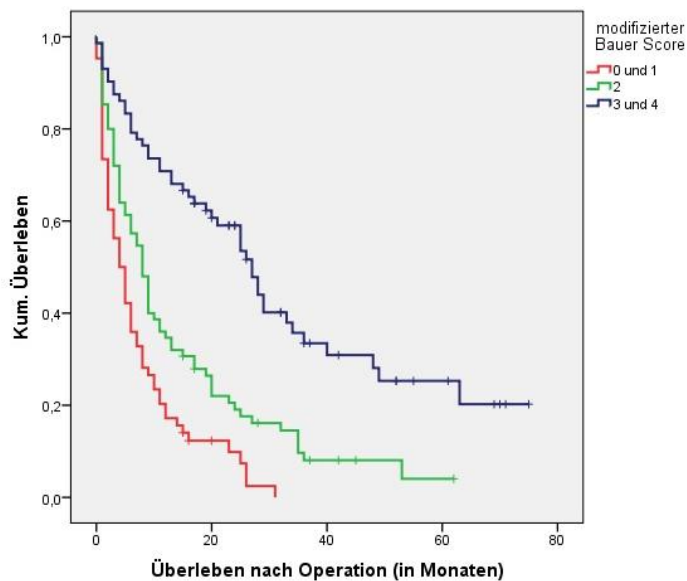


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die prognostischen Gruppen des modifizierten Bauer Scores

#### 4.3.4 OSWESTRY SPINAL RISK INDEX

Der OSRI wurde nach der Formel  $PTP + (2-GC)$  berechnet. Die folgende Tabelle 24 zeigt die Verteilung des Patientenkollektivs innerhalb der einzelnen Parameter.

Parameter	Punkte	Anzahl Patienten
<b>Tumorentität nach Wachstumsgeschwindigkeit (PTP)</b>		
<b>Langsames Wachstum</b> (Brust, Schilddrüse, Prostata, Myelom, Hämangiom, Endotheliom, Non-Hodgkin-Lymphome)	1	<b>124</b>
<b>Moderates Wachstum</b> (Nieren, Uterus, Tonsillen, Epipharynx, Synovialzellensarkom, metastasierendes Thymom)	2	<b>26</b>
<b>Schnelles Wachstum</b> (Magen, Colon, Leber, Melanom, Teratom, Sigmoid, Pankreas, Rektum, unbekannte Herkunft)	4	<b>36</b>
<b>Sehr schnelles Wachstum</b> (Lunge)	5	<b>25</b>
<b>Allgemeinzustand (GC = general condition)</b>		
Schlecht (KPS 10 – 40 %)	0	<b>24</b>
Moderat (KPS 50 – 70 %)	1	<b>99</b>
Gut (KPS 80 – 100 %)	2	<b>88</b>

Tabelle 24: Erreichte Punktzahl des Studienkollektivs beim OSRI

Nach der Bewertung des Studienkollektivs entsprechend des OSRI und anschließender Zuordnung zu den verschiedenen Prognosegruppen fanden sich nur zwei Patienten mit einer Punktzahl von sieben und somit der schlechtesten Lebenserwartung. Das mittlere Überleben der fünf prognostischen Gruppen des Oswestry Spinal Risk Index betrug in absteigender Reihenfolge 39,8 Monate, 14,2 Monate, 8,2 Monate, 5,0 Monate und 1,5 Monate (Tabelle 25).

OSRI Score	Anzahl Patienten n (%)	Mittleres Überleben in Monaten	Medianes Überleben in Monaten	p-Wert
1	54 (25,6 %)	39,8 ± 3,9	33 ± 3,7	<b>&lt; 0,001</b>
2 und 3	96 (45,5 %)	14,2 ± 1,8	9 ± 1,2	
4 und 5	39 (18,5 %)	8,2 ± 1,7	5 ± 1,0	
6	20 (9,4 %)	5,0 ± 1,2	2 ± 1,5	
7	2 (0,9 %)	1,5 ± 0,5	1 ± ---	

Tabelle 25: Tatsächliches Überleben innerhalb der prognostischen Gruppen des OSRI

Bei der Überprüfung dieser Ergebnisse auf Signifikanz zeigte sich insgesamt ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang zwischen prognostischer Gruppe und tatsächlichem Überleben ( $p < 0,001$ ). Im paarweisen Vergleich der Untergruppen ließ sich dieses Resultat für die beiden prognostisch besten Gruppen (ein Punkt sowie zwei und drei Punkte) bestätigen ( $p < 0,001$  und  $p \leq 0,013$ ). Die Gruppe mit sechs Punkten lieferte keinen signifikanten Unterschied zu den beiden angrenzenden Gruppen mit vier und fünf sowie sieben Punkten. Die multivariate Analyse der beiden Variablen nach Cox bestätigte den unabhängigen hoch signifikanten Einfluss von Karnofsky-Index und Primarius auf das Überleben ( $p < 0,001$ ). Die entsprechenden Überlebenskurven sind in Abbildung 13 dargestellt.

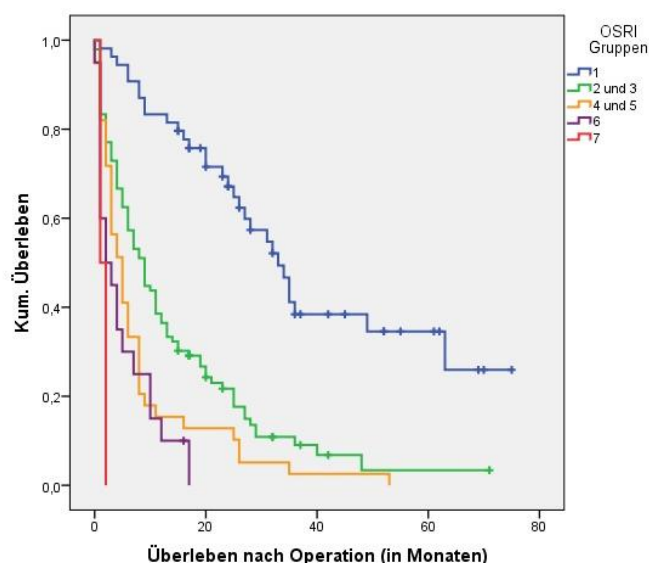


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die prognostischen Gruppen des OSRI

Die Berechnung der Scores von Tokuhashi, Tomita und Bauer sowie des OSRI unter Ausschluss von Multiplen Myelomen und Lymphomen ergab ebenfalls jeweils einen statistisch hoch signifikanten Zusammenhang zwischen prognostischer Gruppe und Überleben. Da Patienten mit Multiplen Myelomen und Lymphomen der Gruppe mit der besten Lebenserwartung zugerechnet werden und im Schnitt die Myelom-Patienten am längsten überlebten, war das durchschnittliche Überleben ohne diese Patienten in der prognostisch besten Gruppe um 3,6 - 5,0 Monate kürzer.

Bei allen vier geprüften Scores fand sich im Regressionsmodell nach Cox ein signifikanter Einfluss auf das Überleben ( $p < 0,001$ ), unabhängig von den Patientencharakteristika Alter, Geschlecht und BMI.

#### 4.4 VERGLEICH DER PROGNOTISCHEN SCORES

##### **c-Index**

Die Diskriminationsfähigkeit der prognostischen Scores wurde anhand des Konkordanzmaßes (c-Index) nach Harrell (Harrell et al., 1984) bestimmt. Dabei wurde der Anteil der konkordanten an allen auswertbaren Patientenpaarungen ermittelt. Konkordanz liegt dabei vor, wenn der Patient mit der im Score als günstiger eingeschätzten Prognose nach Operation auch tatsächlich länger gelebt hat. Der maximal mögliche Wert des c-Index beträgt 1, was bedeutet, dass für jeden Patienten des Kollektivs das Überleben exakt vorhergesagt werden kann. Für die hier getesteten Scores fand sich der höchste c-Index beim revidierten Tokuhashi Score mit 0,720, gefolgt vom OSRI mit 0,702. Schlechtere Ergebnisse fanden sich beim Tomita Score mit 0,675 und beim modifizierten Bauer mit 0,665 (Tabelle 26). Die Differenzen der c-Indices zwischen Tokuhashi Score gegenüber Tomita und Bauer Score waren statistisch signifikant, während sich zwischen Tokuhashi Score und OSRI kein signifikanter Unterschied feststellen ließ (Tabelle 27). Die Prognose für das postoperative Überleben lässt sich unter Betrachtung des c-Index somit am besten mithilfe des Tokuhashi Scores und des OSRI ermitteln.

<b>Prognostischer Score</b>	<b>c-Index</b>	<b>95% -Konfidenzintervall</b>
<b>Tokuhashi (revidiert)</b>	0,7204	0,6815 – 0,7596
<b>Tomita</b>	0,6748	0,6326 – 0,7173
<b>Bauer (modifiziert)</b>	0,6653	0,6252 – 0,7065
<b>OSRI</b>	0,7023	0,6637 – 0,7387

Tabelle 26: c-Indices der vier prognostischen Scores

<b>95%- Konfidenzintervalle für Differenzen im c-Index</b>	<b>2,5%</b>	<b>97,5%</b>
<b>OSRI - Tokuhashi</b>	-0,0479	0,0125
<b>OSRI - Tomita</b>	-0,0083	0,0635
<b>OSRI - Bauer</b>	-0,0016	0,0764
<b>Tokuhashi - Tomita</b>	0,0132	0,0767
<b>Tokuhashi - Bauer</b>	0,0234	0,0881
<b>Tomita - Bauer</b>	-0,0208	0,0404

Tabelle 27: 95%-Konfidenzintervalle für Differenzen im c-Index

### **Pseudo-R<sup>2</sup> nach Cox & Snell**

Außerdem wurde zur Beurteilung der Modellanpassung der Scores die Pseudo-R<sup>2</sup>-Statistik nach Cox & Snell verwendet. Der Anteil der erklärten Varianz war im revidierten Tokuhashi Score mit 36,2 % am höchsten, gefolgt vom Tomita Score mit 28,2 % und dem OSRI mit 26,1 % (Tabelle 28).

<b>Prognostischer Score</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>95% -Konfidenzintervall</b>
<b>Tokuhashi (revidiert)</b>	0,3619	0,2607 – 0,4663
<b>Tomita</b>	0,2818	0,1903 – 0,3806
<b>Bauer (modifiziert)</b>	0,2486	0,1674 – 0,3430
<b>OSRI</b>	0,2612	0,1713 – 0,3611

Tabelle 28: R<sup>2</sup> der vier prognostischen Scores nach Cox & Snell

In einem abschließenden Schritt wurden die prognostischen Scores mit dem Karnofsky Performance Status verglichen. Die Diskriminationsfähigkeit des KPS lag bei einem c-Index von 0,6720 unter der des OSRI (0,7023) und des revidierten Tokuhashi Scores (0,7204), war vergleichbar mit der des Tomita Scores (0,6748) und war der des modifizierten Bauer Scores überlegen (0,6653). Der Anteil der erklärten Varianz war mit einem R<sup>2</sup> von 0,2315 beim KPS schlechter als in allen vier anderen Scores.

## 5. DISKUSSION

### 5.1 EINFÜHRUNG

Das Vorliegen symptomatischer spinaler Metastasen stellt Mediziner weiterhin vor eine anspruchsvolle Aufgabe. Zentral ist dabei die Frage, welche Patienten von einem operativen Eingriff profitieren könnten und somit trotz fortgeschrittenem Erkrankungsstadium noch operiert werden sollten. Das Therapieziel ist dabei meist klar auf den Erhalt oder die Verbesserung neurologischer Funktionen, die Schmerzreduktion sowie die Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität begrenzt (Berger, 2008). Oftmals muss die Therapieentscheidung in dieser Situation aufgrund von neurologischer Aggravation, rapider Schmerzzunahme oder limitierter Lebenserwartung ohne die exakte Kenntnis der Krankheitsausdehnung getroffen werden (Sciubba et al., 2010). Ein Konsens besteht weitestgehend darin, dass die Lebenserwartung den entscheidenden Faktor für die Festlegung eines Therapieregimes darstellen sollte (Choi et al., 2010, Tokuhashi et al., 1990, Pointillart et al., 2011). In der Vergangenheit wurden eine Vielzahl patientenbezogener und erkrankungsabhängiger Parameter auf ihre prognostische Wertigkeit hin überprüft und in Form von prognostischen Scoringsystemen zusammengefasst (Tokuhashi et al., 2005, Tomita et al., 2001, Leithner et al., 2008, Balain et al., 2013, Helweg-Larsen et al., 2000, Sioutos et al., 1995, van der Linden et al., 2005). Gemeinsames Ziel dieser Scores ist die möglichst exakte Vorhersage der Lebenserwartung, um eine darauf basierende Therapiempfehlung aussprechen zu können. Welche dieser Faktoren geeignet sind, um eine valide Einschätzung der individuellen Lebenserwartung eines Patienten abzugeben, ist bislang nicht eindeutig geklärt. Durch den stetigen Wandel der onkologischen Therapieoptionen mit daraus resultierender höherer Lebenserwartung von Tumorpatienten unterliegt die Prognose einer Dynamik. Im Rahmen dieser Arbeit wurde zum einen der Einfluss verschiedener Faktoren auf das postoperative Überleben analysiert, zum anderen die prognostische Validität von vier präoperativen Scoringsysteme getestet. Die Ergebnisse sollen im Folgenden diskutiert werden.

## 5.2 GESCHLECHT UND ALTER

### 5.2.1 ZUSAMMENSETZUNG DER STUDIENPOPULATION

Bei Betrachtung der Geschlechterverteilung fällt auf, dass in diesem Kollektiv deutlich mehr Männer operiert wurden. Das Verhältnis von Männern (n= 150) zu Frauen (n= 61) beträgt dabei 2,5:1. Auch in anderen Studien zur operativen Therapie spinaler Metastasierung variiert das Geschlechterverhältnis von ausgeglichen bis hin zu einem deutlichen Überwiegen des männlichen Geschlechts (Ulmar et al., 2007a, Lee et al., 2013, Quraishi et al., 2013, Tokuhashi et al., 2009). Eine Ursache für diese Verteilung könnte sein, dass sich in dieser Studie als häufigster Primarius das Prostatakarzinom fand, ein geschlechtsspezifischer Tumor mit einer hohen spinalen Metastasierungstendenz von bis zu 90 % in Autopsiestudien (Wong et al., 1990). Außerdem lässt sich diese Verteilung vielleicht auch durch das allgemein etwas höhere Krebsrisiko von Männern erklären (Kaatsch et al., 2013). Des Weiteren belegt eine aktuelle Studie zur Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in Deutschland, dass Frauen mit 67,2 % im Allgemeinen deutlich häufiger regelmäßig an derartigen Vorsorgeprogrammen teilnehmen als Männer mit nur 40,0 % (Starker and Sass, 2013). Eine mögliche Konsequenz wäre, dass das Stadium von Tumorerkrankungen bei Männern bei Diagnose im Schnitt fortgeschrittener ist und es häufiger bereits zu einer Fernmetastasierung beispielsweise in die Wirbelsäule gekommen ist.

Mit einer Altersspanne von 20 - 91 Jahren in dieser Studie bestätigt sich, dass Wirbelsäulenmetastasen prinzipiell in jeder Altersgruppe auftreten können. In diesem Studienkollektiv fanden sich jedoch über 90 % der spinalen Metastasen in den Altersgruppen der über 50-Jährigen, und der Häufigkeitsgipfel für das Auftreten symptomatischer spinaler Metastasen lag in der Altersgruppe von 61 - 70 Jahre. Dies spricht für einen direkten Zusammenhang zwischen allgemein größtem Krebsrisiko zwischen 45 und 65 Jahren und dem zeitlich etwas versetzten Auftreten spinaler Metastasen (Bach et al., 1990, Constans et al., 1983). Das Durchschnittsalter bei Operation an einer Wirbelsäulenmetastase lag bei  $65,2 \pm 11,5$  Jahren und reiht sich damit gut in die Ergebnisse anderer Studien ein. In der Literatur rangiert das durchschnittliche Alter bei Operation von 55 bis 66 Jahren (Tokuhashi et al., 1990, Tomita et al., 2001, Wibmer et al., 2011, Lee et al., 2013, Leithner et al., 2008,

Whitehouse et al., 2014, Quraishi et al., 2013, Ibrahim et al., 2008, Pointillart et al., 2011, Balain et al., 2013, Gakhar et al., 2013, van der Linden et al., 2005).

### *5.2.2 ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT UND VOM ALTER ZUM ZEITPUNKT DER OPERATION*

Bei der Untersuchung des Einflusses des Geschlechts auf das Überleben fand sich in Abhängigkeit vom betrachteten Kollektiv nur unter Ausschluss der hämatologischen Grunderkrankungen ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Männliche Patienten lebten in diesem Kollektiv 8,8 Monate kürzer als Patientinnen. Während in den meisten Studien zu prädiktiven Faktoren bei spinaler Metastasierung keine Geschlechtsunterschiede gezeigt werden konnten (Pointillart et al., 2011, Yamashita et al., 2011, Balain et al., 2013, Kim et al., 2014), fand sich in anderen Studien für männliche Patienten ein höheres Risiko an ihrer Erkrankung zu versterben, als für weibliche (Lee et al., 2013, Wibmer et al., 2011). Dennoch ist ein unabhängiger Einfluss des Geschlechts eher unwahrscheinlich. Vielmehr ist davon auszugehen, dass das etwas schlechtere Überleben von Patienten mit Prostata-Karzinom im Vergleich zu Patienten mit Mamma-Karzinom für diese Differenz verantwortlich ist. Unter Ausschluss der Patienten mit Myelomen und Lymphomen nimmt der prozentuale Anteil der Patienten mit geschlechtsspezifischen Tumoren weiter zu, was das signifikante Ergebnis für dieses Studienkollektiv erklären könnte.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation beeinflusste die Lebenserwartung der Patienten dieser Studie nicht ( $p=0,630$ ). Dies stimmt mit den Ergebnissen vieler weiterer Studien überein, in denen das Alter ebenfalls keinen prognostischen Faktor darstellte (Sioutos et al., 1995, Pointillart et al., 2011, Yamashita et al., 2011, Balain et al., 2013). Eine sekundäre Datenanalyse basierend auf dem Studienkollektiv von Patchell et al. spricht dafür, dass das Alter jedoch die Möglichkeit der funktionellen Erholung nach Operation beeinflusst (Patchell et al., 2005, Chi et al., 2009). Mit steigendem Alter sinkt das Rehabilitationspotential, so dass der Benefit von Operation plus Strahlentherapie gegenüber alleiniger Strahlentherapie möglicherweise ab einem gewissen Alter nicht mehr gegeben ist. Aufgrund der geringen Fallzahl und großer Konfidenzintervalle erscheint die Angabe eines exakten Cut-Off-Wertes jedoch nicht sinnvoll (Chi et al., 2009).



## 5.3 KARNOFSKY-INDEX UND FRANKEL-SCORE

### 5.3.1 PRÄOPERATIVER ALLGEMEINZUSTAND UND NEUROLOGISCHER STATUS INNERHALB DES STUDIENKOLLEKTIVS

Anhand des Karnofsky-Indexes wurde der präoperative Allgemeinzustand der Patienten beurteilt, wobei der KPS in der vorliegenden Studie wie auch in der Studie von van der Linden durchschnittlich bei 70 % lag (van der Linden et al., 2005). Die Patienten konnten sich also im Mittel zum Zeitpunkt der Operation selbst versorgen, waren jedoch nicht zu normaler Arbeit oder Aktivität fähig (Karnofsky and Burchenal, 1949). Auch in anderen Studien stellte die Kategorie 50 - 70 % die größte Gruppe dar (Riegel et al., 2002, Ulmar et al., 2007a, Gakhar et al., 2013). In dieser Studie war die Gruppe mit moderatem KPS (n = 99; 46,9 %) dicht gefolgt von der Gruppe mit einem guten KPS von 80 - 100 % (n = 88; 41,7 %). Die wenigsten Patienten fielen in die Gruppe mit einem stark reduzierten KPS von 10 - 40 % (n = 24; 11,3 %), möglicherweise weil bei diesen Patienten aufgrund ihres hohen OP-Risikos eher von chirurgischen Eingriffen abgesehen wird (Yamashita et al., 2011). Die Einschränkungen im Karnofsky Performance Status können entweder auf die fortgeschrittene Tumorerkrankung zurückzuführen sein oder auch durch Symptome der Wirbelsäulenmetastase selbst verursacht sein. Im diesem Fall könnte durch einen operativen Eingriff, beispielsweise durch Schmerzlinderung und Reduktion neurologischer Ausfälle, eine Verbesserung des KPS erreicht werden.

Der neurologische Status der Patienten wurde sowohl prä- als auch postoperativ erhoben und nach Frankel eingeteilt (Frankel et al., 1969). Bei 90 Patienten (42,7 %) lag präoperativ kein neurologisches Defizit vor, postoperativ bei 96 Patienten. Bei den übrigen 57,3 % fanden sich zum Zeitpunkt der Operation motorische und/oder sensible Ausfälle, was die zum Teil schwerwiegenden funktionellen Einschränkungen der Patienten in dieser Situation widerspiegelt. Eine inkomplette Lähmung unterschiedlichen Schweregrades mit erhaltener motorischer Restfunktion (Frankel C und D) fand sich innerhalb dieses Kollektivs am häufigsten (n=111). Insgesamt waren 37 Patienten (17,5 %) präoperativ nicht gehfähig. Durch die Operation konnte insgesamt bei 21 Patienten eine Verbesserung um mindestens einen Grad nach Frankel erreicht werden. Bauer et. al konnten in einer prospektiven Studie zeigen, dass bei Patienten, bei denen es initial durch die Dekompression des Rückenmarks

zu einer Verbesserung kam, im Verlauf mit einem Erhalt oder sogar einer weiteren Erholung der neurologischen Funktion gerechnet werden kann (Bauer, 1997, Jansson and Bauer, 2006). Bei drei Patienten kam es nach der Operation zu einer Verschlechterung des neurologischen Zustands. In den übrigen 88,6 Prozent der Fälle kam es zu keiner funktionellen Veränderung durch die Intervention, was dafür spricht, dass der präoperative motorische Zustand den entscheidenden Faktor für die motorische Funktion nach Behandlung darstellt (Bach et al., 1990, Sorensen et al., 1990). Dies unterstreicht weiterhin die Notwendigkeit einer frühen Diagnose und eines zeitnahen Therapiebeginns, bevor es zu einer weiteren Verschlechterung der neurologischen Funktion kommen kann (Siegal and Siegal, 1989). Dabei gelingt die Diagnose spinaler Metastasen bei Patienten mit motorischem Defizit als primärem Symptom in der Regel deutlich früher, als beispielweise bei Patienten mit reiner Schmerzsymptomatik (Helweg-Larsen and Sorensen, 1994). Insbesondere Patienten ohne präoperatives Defizit (Frankel E) konnten diesen Status in 97,8 % auch postoperativ beibehalten. Dies stimmt mit Ergebnissen anderer Studien überein, bei denen eine vorhandene neurologische Integrität auch postoperativ erhalten blieb (Bilsky et al., 2000, Tancioni et al., 2010, Jansson and Bauer, 2006).

### *5.3.2 ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM PRÄOPERATIVEN ALLGEMEINZUSTAND*

Das mediane Überleben betrug bei den Patienten mit einem schlechten KPS (10 - 40 %) 2 Monate, bei den Patienten mit moderatem KPS (50 - 70 %) 6 Monate und bei denjenigen mit gutem KPS (80 - 100 %) 25 Monate. Mittels des Log-Rank-Tests konnte der signifikante Einfluss des Allgemeinzustands auf das postoperative Überleben bestätigt werden ( $p < 0,001$ ). Dabei war auch im paarweisen Vergleich der drei Gruppen ein signifikanter Unterschied im Überleben nachzuweisen. Der präoperative Karnofsky-Index stellte in dieser Studie demnach einen entscheidenden Faktor für das Mortalitätsrisiko der Patienten dar. Das Ergebnis unserer Studie unterstützt damit die Resultate anderer Studien, die ebenfalls einen hohen prädiktiven Wert des präoperativen Allgemeinzustands zeigen konnten (Riegel et al., 2002, Pointillart et al., 2011, Chow et al., 2001, Bartels et al., 2007, Ju et al., 2013). Van der Linden et al. konnten zwar ein signifikant längeres Überleben für Patienten

mit einem KPS von 80 - 100 % finden, überraschenderweise jedoch keinen Überlebensvorteil von KPS 50 - 70 % gegenüber KPS 10 - 40 % (van der Linden et al., 2005). Möglicherweise liegt dies auch an den zu geringen Fallzahlen in der Gruppe mit schlechtem KPS, welche eine sinnvolle statistische Auswertung erschweren. Tomita et al. sprachen sich dafür aus, dass der Allgemeinzustand der Patienten nicht extra als prognostischer Faktor berücksichtigt werden müsse, da er vom Ausmaß der viszeralen Metastasierung abhinge (Tomita et al., 2001).

### *5.3.3 ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM NEUROLOGISCHEN STATUS*

Während der Einfluss des präoperativen neurologischen Status auf das funktionelle Outcome anerkannt ist (Bach et al., 1990, Kim et al., 1990), bleibt dessen Einfluss auf die Lebenserwartung der Patienten weiterhin umstritten. In der vorliegenden Studie fand sich bei der univariaten Analyse ein signifikant längeres Überleben für Patienten ohne ein präoperatives neurologisches Defizit ( $p < 0,001$ ). Bei Patienten mit einem präoperativen Frankel-Grad E betrug das mediane Überleben 19 Monate, während es für Patienten mit Frankel-Grad A nur 2 Monate und für diejenigen mit Frankel-Grad B nur 4 Monate waren. Sioutos et. al erklärten in ihrer Studie den neurologischen Status vor dem operativen Eingriff sogar zum wichtigsten prognostischen Faktor. Vor Operation gefähige Patienten überlebten signifikant länger als solche mit nicht erhaltener Gehfähigkeit (Sioutos et al., 1995). Durch die Wiederherstellung der Gehfähigkeit kann das Überleben also eventuell verlängert werden, insbesondere aber auch die Lebensqualität gesteigert werden (Helweg-Larsen et al., 2000). Desweiteren prädisponiert ein niedriger Frankel-Grad zum Auftreten von postoperativen Komplikationen (Wise et al., 1999), was ebenfalls die höhere Mortalitätsrate bei Patienten mit neurologischen Defiziten erklären könnte. North et al. konnten im Gegensatz dazu nur einen grenzwertig signifikanten Zusammenhang zwischen präoperativer neurologischer Funktion und Überleben nachweisen (North et al., 2005). In dieser Studie fand sich bei der multivariaten Untersuchung der Parameter des Tokuhashi Scores ebenfalls nur ein grenzwertiger Einfluss. Eine weitere Studie identifizierte die postoperative Mobilität als signifikanten Prädiktor, nicht jedoch den präoperativen neurologischen Status (Hirabayashi et al., 2003). In der vorliegenden Studie konnte der postoperative funktionelle Status

ebenfalls als prognostischer Faktor nachgewiesen werden. In anderen Studien, beispielsweise in einer multivariaten Analyse der Autoren des OSRI, fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen präoperativem Frankel Grad und Überleben (Balain et al., 2013, Leithner et al., 2008, Sciubba et al., 2007).

## 5.4 PRIMÄRTUMOR

### 5.4.1 PRIMÄRTUMOREN INNERHALB DES STUDIENKOLLEKTIVS

In der Studienpopulation ließen sich 21 verschiedene Tumorentitäten nachweisen, wobei die fünf häufigsten Tumore (Prostata, Mamma, Myelom, Lunge und Niere) etwa dreiviertel der operationsbedürftigen spinalen Metastasen verursachten (74,9 %). Die in dieser Studie gefundene Häufigkeitsverteilung der Primärtumore stimmt gut mit den in der Literatur zu findenden Angaben überein. Auch in anderen Studien gehören Tumore der Mamma, der Prostata, der Lunge, der Nieren und – falls in den Studien berücksichtigt – Multiple Myelome zu den vorherrschenden Tumorentitäten. Dies wird in der nachfolgenden Tabelle 29 veranschaulicht.

Primarius	Eigene Studie Anzahl n (%)	Balain et al., 2013 Anzahl n (%)	Tokuhashi et al., 2005 Anzahl n (%)	Tomita et al., 2001 Anzahl n (%)	Leithner et al., 2008 Anzahl n (%)	Ulmar et al., 2007 Anzahl n (%)
Prostata	53 (25,1)	31 (15,6)	8 (6,3)	4 (6,0)	7 (10,1)	18 (8,3)
Mamma	31 (14,7)	33 (16,6)	19 (14,8)	14 (21,0)	12 (17,4)	62 (28,6)
Myelom	27 (12,8)	18 (9,0)	--	--	10 (14,5)	--
Lunge	25 (11,8)	20 (10,1)	26 (20,3)	10 (14,5)	6 (8,7)	22 (10,1)
Niere	22 (10,4)	18 (9,0)	11 (8,6)	12 (17,9)	15 (21,7)	39 (18,0)
Ösophagus	8 (3,8)	--	3 (2,3)	--	--	1 (0,5)
Melanom	7 (3,3)	--	--	--	--	5 (2,3)
Schilddrüse	7 (3,3)	--	5 (3,9)	9 (13,4)	--	10 (4,6)
Lymphom	5 (2,4)	12 (6,0)	--	--	--	--
Sonstige	26 (12,3)	67 (33,7)	56 (43,8)	18 (26,9)	19 (27,5)	60 (27,6)
GESAMT	211 (100)	199 (100)	128 (100)	67 (100)	69 (100)	217 (100)

Tabelle 29: Verteilung der Primärtumore in verschiedenen Studien

Warum gerade diese Tumorentitäten so häufig vertreten waren, lässt sich zum einen durch die hohe Prävalenz dieser Tumore erklären, zum anderen durch das Skelett als Prädilektionsort für eine Metastasierung (Wong et al., 1990, Abrams et al., 1950,

Haberland et al., 2010). In diesem Studienkollektiv war das Prostatakarzinom die häufigste Entität (25,1 %). Ein vergleichbar hoher Anteil an Prostatakarzinomen fand sich beispielsweise in der Studie von Helweg-Larsen mit 28,1 % (Helweg-Larsen et al., 2000) und bei Martenson et al. als häufigste Entität mit 20,9 % (Martenson et al., 1985). Unterschiede in der Verteilung der Primärtumoren mögen aber auch auf regional differierende Tumorkommen oder auf unterschiedliche Schwerpunkte in den jeweiligen operativen Zentren zurückzuführen sein.

#### 5.4.2 ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM PRIMÄRTUMOR

Für das Überleben nach operativen Eingriffen aufgrund spinaler Metastasen gilt die primäre Tumorentität als einer der wichtigsten Prognosefaktoren, in einigen Studien sogar als *der* wichtigste (Hirabayashi et al., 2003, Sioutos et al., 1995, van der Linden et al., 2005, Hosono et al., 2005). Aus diesem Grund mag der Primärtumor als einziger Faktor in die Berechnung aller vier hier untersuchten Scoring System eingehen (Tokuhashi et al., 2005, Tomita et al., 2001, Leithner et al., 2008, Balain et al., 2013). Auch in dieser Studie konnte ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Primarius und postoperativen Überlebenszeiten dargestellt werden ( $p < 0,0001$ ). Eine Vielzahl von Autoren hat diesen Bezug ebenfalls untersucht. Mit einem langen Überleben sind – wie auch in dieser Studie – insbesondere hämatopoetische Grunderkrankungen sowie Tumore der Brust, der Schilddrüse und der Prostata assoziiert (Bauer and Wedin, 1995, Leithner et al., 2008, Constans et al., 1983, Hirabayashi et al., 2003, Finkelstein et al., 2003, Pointillart et al., 2011). Patienten mit Multiplem Myelom zeigten in der vorliegenden Studie mit einem mittleren Überleben von 36,8 Monaten das längste postoperative Überleben und erreichen dabei etwas schlechtere Werte als Leithner et al. mit 51 Monaten und Hirabayashi et al. mit 45,5 Monaten (Leithner et al., 2008, Hirabayashi et al., 2003). In Studien, die hämatopoetische Grunderkrankungen nicht berücksichtigen, findet sich in der Regel das Mammakarzinom als Primarius mit der günstigsten Prognose. Die medianen Überlebenszeiten liegen dabei postoperativ zwischen 11,5 und 36,0 Monaten (Finkelstein et al., 2003, van der Linden et al., 2005, Hirabayashi et al., 2003, Riegel et al., 2002, Ibrahim et al., 2008, Sundaresan et al., 1995, Sundaresan et al., 2002).

Das mediane Überleben von Mammakarzinom-Patienten dieser Studie reiht sich mit 25 Monaten gut in die genannten Ergebnisse ein. North et al. prognostizierten generell ein schlechteres Überleben, wenn der Primarius kein Mammakarzinom war (North et al., 2005). In einer Studie von Tatsui et al. lebten ein Jahr nach szintigraphischer Detektion spinaler Metastasen noch 83 % der Patienten mit Prostatakarzinom und 78 % der Patienten mit Mammakarzinom, während es 22 % der Patienten mit Lungenkarzinom und 0 % der Patienten mit Magenkarzinom waren (Tatsui et al., 1996). Eine weitere Studie bestätigte ebenfalls die Prognose bei Tumoren der Lunge und des GI-Trakts als besonders nachteilig (North et al., 2005). Das kürzeste mediane postoperative Überleben fand sich in der vorliegenden Studie ebenfalls für Tumore der Lunge mit drei Monaten. Unterschiede im Überleben bei Patienten mit gleichem Primarius in verschiedenen Studien mögen auf zwischenzeitige Fortschritte in der Therapie, unterschiedliche Tumorstadien, divergierende Risikoprofile und Komorbiditäten zurückzuführen sein. Generell beeinflusst die Tumorbiologie nicht nur Wachstumsgeschwindigkeit, Aggressivität und Metastasierungstendenz, sondern determiniert auch die Strahlensensibilität des Tumors und das Ansprechen auf Chemotherapeutika oder Dexamethason (Barcena et al., 1984, Bilsky et al., 1999). Aufgrund der unterschiedlichen Aggressivität im Wachstumsverhalten verschiedener Tumore variiert auch die Dauer zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten spinaler Metastasen und MESCC (Helweg-Larsen et al., 2000).

## 5.5 METASTASIERUNG

### 5.5.1 METASTASIERUNGSMUSTER INNERHALB DES STUDIENKOLLEKTIVS

Die Wirbelsäule stellt aufgrund ihrer Empfänglichkeit für Tumorabsiedlungen eine besonders häufig von Metastasierung betroffene Region dar. Das Knochenmark der Wirbelkörper bietet den Tumorzellen hämodynamisch und biochemisch günstige Bedingungen für die Einnistung (Lee and Jung, 2012). Zum Zeitpunkt der Operation lagen bei einem Großteil der Patienten dieser Studie (70,6 %) bereits drei oder mehr spinale Metastasen vor. Ein disseminierter Befall der Wirbelsäule bei der Mehrzahl der Patienten (59,0 % - 75,3 %) fand sich auch in vielen weiteren Studien (Wibmer et

al., 2011, Yamashita et al., 2011, Ulmar et al., 2007a). Kataoka et al. fanden in Abhängigkeit von der Art des Primärtumors multiple spinale Metastasen bei 80 % der Patienten mit Mammakarzinom und bei 69 % der Patienten mit Prostatakarzinom (Kataoka et al., 2012). In dieser Studie fand sich die therapierelevante spinale Metastase am häufigsten im Bereich der Brustwirbelsäule (44,5 %), gefolgt von Metastasen der LWS (33,2 %) und der HWS (15,6 %). Viele weitere Studien konnten vergleichbare Verteilungsmuster finden (Oliveira et al., 2013, Pointillart et al., 2011). Dass die thorakale Wirbelsäule besonders häufig betroffen scheint, mag zum einen an der größten Anzahl an Wirbelkörpern in diesem Abschnitt liegen. Zum anderen führen thorakale Metastasen bedingt durch die dort herrschende relative Enge des Spinalkanals eher zu einer Kompression des Rückenmarks – insbesondere der kortikospinalen Bahnen – mit resultierenden neurologischen Ausfällen wie Lähmungen, so dass Metastasen dieser Region aufgrund ihrer Symptomatik eher detektiert werden (Helweg-Larsen and Sorensen, 1994). Bis eine spinale Metastase zu Symptomen führt, liegen bei einem Großteil der Patienten bereits weitere, insbesondere ossäre Metastasen vor.

Extraspinale knöcherne Metastasen finden sich dabei gehäuft im Becken, den Rippen sowie den langen Röhrenknochen (Femur und Humerus) und traten bei Tokuhashi et al. in 61,9 % der Patienten auf (Tokuhashi et al., 1990). In diesem Patientenkollektiv fanden sich extraspinale Metastasen in 73,0 % der Patienten, bei 52,1 % lagen bereits 3 oder mehr ossäre Metastasen vor.

Metastasen in Lunge, Leber, Nieren oder Gehirn fanden sich unter Ausschluss der Patienten mit Multiplem Myelom bei ca. der Hälfte der Patienten (n= 90; 48,8 %). Falls zum Zeitpunkt der Operation bereits eine Metastasierung in diese Organe stattgefunden hat, werden diese Metastasen – wie auch in dieser Studie (n=19) – nur sehr selten als therapierbar bzw. resektabel eingestuft (Yamashita et al., 2011, Ulmar et al., 2007a). Tokuhashi et al. schufen diese Kategorie „*removable metastases to the major internal organs*“ unter der Annahme, dass es zukünftig Fortschritte in der frühzeitigen Krebsdiagnostik und der chirurgischen Therapie von Organmetastasen gäbe (Tokuhashi et al., 1990). Abschließend lässt sich feststellen, dass beim Vorliegen symptomatischer Wirbelsäulenmetastasen bei einem Großteil der Patienten bereits ein weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit weiteren ossären und extraossären Metastasen vorliegt.

### 5.5.2 ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM AUSMAß DER METASTASIERUNG

Einige Autoren beschreiben einen prognostischen Einfluss des Ausmaßes der ossären Metastasierung (Mizumoto et al., 2008, Kataoka et al., 2012). Sioutos et al. fanden, dass Patienten mit nur einem betroffenen Wirbelkörper signifikant länger lebten als Patienten mit mehreren befallenen Wirbelkörpern (Sioutos et al., 1995). Ebenso fiel das Überleben in einigen Studien signifikant besser aus, wenn keine extraspinalen ossären Metastasen bzw. nur eine solitäre Skelettmetastase vorlag (Bauer and Wedin, 1995, Klekamp and Samii, 1998). In diesem Studienkollektiv erwies sich nur die Anzahl der spinalen Metastasen als signifikanter prognostischer Einflussfaktor. Für die Anzahl extraspinaler ossärer Metastasen, ebenso wie für die Anzahl der spinalen Metastasen unter Ausschluss der Patienten mit Lymphomen und Myelomen konnte in der univariaten Analyse kein Zusammenhang gefunden werden. Weitere Studien konnten ebenfalls keinen Bezug zwischen dem Ausmaß der skelettalen Metastasierung und dem Überleben chirurgisch behandelter Patienten mit Primärtumoren der Nieren (Ulmar et al., 2007b), der Mamma (Sciubba et al., 2007) sowie weiteren Tumorentitäten (Leithner et al., 2008, Yamashita et al., 2011, van der Linden et al., 2005) finden. Die Fortschritte in der Therapie ossärer Metastasen, beispielsweise durch die Gabe von Bisphosphonaten, mag das Risiko für skelettbezogene Ereignisse reduzieren, so dass skelettale Metastasen nicht mehr zwingend mit einer höheren Mortalität assoziiert sind (Saad and Lipton, 2007). Weitere prospektive Studien zum prädiktiven Wert ossärer Metastasen erscheinen sinnvoll.

Im Gegensatz dazu ist die Bewertung des Vorliegens viszeraler Metastasen als prognostisch ungünstig weitgehend anerkannt und in zahlreichen Studien gezeigt (Leithner et al., 2008, van der Linden et al., 2005, Kataoka et al., 2012, Yamashita et al., 2011, Wibmer et al., 2011). In diesem Patientenkollektiv überlebten Patienten ohne Nachweis von Metastasen in den großen inneren Organen median 19 Monate. Im Vergleich dazu waren es acht bzw. vier Monate bei Patienten mit resektablen bzw. nicht resektablen viszeralen Metastasen. Dieser Zusammenhang konnte im Log-Rank-Test als statistisch hoch signifikant bestätigt werden ( $p < 0,001$ ). Auch bei der Berechnung der drei Scores auf denen der OSRI basiert fließt das Ausmaß der



Metastasierung ein. Beim Tokuhashi Score sind es die Anzahl der spinalen und extraspinalen Metastasen sowie das Vorliegen viszeraler Metastasen in Abhängigkeit von ihrer Therapiemöglichkeit (Tokuhashi et al., 1990). Tomita et al. bewerten ebenfalls zum einen das Ausmaß der viszeralen Metastasierung, zum anderen, ob die ossäre Metastase solitär bzw. isoliert vorliegt oder ob bereits eine multiple ossäre Metastasierung stattgefunden hat (Tomita et al., 2001). Im modifizierten Bauer Score gibt es je einen von vier Punkten, sollte die Wirbelsäulenmetastase solitär vorliegen und sollten keine viszeralen Metastasen nachgewiesen werden können (Leithner et al., 2008). Obwohl sie ebenfalls einen signifikanten prognostischen Einfluss von viszeralen Metastasen zeigen konnten, vernachlässigten die Autoren des OSRI den Informationsgewinn einer exakten Kenntnis des Metastasierungsstatus unter der Annahme, dass der prognostische Wert im Vergleich zum Primarius sehr viel geringer sei (Balain et al., 2013).

## 5.6 THERAPIE

### 5.6.1 ANGEWENDETE OPERATIVE VERFAHREN UND ADJUVANTE THERAPIE

Die Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Behandlung ist abhängig von den Wünschen des Patienten, dem erwarteten Überleben, der Tumormasse, der Tumorhistologie, dem Allgemeinzustand des Patienten sowie davon, ob eine spinale Instabilität oder neurologische Defizite vorliegen (Feiz-Erfan et al., 2008, Patchell et al., 2005). Für dieses Patientenkollektiv wurde die Therapieempfehlung fast immer durch ein interdisziplinäres Tumorboard ausgesprochen, bestehend aus Neurochirurgen, Onkologen, Strahlentherapeuten, Radiologen und Pathologen. Die Intention der Behandlung ist dabei palliativ und zielt vor allem auf Schmerzreduktion, Verbesserung oder Erhalt der neurologischen Funktion sowie spinale Stabilisierung ab (Sciubba et al., 2010). Von den zwölf Patienten, die operativ ausschließlich mit einem minimal-invasiven Verfahren, insbesondere Wirbelkörper Augmentationen, behandelt wurden, hatten elf (91,7 %) bereits weitere ossäre oder extraossäre Metastasen. Der KPS betrug zwischen 50 % und 100 %, so dass minimal-invasive Verfahren nicht nur bei Patienten mit stark reduziertem Allgemeinzustand und sehr kurzer Lebenserwartung Anwendung fanden (Jang and Lee, 2005). Vertebro- und Kyphoplastie stellen effektive Methoden zur Schmerzreduktion dar, sind jedoch in

ihrer Fähigkeit zu stabilisieren, Deformitäten zu korrigieren und eine Kompression des Rückenmarks zu entlasten, stark limitiert (Sciubba et al., 2010). Für diese Ziele werden, wie auch bei den übrigen 199 Patienten dieses Kollektivs, eher offenchirurgische Herangehensweisen gewählt, die in der Regel eine Dekompression, eine Stabilisierung oder eine Kombination daraus beinhalten. Eine Re-Operation auf identischer Höhe fand bei 48 Patienten (22,7 %) zur Ergänzung oder Erweiterung des primären Eingriffs statt, bei 27 Patienten (12,8 %) zwangen Komplikationen zu einer erneuten Intervention. Zu derartigen Komplikationen zählten Schraubenfehlagen, Materialversagen, Wundheilungsstörungen und -dehiszenzen sowie Nachblutungen. In einer weiteren Studie traten die Komplikationen Nachblutung und Wunddehiszenz in 1,11 % und 2,77 % der Fälle auf (Papastefanou et al., 2012). In einer Studie von Weigel et al. betrug die Komplikationsrate ebenso wie bei Quraishi et al. 19 %, wobei am häufigsten neurologische Verschlechterung, intraoperative Blutungen, Fehllagen, Wundheilungsstörungen und tiefe Beinvenenthrombosen auftraten (Weigel et al., 1999, Quraishi et al., 2013). Das Risiko für schwerwiegende Komplikationen wie Wundinfektionen und Sepsis ist bei operativen Eingriffen innerhalb der ersten zwei Wochen nach einer Radiotherapie gesteigert (Wang et al., 2004, Tomita et al., 2001). Primär operierte Patienten wiesen im Vergleich zu vorbestrahlten Patienten eine ca. dreifach geringere Komplikationsrate auf (12 % vs. 36 %) (Sundaresan et al., 1996). Auch bei Patienten mit signifikanter präoperativer Leukopenie, meist verursacht durch den therapeutischen Einsatz von Chemotherapeutika, finden sich postoperativ höhere Komplikationsraten (DeWald et al., 1985). In dieser Studie erhielten 40 Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie, 26 Patienten eine präoperative Strahlentherapie sowie 63 bzw. 144 Patienten eine postoperative Chemo- bzw. Strahlentherapie. In der Literatur sind Lymphome, Multiple Myelome, kleinzellige Lungenkarzinome, Seminome und Neuroblastome als primär strahlensensibel beschrieben (Gerszten et al., 2009). Wirbelsäulenmetastasen von primär nicht strahlensensiblen Tumoren, wie NSCLC, Melanome, Nierenzellkarzinome und Schilddrüsenkarzinome, sollten dennoch ebenfalls 2-4 Wochen nach Operation bestrahlt werden (Tomita et al., 2001). Auch Patienten mit Brust- und Prostatakarzinomen, die unter einer symptomatischer Rückenmarkskompression leiden, können aus einer postoperativen Bestrahlung Nutzen ziehen (Macdonald and Lee, 2009).

### *5.6.2 ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM OPERATIVEN EINGRIFF*

Insgesamt betrug das mediane Überleben des gesamten Studienkollektivs nach Operation neun Monate (Mittelwert  $18,7 \pm 1,6$  Monate). Dieses Ergebnis reiht sich gut in die Ergebnisse anderer Studien mit medianen Überlebenszeiten von fünf Monaten (Pointillart et al., 2011), acht Monaten (Ulmar et al., 2007a) und 11,6 Monaten (Yamashita et al., 2011) ein. Bei der Überprüfung des Einflusses der Art des operativen Eingriffs auf das Überleben fand sich kein signifikanter Unterschied. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der Therapieentscheidung auf Grundlage einer interdisziplinären Tumorkonferenz, bekamen die Patienten nicht immer die dem jeweiligen Score entsprechende Therapie. Unklar bleibt daher, welchen Einfluss die Therapie auf das Gesamtüberleben hatte. Eventuell hätten Patienten mit weniger aggressiven oder aber mit radikaleren Methoden länger oder kürzer überlebt. Nach Veröffentlichung der Studie von Patchell et al. aus dem Jahr 2005 rückte generell, aufgrund des besseren Outcomes im Vergleich mit alleiniger Strahlentherapie, die Kombination aus dekomprimierender Wirbelsäulenchirurgie und postoperativer Strahlentherapie für Patienten mit MESCC in das Zentrum der Therapie (Patchell et al., 2005, van den Bent, 2005).

## 5.7 PROGNOTISCHE SCORES

### 5.7.1 REVIDIERTER TOKUHASHI SCORE

Tokuhashi et al. fanden für ihren revidierten Score eine Übereinstimmung zwischen Prognose und tatsächlichem Überleben von 82,5 % im retrospektiven und 86,4 % im prospektiven Studienarm (Tokuhashi et al., 2005). Bei dem Patientenkollektiv dieser Studie stimmte insgesamt bei nur 47,4 % (n=100) der Patienten die erwartete Überlebensspanne mit dem tatsächlichen Überleben überein, wobei es Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien gab. Die Überlebensvorhersage traf in der besten Gruppe mit einem durchschnittlichen Überleben von  $41,3 \pm 4,7$  Monaten ( $\geq 12$  Monate) bei 81,1 % der Patienten zu und erreicht dabei vergleichbare Ergebnisse wie in der Studie von Gakhar et al. mit 80,9 % Trefferquote (Gakhar et al., 2013). In der schlechtesten Gruppe und in der mittleren Gruppe erwies sich die Vorhersage nur in 60,2 % bzw. 14,5 % der Fälle als zutreffend. Das durchschnittliche Überleben betrug in diesen Gruppen  $7,7 \pm 0,8$  Monate (Prognose < 6 Monate) bzw.  $21,4 \pm 2,6$  Monate (Prognose 6-12 Monate). Tendenziell wird im Tokuhashi Score das Überleben also zu schlecht eingeschätzt, was insbesondere an neuen onkologischen Therapien und der immer besser werdenden Lebenserwartung von Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen liegen könnte. Diese Einschätzung geht Hand in Hand mit den Ergebnissen anderer Studien, bei denen das tatsächliche Überleben die Prognose ebenfalls übertraf (Gakhar et al., 2013, Leithner et al., 2008, Quraishi et al., 2013).

Der Vergleich der prognostischen Gruppen des Tokuhashi Scores mit dem tatsächlichen Überleben der Patienten dieser Studie ergab sowohl im Gesamtvergleich als auch im paarweisen Vergleich der drei Untergruppen einen hoch signifikanten Zusammenhang. Signifikante Ergebnisse fanden sich auch in anderen Studien zur Anwendbarkeit des modifizierten Tokuhashi Scores (Quraishi et al., 2013, Riegel et al., 2002, Ulmar et al., 2007a, Yamashita et al., 2011). Dies spricht dafür, dass die Gruppeneinteilung nach Tokuhashi durchaus sinnvoll für die Einschätzung der Prognose sein kann und die einzelnen Gruppen gut zur Abgrenzung unterschiedlicher Prognosen herangezogen werden können. Jedoch erscheint eine Anpassung des erwarteten Überlebens der einzelnen Gruppen an die aktuelle Lebenserwartung sinnvoll.

Ein entscheidender Nachteil des Tokuhashi Score gegenüber dem Oswestry Spinal Risk Index ist der Aufwand, den die vollständige Erhebung des Scores erfordert. Während sich der Karnofsky-Index und der neurologische Status durch Befragung des Patienten und einfache klinische Untersuchungen ermitteln lassen und die Tumorentität in der überwiegenden Zahl der Fälle bekannt ist, bleibt insbesondere die Komplettierung des Stagings ein zeit- und kostenintensives Unterfangen. Bei einem erheblichen Anteil der Patienten dieses Kollektivs wurde ein Teil der Untersuchungen zum Ausmaß der Metastasierung erst im direkten Anschluss an die Operation durchgeführt. So dass zwar retrospektiv der Score vollständig berechnet werden konnte, dies aber anhand von rein präoperativ gewonnenen Daten nicht immer möglich gewesen wäre. Diese Schwachstelle des Tokuhashi Scores wurde bereits von weiteren Autoren – einschließlich denen des OSRI – kritisiert (Oliveira et al., 2013, Ulmar et al., 2007a, Balain et al., 2013). In diesem Patientenkollektiv waren bei der Berechnung des Tokuhashi Scores die Faktoren Primarius, Karnofsky-Index und viszerale Metastasierung unabhängig voneinander statistisch signifikante Prädiktoren für das Überleben. Nicht signifikant waren der neurologische Status sowie die Anzahl der spinalen Metastasen. Ein unabhängiger Einfluss des Vorliegens extraspinaler ossärer Metastasen auf das Überleben konnte ebenfalls nicht gezeigt werden. Das Ausmaß der knöchernen Metastasierung als schwer zu erhebender Faktor brachte demnach den geringsten Zugewinn an Information.

### *5.7.2 TOMITA SCORE*

Mit der Absicht, nicht nur diejenigen Patienten mit spinalen Metastasen zu selektionieren, die generell von einem chirurgischen Eingriff profitieren könnten, sondern zusätzlich die genaue chirurgische Vorgehensweise vorzugeben, entwickelten Tomita et al. im Jahr 2001 einen weiteren prognostischen Score (Tomita et al., 2001). Die Präzision dieses auf drei Faktoren basierenden Scores wurde ebenfalls in dieser Studie überprüft. Insgesamt fand sich dabei zwar ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen prognostischer Gruppe und postoperativem Überleben, allerdings erwies sich die Abgrenzung der beiden mittleren prognostischen Gruppen als statistisch nicht signifikant ( $p= 0,377$ ). Eine eindeutige Entscheidung zwischen rein palliativchirurgischen Verfahren gegenüber intraläsionalen bzw. marginalen Eingriffen ist demnach unter alleiniger

Berücksichtigung des Tomita Scores nicht möglich. Der Vergleich der Überlebenszeiten innerhalb der ursprünglichen Studienpopulation von Tomita und dem Überleben in dieser Studie brachte die in der nachfolgenden Tabelle 30 dargestellten Ergebnisse:

<b>Punktsumme nach Tomita</b>	<b>Vorgeschlagenes Operationsverfahren</b>	<b>Anzahl Patienten n (%)</b>	<b>Erwartetes Überleben nach Tomita in Monaten</b>	<b>Tatsächliches Überleben in Monaten</b>
8,9 und 10	Supportive Therapie	51 (24,2 %)	5,9	5,3
6 und 7	Palliative Chirurgie	47 (22,3 %)	15,0	11,0
4 und 5	Intraläsional/ Marginal	21 (10,0 %)	23,5	14,1
2 und 3	Exzisionale Chirurgie	92 (43,6 %)	49,9	31,0

**Tabelle 30: Vergleich des erwarteten Überlebens der ursprünglichen Studienpopulation des Tomita Scores mit dem tatsächlichen Überleben dieser Studie (Tomita et al., 2001)**

Generell lässt sich also im Vergleich zu Tomitas ursprünglicher Studienpopulation ein kürzeres Überleben in diesem Kollektiv feststellen. Dies spricht ebenso wie beim Tokuhashi Score für eine unzureichende Korrelation zwischen prognostischer Gruppe und tatsächlichem Überleben bei Anwendung des Scores auf ein fremdes Kollektiv. Des Weiteren erfolgte eine Analyse des prognostischen Einflusses der einzelnen Bestandteile des Tomita Scores. Um den Malignitätsgrad der Tumorentitäten einzuteilen, wurde von Tomita et al. die Wachstumsgeschwindigkeit des Primärtumors als Kriterium herangezogen. Dabei konnte in dieser Studie, ebenso wie in der von Tomita und anderen Studien (Leithner et al., 2008, Tomita et al., 2001), ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Aggressivität des Wachstumsverhaltens und der Prognose gefunden werden. Patienten mit spinalen Metastasen, die von langsam wachsenden Tumorentitäten ausgingen, überlebten signifikant länger. Gleiches fand sich für das Vorliegen viszeraler Metastasen, die bei der Berechnung des Sores ebenfalls einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellen. In diesem Studienkollektiv war bei der Unterteilung der ossären Metastasen in spinale und extraspinale nur für die Anzahl der spinalen Metastasen ein signifikanter Einfluss vorhanden ( $p = 0,021$  vs.  $p = 0,690$ ). Die Betrachtung der ossären Metastasen gemäß des Tomita Scores, bei dem die Bewertung ohne eine weitere Unterteilung nach der Lokalisation erfolgt, ergab ebenfalls ein unabhängiges, statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,040$ ).

### 5.7.3 MODIFIZIERTER BAUER SCORE

Leithner et al. fanden in ihrer Studie beim Vergleich mehrerer prognostischer Scores die höchste prädiktive Potenz in dem von ihnen modifizierten Bauer Score. Im Rahmen einer multivariaten Analyse ergab sich außerdem ein signifikanter Einfluss von Primarius und viszeraler Metastasierung auf das Überleben. Die Erhebung dieses modifizierten Bauer Scores erfolgt anhand von 4 Kriterien, welche auf dem Metastasierungsstatus und dem Primärtumor basieren. Der Karnofsky-Index ergab kein signifikantes Ergebnis, so dass er nicht im Score berücksichtigt wurde. Die Autoren befürchteten zusätzlich, ein präoperatives neurologisches Defizit würde zu einem sehr geringen KPS führen, welcher in Kontrast stehen könnte zu einem ansonsten potentiell guten Allgemeinzustand (Leithner et al., 2008). Eine weitere Studie fand ebenfalls eine Überlegenheit des modifizierten Bauer Scores, beispielsweise gegenüber dem Tomita und Tokuhashi Score, weshalb dieser Score trotz seiner deutlich geringeren Verbreitung in der Studie von Balain et al. zum OSRI mit untersucht wurde (Wibmer et al., 2011, Balain et al., 2013).

Vergleicht man die Überlebensraten unseres Patientenkollektivs mit den Ergebnissen für das mediane Überleben des ursprünglichen Kollektivs des modifizierten Bauer Scores, so lässt sich im Gegensatz zum Tokuhashi und Tomita Score eine relativ gute Übereinstimmung finden (Leithner et al., 2008) (Tabelle 31). Ebenso konnte im paarweisen Vergleich eine gute Differenzierbarkeit der Lebenserwartung anhand der drei prognostischen Gruppen nachgewiesen werden.

Punktsumme	Therapieziel	Anzahl Patienten n (%)	Erwartetes medianes Überleben in Monaten (95% KI)	Tatsächliches medianes Überleben in Monaten (95% KI)
<b>0 und 1</b>	Supportive Therapie	64 (30,3 %)	3 (0-5)	4 (2-6)
<b>2</b>	Kurzfristige Palliation	75 (35,6 %)	10 (2-18)	8 (6-10)
<b>3 und 4</b>	Mittelfristige lokale Kontrolle	72 (34,1 %)	30 (12-48)	27 (21-33)

**Tabelle 31: Vergleich des erwarteten Überlebens der ursprünglichen Studienpopulation des mod. Bauer Scores mit dem tatsächlichen Überleben in dieser Studie (Leithner et al., 2008)**

Während für die übrigen Kriterien des Scores ein eindeutiger Einfluss auf die Lebenserwartung gefunden werden konnte, stellte der Faktor „solitäre Skelettmetastase“ den schwächsten Prädiktor dar. Ein Kritikpunkt der Studie zum

modifizierten Bauer Score ist die geringe Fallzahl von nur 69 Patienten (Leithner et al., 2008) sowie die geringe Datenlage zu diesem Score.

#### *5.7.4 OSWESTRY SPINAL RISK INDEX*

Grundsätzlich wurden alle prognostischen Scores jeweils auf Grundlage der Ermittlung prognostischer Faktoren an einem bestimmten Patientenkollektiv erhoben. Für genau diese Patienten wird der entsprechende Score folglich eine sehr hohe Vorhersagekraft besitzen und andere Scores übertreffen. Umso spezieller ein Score auf seine Ursprungspopulation ausgerichtet ist, desto schwerer wird es demnach sein, vergleichbar gute Ergebnisse bei der Anwendung auf eine andere Studienpopulation zu erreichen (Steyerberg, 2009, Sciubba et al., 2007). Ziel der Autoren des OSRI war es, die Vorhersage des Überlebens durch die Kombination der besten prädiktiven Elemente bestehender Scores zu verbessern. Der Reiz dieses neuen Scores liegt in der Einfachheit seiner Erhebung. Nur die Faktoren Primärtumor und Karnofsky-Index werden zu seiner Berechnung benötigt (Balain et al., 2013). Dabei ist der Primarius zum Zeitpunkt der Diagnose spinaler Metastasen bei einem hohen Prozentsatz der Patienten bekannt oder wird alternativ als CUP mit 4 Punkten bewertet. Der Allgemeinzustand der Patienten lässt sich ebenfalls relativ einfach durch eine genaue Anamnese und klinische Untersuchungen beurteilen. Eine grundlegende Überlegung, die diese Vereinfachung unterstützt, ist, dass es bei Patienten mit einem schnell wachsenden, aggressiven Primarius auch eher zu einer Metastasierung kommt. Leidet ein Patient an einer ausgedehnten Metastasierung, wird sich dies ebenso wie das Vorliegen eines neurologischen Defizits in dessen Allgemeinzustand widerspiegeln (Leithner et al., 2008). Ein Faktor wird also möglicherweise auf mehrere Beurteilungskriterien Auswirkungen haben und somit mehrfach berücksichtigt werden. Des Weiteren brachten die am aufwendigsten gewonnenen Informationen zu viszeralen und skelettalen Metastasen den geringsten Zugewinn hinsichtlich der Genauigkeit der Überlebensvorhersage (Balain et al., 2013).

Der Vergleich der Ergebnisse von Balain et al. mit unseren Ergebnissen erbrachte eine gute Übereinstimmung zwischen erwartetem und tatsächlichem Überleben.



Lediglich das mediane Überleben der Patienten der besten prognostischen Gruppe übertraf das von Balain et al. deutlich. Hohe Punktzahlen im OSRI gingen dabei wie in der ursprünglichen Studie von Balain et al. eindeutig mit einer Abnahme der Lebenserwartung einher (Balain et al., 2013).

Der Vergleich der Überlebenszeiten der beiden Studien ist in der nachfolgenden Tabelle 32 veranschaulicht.

<b>Punktzahl im OSRI</b>	<b>Anzahl Patienten n (%)</b>	<b>Erwartetes medianes Überleben in Monaten (95% KI)</b>	<b>Tatsächliches medianes Überleben in Monaten (95% KI)</b>
7	2 (0,9 %)	1 (1-2)	1
6	20 (9,4 %)	2 (1-3)	2 (0-5)
4 und 5	39 (18,5 %)	4 (3-5)	5 (3-7)
2 und 3	96 (45,5 %)	6 (4-9)	9 (7-11)
1	54 (25,6 %)	23 (12-36)	33 (27-39)

**Tabelle 32: Vergleich des erwarteten Überlebens der ursprünglichen Studienpopulation des OSRI mit dem tatsächlichen Überleben dieser Studie (Balain et al., 2013)**

Beim paarweisen Vergleich fand sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit 1 und 2/3 Punkten und allen anderen Gruppen. Dieses Ergebnis stimmt mit denen eines anderen Papers zum OSRI überein (Whitehouse et al., 2014). Das Überleben der Gruppe mit 6 Punkten unterschied sich nicht signifikant von den beiden angrenzenden Gruppen mit 4/5 und 7 Punkten. Dies könnte auf eine eingeschränkte Differenzierungsfähigkeit des OSRI bei Patienten mit schlechter Prognose hinweisen. Allerdings sollte die geringe Fallzahl insbesondere in der Gruppe mit 7 Punkten (n=2) bei der Interpretation berücksichtigt werden. Sowohl der Karnofsky-Index also auch der Primärtumor stellten unabhängig signifikante prädiktive Faktoren dar.

Zusammenfassend zeichnet sich der OSRI besonders durch seine Fähigkeit auch bei fremden Kollektiven das Überleben präzise vorherzusagen und seine oben beschriebene Simplizität aus. Obwohl generell von einer Therapieentscheidung, die alleine auf einem Score basiert, abgesehen werden sollte, kann der OSRI dennoch als hilfreiches Tool zur Einschätzung der Lebenserwartung von Patienten mit spinalen, operationsbedürftigen Patienten empfohlen werden.

## 5.8 VERGLEICH DER PROGNOTISCHEN SCORES

Bei allen vier überprüften Scores fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den prognostischen Gruppen und dem tatsächlichen Überleben der Patienten. Um die prognostischen Scores zusätzlich auch in Bezug auf ihre Varianzaufklärung und Diskriminationsfähigkeit zu vergleichen, erfolgte die Berechnung zweier Maßzahlen, des c-Index und des Pseudo-R<sup>2</sup> nach Cox und Snell. Der Tokuhashi Score und der OSRI erreichten mit 0,7204 und 0,7023 die höchsten Werte im c-Index. Bei diesen beiden Scores war es demnach am wahrscheinlichsten, dass bei zwei zufällig gewählten Patienten derjenige mit dem prognostisch günstigeren Punktwert auch tatsächlich länger überlebte. Der Tomita Score und der modifizierte Bauer Score wiesen mit 0,6748 und 0,6653 eine etwas schlechtere Diskriminationsfähigkeit auf. Ein Kritikpunkt des c-Index ist, dass Paare, bei denen ein oder beide Patienten zensiert wurden, nicht mit berücksichtigt werden können. Desweiteren wurde das Pseudo-R<sup>2</sup> nach Cox und Snell bestimmt, ein Maß dafür, inwieweit ein Modell die Streuung (Varianz) eines empirischen Datensatzes erklären kann. Beim Pseudo-Bestimmtheitsmaß gelten Werte zwischen 0,2 und 0,4 als zufrieden stellend. Der revidierte Tokuhashi schnitt mit einem R<sup>2</sup> von 0,3619 im direkten Vergleich mit den übrigen Scores am besten ab. 36,2 % seiner Variation können also durch das Modell erklärt werden. Bei den übrigen drei Scores sind es nur zwischen 24,9 % (mod. Bauer) und 28,2 % (Tomita).

In beiden Tests war der revidierte Tokuhashi Score derjenige, der am besten abschnitt. Gefolgt von OSRI und Tomita Score, die eine vergleichbare Testgüte aufwiesen. Der modifizierte Bauer Score belegte in beiden Verfahren den letzten Rang. Die Zusammenschau aller Ergebnisse erlaubt die Schlussfolgerung, dass der Oswestry Spinal Risk Index durchaus mit den etablierten Scores mithalten kann, ihnen eventuell sogar überlegen ist. Die prädiktive Potenz aller vier Scores konnte verifiziert werden, wobei eine gute Übereinstimmung zwischen erwartetem und tatsächlichem Überleben nur für den OSRI und den modifizierten Bauer Score gezeigt werden konnte. Aufgrund seiner unzulänglichen Ergebnisse in Bezug auf Testgüte und Trennschärfe ist der modifizierte Bauer Score jedoch generell nicht als Mittel der Wahl zu sehen. Dieses schlechte Abschneiden ist eventuell darauf zurückzuführen, dass der Allgemeinzustand der Patienten nicht mit in die

Berechnung dieses Scores eingeht. Der Karnofsky-Index konnte in dieser Studie auch bei alleiniger Betrachtung als hoch signifikanter Prädiktor identifiziert werden. Eine alleinige Bestimmung des KPS zur Einschätzung der Prognose erscheint jedoch dennoch fragwürdig, da insbesondere die retrospektive Erhebung des KPS bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Desweiteren werden dabei Patienten mit alleiniger KPS-Reduktion aufgrund neurologischer Einschränkungen bei ansonsten gutem Allgemeinzustand als deutlich zu schlecht eingestuft. Das etwas schlechtere Abschneiden des OSRI gegenüber dem Tokuhashi Score bei den Testgütekriterien gleicht der Score durch andere Vorteile aus. Zum einen durch die weiter oben beschriebene bessere Korrelation mit dem tatsächlichen Überleben. Zum anderen ermöglicht insbesondere der Verzicht auf in anderen Scores notwendige, ausgedehnte radiologische Staging-Untersuchungen eine einfache, zeitsparende und kostengünstige Erhebung. Diese beiden Argumente lassen sich auch auf den Tomita Score übertragen.

Zusammenfassend stellt der OSRI ein valides Hilfsmittel für die Therapieentscheidung bei Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen dar. Dennoch erscheint der Entwurf eines Therapiekonzepts allein auf Basis prognostischer Scores für den individuellen Patienten nicht sinnvoll. Die Beurteilung der Ergebnisse muss vor dem Hintergrund eines retrospektiven Studiendesigns erfolgen und eine Überprüfung durch weitere prospektive Studien ist notwendig.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirbelsäule stellt den am häufigsten von Metastasierung betroffenen Abschnitt des Skelettsystems dar (Ratanatharathorn and Powers, 1991). Obwohl eine stattgehabte Metastasierung in die Wirbelsäule Zeichen einer fortgeschrittenen, nicht heilbaren Erkrankung ist, führen die gefürchteten, resultierenden Komplikationen – wie spinale Instabilität, Frakturgefährdung und Kompression des Rückenmarks – häufig zu der Frage nach der geeigneten Therapie dieser Metastasen. Das Therapieziel ist dabei meist klar auf den Erhalt oder die Verbesserung neurologischer Funktionen, die Schmerzreduktion sowie die Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität begrenzt (Berger, 2008). Als ausschlaggebend für die Festlegung des Therapieregimes wird in erster Linie die Lebenserwartung des Patienten gewertet (Choi et al., 2010, Tokuhashi et al., 1990, Pointillart et al., 2011). Um diese möglichst exakt vorhersagen zu können, wurden in der Vergangenheit eine Vielzahl patientenbezogener und erkrankungsabhängiger Parameter auf ihre prognostische Wertigkeit hin überprüft und in Form von prognostischen Scoringsystemen zusammengefasst (Tokuhashi et al., 2005, Tomita et al., 2001, Leithner et al., 2008, Balain et al., 2013, Helweg-Larsen et al., 2000, Sioutos et al., 1995, van der Linden et al., 2005). Welche dieser Faktoren geeignet sind, um eine valide Einschätzung der individuellen Lebenserwartung eines Patienten abzugeben, ist bislang nicht eindeutig geklärt und Gegenstand zahlreicher Studien und Diskussionen. Hinzu kommt, dass die Therapieentscheidung oftmals aufgrund von neurologischer Aggravation, rapider Schmerzzunahme oder limitierter Lebenserwartung ohne die exakte Kenntnis der Krankheitsausdehnung – und somit auch ohne die Kenntnis aller zur Berechnung bisheriger Scores benötigten Parameter – getroffen werden muss (Sciubba et al., 2010). Diese Problematik versucht der Oswestry Spinal Risk Index, ein im Jahr 2013 publizierter Score, zu umgehen, indem er die besten prädiktiven Elemente bestehender Scores kombiniert und sich bei der Vorhersage der Lebenserwartung nur auf zwei Faktoren stützt: den Allgemeinzustand und die primäre Tumorpathologie (Balain et al., 2013).

Im Rahmen dieser Studie sollte nun zunächst der prognostische Einfluss verschiedener Faktoren auf das Überleben von Patienten mit spinaler Metastasierung geprüft werden. Desweiteren sollte der Oswestry Spinal Risk Index

extern validiert werden sowie seine Vorhersagekraft und Testgüte mit bisherigen Scores verglichen werden: dem revidierten Tokuhashi Score, dem Tomita Score und dem modifizierten Bauer Score. Hierfür wurden die Daten von insgesamt 211 Patienten erfasst, die im Zeitraum von Dezember 2006 bis einschließlich März 2013 an der Technischen Universität München in der Neurochirurgischen Klinik an Wirbelsäulenmetastasen operiert wurden.

Im Beobachtungszeitraum verstarben 175 der 211 Patienten, wobei das mediane Überleben bei 9,0 Monaten, der Mittelwert für das Überleben bei  $18,7 \pm 1,6$  Monaten lag. Für das Alter der Patienten, die Anzahl der extraspinalen ossären Metastasen sowie die Art des operativen Eingriffs und die Höhe, auf der dieser durchgeführt wurde, konnte kein signifikanter Einfluss auf das Überleben gezeigt werden. Im Gegensatz dazu wurde für die folgenden Parameter ein prognostischer Zusammenhang ermittelt: der Allgemeinzustand des Patienten, das Ausmaß seines neurologischen Defizits, die primäre Tumorpathologie, das Vorliegen viszeraler Metastasen sowie die Anzahl der Wirbelsäulenmetastasen. Patienten mit einem guten präoperativen Karnofsky-Index (KPS 80 - 100 %) überlebten im Median 25 Monate und somit signifikant länger als Patienten mit einem moderaten KPS von 50 - 70 % (medianes Überleben 6 Monate) und solche mit einem schlechten KPS von 10 - 40 % (medianes Überleben 2 Monate). Auch die primäre Tumorpathologie konnte als signifikanter prognostischer Faktor bestätigt werden. Mit einem langen postoperativen Überleben waren insbesondere Multiple Myelome sowie Tumore der Brust, der Schilddrüse und der Prostata assoziiert. Das kürzeste mediane postoperative Überleben fand sich in der vorliegenden Studie mit nur drei Monaten für Tumore der Lunge. Die singuläre Betrachtung der beiden Einzelfaktoren des OSRI deutete somit bereits auf eine gute prädiktive Potenz des OSRI hin. Die nachfolgende Überprüfung der Testgüte des OSRI und der Vergleich mit den anderen Scores erfolgten anhand des c-Index und des  $R^2$  nach Cox und Snell. In beiden Tests war der revidierte Tokuhashi Score derjenige, der am besten abschnitt. Gefolgt von OSRI und Tomita Score, die eine vergleichbare Testgüte aufwiesen und dem modifizierten Bauer Score. Bei der Anwendung des OSRI konnte allerdings eine deutlich bessere Übereinstimmung zwischen erwartetem und tatsächlichem Überleben gefunden werden, als für den Tokuhashi und den Tomita Score.

Zusammenfassend überzeugt der Oswestry Spinal Risk Index durch eine gute Vorhersagekraft, gepaart mit der Möglichkeit einer unkomplizierten Erhebung, so dass der OSRI eine ressourcen- und zeitsparende Alternative zu den bisherigen Scores darstellt. Der OSRI zeichnet sich besonders durch seine Fähigkeit aus, auch bei fremden Kollektiven das Überleben präzise vorherzusagen. Obwohl generell von einer rein auf einem Score basierenden Therapieentscheidung abgesehen werden sollte, kann der OSRI dennoch als hilfreiches Tool zur Einschätzung der Lebenserwartung von Patienten mit spinalen, operationsbedürftigen Metastasen empfohlen werden.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

- AARON, A. D. 1994. The management of cancer metastatic to bone. *JAMA*, 272, 1206-9.
- ABRAMS, H. L., SPIRO, R. & GOLDSTEIN, N. 1950. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*, 3, 74-85.
- AHMADI, H. & DANESHMAND, S. 2014. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long-term safety and patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas*, 5, 63-70.
- AKRAM, H. & ALLIBONE, J. 2010. Spinal surgery for palliation in malignant spinal cord compression. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 22, 792-800.
- BACH, F., LARSEN, B. H., ROHDE, K., BORGESSEN, S. E., GJERRIS, F., BOGE-RASMUSSEN, T., AGERLIN, N., RASMUSSEN, B., STJERNHOLM, P. & SORENSEN, P. S. 1990. Metastatic spinal cord compression. Occurrence, symptoms, clinical presentations and prognosis in 398 patients with spinal cord compression. *Acta Neurochir (Wien)*, 107, 37-43.
- BAILAR, J. C., 3RD & GORNIK, H. L. 1997. Cancer undefeated. *N Engl J Med*, 336, 1569-74.
- BALAIN, B., JAISWAL, A., TRIVEDI, J. M., EISENSTEIN, S. M., KUIPER, J. H. & JAFFRAY, D. C. 2013. The Oswestry Risk Index: an aid in the treatment of metastatic disease of the spine. *Bone Joint J*, 95-B, 210-6.
- BARCENA, A., LOBATO, R. D., RIVAS, J. J., CORDOBES, F., DE CASTRO, S., CABRERA, A. & LAMAS, E. 1984. Spinal metastatic disease: analysis of factors determining functional prognosis and the choice of treatment. *Neurosurgery*, 15, 820-7.
- BARTELS, R. H., FEUTH, T., VAN DER MAAZEN, R., VERBEEK, A. L., KAPPELLE, A. C., ANDRE GROTENHUIS, J. & LEER, J. W. 2007. Development of a model with which to predict the life expectancy of patients with spinal epidural metastasis. *Cancer*, 110, 2042-9.
- BARTELS, R. H., VAN DER LINDEN, Y. M. & VAN DER GRAAF, W. T. 2008. Spinal extradural metastasis: review of current treatment options. *CA Cancer J Clin*, 58, 245-59.
- BAUER, H., TOMITA, K., KAWAHARA, N., ABDEL-WANIS, M. E. & MURAKAMI, H. 2002. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)*, 27, 1124-6.
- BAUER, H. C. 1997. Posterior decompression and stabilization for spinal metastases. Analysis of sixty-seven consecutive patients. *J Bone Joint Surg Am*, 79, 514-22.
- BAUER, H. C. & WEDIN, R. 1995. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. *Acta Orthop Scand*, 66, 143-6.
- BAUR, A., STABLER, A., ARBOGAST, S., DUERR, H. R., BARTL, R. & REISER, M. 2002. Acute osteoporotic and neoplastic vertebral compression fractures: fluid sign at MR imaging. *Radiology*, 225, 730-5.
- BELTRAN, J., NOTO, A. M., CHAKERES, D. W. & CHRISTOFORIDIS, A. J. 1987. Tumors of the osseous spine: staging with MR imaging versus CT. *Radiology*, 162, 565-9.
- BERGER, A. C. 2008. Introduction: role of surgery in the diagnosis and management of metastatic cancer. *Semin Oncol*, 35, 98-9.
- BERKEFELD, J., SCALE, D., KIRCHNER, J., HEINRICH, T. & KOLLATH, J. 1999. Hypervascular spinal tumors: influence of the embolization technique on perioperative hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20, 757-63.
- BILSKY, M. H., BOLAND, P., LIS, E., RAIZER, J. J. & HEALEY, J. H. 2000. Single-stage posterolateral transpedicle approach for spondylectomy, epidural decompression, and circumferential fusion of spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)*, 25, 2240-9, discussion 250.
- BILSKY, M. H., LIS, E., RAIZER, J., LEE, H. & BOLAND, P. 1999. The diagnosis and treatment of metastatic spinal tumor. *Oncologist*, 4, 459-69.
- BOOGERD, W., VAN DER SANDE, J. J., KROGER, R., BRUNING, P. F. & SOMERS, R. 1989. Effective systemic therapy for spinal epidural metastases from breast carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 25, 149-53.
- BURCH, P. A. & GROSSMAN, S. A. 1988. Treatment of epidural cord compressions from Hodgkin's disease with chemotherapy. A report of two cases and a review of the literature. *Am J Med*, 84, 555-8.

- CHI, J. H., GOKASLAN, Z., MCCORMICK, P., TIBBS, P. A., KRYSZCIO, R. J. & PATCHELL, R. A. 2009. Selecting treatment for patients with malignant epidural spinal cord compression-does age matter?: results from a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)*, 34, 431-5.
- CHOI, D., CROCKARD, A., BUNGER, C., HARMS, J., KAWAHARA, N., MAZEL, C., MELCHER, R., TOMITA, K. & GLOBAL SPINE TUMOR STUDY, G. 2010. Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: the consensus statement of the Global Spine Tumour Study Group. *Eur Spine J*, 19, 215-22.
- CHOW, E., HARTH, T., HRUBY, G., FINKELSTEIN, J., WU, J. & DANJOUX, C. 2001. How accurate are physicians' clinical predictions of survival and the available prognostic tools in estimating survival times in terminally ill cancer patients? A systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 13, 209-18.
- CONSTANS, J. P., DE DIVITIIS, E., DONZELLI, R., SPAZIANTE, R., MEDER, J. F. & HAYE, C. 1983. Spinal metastases with neurological manifestations. Review of 600 cases. *J Neurosurg*, 59, 111-8.
- COX, D. R. 1972. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34, 187-220.
- DELANK, K.-S., WENDTNER, C., EICH, H. T. & EYSEL, P. 2014. Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen. *Dtsch Arztebl International*, 2, -12-9.
- DELATTRE, J. Y., ARBIT, E., ROSENBLUM, M. K., THALER, H. T., LAU, N., GALICICH, J. H. & POSNER, J. B. 1988. High dose versus low dose dexamethasone in experimental epidural spinal cord compression. *Neurosurgery*, 22, 1005-7.
- DEWALD, R. L., BRIDWELL, K. H., PRODRAMAS, C. & RODTS, M. F. 1985. Reconstructive spinal surgery as palliation for metastatic malignancies of the spine. *Spine (Phila Pa 1976)*, 10, 21-6.
- DISCH, A. C., PUMBERGER, M., SCHMOELZ, W., MELCHER, I., DRUSCHEL, C. & SCHASER, K. D. 2012. [Biomechanical aspects of complex reconstructions following radical resection of thoracolumbar spinal tumors]. *Orthopade*, 41, 647-58.
- FALICOV, A., FISHER, C. G., SPARKES, J., BOYD, M. C., WING, P. C. & DVORAK, M. F. 2006. Impact of surgical intervention on quality of life in patients with spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)*, 31, 2849-56.
- FAUL, C. M. & FLICKINGER, J. C. 1995. The use of radiation in the management of spinal metastases. *J Neurooncol*, 23, 149-61.
- FEIZ-ERFAN, I., RHINES, L. D. & WEINBERG, J. S. 2008. The role of surgery in the management of metastatic spinal tumors. *Semin Oncol*, 35, 108-17.
- FINKELSTEIN, J. A., ZAVERI, G., WAI, E., VIDMAR, M., KREDER, H. & CHOW, E. 2003. A population-based study of surgery for spinal metastases. Survival rates and complications. *J Bone Joint Surg Br*, 85, 1045-50.
- FOURNEY, D. R., ABI-SAID, D., LANG, F. F., MCCUTCHEON, I. E. & GOKASLAN, Z. L. 2001a. Use of pedicle screw fixation in the management of malignant spinal disease: experience in 100 consecutive procedures. *J Neurosurg*, 94, 25-37.
- FOURNEY, D. R., ABI-SAID, D., RHINES, L. D., WALSH, G. L., LANG, F. F., MCCUTCHEON, I. E. & GOKASLAN, Z. L. 2001b. Simultaneous anterior-posterior approach to the thoracic and lumbar spine for the radical resection of tumors followed by reconstruction and stabilization. *J Neurosurg*, 94, 232-44.
- FOURNEY, D. R. & GOKASLAN, Z. 2003. Thoracolumbar spine: surgical treatment of metastatic disease. *Curr Opin Orthop*, 14, 144-152.
- FOURNEY, D. R. & GOKASLAN, Z. L. 2004. Anterior approaches for thoracolumbar metastatic spine tumors. *Neurosurg Clin N Am*, 15, 443-51.
- FOURNEY, D. R., SCHOMER, D. F., NADER, R., CHLAN-FOURNEY, J., SUKI, D., AHRAR, K., RHINES, L. D. & GOKASLAN, Z. L. 2003. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg*, 98, 21-30.
- FRANKEL, H. L., HANCOCK, D. O., HYSLOP, G., MELZAK, J., MICHAELIS, L. S., UNGAR, G. H., VERNON, J. D. & WALSH, J. J. 1969. The value of postural reduction in the initial



- management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. I. *Paraplegia*, 7, 179-92.
- FURSTENBERG, C. H., WIEDENHOFER, B., GERNER, H. J. & PUTZ, C. 2009. The effect of early surgical treatment on recovery in patients with metastatic compression of the spinal cord. *J Bone Joint Surg Br*, 91, 240-4.
- GABRIEL, K. & SCHIFF, D. 2004. Metastatic spinal cord compression by solid tumors. *Semin Neurol*, 24, 375-83.
- GAKHAR, H., SWAMY, G. N., BOMMIREDDY, R., CALTHORPE, D. & KLEZL, Z. 2013. A study investigating the validity of modified Tokuhashi score to decide surgical intervention in patients with metastatic spinal cancer. *Eur Spine J*, 22, 565-8.
- GERSZTEN, P. C., MENDEL, E. & YAMADA, Y. 2009. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? *Spine (Phila Pa 1976)*, 34, S78-92.
- GERSZTEN, P. C. & WELCH, W. C. 2000. Current surgical management of metastatic spinal disease. *Oncology (Williston Park)*, 14, 1013-24; discussion 1024, 1029-30.
- GHOAWALA, Z., MANSFIELD, F. L. & BORGES, L. F. 2001. Spinal radiation before surgical decompression adversely affects outcomes of surgery for symptomatic metastatic spinal cord compression. *Spine (Phila Pa 1976)*, 26, 818-24.
- GILBERT, R. W., KIM, J. H. & POSNER, J. B. 1978. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol*, 3, 40-51.
- GOKASLAN, Z. L. 1996. Spine surgery for cancer. *Curr Opin Oncol*, 8, 178-81.
- GOKASLAN, Z. L., YORK, J. E., WALSH, G. L., MCCUTCHEON, I. E., LANG, F. F., PUTNAM, J. B., JR., WILDRICK, D. M., SWISHER, S. G., ABI-SAID, D. & SAWAYA, R. 1998. Transthoracic vertebrectomy for metastatic spinal tumors. *J Neurosurg*, 89, 599-609.
- GROMMES, C., BOSL, G. J. & DEANGELIS, L. M. 2011. Treatment of epidural spinal cord involvement from germ cell tumors with chemotherapy. *Cancer*, 117, 1911-6.
- GUILLEVIN, R., VALLEE, J. N., LAFITTE, F., MENUUEL, C., DUVERNEUIL, N. M. & CHIRAS, J. 2007. Spine metastasis imaging: review of the literature. *J Neuroradiol*, 34, 311-21.
- GUZMAN, R., DUBACH-SCHWIZER, S., HEINI, P., LOVBLAD, K. O., KALBERMATTEN, D., SCHROTH, G. & REMONDA, L. 2005. Preoperative transarterial embolization of vertebral metastases. *Eur Spine J*, 14, 263-8.
- HABERLAND, J., BERTZ, J., WOLF, U., ZIESE, T. & KURTH, B. M. 2010. German cancer statistics 2004. *BMC Cancer*, 10, 52.
- HAREL, R. & ANGELOV, L. 2010. Spine metastases: current treatments and future directions. *Eur J Cancer*, 46, 2696-707.
- HARRELL, F. E., LEE, K. L., CALIFF, R. M., PRYOR, D. B. & ROSATI, R. A. 1984. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Statistics in Medicine*, 3, 143-152.
- HAYES, F. A., THOMPSON, E. I., HVIZDALA, E., O'CONNOR, D. & GREEN, A. A. 1984. Chemotherapy as an alternative to laminectomy and radiation in the management of epidural tumor. *J Pediatr*, 104, 221-4.
- HEIMDAL, K., HIRSCHBERG, H., SLETTEBO, H., WATNE, K. & NOME, O. 1992. High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression. *J Neurooncol*, 12, 141-4.
- HELWEG-LARSEN, S. & SORENSEN, P. S. 1994. Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients. *Eur J Cancer*, 30A, 396-8.
- HELWEG-LARSEN, S., SORENSEN, P. S. & KREINER, S. 2000. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 46, 1163-9.
- HESSLER, C., VETTORAZZI, E., MADERT, J., BOKEMEYER, C. & PANSE, J. 2011. Actual and predicted survival time of patients with spinal metastases of lung cancer: evaluation of the robustness of the Tokuhashi score. *Spine (Phila Pa 1976)*, 36, 983-9.

- HIRABAYASHI, H., EBARA, S., KINOSHITA, T., YUZAWA, Y., NAKAMURA, I., TAKAHASHI, J., KAMIMURA, M., OHTSUKA, K. & TAKAOKA, K. 2003. Clinical outcome and survival after palliative surgery for spinal metastases: palliative surgery in spinal metastases. *Cancer*, 97, 476-84.
- HOSONO, N., UEDA, T., TAMURA, D., AOKI, Y. & YOSHIKAWA, H. 2005. Prognostic relevance of clinical symptoms in patients with spinal metastases. *Clin Orthop Relat Res*, 196-201.
- HUSBAND, D. J. 1998. Malignant spinal cord compression: prospective study of delays in referral and treatment. *BMJ*, 317, 18-21.
- IBRAHIM, A., CROCKARD, A., ANTONIETTI, P., BORIANI, S., BUNGER, C., GASBARRINI, A., GREJS, A., HARMS, J., KAWAHARA, N., MAZEL, C., MELCHER, R. & TOMITA, K. 2008. Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? An international multicenter prospective observational study of 223 patients. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2007. *J Neurosurg Spine*, 8, 271-8.
- ITSHAYEK, E., YAMADA, J., BILSKY, M., SCHMIDT, M., SHAFFREY, C., GERSZTEN, P., POLLY, D., GOKASLAN, Z., VARGA, P. P. & FISHER, C. G. 2010. Timing of surgery and radiotherapy in the management of metastatic spine disease: a systematic review. *Int J Oncol*, 36, 533-44.
- JACOBS, W. B. & PERRIN, R. G. 2001. Evaluation and treatment of spinal metastases: an overview. *Neurosurg Focus*, 11, e10.
- JANG, J. S. & LEE, S. H. 2005. Efficacy of percutaneous vertebroplasty combined with radiotherapy in osteolytic metastatic spinal tumors. *J Neurosurg Spine*, 2, 243-8.
- JANSSON, K. A. & BAUER, H. C. 2006. Survival, complications and outcome in 282 patients operated for neurological deficit due to thoracic or lumbar spinal metastases. *Eur Spine J*, 15, 196-202.
- JU, D. G., ZADNIK, P. L., GROVES, M. L., HWANG, L., KALOOSTIAN, P. E., WOLINKSY, J. P., WITHAM, T. F., BYDON, A., GOKASLAN, Z. L. & SCIUBBA, D. M. 2013. Factors associated with improved outcomes following decompressive surgery for prostate cancer metastatic to the spine. *Neurosurgery*, 73, 657-66; discussion 666.
- JUNG, H. S., JEE, W. H., MCCAULEY, T. R., HA, K. Y. & CHOI, K. H. 2003. Discrimination of metastatic from acute osteoporotic compression spinal fractures with MR imaging. *Radiographics*, 23, 179-87.
- KAATSCH, P., SPIX, C., HENTSCHEL, S., KATALINIC, A., LUTTMANN, S. & STEGMAIER, C. 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin.
- KALOOSTIAN, P. E., YURTER, A., ZADNIK, P. L., SCIUBBA, D. M. & GOKASLAN, Z. L. 2014. Current paradigms for metastatic spinal disease: an evidence-based review. *Ann Surg Oncol*, 21, 248-62.
- KAPLAN, E. L. & MEIER, P. 1958. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-481.
- KARNOFSKY, D. & BURCHENAL, J. 1949. *Evaluation of chemotherapeutic agents*, New York, Columbia University Press.
- KATAOKA, M., KUNISADA, T., TANAKA, M., TAKEDA, K., ITANI, S., SUGIMOTO, Y., MISAWA, H., SENDA, M., NAKAHARA, S. & OZAKI, T. 2012. Statistical analysis of prognostic factors for survival in patients with spinal metastasis. *Acta Med Okayama*, 66, 213-9.
- KHANNA, A. J., SHINDLE, M. K., WASSERMAN, B. A., GOKASLAN, Z. L., GONZALES, R. A., BUCHOWSKI, J. M. & RILEY, L. H., 3RD 2005. Use of magnetic resonance imaging in differentiating compartmental location of spinal tumors. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 34, 472-6.
- KIM, J., LEE, S. H., PARK, S. J., CHUNG, S. S., KIM, E. S., EOH, W. & LEE, C. S. 2014. Analysis of the predictive role and new proposal for surgical strategies based on the modified Tomita and Tokuhashi scoring systems for spinal metastasis. *World J Surg Oncol*, 12, 245.
- KIM, R. Y., SPENCER, S. A., MEREDITH, R. F., WEPPELMANN, B., LEE, J. Y., SMITH, J. W. & SALTER, M. M. 1990. Extradural spinal cord compression: analysis of factors determining functional prognosis--prospective study. *Radiology*, 176, 279-82.

- KLEKAMP, J. & SAMII, H. 1998. Surgical results for spinal metastases. *Acta Neurochir (Wien)*, 140, 957-67.
- KWON, Y. M., KIM, K. S., KUH, S. U., CHIN, D. K., JIN, B. H. & CHO, Y. E. 2009. Survival rate and neurological outcome after operation for advanced spinal metastasis (Tomita's classification > or = type 4). *Yonsei Med J*, 50, 689-96.
- LAU, D., LEACH, M. R., THAN, K. D., ZIEWACZ, J., LA MARCA, F. & PARK, P. 2013. Independent predictors of complication following surgery for spinal metastasis. *Eur Spine J*, 22, 1402-7.
- LAUFER, I., SCIUBBA, D. M., MADERA, M., BYDON, A., WITHAM, T. J., GOKASLAN, Z. L. & WOLINSKY, J. P. 2012. Surgical management of metastatic spinal tumors. *Cancer Control*, 19, 122-8.
- LEE, B. H., KIM, T. H., CHONG, H. S., MOON, E. S., PARK, J. O., KIM, H. S., KIM, S. H., LEE, H. M., CHO, Y. J., KIM, K. N. & MOON, S. H. 2013. Prognostic factor analysis in patients with metastatic spine disease depending on surgery and conservative treatment: review of 577 cases. *Ann Surg Oncol*, 20, 40-6.
- LEE, C. S. & JUNG, C. H. 2012. Metastatic spinal tumor. *Asian Spine J*, 6, 71-87.
- LEITHNER, A., RADL, R., GRUBER, G., HOCHEGGER, M., LEITHNER, K., WELKERLING, H., REHAK, P. & WINDHAGER, R. 2008. Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *Eur Spine J*, 17, 1488-95.
- LEVACK, P., GRAHAM, J., COLLIE, D., GRANT, R., KIDD, J., KUNKLER, I., GIBSON, A., HURMAN, D., MCMILLAN, N., RAMPLING, R., SLIDER, L., STATHAM, P., SUMMERS, D. & SCOTTISH CORD COMPRESSION STUDY, G. 2002. Don't wait for a sensory level--listen to the symptoms: a prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 14, 472-80.
- LI, K. C. & POON, P. Y. 1988. Sensitivity and specificity of MRI in detecting malignant spinal cord compression and in distinguishing malignant from benign compression fractures of vertebrae. *Magn Reson Imaging*, 6, 547-56.
- LOBLAW, D. A. & LAPERRIERE, N. J. 1998. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol*, 16, 1613-24.
- LUMENTA, C. B., HAASE, J., DI ROCCO, C. & MOOIJ, J. J. A. 2010. *Neurosurgery*, Springer Verlag.
- MACDONALD, O. K. & LEE, C. M. 2009. Radiotherapy for Primary and Metastatic Spinal Tumors. *Seminars in Spine Surgery*, 21, 121-128.
- MARANZANO, E. & LATINI, P. 1995. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32, 959-67.
- MARTENSON, J. A., JR., EVANS, R. G., LIE, M. R., ILSTRUP, D. M., DINAPOLI, R. P., EBERSOLD, M. J. & EARLE, J. D. 1985. Treatment outcome and complications in patients treated for malignant epidural spinal cord compression (SCC). *J Neurooncol*, 3, 77-84.
- MCNEIL, B. J. 1978. Rationale for the use of bone scans in selected metastatic and primary bone tumors. *Semin Nucl Med*, 8, 336-45.
- MIZUMOTO, M., HARADA, H., ASAKURA, H., HASHIMOTO, T., FURUTANI, K., HASHII, H., TAKAGI, T., KATAGIRI, H., TAKAHASHI, M. & NISHIMURA, T. 2008. Prognostic factors and a scoring system for survival after radiotherapy for metastases to the spinal column: a review of 544 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital. *Cancer*, 113, 2816-22.
- MOORE, K. R. 2004. Radiology of metastatic spine cancer. *Neurosurg Clin N Am*, 15, 381-9.
- NORTH, R. B., LAROCCA, V. R., SCHWARTZ, J., NORTH, C. A., ZAHURAK, M., DAVIS, R. F. & MCAFEE, P. C. 2005. Surgical management of spinal metastases: analysis of prognostic factors during a 10-year experience. *J Neurosurg Spine*, 2, 564-73.
- NOTTEBAERT, M., VON HOCHSTETTER, A. R., EXNER, G. U. & SCHREIBER, A. 1987. Metastatic carcinoma of the spine. A study of 92 cases. *Int Orthop*, 11, 345-8.
- OLIVEIRA, M., BARROS, A., ROTTA, J. & BOTELHO, R. 2013. Tokuhashi Scoring System has limited applicability in the majority of patients with spinal cord compression secondary to vertebral metastasis. *Arq Neuropsiquiatr*, 71, 798-801.

- PAPASTEFANO, S., ALPANTAKI, K., AKRA, G. & KATONIS, P. 2012. Predictive value of Tokuhashi and Tomita scores in patients with metastatic spine disease. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 46, 50-6.
- PATCHELL, R. A., TIBBS, P. A., REGINE, W. F., PAYNE, R., SARIS, S., KRYSCIO, R. J., MOHIUDDIN, M. & YOUNG, B. 2005. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*, 366, 643-8.
- PATRICK, D. L., CLEELAND, C. S., VON MOOS, R., FALLOWFIELD, L., WEI, R., OHRLING, K. & QIAN, Y. 2014. Pain outcomes in patients with bone metastases from advanced cancer: assessment and management with bone-targeting agents. *Support Care Cancer*.
- POINTILLART, V., VITAL, J. M., SALMI, R., DIALLO, A. & QUAN, G. M. 2011. Survival prognostic factors and clinical outcomes in patients with spinal metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*, 137, 849-56.
- POSNER, J. B., HOWIESON, J. & CVITKOVIC, E. 1977. "Disappearing" spinal cord compression: oncolytic effect of glucocorticoids (and other chemotherapeutic agents) on epidural metastases. *Ann Neurol*, 2, 409-13.
- PRASAD, D. & SCHIFF, D. 2005. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol*, 6, 15-24.
- QURAIISHI, N. A., GOKASLAN, Z. L. & BORIANI, S. 2010. The surgical management of metastatic epidural compression of the spinal cord. *J Bone Joint Surg Br*, 92, 1054-60.
- QURAIISHI, N. A., MANOHARAN, S. R., AREALIS, G., KHURANA, A., ELSAYED, S., EDWARDS, K. L. & BOSZCZYK, B. M. 2013. Accuracy of the revised Tokuhashi score in predicting survival in patients with metastatic spinal cord compression (MSCC). *Eur Spine J*, 22 Suppl 1, S21-6.
- RADES, D., FEHLAUER, F., STALPERS, L. J., WILDFANG, I., ZSCHENKER, O., SCHILD, S. E., SCHMOLL, H. J., KARSTENS, J. H. & ALBERTI, W. 2004. A prospective evaluation of two radiotherapy schedules with 10 versus 20 fractions for the treatment of metastatic spinal cord compression: final results of a multicenter study. *Cancer*, 101, 2687-92.
- RADES, D., STALPERS, L. J., VENINGA, T., SCHULTE, R., HOSKIN, P. J., OBRALIC, N., BAJROVIC, A., RUDAT, V., SCHWARZ, R., HULSHOF, M. C., POORTMANS, P. & SCHILD, S. E. 2005. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol*, 23, 3366-75.
- RATANATHARATHORN, V. & POWERS, W. E. 1991. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and guidelines for management. *Cancer Treat Rev*, 18, 55-71.
- RATLIFF, J., NGUYEN, T. & HEISS, J. 2001. Root and spinal cord compression from methylmethacrylate vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976)*, 26, E300-2.
- RIEGEL, T., SCHILLING, T., SITTE, H., BENES, L., WILKE, A., GROSS, M. W. & BERTALANFFY, H. 2002. [Analysis of factors affecting the prognosis of vertebral metastases]. *Zentralbl Neurochir*, 63, 2-6.
- SAAD, F. & LIPTON, A. 2007. Clinical benefits and considerations of bisphosphonate treatment in metastatic bone disease. *Semin Oncol*, 34, S17-23.
- SAYLOR, P. J. 2014. Bone targeted therapies for the prevention of skeletal morbidity in men with prostate cancer. *Asian J Androl*, 16, 341-7.
- SCHABERG, J. & GAINOR, B. J. 1985. A profile of metastatic carcinoma of the spine. *Spine (Phila Pa 1976)*, 10, 19-20.
- SCHICK, U., MARQUARDT, G. & LORENZ, R. 2001. Intradural and extradural spinal metastases. *Neurosurg Rev*, 24, 1-5; discussion 6-7.
- SCHIFF, D. 2003. Spinal cord compression. *Neurol Clin*, 21, 67-86, viii.
- SCHIFF, D., O'NEILL, B. P. & SUMAN, V. J. 1997. Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: clinical features and diagnostic approach. *Neurology*, 49, 452-6.
- SCHIFF, D., O'NEILL, B. P., WANG, C. H. & O'FALLON, J. R. 1998. Neuroimaging and treatment implications of patients with multiple epidural spinal metastases. *Cancer*, 83, 1593-601.
- SCIUBBA, D. M. & GOKASLAN, Z. L. 2006. Diagnosis and management of metastatic spine disease. *Surg Oncol*, 15, 141-51.
- SCIUBBA, D. M., GOKASLAN, Z. L., SUK, I., SUKI, D., MALDAUN, M. V., MCCUTCHEON, I. E., NADER, R., THERIAULT, R., RHINES, L. D. & SHEHADI, J. A. 2007. Positive and negative prognostic

- variables for patients undergoing spine surgery for metastatic breast disease. *Eur Spine J*, 16, 1659-67.
- SCIUBBA, D. M., PETTEYS, R. J., DEKUTOSKI, M. B., FISHER, C. G., FEHLINGS, M. G., ONDRA, S. L., RHINES, L. D. & GOKASLAN, Z. L. 2010. Diagnosis and management of metastatic spine disease. A review. *J Neurosurg Spine*, 13, 94-108.
- SIEGAL, T. 1995. Spinal cord compression: from laboratory to clinic. *Eur J Cancer*, 31A, 1748-53.
- SIEGAL, T. & SIEGAL, T. 1985. Surgical decompression of anterior and posterior malignant epidural tumors compressing the spinal cord: a prospective study. *Neurosurgery*, 17, 424-32.
- SIEGAL, T. & SIEGAL, T. 1989. Current considerations in the management of neoplastic spinal cord compression. *Spine (Phila Pa 1976)*, 14, 223-8.
- SIOUTOS, P. J., ARBIT, E., MESHULAM, C. F. & GALICICH, J. H. 1995. Spinal metastases from solid tumors. Analysis of factors affecting survival. *Cancer*, 76, 1453-9.
- SORENSEN, S., BORGESEN, S. E., ROHDE, K., RASMUSSEN, B., BACH, F., BOGE-RASMUSSEN, T., STJERNHOLM, P., LARSEN, B. H., AGERLIN, N., GJERRIS, F. & ET AL. 1990. Metastatic epidural spinal cord compression. Results of treatment and survival. *Cancer*, 65, 1502-8.
- SORENSEN, S., HELWEG-LARSEN, S., MOURIDSEN, H. & HANSEN, H. H. 1994. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer*, 30A, 22-7.
- STARKER, A. & SASS, A. C. 2013. [Participation in cancer screening in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 858-67.
- STEYERBERG, E. W. 2009. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*, New York, Springer
- SUNDARESAN, N., CHOI, I. S., HUGHES, J. E., SACHDEV, V. P. & BERENSTEIN, A. 1990. Treatment of spinal metastases from kidney cancer by presurgical embolization and resection. *J Neurosurg*, 73, 548-54.
- SUNDARESAN, N., ROTHMAN, A., MANHART, K. & KELLIHER, K. 2002. Surgery for solitary metastases of the spine: rationale and results of treatment. *Spine (Phila Pa 1976)*, 27, 1802-6.
- SUNDARESAN, N., SACHDEV, V. P., HOLLAND, J. F., MOORE, F., SUNG, M., PACIUCCI, P. A., WU, L. T., KELLIGHER, K. & HOUGH, L. 1995. Surgical treatment of spinal cord compression from epidural metastasis. *J Clin Oncol*, 13, 2330-5.
- SUNDARESAN, N., STEINBERGER, A. A., MOORE, F., SACHDEV, V. P., KROL, G., HOUGH, L. & KELLIHER, K. 1996. Indications and results of combined anterior-posterior approaches for spine tumor surgery. *J Neurosurg*, 85, 438-46.
- TANCIONI, F., NAVARRIA, P., LORENZETTI, M. A., PEDRAZZOLI, P., MASCI, G., MANCOSU, P. & ALLOISIO, M. 2010. Multimodal Approach to the Management of Metastatic Epidural Spinal Cord Compression (MESCC) Due to Solid Tumors. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*, 78, 1467-1473.
- TATSUI, H., ONOMURA, T., MORISHITA, S., OKETA, M. & INOUE, T. 1996. Survival rates of patients with metastatic spinal cancer after scintigraphic detection of abnormal radioactive accumulation. *Spine (Phila Pa 1976)*, 21, 2143-8.
- TOKUHASHI, Y., AJIRO, Y. & UMEZAWA, N. 2009. Outcome of treatment for spinal metastases using scoring system for preoperative evaluation of prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 34, 69-73.
- TOKUHASHI, Y., MATSUZAKI, H., ODA, H., OSHIMA, M. & RYU, J. 2005. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 30, 2186-91.
- TOKUHASHI, Y., MATSUZAKI, H., TORIYAMA, S., KAWANO, H. & OHSAKA, S. 1990. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 15, 1110-3.
- TOMITA, K., KAWAHARA, N., KOBAYASHI, T., YOSHIDA, A., MURAKAMI, H. & AKAMARU, T. 2001. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)*, 26, 298-306.

- TOMITA, K., TORIBATAKE, Y., KAWAHARA, N., OHNARI, H. & KOSE, H. 1994. Total en bloc spondylectomy and circumspinal decompression for solitary spinal metastasis. *Paraplegia*, 32, 36-46.
- ULMAR, B., HUCH, K., NAUMANN, U., CATALKAYA, S., CAKIR, B., GERSTNER, S. & REICHEL, H. 2007a. Evaluation of the Tokuhashi prognosis score and its modifications in 217 patients with vertebral metastases. *Eur J Surg Oncol*, 33, 914-9.
- ULMAR, B., NAUMANN, U., CATALKAYA, S., MUCHE, R., CAKIR, B., SCHMIDT, R., REICHEL, H. & HUCH, K. 2007b. Prognosis scores of Tokuhashi and Tomita for patients with spinal metastases of renal cancer. *Ann Surg Oncol*, 14, 998-1004.
- VAN DEN BENT, M. J. 2005. Surgical resection improves outcome in metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet*, 366, 609-10.
- VAN DER LINDEN, Y. M., DIJKSTRA, S. P., VONK, E. J., MARIJNEN, C. A., LEER, J. W. & DUTCH BONE METASTASIS STUDY, G. 2005. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer*, 103, 320-8.
- VAN DER SANDE, J. J., KROGER, R. & BOOGERD, W. 1990. Multiple spinal epidural metastases; an unexpectedly frequent finding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53, 1001-3.
- VECHT, C. J., HAAXMA-REICHE, H., VAN PUTTEN, W. L., DE VISSER, M., VRIES, E. P. & TWIJNSTRRA, A. 1989. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology*, 39, 1255-7.
- WAI, E. K., FINKELSTEIN, J. A., TANGENTE, R. P., HOLDEN, L., CHOW, E., FORD, M. & YEE, A. 2003. Quality of life in surgical treatment of metastatic spine disease. *Spine (Phila Pa 1976)*, 28, 508-12.
- WANG, J. C., BOLAND, P., MITRA, N., YAMADA, Y., LIS, E., STUBBLEFIELD, M. & BILSKY, M. H. 2004. Single-stage posterolateral transpedicular approach for resection of epidural metastatic spine tumors involving the vertebral body with circumferential reconstruction: results in 140 patients. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2004. *J Neurosurg Spine*, 1, 287-98.
- WEDIN, R., FALKENIUS, J., WEISS, R. J. & HANSSON, J. 2012. Surgical treatment of skeletal metastases in 31 melanoma patients. *Acta Orthop Belg*, 78, 246-53.
- WEIGEL, B., MAGHSUDI, M., NEUMANN, C., KRETSCHMER, R., MULLER, F. J. & NERLICH, M. 1999. Surgical management of symptomatic spinal metastases. Postoperative outcome and quality of life. *Spine (Phila Pa 1976)*, 24, 2240-6.
- WEILL, A., CHIRAS, J., SIMON, J. M., ROSE, M., SOLA-MARTINEZ, T. & ENKAOUA, E. 1996. Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology*, 199, 241-7.
- WHITEHOUSE, S., STEPHENSON, J., SINCLAIR, V., GREGORY, J., TAMBE, A., VERMA, R., SIDDIQUE, I. & SAEED, M. 2014. A validation of the Oswestry Spinal Risk Index. *Eur Spine J*.
- WIBMER, C., LEITHNER, A., HOFMANN, G., CLAR, H., KAPITAN, M., BERGHOLD, A. & WINDHAGER, R. 2011. Survival analysis of 254 patients after manifestation of spinal metastases: evaluation of seven preoperative scoring systems. *Spine (Phila Pa 1976)*, 36, 1977-86.
- WISE, J. J., FISCHGRUND, J. S., HERKOWITZ, H. N., MONTGOMERY, D. & KURZ, L. T. 1999. Complication, survival rates, and risk factors of surgery for metastatic disease of the spine. *Spine (Phila Pa 1976)*, 24, 1943-51.
- WITHAM, T. F., KHAVKIN, Y. A., GALLIA, G. L., WOLINSKY, J. P. & GOKASLAN, Z. L. 2006. Surgery insight: current management of epidural spinal cord compression from metastatic spine disease. *Nat Clin Pract Neurol*, 2, 87-94; quiz 116.
- WONG, D. A., FORNASIER, V. L. & MACNAB, I. 1990. Spinal metastases: the obvious, the occult, and the impostors. *Spine (Phila Pa 1976)*, 15, 1-4.
- WONG, E. T., PORTLOCK, C. S., O'BRIEN, J. P. & DEANGELIS, L. M. 1996. Chemosensitive epidural spinal cord disease in non-Hodgkins lymphoma. *Neurology*, 46, 1543-7.
- WU, J., WEI, Y., SHI, J., CHEN, F., HUANG, G., CHEN, J. & XIA, J. 2013. The potential therapeutic targets to bone pain induced by cancer metastasis. *J Cancer Res Ther*, 9 Suppl, S135-41.

- YAMASHITA, T., SIEMIONOW, K. B., MROZ, T. E., PODICHETTY, V. & LIEBERMAN, I. H. 2011. A prospective analysis of prognostic factors in patients with spinal metastases: use of the revised Tokuhashi score. *Spine (Phila Pa 1976)*, 36, 910-7.
- YOUNG, R. F., POST, E. M. & KING, G. A. 1980. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg*, 53, 741-8.
- ZADNIK, P. L., HWANG, L., JU, D. G., GROVES, M. L., SUI, J., YURTER, A., WITHAM, T. F., BYDON, A., WOLINSKY, J. P., GOKASLAN, Z. L. & SCIUBBA, D. M. 2014. Prolonged survival following aggressive treatment for metastatic breast cancer in the spine. *Clin Exp Metastasis*, 31, 47-55.

## 8. TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS SCALE FÜR DEN TOKUHASHI SCORE NACH (KARNOFSKY AND BURCHENAL, 1949).....	20
TABELLE 2: KLASSIFIKATION NEUROLOGISCHER AUSFÄLLE NACH (FRANKEL ET AL., 1969) .....	21
TABELLE 3: EVALUATION SYSTEM FOR THE PROGNOSIS OF METASTATIC SPINE TUMORS (TOKUHASHI ET AL., 2005).....	22
TABELLE 4: BEHANDLUNGSREGIME SPINALER METASTASEN MODIFIZIERT NACH TOKUHASHI (TOKUHASHI ET AL., 2005).....	23
TABELLE 5: SCORING SYSTEM NACH TOMITA ET AL., 2001 .....	24
TABELLE 6: TOMITA SCORE MIT ZUGEHÖRIGEN THERAPEUTISCHEN ZIELEN UND CHIRURGISCHEN STRATEGIEN (TOMITA ET AL., 2001).....	24
TABELLE 7: MODIFIZIERTER BAUER SCORE (LEITHNER ET AL., 2008).....	25
TABELLE 8: RESULTIERENDES THERAPIEZIEL UND CHIRURGISCHE STRATEGIE DES MODIFIZIERTEN BAUER SCORES (LEITHNER ET AL., 2008).....	25
TABELLE 9: KLASSIFIKATION PRIMÄRTUMOR MODIFIZIERT NACH (BALAIN ET AL., 2013) .....	26
TABELLE 10: BEWERTUNG ALLGEMEINZUSTAND IM OSRI MODIFIZIERT NACH (BALAIN ET AL., 2013) .....	26
TABELLE 11: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER PRIMÄRTUMOREN .....	38
TABELLE 12: POSTOPERATIVES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER .....	43
TABELLE 13: ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM PRÄOPERATIVEN KARNOFSKY-INDEX.....	44
TABELLE 14: ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM PRÄOPERATIVEN FRANKEL-GRAD .....	44
TABELLE 15: ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM PRIMARIUS .....	45
TABELLE 16: ÜBERLEBENSZEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM VORHANDENSEIN VISZERALER METASTASEN. ....	47
TABELLE 17: VERTEILUNG DES STUDIENKOLLEKTIVES IM REVIDIERTEN TOKUHASHI SCORE .....	48
TABELLE 18: VERGLEICH DES ERWARTETEN ÜBERLEBEN NACH TOKUHASHI MIT DEM TATSÄCHLICHEN ÜBERLEBEN.....	49
TABELLE 19: TATSÄCHLICHES ÜBERLEBEN INNERHALB DER PROGNOSTISCHEN GRUPPEN NACH TOKUHASHI ET AL. 2005.....	50
TABELLE 20: BEWERTUNG DES STUDIENKOLLEKTIVES NACH DEM TOMITA SCORE.....	51
TABELLE 21: TATSÄCHLICHES ÜBERLEBEN INNERHALB DER PROGNOSTISCHEN GRUPPEN NACH TOMITA ET AL. ....	51
TABELLE 22: BEWERTUNG DES STUDIENKOLLEKTIVES NACH DEM MODIFIZIERTEN BAUER-SCORE .....	53
TABELLE 23: TATSÄCHLICHES ÜBERLEBEN INNERHALB DER PROGNOSTISCHEN GRUPPEN DES MODIFIZIERTEN BAUER SCORES .....	53
TABELLE 24: ERREICHTE PUNKTZAHL DES STUDIENKOLLEKTIVES BEIM OSRI .....	54
TABELLE 25: TATSÄCHLICHES ÜBERLEBEN INNERHALB DER PROGNOSTISCHEN GRUPPEN DES OSRI.....	55
TABELLE 26: C-INDICES DER VIER PROGNOSTISCHEN SCORES.....	57
TABELLE 27: 95%-KONFIDENZINTERVALLE FÜR DIFFERENZEN IM C-INDEX.....	57



TABELLE 28: R <sup>2</sup> DER VIER PROGNOTISCHEN SCORES NACH COX & SNELL .....	57
TABELLE 29: VERTEILUNG DER PRIMÄRTUMORE IN VERSCHIEDENEN STUDIEN.....	64
TABELLE 30: VERGLEICH DES ERWARTETEN ÜBERLEBENS DER URSPRÜNGLICHEN STUDIENPOPULATION DES TOMITA SCORES MIT DEM TATSÄCHLICHEN ÜBERLEBEN DIESER STUDIE (TOMITA ET AL., 2001) .....	74
TABELLE 31: VERGLEICH DES ERWARTETEN ÜBERLEBENS DER URSPRÜNGLICHEN STUDIENPOPULATION DES MOD. BAUER SCORES MIT DEM TATSÄCHLICHEN ÜBERLEBEN IN DIESER STUDIE (LEITHNER ET AL., 2008) .....	75
TABELLE 32: VERGLEICH DES ERWARTETEN ÜBERLEBENS DER URSPRÜNGLICHEN STUDIENPOPULATION DES OSRI MIT DEM TATSÄCHLICHEN ÜBERLEBEN DIESER STUDIE (BALAIN ET AL., 2013) .....	77

## 9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: ALTERSGRUPPENVERTEILUNG ZUM ZEITPUNKT DER OPERATION UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES GESCHLECHTS .....	35
ABBILDUNG 2: KARNOFSKY-INDEX ZUM ZEITPUNKT DER STATIONÄREN AUFNAHME.....	36
ABBILDUNG 3: DARSTELLUNG DER PRÄ- UND POSTOPERATIVEN FRANKEL-GRADE .....	37
ABBILDUNG 4: LOKALISATION DER ZUR OP-INDIKATION FÜHRENDEN METASTASE, UNTERTEILT NACH BETROFFENEM WIRBELSÄULENABSCHNITT .....	39
ABBILDUNG 5: OPERATIVER ZUGANGSWEG .....	40
ABBILDUNG 6: INDIKATIONEN FÜR EINE RE-OPERATION DERSELBEN HÖHE .....	41
ABBILDUNG 7: DURCHGEFÜHRTE (NEO-) ADJUVANTE THERAPIE .....	41
ABBILDUNG 8: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE FÜR DIE DREI PRÄOPERATIVEN KARNOFSKY-GRUPPEN .....	43
ABBILDUNG 9: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE FÜR DIE UNTERSCHIEDLICHEN TUMORENTITÄTEN.....	46
ABBILDUNG 10: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE FÜR DIE PROGNOTISCHEN GRUPPEN DES TOKUHASHI SCORES .....	50
ABBILDUNG 11: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE FÜR DIE PROGNOTISCHEN GRUPPEN DES TOMITA SCORES .....	52
ABBILDUNG 12: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE FÜR DIE PROGNOTISCHEN GRUPPEN DES MODIFIZIERTEN BAUER SCORES .....	54
ABBILDUNG 13: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE FÜR DIE PROGNOTISCHEN GRUPPEN DES OSRI.....	55

## 10. DANKSAGUNG

Großer Dank gebührt zu allererst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Florian Ringel für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas und für die Möglichkeit diese Arbeit in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar anfertigen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Alexander Preuß für die hervorragende Betreuung und hilfreiche Unterstützung zu jedem Zeitpunkt der Erstellung dieser Doktorarbeit. Seine wertvollen Ratschläge und Anregungen haben sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso möchte ich mich bei allen beteiligten Mitarbeitern der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar für ihre Unterstützung und die produktive Zusammenarbeit bedanken.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern, ohne die dieses Studium für mich niemals möglich gewesen wäre, für die liebevolle und unermüdliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.