

Aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die prädiktive Bedeutung des Spinal Instability Neoplastic Scores in der Vorhersage von  
skelettbezogenen Ereignissen im Verlauf nach palliativer Strahlentherapie von  
Wirbelsäulenmetastasen

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Maximilian Geis  
aus Offenbach am Main

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: PD Dr. Tilman Bostel

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Frank Traub

Tag der Promotion: 25.03.2026

Nachnutzungslizenz: CC-BY-4.0

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>II</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>1 Einleitung und Ziel der Dissertation</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Literaturübersicht</b> .....	<b>3</b>
2.1 Epidemiologie von Wirbelsäulenmetastasen .....	3
2.2 Grundlagen der Knochenmetastasierung .....	4
2.3 Symptomatik und Komplikationen durch Wirbelsäulenmetastasen .....	5
2.3.1 Schmerzen durch Wirbelsäulenmetastasen .....	5
2.3.2 Neurologische Komplikationen durch Wirbelsäulenmetastasen .....	5
2.4 Skelettbezogene Ereignisse und Komplikationen durch spinale Metastasen .....	5
2.5 Tumorhyperkalzämie .....	6
2.6 Diagnostik und Therapie bei Wirbelsäulenmetastasen .....	6
2.6.1 Anamnese und klinische Untersuchung .....	6
2.6.2 Bildgebende Diagnostik .....	8
2.6.3 Grundlagen der Therapie von Wirbelsäulenmetastasen .....	8
2.6.4 Strahlentherapie .....	9
2.6.5 Chirurgische Therapie .....	10
2.6.6 Antiresorptive Therapie .....	11
2.7 Der Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) zur Stabilitätsbeurteilung der Wirbelsäule .....	11
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>14</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>17</b>
4.1 Auswertung des SINS im Patientenkollektiv .....	17
4.2 Deskriptive Statistik .....	23
4.2.1 Patientencharakteristiken, epidemiologische Daten .....	23
4.2.2 Tumoreigenschaften und Fernmetastasierung .....	23
4.2.3 Symptomatik .....	26
4.2.4 Durchgeführte Therapien .....	27

4.2.5	Wirbelsäulenstabilität nach SINS .....	28
4.2.6	Skeletal Related Events nach Strahlentherapie .....	31
4.3	Überlebenszeitanalyse .....	32
4.3.1	Gesamtüberleben im Kollektiv .....	32
4.3.2	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	33
4.3.3	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Patientenalter .....	33
4.3.4	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Performance-Status .....	34
4.3.5	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorprimarius .....	35
4.3.6	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Metastasen-Status .....	36
4.3.7	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom SINS .....	37
4.3.8	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Gesamtdosis der Strahlentherapie, Systemtherapie und operativen Therapie .....	38
4.3.9	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Symptomatik vor Strahlentherapie .....	38
4.3.10	Tabellarische Zusammenfassung der univariaten Überlebenszeitanalyse .....	38
4.3.11	Multivariate Analyse der Kofaktoren und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben .....	40
4.3.12	Tabellarische Zusammenfassung der multivariaten Analyse .....	41
4.4	Stabilitätsanalyse .....	43
4.4.1	Univariate Analyse der Prädiktoren für das Eintreten von Skeletal Related Events im Verlauf nach Strahlentherapie .....	43
4.4.2	Multivariate Analyse der Prädiktoren für das Eintreten von Skeletal Related Events im Verlauf nach Strahlentherapie .....	45
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>48</b>
5.1	Überlebenszeitanalyse .....	48
5.2	Stabilitätsanalyse .....	51
5.3	Skeletal Related Events und Einfluss der Stabilität nach SINS auf das Eintreten von SRE im Verlauf .....	53
5.4	Einfluss der SINS-Unterkategorien auf Skeletal Related Events im Verlauf .....	55
5.5	Einfluss der Einzel- und Gesamtdosis auf das Auftreten von SRE im Verlauf .....	57
5.6	Limitationen .....	58
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>59</b>

<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>72</b>
<b>9</b>	<b>Tabellarischer Lebenslauf.....</b>	<b>73</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

SINS = Spinal Instability Neoplastic Score (Punktesystem für die Wirbelsäuleninstabilität)

CT = Computertomographie

MRT = Magnetresonanztomographie

SRE = Skeletal Related Event

CUP = Cancer of Unknown Primary (Karzinom unbekannter Primärlokalisierung)

KPS = Karnofsky Performance Status

Gy = Gray

RANK(L) = Receptor Activator of NF- $\kappa$ B (Ligand)

HWS = Halswirbelsäule

BWS = Brustwirbelsäule

LWS = Lendenwirbelsäule

SWS = Sakralwirbelsäule

HU = Hounsfield Units

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

NA = Nicht angegeben bzw. keine Verfügbarkeit im Datensatz

BL = Zeitpunkt der Baseline-Bildgebung bzw. Bildgebung vor Beginn der Strahlentherapie

VU 1 = erste Verlaufsuntersuchung bzw. -bildgebung

VU 2 = zweite Verlaufsuntersuchung bzw. -bildgebung

VU 3 = dritte Verlaufsuntersuchung bzw. -bildgebung

OP = Operation

HR = Hazard Ratio

ROI = Region of Interest

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Diffuse osteolytische Metastasierung der Wirbelsäule bei einem CUP-Syndrom .....	17
<b>Abbildung 2:</b> Gemischt osteoplastisch-osteolytische Metastasierung bei einem Prostatakarzinom .....	18
<b>Abbildung 3:</b> Diffuse osteoplastische Metastasierung am Übergang der BWS zur LWS bei einem Patienten mit einem Prostatakarzinom .....	18
<b>Abbildung 4:</b> De-novo-Kyphose bei einer metastasenbedingten pathologischen Fraktur an BWK 4 .....	19
<b>Abbildung 5:</b> Fraktur des 2. Lendenwirbelkörpers bei einem CUP-Syndrom mit Berstung in den Spinalkanal .....	20
<b>Abbildung 6:</b> Osteolytische Metastasierung des 4. Brustwirbels mit Beteiligung der posterolateralen Anteile bei einem Lungenkarzinom .....	21
<b>Abbildung 7:</b> T2-gewichtete MRT- (links) und CT-nativ-Aufnahme der Brustwirbelsäule in der sagittalen Ebene .....	22
<b>Abbildung 8:</b> Verteilung der Tumorprimarien im Patientenkollektiv .....	24
<b>Abbildung 9:</b> Kumulierte Überlebenszeit der Gesamtkohorte .....	32
<b>Abbildung 10:</b> Kaplan-Meier-Kurve der kumulierten Überlebenszeit abhängig vom Geschlecht .....	33
<b>Abbildung 11:</b> Kaplan-Meier-Kurve der kumulierten Überlebenszeit abhängig vom Karnofsky-Performance Status .....	34
<b>Abbildung 12:</b> Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens abhängig vom Tumorprimarius .....	35
<b>Abbildung 13:</b> Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens abhängig von einer synchronen - bzw. metachronen Fernmetastasierung .....	36
<b>Abbildung 14:</b> Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens abhängig von der SINS-Stabilität .....	37

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Häufigkeit von Skelettmetastasen bei verschiedenen Primärtumoren .....	3
<b>Tabelle 2:</b> Karnofsky-Performance-Status.....	7
<b>Tabelle 3:</b> Punktesystem für den Spinal Instability Neoplastic Score (SINS).....	12
<b>Tabelle 4:</b> Patientencharakteristika, epidemiologische Daten, Tumoreigenschaften und Fernmetastasierung .....	25
<b>Tabelle 5:</b> Schmerzsymptomatik und neurologische Symptomatik .....	26
<b>Tabelle 6:</b> Durchgeführte Therapien .....	27
<b>Tabelle 7:</b> SINS-Komponenten vor Beginn (BL) und im Verlauf (VU1-VU3) der Strahlentherapie .....	30
<b>Tabelle 8:</b> SINS-Gesamtpunktzahl vor Beginn und im Verlauf der Strahlentherapie .....	31
<b>Tabelle 9:</b> Skeletal Related Events.....	31
<b>Tabelle 10:</b> Einfluss verschiedener Patienten-Kofaktoren auf das Gesamtüberleben – Univariate Cox-Regressions-Analyse .....	38
<b>Tabelle 11:</b> Einfluss verschiedener Patienten-Kofaktor auf das Gesamtüberleben – multivariate Cox-Regressions-Analyse .....	41
<b>Tabelle 12:</b> Univariate Analyse von Prädiktoren für Skeletal Related Events im Verlauf unter Berücksichtigung des Todes als konkurrierendes Ereignis .....	44
<b>Tabelle 13:</b> Multivariate Analyse von Prädiktoren für Skeletal Related Events im Verlauf unter Berücksichtigung des Todes als konkurrierendes Ereignis .....	46

## 1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Bedingt durch Fortschritte in der Diagnostik und Therapie von Krebserkrankungen ist es in den letzten Jahrzehnten für viele Tumorpatienten zu einer erheblichen Verbesserung der Prognose gekommen. Selbst bei metastasierter Krebserkrankung gibt es zunehmend auch Langzeitüberlebende, was sich in einer zunehmenden Inzidenz von Fernmetastasen inklusive Knochenmetastasen niederschlägt. Knochenmetastasen manifestieren sich bei 10-20 % aller Krebspatienten (Delank et al. 2011; Greenlee et al. 2000). In den meisten Fällen manifestieren sie sich im Achsenskelett in Form von Wirbelsäulenmetastasen. Durch expansiv-verdrängendes Wachstum im Markraum der Knochen kann es insbesondere bei osteolytischen Metastasen zu einer Destruktion der Trabekelstruktur und/oder Kortikalis kommen mit konsekutiver ossärer Instabilität. Konservative Behandlungsmethoden wie die Strahlentherapie, systemische Therapie (z.B. Chemo-, Immun-, Antikörper- oder Hormontherapie) oder eine osteoprotektive Therapie können dazu beitragen, die Größe des Tumors zu verringern und den Reparaturprozess des Knochens zu fördern, indem sie zu Sklerosierungsprozessen in den metastatischen Läsionen führen. Allerdings können sie keine unmittelbare Stabilität der Wirbelsäule gewährleisten, wenn ein Wirbelkörperkollaps droht oder bereits eingetreten ist. Im Zusammenhang mit der knöchernen Metastasierung können Komplikationen auftreten, die im Folgenden als SRE (Skeletal Related Events, „skelettbezogene Ereignisse“) bezeichnet werden. Beispielsweise kann eine pathologische Fraktur infolge einer spinalen Metastase potenziell zu einer Verletzung des Myelons mit konsekutiver schwerer neurologischer Symptomatik bis hin zu einer Querschnittslähmung führen. Daneben sind Wirbelsäulenmetastasen auch häufig mit einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik assoziiert. Sie schränken die Lebensqualität und -erwartung von betroffenen Patienten potenziell stark ein, daher ist eine frühzeitige und interdisziplinäre Behandlung für das symptomkontrollierte Restüberleben der Patienten in meist palliativer Behandlungsintention essenziell (Patnaik et al. 2020; Gibbs et al. 2019). Die Definition von Wirbelsäuleninstabilität ist kontrovers und es existieren nur begrenzt definierte Indikationen für die Notwendigkeit einer operativen Stabilisierung. Im Kontext von malignen Neoplasien existierten längere Zeit keine standardisierten, validierten Bewertungssysteme für die Wirbelsäuleninstabilität. Die Stabilitätsbeurteilung der Wirbelsäule sowie die Therapieentscheidung beruhte oft auf klinischer Erfahrung und einer individuellen Beurteilung der behandelnden Ärzte, was zu einer uneinheitlichen Behandlung von Patienten mit spinalen Knochenmetastasen führte. Die Spinal Oncology Group definiert eine Wirbelsäuleninstabilität als „einen Verlust der Integrität der Wirbelsäule, der mit bewegungsabhängigen Schmerzen, einer symptomatischen oder voranschreitenden Deformität und/ oder mit neurologischen

Komplikationen unter physiologischer Belastung assoziiert ist“ (Fisher 2010). Im Jahre 2010 hat sie unter Mitwirkung von 30 Wirbelsäulenchirurgen den Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) entwickelt, ein mittlerweile international etablierter Score zur standardisierten Bewertung der Stabilität einer metastatisch befallenen Wirbelsäule. Nach dem SINS wird die Stabilität von metastasenbefallenen Wirbeln mit CT-Bildgebung anhand von 6 Faktoren beurteilt, woraus sich ein Punktwert für die Unterteilung in die 3 Stabilitäts-Kategorien "stabil", "potentiell instabil" und "instabil" ermitteln lässt. Eine neurochirurgische Konsultation wird bei potentieller Instabilität oder Instabilität empfohlen, das heißt konkret ab einem SINS von  $\geq 7$  (Fisher et al. 2010). Der Score zeichnet sich durch eine gute Beobachterübereinstimmung zwischen Wirbelsäulenchirurgen, Radiologen und Radioonkologen aus („intra- und interrater-reliability“, Fournay et al. 2011). Allerdings erlaubt die Klassifizierung nach SINS keine eindeutige Prädiktion hinsichtlich des Eintretens von SRE im Verlauf. Ziel dieser Arbeit war es Faktoren zu identifizieren, die prädiktiv für das Eintreten von SRE sind. Hierbei wurden der SINS und dessen Unterfaktoren sowie weitere Patientenfaktoren herangezogen. Im Idealfall können künftig bei Vorliegen entsprechender Prädiktoren kritische Patienten besser identifiziert und stabilisierende Operationen vorab großzügiger erwogen werden, um das Auftreten von SRE im Verlauf möglichst zu reduzieren. In dieser Studie wurde zudem untersucht, zu welchem Zeitpunkt und wie häufig sich remineralisierende Effekte durch die Strahlentherapie anhand der Verlaufs-CT-Bildgebungen nachweisen ließen. Zudem wurde überprüft, wie häufig eine Besserung der Stabilitätskategorie nach SINS im Verlauf durch die Verbesserung der Faktoren „Art der Knochenläsion“ sowie „Schmerzsymptomatik“ gelang. Es erfolgte zudem eine Überlebenszeitanalyse der Patienten im Kollektiv, um abzusehen, welche Patienten am ehesten aufgrund eines längeren Gesamtüberlebens von den remineralisierenden Effekten einer Strahlentherapie sowie von einer operativen Stabilisierung profitieren sowie den Einfluss des SINS auf das Überleben zu prüfen. Es ist wichtig, die verbleibende Lebenserwartung eines Patienten bei der individuellen Therapieplanung, einschließlich der Wahl des geeigneten Strahlenbehandlungsregimes, zu berücksichtigen. Prognostische Faktoren sind für Radioonkologen eine wertvolle Entscheidungshilfe. Eine realistische Einschätzung der Prognose ist jedoch nicht nur für die behandelnden Ärzte von Bedeutung, sondern auch für die Patienten selbst und ihre Angehörigen. Sie ermöglicht es ihnen, informierte Entscheidungen über die Therapie zu treffen und die verbleibende Lebenszeit bestmöglich zu gestalten (Rades et al. 2019).

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Epidemiologie von Wirbelsäulenmetastasen

Das Skelettsystem ist nach Leber und Lunge der dritthäufigste Metastasierungsort solider Tumoren, wobei es sich bei zwei Dritteln der ossären Metastasen um Wirbelsäulenmetastasen handelt. Insgesamt liegen bei bis zu 10-20 % aller Tumorpatienten Knochenmetastasen in der Wirbelsäule vor (Jacobs und Perrin 2001; Peters und König 2006). Bei ungefähr 70 % der Patienten mit spinalen Knochenmetastasen ist die Lokalisation in der Brustwirbelsäule. In 20 % der Fälle ist die Lendenwirbelsäule betroffen und in 10 % findet sich eine Lokalisation in der Halswirbelsäule. Bei 30 % der Patienten zeigt sich eine Betroffenheit mehrerer Wirbelsäulenabschnitte. In den meisten Fällen (80 %) treten die Metastasen im Wirbelkörper auf, es können jedoch alle Bereiche betroffen sein, so auch die posterolateralen Segmente (van Goethem et al. 2004). Allgemein finden sich Knochenmetastasen am häufigsten bei fortgeschrittenen Mamma- (73 %) und Prostatakarzinomen (68 %), wobei diese beiden Krebsentitäten aufgrund deren hoher Prävalenz in der Bevölkerung eine klinisch besonders bedeutsame Rolle haben. Sie sind als Primärtumoren für über 80 % aller Knochenmetastasen verantwortlich (Coleman 2001). Eine Übersicht über die Häufigkeit von Knochenmetastasen bei metastasierten Tumorerkrankungen bietet Tabelle 1.

**Tabelle 1: Häufigkeit von Skelettmetastasen bei verschiedenen Primärtumoren im Verlauf der Erkrankung (synchrones und metachrones Auftreten) nach Galasko C. Delank et al. 2011**

Primärtumor	Häufigkeit von Skelettmetastasen (%)
Mammakarzinom	73
Prostatakarzinom	68
Schilddrüsenkarzinom	42
Nierenzellkarzinom	35
Lungenkarzinom	36
Gastrointestinaltrakt	5
Unbekannter Primärtumor	3-10

## 2.2 Grundlagen der Knochenmetastasierung

Der Prozess der Knochenmetastasierung beruht auf einer engen Interaktion zwischen Tumorzellen und Knochen. Bereits 1889 beschrieb Stephan Paget in seiner „Seed-and-Soil-Hypothese“ die Prädisposition bestimmter Tumoren in den Knochen zu metastasieren. Sie besagt, dass sich Tumorzellen als „seeds“ über das Gefäßsystem im Körper verteilen und in Organen absiedeln, in denen sie auf geeignete Bedingungen („soil“) stoßen. Der Knochen stellt mit seinen in der Knochenmatrix gespeicherten Wachstumsfaktoren und Zytokinen in Verbindung mit einer hohen Durchblutung nach dieser Theorie ein wachstumsförderndes Milieu für Tumorzellen dar. Für das Entstehen und das Wachstum von Metastasen im Knochen sind das Mikromilieu und die darin enthaltenen nichtmalignen Zellen innerhalb des Knochens von zentraler Bedeutung. Beteiligt an der Bildung und Funktion dieses Mikromilieus sind Osteoblasten als knochenaufbauende Zellen sowie Osteoklasten als knochenabbauende Zellen. Man unterteilt Knochenmetastasen in osteolytische und osteoplastische Knochenmetastasen. Außerdem können sowohl osteolytische als auch osteoplastische Metastasen beim Patienten gemeinsam vorkommen. Osteolytische Metastasen zeichnen sich durch eine Verdrängung und Zerstörung von Knochensubstanz aus, während osteoplastische Metastasen zu einem erhöhten Knochenwachstum führen (Roodman et al. 2004). Insgesamt stellen osteolytische Knochenmetastasen mit einem Anteil von ca. 75 % die häufigere Variante dar. Osteoplastische Knochenmetastasen sind mit einem Anteil von ca. 15 % seltener anzutreffen. Generell zeigen verschiedene Krebsentitäten Unterschiede hinsichtlich der Morphologie der Knochenmetastasen. Prostatakarzinome weisen beispielsweise fast ausschließlich osteoplastische Knochenmetastasen auf (Charhon et al. 1983). Bei Mammakarzinomen zeigen sich hingegen vorwiegend osteolytische Metastasen, wobei 15-20 % der Patienten auch osteoplastische Metastasen vorweisen (Coleman et al. 2001). Nur bestimmte maligne Erkrankungen wie beispielsweise das Multiple Myelom weisen eine reine osteolytische Manifestation der knöchernen Läsionen auf (Heindel et al. 2014). In ungefähr 80 % der spinalen Knochenmetastasen ist der Wirbelkörper betroffen, hierauf folgen die Pedikel und die posterioren Anteile. Aufgrund einer fehlenden Vaskularisierung, über die in der Regel eine hämatogene Metastasierung erfolgt, sind die Zwischenwirbelscheiben selten in eine Metastasierung involviert (Aebi et al. 2003). Über 90 % der den Spinalkanal betreffenden Knochenmetastasen befinden sich extradural, ca. 5 % befinden sich intradural und noch weniger häufig intramedullär (Schick et al. 2001).

## **2.3 Symptomatik und Komplikationen durch Wirbelsäulenmetastasen**

### **2.3.1 Schmerzen durch Wirbelsäulenmetastasen**

Rückenschmerzen sind das häufigste Symptom von spinalen Knochenmetastasen und treten meist zeitlich gesehen vor einer neurologischen Symptomatik auf. Metastasenbedingte Knochenschmerzen stellen einen häufigen Grund für Schmerzen bei Tumorerkrankungen dar. Starke brennende, stechende Schmerzen sind typisch (Coleman et al. 2001). Ein progredientes Tumorwachstum innerhalb des Wirbelkörpers kann durch eine Dehnung des Periosts zu vor allem nächtlichen Schmerzen führen. Akute Schmerzen können durch pathologische Frakturen einsetzen oder bei einer mechanischen Instabilität der Wirbelsäule entstehen. Dieser Wirbelsäulenschmerz verschlechtert sich durch eine mechanische Beanspruchung der Wirbelsäule (Kurisunkal et al. 2020).

### **2.3.2 Neurologische Komplikationen durch Wirbelsäulenmetastasen**

Spinale Knochenmetastasen können zu neurologischen Defiziten führen. Sie beruhen auf einer Kompression des Rückenmarks oder von Nervenwurzeln und es handelt sich bei deren Auftreten um eine dringende oder sogar notfallmäßige Behandlungsindikation. Eine Rückenmarkskompression tritt in 2,5-5% der Krebspatienten ein (Patnaik et al. 2020). Die Symptomatik kann von sensorischer, motorischer oder von beiden Qualitäten sein. Sie äußert sich in Form von ausstrahlenden, radikulären Schmerzen, einer eingeschränkten Mobilität, Gangstörung, Lähmungen, Taubheitsgefühl oder Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen. In 85 % der Fälle treten bei Myelonkompression neurologische Defizite in Form eines motorischen Defizits in Erscheinung (Patnaik et al. 2020). In schweren Fällen kann es zu einer Querschnittslähmung kommen. Patienten zeigen nach Eintreten einer Rückenmarkskompression eine stark eingeschränkte Überlebenszeit, welche bei nur wenigen Monaten liegt (Coleman et al. 2006; Rades et al. 2006).

## **2.4 Skelettbezogene Ereignisse und Komplikationen durch spinale Metastasen**

Eine metastasenbedingte Destruktion des Knochens führt zu einer verringerten Belastungsstabilität der Wirbelsäule. Anfangs kommt es zu Mikrofrakturen, die Schmerzen verursachen. Im weiteren Verlauf können pathologische Frakturen entstehen. Am häufigsten prädestinieren große, osteolytische Wirbelsäulenmetastasen für pathologische Frakturen. Pathologische Frakturen beeinflussen häufig in starkem

Maße die Lebensqualität der betroffenen Patienten, daher ist es wichtig möglichst schon vor dem Auftreten einer Fraktur gefährdete Patienten zu identifizieren und diese prophylaktisch adäquat (z. B. durch eine Operation und/oder Strahlentherapie) zu behandeln (Coleman et al. 2006). Neben pathologischen Frakturen werden auch eine Re-Bestrahlung, Operation nach Bestrahlung oder ein lokaler Progress nach Bestrahlung mit neurologischem Defizit den SRE zugerechnet. Sie führen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und sind nach deren Eintreten mit einem verkürzten Überleben assoziiert. Das mediane Überleben zeigt sich bei Patienten nach Eintreten eines SRE deutlich verkürzt im Vergleich zu Patienten, bei denen kein SRE eintritt (Coleman et al. 2014; Cetin et al. 2014; Bostel et al. 2021).

## 2.5 Tumorhyperkalzämie

Eine tumorbedingte Hyperkalzämie wird häufig als Stoffwechselkomplikation bei Tumorerkrankungen beobachtet. Sie stellt in der Regel ein Zeichen einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung dar. Hyperkalzämien treten oft bei Lungen-, Mamma- und Nierenzellkarzinomen sowie verschiedenen hämatologischen Neoplasien wie multiplen Myelomen auf. Eine Tumorhyperkalzämie ist häufig auf die Freisetzung knochenresorbierender Faktoren zurückzuführen. Unbehandelt führt mäßige bis schwere Hyperkalzämie (Serumkalzium  $> 3,0$  mmol/l) zu einer Reihe von Komplikationen wie Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts, der Nieren und des zentralen Nervensystems. Schwere und mitunter letale Komplikationen bei noch höheren Serumkalziumwerten sind beispielsweise eine akute Nierenschädigung bis hin zum akuten Nierenversagen sowie Herzrhythmusstörungen (Coleman et al. 2001).

## 2.6 Diagnostik und Therapie von Wirbelsäulenmetastasen

### 2.6.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Bei Verdacht auf Wirbelsäulenmetastasen steht zu Beginn der Diagnostik eine ausführliche Anamnese und eine anschließende klinische Untersuchung. Charakteristisch in hierbei ist die Angabe von langsam progredienten Schmerzen in Ruhe, welche durch eine tumorbedingte intraossäre Druckerhöhung und Dehnung des Periosts entstehen. Auch belastungsabhängige Schmerzen sind im Verlauf typisch, welche durch einer durch Tumorprogredienz bedingten Zerstörung von osteoligamentären Strukturen beruhen. Wichtig ist auch eine onkologische Anamnese, da bestimmte Primärtumoren in besonderem Maße mit Wirbelsäulenmetastasen assoziiert sind (siehe Kapitel „Epidemiologie“). In der anschließenden klinischen

Untersuchung muss eine vollständige Untersuchung der Wirbelsäule und eine differenzierte Evaluation des neurologischen Status erfolgen. Das klinische Erscheinungsbild kennzeichnet sich meist durch:

- Lokale Schmerzen mit und ohne radikuläre Schmerzausstrahlung
- Neurologische Defizite
- Deformitäten der Wirbelsäule
- Schlechter Allgemeinzustand entsprechend einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung (G. Stein et al. 2019)

Der Allgemeinzustand und die Belastbarkeit des onkologischen Patienten wird durch den Karnofsky-Performance-Status (KPS) beschrieben. Er reicht von 0 (Tod) bis zu maximal 100 Punkten (Normalzustand). Die Abstufung erfolgt in 10-Punkte-Schritten. Tabelle 2 zeigt den KPS und seine Abstufungen (D. A. Karnofsky und J. H. Burchenal 1949). Der KPS wird in einigen weiteren Klassifikationssystemen, wie dem Tokuhashi-Score und dem Tomita-Score berücksichtigt, anhand derer sich die Überlebensprognose von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen evaluieren lässt.

**Tabelle 2: Karnofsky-Performance-Status (D. A. Karnofsky und J. H. Burchenal 1949)**

Punkte (%)	Allgemeinzustand/ Belastbarkeit
100	Normalzustand
90	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenpflegerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
20	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
0	Tod

### 2.6.2 Bildgebende Diagnostik

Zur spezifischen Diagnostik von Knochenmetastasen kommen verschiedene Verfahren der Bildgebung zum Einsatz. Es gilt neben dem Befall des Knochenmarks und der Kortikalis auch die umgebende Weichteilkomponente zu beurteilen. Sie ist entscheidend für die Therapie- und Operationsplanung. Insbesondere bei Wirbelsäulenmetastasen hat deren Beurteilung aufgrund der unmittelbaren Nähe zum Spinalkanal und Rückenmark eine wichtige Bedeutung. Neben einem primärdiagnostischen Stellenwert der bildgebenden Verfahren kommen sie auch zur Beurteilung des Therapieansprechens zum Einsatz (Koob et al. 2017). Für eine orientierende Erstuntersuchung und Abklärung unklarer Knochenschmerzen ist mit einer sehr sensitiven Darstellung der Kortikalis das Nativröntgen geeignet. Pathologische Veränderungen (insbesondere bei Kortikalisdestruktion) können hier bereits ab einer Größe von wenigen Millimetern detektiert werden. Zur noch genaueren Darstellung der kortikalen und trabekulären Strukturen des Knochens eignet sich die Computertomographie. Die Sensitivität für den Nachweis von Metastasen ist hier wesentlich höher als im konventionellen Röntgen (Talbot et al. 2011). Es ist zudem eine Mitbeurteilung von anderen Organen sowie mittels Low-Dose-Technik ein schnelles Ganzkörperscreening bei verhältnismäßig geringer Strahlenexposition möglich (Horger et al. 2005). Die Methode mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zum Nachweis ossärer Metastasen ist die Magnetresonanztomographie. Aufgrund des sehr guten Weichteilkontrastes können ein metastatischer Knochenmarkbefall und angrenzende Weichteilstrukturen optimal beurteilt werden. Eine Nerven- und Rückenmarkskompression kann daher gut diagnostiziert werden. Der metastatische Befall kann in einem sehr frühen Stadium nachgewiesen werden (Heindel et al. 2014). Eine hohe Bedeutung zur Detektion von Knochenmetastasen haben zudem nuklearmedizinische Verfahren wie die Skelettszintigraphie und Positronenemissionstomographie, welche eine funktionelle Bildgebung des Knochenstoffwechsels ermöglichen. Knochenmetastasen können mit den letztgenannten Verfahren in einem sehr frühen Stadium detektiert werden, noch bevor dies durch konventionell-radiologische Verfahren gelingt (Fonti et al. 2019; O'Sullivan et al. 2015).

### 2.6.3 Grundlagen der Therapie von Wirbelsäulenmetastasen

Die Behandlungsstrategie sollte interdisziplinär in einem Tumorboard festgelegt werden und sowohl die Therapie der Knochenmetastasen als auch der Grundkrankheit miteinbeziehen. Im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium einer Knochenmetastasierung erfolgt eine Therapie fast ausschließlich in palliativer Intention. Dabei

sollten die palliativen Therapiemaßnahmen so ausgerichtet werden, dass schwere und lebensqualitätsmindernde Nebenwirkungen möglichst nicht auftreten.

Bei der Therapieplanung von Wirbelsäulenmetastasen individuell berücksichtigt werden sollten insbesondere:

- Die klinische Manifestation (Schmerz, neurologische Defizite) der Wirbelsäulenmetastasen
- Eine aus der Metastasierung hervorgehende Wirbelsäuleninstabilität
- Die Radiosensitivität der Tumorentität
- Die Patientenwünsche bezüglich der Therapieintensität sowie
- Die Überlebensprognose des Patienten

Die generellen Therapieziele sind eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Schmerzreduktion bzw. -freiheit, ein Mobilitätsverlust, die Verhinderung von pathologischen Frakturen, die Erhaltung bzw. das Erreichen einer ossären Stabilität und eine Verhinderung von neurologischen Defiziten (Höh et al. 2013). Die drei wichtigsten Therapiemodalitäten sind die antineoplastische systemische Therapie, Strahlentherapie und chirurgische Stabilisierung der Metastasen. Begleitend werden Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen mit Kortikosteroiden, Bisphosphonaten und hormonellen Wirkstoffen behandelt (G. Stein et al. 2019).

#### 2.6.4 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie von ossären Metastasen ist ein wichtiger Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzepts. Die Indikationen für eine Strahlentherapie von spinalen Metastasen sind Schmerzen, eine ossäre Instabilität, manifeste oder drohende Komplikationen wie pathologische Frakturen oder neurologische Defizite z.B. durch eine Myelonkompression sowie postoperativ zur Konsolidierung und langfristigen Symptomkontrolle. Etablierte palliative Dosisfraktionierungsregimes sind z.B. 10 x 3 Gy, 5 x 4 Gy oder 1 x 8 Gy. Nach 2-3 Wochen lässt sich eine erste Rezirkulation osteolytischer Läsionen beobachten, welche nach einigen Monaten ihren Höhepunkt erreicht (Delank et al. 2011). In den meisten Fällen (ca. 2/3) kommt es durch die Strahlentherapie zu einer Schmerzreduktion und zu einer Verbesserung von neurologischen Defiziten (N. Boos et al. 2016). Kürzere Bestrahlungsserien mit höheren Einzeldosen bieten sich an, wenn das vordergründige Therapieziel eine Schmerzverbesserung ist und die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus kurz gehalten werden soll (bspw. in hochpalliativen Situationen). Die Strahlentherapie kann zu Nebenwirkungen benachbarter Strukturen wie dem Rückenmark oder dem Ösophagus führen, was den limitierenden Faktor bei einer Hochdosisbestrahlung darstellt (G. Stein

et al. 2019). Neben der beschriebenen konventionellen Strahlentherapie gibt es weitere strahlentherapeutische Verfahren wie die Radiochirurgie (CyberKnife), die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) oder die stereotaktische Strahlentherapie, mit denen noch präziser und intensiver bestrahlt werden kann. Diese Verfahren kommen häufig bei einer Re-Bestrahlung von bereits konventionell bestrahlten Wirbelsäulen bei einer Tumorprogredienz zum Einsatz, da strahlenbedingte Schäden an Wirbelsäule und weiteren angrenzenden Organen möglichst vermieden werden müssen (Delank et al. 2011). Eine adjuvante Strahlentherapie verbessert das klinische Ergebnis von Operationen und sollte deshalb nach Möglichkeit in die Behandlung miteinbezogen werden. Bei Patienten mit tumorbedingter Knochenmarkskompression zeigte sich hier eine deutlich verbesserte Wiederherstellung der Mobilität (84 %) als bei alleiniger operativer Therapie (57 %). Zudem reduzierte sich der Bedarf an Kortikosteroiden und Analgetika signifikant (Patchell et al. 2005). Eine alleinige Strahlentherapie bzw. eine allgemein nicht-operative Behandlung kommt meist nur bei nicht-stabilitätsgefährdeten Metastasen der Wirbelsäule ohne Gefahr für eine pathologische Fraktur oder neurologische Symptomatik zum Einsatz.

### 2.6.5 Chirurgische Therapie

Es gibt verschiedene chirurgische Verfahren zur Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen, die sich in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert haben. Eine chirurgische Therapie sollte bei schmerztherapeutisch nicht beherrschbaren Schmerzen, einem sonst nicht aufzuhaltenden Metastasenprogress mit Beeinträchtigung nervaler Strukturen und Wirbelsäuleninstabilität und bei nicht strahlen- oder chemotherapiesensitiven Tumoren erfolgen. Therapieziele sind eine operative Reduktion des Tumolvolumens, eine Entlastung des Spinalkanals durch Teilresektion der dorsalen Wirbelstrukturen (Laminektomie) und eine Stabilisierung der Wirbelsäule, die zu einem Rückgewinn der Mobilität beim Patienten führt. Als Standardverfahren gelten die dorsale Dekompression bei Lenden- und Brustwirbelmetastasen und bei zervikalen Metastasen die Stabilisierung von ventral mit Einsatz einer Spondylodese. Nur in Ausnahmefällen sollte eine alleinige Dekompressionsbehandlung ohne Einsatz einer Spondylodese erfolgen. Ziel der Behandlung ist eine Stabilisierung des betroffenen Wirbelsäulenabschnitts und eine korsettfreie Mobilisation. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten ist eine radikale Tumorresektion nur sehr selten möglich und kommt in Ausnahmefällen bei solitären Wirbelsäulenmetastasen zum Einsatz. Das operative Verfahren kann jedoch auch zu perioperativen Komplikationen führen und ist nicht für jeden Patienten geeignet. Eine Zementaugmentation mittels Kypho- oder Vertebroplastie kommt als minimale invasive Behandlung bei hochpalliativen Situationen

zum Einsatz. Hierdurch kann eine segmentale Stabilisierung gewährleistet werden. In der Palliativsituation konnte eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik und hierdurch bedingte Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden (Delank et al. 2011; Shamhoot et al. 2022).

### **2.6.6 Antiresorptive Therapie**

Zur osteoprotektiven Behandlung und Vermeidung von SRE erfolgt bei Knochenmetastasen der Einsatz von Bisphosphonaten und Denosumab. Diese Medikamente tragen zu einer Verbesserung der Lebensqualität und einem verbesserten Erhalt der Leistungsfähigkeit bei. Es existieren verschiedene Wirkstoffe, die sich in ihrer Potenz unterscheiden. Stärkere Wirkstoffe sind hierbei beispielsweise Alendronat oder Ibandronat. Osteoklasten resorbieren das Bisphosphonat, was anschließend deren Apoptose bewirkt. Als eine seltene, jedoch schwerwiegende Nebenwirkung der Therapie sind hierbei Kieferosteonekrosen zu erwähnen. Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper, welcher RANKL bindet und damit eine Hemmung des RANK-Liganden bewirkt, was zu einer verminderten Knochenresorption führt. Der Wirkstoff zeigte sich in verschiedenen Studien noch besser wirksam als Bisphosphonate und weist zudem eine bessere Verträglichkeit, einen schnelleren Wirkeintritt sowie eine rasche Reversibilität des Effekts auf. In Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl Bisphosphonate als auch Denosumab zur Vermeidung von SRE geeignet sind (Smith 2005; Kurth 2020; Fizazi et al. 2011).

## **2.7 Der Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) zur Stabilitätsberurteilung der Wirbelsäule**

Zur Festlegung eines geeigneten Therapiekonzepts ist eine Beurteilung der Stabilität der metastasenbefallenen Wirbelsäule vor Therapiebeginn notwendig. Im Kontext von malignen Neoplasien existierten bis vor Kurzem keine standardisierten, validierten Bewertungssysteme für die Wirbelsäuleninstabilität, weswegen die Therapieentscheidung häufig individuell vom behandelnden Arzt getroffen wurde. Es bestand Bedarf an einem Klassifikationssystem, welches einheitlichere therapeutische Ansätze unter Wirbelsäulenchirurgen ermöglicht, sowie die Kommunikation zwischen Onkologen, Radiologen und Wirbelsäulenchirurgen verbessert und somit eine möglichst schnelle, organisierte Behandlungsplanung für den Patienten ermöglicht. Mit dem SINS (Spinal Instability Neoplastic Score) wurde im Jahr 2010 ein Score zur standardisierten Stabilitätsbewertung einer von Knochenmetastasen befallenen Wirbelsäule von der Spinal Oncology Group entwickelt (Fisher et al. 2010). Im SINS werden multiple

radiologische Kriterien auf Basis der CT-Bildgebung und klinische Beschwerden (metastasenbedingter mechanischer Schmerz) berücksichtigt.

Der SINS besteht aus den 6 Parametern Lokalisation, Schmerz, Art der Knochenläsion, metastasenbedingte Deformitäten der Wirbelsäule, Fraktur der Wirbelkörper und posterolaterale Beteiligung. Für die einzelnen Parameter werden Punktwerte je nach Schwere der Betroffenheit vergeben werden. Aus den einzelnen Punktwerten ergibt sich eine Gesamtpunktzahl, die maximal 18 Punkte betragen kann. Bei 0 bis 6 Punkten wird der betroffene Wirbel als stabil, bei 7-12 Punkten als potenziell instabil und bei 13-18 Punkten als instabil bewertet (Versteeg et al. 2021). In Tabelle 3 ist der SINS tabellarisch dargestellt. Für die Therapieentscheidung sind in der Regel die am schwersten betroffenen Wirbelkörper mit dem damit höchsten SINS entscheidend (Fisher et al. 2010). Der SINS hat sich als das am häufigsten verwendete Scoring-System zur Bestimmung der Wirbelsäulenstabilität etabliert. Er weist eine hohe Zuverlässigkeit zwischen verschiedenen Beobachtern und des gleichen Beobachters zu verschiedenen Zeitpunkten auf (Intra- und Interobserver-Reliabilität). Eine chirurgische Konsultation mit dem Abwägen einer operativen Behandlung wird ab einem Wert von 7 („potenziell instabil“) empfohlen (Pennington et al. 2019; Donnellan et al. 2020; G. Stein et al. 2019). Es gibt weiterhin eine unzureichende und kontroverse Studienlage bezüglich der prognostischen Wertigkeit des SINS und dessen prädiktiver Bedeutung für die Voraussage von SRE im Verlauf.

**Tabelle 3: Punktesystem für den Spinal Instability Neoplastic Score (SINS)**

SINS-Komponente	Punktzahl
<b>Lokalisation</b>	
Sehr beweglich (Occ-C2, C7-Th2, Th11-L2, L5-S1)	3
Beweglich (C3-6, L2-4)	2
Semirigide (Th3-10)	1
Rigide (S2-5)	0
<b>Schmerzangaben</b>	
Ja	3
Gelegentlich	1

Nein	0
<b>Art der Knochenläsion</b>	
Osteolytisch	2
Gemischt	1
Osteoplastisch	0
<b>Ausrichtung der Wirbelsäule</b>	
(Sub-)Luxation	4
De novo Deformität (Kyphose, Skoliose)	2
Normal	0
<b>Einbruch des Wirbelkörpers</b>	
Sinterung um >50 % des Wirbelkörpers	3
Sinterung um <50 % des Wirbelkörpers	2
Kein Einbruch bei Beteiligung >50 %	1
Keine der Genannten	0
<b>Posterolaterale Beteiligung</b>	
Bilateral	3
Unilateral	1
Keine	0
<b>Gesamtpunktzahl</b>	
Instabil	13-18
Potenziell instabil	7-12
Stabil	0-6

### 3 Material und Methoden

In der Studie wurden die Daten von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen mit soliden Tumoren eingeschlossen, die in der Universitätsmedizin Mainz zwischen Januar 2015 und Mai 2021 eine Strahlentherapie erhielten. Es wurden verschiedene Patientenfaktoren anhand von Arztbriefen, Pathologiebefunden, OP-Berichten und Verlaufseinträgen retrospektiv erhoben. Es wurden nur Daten von Patienten eingeschlossen, die eine vollständig durchgeführte Strahlentherapie erhielten. Wurde die Strahlentherapie vorzeitig abgebrochen, so wurden die betroffenen Patienten in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt und aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Patienten mit hämatologischen Neoplasien, (insbesondere Multiples Myelom) wurden in den statistischen Analysen aufgrund der grundlegenden Unterschiede zu den soliden Tumoren ebenfalls nicht berücksichtigt und ausgeschlossen. Es verblieben 310 Patienten, bei denen insgesamt 470 Wirbelsäulensegmente bestrahlt wurden. Von allen Patienten wurden CT-Bildgebungen mit dem klinikinternen PACS-System in der Sagittal-, Frontal- und Transversalebene ausgewertet. Anhand der Bildgebungen wurde der SINS vor Beginn der erstmaligen Strahlentherapie (Planungs-CT) sowie nach erfolgter Strahlentherapie zu den jeweiligen Verlaufskontrollen erhoben, welche planmäßig nach 3, 6 und 12 Monaten erfolgten. Insgesamt wurden neben der statistischen Datenerhebung vom Verfasser über 1200 CT-Bildserien in den jeweils 3 Schnittebenen ausgewertet und nach den Kriterien des SINS beurteilt. Ergänzend hierzu erfolgte in bestimmten Fällen zur besseren Beurteilung der Weichteilkomponente eine Auswertung von MRT-Bildgebungen. Die erhobenen Daten wurden im Programm Microsoft Excel und SPSS Statistics tabellarisch erfasst.

Folgende Parameter wurden erhoben:

- Epidemiologische Daten: Patientenalter, Geschlecht und Todeszeitpunkt der Patienten. Die fehlenden Todesdaten wurden über eine postalische Kontaktaufnahme mit den jeweiligen Einwohnermeldeämtern eruiert.
- Tumorprimarius: Es wurde der Tumorprimarius bestimmt und codiert. Hierbei erfolgte die Codierung in Lungen-, Mamma-, Prostata-, Nieren-, Schilddrüsen-, Kolorektale sowie „Sonstige“ Tumoren. „Sonstige“ beinhaltete hierbei verschiedene solide Tumorentitäten wie CUP-Syndrome, Leberzellkarzinome, Maligne Melanome oder Tumoren des HNO-Bereichs.
- Karnofsky-Performance-Status
- Organmetastasierung und Auftretenszeitpunkt der ossären und nicht-ossären Metastasen

- Die jeweilige Gesamtdosis und Einzeldosis der erfolgten Strahlentherapie sowie die Anzahl der Bestrahlungsfraktionen
- Erhaltene Therapien: Antineoplastische Systemtherapie, Bisphosphonate/Denosumab, Operative Therapien (Stabilisierende Operationen, entlastende Operationen, Kypho- oder Vertebroplastien)
- Schmerzsymptomatik: Der Schmerzstatus wurde zu Beginn der Therapie erfasst. Es wurde zudem im Verlauf erfasst, ob und in welchem Ausmaß eine Schmerzlinderung durch Strahlentherapie eingetreten ist. Hierzu erfolgte eine Auswertung der Verlaufseinträge sowie Arztbriefe. Schmerzansprechen wurde definiert als ein Absinken der Schmerzintensität um 2 Punkte in der Numerischen Rating-Skala oder das Beenden bzw. die Reduktion einer zuvor verabreichten analgetischen Medikation.
- Neurologischer Status: Das Vorhandensein einer neurologischen Symptomatik wurde bei den Patienten vor Beginn der Strahlenbehandlung regelmäßig erfasst. Es wurde zudem erfasst, ob eine Verschlechterung oder Verbesserung der neurologischen Defizite nach Strahlentherapie eingetreten ist.
- Knochendichte (Hounsfield-Units): Am metastasenfreen Knochen der Patienten wurde zu Beginn der Strahlentherapie die Knochendichte (Median aus 3 verschiedenen Regionen) in Hounsfield-Units anhand der CT-Bildgebungen erfasst. Es wurde eine zirkuläre ROI in der trabekulären Spongiosa zentripetal im Wirbelkörper platziert. Eine Standardabweichung von über 50 HU wurde in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Die Messung erfolgte nur bei Patienten mit ausreichender gesunder Knochensubstanz, um die Messung an 3 unterschiedlichen makroskopisch nichtbefallenen Wirbelkörpern vorzunehmen und einen Mittelwert zu bilden.
- SINS der bestrahlten Wirbelsäulenregionen: Es erfolgte eine Erfassung des SINS der bestrahlten Wirbelsäulenregionen. Wenn dort mehrere Wirbel von Metastasen befallen waren, so wurde der Wirbel mit dem höchsten Punktwert erfasst. Neben der Gesamtpunktzahl wurden auch die einzelnen SINS-Parameter tabellarisch erfasst. Wenn mehrere Wirbelsäulenregionen beim selben Patienten bestrahlt wurden, so wurde jede Region separat ausgewertet.
- SRE nach Strahlentherapie: Es wurde erfasst, ob und welche SRE nach erfolgter Strahlentherapie bei den Patienten eingetreten sind. Es wurden folgende Ereignisse als SRE gewertet: „Lokaler Progress“, „pathologische Fraktur“, „Re-Strahlentherapie“, „Operative Therapie“ unterteilt.
- Pathologische Frakturen vor und nach Strahlentherapie: Die pathologischen Frakturen vor und nach Strahlentherapie wurden jeweils gesondert erfasst

Kristin Herold  
2026-03-07 15:28:43

regelmäßig erfasst.  
w

Verbesserung der

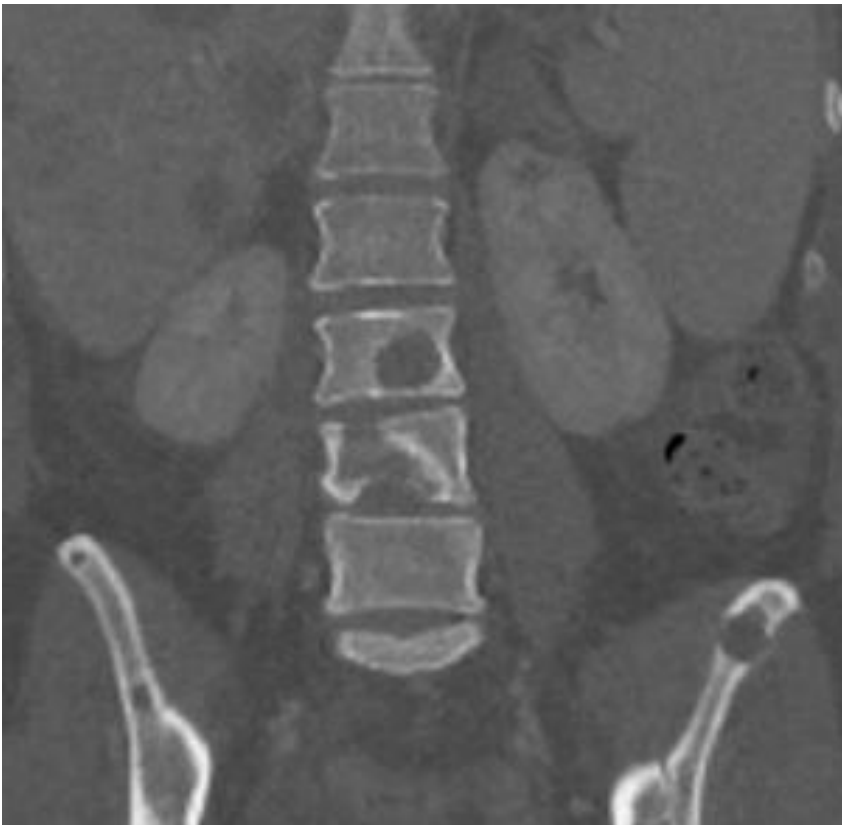
Erhobene Zahlenwerte wurden auf zwei Dezimalstellen gerundet. Lediglich beim P-Wert erfolgte zur genaueren Veranschaulichung eine Rundung auf drei Dezimalstellen. Die statistischen Analysen erfolgten mittels der Statistiksoftware SPSS. Das Gesamtüberleben nach Ende der Strahlentherapie wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt des Endes der Strahlentherapie bis zum Todeseintritt. Für die Überlebensanalyse wurde die Kaplan-Meier-Methode und Log-Rank-Tests angewendet. Mittels Cox-Regression wurden potenzielle Prädiktoren für das Gesamtüberleben analysiert. P-Werte von unter 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet. Zur statistischen Analyse der prädiktiven Faktoren für das Eintreten von SRE im Verlauf wurde der Tod als konkurrierendes Ereignis berücksichtigt (Fine und Gray 1999).

## 4 Ergebnisse

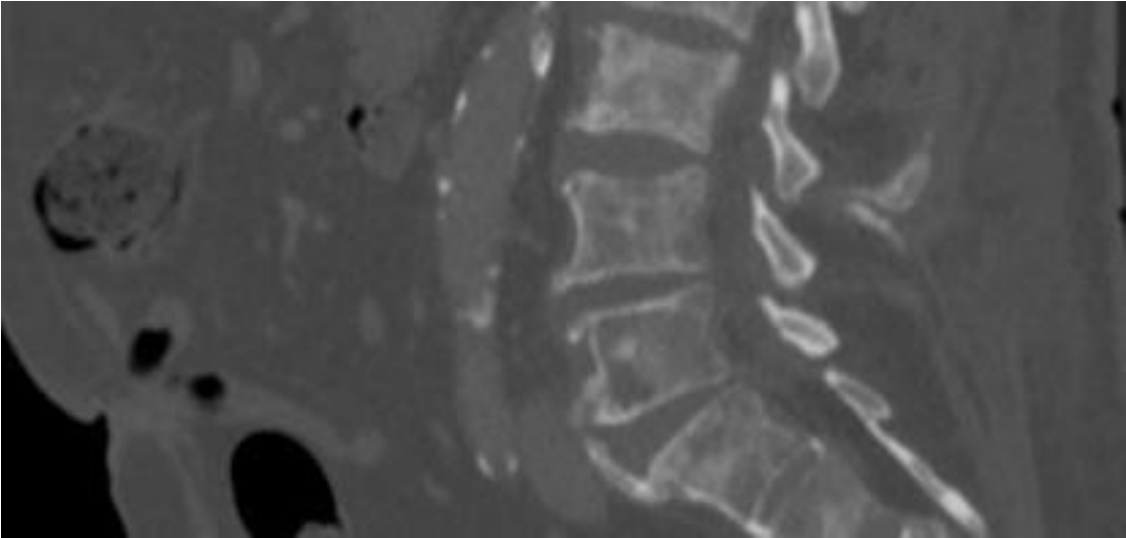
### 4.1 Auswertung des SINS im Patientenkollektiv

Im folgenden Abschnitt sind beispielhaft die verschiedenen SINS-Parameter anhand von CT-Schnittbildaufnahmen aus diesem Patientenkollektiv aufgezeigt. In den zunächst abgebildeten CT-Aufnahmen von Patienten des Studienkollektivs zeigen sich die im SINS zu vergebenden 3 verschiedenen Arten von Knochenläsionen (Abbildung 1 bis 3). In Abbildung 1 sind diffuse rein osteolytische Metastasen der Wirbelsäule bei einem zugrundeliegenden CUP-Syndrom erkennbar, für die Art der Knochenläsion wurden gemäß SINS 2 Punkte vergeben. Abbildung 2 zeigt eine gemischt osteolytisch-osteoplastische Metastasierung (Art der Knochenläsion: 1 Punkt im SINS). Abbildung 3 zeigt eine osteoplastische Metastasierung bei einem Prostatakarzinom (Art der Knochenläsion: 0 Punkte im SINS).

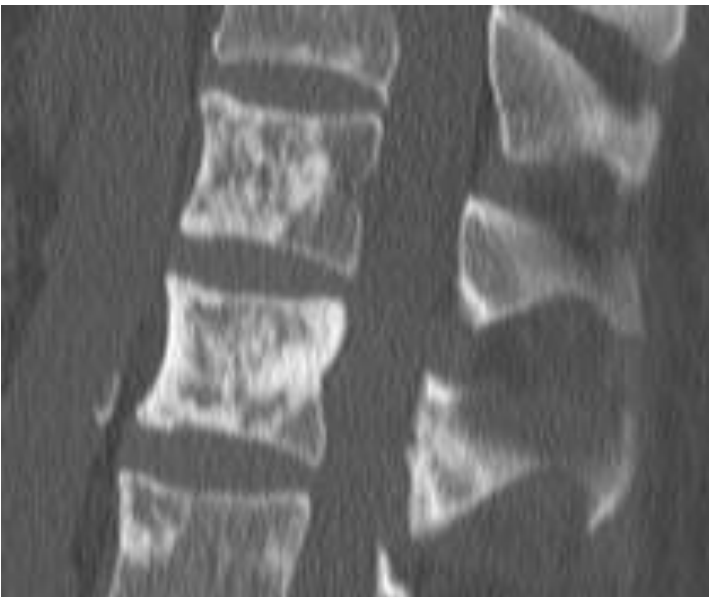
**Abbildung 1 (CT-nativ): Diffuse osteolytische Metastasierung der Wirbelsäule bei einem CUP-Syndrom**



**Abbildung 2 (CT-nativ): Gemischt osteoplastisch-osteolytische Metastasierung bei einem Patienten mit einem Prostata-Karzinom**



**Abbildung 3 (CT-nativ): Diffuse osteoplastische Metastasierung am Übergang der BWS zur LWS bei einem Patienten mit einem Prostata-Karzinom**



In Abbildung 4 zeigt sich eine pathologische Wirbelsäulenausrichtung in Form einer de-novo-Kyphose der Wirbelsäule mit einer Subluxation von knöchernen Wirbelkörperanteilen in den Spinalkanal auf dem Boden einer pathologischen Fraktur, wonach gemäß SINS 4 Punkte vergeben wurden. Es lassen sich anhand der Abbildung 4 auch verschiedene Grade der Wirbelkörperfraktur anhand der mit Zahlen markierten Kennzeichnungen erkennen. Der 3. Brustwirbelkörper (a) zeigt einen Metastasenbefall von über 50% des Wirbelkörpers ohne Sinterungsfraktur, hierfür wurde gemäß SINS 1 Punkt vergeben. Im 4. Brustwirbelkörper (b) zeigt sich eine deutliche Höhenminderung von über 50 % der normalen Wirbelkörperhöhe. Hierfür wurden gemäß SINS 3 Punkte vergeben. Auch der 6. Brustwirbelkörper (c) weist eine frakturbedingte Höhenminderung auf, die jedoch bei unter 50 % der normalen Wirbelkörperhöhe liegt. Es wurden 2 Punkte gemäß SINS vergeben. Der Patient aus Abbildung 4 zeigte auch eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik, wofür 3 Punkte gemäß SINS vergeben wurden.

**Abbildung 4 (CT-nativ): De-novo Kyphose und Subluxation von knöchernen Anteilen in den Spinalkanal bei einer metastasenbedingten pathologischen Fraktur (a, b, c: Erläuterungen siehe Text)**



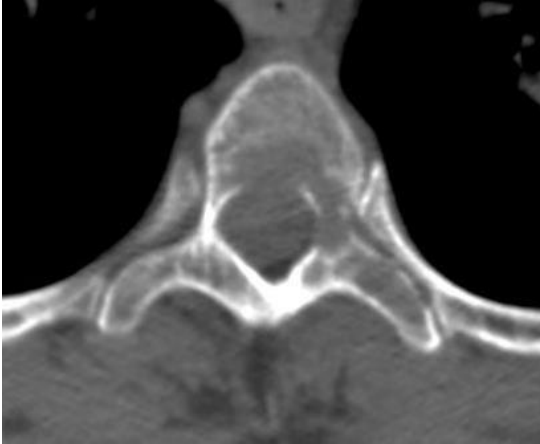
Eine deutliche Sinterungsfraktur von über 50 % (SINS: 3 Punkte) des 2. Lendenwirbelkörpers (SINS: 2 Punkte) mit Berstung in den Spinalkanal (SINS: 4 Punkte) zeigte sich auch anhand der CT-Bildgebung des Patienten aus Abbildung 5. Der Patient litt an einem fortgeschrittenen Krebsleiden unbekannter Herkunft (CUP-Syndrom). Es zeigt sich eine deutliche Beteiligung des Spinalkanals durch knöcherne Anteile durch die Berstungsfraktur. Beim Patienten bestand eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik (SINS: 3 Punkte), neurologische Symptome wurden zu diesem Zeitpunkt vom Patienten verneint. Weiterhin zeigte sich eine beidseitige posterolaterale Beteiligung im Transversalschnitt (nicht abgebildet; SINS: 3 Punkte). Die Metastasierung zeigte sich gemischt osteolytisch-osteoplastisch (SINS: 1 Punkt). Der Patient zeigte eine Gesamtpunktzahl von 16 Punkten, womit der Patient klar der „instabilen“ Kategorie des SINS zuzuordnen war, womit eine chirurgische Konsultation eindeutig zu empfehlen war. Im Verlauf erfolgte eine operative Stabilisierung mittels Spondylodese. Zudem erfolgte eine Laminektomie zur Dekompression des Spinalkanals.

**Abbildung 5: Fraktur des 2. Lendenwirbelkörpers mit Berstung in den Spinalkanal bei einem Patienten mit CUP-Syndrom**



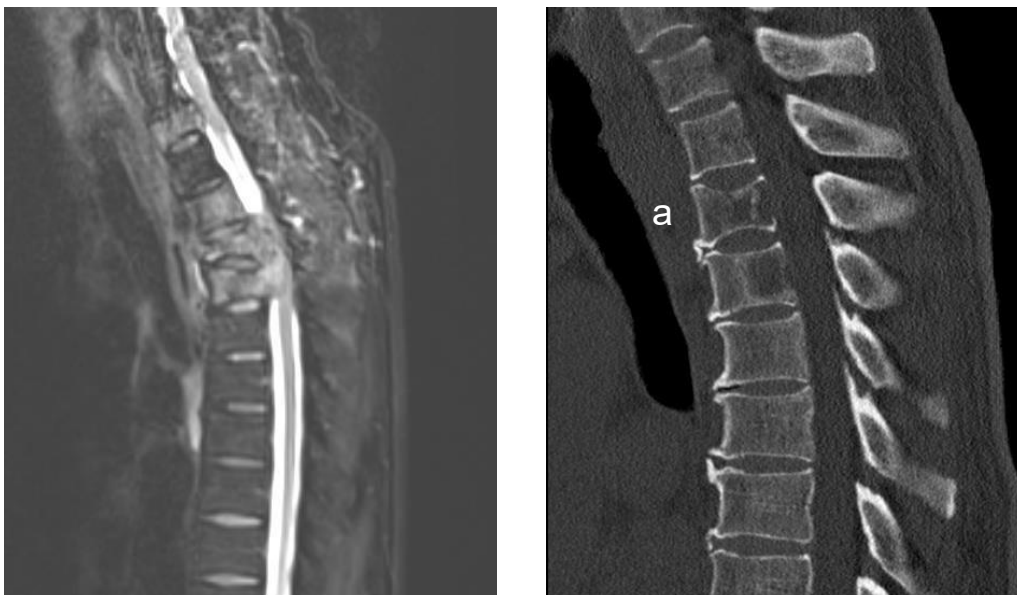
Abbildung 6 zeigt eine CT-Aufnahme in der Transversalebene des 4. Brustwirbels bei einem Patienten mit Lungenkarzinom. Hier zeigt sich eine posterolaterale Beteiligung durch die Metastasierung. Es wurden gemäß SINS 3 Punkte vergeben.

**Abbildung 6 (CT-nativ): Osteolytische Metastasierung des 4. Brustwirbels mit Beteiligung der posterolateralen Anteile bei einem Lungenkarzinom**



Ein weiterer Fall zeigt die MRT- und CT-Schnittbildgebung eines Patienten aus dem Studienkollektiv mit multiplen Wirbelsäulenmetastasen bei zugrundeliegendem Schilddrüsenkarzinom mit Wachstum in den Spinalkanal (Abbildung 7). In CT-Schnittbildgebungen lassen sich die knöchernen Strukturen wie auch in diesem Beispiel allgemein sehr gut beurteilen. Der 3. Brustwirbelkörper (a) zeigte sich von der Metastasierung am stärksten betroffen. Bei osteolytischer Metastasierung wurden 2 Punkte gemäß SINS vergeben. Zudem ist es metastasenbedingt zu einer Sinterungsfraktur mit unter 50% Höhenminderung des Wirbelkörpers gekommen, wofür 2 Punkte gemäß SINS vergeben wurden. In der Beurteilung der Transversalebene der CT-Bildgebung zeigte sich zudem eine bilaterale Beteiligung der hinteren Elemente, wofür 3 Punkte gemäß SINS vergeben wurden (nicht abgebildet). In der MRT-Aufnahme zeigt sich zudem ein Einwachsen des Tumors in den Spinalkanal. Der Patient berichtete zum Diagnosezeitpunkt über eine starke, paravertebral ausstrahlende Schmerzsymptomatik (3 Punkte gemäß SINS). Die Wirbelsäulenausrichtung zeigte keine pathologischen Veränderungen, daher wurden 0 Punkte nach SINS vergeben. Als Gesamtpunktzahl ergeben sich somit 11 Punkte, womit der Patient der „potenziell instabilen“ Gruppe zugeordnet wäre. Damit sollte eine chirurgische Konsultation zur Stabilisierung erwogen werden. Dieser Fall verdeutlicht beispielhaft die Relevanz der MRT-Bildgebung zur besseren Beurteilung der Weichteilkomponente und Beteiligung des Spinalkanals.

**Abbildung 7: T2-gewichtete MRT- (links) und CT-nativ-Aufnahme (rechts) der Brustwirbelsäule im Sagittalschnitt.**



## 4.2 Deskriptive Statistik

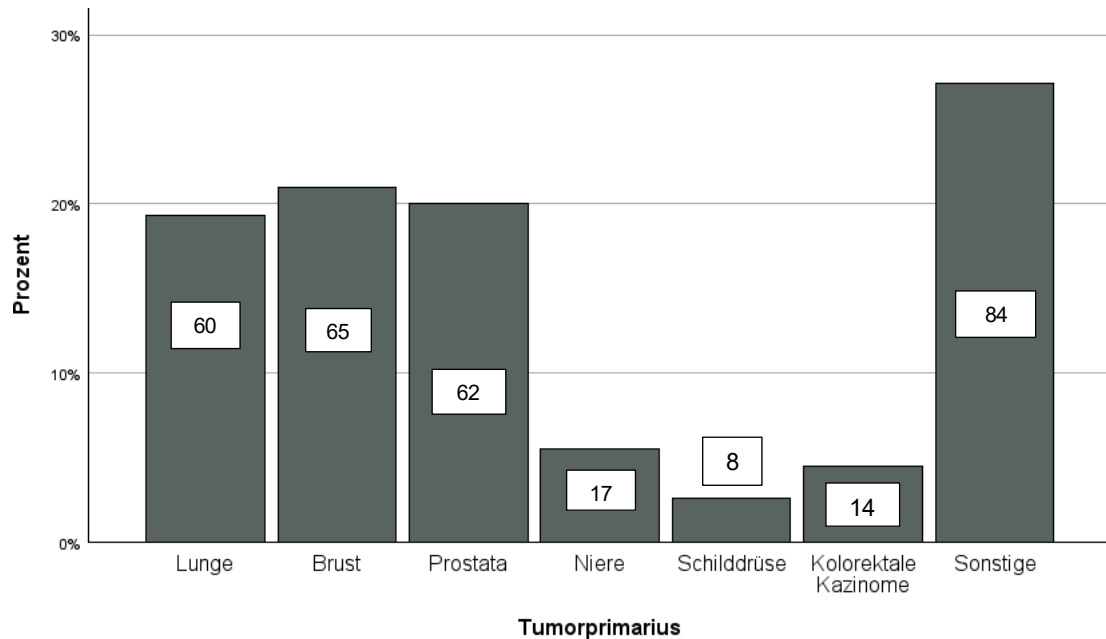
### 4.2.1 Patientencharakteristiken, epidemiologische Daten

Nach Exklusion von vorzeitig abgebrochenen Strahlentherapien sowie Patienten mit hämatologischen Neoplasien (n = 150) ergaben sich 470 bestrahlte Wirbelsäulensegmente bei insgesamt 310 Patienten. Im Kollektiv waren 182 Patienten (58,7 %) männlich und 128 Patienten (41,3 %) weiblich. Zum Zeitpunkt der Strahlentherapie waren die Patienten im Mittelwert 65,8 Jahre alt, der Median lag bei 67 Jahren (Bereich: 13,2 - 90,1 Jahre). Zum Endpunkt des Beobachtungszeitraums lebten noch 66 Patienten (21,3 %), 228 Patienten sind bis zu diesem Zeitpunkt verstorben (73,5 %). Bei 14 Patienten ließ sich kein Vitalstatus erheben (5,2 %).

### 4.2.2 Tumoreigenschaften und Fernmetastasierung

Die häufigsten Tumorentitäten waren Lungen-, Mamma- und Prostatakarzinome sowie die sonstigen Primärtumoren (s. Abbildung 8). Extraossär zeigten sich am häufigsten Lungen-, Leber- und Lymphknotenmetastasen. Eine ossäre Metastasierung wurde in 125 Fällen (40,3%) synchron und in 185 Fällen (59,7%) metachron festgestellt. Bei 289 (93,23 %) Patienten erfolgte eine Messung der spongiösen Knochendichte von bildmorphologisch unauffälligen Wirbelkörpern am thorakolumbalen Übergang vor Beginn einer Strahlentherapie. Bei 21 (6,77 %) Patienten zeigte sich die Knochensubstanz zu diffus metastasiert, um eine Messung vorzunehmen. Im Median lag die Knochendichte bei 157 HU (95%-KI = 25-404 HU) bei einer mittleren Standardabweichung von 42 (95%-KI = 9-210). Die detaillierten Patientencharakteristika sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

**Abbildung 8: Verteilung der Tumorprimarien im Patientenkollektiv (Angabe der Fallzahl N in der Balkenbeschriftung)**



**Tabelle 4: Patientencharakteristika, epidemiologische Daten, Tumoreigenschaften und Fernmetastasierung**

Charakteristika	Anzahl	%
<b>Alter zu Beginn der Strahlentherapie (Jahre)</b>		
Median (Bereich): 65,8 (13,2-90,1)		
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	182	58,7
Weiblich	128	41,3
<b>Primarius</b>		
Lunge	60	19,4
Mamma	65	21
Prostata	62	20
Niere	17	5,48
Schilddrüse	8	2,58
Kolorektale Tumoren	14	4,52
Sonstige	84	27,1
<b>Betroffener Wirbelsäulen-Abschnitt</b>		
HWS	32	9,22
BWS	159	45,8
LWS	57	16,4

SWS	23	6,63
HWS-BWS	15	4,32
BWS-LWS	36	10,4
LWS-SWS	21	6,05
BWS-SWS	4	1,15
<b>Fernmetastasen (extraossär, Mehrfachzählungen)</b>		
Ja	200	64,5
Nein	110	35,5
Hirn	33	10,6
Lunge	96	31
Leber	90	29
Haut	10	3,23
Nebenniere	22	7,1
Distante Lymphknoten	66	21,3
Weichteile (Kutan, Muskulär, Bindegewebe...)	15	4,84
<b>Auftretenszeitpunkt der Fernmetastasen (extraossär)</b>		
Bei Erstdiagnose Tumorerkrankung (synchron)	106	53
Im Verlauf (metachron)	94	47
<b>Auftretenszeitpunkt der ossären Metastasen</b>		
Bei Erstdiagnose Tumorerkrankung (synchron)	125	40,3
Im Verlauf (metachron)	185	59,7
<b>Hounsfield-Units des metastasenfremen Knochens (N=289)</b>		
Median: 157 HU (95%-KI = 25-404 HU)		
Standardabweichung: 42 (95%-KI = 9-210)		

### 4.2.3 Symptomatik

Vor Beginn der Strahlentherapie berichteten 245 Patienten (79 %) über eine metastasenbedingte Schmerzsymptomatik. In den meisten Fällen kam es zu einer Besserung der Schmerzsymptomatik oder einer vollständigen Regredienz. Eine Schmerzpersistenz oder -verschlechterung war selten. Die neurologische Symptomatik äußerte sich überwiegend in neuropathischen (ausstrahlenden) Schmerzen oder Kribbelparästhesien. In ca. der Hälfte der Fälle (52,63%) kam es im Verlauf zu einer Verbesserung der Symptomatik. Bei einem Teil der Patienten konnte retrospektiv die Schmerz- oder neurologische Symptomatik nicht beurteilt werden. Die detaillierten Angaben sowie Angaben zum Karnofsky-Performance-Status sind Tabelle 5 zu entnehmen.

**Tabelle 5: Schmerzsymptomatik und neurologische Symptomatik**

Charakteristika	N	%
<b>Schmerzen vor Strahlentherapie</b>		
Ja	245	79
Keine	65	21
<b>Schmerzen nach Strahlentherapie</b>		
Keine	133	42,9
Geringer	97	31,29
Unverändert	38	12,26
Zunehmend	6	1,94
NA	36	11,61
<b>Neurologische Symptomatik vor Strahlentherapie</b>		
Ja	57	18,39
Keine	253	81,61
Schmerzausstrahlung/ Kribbelparästhesien	27	8,71
Motorisches Defizit	9	2,9
Sensorisches Defizit	3	0,97
Sensomotorisches Defizit	11	3,55
Blasen-/Mastdarmschwäche	1	0,32
Mehrere	6	1,94
<b>Neurologische Symptomatik nach Strahlentherapie</b>		
Keine	253	81,61
Geringer	30	9,68

Unverändert	17	5,48
Zunehmend	1	0,32
NA	9	2,9
<b>Karnofsky-Performance-Status (KPS)</b>		
≤ 60	142	45,8
70-100	165	53,2
NA	3	1

#### 4.2.4 Durchgeführte Therapien

Die Gesamtdosis pro durchgeführter Strahlentherapie lag in den meisten bestrahlten Wirbelsäulenregionen bei 30 Gray oder mehr als 30 Gray. Die häufigste Indikation zur Bestrahlung war eine Wirbelsäuleninstabilität. Daneben erfolgte die Bestrahlung auch postoperativ und aufgrund neurologischer Beschwerden oder Schmerzen, jeweils mit oder ohne begleitende Instabilität. Der Großteil der Patienten erhielt eine antineoplastische Systemtherapie im Rahmen der Strahlentherapie. Bei rund ein Fünftel der Patienten erfolgte eine operative Therapie vor Strahlentherapie, meist durch stabilisierende Eingriffe. Postoperative Interventionen nach der Bestrahlung waren vergleichsweise selten. Etwa ein Drittel der Patienten erhielt eine additive knochenspezifische Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab. Der Wert N bezog sich bei den Punkten Systemtherapie und operative Therapie auf die Anzahl der Patienten, für die Strahlendosis und Indikation zur Strahlentherapie wurden dabei die bestrahlten Wirbelsäulensegmente betrachtet. Die detaillierten Therapieregime sind aus Tabelle 6 zu entnehmen.

**Tabelle 6: Strahlentherapie, Systemtherapie, Operative Therapie**

Charakteristika	N	%
<b>Strahlendosis</b>		
Einzel-dosis in Gy (Mittelwert; Median) Bereich: 1,8-8 Gy	3,26; 3	
Gesamtdosis in Gy (Mittelwert; Median) Bereich 8-50,4 Gy	28,96; 30	
8 Gy/1 Fraktion	6	1,3
20 Gy/ 5 Fraktionen	50	10,6
30 Gy/ 10 Fraktionen	348	74
Weitere	66	14

Gesamtdosis $\geq$ 30 Gy	398	84,7
<b>Indikation der Strahlentherapie</b>		
Nur Schmerzen	56	11,9
Instabilität	225	47,9
Neurologie	10	2,13
Instabilität & Neurologie	55	11,7
postoperativ	72	15,3
Fehlende Daten	34	7,23
Hinterkantenbeteiligung/ Wachstum in den Spinalkanal	18	3,83
<b>Systemtherapie (Mehrfachzählungen)</b>		
Vor Strahlentherapie	186	60
Nach Strahlentherapie	168	54,19
Keine Systemtherapie	61	19,68
<b>Operative Therapie vor Strahlentherapie</b>		
Spondylodese	14	4,52
Laminektomie	8	2,58
Beides	42	13,55
Kypho-/ Vertebroplastie	1	0,32
Keine operative Therapie vor Strahlentherapie	245	79
<b>Operative Therapie nach Strahlentherapie</b>		
Spondylodese	1	0,32
Laminektomie	2	0,65
Beides	9	2,9
Kypho-/ Vertebroplastie	0	-
Keine Operative Therapie nach Strahlentherapie	298	96,13
<b>Bisphosphonate/ Denosumab</b>		
Ja	112	36,13
Nein	198	63,87

#### 4.2.5 Wirbelsäulenstabilität nach SINS

Der SINS und die daraus hervorgehende Klassifizierung der Wirbelsäulenstabilität wurde vor Beginn der Strahlentherapie (Baseline-Untersuchung) und zu den verschiedenen Zeitpunkten der Verlaufsuntersuchung erhoben. Die Verlaufsuntersuchungen waren zu den Zeitpunkten 3, 6 und 12 Monate nach Strahlentherapie geplant. Aufgrund individueller Abweichungen, beispielsweise beim Eintreten von Komplikationen wie SRE, konnte es jedoch zum Vorziehen oder Verspäten

der Verlaufsuntersuchungen kommen. Bis zur ersten Verlaufsuntersuchung vergingen im Mittelwert 3,24 Monate (95%-KI: 2,73-3,76), bis zur zweiten Verlaufsuntersuchung 6,88 Monate (95%-KI: 6,26-7,49) und bis zur dritten Verlaufsuntersuchung 10,35 Monate (95%-KI: 9,71-10,99). Bei gleichen Patienten fanden teilweise mehrere Bestrahlungsserien an unterschiedlichen Wirbelsäulensegmenten statt, daher ergab sich eine höhere Anzahl an bestrahlten Segmenten als an Patienten.

Vor Strahlentherapie zeigten sich der am stärksten betroffene Wirbel in 19 bestrahlten Segmenten (4,04 %) als instabil (Score: 13-18) gemäß SINS, in 329 Segmenten (70 %) zeigte sich der SINS potenziell instabil (SINS: 7-12). Bei 122 Segmenten (25,06 %) zeigte sich ein stabiler SINS (Score: 0-6). Der SINS-Mittelwert dieses gesamten Patientenkollektivs lag vor Strahlentherapie bei 8,07 (Bereich: 2-16; Standardabweichung: 2,39). Nach Strahlentherapie lag der SINS-Mittelwert bei 6,32 (Bereich: 1-13; Standardabweichung: 2,38) in der ersten Verlaufsuntersuchung und bei 6,08 (Bereich: 1-13; Standardabweichung 2,34) in der zweiten Verlaufsuntersuchung. Von den initial insgesamt 470 bestrahlten Segmenten wurden nach der ersten Verlaufsuntersuchung (VU1) 70 Wirbelsäulensegmente (14,9%) einer durch Strahlentherapie verbesserten Stabilitätskategorie gemäß SINS zugeordnet (d.h. Wechsel von instabil zu potenziell instabil oder von potenziell instabil zu stabil). Bezüglich der übrigen Segmente ergab sich zum Zeitpunkt VU1 entweder keine Veränderung der Stabilitätskategorie (167 Wirbelsäulensegmente; 35,5%) oder es trat eine Verschlechterung ein (10 Wirbelsäulensegmente; 2,1%). Bei 223 Wirbelsäulensegmenten (47,4%) erfolgte keine Untersuchungen zu diesem Zeitpunkt. In VU2 zeigte sich bei 52 Wirbelsäulensegmenten (11,1%) einer Verbesserung gemäß SINS, bei 94 (20 %) keine Veränderung, bei 7 (1,5 %) eine Verschlechterung; bei 317 Segmenten (67,4 %) erfolgte keine Verlaufsuntersuchung. In VU3 zeigte sich bei 28 Wirbelsäulensegmenten (6%) eine Verbesserung gemäß SINS), 55 (11,7 %) blieben unverändert, 5 (1,1 %) verschlechterten sich; bei 382 Läsionen (81,3 %) erfolgte keine Verlaufsuntersuchung. Anzumerken ist, dass bei 66 Wirbelsäulensegmenten (14,04%) eine vorab stabilisierende Operation erfolgte, diese Patienten wurden daher im Verlauf bei der Stabilitätsbeurteilung nach SINS nicht mehr berücksichtigt. Ein häufiger Grund für das Unterlassen der Kontrolluntersuchung war ein vorzeitiger Todeseintritt oder grundsätzliche Allgemeinzustandsverschlechterung des Patienten. In einigen Fällen war es retrospektiv auch nicht beurteilbar, weshalb im Verlauf keine Kontrolluntersuchung mehr erfolgt ist. Tabelle 7 zeigt die SINS-Komponenten zu Beginn und zum Zeitpunkt der 3 Verlaufsuntersuchungen. Tabelle 8 zeigt die Punktzahl nach SINS und Zuordnung zu den entsprechenden Stabilitätskategorien. Im obigen Text werden zudem Angaben zur Veränderung der Stabilitätskategorien gemacht.

**Tabelle 7: SINS-Komponenten vor Beginn (BL) und im Verlauf (VU1-VU3) der Strahlentherapie**

SINS-Komponente	BL		VU1		VU2		VU3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Lokalisation</b>								
3	188	40	103	21,91	61	12,98	32	6,81
2	104	22,13	55	11,7	32	6,81	21	4,47
1	163	34,68	76	16,17	53	11,28	34	7,23
0	15	3,19	13	2,77	7	1,49	1	0,21
<b>Schmerzen</b>								
3	290	61,7	28	5,98	12	2,55	4	0,85
1	80	17,02	80	17,02	43	9,15	28	5,96
0	100	21,28	139	29,57	98	20,85	56	11,91
<b>Art der Knochenläsion</b>								
2	287	61,06	61	13	26	5,53	14	2,98
1	100	21,28	105	22,3	72	15,32	45	9,57
0	83	17,66	81	17,2	55	11,7	29	6,17
<b>Ausrichtung der Wirbelsäule</b>								
4	8	1,7	7	1,49	5	1,06	3	0,64
2	1	0,21	1	0,21	0	-	0	-
0	461	98,09	239	50,85	148	31,49	88	18,72
<b>Wirbelkörperfraktur</b>								
3	40	8,51	24	5,11	17	3,62	8	1,7
2	177	37,66	94	20,00	60	12,77	40	8,51
1	96	20,43	54	11,49	31	6,60	16	3,4
0	157	33,4	75	15,96	45	9,57	24	5,11
<b>Hinterkantenbeteiligung</b>								
3	151	32,13	78	16,6	49	10,43	31	5,53
1	177	37,66	97	20,64	59	12,55	31	6,6
0	142	30,21	72	15,32	45	9,57	26	6,6

**Tabelle 8: SINS-Gesamtpunktzahl vor Beginn und im Verlauf der Strahlentherapie**

SINS	BL		VU1		VU2		VU3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0-6 (stabil)	119	25,96	136	28,94	93	19,79	52	11,06
7-12 (potenziell instabil)	329	70,0	109	23,19	59	12,55	35	7,45
13-18 (instabil)	19	4,0	2	0,42	1	0,21	1	0,21
NA (Endpunkt)	-	-	223	47,45	317	67,45	382	81,28

#### 4.2.6 Skeletal Related Events nach Strahlentherapie

Im Verlauf trat nach Strahlentherapie bei 50 bestrahlten Wirbelsäulenregionen (12,4 %) ein SRE nach Strahlentherapie ein. Vor Analyse der SRE im Verlauf wurden Wirbelsäulenregionen exkludiert, an denen vor Strahlentherapie eine operative Stabilisierung erfolgte. Das mit Abstand häufigste Ereignis nach Bestrahlung waren neue Frakturen sowie progrediente Sinterungsfrakturen und stabilisierende Operationen. Weitere Details zu den skelettbezogenen Ereignissen nach Strahlentherapie sind in Tabelle 9 abgebildet. Die mediane Zeit bis zum Eintreten einer Fraktur lag bei 3,28 Monaten (Mittelwert: 3,91 Monate; Bereich: 0,82-16,95 Monate).

**Tabelle 9: Skeletal Related Events (Anzahl bestrahlter Wirbelsäulenregionen, Patienten ohne operative Stabilisierung vor Strahlentherapie n = 404)**

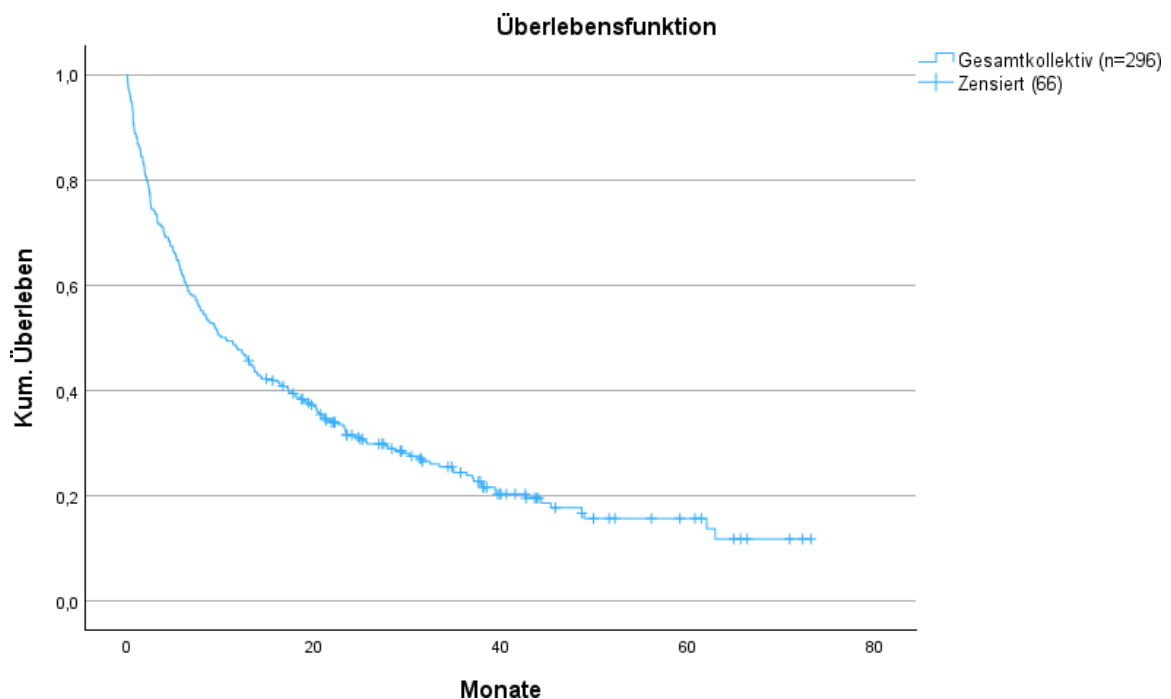
Charakteristika	N	%
<b>SRE nach Strahlentherapie</b>		
Ja	50	12,4
Nein	260	87,6
<b>Unterteilung der SRE nach Strahlentherapie</b>		
Fraktur/ progrediente Sinterungsfraktur	25	6,2
Lokaler Progress (über 50% des Wirbelkörpers)	2	0,5
Re- Strahlentherapie	1	0,2
Stabilisierende OP	8	2
Mehrere (14 hiervon mit Fraktur)	14	3,5
Kein SRE eingetreten	260	87,6

## 4.3 Überlebenszeitanalyse

### 4.3.1 Gesamtüberleben im Kollektiv

In der Studie zeigte sich ein insgesamt begrenztes Gesamtüberleben der Patienten. Zum Endpunkt des Beobachtungszeitraums (Mai 2021) waren insgesamt 228 Patienten (73,5 %) der seit 2015 beobachteten Patienten verstorben, 66 Patienten (21,3%) überlebten bis zum Endpunkt der Studie. Bei 16 Patienten (5,2%) verblieb der Vitalstatus zum Endpunkt der Auswertung unklar. In der Überlebenszeitanalyse wurden die 294 Patienten betrachtet, bei denen zum Studienendpunkt der Vitalstatus erhoben werden konnte. Das mediane Gesamtüberlebens lag ab dem Datum des Endpunktes der Strahlentherapie bei 10,05 Monaten (95%-KI = 7,09-13,01). Die Überlebensrate lag nach 3 Monaten bei 74,8%, nach 6 Monaten bei 63,3% und nach 12 Monaten bei 50,3%. Die folgenden Abschnitte der Überlebenszeitanalyse beobachteten die Zeit ab dem Ende der Strahlentherapie bis zum Eintreten des Endpunkts.

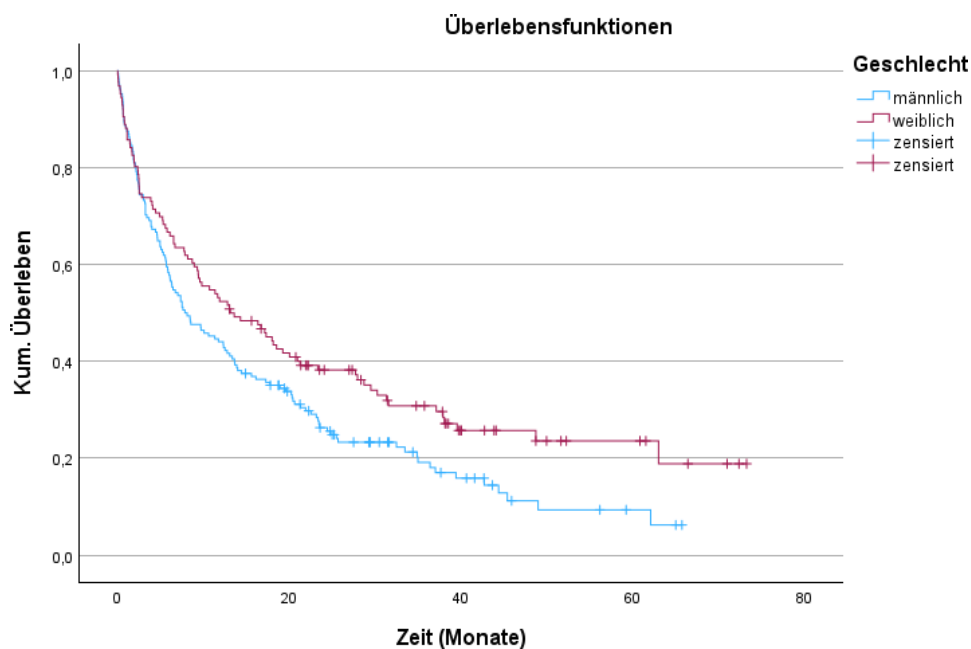
**Abbildung 9: Kumulierte Überlebenszeit der Gesamtkohorte**



### 4.3.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Weibliche Patientinnen zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 13,11 Monaten (95%-KI = 6,8-19,42), wohingegen das mediane Gesamtüberleben bei männlichen Patienten bei 7,82 Monaten lag (95%-KI = 4,29-11,34). Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ( $p = 0,021$ , Log-Rank-Test) (Abbildung 10, Tabelle 10).

**Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der kumulierten Überlebenszeit abhängig vom Geschlecht (männlich vs. weiblich).** Es zeigt sich eine signifikant verbesserte Überlebenszeit bei Patienten mit einem weiblichen Geschlecht ( $p = 0,021$ , Log-Rank-Test).



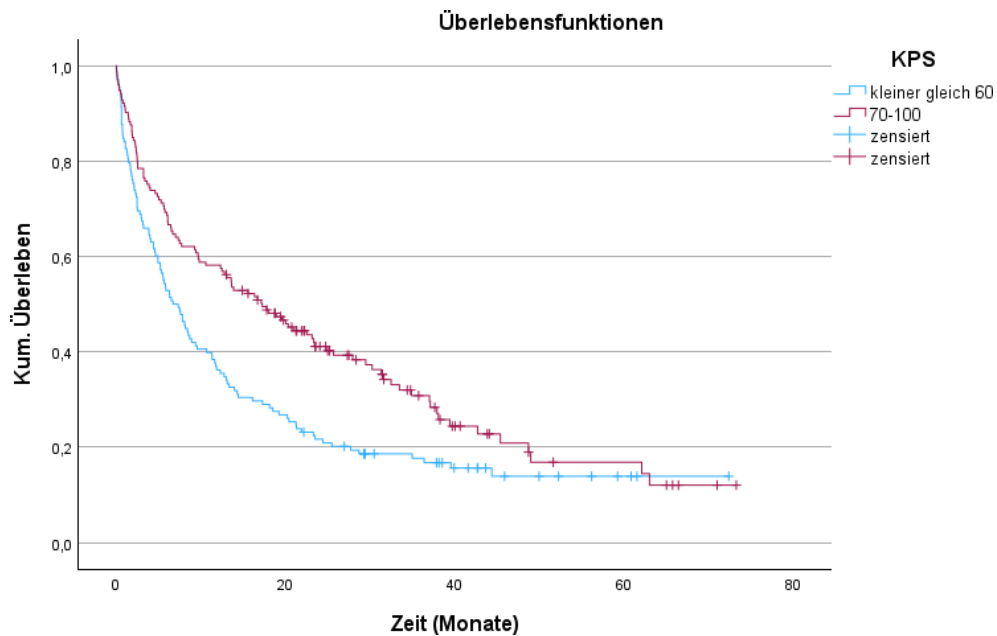
### 4.3.3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Patientenalter

Patienten eines Alters von unter 70 Jahren zeigten im Median ein höheres Gesamtüberleben als Patienten, welche 70 Jahre und älter waren. Der Unterschied erwies sich jedoch nicht als statistisch signifikant (Tabelle 10).

#### 4.3.4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Performance-Status

Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status von 60 oder niedriger zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 6,7 Monaten (95%-KI = 4,57-8,84), wohingegen das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status von 70-100 bei 17,25 Monaten lag (95%-KI = 11,61-22,9) (Abbildung 11, Tabelle 10). Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ( $p = 0,002$ , Log-Rank-Test).

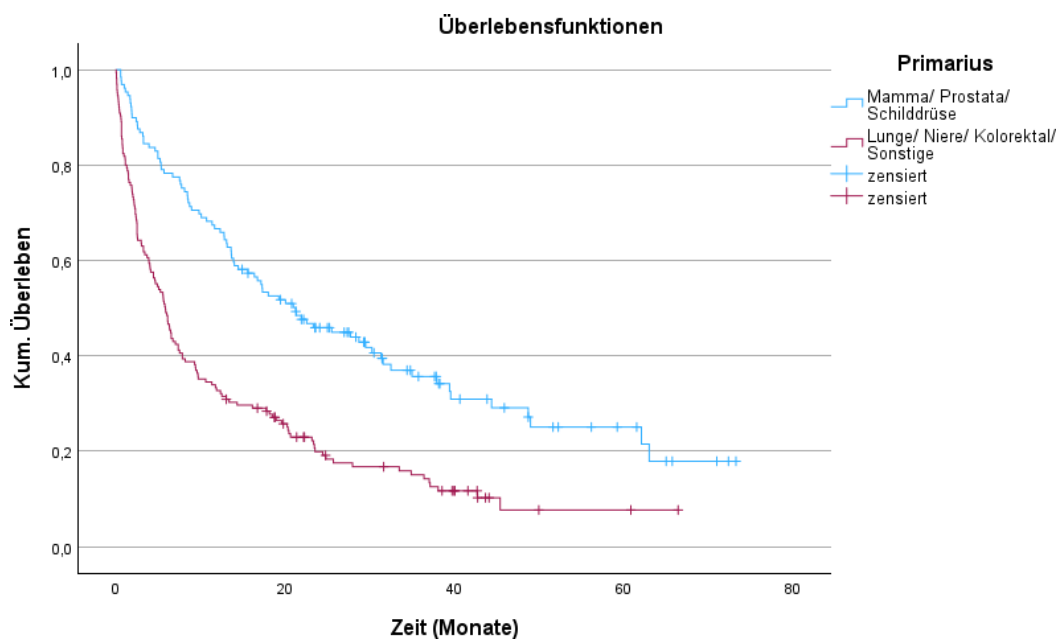
**Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve der kumulierten Überlebenszeit abhängig vom Karnofsky-Performance Status ( $\leq 60$  vs. 70-100). Es zeigte sich eine signifikant verbesserte Überlebenszeit bei Patienten mit einem KPS von 70-100 ( $p = 0,002$ , Log-Rank-Test).**



#### 4.3.5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorprimarius

Abhängig vom Tumorprimarius zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben. Patienten mit Primarien, die prognostisch als günstig bewertet wurden (Mamma-, Prostata- und Schilddrüsenkarzinome), wiesen ein deutlich höheres medianes Gesamtüberleben auf als Patienten der prognostisch als schlecht eingestuft Gruppe (Lunge/ Niere/ Kolorektal/ Sonstige) (Abbildung 12). Der Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ( $p = <0,001$ , Log-Rank-Test) (Tabelle 10).

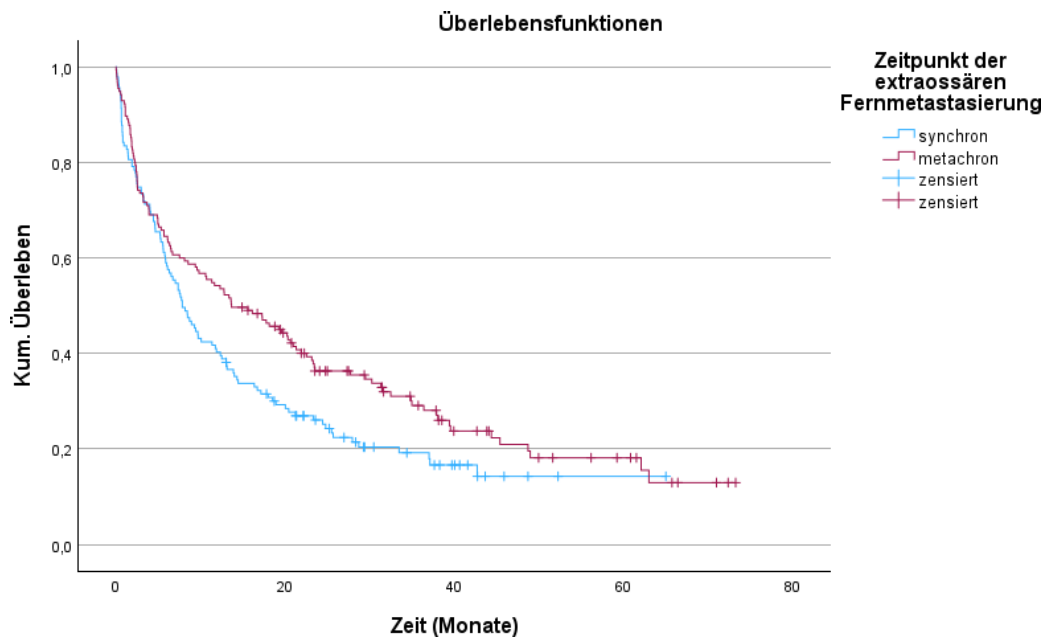
**Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens abhängig vom Tumorprimarius.** Abhängig vom Tumorprimarius zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben ( $p = <0,001$ ; Log-Rank-Test).



#### 4.3.6 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Metastasen-Status

Patienten mit einer viszeralen Metastasierung zeigten ein signifikant verschlechtertes medianes Gesamtüberleben gegenüber Patienten, bei denen keine viszeralen Metastasierung vorlag. Bei Einzelbetrachtung der Metastasierungsorte zeigte sich, dass eine Lebermetastasierung oder distante Lymphknotenmetastasierung mit einem signifikant verschlechterten Gesamtüberleben assoziiert waren. Die weiteren zusätzlichen Metastasierungsorte (Lungen-, Haut-, Nebennieren-, Weichteil- und Hirnmetastasen) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben (Statistiken nicht aufgeführt). Fand die Fernmetastasierung beim Patienten synchron statt, so zeigte sich ein verschlechtertes medianes Gesamtüberleben gegenüber einer metachronen Metastasierung (Abbildung 13, Tabelle 10).

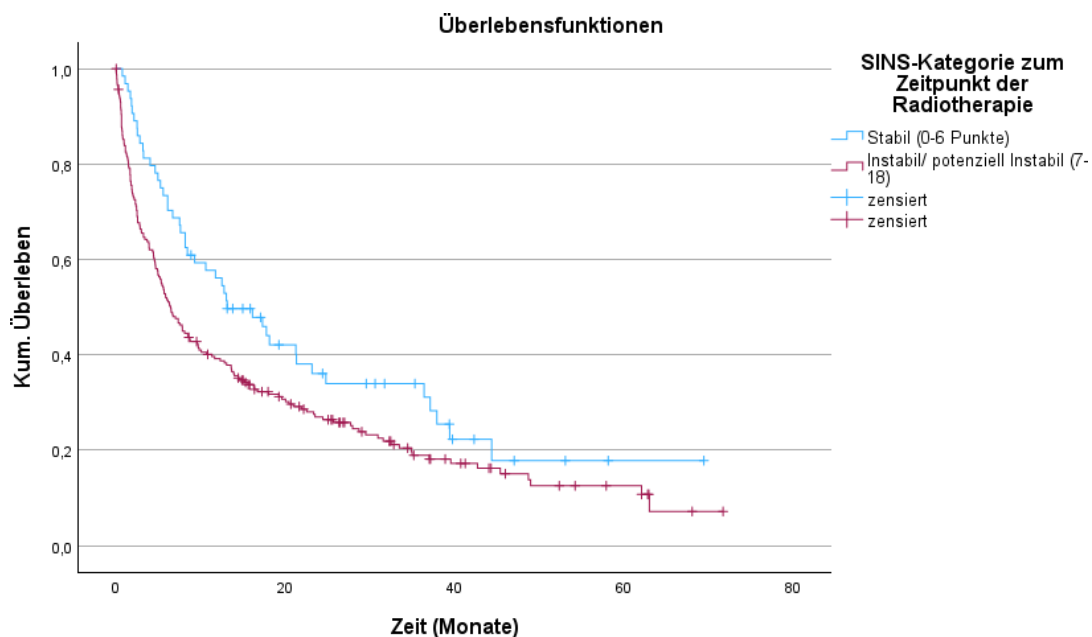
**Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens abhängig von einer synchronen bzw. metachronen Fernmetastasierung. Es zeigt sich ein verbessertes Gesamtüberleben bei Patienten mit einer metachronen Fernmetastasierung ( $p = 0,026$ ; Log-Rank-Test).**



#### 4.3.7 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom SINS

Für die Überlebenszeitanalyse nach Strahlentherapie wurde bei Vorhandensein verschiedener bestrahlter Segmente beim selben Patienten das Segment gewählt, welchem der höchste SINS zugeordnet wurde. Die Überlebenszeit bei Zuordnung zur SINS-Gruppe „stabil“, „potenziell instabil“ oder „instabil“ vor Strahlentherapie zeigte in der univariaten Analyse keinen signifikanten Unterschied im Überleben ( $p = 0,067$ , Log-Rank-Test). Bei Zusammenfassung der beiden letztgenannten Kategorien zu „instabil“ (7-18) zeigte sich jedoch ein statistisch signifikant verschlechtertes medianes Überleben verglichen mit der Kategorie „stabil“ (0-6) (Abbildung 14, Tabelle 10).

**Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens ab Ende der Strahlentherapie abhängig von der SINS-Kategorie „stabil“ (0-6 Punkte im SINS) oder „instabil“ (7-18 Punkte im SINS).** Es erfolgte hierfür eine Zusammenfassung der Gruppe „potenziell instabil“ und „instabil“ zu „instabil“. Der Unterschied erweist sich als statistisch signifikant ( $p = 0,02$ ; Log-Rank-Test).



#### 4.3.8 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Gesamtdosis der Strahlentherapie, Systemtherapie und operativen Therapie

Es zeigte sich in der univariaten Analyse, dass eine Gesamtdosis von  $\geq 30$  Gy statistisch signifikant häufiger mit einem verlängerten Überleben assoziiert war im Vergleich zu einer Gesamtdosis von  $< 30$  Gy. Patienten, die eine antineoplastische Systemtherapie erhielten, zeigten im Median ein längeres Überleben als Patienten ohne Systemtherapie. Im Log-Rank-Test ergab sich für die letztgenannten Faktoren eine statistische Signifikanz. Es zeigten sich kein statistisch signifikant verbessertes Gesamtüberleben bei Patienten, die eine operative Therapie vor Strahlentherapie erhielten (Tabelle 10).

#### 4.3.9 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Symptomatik vor Strahlentherapie

Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben bei Patienten, die metastasenbedingte Schmerzen oder eine neurologische Symptomatik vor Strahlentherapie zeigten gegenüber Patienten, bei denen dies nicht der Fall war (Tabelle 10).

#### 4.3.10 Tabellarische Zusammenfassung der univariaten Überlebenszeitanalyse

**Tabelle 10: Einfluss verschiedener Patienten-Kofaktoren auf das Gesamtüberleben ab Ende der Strahlentherapie – Univariate Analyse.** Angabe der Überlebenszeiten der Gruppen in Monaten. P-Werte von  $< 0,05$ , die sich aus der statistischen Analyse mittels Log-Rank-Test ergaben, wurden als statistisch signifikant betrachtet und mit fetter Schreibweise hervorgehoben.

Faktor	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95%-KI)	p-Wert (Log-Rank)
<b>Alter</b>		
<70 Jahre	11,73 (6,3-17,16)	
$\geq 70$ Jahre	9,69 (6,23-13,15)	0,24
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	13,11 (6,8-19,42)	
Männlich	7,82 (4,29-11,34)	<b>0,021</b>
<b>KPS</b>		
70-100	18,17 (12,53-23,81)	
$\leq 60$	6,7 (4,57-8,84)	<b>0,002</b>
<b>Systemtherapie</b>		

Nein	4,93 (0,01-11,6)	
Ja	12,78 (8,93-16,63)	<b>0,01</b>
<b>Operative Therapie vor Strahlentherapie</b>		
Nein	11,63 (8,17-15,09)	
Ja	9,13 (5,65-12,61)	0,45
<b>Schmerzen vor Strahlentherapie</b>		
Nein	17,28 (9,26-25,31)	
Ja	8,44 (5,55-11,34)	0,334
<b>Neurologische Symptomatik vor Strahlentherapie</b>		
Nein	11,63 (8,33-14,93)	
Ja	6,31 (1,1-11,51)	0,21
<b>Gesamtdosis</b>		
≥ 30	13,01 (9,08-16,94)	
< 30	2,96 (0,001-5,92)	<b>&lt;0,001</b>
<b>SINS-Stabilität vor Strahlentherapie</b>		
Stabil (0-6)	13,11 (6,98-19,23)	
Potenziell instabil (7-12)	6,44 (4,7-8,18)	
Instabil (13-18)	6,27 (0,01-16,26)	0,067
<b>SINS-Stabilität vor Strahlentherapie</b>		
Stabil (0-6)	13,11 (6,98-19,23)	
Instabil (7-18)	6,44 (4,83-8,05)	<b>0,02</b>
<b>Primarius</b>		
Lunge	5,75 (3,95-7,55)	
Mamma	28,68 (16,26-41,1)	
Prostata	14,42 (6,52-22,32)	
Niere	18,5 (14,96-22,03)	
Schilddrüse	7,59 (0,001-31,59)	
Kolorektale Tumoren	7,33 (1,54-13,11)	
Sonstige	4,57 (2,65-6,48)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Primarius</b>		
Mamma/ Prostata/ Schilddrüse	21,22 (14,18-28,27)	

Lunge/ Sonstige	Niere/ Kolorektal/	5,82 (4,48-7,15)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fernmetastasen</b>			
Metachron		13,63 (7,22-20,04)	
Synchron		7,82 (5,74-9,89)	<b>0,026</b>
<b>Viszerale Metastasen</b>			
Ja		8,15 (4,1-12,2)	
Nein		13,04 (6,65-19,43)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Lebermetastasen</b>			
Ja		9,26 (4,22-14,31)	
Nein		11,3 (7,58-15,03)	<b>0,005</b>
<b>Dist.</b>			
<b>Lymphknotenmetastasen</b>			
Ja		5,98 (3,64-8,31)	
Nein		12,29 (9,35-15,23)	<b>0,014</b>

#### 4.3.11 Multivariate Analyse der Kofaktoren und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben

In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass das Vorliegen eines schlechten Karnofsky-Performance-Status ( $\leq 60$  vs.  $\geq 70$ ) und eines hohen Patientenalters signifikant mit einem reduzierten Gesamtüberleben assoziiert waren. Ebenfalls zeigte sich ein reduziertes Gesamtüberleben bei Tumorprimären aus der prognostisch als ungünstig eingestuften Gruppe und bei Vorhandensein von distanten Lymphknotenmetastasen. Weiterhin stellte sich eine Zuordnung zur SINS-Kategorie „instabil/ potenziell instabil“ als statistisch signifikante unabhängige Variable für einen früheren Todeseintritt verglichen mit der SINS-Kategorie „stabil“ dar. Die in der univariaten Analyse statistisch signifikanten Parameter „Lebermetastasierung“, „Metachrone/ synchrone Fernmetastasierung“ sowie „Geschlecht“ zeigten in der multivariaten Analyse keine statistische Signifikanz, ebenfalls die Parameter „Schmerzen bzw. Neurologie vor Strahlentherapie“. Die genauen Details der statistischen Analyse sind in Tabelle 11 aufgelistet.

## 4.3.12 Tabellarische Zusammenfassung der multivariaten Analyse

**Tabelle 11: Einfluss verschiedener Patienten-Kofaktoren auf das Gesamtüberleben ab Ende der Strahlentherapie – multivariate Cox-Regressions-Analyse.** Angabe der Überlebenszeiten der Gruppen in Monaten sowie Hazard Ratios. P-Werte von  $<0,05$  wurden als statistisch signifikant betrachtet und mittels fetter Schreibweise hervorgehoben.

Faktor	Hazard-Ratio (95%-KI)	P-Wert
<b>Alter</b>		
<70 Jahre	Referenzkategorie (Im folgenden Ref.)	
≥ 70 Jahre	1,35 (1,01-1,79)	<b>0,039</b>
<b>Dosis</b>		
30 Gray und höher	Ref.	
<30 Gray	1,81 (1,25-2,64)	<b>0,002</b>
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	Ref.	
Männlich	1,14 (0,86-1,51)	0,37
<b>KPS</b>		
70-100	Ref.	
≤60	1,6 (1,22-2,11)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Schmerzen vor Strahlentherapie</b>		
Nein	Ref.	
Ja	0,91 (0,63-1,31)	0,63
<b>Neurologie vor Strahlentherapie</b>		
Nein	Ref.	
Ja	1,24 (0,87-1,76)	0,23
<b>Primarius</b>		
Mamma/ Prostata/ Schilddrüse	Ref.	
Lunge/ Niere/ Kolorektal/ Sonstige	2,06 (1,56-2,79)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Viszerale Metastasierung</b>		
Ja	1,38 (0,96-1,98)	
Nein	Ref.	0,08
<b>Fernmetastasen</b>		
Synchron	Ref.	

Ergebnisse

Metachron	0,93 (0,7-1,24)	0,63
<b>Lebermetastasen</b>		
Ja	1,04 (0,72-1,49)	
Nein	Ref.	0,84
<b>Dist.</b>		
<b>Lymphknotenmetastasen</b>		
Ja	1,39 (1-1,94)	
Nein	Ref.	<b>0,05</b>
<b>Stabilität nach SINS</b>		
Stabil	Ref.	
Instabil	1,73 (1,2-2,64)	<b>0,004</b>

## 4.4 Stabilitätsanalyse

### 4.4.1 Univariate Analyse der Prädiktoren für das Eintreten von Skeletal Related Events im Verlauf nach Strahlentherapie

In der folgenden Stabilitätsanalyse wurde untersucht, welche SINS-Unterkategorien sowie weitere Kovariaten vor Strahlentherapie prädiktiv für das Eintreten von SRE im Verlauf waren. Zudem wurde überprüft, ob die SINS-Unterteilung in Stabilitäts-Gruppen oder die Unterteilung in individuelle Cut-Off-Werte innerhalb der potenziell instabilen Gruppe prädiktiv waren. Patienten, die eine stabilisierende Operation vor Strahlentherapie erhielten, wurden vor Durchführung der Analyse exkludiert. Es verblieben somit insgesamt 253 Patienten mit 404 bestrahlten Wirbelsäulenregionen.

Es zeigte sich in der zunächst durchgeführten univariaten Analyse, dass ein „instabiler“ oder „potenziell instabiler“ SINS (7-18) keinen statistisch signifikanten Prädiktor für das Eintreten von SRE im Verlauf darstellten. Eine Tendenz zeigte sich jedoch für den Cut-Off-Wert 12-18 verglichen mit einem Wert von 0-11. Hier traten SRE im Verlauf bei einer Hazard Ratio von 2,27 (95%-KI = 1,4-4,81) tendenziell häufiger auf. Es zeigte sich eine annähernde statistische Signifikanz (P-Wert = 0,08). In der univariaten Analyse der einzelnen SINS-Parameter zeigten sich eine osteolytische Knochenmetastasierung sowie eine pathologische Wirbelsäulenausrichtung als statistisch signifikante Prädiktoren für das Eintreten von SRE im Verlauf. Das Vorliegen einer posterolateralen Beteiligung zeigte sich statistisch signifikant seltener mit einem SRE im Verlauf assoziiert. Die restlichen Unterfaktoren (Lokalisation, Wirbelkörperfraktur, Schmerz) erwiesen sich nicht als statistisch signifikant. Die Unterteilung der Gesamtdosis <30 Gy vs. ≥30 Gy sowie die Knochendichte am metastasenfremen Knochen <150 HU vs. ≥150 HU zeigten keine statistische Signifikanz. Ebenfalls zeigte sich bei weiteren Patienten-Kofaktoren keine statistische Signifikanz (Geschlecht, Primarius „prognostisch gut“ vs. „prognostisch schlecht“, Karnofsky-Performance-Status ≤ 60 vs. 70-100, Neurologie vor Strahlentherapie). Die genauen Daten mit Angabe der Hazard Ratios sowie P-Werte aus der univariaten Analyse sind aus Tabelle 12 zu entnehmen.

**Tabelle 12: Univariate Analyse von Prädiktoren für Skeletal Related Events im Verlauf unter Berücksichtigung des Todes als konkurrierendes Ereignis**

Prädiktor	P-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall
<b>Geschlecht</b>			
Männlich (Referenz)			
Weiblich	0,65	1,14	0,75-1,74
<b>Primarius</b>			
Mamma/ Prostata/ Schilddrüse (Ref.)			
Lunge/ Nierenzellkarzinom/ Kolorektale Karzinome/ Sonstige	0,54	1,19	0,79-1,82
<b>KPS</b>			
≤ 60 (Ref.)			
70-100	0,99	1,0	0,48-1,37
<b>Gesamtdosis (Gray)</b>			
< 30 (Ref.)			
≥ 30	0,37	0,73	0,38-0,84
<b>Neurologie vor Strahlentherapie</b>			
Nein (Ref.)			
Ja	0,94	1,03	0,23-1,44
<b>SINS-Kategorie</b>			
Stabil (SINS-Wert = 0-6, Ref.)			
Potenziell instabil/ instabil (SINS-Wert = 7-12 bzw. SINS-Wert = 13-18)	0,93	0,97	0,75-1,06
<b>SINS-Cut-Off</b>			
8-18 (vs. 0-7)	0,93	1,02	0,66-1,27
9-18 (vs. 0-8)	0,58	1,17	0,79-1,77
10-18 (vs. 0-9)	0,47	1,26	0,84-2,05
11-18 (vs. 0-10)	0,14	1,69	1,1-2,93
12-18 (vs. 0-11)	0,08	2,27	1,4-4,81
<b>Lokalisation</b>			
Rigide/ semirigide (SINS-Wert = 0 oder 1, Ref.)			
Beweglich, sehr beweglich (SINS-Wert = 2 oder 3)	0,13	1,61	1,22-2,53
<b>Schmerzangaben</b>			
Nein (SINS-Wert = 0, Ref.)			
Ja oder gelegentlich (SINS-Wert = 1 oder 3)	0,096	1,95	1,13-3,12

<b>Art der Knochenläsion</b> Osteoplastisch/ gemischt (SINS-Wert = 0-1, Ref.) Osteolytisch (SINS-Wert = 2)	<b>0,01</b>	2,32	1,4-3,27
<b>Ausrichtung der Wirbelsäule</b> Normal (SINS-Wert = 0, Ref.) De-novo Deformität (Kyphose/ Skoliose) (SINS-Wert = 2 oder 4)	<b>0,002</b>	8,37	0,79-30,45
<b>Einbruch des Wirbelkörpers</b> Keine Fraktur oder 50% Beteiligung (SINS-Wert = 0, 1, Ref.) Sinterung des Wirbelkörpers </> 50% des Wirbelkörpers (SINS-Wert = 2, 3)	0,77	1,09	0,9-2,02
<b>Posterolaterale Beteiligung</b> Keine (SINS-Wert = 0, Ref.) Uni- oder bilateral (SINS-Wert = 1, 3)	<b>&lt;0,03</b>	0,54	0,31-0,93
<b>Hounsfield Units (Standardabweichung &gt;50 nicht berücksichtigt)</b> ≥ 150 (Ref.) < 150	0,09	0,49	0,22-1,19

#### 4.4.2 Multivariate Analyse der Prädiktoren für das Eintreten von Skeletal Related Events im Verlauf nach Strahlentherapie

In der multivariaten Analyse stellten sich eine osteolytische Knochenmetastasierung sowie eine pathologische Wirbelsäulenausrichtung als unabhängige statistisch signifikante Prädiktoren für das Eintreten von SRE im Verlauf dar. Die posterolaterale Wirbelbeteiligung, welche in der zuvor erfolgten univariaten Analyse eine statistische Signifikanz zeigte, war in der multivariaten Analyse nicht statistisch signifikant. In der multivariaten Analyse der Gesamtpunktzahl nach SINS zeigte sich, dass weder die Unterteilung in „instabil“ (13-18) und „potenziell instabil“ (7-12) statistisch signifikante Prädiktoren gegenüber der Gruppe „stabil“ (0-6) darstellten, noch deren Zusammenfassung in die Gruppen „instabil/ potenziell instabil“ (7-18) gegenüber „stabil“.

Die genauen Auswertungen der multivariaten Analyse sind aus unten stehender Tabelle 13 zu entnehmen.

**Tabelle 13: Multivariate Analyse von Prädiktoren für Skeletal Related Events im Verlauf unter Berücksichtigung des Todes als konkurrierendes Ereignis**

Prädiktor	P-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall
<b>Geschlecht</b>			
Männlich (Ref.)			
Weiblich	0,67	1,14	0,63-2,06
<b>Primarius</b>			
Mamma/ Prostata/ Schilddrüse (Ref.)			
Lunge/ Nierenzellkarzinom/ Kolorektale Karzinome/ Sonstige	0,89	0,96	0,51-1,78
<b>KPS</b>			
≤ 60 (Ref.)			
70-100	0,92	0,97	0,55-1,73
<b>Gesamtdosis (Gray)</b>			
< 30 (Ref.)			
≥ 30	0,7	0,86	0,4-1,84
<b>SINS-Kategorie</b>			
Stabil (SINS-Wert = 0-6, Ref.)			
Potenziell instabil/instabil (SINS-Wert = 7-12 bzw, 13-18)	0,85	0,94	0,52-1,72
<b>Lokalisation</b>			
Rigide/ semirigide (SINS-Wert = 0,1) (Ref.)			
Beweglich, sehr beweglich (SINS-Wert = 2, 3)	0,17	1,53	0,83-2,83
<b>Schmerzangaben</b>			
Nein (SINS-Wert = 0, Ref.)			
Ja oder gelegentlich (SINS-Wert = 1 oder 3)	0,09	1,99	0,9-4,4
<b>Art der Knochenläsion</b>			
Osteoplastisch/ gemischt (SINS-Wert = 0-1, Ref.)			
Osteolytisch (SINS-Wert = 2)	<b>0,007</b>	2,67	1,3-5,49
<b>Ausrichtung der Wirbelsäule</b>			
Normal (SINS-Wert = 0, Ref.)			
De-novo Deformität (Kyphose/ Skoliose) (SINS-Wert = 2 oder 4)	<b>0,002</b>	11,09	2,43-50,65
<b>Einbruch des Wirbelkörpers</b>			

Keine Fraktur oder 50% Beteiligung (SINS-Wert = 0, 1, Ref.)			
Sinterung des Wirbelkörpers </> 50% des Wirbelkörpers (SINS-Wert = 2, 3)	0,66	0,87	0,48-1,59
<b>Posterolaterale Beteiligung</b>			
Keine (SINS-Wert = 0, Ref.)			
Uni- oder bilateral (SINS-Wert = 1, 3)	0,07	0,58	0,32-1,06

## 5 Diskussion

### 5.1 Überlebenszeitanalyse

In der Gesamtkohorte sind 73,5 % der Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verstorben. Das mediane Gesamtüberleben lag ab Beginn der Strahlentherapie bei 10,05 Monaten. Hiermit zeigte sich eine vergleichbar schlechte Überlebensprognose wie in anderen Studien, in denen ein ähnlich heterogenes Patientenkollektiv wie in dieser Studie betrachtet wurde. Teilweise zeigte sich in dieser Studie eine um wenige Monate verbesserte Überlebenszeit als in der Vergleichsliteratur (Mizumoto et al. 2011; Bollen et al. 2014; van der Linden et al. 2005; Sakurai et al. 2021). Diese Tendenz deutet darauf hin, dass moderne Therapiemethoden und zielgerichtete Therapien die Überlebensprognose von Patienten mit spinalen Knochenmetastasen insgesamt verbessert haben. Bei der Interpretation der Überlebensdaten im heterogenen Patientenkollektiv ist jedoch zu beachten, dass Faktoren wie Tumorprimären erhebliche Unterschiede im Gesamtüberleben aufweisen. Daher sollte die Prognose stets unter Berücksichtigung individueller Patientenfaktoren beurteilt werden. Ein hohes Patientenalter zeigte sich in der multivariaten Analyse statistisch signifikant mit einem verringerten Überleben assoziiert. Dieser Zusammenhang konnte bereits in einer weiteren Studie gezeigt werden (Mizumoto et al. 2011). Die Ergebnisse zeigten sich in der Literatur jedoch diesbezüglich kontrovers, in anderen Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem hohen Patientenalter und niedrigem Gesamtüberleben (Kataoka et al. 2012; Rades et al. 2019). Hier ist anzumerken, dass sich in Vergleichsstudien mit heterogenem Patientenkollektiv die Verteilung der Tumorprimären von dieser Studie unterschied. In der Betrachtung des Karnofsky-Performance-Scores zeigte sich in der multivariaten Analyse, dass ein „schlechter“ Karnofsky-Performance-Score von 60% oder niedriger mit einem geringeren Überleben assoziiert war verglichen mit einem Score von 70-100%. Dieser statistische Zusammenhang konnte bereits durch weitere Studien bestätigt werden (Bostel et al. 2020; Mizumoto et al. 2011; van der Linden et al. 2005). Der Karnofsky-Performance-Index betrachtet die körperliche Belastbarkeit des Patienten und erlaubt somit eine bessere Beurteilung der verbliebenen Überlebenszeit von Tumorkranken als die reine Betrachtung des Patientenalters, was in dieser Studie bestätigt werden konnte. Es zeigte sich ein signifikant vermindertes Gesamtüberleben bei Patienten, die eine Gesamtdosis der Strahlentherapie von unter 30 Gray erhielten. Dies ist mitunter darauf zurückzuführen, dass Patienten, welche eine insgesamt schlechte Überlebensprognose haben, eher kürzere Bestrahlungsserien mit Gesamtdosen von < 30 Gray zur lokalen Symptomkontrolle erhalten und weniger langfristige, remineralisierende Effekte aufgrund der insgesamt schlechten Überlebensprognose angestrebt werden. Daher ist bei

niedriger Gesamtdosis eine Vorselektierung von Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand anzunehmen. So zeigte sich bei 61,9% der Patienten (n = 26), welche eine Strahlentherapie von <30 Gy erhielten, ein KPS von  $\leq 60$ , welcher mit einer signifikant verminderten Überlebensrate assoziiert war. Hingegen zeigten nur 43,9% der Patienten (n = 115), welche eine Strahlentherapie von >30 Gray erhielten, einen KPS von  $\leq 60$ . Somit haben Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand eher kürzere Bestrahlungsserien erhalten. Die Effekte zur lokalen Schmerzkontrolle und Kontrolle der neurologischen Symptomatik unterscheiden sich nicht zwischen einer Einzel- und multifraktionierten Strahlentherapie, was bereits in weiteren Studien gezeigt werden konnte (Rades et al. 2006; Rades et al. 2005; Roos et al. 2005). Deshalb diskutierten bereits Rades und Kollegen als Ergebnis einer Studie von 2008, dass bei schlechter Überlebensprognose eine einzelfraktionierte Strahlentherapie vorzuziehen ist, was in diesem Kollektiv zumindest teilweise auch umgesetzt wurde (Rades et al. 2008). Das männliche Geschlecht zeigte sich in der univariaten Analyse signifikant mit einem verminderten Überleben assoziiert. In der multivariaten Analyse stellte sich das Geschlecht jedoch nicht als eine unabhängige signifikante Variable dar. Als Grund hierfür ist mitanzusehen, dass ein großer Anteil der Tumoren im Kollektiv den geschlechtsspezifischen Mamma- und Prostatakarzinomen zugehörig waren und somit eine klare Abhängigkeit des Geschlechts zur Tumorphistologie besteht, insbesondere auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass das Langzeitüberleben bei Patienten mit Prostata- oder Mammakarzinomen im Durchschnitt deutlich besser ist als bei anderen metastasierten Tumorerkrankungen. Eine entsprechend deutliche statistische Signifikanz zeigte sich auch in dieser Studie in der uni- sowie multivariaten Analyse. So zeigte sich, dass Tumoren, welche der prognostisch günstigen Gruppe zugeordnet wurden (Prostata-/ Mamma-/ Schilddrüsenkarzinome), statistisch signifikant mit einem deutlich verbesserten Überleben assoziiert waren als Tumorentitäten der prognostisch schlechten Gruppe (Lungen-, kolorektale, Nierenzell- und sonstige Karzinome). Zu dem Ergebnis einer von der Tumorphistologie abhängigen Überlebenszeit kamen auch zahlreiche Studien in der Vergleichsliteratur (Mizumoto et al. 2011; van der Linden et al. 2005; Bollen et al. 2016). In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass eine viszerale Metastasierung signifikant mit einem reduzierten Überleben assoziiert ist. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch in der bestehenden Literatur (Leithner et al. 2008; Mizumoto et al. 2011; Bollen et al. 2014). Dabei machte es keinen Unterschied, ob die Metastasierung synchron oder metachron auftrat. In dieser Studie konnte auch gezeigt werden, dass hierbei das Vorhandensein einer distanten lymphogenen Fernmetastasierung statistisch signifikant mit einem verminderten Überleben assoziiert war. Entsprechende Ergebnisse wurden in den bisherigen Studienergebnissen bei ähnlichen Patientenkollektiven noch nicht beobachtet. Die Stabilität nach SINS stellte

sich in der multivariaten Analyse als statistisch signifikante unabhängige Variable für das Gesamtüberleben dar. So zeigte sich, dass Patienten, die zu Beginn der Strahlentherapie einem „instabilen“ SINS (7-18 Punkte) in dem am stärksten betroffenen Wirbelkörper aufwiesen, ein kürzeres Gesamtüberleben zeigten als Patienten, welche einem „stabilen“ SINS (0-6 Punkte) zuzuordnen waren. Die prognostische Wertigkeit des SINS bezüglich des Gesamtüberlebens wurde bereits in weiteren Studien diskutiert. So zeigte sich in einer neueren Studie von 2023, welche prognostische Faktoren bei Patienten mit kastrationsresistenten Prostatakarzinomen untersuchte, ein schlechterer SINS statistisch signifikant häufiger mit einem verminderten Überleben assoziiert als ein stabiler SINS (Miyaji et al. 2023). In anderen Studien zeigten sich keine Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens (Wänman et al. 2021; Dakson et al. 2020). Als wesentlicher Unterschied zu dieser Studie ist anzumerken, dass hier das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt des Endes der Strahlentherapie betrachtet wurde. In anderen Studien wurde das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der ersten Erhebung des SINS betrachtet oder ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung der Tumorerkrankung. Zudem unterschied sich das Patientenkollektiv anderer Studien hinsichtlich der Therapiestruktur und wurde beispielsweise zu größeren Anteilen operativ stabilisiert (Miyaji et al. 2023; Wänman et al. 2021). Weiterhin wurden teilweise nur bestimmte Tumorphistologien wie Prostatakarzinome betrachtet.

Bei mindestens 74% der Patienten kam es nach Strahlentherapie zu einem Schmerzansprechen. Da bei knapp 12% der Studienpatienten im Verlauf keine Information zum Schmerzansprechen vorlag, ist der Anteil der von der Bestrahlung profitierenden Patienten möglicherweise noch höher. Die Ergebnisse zur Verbesserung der Schmerzsymptomatik zeigten sich einhergehend mit den Studienpopulationen in Vergleichsstudien (Mizumoto et al. 2011). Einen Einfluss der Schmerz- oder neurologischen Symptomatik auf das Gesamtüberleben konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. In anderen Studien konnte der Einfluss einer neurologischen Symptomatik vor Strahlentherapie auf das Überleben teilweise nachgewiesen werden (Bollen et al. 2014). Hierbei ist kritisch anzumerken, dass in der Vergleichsliteratur eine genauere Klassifikation der neurologischen Symptomatik mittels bspw. Frankel-Klassifikation erfolgte, während in dieser Studie das reine Vorhandensein einer Symptomatik ausgewertet und nicht näher klassifiziert wurde. Dies ist für die genauere Betrachtung einer neurologischen Symptomatik und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben jedoch möglicherweise von Bedeutung.

Zusammenfassend zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse dieser Studie, dass ein hohes Alter, ein schlechter Karnofsky-Performance-Status, eine prognostisch ungünstige Tumorphistologie, eine Strahlendosis von unter 30 Gray, das Vorhandensein

einer viszeralen (und lymphogenen) Metastasierung sowie die Zuordnung zu einem „instabilen“ SINS unabhängige statistisch signifikante Faktoren für ein vermindertes Gesamtüberleben darstellten. Insbesondere die prognostische Wertigkeit des SINS für das Überleben wurde in der Vergleichsliteratur jedoch bisher nur begrenzt untersucht. Eine Metaanalyse von 2018, welche 22 Studien zur Thematik einschloss, bestätigte in einigen Aspekten die Ergebnisse dieser Studie. So erwies sich in den meisten dort untersuchten Studien der Performance-Status (93 %-ige Übereinstimmung), die Tumorhistologie (86 %-ige Übereinstimmung) und eine viszerale Metastasierung (73 %-ige Übereinstimmung) als signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert (Bollen et al. 2018). Das Geschlecht zeigte keine Assoziation bezüglich des Überlebensunterschieds (80 %-ige Übereinstimmung). Auch zeigte sich ein hohes Alter in den meisten Studien nicht mit dem Gesamtüberleben assoziiert (80 %-ige Übereinstimmung), auch wenn sich die Ergebnisse diesbezüglich kontrovers zeigten.

## 5.2 Stabilitätsanalyse

In 70 % der Fälle zeigte sich in diesem Kollektiv ein vor Strahlentherapie potenziell instabiler SINS (7-12). Lediglich 4 % der Wirbelsäulenläsionen waren vor Beginn der Strahlentherapie einem instabilen SINS (13-18) zuzuordnen. Durch eine Verbesserung der Kategorien „Schmerz“ durch radiotherapeutisch bedingte lokale Schmerzkontrolle sowie „Art der Knochenläsion“ im Sinne einer Strahlentherapie-bedingten Rekalzifikation osteolytischer Metastasen konnte eine Verbesserung der Punktwerte im SINS erreicht werden. Hierdurch konnte bei 31,8% der bestrahlten Wirbelsäulenregionen von bis zur letzten Verlaufsuntersuchung überlebenden Patienten eine Verbesserung der Stabilitätskategorie von „potenziell instabil“ zu „stabil“ erreicht werden. 58,3% der bestrahlten Wirbelsäulenregionen erlangten eine Rekalzifikation nach Strahlentherapie. Insgesamt lag der Median des SINS des am stärksten betroffenen Wirbels der bestrahlten Wirbelsäulenregionen bei 8 (Spannweite: 2-16). Nach palliativer Strahlentherapie verbesserte sich der SINS nach 6 und 12 Monaten auf einen Score von im Median 6 (Spannweite: 1-13). Die alleinige Strahlentherapie konnte somit im Gesamtkollektiv im Median eine Verbesserung der Wirbelsäulenstabilität nach dem SINS erzielen. In Vergleichsstudien zeigten sich ähnliche Stabilisierungsdaten, insbesondere konnte hier auch nach 6 Monaten im Vergleich zu 3 Monaten eine im Verlauf noch weiter gebesserte Wirbelsäulenstabilität festgestellt werden (Bostel et al. 2019; Bostel et al. 2020; Foerster et al. 2014; Bostel et al. 2019). Es ist jedoch anzumerken, dass diese Studie Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumoren einschloss. Bei isolierter Betrachtung von spinal metastasierten Primärtumorentitäten zeigen sich in der Literatur erhebliche Unterschiede im Hinblick auf die radiogen

induzierten ossären Stabilisierungsraten. So zeigte sich in einer Studie von Rief und Kollegen aus dem Jahr 2013, in welcher nur Lungenkarzinome betrachtet wurden, eine Stabilisierungsrate von lediglich 17 % bzw. 24 % 3 bzw. 6 Monate nach palliativer Strahlentherapie (Rief et al. 2013). Eine besonders schlechte Stabilisierungsrate zeigte sich auch in einer Studie mit Patienten mit Nierenzellkarzinomen. Hier konnte bei einem kleineren Patientenkollektiv bei keinem Patienten eine Stabilisierung nach 3 bzw. 6 Monaten festgestellt werden (Schlampp et al. 2015). Tendenziell schlechte Stabilisierungsraten zeigten sich auch bei kolorektalen Karzinomen und Malignen Melanomen (Bostel et al. 2017; Bostel et al. 2016). Besonders gute Stabilisierungsraten zeigten sich dagegen bei Mammakarzinomen. Es zeigten sich in verschiedenen Studien in bis zu 85 % der Fälle als stabil klassifizierte Wirbelsäulenmetastasen in den Verlaufsuntersuchungen (Foerster et al. 2014; Schlampp et al. 2014). Die unterschiedlichen Raten der Rekalzifizierung nach Strahlentherapie könnten durch die variierende Strahlenempfindlichkeit der verschiedenen Tumortypen erklärt werden. Der genaue Prozess, wie Knochenläsionen nach der Bestrahlung rekalzifizieren, ist jedoch noch nicht vollständig verstanden. Es ist wahrscheinlich, dass weitere Faktoren eine Rolle spielen, darunter die synergistischen Effekte von systemischen Therapien, das Mikromilieu des Tumors und weitere spezifische Patientencharakteristiken (Arrington et al. 2008; Krempien et al. 2003). Durch kontinuierliche Weiterentwicklungen der antineoplastischen Systemtherapie sind möglicherweise noch bessere Stabilisierungsraten in der Zukunft zu erwarten. Erwartbar zeigte sich in diesem Patientenkollektiv eine Stabilisierungsrate, die das heterogene Patientenkollektiv mit Berücksichtigung der verschiedenen Tumorprimarien widerspiegelt. Es ist anzumerken, dass in dieser Studie der SINS für die Stabilisierungsraten betrachtet wurde, während die Bewertung der Wirbelsäulenstabilität in den erwähnten Vergleichsstudien in den meisten Fällen mittels Taneichi-Score erfolgte. Beide Scores sind zur Beurteilung der Wirbelsäulenstabilität geeignet. Der Taneichi-Score ist jedoch spezifischer für die Bewertung des Frakturrisikos, während der SINS umfassender ist und eine detailliertere Beurteilung der Wirbelsäuleninstabilität ermöglicht (Bostel et al. 2021). Eine Verschlechterung der Stabilitätskategorie zeigte sich bei sehr wenigen Patienten und war zumeist auf das Eintreten von SRE im Verlauf zurückzuführen. Insgesamt zeigte sich, dass eine Rekalzifizierung bzw. Stabilisierung bereits nach 3 Monaten eintrat und zu späteren Zeitpunkten noch stärker ausgeprägt war. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass insbesondere Patientenkohorten, die ein höheres Gesamtüberleben aufweisen, von den stabilisierenden Effekten einer Strahlentherapie profitieren können, da bei schlechterer Überlebensprognose die genannten Effekte noch nicht bzw. weniger häufiger eingetreten sind. Bei der Entscheidung zur Einzel- oder multifraktionierten Strahlentherapie sollte auf verschiedene Faktoren Rücksicht genommen werden.

Insbesondere sollte der Karnofsky-Performance Score, das Vorhandensein einer viszeralen Metastasierung und die Tumorhistologie dabei Berücksichtigung finden, da diese Aspekte einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensprognose haben, wie es aus der Überlebenszeitanalyse dieses Studienkollektivs hervorging und es in weiteren Studien bestätigt werden konnte (s.o.). Aus diesem Studienkollektiv ließ sich keine Vorhersage ableiten, inwieweit die Rekalzifikation von metastatisch befallenen Wirbeln oder eine Verbesserung der SINS-Kategorie das Auftreten von SRE im weiteren Verlauf beeinflusst. In lediglich sieben Fällen trat das SRE erst nach der ersten Verlaufsuntersuchung auf und somit möglicherweise nach einer bereits erfolgten Rekalzifikation. Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven sowie prospektiv angelegte Studien sind notwendig, um den langfristigen stabilisierenden Effekt einer Knochen-Remineralisation durch Strahlentherapie beurteilen zu können und inwieweit SRE hierdurch verhindert werden können.

### **5.3 Skeletal Related Events und Einfluss der Stabilität nach SINS auf das Eintreten von SRE im Verlauf**

Beim SINS handelt es sich um ein weit verbreitetes Scoring-System, um die Stabilität metastasenbefallener Wirbel zu beurteilen. Auszeichnend für den Score ist die hohe Ergebniszuverlässigkeit zwischen verschiedenen Beobachtern und beim selben Beobachter zu verschiedenen Zeitpunkten, auch bei unterschiedlichen klinischen Fachdisziplinen (Radiologen, Strahlentherapeuten, Chirurgen). Eine sehr gute, bis nahezu perfekte Inter- und Intraobserver-Reliabilität konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (Fourney et al. 2011; Fisher et al. 2014; Shi et al. 2018). Es ist jedoch weiterhin nicht eindeutig, inwieweit sich der Score dazu eignet, SRE wie pathologische Wirbelfrakturen beim Patienten vorauszusagen. Es ist insbesondere für die Patienten mit „potenziell instabilen“ Wirbelsäulenläsionen kein einheitliches therapeutisches Vorgehen in den entsprechenden Leitlinien bzw. in der internationalen Literatur festgehalten (Pennington et al. 2019). Zudem stellt der SINS die Summe der Punktzahlen verschiedener Unterkategorien dar. Wie mehrere Studien bereits zeigten, sind manche Unterkategorien des SINS jedoch deutlich häufiger mit SRE wie Frakturen im Verlauf assoziiert und sind somit relevanter in der Beurteilung der Wirbelsäuleninstabilität. Dieser Fakt wird bei der reinen Betrachtung der Gesamtzahl des SINS zur spinalen Stabilitätsbeurteilung unzureichend beachtet, weswegen die Betrachtung der einzelnen Unterkategorien eine größere Beachtung finden sollte (Versteeg et al. 2016).

In 39 der bestrahlten spinalen Wirbelsäulenabschnitte (9,7 %) trat eine pathologische Wirbelfraktur oder progrediente Sinterungsfraktur im Verlauf nach Strahlentherapie auf.

Insgesamt zeigten sich bei Hinzunahme weiterer SRE-definierender Ereignisse („Lokaler Progress“, „Re-Strahlentherapie“ und „Notwendigkeit für eine stabilisierende Operation nach Strahlentherapie“) in 50 der bestrahlten spinalen Wirbelsäulenabschnitte (12,4 %) ein SRE im Verlauf. Es zeigten sich somit vergleichbare Ergebnisse wie in anderen Studien (Bollen et al. 2017; Bostel et al. 2020; Sahgal et al. 2013). Die mediane Zeit bis zum Eintreten einer pathologischen Fraktur betrug in dieser Studie 3,28 Monate. Dies ist in Übereinstimmung mit vielen anderen Studien mit vergleichbaren Patientenkollektiven, in denen die Zeit bis zum Auftreten eines SRE bei 2-3 Monaten lag (Cunha et al. 2012; Boehling et al. 2012; Bostel et al. 2020; Sahgal et al. 2013). Es gab jedoch auch abweichende Studienergebnisse. Bei Rose und Kollegen zeigte sich die mediane Zeit bis zum Eintreten einer Fraktur beispielsweise bei 25 Monaten, womit die Dauer wesentlich höher lag als in diesem untersuchten Kollektiv (Rose et al. 2009). Im Beobachtungszeitraum der zuletzt erwähnten Studie sind bis zum Endpunkt jedoch nur 28 von 71 Patienten im Kollektiv verstorben (39,44%), in diesem Datensatz hingegen sind zum Studienendpunkt 228 Patienten (73,5 %) verstorben. Mit einem größeren Anteil überlebter Patienten zeigte sich demnach auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Frakturen (39 %), auch nach längerer Überlebenszeit. Zudem untersuchte die Studie von Rose und Kollegen Patienten, die eine hochdosierte, einzelfraktionierte Strahlentherapie erhielten. In der vorliegenden Studie hingegen wurde eine fraktionierte Strahlentherapie angewendet, wodurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

In dieser Studie erwiesen sich die SINS-Stabilitätskategorien „instabil“ oder „potenziell instabil“ in der multivariaten Analyse als keine statistisch signifikanten Prädiktoren für das Eintreten von SRE im Verlauf. Auch in weiteren Studien zeigte sich eine instabilere SINS-Kategorie als nicht prädiktiv (Bollen et al. 2017; Sahgal et al. 2013; Cunha et al. 2012; Chang et al. 2018). Die Ergebnisse in der Literatur zeigten sich jedoch diesbezüglich kontrovers, verschiedene Studien zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang eines höheren SINS mit dem Eintreten von Frakturen im Verlauf (Finnigan et al. 2015; Lam et al. 2015; Lee et al. 2016; Shi et al. 2018). Die Referenzliteratur unterscheidet sich jedoch stellenweise von dieser Studie hinsichtlich der Dosisfraktionierung und Technik der Strahlentherapie, was die Vergleichbarkeit teilweise einschränkte. In den zuletzt genannten Studien wurde nur bei Shi und Kollegen ein Kollektiv untersucht, in dem die Patienten eine fraktionierte, konventionelle Strahlentherapie erhielten und zeigt somit die höchste Vergleichbarkeit mit diesem Datensatz. Übereinstimmend mit diesem Datensatz erwies sich ein „potenziell instabiler“ SINS, dem ein Großteil des Patientenkollektivs angehört, als nicht vorhersagend für den Eintritt von SRE im Verlauf. Lediglich der kleine Anteil von „instabilen“ Wirbelsäulenmetastasen erwies sich bei Shi und Kollegen als ein signifikanter Prädiktor.

Hierbei ist jedoch anzumerken, dass dessen Anteil im Gesamtkollektiv höher war (6,4%) als in diesem Kollektiv (1,5%).

Da es innerhalb der potenziell-instabilen SINS-Gruppe keine eindeutige Therapieempfehlung gibt und es häufig unklar ist, ob eine chirurgische Stabilisierung erfolgen soll, erfolgte auch eine Unterteilung der potenziell-instabilen Kategorie in verschiedene Cut-Off-Werte, welche nur zwischen der Gruppe „instabil“ und „stabil“ unterschieden (0-7 vs. 8-18, 0-8 vs. 9-18 usw.). Die Unterteilung der „potenziell instabilen“ Kategorie in verschiedene Cut-Off-Werte ergab in der univariaten Analyse keinen statistisch signifikanten Prädiktor für das Eintreten von SRE im Verlauf. Dies zeigte sich auch im Patientenkollektiv von Shi und Kollegen, in welchem eine konventionelle fraktionierte Strahlentherapie erfolgte (Shi et al. 2018). Teilweise stellten sich in weiteren Studien unterschiedliche Cut-Off-Werte als signifikante Prädiktoren für das Eintreten von SRE dar. In diesen Studien gab es jedoch teilweise Unterschiede hinsichtlich der gewählten Technik der Strahlentherapie. Bei Lam und Kollegen stellte sich ein SINS von 11 und höher als signifikanter Prädiktor für den Eintritt von SRE dar. Auch in dieser Studie zeigte sich eine dahingehende Tendenz in der univariaten Analyse mit annähernder statistischer Signifikanz ( $p=0,08$ ) (Lam et al. 2015; Pennington et al. 2019). Dies könnte darauf hindeuten, dass innerhalb der potenziell instabilen Gruppe höhere SINS-Punktwerte mit SRE im Verlauf assoziiert sind und operative Stabilisierungen möglicherweise in bestimmten Fällen großzügiger erwogen werden sollten. Es sind weitere Studien und größere Patientenkollektive erforderlich, um eine entsprechende Signifikanz zu untersuchen.

#### **5.4 Einfluss der SINS-Unterkategorien auf Skeletal Related Events im Verlauf**

In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass insgesamt 2 der 6 SINS-Unterkategorien (Art der Knochenläsion und Wirbelsäulenausrichtung) statistisch signifikante Prädiktoren für das Eintreten von SRE im Verlauf darstellten. Im Folgenden sind die Unterkategorien einzeln aufgeführt.

Art der Knochenläsion: Das Vorhandensein von osteolytischen Knochenmetastasen stellte einen signifikanten Prädiktor für das Eintreten von SRE im Verlauf dar gegenüber osteoplastischen oder gemischt osteoplastisch/ osteolytischen Läsionen. Dies zeigte sich auch in weiteren Studien (Shi et al. 2018; Nakata et al. 2023). In diesen Studien zeigte sich das Patientenkollektiv weitgehend vergleichbar und es erfolgte eine konventionelle Strahlentherapie. In vielen weiteren Studien stellte sich eine osteolytische Knochenmetastasierung ebenfalls als statistisch signifikanter Prädiktor dar, jedoch

erfolgten hier andere gewählte Techniken der Strahlentherapie (Sahgal et al. 2013; Thibault et al. 2017; Cunha et al. 2012; Lee et al. 2021; Shi et al. 2018). In einer Studie von 2017 von Bollen und Kollegen erwies sich eine osteolytische Metastasierung als kein statistisch signifikanter Prädiktor (Bollen et al. 2017). Als Unterschied ist in dieser Studie ein wesentlich höherer Anteil an Strahlentherapien anzumerken, die einzelfraktioniert oder in zwei Fraktionen (57 %) erfolgten, wodurch weniger Rekalzifizierungs- und damit Stabilisierungsraten im Verlauf zu erwarten sind (Vergleich zu diesem Datensatz: 1,93% der Patienten erhielten nur 1-2 Fraktionen).

Wirbelsäulenausrichtung: Die Unterkategorie der Wirbelsäulenausrichtung bzw. das Vorhandensein einer De-novo-Skoliose/ Kyphose oder Subluxation stellte sich als ein prädiktiver Faktor für das Eintreten von SRE im Verlauf dar. Zu diesem Ergebnis gelangten auch weitere Studien (Shi et al. 2018; Cunha et al. 2012; Sahgal et al. 2013; Chang et al. 2018). Die Vergleichsliteratur zeigte sich kontrovers, jedoch bei ähnlichen Strahlentherapieregimes weitgehend übereinstimmend. Bei weiteren Studien stellte sich eine Fehlausrichtung der Wirbelsäule nicht als signifikanter Prädiktor dar (Thibault et al. 2015; Germano et al. 2016; Bollen et al. 2017; Lee et al. 2018). Hier erfolgte jedoch vorwiegend eine andere gewählte Technik der Strahlentherapie wie die stereotaktische Strahlentherapie. Es ist einschränkend zu erwähnen, dass im Patientenkollektiv dieser Studie nur sehr wenige Patienten eine Fehlausrichtung der Wirbelsäule (n = 9) zeigten. Dies spiegelte sich auch in einem entsprechend hohen 95 %-Konfidenzintervall der Prädiktoren-Analyse wider. Für eine genauere Untersuchung des statistischen Zusammenhangs demnach sind größere Patientenkollektive notwendig.

Posterolaterale Beteiligung: In der multivariaten Analyse stellte eine ein- oder beidseitige posterolaterale Metastasenbeteiligung des Wirbels keinen statistisch signifikanten Prädiktor für das Eintreten von SRE dar. Dieses Ergebnis zeigte sich auch übereinstimmend mit weiteren Studien (Shi et al. 2018; Bollen et al. 2017).

Lokalisation: Die Lokalisation stellte sich in diesem Patientenkollektiv sowie in vielen weiteren Studien als ebenfalls kein signifikanter Prädiktor für das Auftreten von SRE dar (Shi et al. 2018; Bollen et al. 2017; Cunha et al. 2012; Chang et al. 2018). In der Vergleichsliteratur zeigte sich bei Sahgal und Kollegen ein entsprechender Zusammenhang in der univariaten Analyse, nicht jedoch in der multivariaten Analyse (Sahgal et al. 2013). Es wurden hier ausschließlich Patienten mit einer paraspinalen/ epiduralen Extension der Metastasen betrachtet und nicht Patienten mit vorwiegend ossärer posterolateraler Beteiligung des Wirbels, wie in diesem Datensatz.

Schmerzen: Der SINS-Unterfaktor „Schmerz“ stellte in dieser Studie keinen statistisch signifikanten Prädiktor für das Eintreten von SRE im Verlauf dar. Zu diesem Ergebnis

kamen auch die untersuchten Vergleichsstudien (Bollen et al. 2017; Germano et al. 2016; Cunha et al. 2012; Sahgal et al. 2013).

Wirbelkörpereinbruch: Der Unterfaktor „Wirbelkörpereinbruch“ stellte in dieser Studie keinen Prädiktor für das Eintreten von SRE im Verlauf dar. Auch dies zeigte sich einhergehend mit weiteren Studien mit vergleichbaren Patientenkollektiven (Bollen et al. 2017; Shi et al. 2018). In weiteren Studien stellte sich dieser Faktor jedoch auch häufig als prognostisch signifikant dar (Cunha et al. 2012; Sahgal et al. 2013; Germano et al. 2016). In allen letztgenannten erwähnten Studien kam jedoch mit der stereotaktischen Strahlentherapie eine andere Technik der Strahlentherapie zur Anwendung. Dies deutet darauf hin, dass sich der Faktor beim Einsatz einer einzelfraktionierten, hochdosierten Strahlentherapie als statistisch signifikant erweist, weniger jedoch beim Einsatz einer konventionellen Strahlentherapie. Durch lokal-toxische Effekte einer hochdosierten stereotaktischen Strahlentherapie könnten progrediente Sinterungsfrakturen zudem auch begünstigt werden.

## **5.5 Einfluss der Einzel- und Gesamtdosis auf das Auftreten von SRE im Verlauf**

Die Gesamtdosis der konventionellen Strahlentherapie lag im Median bei 30 Gray. Der überwiegende Teil der bestrahlten Wirbelsäulenregionen wurden mit insgesamt 30 Gray bei 10 Fraktionen bestrahlt (n = 348; 74 %). Bei nur 6 Wirbelsäulenregionen (1,3 %) erfolgte eine einzelfraktionierte Strahlentherapie mit einer Dosis von 8 Gray, in 50 Fällen war die Dosis < 30 Gy (10,6%). Eine Strahlendosis von < 30 Gray stellte keinen statistisch signifikanten Prädiktor für das Eintreten von SRE im Verlauf dar. Dies zeigte sich im Konsens mit weiteren Studien, in denen eine konventionelle Strahlentherapie angewendet wurde (Shi et al. 2018; Bollen et al. 2017; Rhee et al. 2014). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine einzelfraktionierte Strahlentherapie mit einem erhöhten SRE-Risiko verbunden ist. Bei Lam und Kollegen zeigte sich, dass eine einzelfraktionierte Strahlentherapie bei größerem entsprechenden Anteil der bestrahlten Wirbelsäulenregionen mit Einzelfraktion (n = 66; 22,07%) einen signifikanten Prädiktor für das Eintreten von SRE im Verlauf verglichen mit einer multifraktionierten Strahlentherapie darstellte (Lam et al. 2015). Ähnliche Ergebnisse zeigten auch weitere Studien (Steenland et al. 1999; Sze et al. 2002; Hartsell et al. 2005; Gutiérrez Bayard et al. 2014). Insgesamt lässt sich anhand der Studienlage in der Vergleichsliteratur schlussfolgern, dass eine konventionelle, multifraktionierte Strahlentherapie, wie sie am deutlich häufigsten in diesem Studienkollektiv erfolgte, prognostisch günstiger bezüglich des Eintretens von SRE im Verlauf ist als ein Strahlentherapie mit nur einer einzigen Fraktion oder geringeren Zahl an Fraktionen. In

dieser Studie zeigte sich im Konsens mit der Vergleichsliteratur, dass die Höhe der Gesamtdosis der konventionellen, multifraktionierten Strahlentherapie keinen signifikanten Einfluss auf das Eintreten von SRE im Verlauf hat.

## 5.6 Limitationen

Eine wichtige Limitation der Studie stellt die Tatsache dar, dass es sich um eine retrospektive Studie handelte. Zudem erfolgte die Datenerhebung nur von Patienten, die durch die Strahlentherapie des Universitätsklinikums Mainz behandelt wurden. Eine prospektive, multizentrische Studie, die eine größere Patientenzahl berücksichtigt, wäre hilfreich, um die klinische Relevanz der Ergebnisse verifizieren zu können. Bezüglich der Stabilitätsanalyse ist zu erwähnen, dass nur sehr wenige Patienten, welche eine Strahlentherapie ohne stabilisierende Operation erhielten, der instabilen SINS-Gruppe angehörten (1,5 %). Dies ist möglicherweise der Tatsache geschuldet, dass instabile Patienten häufiger symptomatisch sind und häufiger initial operiert werden. Eine weitere Limitation der Studie stellt dar, dass die SRE im Verlauf teilweise nur unabhängig von deren Symptomatik betrachtet werden konnten und aufgrund der retrospektiven Natur der Studie eingeschränkt feststellbar war, welche Symptomatik explizit durch SRE verursacht wurden. So sollte in künftigen, bestenfalls prospektiven Studien die Auswirkungen der SRE im Verlauf genauer untersucht und dokumentiert werden. Dadurch ließe sich auch insbesondere überprüfen, inwiefern das Eintreten von symptomatischen SRE im Verlauf verhindert werden kann, da beispielsweise asymptomatische Wirbelsäulenfrakturen in einer allgemein hochpalliativen Situation bei mobilitätseingeschränkten Patienten eine geringere Relevanz haben.

## 6 Zusammenfassung

Patienten mit disseminierten Knochenmetastasen, die eine palliative Strahlentherapie erhalten, haben weiterhin eine häufig stark limitierte Lebenserwartung, auch wenn sich die Prognose durch weiterentwickelte Therapiemethoden in den letzten Jahren deutlich verbessert hat. Es zeigte sich in dieser Arbeit in Übereinstimmung mit Vergleichsstudien, dass insbesondere ein schlechter Karnofsky-Performance-Status, das Vorhandensein einer viszeralen Metastasierung sowie eine ungünstige Tumorhistologie (Lungen-/ Nierenzell-/ kolorektale und sonstige Tumoren) statistisch signifikant mit einem verminderten Überleben nach Beginn einer Strahlentherapie assoziiert waren. Es konnte dargestellt werden, dass ein höherer, potenziell instabiler oder instabiler SINS mit einem verminderten Überleben ab Ende der Strahlentherapie assoziiert ist. Patienten mit einem stabilen SINS zeigten im Vergleich dazu ein besseres Überleben. Somit könnte die Stabilitätszuordnung nach SINS als indirekter, unabhängiger Parameter für die Bestimmung der Krankheitslast und Sterblichkeitsrate von Patienten angesehen werden. Es konnte dargestellt werden, dass remineralisierende Effekte einer Strahlentherapie bereits nach 3 Monaten und noch häufiger in den weiteren Folgeuntersuchungen nach 6 und 12 Monaten zu beobachten waren. Zudem zeigte sich, dass durch die remineralisierenden Effekte sowie durch eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik eine Verbesserung der Stabilität nach SINS durch Strahlentherapie erwirkt werden konnte. Von remineralisierenden Effekten profitierten somit insbesondere Patienten, die ein Überleben von mindestens drei bis sechs Monaten zeigten.

Es ist in der klinischen Entscheidungsfindung essenziell, jene Patienten zu identifizieren, bei denen eine relevante Gefahr für den Eintritt eines SRE im Verlauf besteht. Diese Patienten hätten möglicherweise eine bessere Lebensqualität aufrechterhalten können, wenn zusätzlich zur Strahlentherapie eine stabilisierende Operation durchgeführt worden wäre. Die alleinige Zuordnung zur Stabilität nach SINS erlaubt in der „potenziell instabilen“ Gruppe bisher keine eindeutige Therapieentscheidung. In der Stabilitätsanalyse zeigte sich, dass die beiden Unterkategorien des SINS „osteolytische Knochenmetastasierung“ und „Fehlausrichtung der Wirbelsäule“ statistisch signifikante unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von SRE im Verlauf darstellten. Daraus lässt sich ableiten, dass diese Faktoren in Zukunft eine stärkere Berücksichtigung in der klinischen Entscheidungsfindung finden und neben der Betrachtung der Gesamtstabilität die Unterfaktoren des SINS stärker gewichtet werden sollten. Zudem könnte an größeren Kollektiven weiter untersucht werden, ob eine Zuteilung in Cut-Off-Werte innerhalb der potenziell instabilen SINS-Kategorie stärkere Berücksichtigung finden sollte. In dieser Studie zeigte sich dahingehend eine annähernde statistische Signifikanz.

Die Vergleichsliteratur deutet darauf hin, dass eine einzelfraktionierte Strahlentherapie (1x8 Gy) zwar eine lokale Symptomkontrolle erzielt, jedoch das Risiko von SRE im Verlauf erhöht ist. Im Patientenkollektiv dieser Studie, in welchem fast ausschließlich eine multifraktionierte, konventionelle Strahlentherapie erfolgte, zeigte sich, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Eintretens von SRE im Verlauf gab. Daher könnte in palliativen Situationen mit eingeschränkter Restüberlebenszeit eher eine Strahlentherapie mit 5x4 Gy anstelle von 10x3 Gy erwogen werden. Das kürzere Regime ist nicht mit einem erhöhten SRE-Risiko verbunden, führt aber zu einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer, was insbesondere für Patienten mit limitierter Lebenserwartung relevant sein kann.

## 7 Literaturverzeichnis

Aebi, Max (2003): Spinal metastasis in the elderly. In: *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 12 Suppl 2, S202-13.

DOI: 10.1007/s00586-003-0609-9.

Arrington, Sarah A.; Damron, Timothy A.; Mann, Kenneth A.; Allen, Matthew J. (2008): Concurrent administration of zoledronic acid and irradiation leads to improved bone density, biomechanical strength, and microarchitecture in a mouse model of tumor-induced osteolysis. In: *Journal of surgical oncology* 97 (3), S. 284–290. DOI:

10.1002/jso.20949.

Boehling, Nicholas S.; Grosshans, David R.; Allen, Pamela K.; McAleer, Mary F.; Burton, Allen W.; Azeem, Syed et al. (2012): Vertebral compression fracture risk after stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. In: *Journal of neurosurgery. Spine* 16 (4), S. 379–386. DOI: 10.3171/2011.11.SPINE116.

Bollen, L.; Jacobs, W. C. H.; van der Linden, Y. M.; van der Hel, O.; Taal, W.; Dijkstra, P. D. S. (2018): A systematic review of prognostic factors predicting survival in patients with spinal bone metastases. In: *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 27 (4), S. 799–805. DOI:

10.1007/s00586-017-5320-3.

Bollen, Laurens; Groenen, Karlijn; Pondaag, Willem; van Rijswijk, Carla S. P.; Fiocco, Marta; van der Linden, Yvette M.; Dijkstra, Sander P. D. (2017): Clinical Evaluation of the Spinal Instability Neoplastic Score in Patients Treated With Radiotherapy for Symptomatic Spinal Bone Metastases. In: *Spine* 42 (16), E956-E962. DOI:

10.1097/brs.0000000000002058.

Bollen, Laurens; van der Linden, Yvette M.; Pondaag, Willem; Fiocco, Marta; Pattynama, Bas P. M.; Marijnen, Corrie A. M. et al. (2014): Prognostic factors associated with survival in patients with symptomatic spinal bone metastases: a retrospective cohort study of 1,043 patients. In: *Neuro-oncology* 16 (7), S. 991–998. DOI: 10.1093/neuonc/not318.

Bollen, Laurens; Wibmer, Christine; van der Linden, Yvette M.; Pondaag, Willem; Fiocco, Marta; Peul, Wilco C. et al. (2016): Predictive Value of Six Prognostic Scoring Systems for Spinal Bone Metastases: An Analysis Based on 1379 Patients. In: *Spine* 41 (3), E155-62. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001192.

Bostel, Tilman; Akbaba, Sati; Wollschläger, Daniel; Klodt, Tristan; Oebel, Laura; Mayer, Arnulf et al. (2021): Comparative Analyses of Two Established Scores to Assess the

Stability of Spinal Bone Metastases Before and After Palliative Radiotherapy. In: *Frontiers in oncology* 11, S. 753768. DOI: 10.3389/fonc.2021.753768.

Bostel, Tilman; Förster, Robert; Schlampp, Ingmar; Sprave, Tania; Bruckner, Thomas; Nicolay, Nils Henrik et al. (2017): Spinal bone metastases in colorectal cancer: a retrospective analysis of stability, prognostic factors and survival after palliative radiotherapy. In: *Radiation oncology (London, England)* 12 (1), S. 115. DOI: 10.1186/s13014-017-0852-6.

Bostel, Tilman; Förster, Robert; Schlampp, Ingmar; Sprave, Tanja; Akbaba, Sati; Wollschläger, Daniel et al. (2019): Stabilitäts- und Überlebensanalyse geriatrischer Patienten mit osteolytischen spinalen Knochenmetastasen nach palliativer Radiotherapie : Ergebnisse einer großen multizentrischen Kohorte. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 195 (12), S. 1074–1085. DOI: 10.1007/s00066-019-01482-1.

Bostel, Tilman; Förster, Robert; Schlampp, Ingmar; Wolf, Robert; Serras, Andre Franke; Mayer, Arnulf et al. (2016): Stability, prognostic factors and survival of spinal bone metastases in malignant melanoma patients after palliative radiotherapy. In: *Tumori* 102 (2), S. 156–161. DOI: 10.5301/tj.5000382.

Bostel, Tilman; Rühle, Alexander; Rackwitz, Tilmann; Mayer, Arnulf; Klodt, Tristan; Oebel, Laura et al. (2020): The Role of Palliative Radiotherapy in the Treatment of Spinal Bone Metastases from Head and Neck Tumors-A Multicenter Analysis of a Rare Event. In: *Cancers* 12 (7). DOI: 10.3390/cancers12071950.

Cetin, Karynsa; Christiansen, Christian Fynbo; Jacobsen, Jacob Bonde; Nørgaard, Mette; Sørensen, Henrik Toft (2014): Bone metastasis, skeletal-related events, and mortality in lung cancer patients: a Danish population-based cohort study. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 86 (2), S. 247–254. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.08.022.

Chang, Sam Yeol; Ha, Jae Hong; Seo, Sang Gyo; Chang, Bong-Soon; Lee, Choon-Ki; Kim, Hyoungmin (2018): Prognosis of Single Spinal Metastatic Tumors: Predictive Value of the Spinal Instability Neoplastic Score System for Spinal Adverse Events. In: *Asian spine journal* 12 (5), S. 919–926. DOI: 10.31616/asj.2018.12.5.919.

Charhon, S. A.; Chapuy, M. C.; Delvin, E. E.; Valentin-Opran, A.; Edouard, C. M.; Meunier, P. J. (1983): Histomorphometric analysis of sclerotic bone metastases from prostatic carcinoma special reference to osteomalacia. In: *Cancer* 51 (5), S. 918–924. DOI: 10.1002/1097-0142(19830301)51:5<918::aid-cnrcr2820510526>3.0.co;2-j.

Coleman, R. E. (2001): Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. In: *Cancer treatment reviews* 27 (3), S. 165–176. DOI: 10.1053/ctrv.2000.0210.

Coleman, Robert E. (2006): Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. In: *Clin Cancer Res* 12 (20 Pt 2), 6243s-6249s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0931.

COLEMAN, R. (2001): The role of zoledronic acid in cancer: Clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases. In: *Seminars in Oncology* 28, S. 11–16. DOI: 10.1016/S0093-7754(01)90260-X.

COLEMAN, R.; Body, J. J.; Aapro, M.; Hadji, P.; Herrstedt, J. (2014): Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 25 Suppl 3, iii124-37. DOI: 10.1093/annonc/mdu103.

Cunha, Marcelo V. R.; Al-Omair, Ameen; Atenafu, Eshetu G.; Masucci, Giuseppina Laura; Letourneau, Daniel; Korol, Renee et al. (2012): Vertebral compression fracture (VCF) after spine stereotactic body radiation therapy (SBRT): analysis of predictive factors. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 84 (3), e343-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.04.034.

D. A. Karnofsky; J. H. Burchenal (1949): The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: *Columbia University Press*,.196.

Dakson, Ayoub; Leck, Erika; Brandman, David M.; Christie, Sean D. (2020): The clinical utility of the Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) system in spinal epidural metastases: a retrospective study. In: *Spinal cord* 58 (8), S. 892–899. DOI: 10.1038/s41393-020-0432-8.

Delank, Karl-Stefan; Wendtner, Clemens; Eich, Hans Theodor; Eysel, Peer (2011): The treatment of spinal metastases. In: *Deutsches Arzteblatt international* 108 (5), 71-9; quiz 80. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0071.

Fine, Jason P.; Gray, Robert J. (1999): A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. In: *Journal of the American Statistical Association* 94 (446), S. 496. DOI: 10.2307/2670170.

Finnigan, Renee; Burmeister, Bryan; Barry, Tamara; Jones, Kimberley; Boyd, Josh; Pullar, Andrew et al. (2015): Technique and early clinical outcomes for spinal and paraspinal tumours treated with stereotactic body radiotherapy. In: *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 22 (8), S. 1258–1263. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.01.030.

Fisher (2010): Instability and impending instability of the thoracolumbar spine in patients with spinal metastases: a systematic review. In: *Int J Oncol* 38 (1), S. 5–12. DOI: 10.3892/ijo\_00000818.

Fisher, Charles G.; DiPaola, Christian P.; Ryken, Timothy C.; Bilsky, Mark H.; Shaffrey, Christopher I.; Berven, Sigurd H. et al. (2010): A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. In: *Spine* 35 (22), E1221-9. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181e16ae2.

Fisher, Charles G.; Versteeg, Anne L.; Schouten, Rowan; Boriani, Stefano; Varga, Peter P.; Rhines, Laurence D. et al. (2014): Reliability of the spinal instability neoplastic scale among radiologists: an assessment of instability secondary to spinal metastases. In: *AJR. American journal of roentgenology* 203 (4), S. 869–874. DOI: 10.2214/AJR.13.12269.

Fizazi, Karim; Carducci, Michael; Smith, Matthew; Damião, Ronaldo; Brown, Janet; Karsh, Lawrence et al. (2011): Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. In: *Lancet (London, England)* 377 (9768), S. 813–822. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6.

Foerster, Robert; Habermehl, Daniel; Bruckner, Thomas; Bostel, Tilman; Schlamp, Ingmar; Welzel, Thomas et al. (2014): Spinal bone metastases in gynecologic malignancies: a retrospective analysis of stability, prognostic factors and survival. In: *Radiation oncology (London, England)* 9, S. 194. DOI: 10.1186/1748-717X-9-194.

Fonti, Rosa; Conson, Manuel; Del Vecchio, Silvana (2019): PET/CT in radiation oncology. In: *Seminars in Oncology* 46 (3), S. 202–209. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2019.07.001.

Fourney, Daryl R.; Frangou, Evan M.; Ryken, Timothy C.; DiPaola, Christian P.; Shaffrey, Christopher I.; Berven, Sigurd H. et al. (2011): Spinal instability neoplastic score: an analysis of reliability and validity from the spine oncology study group. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (22), S. 3072–3077. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.3897.

G. Stein et al. (2019): Wirbelsäule. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (Expertise Orthopädie und Unfallchirurgie).

Galasko C. The anatomy and pathways of skeletal metastases. In: Weiss L, Gilbert A, editors. Galasko C.: The anatomy and pathways of skeletal metastases. Bone metastases. Unter Mitarbeit von Gilbert A. Weiss L.

Germano, Isabelle M.; Carai, Andrea; Pawha, Puneet; Blackburg, Seth; Lo, Yeh-Chi; Green, Sheryl (2016): Clinical outcome of vertebral compression fracture after single fraction spine radiosurgery for spinal metastases. In: *Clinical & experimental metastasis* 33 (2), S. 143–149. DOI: 10.1007/s10585-015-9764-8.

Gibbs, Wende N.; Nael, Kambiz; Doshi, Amish H.; Tanenbaum, Lawrence N. (2019): Spine Oncology: Imaging and Intervention (57). Online verfügbar unter <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0033838918301349?token=CCF0D15C65BE1389729639D24453A9EA2085CCF928551E81835E4E0463D502AA1DC960BA59A06D38B0B948DC4A840805&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220809134948>.

Greenlee, R. T.; Murray, T.; Bolden, S.; Wingo, P. A. (2000): Cancer statistics, 2000. In: *CA: a cancer journal for clinicians* 50 (1), S. 7–33. DOI: 10.3322/canjclin.50.1.7.

Gutiérrez Bayard, Lucia; Del Salas Buzón, María Carmen; Angulo Paín, Esther; Ingunza Barón, Lourdes de (2014): Radiation therapy for the management of painful bone metastases: Results from a randomized trial. In: *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 19 (6), S. 405–411. DOI: 10.1016/j.rpor.2014.04.009.

Hartsell, William F.; Scott, Charles B.; Bruner, Deborah Watkins; Scarantino, Charles W.; Ivker, Robert A.; Roach, Mack et al. (2005): Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. In: *Journal of the National Cancer Institute* 97 (11), S. 798–804. DOI: 10.1093/jnci/dji139.

Heindel, Walter; Gübitz, Raphael; Vieth, Volker; Weckesser, Matthias; Schober, Otmar; Schäfers, Michael (2014a): The diagnostic imaging of bone metastases. In: *Deutsches Arzteblatt international* 111 (44), S. 741–747. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0741.

Heindel, Walter; Gübitz, Raphael; Vieth, Volker; Weckesser, Matthias; Schober, Otmar; Schäfers, Michael (2014b): The diagnostic imaging of bone metastases. In: *Deutsches Arzteblatt international* 111 (44), S. 741–747. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0741.

Höh, N. H. von der; Gulow, J.; Tschöke, S. K.; Völker, A.; Heyde, C. E. (2013): Prognostische Scores bei Wirbelsäulenmetastasen. In: *Der Orthopäde* 42 (9), S. 725–733. DOI: 10.1007/s00132-013-2067-3.

Horger, Marius; Claussen, Claus D.; Bross-Bach, Ulrike; Vonthein, Reinhard; Trabold, Tobias; Heuschmid, Martin; Pfannenberger, Christina (2005): Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. In: *European journal of radiology* 54 (2), S. 289–297. DOI: 10.1016/j.ejrad.2004.04.015.

Jacobs, W. B.; Perrin, R. G. (2001): Evaluation and treatment of spinal metastases: an overview. In: *Neurosurgical focus* 11 (6), e10. DOI: 10.3171/foc.2001.11.6.11.

Kataoka, Masaki; Kunisada, Toshiyuki; Tanaka, Masato; Takeda, Ken; Itani, Satoru; Sugimoto, Yoshihisa et al. (2012): Statistical analysis of prognostic factors for survival in patients with spinal metastasis. In: *Acta medica Okayama* 66 (3), S. 213–219. DOI: 10.18926/AMO/48560.

Koob, Sebastian; Kehrer, Michael; Strauss, Andreas; Janzen, Viktor; Wirtz, Dieter Christian; Schmolders, Jan (2017): Knochenmetastasen – Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie (Teil 1). In: *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 155 (6), S. 716–726. DOI: 10.1055/s-0043-116799.

Krempien, Robert; Huber, Peter E.; Harms, Wolfgang; Treiber, Martina; Wannemacher, Michael; Krempien, Burkhardt (2003): Combination of early bisphosphonate administration and irradiation leads to improved remineralization and restabilization of osteolytic bone metastases in an animal tumor model. In: *Cancer* 98 (6), S. 1318–1324. DOI: 10.1002/cncr.11646.

Kurisunkal, Vineet; Gulia, Ashish; Gupta, Srinath (2020): Principles of Management of Spine Metastasis. In: *Indian journal of orthopaedics* 54 (2), S. 181–193. DOI: 10.1007/s43465-019-00008-2.

Kurth, Andreas (2020): Knochenmetastasen: Aktuelle Therapieoptionen. In: *Deutsches Ärzteblatt Online*. DOI: 10.3238/PersOnko.2020.03.13.01.

Lam, Tai-Chung; Uno, Hajime; Krishnan, Monica; Lutz, Steven; Groff, Michael; Cheney, Matthew; Balboni, Tracy (2015): Adverse Outcomes After Palliative Radiation Therapy for Uncomplicated Spine Metastases: Role of Spinal Instability and Single-Fraction Radiation Therapy (93). Online verfügbar unter <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0360301615006197?token=06A41F5FE75695A3314D5311676A74D9718CC1729814FC4946C28F80248CB582F7A5A183CF3D72548932BD7A7BDD53B7&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220511134745>.

Lee, Chang-Hyun; Hong, Jae Taek; Lee, Sun-Ho; Yi, Seong; Sohn, Moon-Jun; Kim, Sung Hwan; Chung, Chun Kee (2021): Is the Spinal Instability Neoplastic Score Accurate and Reliable in Predicting Vertebral Compression Fractures for Spinal Metastasis? A Systematic Review and Qualitative Analysis. In: *Journal of Korean Neurosurgical Society* 64 (1), S. 4–12. DOI: 10.3340/jkns.2020.0105.

Lee, Jeongshim; Rhee, Woo Joong; Chang, Jee Suk; Chang, Sei Kyung; Koom, Woong Sub (2018): Evaluation of predictive factors of vertebral compression fracture after conventional palliative radiotherapy for spinal metastasis from colorectal cancer. In: *Journal of neurosurgery. Spine* 28 (3), S. 333–340. DOI: 10.3171/2017.6.SPINE17282.

Lee, Sun-Ho; Tatsui, Claudio E.; Ghia, Amol J.; Amini, Behrang; Li, Jing; Zavarella, Salvatore M. et al. (2016): Can the spinal instability neoplastic score prior to spinal radiosurgery predict compression fractures following stereotactic spinal radiosurgery for metastatic spinal tumor?: a post hoc analysis of prospective phase II single-institution trials. In: *Journal of neuro-oncology* 126 (3), S. 509–517. DOI: 10.1007/s11060-015-1990-z.

Leithner, Andreas; Radl, Roman; Gruber, Gerald; Hochegger, Markus; Leithner, Katharina; Welkerling, Heike et al. (2008): Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. In: *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 17 (11), S. 1488–1495. DOI: 10.1007/s00586-008-0763-1.

Miyaji, Yoshiyuki; Nakanishi, Kazuo; Yamamoto, Akira; Yoden, Eisaku; Tokiya, Ryuji; Okawaki, Makoto et al. (2023): Spinal Instability as a Prognostic Factor in Patients With Spinal Metastasis of Castration-resistant Prostate Cancer. In: *Cancer diagnosis & prognosis* 3 (4), S. 449–456. DOI: 10.21873/cdp.10238.

Mizumoto, Masashi; Harada, Hideyuki; Asakura, Hirofumi; Hashimoto, Takayuki; Furutani, Kazuhisa; Hashii, Haruko et al. (2011): Radiotherapy for patients with metastases to the spinal column: a review of 603 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 79 (1), S. 208–213. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.056.

N. Boos, M. Aebi (2016): *Spinal Disorders*. Unter Mitarbeit von Max Aebi, Norbert Boos und Paweł Jarmużek. Heidelberg.

Nakata, Eiji; Nakahara, Ryuichi; Katayama, Haruyoshi; Itano, Takuto; Sugihara, Shinsuke; Ozaki, Toshifumi (2023): Vertebral body collapse after radiotherapy for spinal metastases. In: *Oncology Letters* 25 (3). DOI: 10.3892/ol.2023.13695.

O'Sullivan, Gerard J.; Carty, Fiona L.; Cronin, Carmel G. (2015): Imaging of bone metastasis: An update. In: *World journal of radiology* 7 (8), S. 202–211. DOI: 10.4329/wjr.v7.i8.202.

Patchell, Roy A.; Tibbs, Phillip A.; Regine, William F.; Payne, Richard; Saris, Stephen; Kryscio, Richard J. et al. (2005): Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. In: *The Lancet* 366 (9486), S. 643–648. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66954-1.

Patnaik, Surendra; Turner, Joseph; Inaparthi, Praveen; Kieffer, Will Km (2020): Metastatic spinal cord compression. In: *British journal of hospital medicine (London, England : 2005)* 81 (4), S. 1–10. DOI: 10.12968/hmed.2019.0399.

Pennington, Zach; Ahmed, A. Karim; Westbroek, Erick M.; Cottrill, Ethan; Lubelski, Dan; Goodwin, Matthew L.; Sciubba, Daniel M. (2019): SINS Score and Stability: Evaluating the Need for Stabilization Within the Uncertain Category. In: *World neurosurgery* 128, e1034-e1047. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.067.

Peters, Klaus M.; König, Dietmar P. (2006): Fortbildung Osteologie 1. Darmstadt: Steinkopff.

Rades, Dirk; Fehlaue, Fabian; Schulte, Rainer; Veninga, Theo; Stalpers, Lukas J. A.; Basic, Hiba et al. (2006): rcord compression. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (21), S. 3388–3393. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.0542.

Rades, Dirk; Haus, Rapha; Schild, Steven E.; Janssen, Stefan (2019): Prognostic factors and a new scoring system for survival of patients irradiated for bone metastases. In: *BMC Cancer* 19. DOI: 10.1186/s12885-019-6385-7.

Rades, Dirk; Rudat, Volker; Veninga, Theo; Stalpers, Lukas J. A.; Basic, Hiba; Karstens, Johann H. et al. (2008): A score predicting posttreatment ambulatory status in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 72 (3), S. 905–908. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.018.

Rades, Dirk; Stalpers, Lukas J. A.; Veninga, Theo; Schulte, Rainer; Hoskin, Peter J.; Obralic, Nermina et al. (2005): Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (15), S. 3366–3375. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.754.

Rhee, Woo Joong; Kim, Kyung Hwan; Chang, Jee Suk; Kim, Hyun Ju; Choi, Seohee; Koom, Woong Sub (2014): Vertebral compression fractures after spine irradiation using conventional fractionation in patients with metastatic colorectal cancer. In: *Radiation oncology journal* 32 (4), S. 221–230. DOI: 10.3857/roj.2014.32.4.221.

Rief, Harald; Bischof, Marc; Bruckner, Thomas; Welzel, Thomas; Askoxylakis, Vasileios; Rieken, Stefan et al. (2013): The stability of osseous metastases of the spine in lung cancer--a retrospective analysis of 338 cases. In: *Radiation oncology (London, England)* 8 (1), S. 200. DOI: 10.1186/1748-717X-8-200.

Roodman, G. David (2004): Mechanisms of bone metastasis. In: *Discovery medicine* 4 (22), S. 144–148.

Roos, Daniel E.; Turner, Sandra L.; O'Brien, Peter C.; Smith, Jennifer G.; Spry, Nigel A.; Burmeister, Bryan H. et al. (2005): Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5

fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 75 (1), S. 54–63. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.09.017.

Rose, Peter S.; Laufer, Ilya; Boland, Patrick J.; Hanover, Andrew; Bilsky, Mark H.; Yamada, Josh; Lis, Eric (2009): Risk of fracture after single fraction image-guided intensity-modulated radiation therapy to spinal metastases. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (30), S. 5075–5079. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.3508#F2.

Sahgal, Arjun; Atenafu, Eshetu G.; Chao, Sam; Al-Omair, Ameen; Boehling, Nicholas; Balagamwala, Ehsan H. et al. (2013): Vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiotherapy: a multi-institutional analysis with a focus on radiation dose and the spinal instability neoplastic score. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (27), S. 3426–3431. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.1411.

Sakurai, Takayuki; Takamatsu, Shigeyuki; Shimoyachi, Nana; Shibata, Satoshi; Makino, Mikoto; Ohashi, Shizuko et al. (2021): Prediction of post-radiotherapy survival for bone metastases: a comparison of the 3-variable number of risk factors model with the new Katagiri scoring system. In: *Journal of Radiation Research* 63 (2), S. 303–311. DOI: 10.1093/jrr/rrab121.

Schick, U.; Marquardt, G.; Lorenz, R. (2001): Intradural and extradural spinal metastases. In: *Neurosurgical review* 24 (1), 1-5; discussion 6-7. DOI: 10.1007/pl00011959.

Schlampp, Ingmar; Lang, Helge; Förster, Robert; Wolf, Robert; Bostel, Tilman; Bruckner, Thomas et al. (2015): Stability of spinal bone metastases and survival analysis in renal cancer after radiotherapy. In: *Tumori* 101 (6), S. 614–620. DOI: 10.5301/tj.5000370.

Schlampp, Ingmar; Rieken, Stefan; Habermehl, Daniel; Bruckner, Thomas; Förster, Robert; Debus, Jürgen; Rief, Harald (2014): Stability of spinal bone metastases in breast cancer after radiotherapy: a retrospective analysis of 157 cases. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 190 (9), S. 792–797. DOI: 10.1007/s00066-014-0651-z.

Shamhoot, Ebrahim; Balaha, Ahmed; Elkholy, Ahmed (2022): Evaluation and outcome of percutaneous vertebroplasty for multilevel osteoporotic and malignant vertebral fractures (more than two). In: *Interdisciplinary Neurosurgery* 28, S. 101473. DOI: 10.1016/j.inat.2021.101473.

Shi, Diana D.; Hertan, Lauren M.; Lam, Tai Chung; Skamene, Sonia; Chi, John H.; Groff, Michael et al. (2018): Assessing the utility of the spinal instability neoplastic score (SINS) to predict fracture after conventional radiation therapy (RT) for spinal metastases. In: *Practical radiation oncology* 8 (5), e285-e294. DOI: 10.1016/j.ppro.2018.02.001.

Smith, Matthew R. (2005): Zoledronic acid to prevent skeletal complications in cancer: corroborating the evidence. In: *Cancer treatment reviews* 31 Suppl 3, S. 19–25. DOI: 10.1016/j.ctrv.2005.09.004.

Steenland, E.; Leer, J. W.; van Houwelingen, H.; Post, W. J.; van den Hout, W. B.; Kievit, J. et al. (1999): The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 52 (2), S. 101–109. DOI: 10.1016/s0167-8140(99)00110-3.

Sze, Wai Man; Shelley, Mike; Held, Ines; Mason, Malcolm (2002): Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002 (1). DOI: 10.1002/14651858.CD004721.

Talbot, J. N.; Paycha, F.; Balogova, S. (2011): Diagnosis of bone metastasis: recent comparative studies of imaging modalities. In: *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of...* 55 (4), S. 374–410. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21738113/>.

Thibault, Isabelle; Atenafu, Eshetu G.; Chang, Eric; Chao, Sam; Ameen, Al-Omair; Zhou, Stephanie et al. (2015): Risk of vertebral compression fracture specific to osteolytic renal cell carcinoma spinal metastases after stereotactic body radiotherapy: A multi-institutional study. In: *Journal of Radiosurgery and SBRT* 3 (4), S. 297–305.

Thibault, Isabelle; Whyne, Cari M.; Zhou, Stephanie; Campbell, Mikki; Atenafu, Eshetu G.; Myrehaug, Sten et al. (2017): Volume of Lytic Vertebral Body Metastatic Disease Quantified Using Computed Tomography-Based Image Segmentation Predicts Fracture Risk After Spine Stereotactic Body Radiation Therapy. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 97 (1), S. 75–81. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.09.029.

van der Linden, Yvette M.; Dijkstra, Sander P. D. S.; Vonk, Ernest J. A.; Marijnen, Corrie A. M.; Leer, Jan Willem H. (2005): Prediction of survival in patients with

metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. In: *Cancer* 103 (2), S. 320–328. DOI: 10.1002/cncr.20756.

van Goethem, J. W. M.; van den Hauwe, L.; Ozsarlak, O.; Schepper, A. M. A. de; Parizel, P. M. (2004): Spinal tumors. In: *European journal of radiology* 50 (2), S. 159–176. DOI: 10.1016/j.ejrad.2003.10.021.

Versteeg, Anne L.; Verlaan, Jorrit-Jan; Sahgal, Arjun; Mendel, Ehud; Quraishi, Nasir A.; Fourney, Daryl R.; Fisher, Charles G. (2016): The Spinal Instability Neoplastic Score: Impact on Oncologic Decision-Making. In: *Spine* 41 Suppl 20, S231-S237. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001822.

Wänman, Johan; Jernberg, Johannes; Gustafsson, Patrik; Abul-Kasim, Kasim; Grabowski, Pawel; Bobinski, Lukas; Crnalic, Sead (2021): Predictive Value of the Spinal Instability Neoplastic Score for Survival and Ambulatory Function After Surgery for Metastatic Spinal Cord Compression in 110 Patients with Prostate Cancer. In: *Spine* 46 (8), S. 550–558. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003835.

## **8 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen besonderen Dank aussprechen, die mich bei der Entstehung dieser Dissertation in vielfältiger Weise unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt für die Betreuung und fachkundige Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ich danke für die Überprüfung und Beratung von statistischen Angelegenheiten.

Ich danke zudem meiner Partnerin und meinen Freunden sowie meinen Eltern bei der emotionalen und moralischen Unterstützung in der Erstellung dieser Dissertationsschrift.

## 9 Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Maximilian Geis

Geboren am: 15.02.1997 in Offenbach am Main

Adresse:

Telefonnummer:

E-Mail:

### Schulische Ausbildung

2003-2006: Erich-Kästner-Grundschule Dreieich

2006-2010: Ricarda-Huch-Gymnasium Dreieich

2010-2014: Weibelfeldschule Dreieich

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife, Abitur (Gesamtnote 1,0)

### Studium der Humanmedizin

2014-2020: Johann-Wolfgang-von-Goethe-Universität Frankfurt am Main

2020-2021: Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Praktisches Jahr

2021: Ärztliche Prüfung

### Berufliche Erfahrung

2021-2022: Mitarbeiter im Impfzentrum des Hochtaunus-Kreises Bad Homburg

2021-2023: Impfpraxis Dreieich, Eröffnung und Leitung

2023-heute: Agaplesion Markus Krankenhaus, 1. Medizinische Klinik, Fachbereich Innere Medizin, Schwerpunkt Gastroenterologie, Onkologie, Pneumologie

### Sonstiges

2014-heute: Stipendiat und Alumni „Studienstiftung des Deutschen Volkes“

Gewinne in zahlreichen bundesweiten Klavierwettbewerben, u.a. 2016 1.-Preisträger im Bundeswettbewerb „Jugend musiziert“