

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

**Überlebenszeitanalyse nach Radiotherapie von Wirbelsäulenmetastasen bei
einem älteren Patientenkollektiv - Erstellung eines neuen Prognosescores**

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

vorgelegt von

Julian Werner Geis

Aus Offenbach am Main

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 17.01.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	X
1. Einleitung.....	1
2. Literaturdiskussion	2
2.1. Epidemiologie und Indizes von Knochenmetastasen.....	2
2.2. Metastasierungsweise.....	2
2.3. Lokalisation.....	3
2.4. Einteilung der Metastasen	4
2.4.1 Osteolytische Metastasen	4
2.4.2 Osteoblastische Metastasen.....	4
2.4.3 Gemischt osteolytisch osteoblastische Metastasen	5
2.5. Klinisches Erscheinungsbild	5
2.5.1 Schmerzen.....	5
2.5.2 Pathologische Frakturen.....	6
2.5.3 Neurologische Symptome	6
2.5.4 Hypercalciämie	7
2.6. Therapie der Knochenmetastasen.....	7
2.6.1 Systemtherapie.....	7
2.6.2 Chirurgie.....	8
2.6.3 Radiotherapie	9
3. Patienten und Methoden	11

3.1.	Selektion der Patienten.....	11
3.2.	Vorgehensweise der Datenerhebung	12
3.2.1	Todesdaten.....	12
3.2.2	Tumorerkrankungen.....	12
3.2.3	Metastasierungsstatus.....	12
3.2.4	Karnofsky-Performance-Status (KPS).....	13
3.2.5	Radiotherapie	13
3.2.6	Systemtherapie	13
3.2.7	Komorbiditäten	14
3.3.	Statistische Methoden	16
4.	Ergebnisse	17
4.1.	Patientenkollektiv.....	17
4.2.	Verteilung der Tumorentitäten	17
4.3.	Metastasierungsstatus der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Bestrahlung	18
4.4.	Durchgeführte Radiotherapien	19
4.5.	Verteilung der Komorbiditäten.....	21
4.6.	Karnofsky-Performance Status.....	21
4.7.	Durchgeführte Operationen.....	22
4.8.	Krankheitsverlauf ab Erstdiagnose der Tumorerkrankung.....	23
4.8.1	Zeitpunkt der Knochenmetastasierung	23
4.8.2	Zeitintervall bis zum Beginn der Radiotherapie	24
4.8.3	Zeitintervall bis zur extraossären Fernmetastasierung	25
4.9.	Überlebenszeitanalyse.....	26
4.9.1	Gesamtüberleben.....	26
4.9.2	Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Typ des Primarius.....	27

4.9.3	Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	28
4.9.4	Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter	29
4.9.5	Überlebenszeit in Abhängigkeit von einer osteoprotektiven Therapie.....	29
4.9.6	Überlebenszeit in Abhängigkeit von einer antineoplastischen Systemtherapie.	31
4.9.7	Überlebenszeit in Abhängigkeit von der durchgeführten Radiotherapie.....	32
4.9.8	Überlebenszeit in Abhängigkeit einer Operation vor Radiotherapie.....	34
4.9.9	Überlebenszeit in Abhängigkeit von pathologischen Frakturen.....	34
4.9.10	Überlebenszeit in Abhängigkeit der Knochenmetastasierung.....	35
4.9.11	Überlebenszeit in Abhängigkeit von extraossären Fernmetastasen.....	36
4.9.12	Überlebenszeit in Abhängigkeit von der körperlichen Performance.....	39
4.9.13	Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Komorbidität	41
4.9.14	Überleben nach RT in Abhängigkeit des Charlson-Comorbidity Index.....	42
4.10.	Zusammenhang zwischen der körperlichen Performance und den Begleiterkrankungen	43
4.11.	Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Analyse.....	45
4.12.	Multivariate Analyse der Prognosefaktoren.....	49
4.13.	Entwicklung eines neuen Prognose Scores	51
5.	Diskussion.....	53
5.1.	Überlebenszeitanalyse und Prognosefaktoren.....	53
5.2.	Prognosescore	62
5.3.	Methodenkritik.....	66
6.	Zusammenfassung.....	67
7.	Literaturverzeichnis	68
8.	Anhang	77
9.	Lebenslauf.....	79

Abkürzungsverzeichnis

RT = Radiotherapie

KI = Karnofsky Index

KPS = Karnofsky Performance Status

CCI = Charlson Comorbidity Index

ACE-27 = The Adult Comorbidity Evaluation 27

KM = Knochenmetastase

WS = Wirbelsäule

HR = Hazard Ratio

HWS = Halswirbelsäule

BWS = Brustwirbelsäule

LWS = Lendenwirbelsäule

SWS = Sakralwirbelsäule

Ki95% = 95% Konfidenzintervall

SD= Standardabweichung

ED = Erstdiagnose

Sig. = Signifikanz

SE = Standardfehler

JÜ = Jahresüberlebensrate

MÜL= Mittleres Überleben

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Skelettszintigraphie eines Patienten mit multiplen Knochenmetastasen eines typischen Verteilungsmusters	3
Abbildung 2: links: osteoplastische Wirbelkörpermetastasen, mitte: osteolytische Wirbelkörpermetastasen, rechts: gemischt osteoblastisch-/osteolytische Wirbelsäulenmetastase	5
Abbildung 3 Dreidimensionale Planung der Radiotherapie zur Bestrahlung einer Knochenmetastase der Brustwirbelsäule mittels Computertomographie.....	10
Abbildung 4: Verteilung der Primärtumoren im Gesamtkollektiv.	17
Abbildung 6: Lokalisationen und Verteilung der extraossären Metastasen.....	19
Abbildung 7: Bestrahlte Wirbelsäulenabschnitte	20
Abbildung 8: Indikation der Radiotherapie.....	20
Abbildung 9: Balkendiagramme über die Verteilung des Charlson-Comorbidity-Index und des ACE-27 Scores innerhalb des Patientenkollektivs.	21
Abbildung 10: Balkendiagramme über die Verteilung des KPS innerhalb des Patientenkollektivs.	22
Abbildung 11: Boxplots der verschiedenen Primärtumoren im Vergleich der Zeitspanne bis zum Erstauftreten von Knochenmetastasen nach Erstdiagnose in Monaten.	23
Abbildung 12: Die Boxplots zeigen die Zeitspannen von der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zum Beginn der Radiotherapie je Typ des Primarius (in Monaten).....	24
Abbildung 13: Boxplots zum Vergleich der Zeitspanne von Tumorerstdiagnose bis zum Auftreten von viszeralen oder anderen extraossären Fernmetastasen.....	25
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Funktion des Gesamtüberlebens.	26
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve der Überlebenszeit verschiedener Primärtumoren ab dem ersten Tag nach Ende der Radiotherapie.....	27
Abbildung 16: Überlebensfunktion nach Kaplan Meier zum Vergleich der Geschlechter (m/w).	28

Abbildung 17: Kaplan-Meier Überlebensfunktion zum Vergleich der zwei Alterskohorten in Bezug auf das Überleben nach Radiotherapie.....	29
Abbildung 18: Kaplan-Meier Überlebensfunktion zum Vergleich des Einflusses einer osteoprotektiven Therapie auf das Überleben nach Radiotherapie.....	30
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve über den Einfluss einer osteoprotektiven Therapie bei den prognostisch günstigen Tumoren.....	31
Abbildung 20: Kaplan-Meier Überlebensfunktion zum Vergleich des Einflusses einer antineoplastischen Systemtherapie vor Beginn der Radiotherapie (n=210).....	32
Abbildung 21: Kaplan-Meier Überlebensfunktion über den Einfluss der Gesamtdosis der Radiotherapie.....	33
Abbildung 22: Kaplan-Meier Überlebensfunktion über den Einfluss des Zeitintervalls ab Tumorerstdiagnose bis zum Beginn der Radiotherapie.....	33
Abbildung 23: Kaplan-Meier Überlebensfunktion: Einfluss eines chirurgischen Eingriffs vor RT (assoziiert durch Knochenmetastasen) auf das Überleben nach Radiotherapie.	34
Abbildung 24: Kaplan- Meier Überlebensfunktion: Einfluss von pathologischen Frakturen vor der Radiotherapie auf das Überleben nach der Radiotherapie (n=189, 43 zensiert).	35
Abbildung 25: Kaplan-Meier Überlebensfunktion: Einfluss des Intervalls der Tumorerstdiagnose bis zur Erstdiagnose von Knochenmetastasen auf das Überleben nach Radiotherapie.....	36
Abbildung 26: Kaplan Meier Überlebensfunktion: Einfluss von viszeralen Metastasen (zum Zeitpunkt der RT) auf das Überleben nach Radiotherapie.	37
Abbildung 27: Kaplan-Meier Überlebensfunktion: Einfluss des zeitlichen Auftretens der extraossären Metastasen (im Bezug zur Erstdiagnose der Tumorerkrankung) auf das Überleben nach Radiotherapie.	38
Abbildung 28: Kaplan-Meier Überlebensfunktion: Einfluss von Hirnmetastasen auf das Überleben nach Radiotherapie.....	38
Abbildung 29: Kaplan-Meier Überlebensfunktion: Einfluss der körperlichen Performance (KPS) auf das Überleben nach Radiotherapie. Die Grenze zwischen „guter“ bzw. „schlechter“ Performance wurde zwischen KPS 70 und 80 festgelegt.	40

Abbildung 30: Kaplan Meier Überlebensfunktion: Einfluss der körperlichen Performance (KPS) auf das Überleben nach Radiotherapie. Die Grenze zwischen „guter“ und „schlechter“ Performance wurde zwischen KPS 60 und 70 festgelegt.	40
Abbildung 31: Kaplan Meier Überlebensfunktion: Vergleich der Komorbiditätsschweregrade des ACE-27 Scores bezogen auf das Überleben nach Radiotherapie.	42
Abbildung 32: Kaplan Meier Überlebensfunktion: Vergleich der Komorbiditätsgruppen mittels Charlson-Comorbidity Index bezogen auf das Überleben nach Radiotherapie.	43
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des Zusammenhangs zwischen Komorbiditäten (ACE-27) und dem Karnofsky-Performance-Status.	44
Abbildung 34: Darstellung der Überlebensfunktionen der Prognosegruppen mittels Kaplan Meier Methode.	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der 19 Grunderkrankungen des CCI in ihrer Gewichtung.	15
Tabelle 2: Einteilung der Erkrankungen und Wertung nach dem ACE-27 Score.	16
Tabelle 3 Vergleich der Primärtumoren in Ihrem Erstaufreten von Knochenmetastasen nach Erstdiagnosestellung.	23
Tabelle 4: Vergleich der Zeitintervalle von Tumorerstdiagnose bis zu Beginn der Radiotherapie (Monate).	24
Tabelle 5: Vergleich der unterschiedlichen Primärtypen in Bezug auf das Erstaufreten von extraossären Fernmetastasen (Monate)	25
Tabelle 6: Paarweiser Vergleich der Osteoprotektiva mittels Log-Rank Test.	30
Tabelle 7: Ergebnisse der Analyse des Kollektivs mittels Karnofsky Performance Status.	39
Tabelle 8: Ergebnisse der Analyse der Komorbiditäten nach dem ACE-27 Score. Überlebenszeitanalyse der Gruppeneinteilung.	41
Tabelle 9: Kreuztabelle über den Zusammenhang zwischen Komorbiditäten (ACE-27) und des Karnofsky-Performance-Status.	44
Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Analyse.	48
Tabelle 11: Cox-Regressionsmodell zur Erfassung unabhängiger Variablen mit signifikantem Einfluss auf das Überleben nach Radiotherapie.	50
Tabelle 12: Cox-Regression mit Charlson-Comorbidity Index zum Vergleich (CCI).	50
Tabelle 13: Paarweiser Vergleich der Prognosegruppen mittels Log-Rank-Test.	
Tabelle 14: Ergebnisse der Anwendung des neuen Prognose Scores auf das Patientenkollektiv.	
Tabelle 15 Tabellarischer Vergleich verschiedener Scoring-Modelle unterschiedlicher Autoren	64

1. Einleitung

Aufgrund des demographischen Wandels und der zunehmenden Lebenserwartung steigt der Behandlungsbedarf von Menschen eines höheren Lebensalters auch im Rahmen einer palliativen Versorgung von spinalen Knochenmetastasen. In der heutigen Zeit prägen Knochenmetastasen oft jahrelang die Morbidität vieler Patienten (Bartsch 1998). Die Behandlung fordert eine starke interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen. Bei älteren und multimorbiden Patienten, die sich in einer palliativen Situation befinden, stellt sich die Frage nach einer individuellen Therapieentscheidung verstärkt (Bedard et al. 2014). Durch Knochenmetastasen bedingte Komplikationen wie Schmerzen, Immobilisierung oder neurologische Symptome sollten effizient behandelt und außerdem die Hospitalisierungsdauer in der verbleibenden Lebenszeit auf ein Minimum reduziert werden. Derzeit gibt es noch kein einheitliches Konzept um bei geriatrischen Patienten mit spinalen Knochenmetastasen die Prognose gezielt einschätzen zu können. Es sollte ein Therapiekonzept gewählt werden, welches den Patienten innerhalb der verbliebenen Überlebenszeit den größten Nutzen verspricht. In der vorliegenden Studie wurden 215 Patienten eingeschlossen, bei denen im Alter von 65 Jahren und darüber hinaus eine Radiotherapie von Knochenmetastasen der Wirbelsäule an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurde. Neben einer Überlebenszeitanalyse verschiedener potenzieller Einflussgrößen liegt in dieser Arbeit ein verstärkter Fokus auf der Fragestellung, welche Rolle die Schwere der Komorbiditäten bei diesen Patienten neben der Tumorerkrankung haben. Nach der Analyse signifikanter Einflussgrößen, werden die Prognoseparameter genutzt, um einen neuen Score zu entwickeln und dieser mit bereits vorhandenen Prognose Scores verglichen. Die Fragestellungen der vorliegenden Studie lassen sich in folgenden zentralen Punkten zusammenfassen:

1. Hat sich innerhalb der letzten Jahre die klinische Situation für ältere Menschen mit spinalen Knochenmetastasen verändert?
2. Gibt es für ältere Patienten in einer palliativen Situation mit Knochenmetastasen gesonderte Faktoren, welche im klinischen Alltag berücksichtigt werden sollten und eine subjektive Einschätzung der Prognose vor Beginn der Radiotherapie erlauben?
3. Welcher Score ist geeignet um die Komorbiditäten bei älteren Patienten mit Knochenmetastasen vor Behandlungsbeginn in Schweregrade einzuteilen.
4. Erlauben die Ergebnisse die Entwicklung eines eigenen Prognose-Scores? Welche Unterschiede gibt es zu bereits vorhandenen Prognose-Scores?

2. Literaturdiskussion

2.1. Epidemiologie und Indizes von Knochenmetastasen

Knochenmetastasen sind die häufigsten malignen Knochtumore und nach Lungen- und Lebermetastasen der dritthäufigste Metastasierungsort solider Tumoren (Ursula Falkmer et al. 2003). Im Vordergrund der soliden Primärtumore stehen das Prostatakarzinom und das Mammakarzinom mit einer ca. 70-prozentigen Häufigkeit für das Auftreten von sekundären Knochenmetastasen, gefolgt von weiteren Tumoren wie dem Lungenkarzinom (30%), Schilddrüsenkarzinom und Nierenzellkarzinom (50%). Zusammengefasst betrachtet bilden die knöchernen Absiedlungen dieser zuletzt genannten 5 Karzinome über 80% aller Knochtumore (Coleman 1997). Prinzipiell kann jedoch jeder hämatogen metastasierende Primärtumor Absiedlungen im Knochen verursachen (Pelz 2009). Das Altersmaximum liegt im siebten Lebensjahrzehnt. Bei Vergleich der Literatur schwanken die Aussagen bezüglich einer Metastasierungs Häufigkeit in den Knochen aller Malignome in ihrer Gesamtheit stark. Es finden sich Werte von 16 bis 60 Prozent für die Auftretenswahrscheinlichkeit von sekundären Knochenmetastasen (Ursula Falkmer et al. 2003; Daniel M. Sciubba und Ziya L. Gokaslan 2006; Kataoka et al. 2012). Eindeutig ist jedoch, dass „Krebs“ eine altersassoziierte Erkrankung ist und auch Knochenmetastasen häufig erst in fortgeschrittenen Tumorstadien auftreten. Somit nimmt aufgrund des demographischen Wandels und des stetigen Zuwachses der modernen Krebstherapie die Häufigkeit an behandlungsbedürftigen Knochenmetastasen immer weiter zu (Daniel M. Sciubba und Ziya L. Gokaslan 2006).

2.2. Metastasierungsweise

Die Metastasierung in den Knochen folgt in den allermeisten Fällen einem hämatogenen Metastasierungsweg. Über das blutversorgende Gefäß des Knochens erfolgt die Absiedelung der Tumorzellen des Primarius. Die Tumorzellen müssen zuvor jedoch noch einige Evolutionsschritte durchlaufen bis sie die Fähigkeit besitzen, überlebensfähige Metastasen am „Zielort“ zu bilden. Einer der ersten Schritte ist die Sekretion von Angiogenese-Faktoren, die zur Sicherung der Blutversorgung des Tumors unerlässlich sind. Als zweiter wichtiger Schritt folgt die Gefäßinvasion mit intravasal überlebensfähigen Zellen. Wichtige Zwischenstationen des venösen Systems bilden die Vena Cava und auch die Vena Portae. Die Krebszellen gelangen aus den Organsystemen in das rechte Herz und verteilen sich nach Passage der Lunge anschließend über das arterielle System im ganzen Körper. (Rieden 1988). Um am „Zielort“ in die Knochenmatrix überzutreten, erfolgt die sogenannte Extravasation über die Vasa privatae der

jeweiligen Knochen. Je nach Tumorentität können unterschiedliche Metastasierungswege spezifisch sein. Beim Beispiel des Prostatakarzinoms, dessen häufigste Ableger die Lendenwirbelsäule oder das Becken sind, gelangen die Tumorzellen nach einer gängigen Theorie über einen venöse prävertebralen Gefäßplexus (sog. Batson-Plexus) in das Wirbelsäulenskelett (Batson 1940). Im Knochenmark kommt es dann zu einem sogenannten „tumor-cell-shedding“, also einer Besiedelung des Knochenmarks mit Tumorzellen. In Studien konnten bei einer Großzahl der soliden Tumore schon in frühen Krankheitsphasen Krebszellen im vasalen System des blutbildenden Knochenmarks immunhistozytologisch nachgewiesen werden, ohne dass es jedoch zu Ausbildungen von manifesten Knochenmetastasen gekommen ist. Bis eine Krebszelle die Fähigkeit besitzt, außerhalb des Gefäßsystems im Knochengewebe zu arretieren und im weiteren Verlauf eine manifeste Knochenmetastase zu bilden, muss sie während ihrer stetigen Transformation „eine Kaskade von Erfolgsschritten“ durchlaufen. (Layer 2005). Der genaue Mechanismus dieser immer wiederkehrenden Evolution von gesunden Zellen des menschlichen Körpers bis hin zu Krebszellen, welche die Fähigkeit zur Metastasierung besitzen, ist bis zum heutigen Tage Bestandteil aktueller Forschung.

2.3. Lokalisation

Die meisten Knochenmetastasen finden sich im blutbildenden, also im hämatopoetisch aktiven Knochenmark wieder. Der häufigste Ort der knöchernen Metastasierung ist die Wirbelsäule (34%) gefolgt vom knöchernen Becken (20%) und den langen Röhrenknochen. Bei älteren Patienten, wie in dieser Arbeit, sind häufig auch die Rippen und die Schädelkalotte betroffen. Seltener hingegen sind Metastasierungen distal von Ellenbogen und Kniegelenken, da hier ein geringerer Anteil der Hämatopoese stattfindet. Bei unterschiedlichen Malignomen gibt es jedoch auch Varianz in der Lokalisationshäufigkeit sekundärer Knochenmetastasen. Beim Beispiel des Prostatakarzinoms erfolgt der Metastasierungsweg in absteigender Häufigkeit in die Lendenwirbelsäule, Femur, Becken, Brustwirbelsäule und Rippen (Lötters 2009).



Abbildung 1 Skelettszintigraphie eines Patienten mit multiplen Knochenmetastasen eines typischen Verteilungsmusters

2.4. Einteilung der Metastasen

Innerhalb des metastatischen Knochens kommt es zu einem regelrechten Umbau der Knochenmatrix ausgelöst durch Botenstoffe, die durch die Tumorzellen freigesetzt werden. Durch Sezernierung dieser Botenstoffe werden knochenabbauende Osteoklasten oder knochenaufbauende Osteoblasten übermäßig aktiviert und der natürliche Knochenstoffwechsel kommt aus dem Gleichgewicht. Diese Dysregulation führt im Verlauf dazu, dass die Dichte des Knochens entweder stark zu- oder abnimmt. Man kann Knochenmetastasen deshalb anhand ihrer morphologischen Eigenschaften in „osteolytische“, „osteoblastische“ und „gemischt osteolytisch/osteoblastisch“ unterteilen (Layer 2005).

2.4.1 Osteolytische Metastasen

Die osteolytischen Knochenmetastasen bilden mit 75% den größeren Anteil der Knochenmetastasen (Braun 2004). Im Vordergrund der Primärtumoren stehen das Brust-, Nieren-, Lungen- oder Schilddrüsenkarzinom. Die Tumorzellen sind in der Lage Hormone auszuschütten, welche ähnlich wie das körpereigene Parathormon die Osteoklastenaktivität übermäßig stimulieren. Durch den Abbau des Knochens werden von den gesunden Zellen wiederum Wachstumsfaktoren wie das TGF- β sezerniert. Diese Wachstumsfaktoren beschleunigen die weitere Teilung der Tumorzellen, sodass ein sich verstärkender Kreislauf entsteht (Juan Juan Yin et al. 1999).

2.4.2 Osteoblastische Metastasen

Ungefähr 15 Prozent der Knochenmetastasen sind osteoblastischer Morphologie und finden sich vorwiegend im Prostatakarzinom, aber auch beim Mamakarzinom, seltener bei anderen Tumoren (Braun 2004). Auch hier greifen die von den Tumorzellen exprimierten Botenstoffe in die Signalwege des Knochenstoffwechsels und führen zu einer gesteigerten Aktivität des Knochenaufbaus. Vermutet wird, dass hier unter anderem das Peptidhormon Endothelin-1 eine wichtige Rolle bei der Bildung von osteoblastischen Knochenmetastasen spielt. Es konnte gezeigt werden, dass dieses Signalprotein verstärkt exprimiert wird, wenn Krebszellen der Prostata Kontakt zu Knochengewebe haben. Man geht davon aus, dass über einen Endothelin 1 Rezeptor, die Mitose und Aktivität der knochenbildenden Zellen gesteigert wird (Chiao et al. 2000) .

2.4.3 Gemischt osteolytisch osteoblastische Metastasen

Auch wenn bei den unterschiedlichen Primärtumoren einer der beiden Anteile stark überwiegen kann, findet sich innerhalb der einzelnen Knochenmetastasen oft ein gemischtes Verteilungsbild mit osteolytischem und osteoblastischem Anteil. Entweder können die beiden Typen der Knochenmetastasierung beim selben Primärtumor an unterschiedlichen Knochen auftreten oder es findet sich innerhalb eines Knochens ein Wechsel zwischen Arealen, die eine höhere Dichte oder eine niedrigere Knochendichte aufweisen. Letzteres bezeichnet man als osteoblastisch- /osteolytisch gemischte Metastase (Coleman 1997).

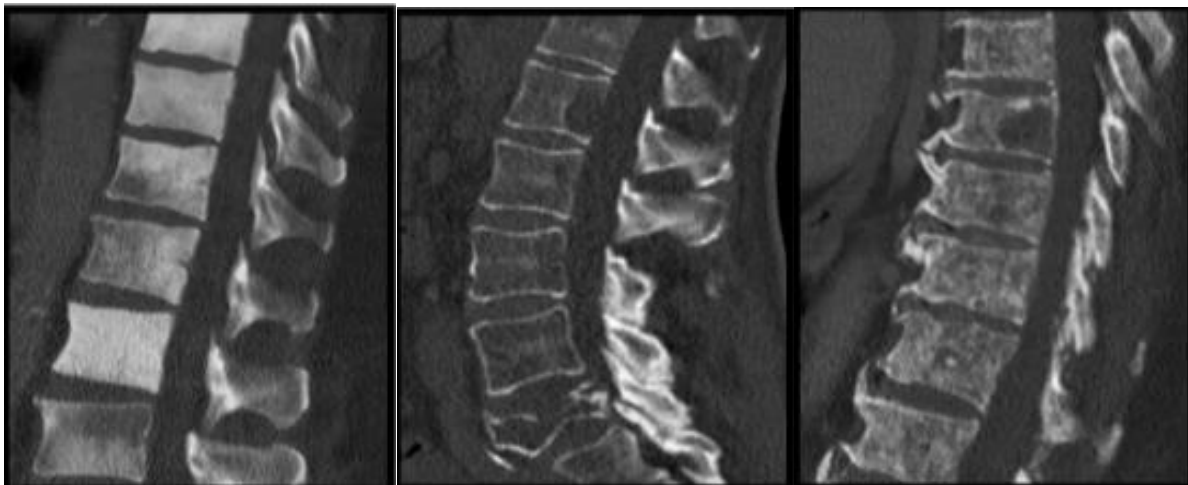


Abbildung 2: links: osteoplastische Wirbelkörpermetastasen, mitte: osteolytische Wirbelkörpermetastasen, rechts: gemischt osteoblastisch-/osteolytische.

2.5. Klinisches Erscheinungsbild

Patienten mit sekundären Knochenmetastasen befinden sich in einer palliativen Situation, d.h. dass eine kurative Behandlungsstrategie nicht mehr möglich ist. Dennoch herrscht bei unterschiedlichen Patientengruppen, wie sich auch in dieser Arbeit zeigen wird, eine große Variabilität in der Überlebenszeit nach Ausbildung von Knochenmetastasen. „Knochenmetastasen prägen mit ihrem klinischen Erscheinungsbild oft jahrelang die Morbidität vieler Tumorpatienten“ (Bartsch 1998).

2.5.1 Schmerzen

Mit einer Auftrittswahrscheinlichkeit von ca. 75 Prozent sind Schmerzen die häufigsten klinischen Symptome der Knochenmetastasen und oft auch der erste Hinweis auf ihr Auftreten (Ursula Falkmer et al. 2003; Coleman 1997). Dieser Schmerz tritt am häufigsten im Bereich der Wirbelsäule auf, wird häufig als dumpf und bohrend beschrieben und kann schlecht

lokalisiert werden. Der Entstehung dieser Schmerzen liegt ein biochemischer und mechanischer Mechanismus zugrunde. Hauptverantwortlich ist das nervenreiche Periost, welches den Knochen umgibt und durch lokales, destruktives Tumorwachstum gereizt wird. Des Weiteren werden vom Körper aufgrund des tumorösen Wachstums inflammatorische Botenstoffe wie beispielsweise Cytokine eingeschwenkt, welche die Entstehung von Schmerzsignalen verstärken (Ursula Falkmer et al. 2003).

2.5.2 Pathologische Frakturen

Frakturen stellen eine wichtige Komplikation sekundärer Knochenmetastasen dar und sind für die Patienten häufig stark einschränkend bezüglich der Lebensqualität. Diese Frakturen können als Spontanfraktur auftreten, ohne dass eine äußere Gewalteinwirkung auf den erkrankten Knochen eingewirkt haben muss. Sie können jedoch auch durch ein Unfallgeschehen bedingt sein. Häufig treten pathologische Frakturen erst bei fortgeschrittener Tumorerkrankung auf und werden als „*plötzliche Zunahme einer bereits bestehenden Schmerzsymptomatik bemerkbar*“ (Zwart und Weise 2006). In einigen Fällen wird die Tumorerkrankung durch eine Fraktur als Erstsymptom klinisch manifest. Es kommt hinterher zur Erstdiagnosestellung (Zwart und Weise 2006). Die platten Knochen (engl. flat bones) wie zum Beispiel Rippen und Wirbelkörper sind die häufigsten Lokalisationen von pathologischen Frakturen. Frakturen der langen Röhrenknochen (engl. long bones) wie Femur und Humerus treten etwas seltener auf. Letztere stellen jedoch den stärksten Einschnitt bezüglich der Lebensqualität dieser Patienten dar und sind in diesem Zusammenhang die häufigste Indikation für eine stabilisierende Operation (Coleman 1997; Carlos Perez). Prädestiniert ist vor allem der osteolytisch durchsetzte Knochen, daher sieht man in vergangenen Studien eine große Inzidenz beim Mammakarzinom. Coleman bezieht sich auf eine Studie aus dem Jahre 1965. Dort traten bei 150 von 1800 Patienten verschiedener Primärtumoren eine pathologische Fraktur auf. Mehr als die Hälfte dieser Patienten mit einer pathologischen Fraktur litten in dieser Studie als Grunderkrankung an Brustkrebs (Coleman 1997; Higinbotham und Marcove 1965).

2.5.3 Neurologische Symptome

Durch Frakturen der Wirbelsäule kann es zum spinalen Kompressionssyndrom kommen. Teile des Wirbelkörpers können den Spinalkanal einengen und somit zu erheblichen Schmerzen und zu motorischen und sensorischen Ausfällen im betroffenen Dermatom führen. Unter anderem kann auch die Blasen- und Mastdarmfunktion eingeschränkt werden. Bei schwerwiegender Kompression kommt es zu einem unwiderruflichen Querschnittssyndrom. Quellen beschreiben ein Auftreten bei ca. 5 Prozent aller Tumorpatienten. Am häufigsten sind in absteigender

Reihenfolge Brustwirbelkörper, Lendenwirbelsäule und Halswirbelsäule betroffen (J.S Zimmerman et al.1999).

2.5.4 Hypercalciämie

Durch die übersteigerte Aktivierung der knochenabbauenden Zellen kann es zu einer übersteigerten unkontrollierten Ausschüttung von freien Calcium-Ionen aus dem Knochen in das Blut kommen. Unbehandelt kann der stetig erhöhte Calciumspiegel im Verlauf unter anderem zu Störungen des Gastrointestinaltraktes, der Niere oder auch des ZNS führen. Bei bis zu 20 Prozent aller Patienten mit Knochenmetastasen tritt eine behandlungsbedürftige Hypercaliämie auf. (Coleman 1997)

2.6. Therapie der Knochenmetastasen

Da in den allermeisten Fällen eine Metastasierung in den Knochen eine palliative Situation darstellt, befasst sich die Therapie von Knochenmetastasen nach heutigen Standards vor allem mit der Kontrolle der Symptome, um eine Besserung der Lebensqualität für diese Menschen zu erlangen. In einigen Fällen kann durch eine adäquate Behandlung womöglich auch eine Verbesserung der Prognose erreicht werden.

2.6.1 Systemtherapie

Die medikamentöse Systemtherapie bei Knochenmetastasen lässt sich in folgende 3 Gruppen unterteilen (Wölke 2009).

1. Antineoplastische Systemtherapie zur Verlangsamung des Tumorwachstums.
2. Antiosteoklastische Systemtherapie zur Verminderung des übermäßigen Knochenabbaus
3. Analgetisch Systemtherapie zur Linderung von Schmerzen

Die Zellen der Knochenmetastasen sind Ableger des Primärtumors. Somit ist die Wahl eines wirksamen Chemotherapeutikums abhängig vom Ansprechen auf den Primärtumor. Bei einigen hormonaktiven Tumoren wie Prostata- oder Mammakarzinomen weisen antihormonelle Therapeutika oft ein gutes Ansprechen auf. Somit kann auch eine Verlangsamung der Knochenmetastasierung erzielt werden. Die antiosteoklastische Therapie besteht nach heutigen Standards vor allem aus der Gabe von Bisphosphonaten und seit 2010 (seit 2011 in der EU zugelassen) auch aus der Gabe von spezifischen RANKL-Inhibitoren wie Denosumab (Amgen Inc. 2021). Beide Wirkstoffgruppen sollen einer Entgleisung des Knochenstoffwechsel durch die Tumorzellen entgegenwirken. Somit kann es zu einer Stabilisierung der Knochenmatrix

kommen und eine Hypercalciämie vermieden werden. Es gibt Studien, die der Anwendung von Bisphosphonaten in einigen Fällen eine prognoseverbessernde Wirkung zuschreiben (Robert E. Coleman und Eugene V. McCloskey 2011; Rack et al. 2014; Diel IJ et al. 1998). Dies ist nach heutigem Stand der Forschung jedoch umstritten und wird in dieser Auswertung noch weiter untersucht. Für medikamentös-analgetische Behandlung bei Knochenschmerzen sind viele Präparate anwendbar. Je nach Schmerzintensität erfolgt die adäquate Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema. Auch die Radiotherapie ist eine wichtige Säule der Schmerzbehandlung, wie im Folgenden erläutert wird.

2.6.2 Chirurgie

Wie bereits in 2.5.2 erläutert, stellen die pathologischen Frakturen oft eine schwerwiegende Komplikation der Knochenmetastasierung dar und sind in der Regel eine eindeutige Indikation für eine Operation. Frakturen der langen Röhrenknochen (z.B. Humerus oder Femur) führen zu einem Funktionsverlust der betroffenen Extremität. Durch Frakturen der Wirbelsäule kann es durch Einklemmung des Spinalkanals zu einem Querschnittssyndrom kommen. Operative Behandlungsstrategien sind deshalb unerlässlich und können zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und zur Erhaltung der Mobilität führen. In der Diskussion steht allerdings die Frage, ab wann eine frakturgefährdete Knochenmetastase operativ versorgt werden sollte. In der Literatur sind die Kriterien für eine Empfehlung einer prophylaktischen Operation noch uneinheitlich. Auch in diesem Kontext gibt es bislang keine einheitlichen „Scoring-Modelle“ (Kourosch Modaresia 2021). Gerade bei älteren Patienten, wie in unserem Kollektiv, müssen hier die Risiken und der Nutzen einer operativen Frakturprophylaxe abgewogen werden. Die operativen Verfahren werden hier kurz erläutert. Im Bereich der Wirbelsäule sind gängige Eingriffe die minimalinvasive Vertebroplastie und Kyphoplastie, die Laminektomie und Spondylodese (Carlos Perez 1972). Bei der Kyphoplastie (auch Ballon-Kyphoplastie) wird der zerstörte Wirbelkörper mit einem speziellen Zement gefüllt und somit aufgerichtet und stabilisiert. Bei der Spondylodese werden an benachbarten Wirbelkörpern dorsovertebrale Fixateure angebracht, um den frakturierten oder frakturgefährdeten Wirbelkörper zu entlasten und zu überbrücken. Es wird also eine Verblockung von mehreren Wirbelkörpern erzeugt, um eine Stabilisierung herbeizuführen. Oftmals geschieht dies auch in Kombination mit einer Laminektomie, wobei der Dornfortsatz des betroffenen Wirbelkörpers operativ entfernt wird, um den Spinalkanal vor Kompressionen zu schützen. Bei Frakturen oder Instabilität der langen Röhrenknochen haben sich verriegelbare Nagelsysteme und verschiedene Plattenosteosynthese-Techniken mit Möglichkeit der winkelstabilen Verschraubung bewährt (Zwart und Weise 2006).

2.6.3 Radiotherapie

Die Strahlenmedizin stellt eine wichtige Säule der palliativen Behandlung von Knochenmetastasen dar. Ihren Einsatzbereich findet die perkutane Radiotherapie in der gezielten Behandlung von Tumorschmerzen, zur Stabilisierung und zur Restabilisierung bei frakturgefährdeten Knochenmetastasen. Gängige Therapiekonzepte sind eine verordnete Gesamtdosis für das zu bestrahlende Zielvolumen von 20 Gy oder 30 Gy. Um direkte Strahlenschäden zu minimieren, wird die Gesamtdosis in mehrere Fraktionen von häufig 2,4 Gy oder 3 Gy aufgeteilt. Somit ist ein Behandlungszyklus in den meisten Fällen erst nach 2 Wochen abgeschlossen. Auch eine einmalige Bestrahlung (engl. „single-fractioned“) sind möglich (häufig gewählte Dosis: 1 x 8 Gy) und können in manchen Fällen indiziert sein. Da bei niedrigen Strahlendosen ernsthafte Nebenwirkungen kaum zu erwarten sind, kann bei Patienten in gutem Allgemeinzustand ein stationärer Klinikaufenthalt vermieden werden und die Bestrahlung ambulant erfolgen. Bei Patienten mit vielen Komorbiditäten und einem schlechten Allgemeinzustand ist eine stationäre Betreuung in der Regel notwendig.

Auf zellulärer Ebene bewirkt die perkutane Strahlenmedizin folgende Effekte (Adamietz und Schmidberger 2018):

1. Antiproliferative Wirkung auf die malignen Zellen der Knochenmetastase
2. Reduktion der durch den Tumor hervorgerufenen, lokalen inflammatorischen Reaktion

Der Pathomechanismus des schmerzlindernden Effekts ist weitestgehend geklärt. Bereits niedrige Strahlendosen können im Wirkungsbereich einen Rückgang an Lymphozyten und anderen Entzündungsmediatoren bewirken (Adamietz und Schmidberger 2018; Wölke 2009). Die Ansprechrate für eine Schmerzlinderung wird in der Literatur als gut bis sehr gut beschrieben. Die meisten Quellen beschreiben eine Ansprechrate von etwa 60-80% aller Patienten (Ursula Falkmer et al. 2003; Adamietz und Schmidberger 2018; Rich et al. 2018). In den letzten Jahren haben eine Reihe von Studien gezeigt, dass eine einmalige Bestrahlung von 6-8 Gy („single fractioned“) im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung (Gesamtdosis 20-30 Gy a 10 Fraktionen) in gleicher Weise zu einer effektiven Schmerzlinderung führen kann (Chow et al. 2017; Hayashi et al. 2014). Besonders für geriatrische Patienten, mit Ziel auf kurzfristige Symptomlinderung, könnte die „single fractioned“ - Radiotherapie als zukünftiger Standard für eine reine Schmerzkontrolle einen Benefit gegenüber der herkömmlichen Bestrahlung bedeuten. Der durch eine Bestrahlung gewünschte und erforderliche Mechanismus für eine erfolgreiche Stabilisierung des destruierten Knochens ist die Rekalcalcifizierung. Der durch die Metastase destruierte Knochen wird nach Rückgang der Tumorzellen in den folgenden Wochen

durch Bindegewebe aufgefüllt (Delank et al. 2011). Nach 3-6 Monaten lässt sich in der Regel die Neuausbildung von dichtem Knochengewebe radiomorphologisch darstellen (Gosheger et al. 2007). In Bezug auf die Ansprechrate gibt es in der Literatur unterschiedlich Belege. Quellen berichten abhängig von Primarius und der Lokalisation eine Ansprechrate von 5-70 Prozent (Adamietz 2014). Metastasen der Wirbelsäule und dem Becken zeigen in der Regel eine bessere Stabilisierungsrate als Metastasen in den langen Röhrenknochen (Gosheger et al. 2007) .

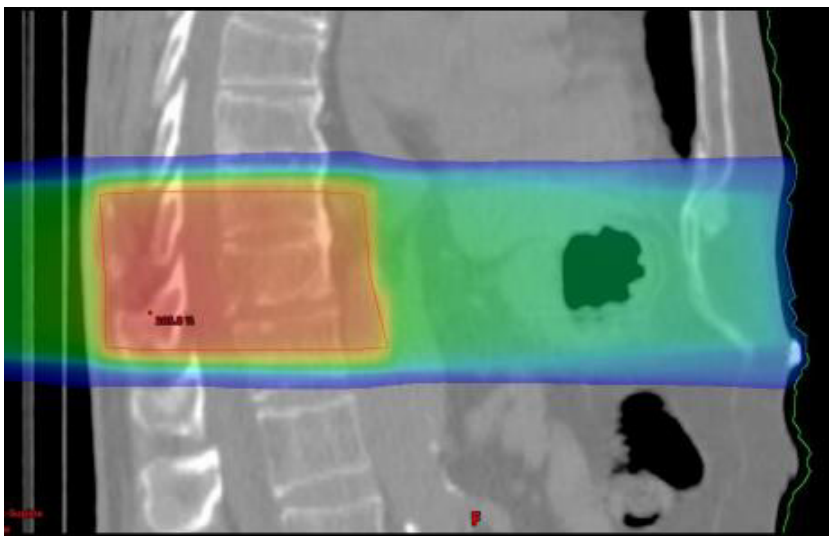
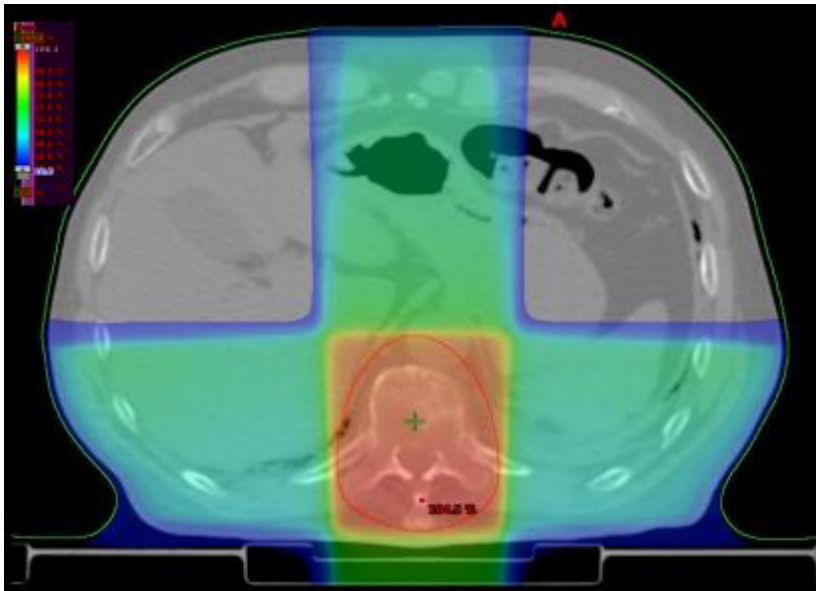


Abbildung 3 Dreidimensionale Planung der Radiotherapie zur Bestrahlung einer Knochenmetastase der Brustwirbelsäule mittels Computertomographie.

3. Patienten und Methoden

3.1. Selektion der Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Daten von 214 Patienten erhoben. Einschlusskriterien für das Patientenkollektiv stellte die Bestrahlung eines oder mehrerer Abschnitte der Wirbelsäule im Zeitraum von 01.01.2014 bis zum 31.12.2019 am Institut der Radioonkologie der Universitätsmedizin Mainz dar. Als Beobachtungsende wurde der 01.09.2020 gewählt. Untersucht wurden Patienten, bei denen eine maligne Grunderkrankung in Form eines soliden Primärtumors vorlag. Hämatologische Grunderkrankungen wie u.a. das *Multiple Myelom*, welches ebenfalls in vielen Fällen eine destruktiven Knochenbefall aufweist, wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Dies liegt zum einen daran, dass sich Multiple Myelome in der Prognose stark von anderen soliden Tumoren abheben und zweitens, dass ein Knochenbefall nicht als Knochenmetastase betrachtet werden kann (Ursprung der Erkrankung liegt im Knochenmark selbst).

Weiterhin wurden ausschließlich ältere Patienten in die Studie einbezogen. Die Definition eines „alten Menschen“ zeigt sich uneinheitlich innerhalb der Literatur. Angelehnt an die Definition der „Deutschen Gesellschaft für Geriatrie“ (DDG) wurde eine Altersgrenze ab 65 Jahren oder älter gewählt. Zeng et. al verwenden in einer Studie zu älteren Menschen mit spinalen Knochenmetastasen die gleiche Einordnung (Zeng und Chow 2013). Die Daten wurden aus den Patientenakten der Universitätsmedizin Mainz mittels SAP-Suchanfrage recherchiert. Es wurden Arztbriefe, Verlaufseinträge, histologische und pathologische Befunde, Laborbefunde, radiologische Befunde und Aufnahmebögen der Radioonkologie zur Hand genommen und auf zahlreiche Faktoren hin überprüft. Folgende Parameter wurden dabei in anonymisierter Form erfasst:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Todesdatum
- Alter bei RT
- Primarius
- Erstdiagnose der Tumorerkrankung
- Erstdiagnose der Knochenmetastasen
- viszerale Fernmetastasen
- weitere Extraossäre Fernmetastasen
- Zeitpunkt der viszeralen/extraossären Fernmetastasierung
- Anzahl und Lokalisation der Knochenmetastasen
- Karnofsky Performance Score vor Beginn RT

- ACE-27 Score vor Beginn RT
- CCI vor Beginn RT
- Systemtherapie vor/nach RT
- Bisphosphonate/Denosumab
- Indikation der RT
- Chirurgischer Eingriff der Wirbelsäule
- Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs
- Beginn und Ende der Radiotherapie
- Anzahl und Lokalisation der Zielvolumina
- Gesamtdosis, Einzeldosis und Fraktionierung
- Abbruch RT
- Pathologische Frakturen

3.2. Vorgehensweise der Datenerhebung

3.2.1. Todesdaten

Die Todesdaten der Patientin wurden mittels Musterschreiben an alle zuständigen Einwohnermeldeämter eruiert. Der Beobachtungszeitraum wurde ab Beginn der Radiotherapie bis zum 01.09.2021 festgelegt. Bei den bis dato noch lebenden Patienten wurde der Vitalstatus „lebt“ gewählt. Patienten, bei denen keine Informationen bezüglich des Todesdatums oder eine Rückmeldung der Einwohnermeldeämter vorlag, wurden nicht in das Kollektiv aufgenommen. Einige Patienten konnten aufgrund von aktuellen Verlaufseinträgen in SAP als lebend identifiziert werden.

3.2.2. Tumorerkrankungen

Die Art der malignen Grunderkrankung wurde in dieser Studie anhand der Patientendaten erhoben und zur besseren statistischen Auswertbarkeit in Gruppen eingeteilt. Hierbei wurden das Mama-, Prostata-, Lungen- und Nierenzellkarzinom gesondert betrachtet. Tumoren des Gastrointestinaltraktes wurden zusammengefasst. Im Patientenkollektiv gab es eine Vielzahl von vereinzelt Primärtumoren, die sich aufgrund ihres großflächigen Verteilungsbildes nicht in sinnvolle Gruppierungen zusammenfassen ließen und daher in die Gruppe „Sonstige“ eingeteilt wurden.

3.2.2. Metastasierungsstatus

Die Patienten der untersuchten Kohorte wiesen unterschiedliche Metastasierungsmuster auf. Es wurde die genaue Lokalisation, die Anzahl und der Zeitpunkt des Auftretens der Knochenmetastasen nach Erstdiagnosestellung erfasst. Bei einigen Patienten lagen neben den

Knochenmetastasen noch weitere Tumorabsiedlungen in Form von viszeralen Metastasen vor. Bei den Knochenmetastasen, wie auch bei den extraossären Metastasen, wurde bei jedem Patienten zwischen synchroner und metachroner Fernmetastasierung unterschieden. Als zeitlicher Bezugspunkt wurde hier das Datum der Tumorerstdiagnose gewählt. Falls bei den Angaben des Datums der untersuchten Parameter nur der Monat oder gar die Jahreszahl in den Arztbriefen angegeben war, wurde für die statistischen Auswertungen die Mitte des jeweiligen Monats oder des Jahres für das Auftreten des Ereignisses festgelegt.

3.2.3. Karnofsky-Performance-Status (KPS)

Der Karnofsky Index wurde im Jahr 1948 entwickelt und bietet die Möglichkeit einer standardisierten objektiven Einteilung des körperlichen Zustands, der Aktivität und Fähigkeit zur Selbstversorgung von Patienten mit Tumorerkrankungen. Neben dem Karnofsky-Index findet sich im klinischen Alltag außerdem der ECOG Performance Status wieder. Beide Skalen sind ineinander übertragbar. Anhand von Arztbriefen und Aufnahmebögen der Radioonkologie Mainz konnte der körperliche Allgemeinzustand, die Mobilität und die Selbstversorgung der Patienten mit großer Genauigkeit retrospektiv beurteilt werden. In den Fällen, wo der KPS nicht eindeutig eruiert werden konnte, wurde zusätzlich überprüft, ob die Patienten die Radiotherapie ambulant erhielten (ggf. mittels Taxiservice oder Krankentransport) oder stationär aufgenommen waren. Für die statistische Auswertung wurde zur Vereinfachung eine Einteilung in Patienten mit wenigen körperlichen Einschränkungen ($KPS \geq 70$) und Patientin mit vielen körperlichen Einschränkungen ($KPS < 70$) festgelegt.

3.2.4. Radiotherapie

Die Therapie erfolgte teils an einzelnen Wirbelkörpern, teils an mehreren benachbarten Wirbelkörpern und teilweise an mehreren Lokalisationen am gesamten Achsenskelett. Die durchgeführten Strahlentherapien wurden anhand der radiotherapeutischen Arztbriefe (Abschlussberichte) ausgewertet. Bei Patienten, welche im Beobachtungszeitraum mehrfach bestrahlt wurden, wurde nur die Lokalisation, die Fraktionen und die entsprechende Gesamtdosis der ersten Bestrahlungseinheit gewertet. Im Falle einer erneuten Bestrahlung eines Wirbelkörpers im Verlauf wurde die Gesamtdosis des betroffenen Zielvolumens aufsummiert.

3.2.5. Systemtherapie

Unter Systemtherapien wurden alle medikamentösen Therapeutika zusammengefasst, die gegen das Tumorwachstum gerichtet sind. Immuntherapien, antihormonelle Therapien bei Prostata- oder Mammakarzinom, Chemotherapien und andere Targeted-Therapien wie

Radiotherapien wurden unter dieser Gruppe zusammengefasst. Es wurde anhand von Arztbriefen und SAP-Einträgen überprüft, ob diejenigen Therapien bereits vor der Radiotherapie oder erst hinterher eingeleitet wurden.

3.2.7. Komorbiditäten

Zur Erfassung der Komorbiditäten wurden sämtliche Arztbriefe und Einträge nach der Art und den Schweregraden der jeweiligen Erkrankungen eines jeden Patienten zum Zeitpunkt der Radiotherapie untersucht. Zur systematischen Kategorisierung in verschiedene Komorbiditätsschweregrade wurden zwei vorhandene Komorbiditätsscores verwendet, die im Folgenden erläutert werden. Aufgrund des Studiendesignes wurden sämtliche neoplastische Erkrankungen nicht in der Komorbiditätsanalyse berücksichtigt. Des Weiteren wurde das Alter nicht berücksichtigt, welches in der ursprünglichen Form des Charlson-Comorbidity Index zur Einteilung beiträgt.

Charlson Comorbidity Index

Der Charlson Comorbidity Index (CCI) wurde im Jahr 1987 an einer Kohorte von 559 Patienten entwickelt und dient zur Abschätzung der 1-Jahresmortalität von Patienten in der Verwendung in Längsschnittstudien. Gekennzeichnet ist der Score durch seine einfache Handhabung und schnelle Anwendbarkeit. Der Score umfasst 19 Krankheitsgruppen, die nach dem hier aufgeführten Schema unterschiedlich stark gewichtet sind. Weist ein Patient mehrere Erkrankungen der verschiedenen Kategorien auf, so werden die Punkte zu einem Wert aufsummiert. Die sich aus dem Score ergebenden ungefähren 1-Jahresmortalitäten sind 12% für null Punkte, 26% für 1-2 Punkte, 52% für 3-4 Punkte und 85% für >5 Punkte (Charlson et. al 1987).

Erkrankung	Punktwert
Herzinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
pAVK	1
cerebrovaskuläre Erkrankung	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankungen	1

Kollagenose	1
Gastroduodenale Ulcuserkrankung	1
Leichte Lebererkrankung	1
Diabetes (ohne Endorganschäden)	1
Hemiplegie	2
Mäßige bis schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes (mit Endorganschäden)	2
Tumorerkrankung	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Mäßig bis schwere Lebererkrankung	3
Metastasierter solider Tumor	6
AIDS	6

Tabelle 1: Darstellung der 19 Grunderkrankungen des CCI in ihrer Gewichtung. Zu beachten ist, dass für diese Studie die Kategorien "Tumorerkrankung" und "metastasierter solider Tumor" sinnvollerweise nicht berücksichtigt wurden.

Adult-Comorbidity-Evaluation-27

Entwickelt wurde der ACE-27 im Jahre 2003 zur objektiven patientenbezogenen Einschätzung des Schweregrades vorhandener Begleiterkrankungen bei Patienten mit Krebsleiden (Costas et al. 2003). Dieser findet im Vergleich zum o.g. Karnofsky Index oder dem o.g. Charlson Index derzeit weniger Verwendung im klinischen Alltag und in der Wissenschaft. Anwendung fand er bereits in einer Reihe an Studien mit der Frage nach dem Einfluss der Komorbiditäten bei unterschiedlichen Erkrankungen (Daver et al. 2014; Monteiro et al. 2021). Der ACE-27-Score unterteilt die Komorbiditäten eines Patienten im Gesamten in vier Schweregrade (engl. none, mild, moderat und severe). Diese Einteilung ergibt sich aus 12 Organsystemen mit 18 untergeordneten Kategorien, denen wiederum insgesamt 27 Items untergeordnet sind (siehe Appendix, Seite 78). Für jedes bei einem Patienten vorhandene Item, unterteilt er nochmals in drei Schweregrade (z.B.: Diabetes mellitus: gut therapiert = 1, trotz Therapie schlechte Einstellung = 2, vorhandene Endorganschäden = 3). Pro Item kann also ein Punktwert bis zu

einem Maximum von drei vergeben werden. Somit ist der ACE-27 im Vergleich zum CCI weitaus komplexer in seiner Anwendung, berücksichtigt dafür jedoch mehr Grunderkrankungen und bietet eine deutlich präzisere Kategorisierung. Die Gesamteinteilung in die vier Komorbiditätsgruppen folgt dem hier aufgeführten Schema:

Anzahl und Schwere der Begleiterkrankungen	Schwere der gesamten Komorbidität	Grad
≥ 1 schwere Erkrankung	Schwer	3
≥ 2 mittelschwere Erkrankungen	Schwer	3
Eine mittelschwere Erkrankung	Mittel	2
≥ 1 leichte Erkrankung	Leicht	1
Keine Erkrankungen	Keine	0

Tabelle 2: Einteilung der Erkrankungen und Wertung nach dem ACE-27 Score.

Folgt man diesem Schema, so wird ersichtlich, dass Patienten mit zahlreichen leichten Vorerkrankungen keinen höheren Komorbiditätsschweregrad erlangen. Andererseits werden Patienten mit einer einzigen Vorerkrankung des höchsten Schweregrades auch in den höchsten Komorbiditätsschweregrad eingeteilt. Patienten die zwei Vorerkrankungen eines mittleren Schweregrades aufweisen werden ebenfalls in die Gruppe für „schwere Vorerkrankungen“ kategorisiert. Eine genaue Übersichtstabelle des verwendeten ACE-27 findet sich im Anhang wieder (Seite 79).

3.3. Statistische Methoden

Die statistische Analyse wurde mittels IMB SPSS 27 durchgeführt. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden gängige statistischen Verfahren zur Beschreibung des Patientenkollektives angewendet. Anhand von Mittelwerten, Standardabweichungen, Medianwerten und Prozentangaben wurden die Durchschnittswerte, Häufigkeiten und die entsprechende Verteilung der einzelnen Parameter untersucht. Verschiedene kategoriale Variablen wurden miteinander verglichen und mittels Chi-Quadrat-Test auf eine Korrelation hin untersucht. Zur Überlebenszeitanalyse wurden univariate Analysen mittels Kaplan-Meier Methode untersucht und die möglichen Einflussvariablen auf ihre Signifikanz hin mittels Log-Rank-Test überprüft. In der Multivariaten Analyse wurde die Cox-Regression angewendet, um verschiedene Variablen zu überprüfen. Die Selektion der Variablen erfolgte basierend auf einer

Vergleichsarbeit von Rades et. al aus dem Jahr 2019. Für alle statistischen Verfahren wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$ festgelegt. Zeitintervalle wurden als Differenz zwischen zwei bekannten Datumsangaben errechnet und in Monaten angegeben. Ein Prognosescore wurde anhand der Hazard Ratio's der multivariaten Auswertung gewichtet und mittels mehrschichtigem Log-rank Test auf das Kollektiv angewendet.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In die Datenanalyse wurden insgesamt 215 Patienten eingeschlossen, bei denen eine Strahlentherapie von spinalen Knochenmetastasen im Alter von ≥ 65 Jahren durchgeführt wurde. Es zeigte sich ein mittleres Patientenalter von $75 \pm 6,3$ Jahren bei Beginn der Bestrahlung. Das Kollektiv umfasste 134 männliche und 81 weibliche Patienten. Das durchschnittliche Alter der Tumorerstdiagnose betrug $70,2 \pm 8,5$ Jahre bei einer Spannweite von 33 bis 89 Jahren.

4.2. Verteilung der Tumorentitäten

Die Art der Primärtumoren ergab das in Abbildung 4 gezeigte Verteilungsmuster. Am häufigsten vertreten waren das Prostatakarzinom (28%), das Lungenkarzinom (20%), und das Mammakarzinom (16,8%). Die kolorektalen Tumoren und Nierenzellkarzinome waren mit ca. 5% bzw. 6% weniger häufig vertreten. Die restlichen soliden Tumore machten einen Gesamtanteil von ca. 24 Prozent aus.

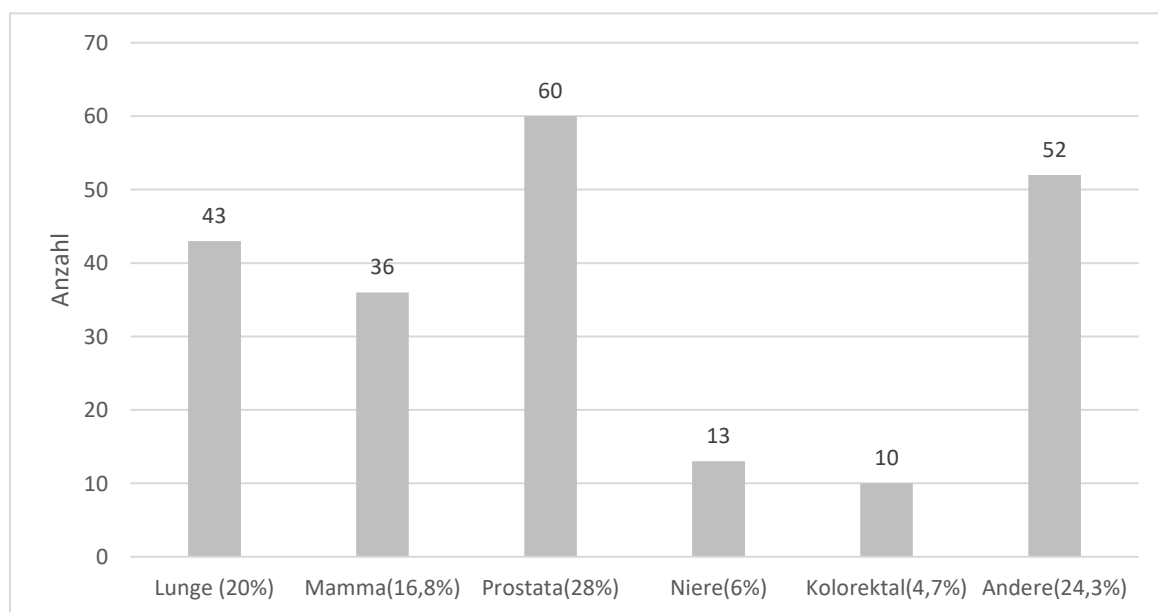


Abbildung 4: Verteilung der Primärtumoren im Gesamtkollektiv.

4.3. Metastasierungsstatus der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Bestrahlung

Die genaue Beobachtung, an welchem Ort und zu welchem Zeitpunkt sich Metastasen der Primärtumoren ausbildeten, ergab ein sehr heterogenes Verteilungsmuster. 28 (13,1%) Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Bestrahlung solitäre Knochenmetastasen auf, d.h. es wurden neben dem Zielvolumen der Bestrahlung keine weiteren Knochenmetastasen im radiologischen Befund beschrieben. Bei 61 (28,5%) Patienten fanden sich zwei bis maximal drei vereinzelte Knochenmetastasen wieder und bei 121 (56,5%) der Patienten lag ein multifokaler, disseminierter Befall des Achsenskeletts vor. Insgesamt lagen bei ca. einem Drittel der Patienten (31,3%) auch Knochenmetastasen außerhalb der Wirbelsäule vor. Bei den Mammakarzinomen lag in 72,2% der Fälle ein multifokaler Knochenbefall vor und bei den Prostata- und Lungenkarzinomen in 60% bzw. 46,5% der Fälle. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein Zusammenhang auf die Anzahl der Knochenmetastasen zu Beginn der Bestrahlung, abhängig von der Art des Primarius ($p = 0,022$). Bei der Analyse weiterer extraossärer Fernmetastasen wurde ersichtlich, dass insgesamt 116 (54%) der Patienten zusätzliche Tumorabsiedlungen in Organen, entfernten Lymphknoten oder Weichteilen aufwiesen. Die häufigsten Metastasierungsorte waren die Leber und die Lunge, gefolgt von Hirnmetastasen (Abbildung 6).

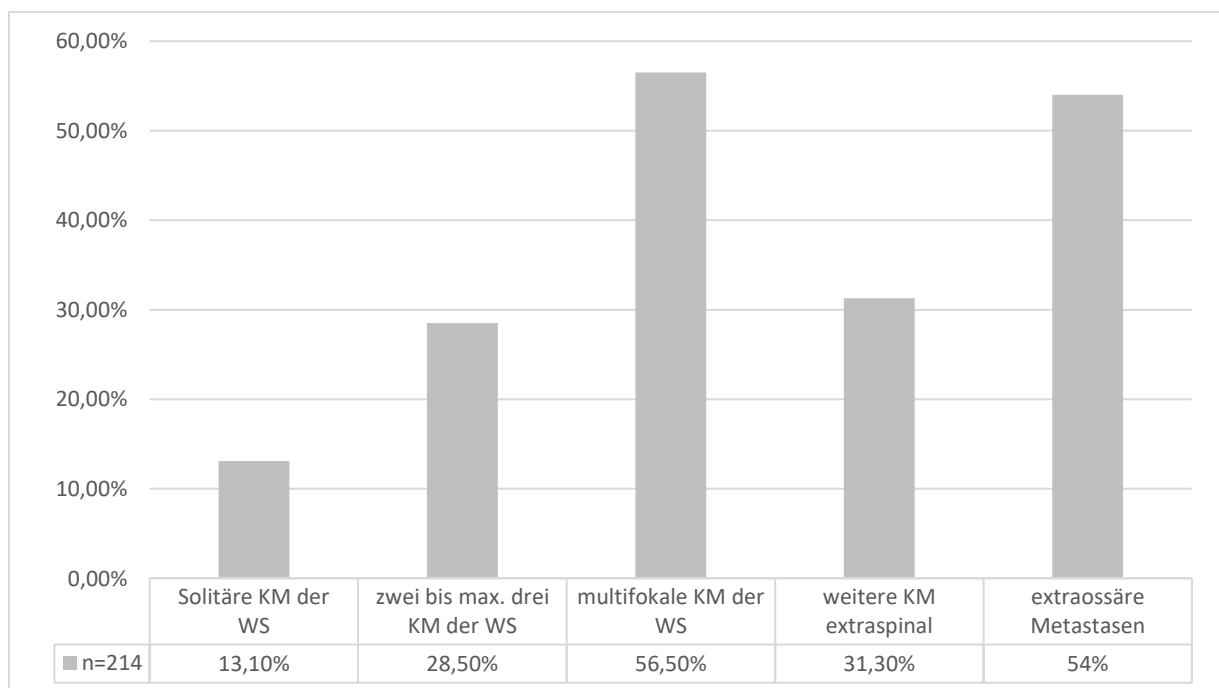


Abbildung 5: Metastasierungsstatus des Gesamtkollektivs bei Beginn der Radiotherapie (KM= Knochenmetastase, WS= Wirbelsäule).

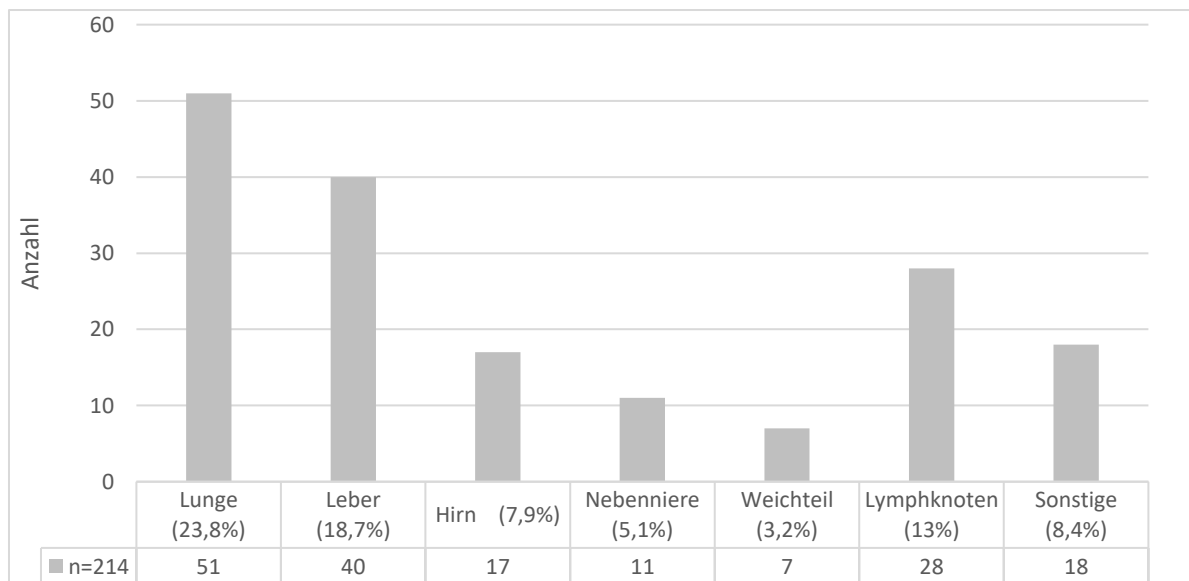


Abbildung 6: Lokalisationen und Verteilung der extraossären Metastasen.

4.4. Durchgeführte Radiotherapien

Innerhalb des Gesamtkollektivs wurden insgesamt 328 verschiedene Lokalisationen der Wirbelsäule bestrahlt. Zu Beobachtungsbeginn (Zeitpunkt der ersten Bestrahlungsserie) wurden 112 (52,3%) Patienten an nur einem einzigen Zielvolumen bestrahlt. 102 (47,7%) Patienten erhielten multiple Bestrahlungen an mindestens zwei verschiedenen Zielvolumina. Der höchste Wert von insgesamt fünf Bestrahlungslokalisation fand sich bei einer Patientin mit einem duktalem Mammakarzinom. Eine Verteilung der bestrahlten Wirbelsäulenabschnitte ist in Abbildung 7 ersichtlich. Der häufigste Ort der Radiotherapie war die Brustwirbelsäule (40,2%), gefolgt von der Lendenwirbelsäule (16,8%), der Sakralwirbelsäule (12,8%) und der Halswirbelsäule (10,9%). Die am häufigsten angewendeten Therapieschemata waren 10 x 3 Gy bei einer Gesamtdosis von 30 Gy (n=226) und 5 x 4 Gy oder 10 x 2 Gy bei einer Gesamtdosis von 20 Gy (n=48). 16,4 Prozent der Therapien wichen von diesen Schemata ab¹. Die beiden häufigsten Indikationen für die durchgeführte Radiotherapie war zur Schmerzbehandlung (n=90; 27,4%) und Stabilisierung der potenziell instabilen Wirbelsäulenmetastasen (n=103; 31,4%). Die dritthäufigste Indikation stellte die postoperative Bestrahlung zur Konsolidierung nach erfolgter chirurgischer Therapie der Metastasen (n=70; 21,3%). Insgesamt 56 (17%) Zielvolumina wurden aufgrund einer segmentalen neurologischen Ausfallsymptomatik oder eines drohenden Querschnittsyndroms bestrahlt².

¹ Die Prozentangaben richten sich nach den Bestrahlungslokalisationen.

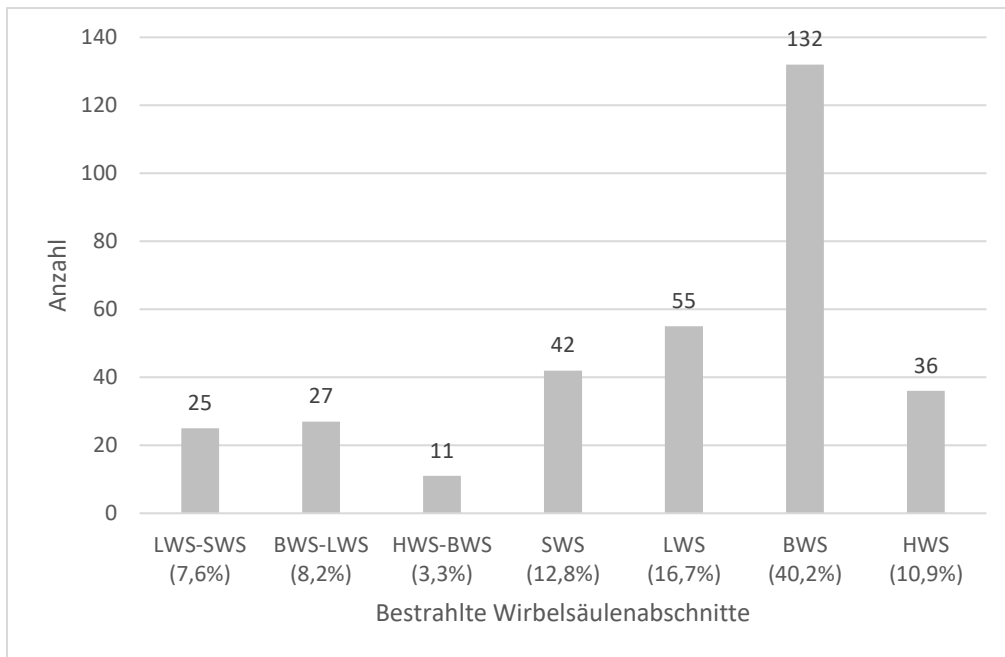


Abbildung 7: Bestrahlte Wirbelsäulenabschnitte ¹.

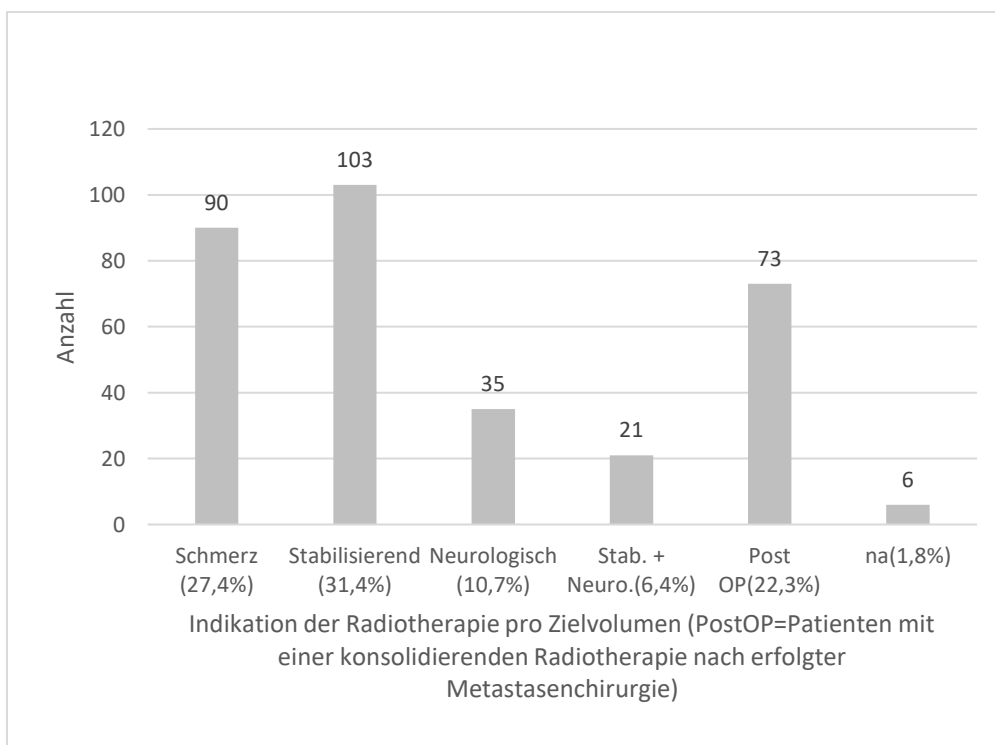


Abbildung 8: Indikation der Radiotherapie.

4.5. Verteilung der Komorbiditäten

Die Einteilung der Komorbiditätsschweregrade erfolgte anhand des Charlson-Comorbidity-Index (CCI) und des Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27) Scores. Die Balkendiagramme in Abbildung 9 beschreiben die Verteilung der Komorbiditäten innerhalb des Kollektivs. Es wird ersichtlich, dass bei Anwendung der beiden Scores auf das Kollektiv deutlich unterschiedliche Verteilungsmuster der Schweregrade vorliegen.

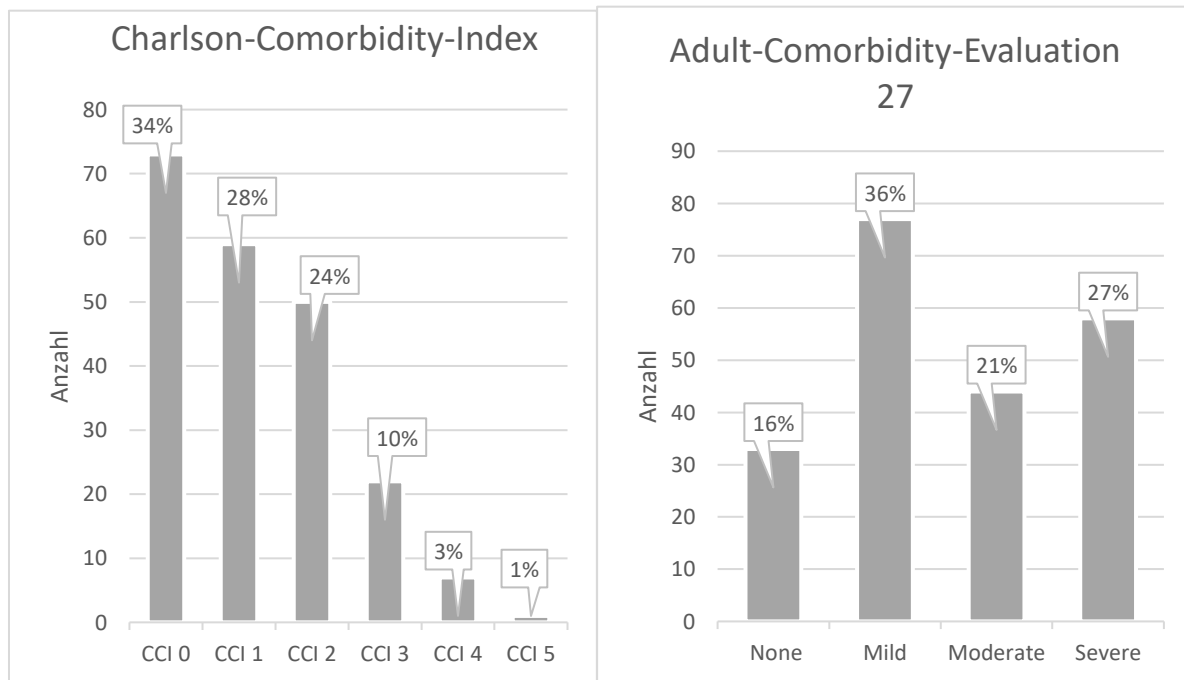


Abbildung 9: Balkendiagramme über die Verteilung des Charlson-Comorbidity-Index und des ACE-27 Scores innerhalb des Patientenkollektivs.

4.6. Karnofsky-Performance Status

Die körperliche Performance wurde anhand des KPS erhoben und zum Zeitpunkt vor Beginn der Bestrahlung ermittelt. Bei 20 (9,4%) Patienten konnte der KPS anhand der Daten nicht genau ermittelt werden. Diese Patienten flossen nicht in die folgende Überlebenszeitanalyse ein. Die Angaben des KPS erfolgte in 10%-Abstufungen. Abbildung 10 beschreibt die Verteilung der körperlichen Performance innerhalb des Patientenkollektivs zu Beginn der Bestrahlungen.

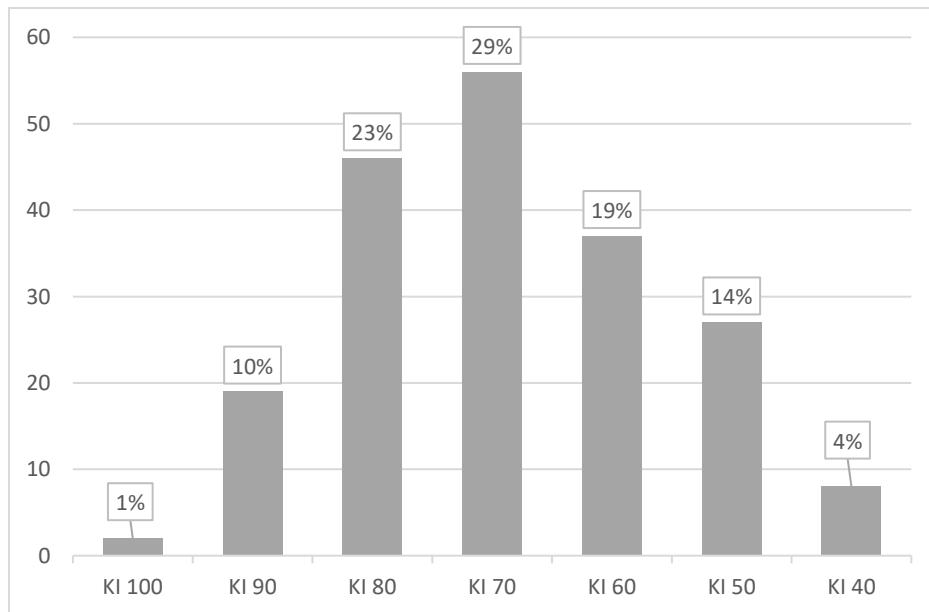


Abbildung 10: Balkendiagramme über die Verteilung des KPS innerhalb des Patientenkollektivs.

4.7. Durchgeführte Operationen

Bei 45 Patienten (20,9 Prozent des Gesamtkollektivs) wurden chirurgische Eingriffe an der Wirbelsäule vorgenommen. Die häufigste Indikation für einen chirurgischen Eingriff stellte eine drohende Fraktur eines Wirbelkörpers (71,4%) dar. 10 (22,2%) der chirurgischen Eingriffe erfolgten im Rahmen einer Entlastung des Rückenmarks. Chirurgische Eingriffe außerhalb der Wirbelsäule bspw. an den langen Röhrenknochen flossen nicht in die Auswertung mit ein. Die häufigsten Operationen der Wirbelsäule waren die Laminektomie oder die Spondylodese (84% der Eingriffe) Meist erfolgten diese Eingriffe auch in der Kombination. Fast alle chirurgischen Eingriffe fanden vor Beginn der Radiotherapie statt. Nur bei 5 (2%) Patienten des Gesamtkollektivs musste nach vollendeter Radiotherapie an den betroffenen Filiae eine Operation erfolgen.

4.8. Krankheitsverlauf ab Erstdiagnose der Tumorerkrankung

4.8.1. Zeitpunkt der Knochenmetastasierung

Bei Betrachtung des Krankheitsverlaufs fiel auf, dass bei 79 (37%) der Patienten bereits bei der Tumorerstdiagnose eine Metastasierung des Knochens vorlag. Bei 8 (3,7%) Patienten des Kollektivs war die Diagnose der Knochenmetastasen bereits vor der Diagnose des Primarius gestellt. Im Mittelwert vergingen 51,2 (SD 5,6) Monate von der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zur Diagnosestellung der Knochenmetastasen. Die Boxplots in Abbildung 11 vergleichen die unterschiedlichen Tumoren in Bezug auf die Zeitspanne von Erstdiagnose bis zum Auftreten von Knochenmetastasen.

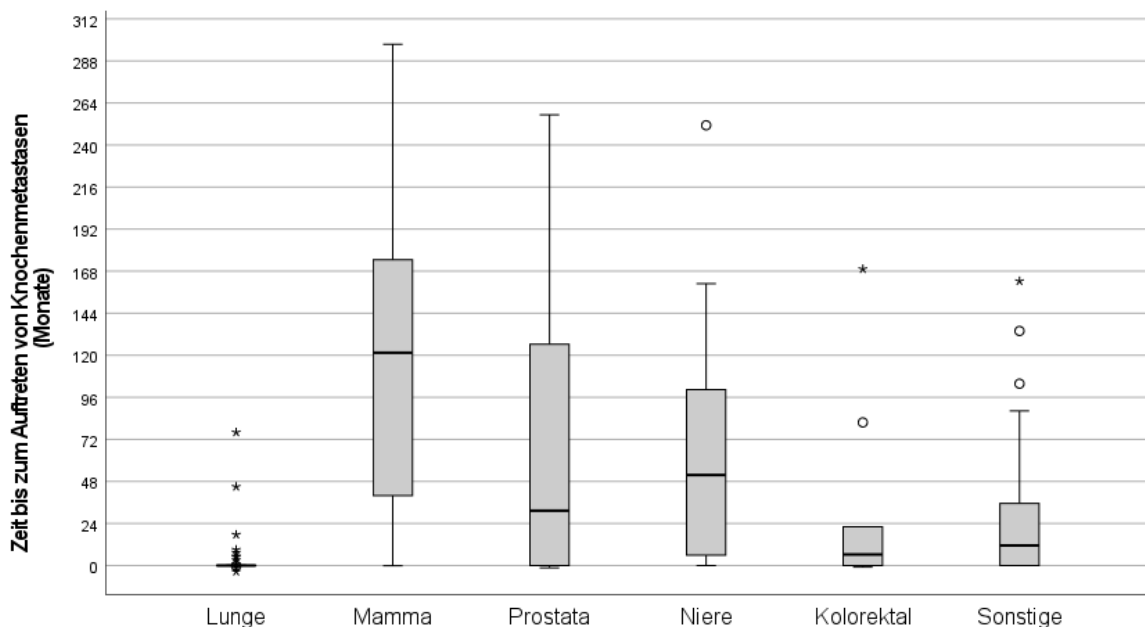


Abbildung 11: Boxplots der verschiedenen Primärtumoren im Vergleich der Zeitspanne bis zum Erstaufreten von Knochenmetastasen nach Erstdiagnose in Monaten.

	Lunge	Mamma	Prostata	Niere	Kolorektal	Sonstige	Insgesamt
Anzahl	43	34	58	12	10	50	207
Mittelwert	3,8325	132,8305	61,4453	67,3155	29,7758	24,8516	51,1738
SD	2,06435	21,18853	9,53723	22,08823	17,40834	5,00810	5,59906
Median	,0000	121,4620	31,3593	51,7290	6,3409	11,4497	11,9918

Tabelle 3 Vergleich der Primärtumoren in Ihrem Erstaufreten von Knochenmetastasen nach Erstdiagnosestellung in Monaten.

4.8.2. Zeitintervall bis zum Beginn der Radiotherapie

Bei Betrachtung der Zeitspanne der Tumorerstdiagnose bis zur Radiotherapie zeigte sich, dass im Mittel 55,38 (SD 80,8) und im Median 15,27 Monate vergingen. Einen Vergleich der verschiedenen Tumortypen zeigen die Box-Blots in Abbildung 12. Es wird ersichtlich, dass einige Tumoren stark vom Median des Gesamtkollektivs abwichen. Lungenkarzinome wurden im Median einen Monat nach der Erstdiagnose bestrahlt. Bei den Mammakarzinomen hingegen vergingen nach Erstdiagnose im Median ca. 10 Jahre (=122,5 Monate) bis zur Radiotherapie. Dies lag mitunter daran, dass die meisten Patienten mit Lungenkarzinom bei Erstdiagnose bereits einen fortgeschrittenen Krankheitsstatus aufwiesen, oder gar die Knochenmetastasen zur Diagnosestellung führten.

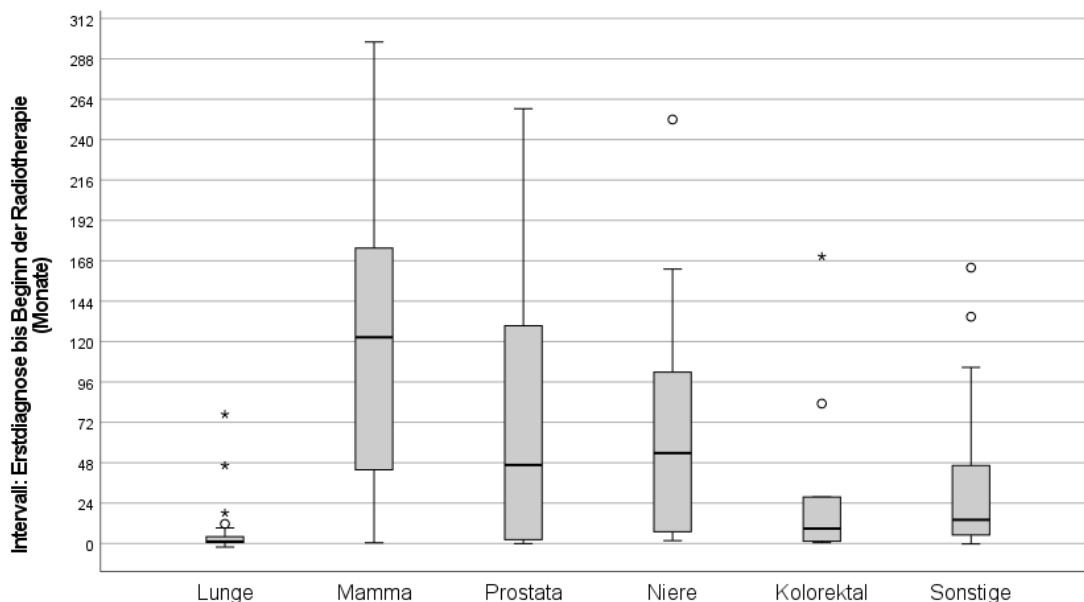


Abbildung 12: Die Boxplots zeigen die Zeitspannen von der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zum Beginn der Radiotherapie je Typ des Primarius (in Monaten).

	Lunge	Mamma	Prostata	Niere	Kolorektal	Sonstige	Insgesamt
Anzahl	43	34	58	12	10	50	207
Mittelwert	5,3018	136,1150	67,9204	68,9309	31,7864	30,4874	55,3849
SD	13,5068	123,75847	71,79502	76,30733	54,83314	37,78185	80,81163
Median	1,1170	122,5462	46,7023	53,7988	8,8706	14,0945	15,2772

Tabelle 4: Vergleich der Zeitintervalle von Tumorerstdiagnose bis zu Beginn der Radiotherapie (in Monaten).

4.8.3. Zeitintervall bis zur extraossären Fernmetastasierung

Bei 51 Patienten (24%) der Patienten lagen bei Erstdiagnosestellung bereits synchrone (extraossäre) Fernmetastasen vor. Bei 61 (28,8%) entwickelten sich extraossäre Fernmetastasen im Verlauf (metachron). Insgesamt vergingen im Mittel 34,3 Monate (SD 63,0) bis zur Erstdiagnose der extraossären Fernmetastasen. Die Boxplots in Abbildung 13 vergleichen die Zeitspannen der unterschiedlichen Primärtumoren bezogen auf die Erstdiagnose der extraossären Fernmetastasierung. Bei acht Patienten konnte das Intervall nicht bestimmt werden.

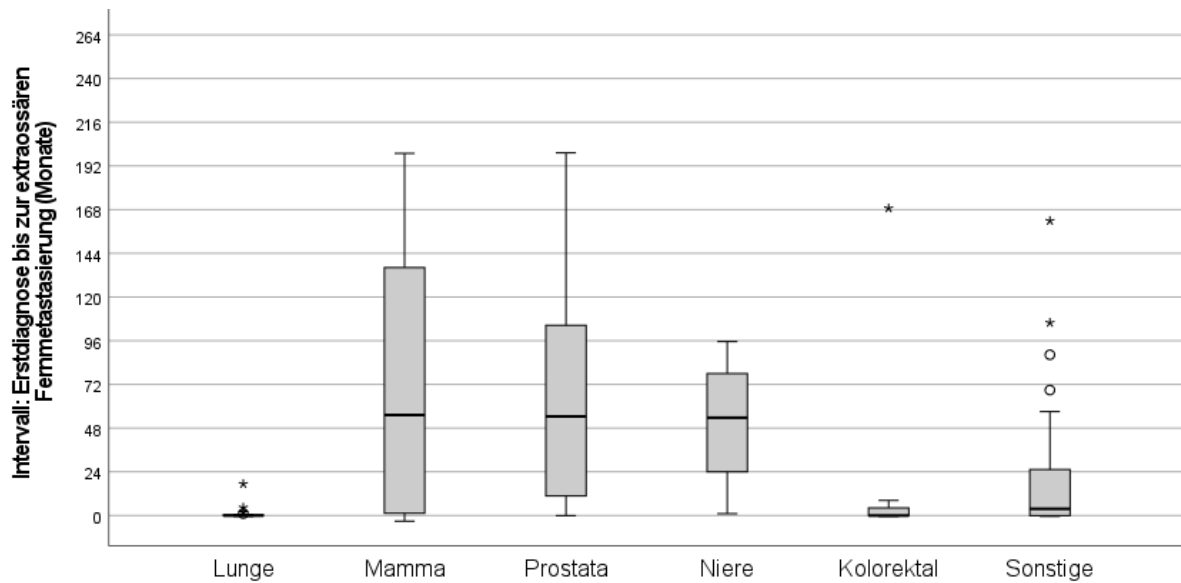


Abbildung 13: Boxplots zum Vergleich der Zeitspanne von Tumorerst diagnose bis zum Auftreten von viszeralen oder anderen extraossären Fernmetastasen.

	Lunge	Mamma	Prostata	Niere	Kolorektal	Sonstige	Insgesamt
Anzahl	24	15	16	4	8	37	104
Mittelwert	1,0623	92,7956	63,1540	50,9979	22,0780	20,5401	34,3124
SD	3,62559	113,53824	59,37120	39,10059	59,34620	35,47715	62,98998
Median	,0000	55,1951	54,4723	53,7166	,0000	3,6797	1,4949

Tabelle 5: Vergleich der unterschiedlichen Primärtypen in Bezug auf das Erstauftreten von extraossären Fernmetastasen (Monate)

4.9. Überlebenszeitanalyse

Im folgenden Abschnitt werden sämtliche Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier abgebildet und die zugehörigen Ergebnisse der Log-Rank-Testung in Textform wiedergegeben. Es folgt anschließend eine Tabelle mit der Zusammenfassung sämtlicher Ergebnisse der univariaten Analyse.

4.9.1. Gesamtüberleben

Bei Beobachtungsende am 01.09.2020 waren 168 (79,2 Prozent) der Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 8,14 Monaten (Ki95% 5,16-11,14) gemessen ab dem ersten Tag nach abgeschlossener Radiotherapie. Drei der Patienten wurden aus der Überlebenszeitanalyse ausgeschlossen, da sie unter der Strahlentherapie verstarben und daher kein Überleben nach Ende der Radiotherapie stattgefunden hat. Das insgesamte 6-Monatsüberleben betrug 56,6 %, das 1-Jahresüberleben 43,8% und das 2-Jahresüberleben 30%.

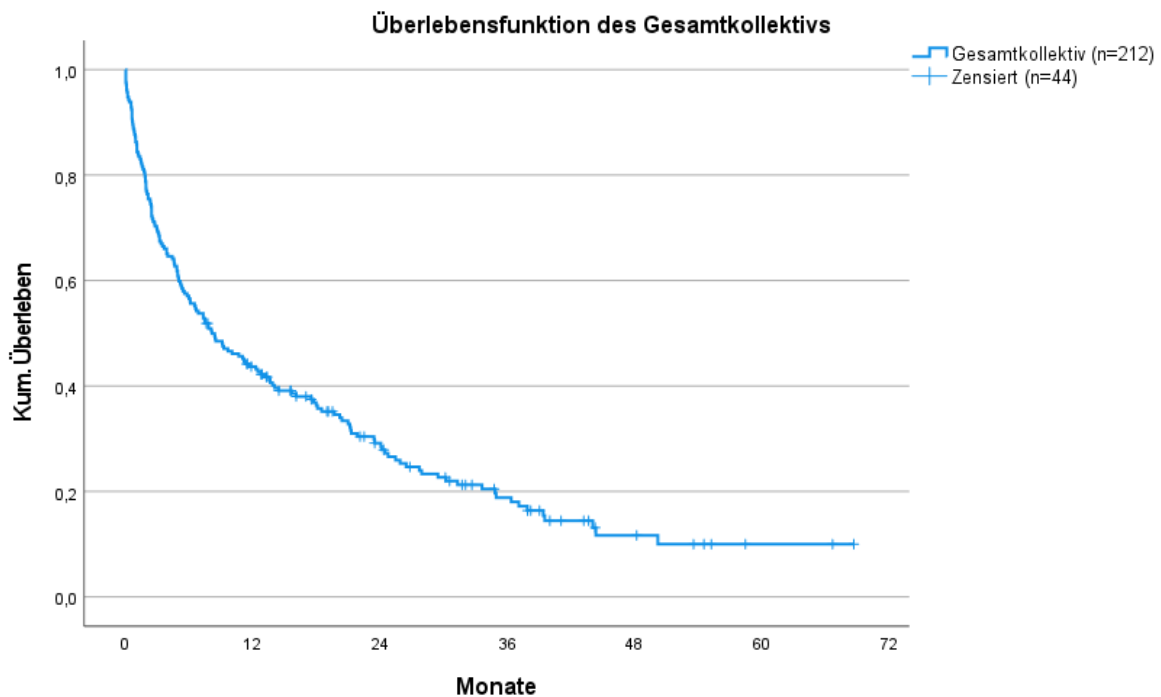


Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebensfunktion des Gesamtüberlebens.

4.9.2. Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Typ des Primarius

Bei Vergleich der Überlebenszeit in Abhängigkeit der verschiedenen Primärtumoren zeigte sich nach Anwendung des Kaplan-Meier-Verfahrens im Log-Rank-Test eine hohe Signifikanz ($N=212$, $p=<0.001$). Die Lungenkarzinome zeigten bei einer 1 Jahres Überlebensrate von 17,1% den schlechtesten Einfluss auf die Überlebenszeit, gefolgt von den „sonstigen Tumoren“ und den kolorektalen Karzinomen. Die Mammakarzinome zeigten mit einer 1 Jahres-Überlebensrate von 80,6% die beste Prognose, gefolgt von den Prostatakarzinomen. Die Abbildung 15 führt die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen der Primärtumore auf.

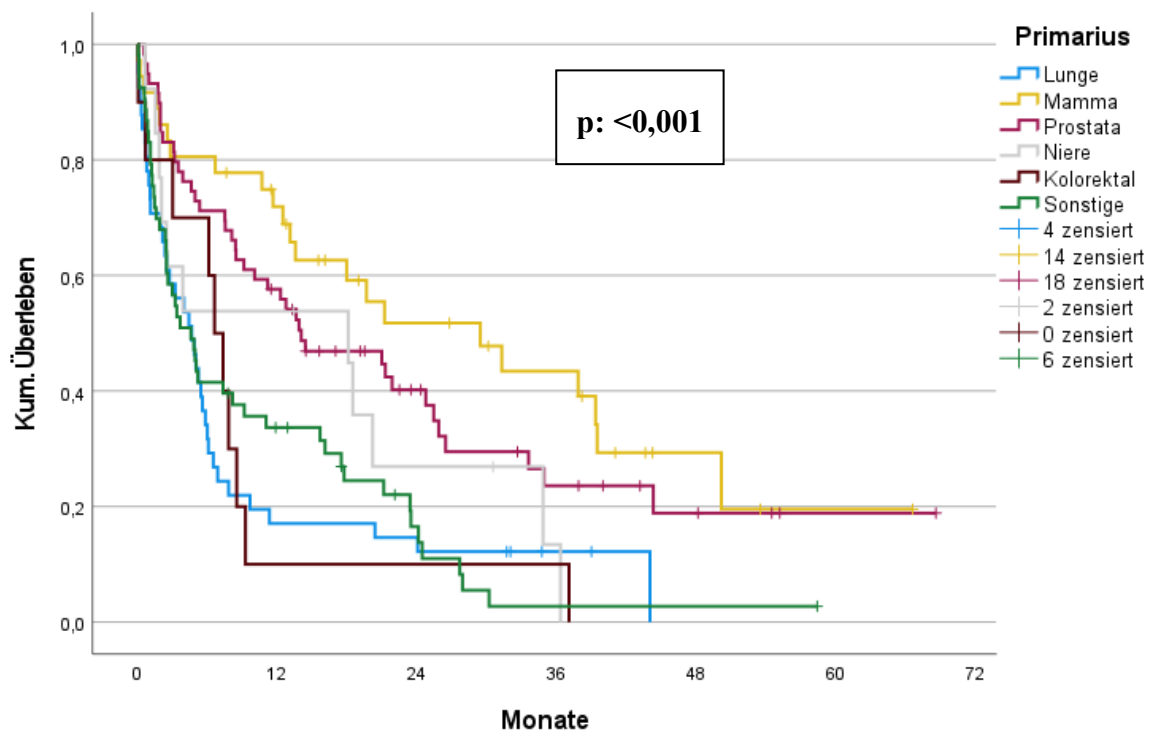


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve der Überlebenszeit verschiedener Primärtumoren ab dem ersten Tag nach Ende der Radiotherapie.

4.9.3. Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

Beim Vergleich beider Geschlechter (m/w) ergab sich bei Betrachtung der mittleren Überlebenszeiten ein tendenziell längeres Überleben des männlichen Geschlechts. Im Log-Rank-test erwies sich dieser geschlechtsspezifische Einfluss jedoch als nicht signifikant ($n=212$, $p=0.085$).

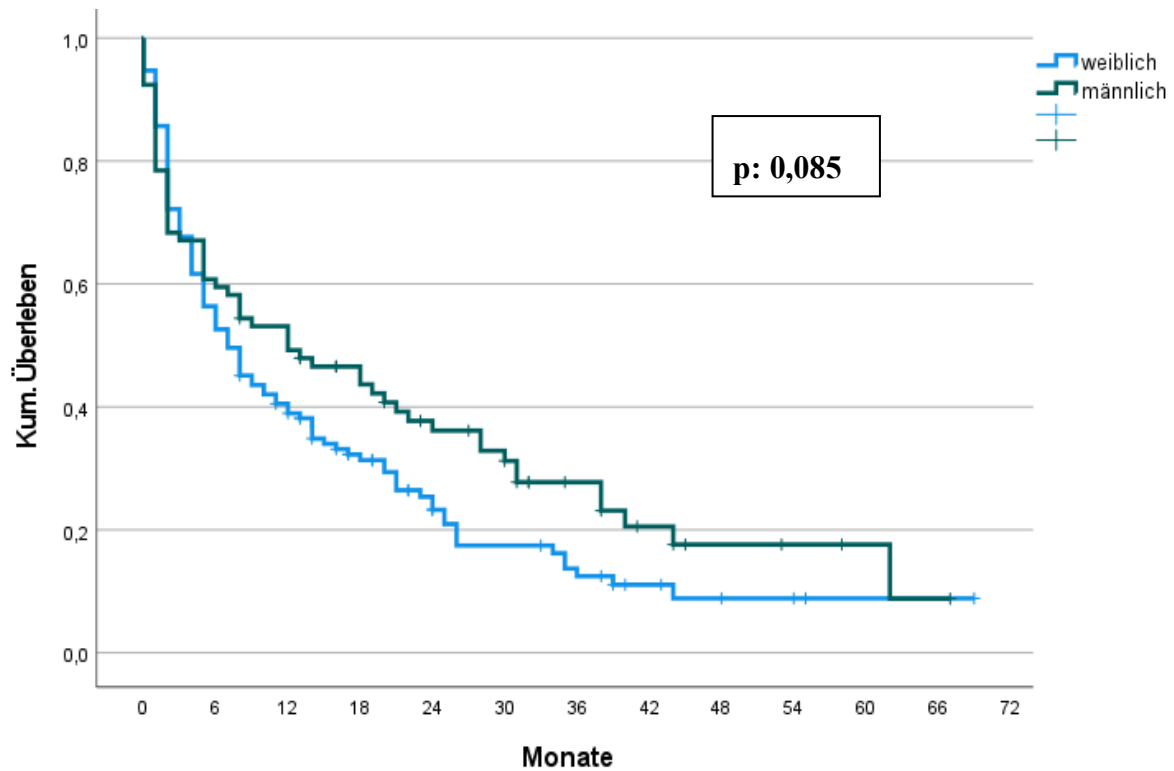


Abbildung 16: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier zum Vergleich der Geschlechter (m/w)

4.9.4. Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter

Zur Betrachtung des Einflusses des Alters zum Zeitpunkt der Radiotherapie wurden zwei Altersgruppen (<75 Jahre; ≥75 Jahre) gebildet. Bei Anwendung des Kaplan Meier Verfahrens zeigte sich im Log-Rank Test bei Vergleich der beiden Gruppen kein signifikanter Einfluss des Alters auf das Überleben nach Radiotherapie (**n=212, p=0.956**).

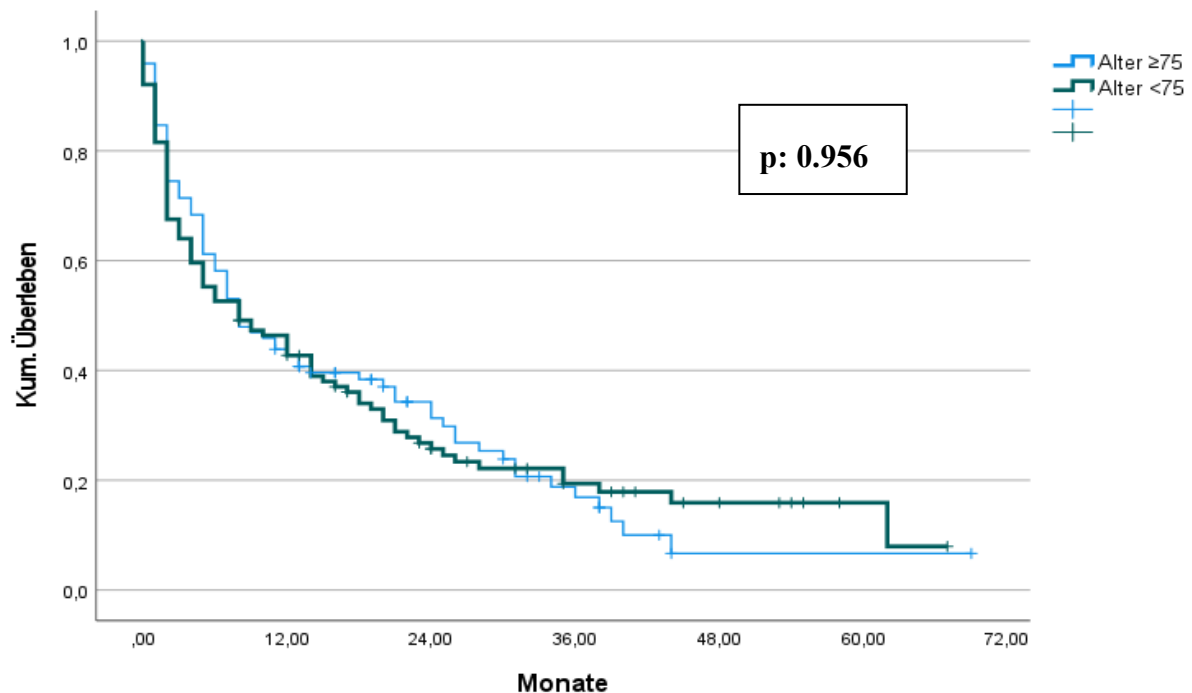


Abbildung 17: Kaplan Meier Überlebensfunktion zum Vergleich der zwei Alterskohorten in Bezug auf das Überleben nach Radiotherapie.

4.9.5. Überlebenszeit in Abhängigkeit von einer osteoprotektiven Therapie

Im Beobachtungszeitraum erhielten 44 (20,7%) Patienten eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten und 22 (10,4%) Patienten eine Therapie mit dem neueren Wirkstoff Denosumab. Im Vergleich zu den 148 Patienten, welche keine osteoprotektive Therapie erhielten, zeigte sich bei Therapie mit einem der beiden Wirkstoffe ein längeres mittleres Überleben von 8,6 Monaten. Im Log-Rank Test zeigte sich dieser Einfluss signifikant (**p=0,02**). Beim paarweisen Vergleich der Kaplan-Meier Kurven mittels Log-Rank Test konnte keine signifikante Überlegenheit eines der beiden Therapieformen hinsichtlich des Überlebens festgestellt werden (**p=0,42**). Da es zwischen den Primärtumoren große Unterschiede bezüglich der Therapiehäufigkeiten mittels Osteoprotektiva gab, wurden die Prostata und

Mammakarzinome gesondert betrachtet. Es zeigte sich, dass in diesem Vergleich die 46 Patienten, welche mittels Bisphosphonate oder Denosumab behandelt wurden, keinen signifikanten Unterschied zu den 49 Patienten ohne Therapie in der Überlebenszeit hatten ($p=0,38$).

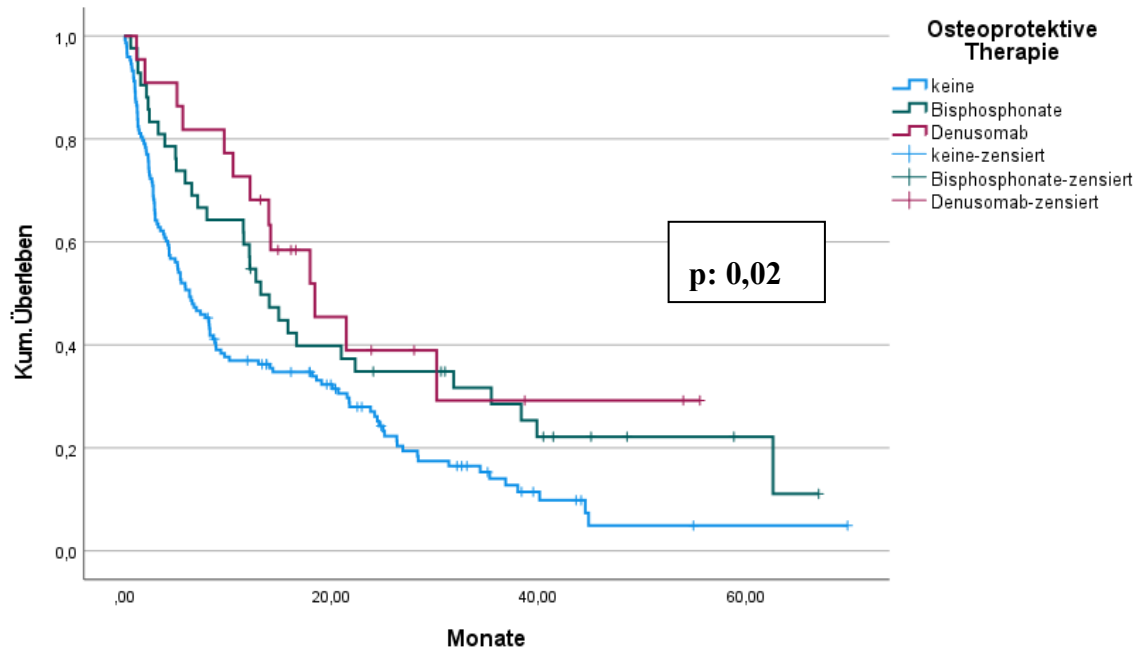


Abbildung 18: Kaplan-Meier Überlebensfunktion zum Vergleich des Einflusses einer osteoprotektiven Therapie auf das Überleben nach Radiotherapie.

Osteoprotektive Therapie	Keine		Bisphosphonate		Denosumab	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Keine			5,808	,016	6,049	,014
Bisphosphonate	5,808	,016			,644	,422
Denosumab	6,049	,014	,644	,422		

Tabelle 6: Paarweiser Vergleich der Osteoprotektiva mittels Log-Rank Test

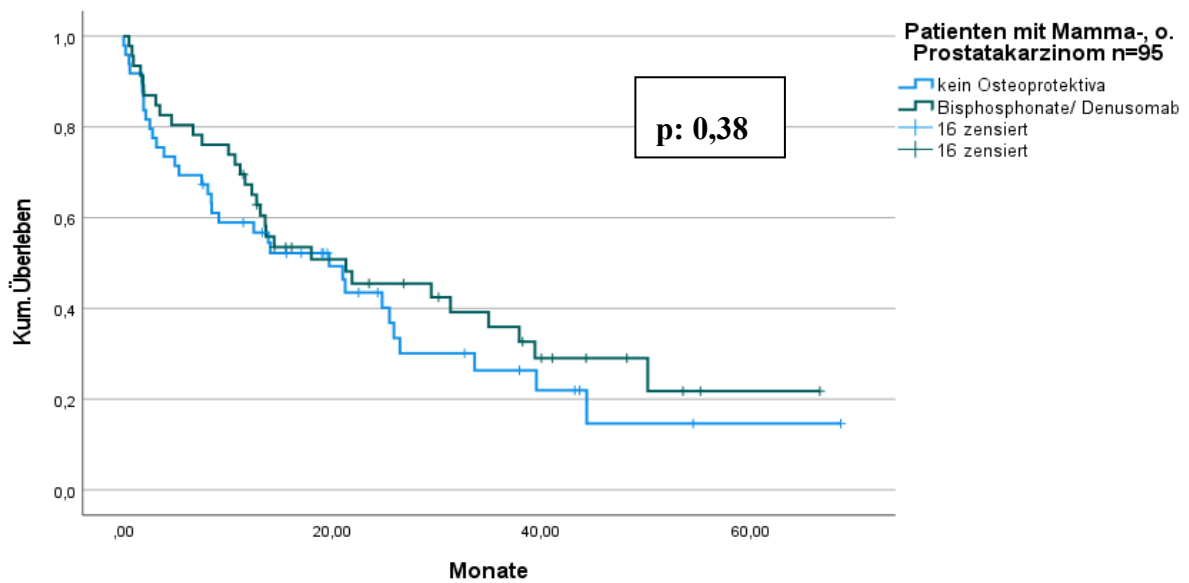


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve über den Einfluss einer osteoprotektiven Therapie bei den prognostisch günstigen Tumoren

4.9.6. Überlebenszeit in Abhängigkeit von einer antineoplastischen Systemtherapie

Unter dem Begriff antineoplastische Systemtherapie wurden sämtliche Therapieformen zusammengefasst, welche das Tumorwachstum hemmen (Zytostatika, hormonelle Therapien, Antikörpertherapien, Targeted Therapien etc.). Es wurden Patienten betrachtet, welche eine solche Therapieform vor Beginn der Radiotherapie erhielten und diese mit den Patienten ohne Therapie im Bezug auf das Überleben nach der Radiotherapie verglichen. Es zeigte sich, dass Patienten mit Therapie im Median 5,06 Monate länger lebten als Patienten ohne Therapie. Im Log-Rank Test zeigte sich dieser Unterschied signifikant (**p=0,028**).

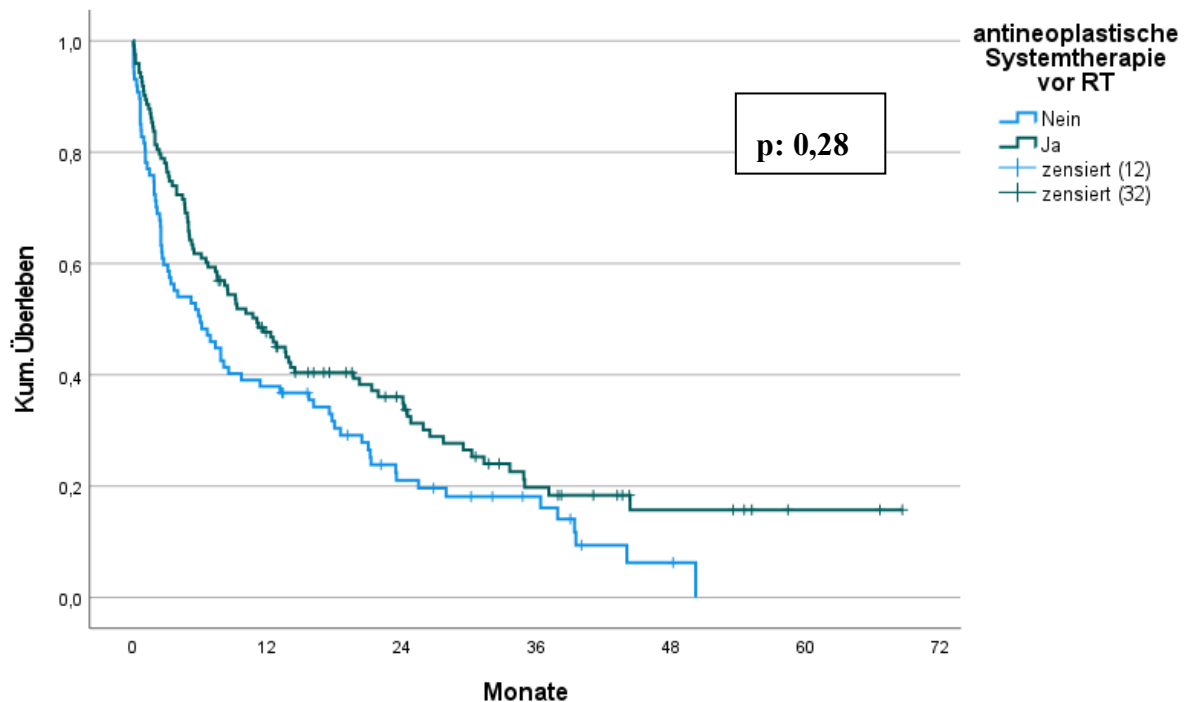


Abbildung 20: Kaplan-Meier Überlebensfunktion zum Vergleich des Einflusses einer antineoplastischen Systemtherapie vor Beginn der Radiotherapie (n=210).

4.9.7. Überlebenszeit in Abhängigkeit von der durchgeführten Radiotherapie

Es wurden die Parameter Gesamtdosis (≥ 30 , < 30 Gy), die Anzahl der Zielvolumina (1, > 1) und das Intervall der Tumorerstdiagnose bis zur Radiotherapie (< 12 , ≥ 12 Monate) auf den Einfluss auf das Überleben nach Radiotherapie beobachtet. Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in der Tabelle 4.11. ersichtlich. Es zeigte sich, dass die Patienten mit einer höheren Gesamtdosis ein längeres mittleres Überleben von 9,69 Monaten hatten. Dieser Einfluss zeigte sich im Log-Rank Test signifikant (**n=212, p=<0,001**). Des Weiteren zeigte sich ein längeres mittleres Überleben von 10,1 Monaten bei Patienten, die Ihre Radiotherapie erst ab einem Jahr nach Erstdiagnose der Tumorerkrankung erhielten. Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnosestellung bestrahlt wurden, zeigten ein mittleres Überleben von 5,24 Monaten (KI95% 3,93-6,52). Dieser Einfluss zeigte sich im Log-Rank Test ebenfalls signifikant (**n=204; p=0,0006**). Bei 8 Patienten erfolgte die Radiotherapie bereits vor Erstdiagnosestellung. Diese Patienten wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen. Die Anzahl der Zielvolumina zeigte sich im Log-Rank Test nicht signifikant (p=0,4).

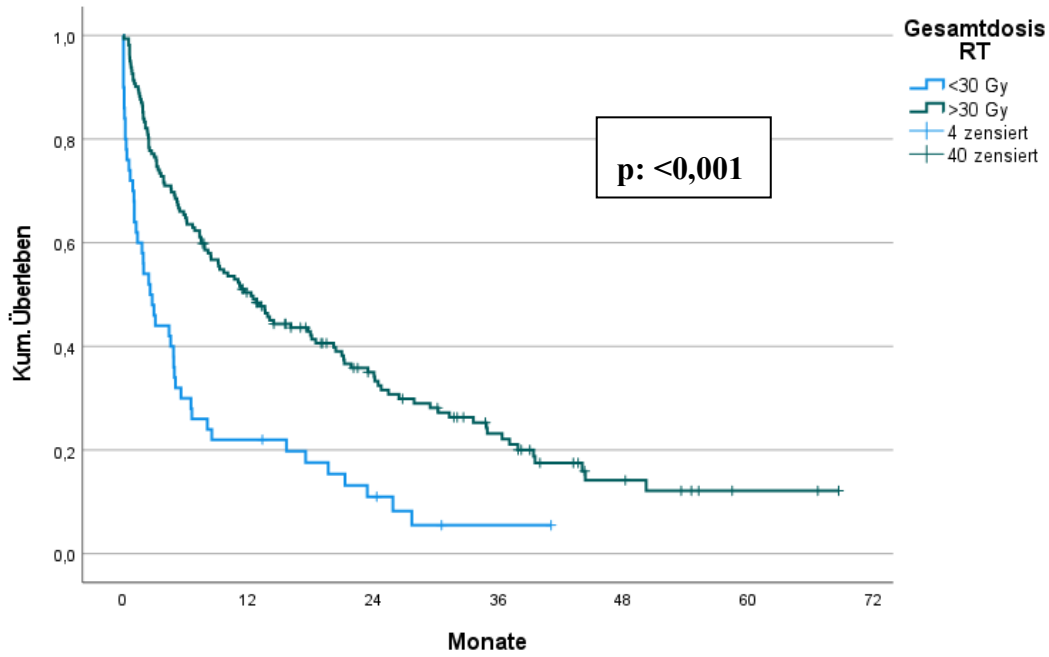


Abbildung 21: Kaplan-Meier Überlebensfunktion über den Einfluss der Gesamtdosis der Radiotherapie.

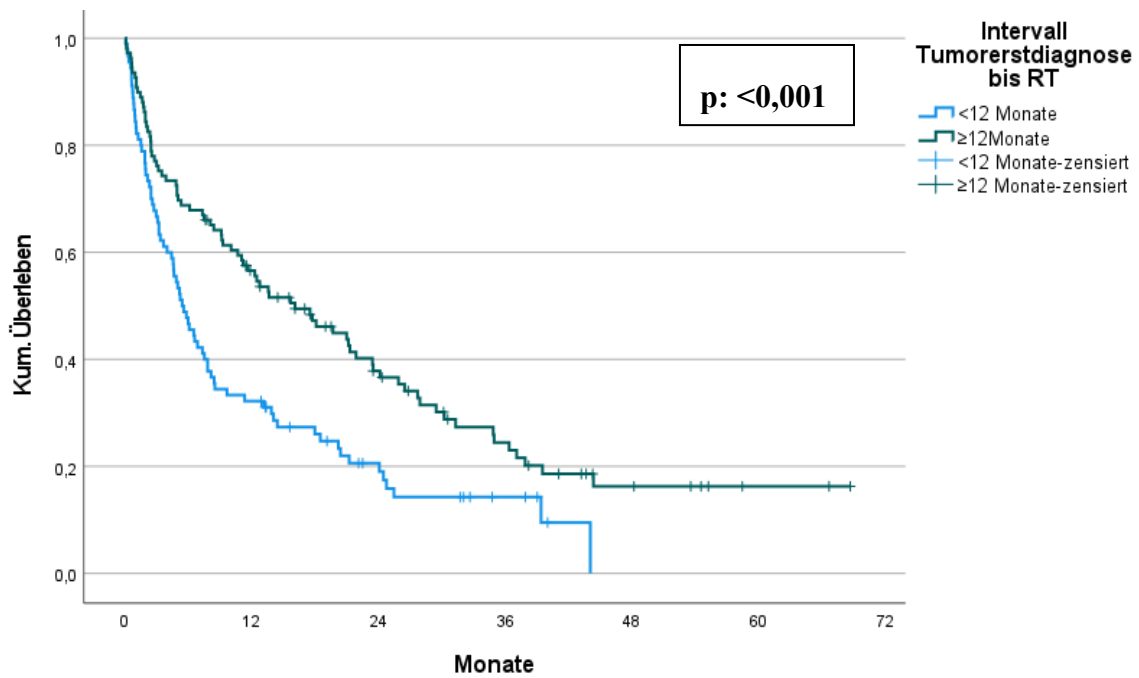


Abbildung 22: Kaplan-Meier Überlebensfunktion über den Einfluss des Zeitintervalls ab Tumorerstdiagnose bis zum Beginn der Radiotherapie.

4.9.8. Überlebenszeit in Abhängigkeit einer Operation vor Radiotherapie

Patienten, bei denen ein Metastasen-assoziiertes chirurgischer Eingriff der Wirbelsäule vor der Radiotherapie stattgefunden hatte (n=40;18,8%), wurden mit den Patienten ohne chirurgische Eingriffe (n=172;81,1%) verglichen. Nach Anwendung des Kaplan Meier Verfahrens zeigte sich im Log-Rank-Test kein signifikanter Einfluss auf das Überleben nach Radiotherapie (n=212, p=0,09).

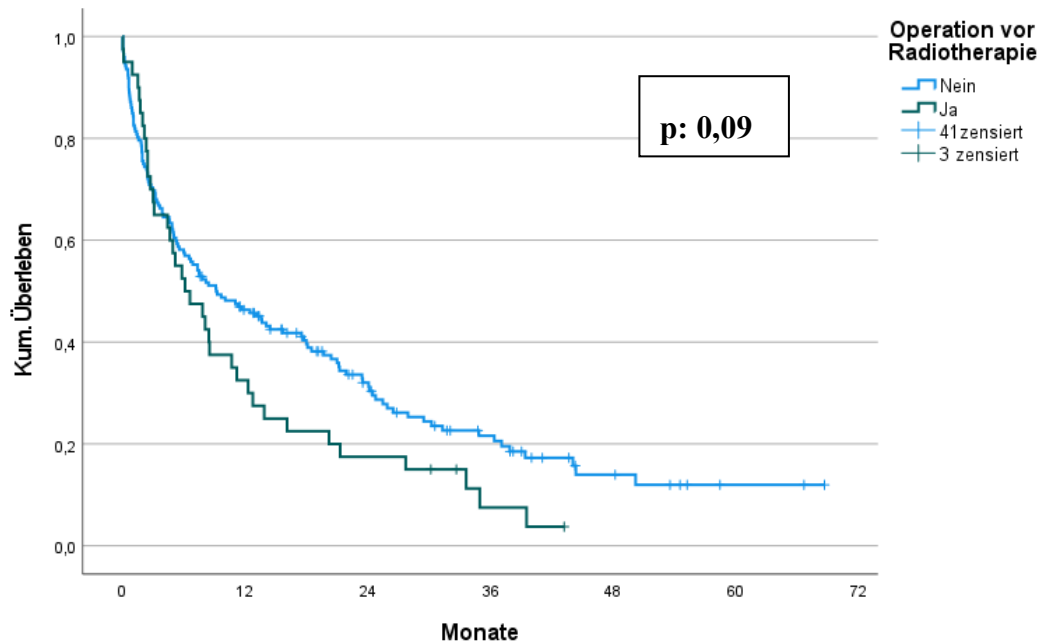


Abbildung 23: Kaplan-Meier Überlebensfunktion: Einfluss eines chirurgischen Eingriffs vor RT (assoziiert durch Knochenmetastasen) auf das Überleben nach Radiotherapie.

4.9.9. Überlebenszeit in Abhängigkeit von pathologischen Frakturen

Patienten mit einer pathologischen Fraktur (n=112) hatten ein medianes Überleben von 6,74 Monaten (KI95% 4,54-8,93). Patienten ohne pathologische Fraktur vor Beginn der Bestrahlung zeigten ein mittleres Überleben von 11,5 Monaten (KI95% 6,09-16,9). Im Log-Rank-Test erwies sich dieser Einflussfaktor als signifikant (n=189, p= 0,05).

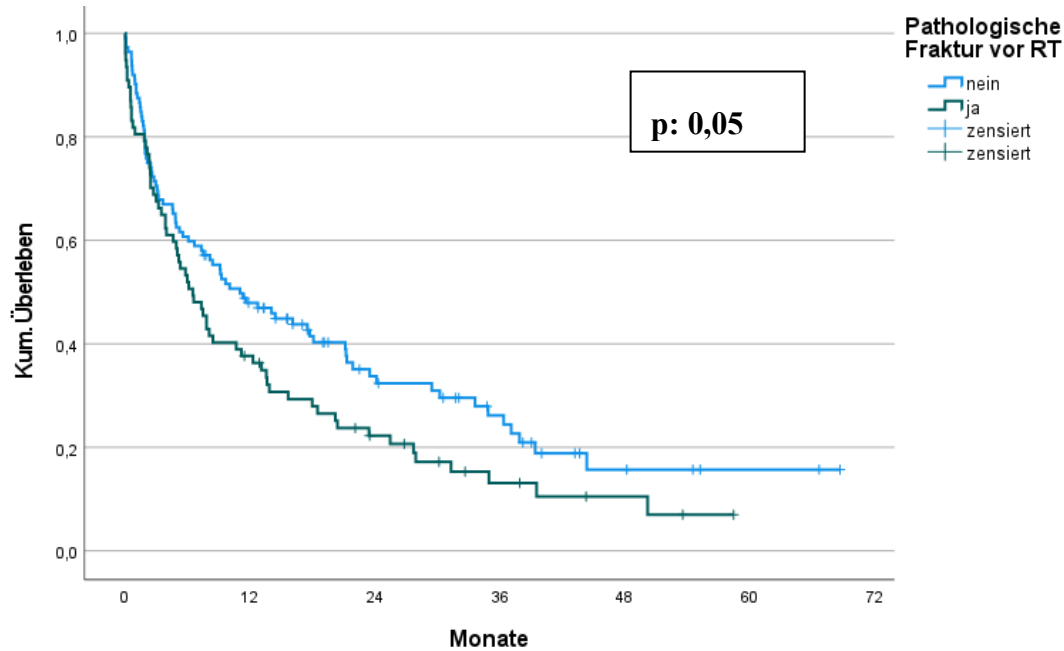


Abbildung 24: Kaplan- Meier Überlebensfunktion: Einfluss von pathologischen Frakturen vor der Radiotherapie auf das Überleben nach der Radiotherapie (n=189, 43 zensiert).

4.9.10. Überlebenszeit in Abhängigkeit der Knochenmetastasierung

Es wurde der Einfluss der Anzahl der Knochenmetastasen bei RT (solitär, oligo, multifokal), das Intervall von Tumorerstdiagnose bis zum Erstauftreten der Knochenmetastasierung (<12, ≥12 Monate) sowie das Vorliegen von weiteren Knochenmetastasen außerhalb der Wirbelsäule auf das Überleben nach Radiotherapie untersucht. Patienten, bei den im ersten Jahr nach Tumorerstdiagnosestellung eine Knochenmetastasierung stattgefunden hatte, zeigten ein kürzeres medianes Überleben von 9,8 Monaten im Vergleich zu den anderen Patienten, bei denen die Knochenmetastasierung erst später erfolgte. Dieser Einfluss zeigte sich im Log-Rank Test signifikant (**n=204, p=0,0007**). Die Anzahl der Knochenmetastasen zu Beginn der Radiotherapie, sowie das Vorliegen von weiteren Knochenmetastasen außerhalb der Wirbelsäule, zeigten sich im Log-Rank Test nicht signifikant (siehe Tabelle in Kapitel 4.11).

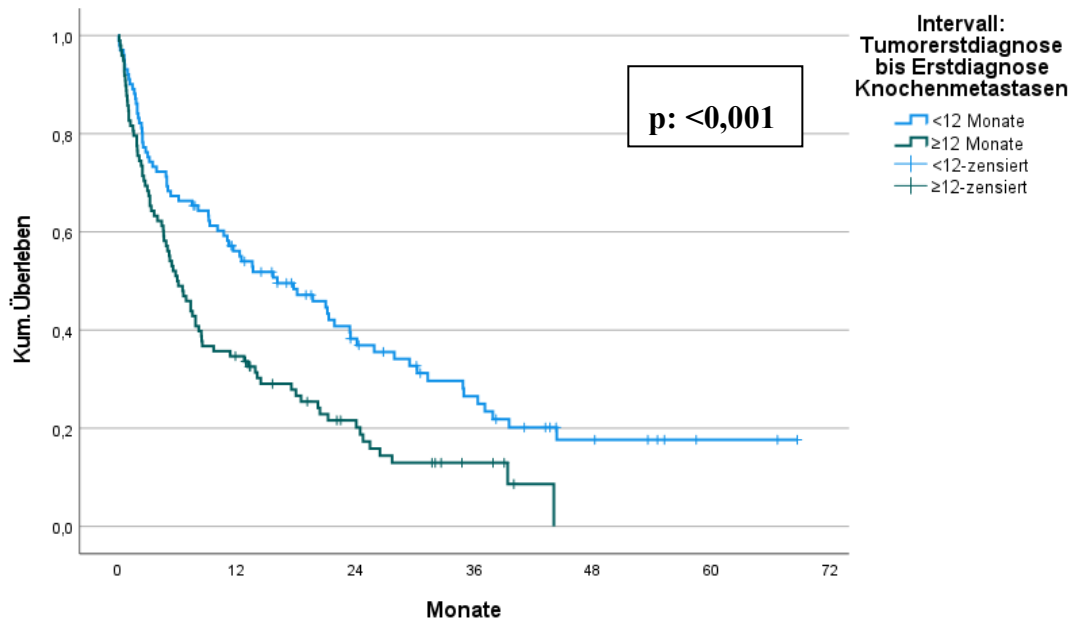


Abbildung 25: Kaplan-Meier Überlebensfunktion: Einfluss des Intervalls der Tumorerstdiagnose bis zur Erstdiagnose von Knochenmetastasen auf das Überleben nach Radiotherapie.

4.9.11. Überlebenszeit in Abhängigkeit von extraossären Fernmetastasen

Insgesamt wurden bei 89 Patienten des Gesamtkollektivs (30,9%) viszerale Fernmetastasen im Verlauf der Erkrankung diagnostiziert. Um eine Aussage über das Überleben nach Radiotherapie tätigen zu können, wurden zunächst ausschließlich Patienten betrachtet, bei denen eine viszerale Fernmetastasierung bereits zu Beginn der Radiotherapie diagnostisch gesichert war ($n=71$). Diese wurden mit sämtlichen Patienten verglichen, welche zu Beginn der Radiotherapie keine viszerale Metastasen aufwiesen ($n=141$). Im Kaplan-Meier-Verfahren zeigte sich im Log-Rank Test ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nach Ende der Radiotherapie ($n=212$; $p=0,002$). Patienten mit viszerale Metastasen lebten im Median 5,6 Monate kürzer im Vergleich zu Patienten ohne viszerale Metastasen zu Beginn der Radiotherapie (siehe Tabelle in Kapitel 4.11).

Des Weiteren wurde das zeitliche Auftreten von extraossären Metastasen in Bezug auf die Erstdiagnose der Tumorerkrankung analysiert. Erwartungsgemäß zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben bei Patienten, welche bereits bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung extraossäre Fernmetastasen aufwiesen ($n=111$; $p=0,015$). Bei Differenzierung der einzelnen Metastasierungsorte fiel auf, dass Hirnmetastasen ($n=212$; $p=0,048$) einen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigten. Das Auftreten von Lebermetastasen oder

Lungenmetastasen hingegen wirkte sich nicht signifikant auf das Überleben aus (Tabelle in Kapitel 4.11).

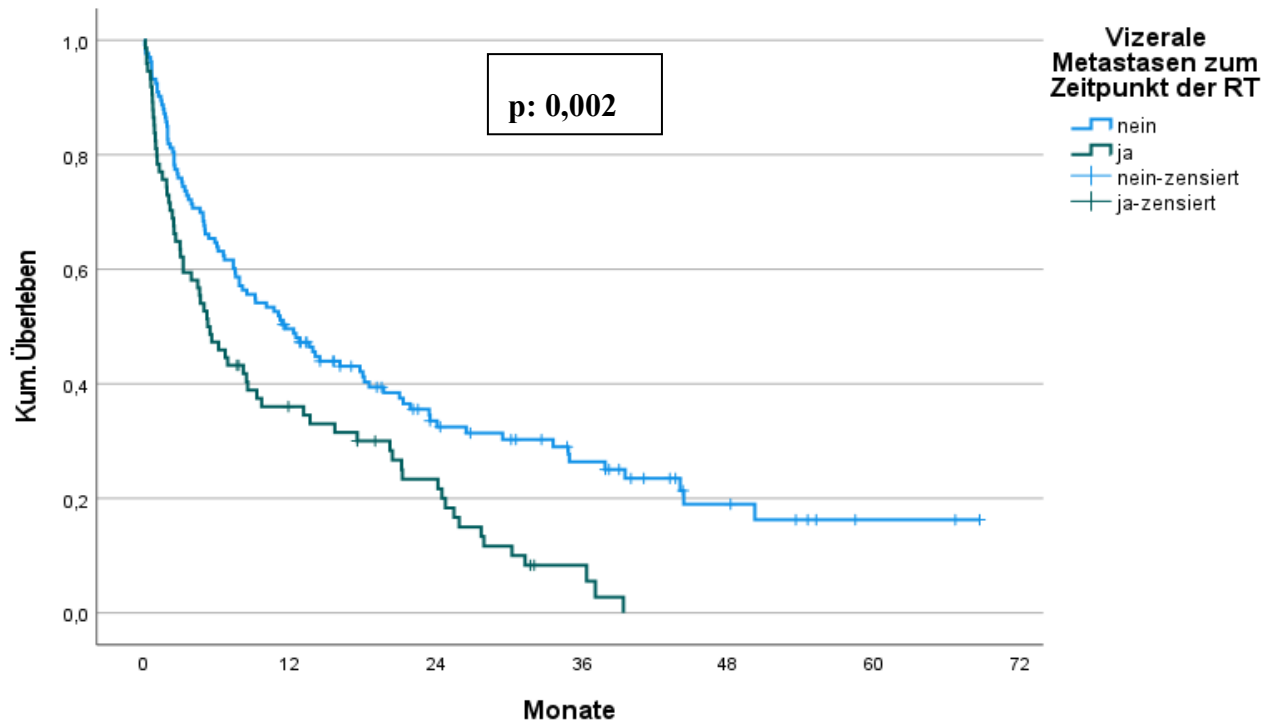


Abbildung 26: Kaplan-Meier Überlebensfunktion: Einfluss von viszeralen Metastasen (zum Zeitpunkt der RT) auf das Überleben nach Radiotherapie.

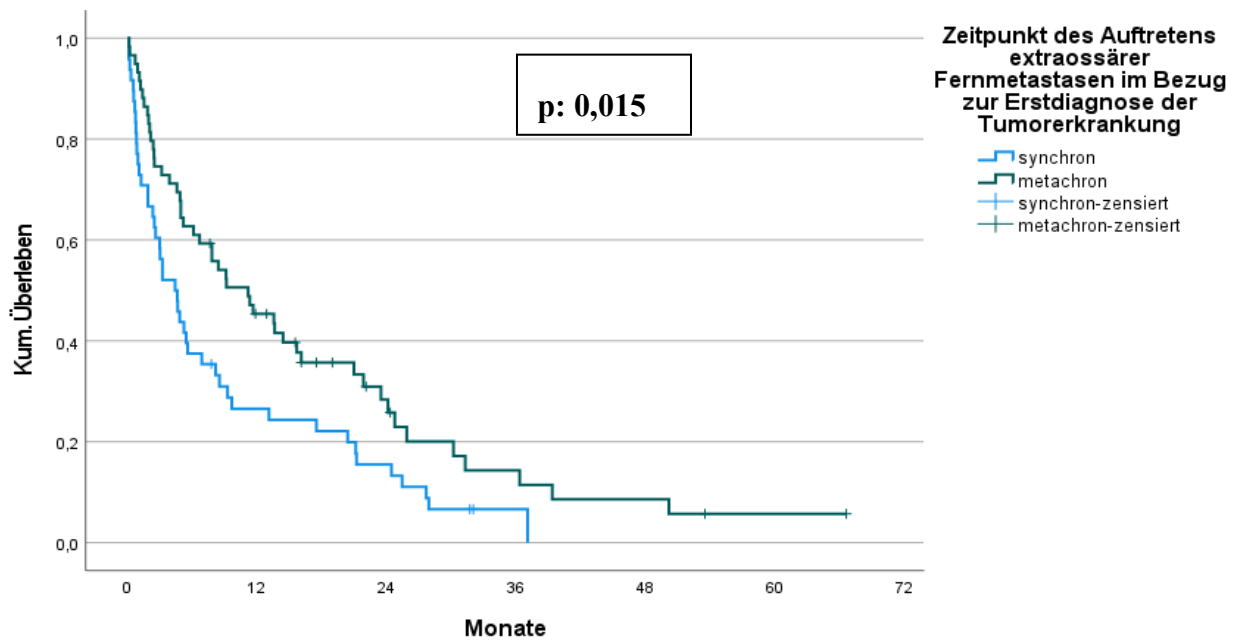


Abbildung 27: Kaplan-Meier Überlebensfunktion: Einfluss des zeitlichen Auftretens der extraossären Metastasen (im Bezug zur Erstdiagnose der Tumorerkrankung) auf das Überleben nach Radiotherapie.

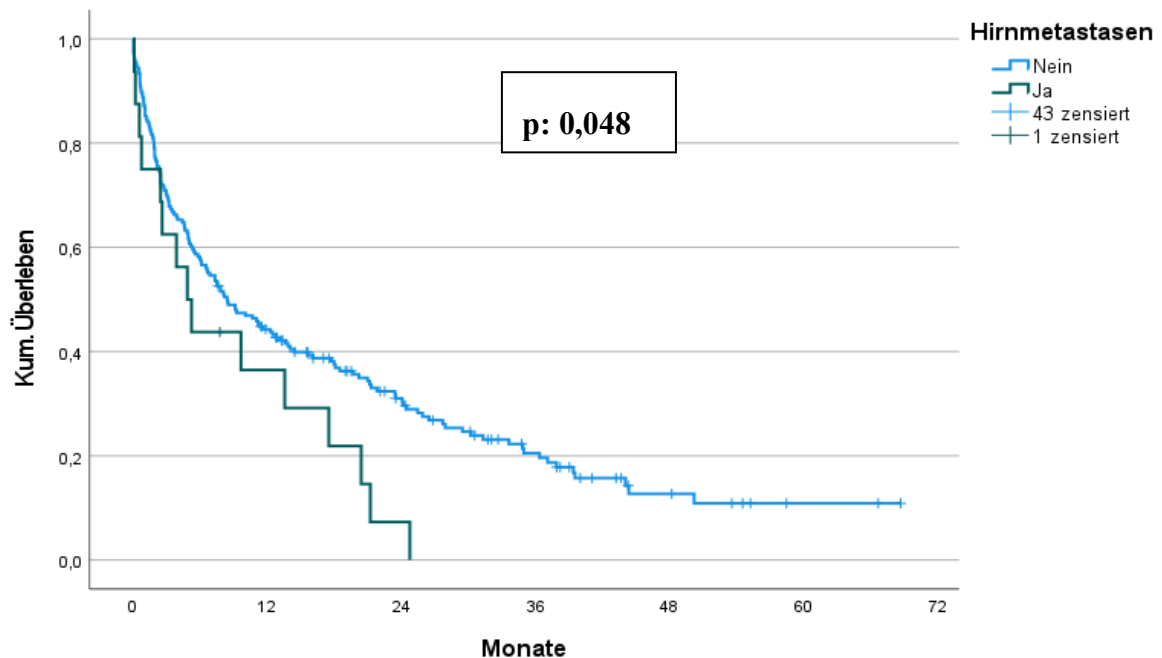


Abbildung 28: Kaplan-Meier Überlebensfunktion: Einfluss von Hirnmetastasen auf das Überleben nach Radiotherapie.

4.9.12. Überleben in Abhängigkeit von der körperlichen Performance

Die Patienten wurden in gute und schlechte Performance gruppiert und der Einfluss auf das Überleben nach Beginn der Radiotherapie überprüft. Im Kaplan-Meier-Verfahren zeigte sich im Log Rank Test ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nach Radiotherapie. Patienten mit einem KPS von unter 70 bzw. unter 60 zeigten eine deutlich reduzierte mittlere Überlebenszeit im Vergleich zu denjenigen Patienten die körperlich weniger Einschränkungen zu Beginn der RT aufwiesen. Der Vergleich der Gruppen KPS <60/>60 und KPS <70/>60 zeigte eine Änderung des mittleren Überlebens und auf die 0,5-Jahres, 1-Jahres-, und 2 Jahres Überlebensrate (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse der Analyse des Kollektivs mittels Karnofsky Performance Status. Vergleich der Gruppen mittels Kaplan Meier und Log -Rank Test.

Prognosefaktor	Anzahl (n)	Mittleres Überleben(m) (KI 95%)	0,5-JÜ	1-JÜ	2-JÜ	p-Wert (log-rank)
KPS < 70	127	4,93 (3,61-6,24)	0,43	0,3	0,17	
KPS ≥ 70	65	24,48 (18,82-30,14)	0,83	0,72	0,53	<0,0001
KPS < 60	71	3,35 (1,84-4,83)	0,32	0,18	0,04	
KPS ≥ 60	121	20,21 (12,64-27,85)	0,71	0,6	0,45	<0,0001

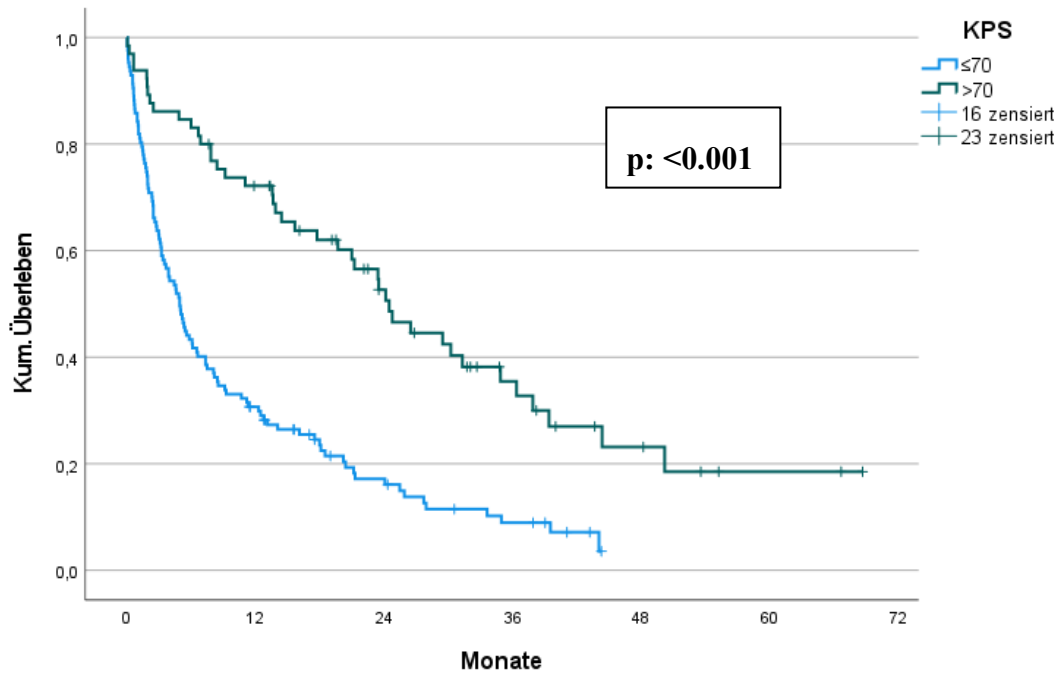


Abbildung 29: Kaplan-Meier Überlebensfunktion: Einfluss der körperlichen Performance (KPS) auf das Überleben nach Radiotherapie. Die Grenze zwischen „guter“ bzw. „schlechter“ Performance wurde zwischen KPS 70 und 80 festgelegt.

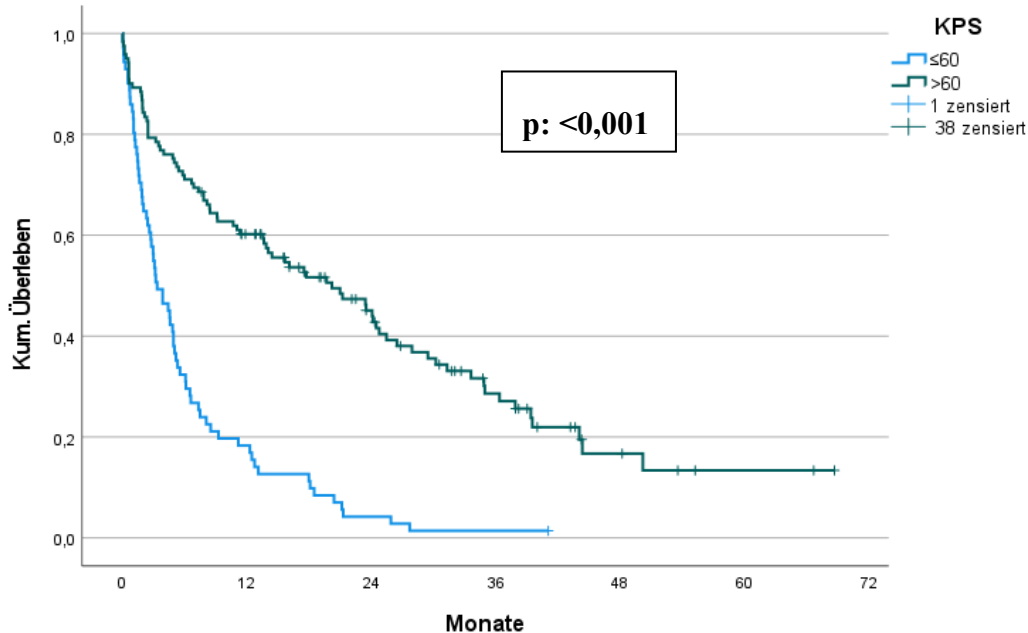


Abbildung 30: Kaplan-Meier Überlebensfunktion: Einfluss der körperlichen Performance (KPS) auf das Überleben nach Radiotherapie. Die Grenze zwischen „guter“ und „schlechter“ Performance wurde zwischen KPS 60 und 70 festgelegt.

4.9.13. Überleben in Abhängigkeit von der Komorbidität

Die Begleiterkrankungen der Patienten zu Beginn der Bestrahlung wurden nach dem ACE-27 Score ausgewertet (Adult-Comorbidity-Evaluation-27; siehe 0). Die Einteilungen der untersuchten Gruppen und die zugehörigen Ergebnisse der univariaten Analyse sind in der Tabelle 8 ersichtlich. Es zeigte sich bei Patienten mit schweren Vorerkrankungen neben der Tumorerkrankung eine deutlich reduzierte Überlebenszeit nach Beginn der Radiotherapie. Bei der Betrachtung der Abstufungen des ACE-27 Scores fiel auf, dass besonders die Patienten mit keinen oder nur sehr leichten Komorbiditäten ein mittleres Überleben von 20,4 Monaten zeigten, und sich damit deutlich von den Patienten mit moderaten bis schweren Vorerkrankungen abheben (mittleres Überleben in Monaten: 3,39 (KI95% 2,35-5,60)).

Prognosefaktor	Anzahl (n)	Mittleres Überleben in Monaten (KI 95%)	0,5 JÜ	1 JÜ	2JÜ	Log rank Test (p-Wert)
ACE-27 gut vs. schlecht						
Gut (0-1)	107	20,40 (12,83-27,98)	0,73	0,56	0,43	
Schlecht (2-3)	102	3,98 (2,35-5,60)	0,3	0,30	0,17	<0,001
ACE-27 gut vs. sehr schlecht						
Gut (0-2)	151	13,8 (9,65-21.2)	0,69	0,53	0,36	
Sehr schlecht (3)	58	2,3 (1,52-4,9)	0,24	0,21	0,14	<0,001

Tabelle 8: Ergebnisse der Analyse der Komorbiditäten nach dem ACE-27 Score. Überlebenszeitanalyse der Gruppeneinteilung.

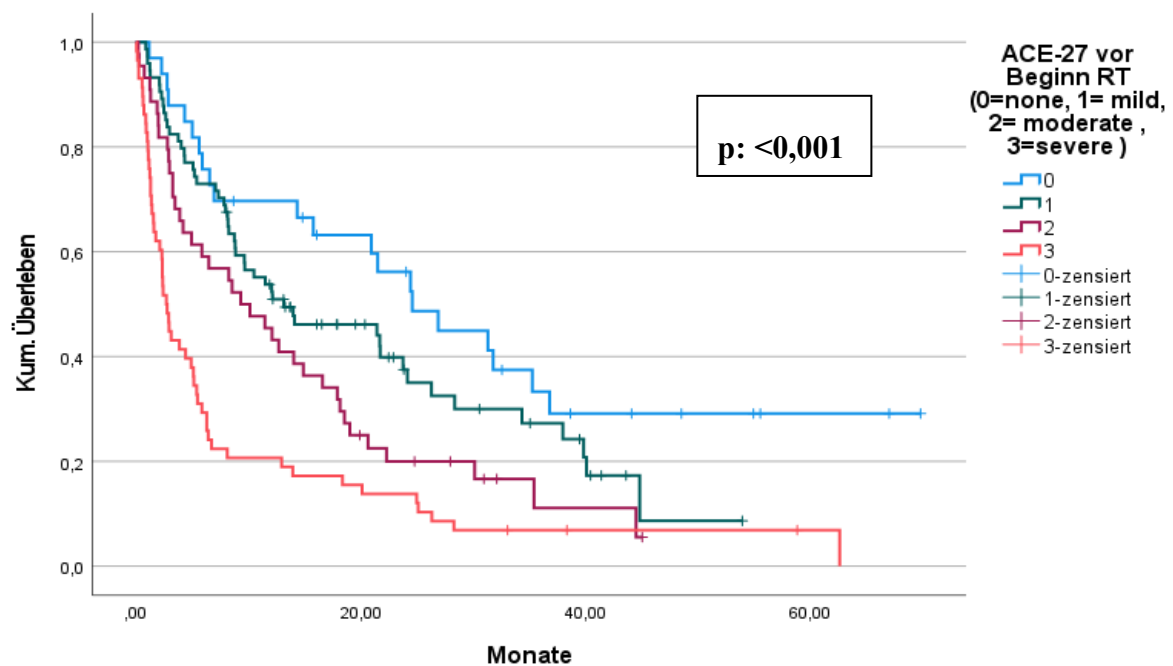


Abbildung 31: Kaplan-Meier Überlebensfunktion: Vergleich der Komorbiditätsschweregrade des ACE-27 Scores bezogen auf das Überleben nach Radiotherapie.

4.9.14. Überleben nach RT in Abhängigkeit des Charlson-Comorbidity Index

Patienten, die nach dem Charlson-Comorbidity Index eine Punktezahl von 0 hatten (n=72), wurden mit allen anderen Patienten mit Punktwerten ≥ 1 (n=137) verglichen. Hierbei wurde das Alter der Patienten im CCI unberücksichtigt gelassen und ausschließlich die Komorbidität einbezogen. Im Log-Rank Test zeigte sich ein signifikanter Einfluss des CCI's auf das Überleben nach Radiotherapie ($p=0,01$). Bei Vergleich der Patienten ab einem CCI Punktwert von 0-1 (n=131) und einem Punktwert von ≥ 2 (n=78) ergab sich im Log-Rank Test kein signifikanter Einfluss auf das Überleben nach Radiotherapie ($p=0,326$).

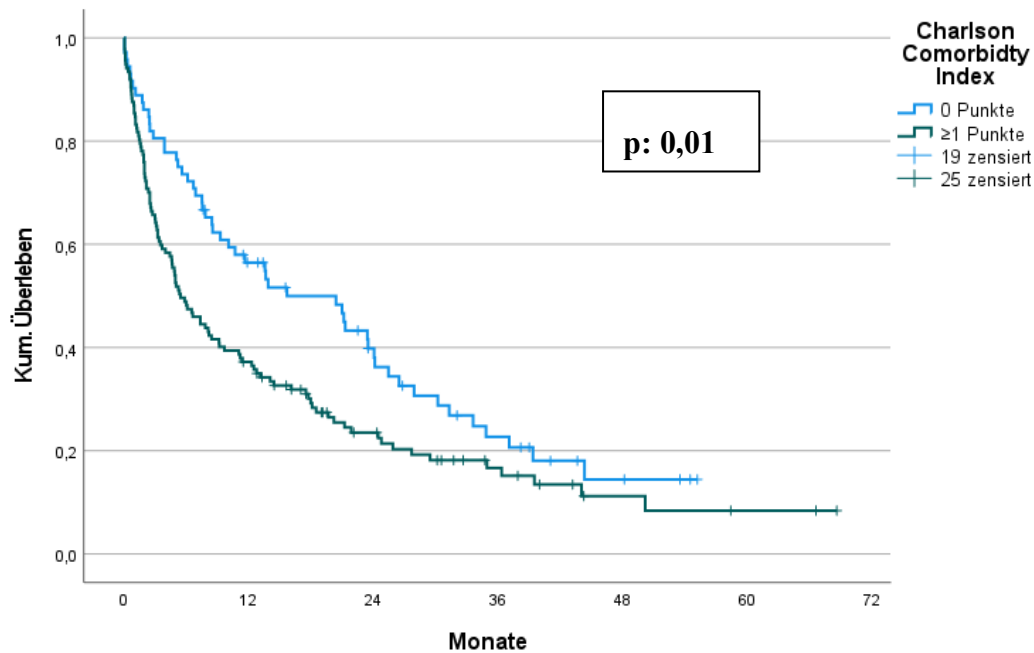


Abbildung 32: Kaplan Meier Überlebensfunktion: Vergleich der Komorbiditätsgruppen mittels Charlson-Comorbidity Index bezogen auf das Überleben nach Radiotherapie.

4.10. Zusammenhang zwischen der körperlichen Performance und den Begleiterkrankungen

Mittels Chi-Quadrat-Test konnte gezeigt werden, dass es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem ACE-27 Score und dem KPS gibt ($p=0,0004$). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass schwerwiegende Begleiterkrankungen häufig eine schlechtere körperliche Performance nach sich ziehen und eine schlechte körperlichen Performance häufig auch mit schweren Begleiterkrankungen assoziiert ist. In der Überlebenszeitanalyse wurde beobachtet, dass Patienten mit schlechtem ACE-27 und gleichzeitig schlechtem KPS ein sehr kurzes mittleres Überleben von 3,91 Monaten zeigten (KI95%=2,22-5,59). Patienten mit einem guten ACE-27 und gleichzeitig guten KPS zeigten ein mittleres Überleben von 31,34 Monaten (KI95%=18,27-44,42). Im Log-Rank-Test stellte sich diese Beobachtung als signifikant dar ($p<0,001$). In den Gruppen, wo sich KPS und ACE widersprachen ($n=74$), gab es eine tendenziell längere Überlebenszeit bei Patienten, welche einen guten körperlichen Zustand ($KPS>70$) bei gleichzeitig schweren Begleiterkrankungen aufwiesen (ACE-27 >1 Punkte). Diese Patienten zeigten ein mittleres Überleben von 14,91 Monaten (KI95%=0,3-29,53) und lebten damit im Median 6,63 Monate länger als Patienten, die trotz schwerer

Begleiterkrankungen in einer guten körperlichen Verfassung bei Beginn der Radiotherapie waren. Dieser Effekt erwies sich im Log-Rank-Test bei dem paarweisen Vergleich jedoch als nicht signifikant ($p=0,31$).

KPS	Wenig Körperliche Einschränkung (KPS<70)	Schwere körperliche Einschränkung (KPS>70)	Gesamt
ACE-27			
0-1 („gut“)	54	45	99
2-3 („schlecht“)	74	20	94
Gesamt	128	65	193

Tabelle 9: Kreuztabelle über den Zusammenhang zwischen Komorbiditäten (ACE-27) und des Karnofsky-Performance-Status

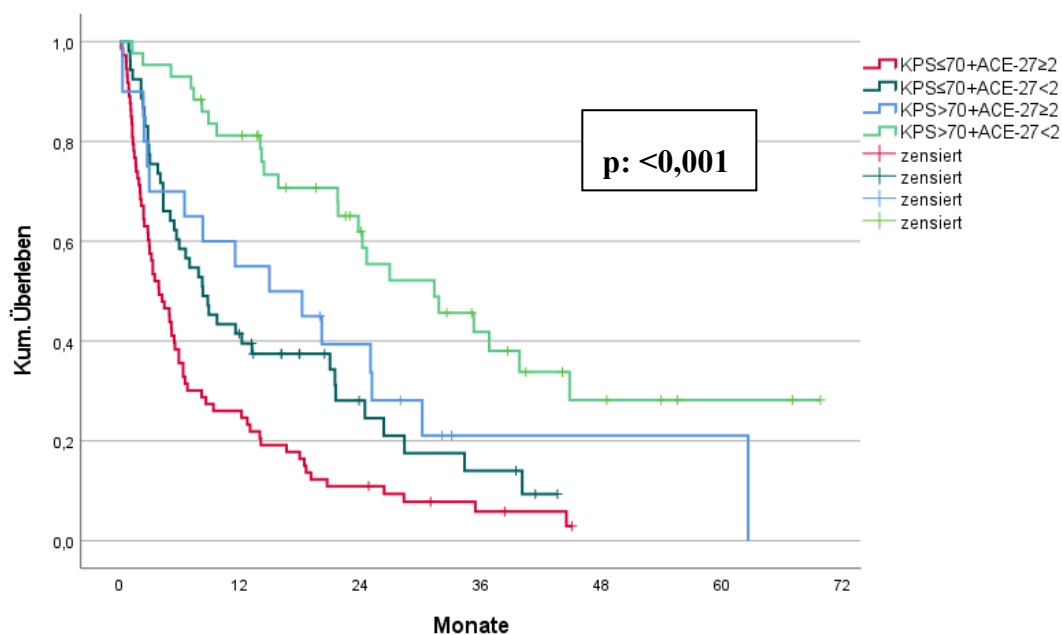


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des Zusammenhangs zwischen Komorbiditäten (ACE-27) und dem Karnofsky-Performance-Status. Die Kurven wurden paarweise mittels Log-Rank Test auf einen signifikanten Unterschied überprüft.

4.11. Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Analyse

Prognosefaktor	N Patienten	Mittleres Überleben in Monaten (KI95%)	Log-Rank (p=Wert)
Alter bei Beginn RT			
<75	98	7,82;(3,77-11,87)	
≥75	114	8,44;(3,32-13,56)	0,94
Geschlecht			
<i>männlich</i>	133	7,32;(4,47-10,18)	
<i>weiblich</i>	79	12,49;(2,4-22-56)	0,095
Primarius			
<i>Lunge</i>	41	4,63;(2,41-6,86)	
<i>Mamma</i>	36	29,47;(12,28-46,66)	
<i>Prostata</i>	59	14,06;(4,01-24,67)	
<i>Niere</i>	13	18,1;(0,0-44,10)	
<i>Kolorektal</i>	10	6,6;(0,96-4,720)	
<i>Sonstige</i>	53	4,56;(2,46-6,68)	<0,001
Antineoplastische Systemtherapie vor RT			
<i>Nein</i>	87	5,98;(2,24-9,12)	
<i>Ja</i>	123	11,04;(6,93-15,15)	0,028
Osteoprotektive Therapie			
<i>Nein</i>	148	5,55(3,5-7,61)	
<i>Bisphosphonate</i>	42	12,75(8,75-16,75)	
<i>Denosumab</i>	22	17,97(10,9-25,04)	0,02
Pathologische Fraktur			

Nein	77	11,5 (6,09-16,9)	
ja	112	6,74(4,54-8,93)	0,05
Chirurgischer Eingriff der Wirbelsäule			
<i>Nein</i>	172	9,16(4,52-13,82)	
<i>Ja</i>	40	6,11(1,99-10,23)	0,09
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der RT			
<i>Nein</i>	141	11,04(6,7-15,37)	
<i>Ja</i>	72	5,42(3,16-7,68)	0,002
Fernmetastasen ab ED			
<i>synchron</i>	51	3,22(1,18-5,26)	
<i>metachron</i>	60	9,17(4,57-13,76)	0,008
Hirnmetastasen			
<i>Nein</i>	196	8,41(5,23-11,6)	
<i>Ja</i>	16	4,86(2,22-7,5)	0,048
Lungenmetastasen			
<i>Nein</i>	160	7,82(5,07-10,57)	
<i>Ja</i>	52	9,17(1,25-17,1)	0,187
Lebermetastasen			
<i>Nein</i>	171	8,51(4,38-12,64)	
<i>Ja</i>	41	5,55(2,01-9,10)	0,134
Gesamtdosis			
$\geq 30\text{Gy}$	162	12,29(8,63-15,95)	
$< 30\text{Gy}$	50	2,6(1,27-3,92)	<0,001

Anzahl Zielvolumen			
<i>1</i>	112	9,27(5,84-17,5)	
<i>>1</i>	100	7,55(5,19-13,5)	0,4
Zeitspanne zwischen ED und RT			
<i><12 Monate</i>	93	5,22(3,92-6,52)	
<i>≥12 Monate</i>	111	15,67(9,45-22,3)	<0,001
Anzahl der KM zu Beginn der RT			
<i>Solitär</i>	28	21,3(2,84-39,74)	
<i>2 oder 3</i>	61	11,04(5,65-16-42)	
<i>multifokal</i>	115	7,82(4,77-10,87)	0,36
Intervall: Tumorerstdiagnose bis ED Knochenmetastasen			
<i><12 Monate</i>	103	5,82(4,02-7,61)	
<i>≥12 Monate</i>	101	15,67(7,82-23,528)	<0,001
Karnofsky-Performance Status (KPS)			
<i>≤ 70</i>	127	4,93 (3,61-6,24)	
<i>> 70</i>	65	24,48 (18,82-30,14)	<0,001
<i>≤ 60</i>	71	3,35 (1,84-4,83)	
<i>> 60</i>	121	20,21 (12,64-27,85)	<0,001

Adult Comorbidity Evaluation-27			
„Gut“ (0-1)	107	20,40 (12,83-27,98)	
„Schlecht“ (2-3)	102	3,98 (2,35-5,60)	<0,001
„Gut“ (0-2)	151	13,8 (9,65-21.2)	
„Sehr schlecht“ (3)	58	2,3 (1,52-4,9)	<0,001
Charlson-Comorbidity Index (CCI)			
„Gut“ (0-1)	131	10,05(5,75-14-35)	
„Schlecht“ (≥2)	78	5,8(2,94-8,69)	0,326
„Gut“ (0)	72	15,67(5,86-25,49)	
„Schlecht“ (>0)	137	5,42(3,36-7,48)	0,01

Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Analyse

4.12. Multivariate Analyse der Prognosefaktoren

Anhand des Cox-Regressionsmodells wurde der unabhängige Einfluss der untersuchten Prognoseparameter auf das Überleben nach Radiotherapie untersucht. Die Selektion der Variablen, welche für dieses Modell verwendet wurden, richtete sich zunächst nach einer Vergleichsarbeit aus dem Jahr 2019 über die Evaluierung von Prognosefaktoren bei einem ähnlichen Patientenkollektiv (Rades et al. 2019). Als neuer zusätzlicher Prognoseparameter wurden die Komorbiditäten der Patienten mittels ACE-27 (0-1 Punkte vs. ≥ 2 Punkte) in das Modell einbezogen. Als weitere Abweichung zur Vergleichsstudie wurde das Geschlecht nicht in das Modell mit aufgenommen. Bei den stark geschlechtsspezifischen Tumoren wie dem Mamma-, oder Prostatakarzinom erschien die Einbeziehung des Geschlechts als unabhängiger Parameter als nicht sinnvoll. Die Ergebnisse des Cox-Regressionsmodells sind in der Tabelle 11 ersichtlich. Es zeigte sich, dass von den Prognosefaktoren, welche sich allesamt in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen, nur noch die Art des Primarius ($p=0,015$), der Karnofsky-Performance-Score (80-100; HR:0,47, $p=0,001$) und die Begleiterkrankungen (ACE-27; HR: 0,49, $p<0,001$) einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten. Bei Betrachtung der einzelnen Primärtumoren erwiesen sich das Mammakarzinom (HR: 0,35, $p=0,007$) sowie das Prostatakarzinom (HR:0,46; $p=0,01$) als günstige unabhängige Prognosefaktoren. Die anderen Tumoren erwiesen sich im Modell als nicht signifikant. Mit Fokus auf den Einfluss der Komorbiditäten und zum Vergleich der beiden Komorbiditätsscores wurde eine weitere Cox-Regression unter Anwendung des Charlson-Comorbidity Index (0 vs. ≥ 1 Punkte) erstellt. Hier erwies sich der CCI im Modell als knapp nicht signifikant ($p=0,058$).

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							UG	OG
Primarius (Lunge als Referenz)			14,034	5	,015			
Mamma	-1,053	,388	7,364	1	,007	,349	,163	,746
Prostata	-,786	,314	6,277	1	,012	,456	,246	,843
Niere	-,690	,404	2,919	1	,088	,501	,227	1,107
Kolorektal	,182	,455	,160	1	,689	1,200	,492	2,928
Sonstige	-,187	,313	,358	1	,550	,829	,449	1,532
ACE-27 ≤1	-,705	,203	12,028	1	<,001	,494	,332	,736
KPS 80-100	-,746	,232	10,351	1	,001	,474	,301	,747
Alter	,089	,199	,201	1	,654	1,093	,741	1,613
Gesamtdosis <30 Gy	,349	,230	2,308	1	,129	1,418	,904	2,224
Pathologische Frakturen	-,227	,193	1,392	1	,238	,797	,546	1,162
Intervall zwischen ED und RT <12 Monate	,023	,232	,010	1	,922	1,023	,649	1,611
Vizerale Metastasen zum Zeitpunkt der RT	,073	,211	,119	1	,730	1,075	,711	1,626

Tabelle 11: Cox-Regressionsmodell zur Erfassung unabhängiger Variablen mit signifikantem Einfluss auf das Überleben nach Radiotherapie. Als Referenzvariabel für „Primarius“ wurden die Lungenkarzinome gewählt. Die signifikanten Parameter mit dem zugehörigen Relativen Risiko (Exp(B)) sind markiert. Insgesamt konnten 162 Fälle in das Cox-Regressionsmodell einbezogen werden.

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							UG	OG
Alter > 75 Jahre	-,079	,197	,159	1	,690	,924	,628	1,361
KPS 80-100	-,801	,233	11,842	1	<,001	,449	,285	,708
Charlson Comorbidity Index (0 Punkte)	-,405	,214	3,598	1	,058	,667	,439	1,014
Primarius (Lunge als Referenz)			12,516	5	,028			
Mamma	-1,020	,392	6,761	1	,009	,361	,167	,778
Prostata	-,783	,321	5,932	1	,015	,457	,244	,858
Niere	-,607	,407	2,218	1	,136	,545	,245	1,211
Kolorektal	,013	,458	,001	1	,978	1,013	,413	2,485
Sonstige	-,152	,318	,228	1	,633	,859	,460	1,602
Gesamtdosis <30Gy	,418	,232	3,234	1	,072	1,518	,963	2,393
Vizerale Metastasen zum Zeitpunkt der RT	,056	,221	,064	1	,801	1,057	,686	1,630
Hirnmetastasen	,263	,356	,546	1	,460	1,301	,648	2,612
Pathologische Frakturen	,317	,195	2,645	1	,104	1,374	,937	2,014
Intervall ED bis RT < 12 Monate	,064	,233	,075	1	,784	1,066	,675	1,683

Tabelle 12: Cox-Regression mit Charlson-Comorbidity Index zum Vergleich (CCI)

4.13. Entwicklung eines neuen Prognose Scores

Nach Abschluss der univariaten und multivariaten Analyse stellten sich zusammenfassend folgende Parameter als signifikant dar und leisten damit innerhalb des untersuchten Kollektivs einen unabhängigen Einfluss auf die Überlebenszeit nach abgeschlossener Radiotherapie:

1. Maß der körperlichen Einschränkung (Karnofsky-Performance-Score)
2. Schwere der Begleiterkrankungen (ACE-27)
3. Art des Primarius (Mamma- und Prostatakarzinom)

In Anlehnung an verschiedene Vergleichsarbeiten folgte die Entwicklung eines einfachen Prognose Scores zur Abschätzung des Überlebens nach Radiotherapie von Wirbelsäulenmetastasen bei älteren Menschen (>65Jahre). Im Vergleich zu anderen Arbeiten wurden die Begleiterkrankungen als neuer Prognosefaktor berücksichtigt. Die Parameter wurden nach den Ergebnissen der multivariaten Analyse gewichtet. Die Hazard Ratio's der signifikanten Einflussfaktoren lagen nahe aneinander. Für das Vorliegen eines positiven Prognosefaktors wurden jeweils ein Punkt vergeben, sodass bei drei Kategorien des Scores jeweils maximal drei Punktwerte erreicht werden konnten. Der Prognosescore wurde auf das Gesamtkollektiv angewendet. Es wurden nur Patienten einbezogen, bei denen alle drei Items in den Daten vollständig waren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 ersichtlich. Im Log-Rank-Test zeigte sich beim paarweisen Vergleich der Prognosegruppen eine stetige Signifikanz, sodass jede Gruppe des neuen Scores als signifikant unterschiedlich, bezogen auf das Überleben nach Radiotherapie gewertet werden kann (Tabelle 13).

Prognosegruppen	D		C		B		A	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
D			7,160	,007	33,984	<,001	43,332	<,001
C	7,160	,007			13,784	<,001	26,917	<,001
B	33,984	<,001	13,784	<,001			8,217	,004
A	43,332	<,001	26,917	<,001	8,217	,004		

Tabelle 13: Paarweiser Vergleich der Prognosegruppen mittels Log-Rank-Test.

Gruppierung nach dem neuen Score	Anzahl (n)	Mittleres Überleben(m) (KI 95%)	0,5-JÜ	1-JÜ	2-JÜ
A (3 Punkte)	25	44,35 (23,13-65,57)	1,0	0,92	0,69
B (2 Punkte)	54	23,49 (17,58-29,4)	0,78	0,64	0,48
C (1 Punkt)	65	5,22 (3,89-6,56)	0,46	0,31	0,18
D (0 Punkte)	50	2,6 (1,42-3,77)	0,24	0,16	0,06

Tabelle 14: Ergebnisse der Anwendung des neuen Prognose Scores auf das Patientenkollektiv. Für die 3 Kategorien des Scores (KPS, ACE-27 und Primärtumor) werden, bei Vorliegen eines günstigen Items jeweils 1 Punkt je Kategorie vergeben. Die Punktwerte werden aufsummiert und ergeben eine bessere Prognosegruppe je höher die Gesamtpunktzahl.

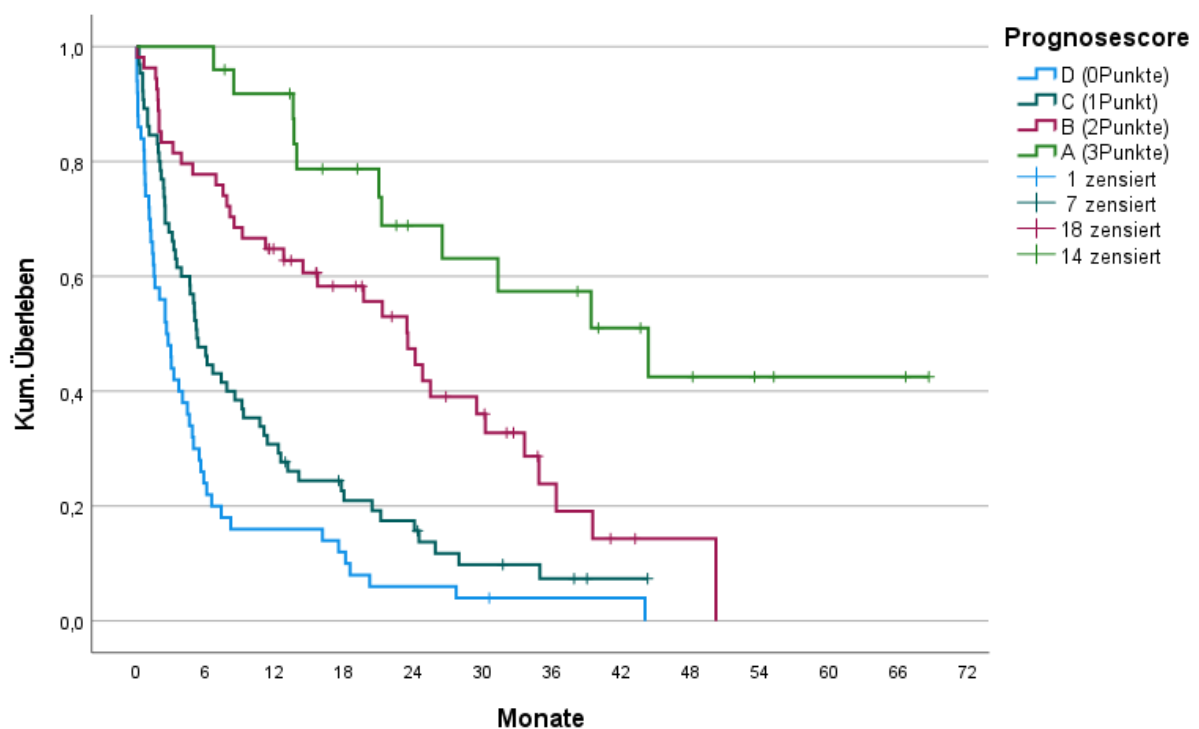


Abbildung 34: Darstellung der Überlebensfunktionen der Prognosegruppen mittels Kaplan Meier Methode. N=194, zensiert=40. Der entwickelte Prognosescore gibt Aufschluss über die erwartete Überlebenszeit nach erfolgter Radiotherapie von Wirbelkörpermetastasen bei geriatrischen Patienten. Die Prognosegruppen ergeben sich aus dem Vorliegen von drei positiven Prognoseparametern zu Beginn der Bestrahlung (Karnofsky Index >60, keine oder milde Begleiterkrankungen, Mamma- oder Prostatakarzinom als Primarius). Bei Patienten der Prognosegruppe A liegen alle drei positiven Prognoseparameter vor. Bei Gruppe D keine.

5. Diskussion

Wie bereits zu Beginn aufgeführt sollten mit dieser Studie folgende Fragestellung beantwortet werden:

1. Inwiefern hat sich innerhalb der letzten Jahre die klinische Situation für ältere Menschen mit behandlungsbedürftigen Knochenmetastasen verändert?
2. Welcher Score ist geeignet um die Komorbiditäten bei älteren Patienten mit Knochenmetastasen vor Behandlungsbeginn in Schweregrade einzuteilen?
3. Gibt es für ältere Patienten in einer palliativen Situation mit Knochenmetastasen gesonderte Faktoren, welche im klinischen Alltag berücksichtigt werden sollten und eine subjektive Einschätzung der Prognose vor Beginn der Radiotherapie erlauben?
4. Erlauben die Ergebnisse eine Erstellung eines neuen Prognosescores? Welche Unterschiede gibt es zu bereits vorhandenen Prognosescores?

5.1. Überlebenszeitanalyse und Prognosefaktoren

Patienten mit Knochenmetastasen eines soliden Primärtumors befinden sich nach der TNM-Klassifikation im Tumorstadium IV und haben grundsätzlich eine reduzierte Lebenserwartung. Bei einem Medianen Überleben von 8,14 Monaten (KI95% 5,16-11,14) unterscheidet sich die Überlebenszeit im Vergleich zu etwas älteren Studien teilweise jedoch nennenswert. Bei der Analyse eines großen Kollektivs (n=1043) zum Thema Knochenmetastasen aus dem Jahr 2014 wird ein medianes Gesamtüberleben von 4,3 Monaten (95% KI, 3,8-4,9) beschrieben (Bollen et al. 2014) . Die Patienten wurden im Zeitraum 2001 bis 2010 bestrahlt. In einer anderen Vergleichsarbeit wird bei einem Patientenkollektiv von 1157 Patienten ein medianes Gesamtüberleben von 7,5 Monaten angegeben (Westhoff et al. 2014) Zu berücksichtigen ist hier, dass in den beiden zuletzt genannten Studien bei einem Durchschnittsalter von ca. 65 Jahren im Vergleich zu dieser Studie auch jüngere Patienten mit in die Analyse eingeflossen sind. Trotz eines höheren Durchschnittsalters von $75 \pm 6,3$ Jahren zeigt das Patientenkollektiv dieser Studie also ein längeres Gesamtüberleben. Es kann also vermutet werden, dass neue Therapiemöglichkeiten und verbesserte Behandlungsstandards in den letzten Jahren zu einer verbesserten Prognose bei Patienten mit Knochenmetastasen geführt haben. Auch wenn sich die Angaben zur Überlebenszeit bei spinalen Knochenmetastasen teilweise erheblich unterscheidet, bleibt allen Vergleichsstudien gemein, dass es große Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen gibt. Für den klinischen Alltag ist es von großer Wichtigkeit, sämtliche Prognosefaktoren zu berücksichtigen, um eine individuelle Therapieplanung bei

palliativen Patienten mit Knochenmetastasen zu ermöglichen (Westhoff et al. 2014; Rades et al. 2019; Bollen et al. 2014; Bostel et al. 2019; Beaufort et al. 2021). Innerhalb der vorliegenden Studie wurden 20 verschiedene Faktoren auf einen potenziellen Einfluss auf das Überleben der Patienten nach dem Abschluss der radiotherapeutischen Behandlung untersucht.

Zuerst ist der starke Einfluss des **Primärtumors** auf die Prognose anzuführen. Die am häufigsten vertretenen Primärtumoren in diesem Kollektiv waren die Prostata-, Lungen-, und Mammakarzinom. Die tumorabhängigen Inzidenzen für das Auftreten von spinalen Knochenmetastasen sind vereinbar mit den allgemeinen Angaben in der Literatur (Coleman 1997; Layer 2005; Ursula Falkmer et al. 2003). Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse haben ergeben, dass die angenommene Nullhypothese (H_0 : Die Art des Primarius hat keinen Einfluss auf das Überleben nach Radiotherapie) verworfen werden kann ($p=0,015$). Bei einem Hazard Ratio von 0,35 (0,16-0,75) und einem medianen Überleben von 29,47 (12,28-46,65) zeigen das Mammakarzinom innerhalb des Kollektivs den stärksten Einfluss auf eine verbesserte Prognose ($p=0,007$). Ebenfalls haben sich die Prostatakarzinome als positiven Einflussfaktor auf das Überleben erwiesen (HR 0,47 (0,25-0,84)). Die gute Prognose der Mammakarzinome im Vergleich zu anderen Primärtumoren lässt sich durch zahlreiche Vergleichsstudien belegen (Bollen et al. 2014; Bostel et al. 2019; Nieder et al. 2016). Zudem kann gezeigt werden, dass die Prognose im Vergleich zu etwas älteren Studien bei Patienten mit Mammakarzinomen in den letzten Jahren noch einmal nennenswert gestiegen sein könnte (MÜL nach RT= 29,47 Monate (12,28-46,66)). Die Prostatakarzinome werden von Bollen et al. als Primärtumoren mit „moderater“ Prognose angesehen (MÜL der Prostatakarzinome bei Bollen et. al 2014: 6,6 (5,2-8,1)). Bei einer medianen Überlebenszeit der Prostatakarzinome von 14,1 (4,1-24,1) liegen die Prostatakarzinome innerhalb dieser Studie zwar noch deutlich unter den Mammakarzinomen, aber dennoch deutlich über dem mittleren Überleben des Gesamtkollektivs und können somit als positiver Prognosefaktor betrachtet werden. Die Überlebensraten neuer Studien bestätigen dies zudem (Rades et al. 2019; Amelot et al. 2021). Die Tumore mit dem kürzesten Überleben nach Radiotherapie waren in dieser Studie die Lungenkarzinome (MÜL 4,6(2,41-6,86)) und wurden daher als Referenz der Cox-Regression innerhalb der multivariaten Analyse gewählt. Bei Vergleich der Studienlage hat sich bisher in den letzten Jahren bzgl. der Prognose bei Lungenkarzinom-Patienten mit spinalen Knochenmetastasen wenig verändert (Bollen et al. 2014; Rades et al. 2019). Eine gewisse Tendenz zu einer leicht gestiegenen Überlebenszeit kann an dieser Stelle anhand der Daten nur vermutet werden. Daher spielt es eine große Rolle, auch bei diesen Patienten Faktoren zu

berücksichtigen, die sich trotz des ungünstigen Primärtumors auf ein längeres Überleben nach Radiotherapie auswirken (Rades et al. 2020a).

Innerhalb des Kollektivs fanden sich keine signifikanten Einflussfaktoren der Patientencharakteristika wie dem **Geschlecht** oder dem **Alter** zu Beginn der Radiotherapie. Bezüglich des Geschlechts konnte ein Trend zum längeren Überleben des weiblichen Geschlechts beobachtet werden. Diese Beobachtung kann durch andere Studien bestätigt werden (Rades et al. 2019). An dieser Stelle muss jedoch der deutliche Einfluss des Primärtumors beachtet werden, was die Aussagekraft wiederum verzerrt. Alle Patienten mit einem Mammakarzinom waren in dieser Studie weiblich. Bei einer Anzahl von 55 weiblichen Patientinnen, von denen innerhalb der Studie 60 % ein Mammakarzinom als Grunderkrankung hatten, ist der Anteil an prognostisch günstigen Tumoren innerhalb der Gruppe des weiblichen Geschlechts wesentlich höher. In der multivariaten Analyse blieb dieser Trend weiterhin erhalten. Bei Betrachtung des Einflusses des Alters auf die Prognose unterscheiden sich die Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zu einigen Autoren, die einen Trend zum schlechteren Überleben bei Patienten ab 80 Jahren beschreiben (Beaufort et al. 2021; Bostel et al. 2019). Die Patienten ab einem Bestrahlungsalter von 75 Jahren wurden in dieser Studie mit Patienten unter 75 verglichen. Ein altersbezogener Einfluss auf das Überleben nach beendeter Radiotherapie wurde hier nicht gefunden ($p=0,94$). In einer Studie aus dem Jahr 2014 wurden 94 Patienten ab einem Lebensalter von 80 mit 445 jüngeren Patienten (< 80 Jahre) auf das Überleben nach palliativer Radiotherapie verglichen (Nieder et al. 2014). Diese Studie untermauert die Feststellung zusätzlich, dass das Alter keinen nennenswerten Einfluss auf die Prognose nach palliativer Radiotherapie hat. Vielmehr sollten andere Parameter stärker gewichtet werden.

Das **Intervall zwischen der Erstdiagnose und dem Beginn der Radiotherapie** stellte sich innerhalb der univariaten Analyse als signifikanter Einflussfaktor für das Überleben heraus. Eine aktuell vergleichbare Studie bestätigt diese Beobachtung (Rades et al. 2020b). Dieser Parameter konnte sich jedoch innerhalb der multivariaten Analyse nicht als unabhängig behaupten. Ein Erklärungsansatz stellt die logische Konsequenz dar, dass Patienten mit einem kürzeren Intervall von der Erstdiagnose bis zur Radiotherapie einen fulminanteren Krankheitsverlauf aufweisen und dieser wiederum abhängig vom starken Einfluss des Primärtumors und möglicherweise noch anderer Faktoren ist.

Im Rahmen der **durchgeführten Radiotherapie** wurde innerhalb der univariaten Analyse ein signifikanter Einfluss der Gesamtdosis der Radiotherapie beobachtet. 164 Patienten mit einer standardisierten Gesamtdosis von 30 Gy (10 Fraktionen) oder mehr hatten ein deutlich längeres

mittleres Überleben als Patienten, welche eine reduzierte Gesamtdosis erhielten (n=50). Die häufigsten alternative Therapieformen in dieser Gruppe waren eine Strahlendosis von 20 Gy (5 Fraktionen) (n=25). Nieder et al. kommen zum gleichen Ergebnis (Nieder et al. 2016). Innerhalb der Cox-Regression gestaltete sich dieser Einfluss auf das Überleben nach Radiotherapie jedoch als nicht signifikant. Die Studienlage zur Beobachtung, welchen Nutzen und Einfluss eine reduzierte Strahlendosis im Vergleich zur konventionellen Therapieform bei palliativen Patienten mit Knochenmetastasen hervorbringt, ist in den letzten Jahren gewachsen. Es gilt zu klären, inwiefern ein Patient durch eine reduzierte Strahlendosis mit Fokus auf die Symptomlinderung der Knochenmetastasen profitieren kann und eine Hospitalisierung innerhalb der verbliebenen Lebenszeit dadurch vermieden werden kann (Rich et al. 2018; Adamietz 2014; Howell et al. 2013; Jamre et al. 2019). Bei Betrachtung der Prognose deckt sich die aktuelle Studienlage: Die Strahlendosis bei Betrachtung aller Tumorgruppen mit Knochenmetastasen hat keinen Einfluss auf eine Verlängerung oder Verkürzung der Überlebenszeit, unabhängig davon mit welcher Gesamtdosis therapiert wurde (Howell et al. 2013; Rades et al. 2019; Nguyen et al. 2019). Die niedrigeren Überlebensraten der Patienten mit geringerer Gesamtdosis lassen sich dadurch erklären, dass vor Beginn der Beobachtungszeit bereits eine Selektion derer Patienten stattgefunden hat, welche einen so schlechten Gesamtzustand aufwiesen, dass sie für eine reguläre konventionelle Therapie mit 30 Gy unterteilt in 10 Fraktionen nicht mehr infrage kamen.

Anhand von Arztbriefen, Verlaufsuntersuchungen, radiologischen Befunden oder auch Tumorboard-Dokumentationen konnte bei einem Großteil der Patienten die Progredienz der Tumorerkrankung ab der Erstdiagnose retrospektiv beobachtet werden. Unabhängig von anderen Faktoren wurde das zeitliche Auftreten und die Lokalisation der ossären Fernmetastasen und weiterer viszerale Fernmetastasen oder sonstiger Fernmetastasierungen außerhalb des Skelettsystems festgehalten. In der univariaten Analyse gestaltete sich das Vorliegen von **viszerale Metastasen** zum Zeitpunkt der Radiotherapie zuerst als signifikanter Einfluss auf das Überleben nach der Radiotherapie (siehe *Tabelle 10*). Vergleichbare Studien bestätigen diese Beobachtung (Westhoff et al. 2014; Bollen et al. 2018). Leithner et. al beschreiben, dass das zusätzliche Auftreten von viszerale Metastasen bei Patienten mit spinalen Knochenmetastasen oft Hand in Hand einhergeht mit einer Verschlechterung des allgemeinen Zustands (Leithner et al. 2008b). Bei der Differenzierung der unterschiedlichen Metastasierungsorte der extraossären Metastasen fiel auf, dass besonders das Vorliegen von Hirnmetastasen einen starken Einfluss auf eine verminderte Lebenserwartung zeigen (MÜL 4,86(2,22-7,5); p=0,048). Die sonst am häufigsten aufgetretenen Lungen- oder

Lebermetastasen schienen jedoch keinen nennenswerten Einfluss auf die Prognose zu haben. Innerhalb der multivariaten Analyse konnte sich das Vorliegen von viszerale Metastasen nicht als unabhängiger Einflussfaktor behaupten. Hier unterscheiden sich die Ergebnisse teilweise zu anderen Vergleichsstudien, in denen viszerale Metastasen als wichtiger Faktor der Prognose bei Patienten mit spinalen Knochenmetastasen gesehen werden (Leithner et al. 2008a; Bollen et al. 2018; Mizumoto et al. 2011). Zu beachten ist, dass die zuletzt angeführten Studien Patienten aller Altersgruppen in die Analyse einbeziehen. Bei der Fragestellung, welche Rolle das Vorliegen von viszerale Metastasen bei ausschließlich älteren Patienten mit spinalen Knochenmetastasen hat, ist die Studienlage sehr reduziert. In den vergleichbaren Studien wird eine viszerale Metastasierung zumeist nicht als Prognoseparameter aufgeführt (Beaufort et al. 2021). Zudem muss an dieser Stelle beachtet werden, dass innerhalb der retrospektiven Datenerhebung alleinig das Auftreten von viszerale Metastasen und nicht etwa das Ausmaß und die daraus resultierenden Fulminanz der Erkrankung erhoben wurde. Bollen et al. beschreiben, dass der Einfluss der viszerale Metastasierung sich mit Typ des Primärtumors ändert (Bollen et al. 2018). Lun et. al kommen zum gleichen Ergebnis (Lun et al. 2020). Es ist also an dieser Stelle festzustellen, dass das Gesamtbild der viszerale Metastasierung deutlich differenzierter betrachtet werden muss, um effektive Rückschlüsse auf die Prognose zu ziehen.

Bei der Betrachtung des **ossären Metastasierungsstatus** wird von vielen Autoren ein signifikanter Einfluss der Anzahl der spinalen Knochenmetastasen auf das Überleben beschrieben (Ignat et al. 2021; Mizumoto et al. 2011; Bostel et al. 2019). Katagiri et. al berücksichtigen diesen Parameter auch innerhalb ihres Scoring Modells (Katagiri et al. 2014). Diese Beobachtung konnte durch die vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt werden. Patienten mit einer solitären Knochenmetastase innerhalb der Wirbelsäule hatten keine nennenswerte verbesserte Prognose im Vergleich zu Patienten mit multiplen spinalen Knochenmetastasen. Des Weiteren gestaltete sich auch die Beobachtung der Anzahl der Zielvolumina der Radiotherapie (1 ZV vs. multiple ZV) als nicht signifikant unterschiedlich. Wie bereits erwähnt ist die Studienlage mit Fokus auf ausschließlich ältere Patienten nicht sehr weit gestreut. Womöglich gibt die Anzahl der Knochenmetastasen einen Anhaltspunkt dafür, in welchem Ausmaß die Tumorerkrankung fortgeschritten ist. Bei Patienten eines jüngeren Kollektivs ist zu vermuten, dass hier der Einfluss auf die Überlebenszeit gegeben ist. Dennoch herrscht hier in der Literatur keine Einigkeit. Eine Metaanalyse von 22 Studien fasst die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen zusammen (Bollen et al. 2018).

Bezüglich des Auftretens **pathologischer Frakturen** ergab sich bei Vergleich zu den Patienten ohne Frakturen eine signifikant kürzere Überlebenszeit von 6,7 Monaten ($p=0,05$). Innerhalb

der multivariaten Analyse konnte sich dieser Parameter jedoch nicht als unabhängiger Prognoseparameter erweisen. Bauer et. al. beschreiben, dass im Falle einer pathologischen Fraktur innerhalb der Wirbelsäule die postoperative Sterblichkeit erhöht ist. Innerhalb des Bauer Modells zur Prädiktion der Überlebenszeit werden die pathologischen Frakturen als Prognoseparameter berücksichtigt (Bauer und Wedin 1995). Leithner et. al modifizierten den Bauer Score im Jahr 2008 und schreiben dem Auftreten pathologischer Frakturen keine Bedeutung innerhalb ihres Prognosemodells zu (Leithner et al. 2008b). Aktuelle vergleichbare Studien konnten ebenfalls keinen unabhängigen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer pathologischen Fraktur und der Überlebenszeit feststellen (Rades et al. 2019; Bollen et al. 2018). Die Literatur ist sich einig, dass pathologische Frakturen eine schwerwiegende Komplikation von Knochenmetastasen darstellen (Coleman 1997; Ursula Falkmer et al. 2003). Jedoch ist es denkbar, dass durch verbesserte Diagnostik, Prävention und Therapie eine pathologische Fraktur sich nach aktuellem Stand nicht nennenswert auf eine erhöhte Mortalität der Patienten auswirkt. Patienten mit einer pathologischen Fraktur vor Radiotherapie wurden in den allermeisten Fällen bereits adäquat mittels Spondylodese und zusätzlicher Laminektomie chirurgisch versorgt. Das Auftreten von pathologischen Frakturen nach stattgefundener Radiotherapie und ggf. chirurgischer Versorgung ist selten. Letztendlich könnte die erhöhte Sterblichkeit der Patienten mit einer pathologischen Fraktur innerhalb dieses Kollektivs wohl eher auf eine erhöhte Aggressivität und Gesamtprogredienz der onkologischen Erkrankung zurückführbar sein. Ebenfalls wurde in diesem Zusammenhang untersucht, ob ein chirurgischer Eingriff der Wirbelsäule vor der Radiotherapie Einfluss auf die Prognose nehmen könnte. Hier zeigte sich jedoch kein signifikanter Einfluss innerhalb der univariaten Analyse ($p=0,09$). Rades et. al kommen zur gleichen Beobachtung (Rades et al. 2019).

Auch sämtliche durchgeführte **antineoplastische Systemtherapien** konnten anhand der vorliegenden Datensätze dokumentiert und analysiert werden. Zur Vereinfachung der Auswertung wurden sämtliche Therapieformen, die das Tumorwachstum hemmen, zusammengefasst (Zytostatika, Antikörpertherapien, Hormontherapien, Immuntherapien). Patienten ($n=123$), die eine antineoplastische Therapie im Zeitraum vor der Radiotherapie erhielten, zeigten eine längere mittlere Überlebenszeit nach Radiotherapie um 5,06 Monate. Obwohl die Überlebenszeiten bei Patienten Im TNM-Stadium 4 eines soliden Primärtumors allgemein schlecht sind, könnten mitunter neue Therapiekonzepte bei einigen dieser Patienten deutlich zu einer verbesserten Prognose beitragen. Innerhalb der multivariaten Analyse konnte sich die Anwendung von systemischen Therapieformen bei diesem Kollektiv jedoch nicht als unabhängiger Parameter erweisen. Vergleichbare Studien kommen zum gleichen Ergebnis

(Rades et al. 2019; Amelot et al. 2021). Dennoch bleibt die Frage aktuell, welchen Einfluss eine begleitende Systemtherapie bei älteren Menschen mit Knochenmetastasen auf die Prognose haben kann. Wie sich bereits gezeigt hat, sind Mamma-, und Prostatakarzinome innerhalb dieses Kollektivs als Tumore mit günstiger Prognose zu werten. Die aktuelle Studienlage zeigt, dass Hormontherapien bei den Mammakarzinomen oder die antiandrogene Therapie bei hormonsensitiven Prostatakarzinomen als zusätzlicher Therapiestandard zu konventionellen Chemotherapien die Überlebenszeit auch innerhalb einer palliativen Situation steigern kann. (Baumann und Dunst 2016; Rocca et al. 2019; Peart 2017). Innerhalb dieser Studie konnten die einzelnen Präparate einer medikamentösen Krebstherapie aufgrund der sehr hohen Vielfalt jedoch nicht differenzierter betrachtet werden, wodurch die Aussagekraft gemindert ist. Vielmehr könnte innerhalb des Vergleichs auch ein Selektionsbias der Patienten erfolgt sein, die aufgrund eines besseren Allgemeinzustands für eine Systemtherapie überhaupt noch infrage kamen. Bei Vergleich der Primärtumoren wird ersichtlich, dass in der Gruppe der prognostisch ungünstigeren Lungenkarzinome weniger Patienten mittels medikamentöser Systemtherapie vor Radiotherapie behandelt wurden, als in der Gruppe der Mamma und Prostatakarzinome (69,2% vs. 94,8%). Die Lungenkarzinome wurden im Median einen Monat nach der Erstdiagnosestellung bestrahlt (Vergleich Mammakarzinome: 122 Monate), wodurch die unterschiedlichen Primärtumoren offensichtlich einen Beobachtungsbias darstellen.

Auch die Behandlung mit einer **osteoprotektiven Therapie** wie Bisphosphonaten oder Denosumab schien bezogen auf die Überlebenszeit einen positiven Einfluss zu haben. Innerhalb des Patientenkollektivs erhielten 64 Patienten eine solche Therapie. In der multivariaten Analyse konnte die Behandlung mittels osteoprotektiver Therapie nicht als signifikanter unabhängiger Parameter identifiziert werden. Zu beachten ist, dass Behandlung mittels osteoprotektiver Therapie in den prognostisch günstigeren Tumorgruppen am höchsten war. 70,7% der Patienten mit einem Mamma-, oder Prostatakarzinom erhielten eine Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab. Von den 43 Patienten mit einem Lungenkarzinom wurden nur 8 (18,6%) Patienten therapiert. Bei der gesonderten Betrachtung der Mamma- und Prostatakarzinome zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit bei Therapie mittels Osteoprotektiva. Die Behandlung mit einer osteoprotektiven Therapie gehört mittlerweile zum Behandlungsstandard: Sie kann zur Verbesserung der Lebensqualität im Rahmen einer palliativmedizinischen Behandlung beitragen und ist weitaus nebenwirkungsärmer als andere onkologische Behandlungen (Gosheger et al. 2007). Mit dem Effekt einer Normalisierung des Knochenstoffwechsels tragen diese Präparate zur Stabilisierung der Knochenmatrix bei und können schwerwiegende Komplikationen wie

pathologische Frakturen der Wirbelsäule reduzieren (Saad et al. 2002; Wong et al. 2012). Sie tragen jedoch nicht zu einer verminderten Mortalität bei. Auch bei dem Vergleich der konventionellen Therapie mit Bisphosphonaten und dem neueren RANKL-Inhibitor Denosumab gab es bezüglich der Überlebenszeit keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit. Stopeck et. al kommen zur gleichen Beobachtung, schreiben der Behandlung mit Denosumab jedoch eine bessere Ansprechrate zu (Stopeck et al. 2010). Zusammenfassend lässt sich feststellen: Die alleinige Betrachtung der Überlebenszeit bezüglich des Nutzens einer osteoprotektiven Therapie bei älteren Menschen mit spinalen Knochenmetastasen ist nicht zielführend.

Die körperliche Verfassung anhand des **Karnofsky Performance Status** zu Beginn der Bestrahlung konnte anhand radiotherapeutischer Voruntersuchungen und Arztbriefen erfasst werden. Für einen Gruppenvergleich wurden die Patienten in gute und schlechte körperliche Verfassung unterteilt. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer schlechteren körperlichen Verfassung zu Beginn der Bestrahlung eine deutlich reduzierte Überlebenszeit hatten, als Patienten mit keinen oder wenigen körperlichen Einschränkungen. Auch innerhalb der multivariaten Analyse erwies sich dieser Einfluss als signifikant. Der Karnofsky Performance Status hat sich innerhalb zahlreicher Studien als sehr aussagekräftig erwiesen und wird innerhalb der Thematik zusammen mit dem ECOG als Standard für eine Einschätzung des körperlichen Zustands im klinischen Alltag angewendet (Bostel et al. 2019; Beaufort et al. 2021; Rades et al. 2019). Für das ältere Patientenkollektiv sollte zudem überprüft werden, ob die Grenze für einen schlechten KPS bei 60 oder 70 Prozent festgelegt werden sollte. Interessanterweise hatten der 56 Patienten (29%) einen KPS von 70. Zählte man diese Patienten in die Gruppe einer guten körperlicher Performance, reduziert sich die mittlere Überlebenszeit dieser Gruppe um 4,2 Monate. Vergleichbare Studien legen die Grenze zu einer schlechten körperlichen Performance für einen Gruppenvergleich ebenfalls bei einem Wert von 70 Prozent fest (Rades et al. 2019; Rades et al. 2020a). Für einen aussagekräftigen Prognoseparameter wurde ein KPS zwischen 80 und 100 Prozent als Maß für einen guten körperlichen Zustand ebenfalls als sinnvolle Einteilung erachtet. In beiden Fällen ist die Einteilung der Patienten nach dem KPS zusammenfassend als sehr starker Prognoseparameter zu werten.

Einen Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit stellte die genaue Betrachtung der **Komorbiditäten** der Patienten zu Beginn der Radiotherapie dar. Anhand zweier vorhandener Scoring Systeme (Charlson Comorbidity Index und Adult Comorbidity Evaluation 27) wurden die Komorbiditäten in Schweregrade unterteilt und ein Zusammenhang auf das Überleben nach erfolgter Radiotherapie beobachtet. So zeigte sich, dass ab einem CCI von 1 und einem ACE

27 Score von >1 ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit nach Radiotherapie stattgefunden hatte. Patienten mit milden oder keinen Komorbiditäten neben der Tumorerkrankung lebten nach dem CCI im Median 8,4 Monate länger und nach dem ACE-27 Score im Median 16,42 Monate länger im Vergleich zu Patienten mit schwerwiegenden Komorbiditäten zu Beginn der Bestrahlung. Innerhalb der Cox-Regression erwies sich der ACE 27 Score als signifikanter unabhängiger Prognoseparameter. Der CCI verfehlte das Signifikanzniveau nur knapp, jedoch war auch hier ein deutlicher Trend zu erkennen. Bollen et al. fassen in einer großen Metaanalyse die Ergebnisse von 22 Studien zusammen, welche sich allesamt mit der Fragestellung beschäftigen, welche prognostischen Faktoren für Patienten mit spinalen Metastasen gelten (Bollen et al. 2018). Es wird ersichtlich, dass bislang sehr wenige Studien zur Thematik die Begleiterkrankungen neben der Tumorerkrankung berücksichtigen. In den meisten vergleichbaren Studien wird als unabhängiger Prognoseparameter hauptsächlich der Karnofsky Index oder ECOG Status evaluiert (Bostel et al. 2019; Rades et al. 2019). In zwei verwandten Studien zum Thema der postoperativen Komplikationen bei der operativen Versorgung von spinalen Knochenmetastasen wird der CCI ebenfalls als aussagekräftiger Prädiktor der postoperativen Überlebenszeit beschrieben (Luksanapruksa et al. 2017; Arrigo et al. 2011). Innerhalb der Literatur findet der Ace-27 Score bislang noch weniger Anwendung zur Prädiktion der Überlebenszeit bei Patienten mit Knochenmetastasen. Eine Studie zu älteren Patienten mit Hals und Kopf Tumoren beschreibt den Ace-27 Score als aussagekräftiges Modell zur Einschätzung der Überlebenszeit (Sanabria et al. 2007). Kallogjeri et. al vergleichen die Aussagekraft des ACE 27 und des CCI in Bezug auf das Überleben nach Erstdiagnose einer Tumorerkrankung und berücksichtigt zudem weitere Prognoseparameter (Kallogjeri et al. 2012). In der genannten Studie werden die einzelnen Items der Scoring Systeme systematisch auf ihre Diskriminanz überprüft. Kallogjeri et al. kommen zum Entschluss, dass sich beide der Scores für eine Vorhersage der Überlebenszeit bei Tumorpatienten ab Erstdiagnose eignen. Wie sich auch in dieser Studie herausstellte, betonen Kallogjeri et al. die größere Vielfältigkeit des ACE-27 Scores. Neben pankreatischen, neuromuskulären, psychischen Erkrankungen, Übergewicht und Alkoholabusus als gesonderte Faktoren, war vor allem die deutlich differenziertere Unterteilung der kardiovaskulären Erkrankungen hilfreich und erlaubte innerhalb des Kollektivs eine genauere Betrachtung im Vergleich zu dem CCI.

Zusammenfassend lässt sich an dieser Stelle also betonen: Die Analyse der Studie zeigt, dass die Komorbiditäten als Prädiktor auch im Rahmen einer palliativen Bestrahlung von älteren Menschen mit Knochenmetastasen nicht zu vernachlässigen sind. Es existieren eine Vielzahl an möglichen Komorbiditätsscores, die wie der ACE-27 Score teilweise komplexer in ihrer

Anwendung sind, daher jedoch ein größeres Erkrankungsspektrum berücksichtigen. Im Vergleich dazu sind Scores wie der CCI einfacher anzuwenden, haben jedoch den Nachteil, dass Krankheitsbilder fehlen oder nicht differenziert genug betrachtet werden. Im Rahmen dieser Studie konnte sich der ACE-27 Score als aussagekräftiger erweisen. Es wäre zu empfehlen, ihn an größeren Kollektiven zu erproben.

5.2. Prognosescore

Für die Erstellung eines einfachen Prognose Scores zur Prädiktion der Überlebenszeit nach palliativer Radiotherapie von spinalen Knochenmetastasen wurden die signifikanten Variablen des Cox-Regressionsmodell verwendet. Als wichtigste unabhängige Faktoren, die mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert waren, stellten sich die Art des Primarius, der Karnofsky Performance Score und die Komorbiditäten nach dem ACE-27 Score heraus. Nach rückwärtiger Anwendung des neuen Scores auf das Kollektiv zeigte sich im paarweisen Vergleich der vier Prognosegruppen, dass sich alle Prognosegruppen signifikant in ihrer Überlebenszeit unterscheiden (siehe 4.12). Innerhalb der Literatur existieren bereits einige Scoring Systeme, häufig mit Fokus auf eine chirurgische Versorgung von spinalen Metastasen zur präoperativen Einschätzung der Überlebenszeit (Bauer und Wedin 1995; Tokuhashi et al. 2005). Aus radiotherapeutischer Perspektive orientierte sich diese Studie an den bereits vorhandenen Scores zur Prädiktion der Überlebenszeit im Rahmen einer radiotherapeutischen Behandlung. Westhoff et. al untersuchten zahlreiche signifikante Prognoseparameter und kommen zu dem Entschluss, dass alleinig der Primärtumor und der KPS innerhalb eines Scores für eine aussagekräftig genug sind, vor allem deshalb, weil komplexere Modelle nicht effizient in den klinischen Alltag übertragbar seien (Westhoff et al. 2014). Rades et. al. verwenden innerhalb des Scores neben dem KPS und der Art des Primarius das Alter der Patienten bei Beginn der Radiotherapie als zusätzlichen Einflussfaktor (Rades et al. 2019). Im Gegensatz zu dieser Studie wurde der Rades Score für alle Altersgruppen konzipiert. Für das vorliegende Kollektiv zeigte sich innerhalb der univariaten und multivariaten Analyse, dass bei ohnehin schon älteren Menschen (>65) dieser Parameter keinen Einfluss mehr auf das Überleben nach palliativer Radiotherapie hat. Bollen et al. gliedern das Patientenkollektiv in vier Prognosegruppen, die sich aus dem Karnofsky Index, dem Primarius und der Präsenz von viszeralen-, oder Hirnmetastasen gestalten (Bollen et al. 2014). Der Einfluss der viszeralen Metastasierung konnte wie bereits angemerkt aufgrund von fehlender Differenzierung nicht gänzlich beantwortet werden. Innerhalb dieser Studie konnte gezeigt werden, dass vor allem das Vorliegen von Hirnmetastasen mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert ist. Bei

einer Fallzahl von n=16 mit 15 Ereignissen erschien dieser Parameter jedoch für die Anwendung als Scoring Parameter unzureichend. Als weiterer Unterschied zu den bereits vorhandenen Scores ist anzumerken, dass Bollen et. al deutlich mehr Primärtumoren innerhalb der Analyse berücksichtigen. Insgesamt 20 verschiedene Tumorgruppen werden nach Bollen et. al in drei Kategorien des klinischen Profils eingeteilt (Favorable, Moderate, Unfavorable). Aufgrund der geringeren Patientenzahl wurden innerhalb dieser Studie eine Einteilung in nur fünf Tumorkategorien vorgenommen (Lunge, Mamma, Prostata, Niere, Kolorektal, Sonstige), angelehnt an die Vergleichsstudie von Rades et. al 2019.

Im Vergleich zu bereits vorhandenen Scoring Modellen lässt sich also zusammenfassend beobachten: Der körperliche Zustand (KPS/ECOG) und die Art des Primärtumors („Wachstumsgeschwindigkeit“ bei Katagiri et al. 2014) haben sich für die Entwicklung eines Scores bewährt und treten in allen verglichenen Modellen auf. Ein Score für ausschließlich ältere Patienten existiert derzeit noch nicht. Als neuer Prognoseparameter für die Vorhersage der Überlebenszeit wurden die Komorbiditäten innerhalb des Scores berücksichtigt. Es ist denkbar, dass sich aufgrund des höheren Alters das untersuchte Kollektiv in Bezug auf die Multimorbidität im Vergleich zu den Kollektiven anderer Studien unterscheidet. Hier sollte der Einfluss von Begleiterkrankungen auch in Kollektiven aller Altersgruppen analysiert werden. Das vorliegende Modell sollte nicht als fertiges Modell zur Übertragung in den klinischen Alltag verstanden werden. Vielmehr dient es dazu, für zukünftige Studien einen verstärkten Fokus auch auf die Begleiterkrankungen bei älteren Menschen mit spinalen Knochenmetastasen zu legen. Als Grundlage soll dieses Modell zukünftig an einer größeren Kohorte prospektiv auf seine Aussagekraft evaluiert werden. Hier sollten einzelne Tumorgruppen differenziert betrachtet werden und das Modell auf seine Diskriminanz untersucht werden.

Tabelle 15 Tabellarischer Vergleich verschiedener Scoring-Modelle unterschiedlicher Autoren

Studien	Untersuchte Parameter	Für den Prognosescore verwendete Parameter
<p>(Rades et al. 2019)</p> <p><i>Fragestellung:</i></p> <p><i>Prädikation der Überlebenszeit bei Beginn der Radiotherapie spinaler Knochenmetastasen</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Alter - Geschlecht - KPS - Primarius - Intervall - Viszerale Metastasen - Lokalisation/Anzahl Knochenmetastasen - Pathologische Frakturen - Osteoprotektive Therapie - Systemtherapie - Gesamtdosis und Fraktionierung 	<ul style="list-style-type: none"> - KPS - Primärtumor - Alter
<p>(Bollen et al. 2014)</p> <p><i>Fragestellung:</i></p> <p><i>Prädikation der Überlebenszeit bei Beginn der Behandlung spinaler Knochenmetastasen</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - 21 Primärtumoren - Geschlecht - Alter - Anzahl/Lokalisation der Knochenmetastasen - KPS - Viszerale Metastasen - Frankle Score - Art der Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> - KPS - Primärtumor - Viszerale Metastasen
<p>(Westhoff et al. 2014)</p> <p><i>Fragestellung:</i></p> <p><i>Prädikation der Überlebenszeit nach Radiotherapie bei Patienten mit Knochenmetastasen</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht - Alter - Primärtumor - Viszerale Metastasen - VAS-Gh - VRS-vl - Schmerzintensität - KPS 	<ul style="list-style-type: none"> - KPS - Primärtumor
<p>(van der Linden et al. 2005)</p> <p><i>Fragestellung:</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - KPS - Primarius 	<ul style="list-style-type: none"> - KPS - Primärtumoren - Viszerale Metastasen

Prädiktion der Überlebenszeit bei Patienten mit palliativer Radiotherapie spinaler Metastasen	<ul style="list-style-type: none"> - Viszerale Metastasen - Weitere Knochenmetastasen - Ansprechen der Radiotherapie 	
(Katagiri et al. 2014) <i>Prädiktion der Überlebenszeit nach Radiotherapie bei Patienten mit Knochenmetastasen</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Alter - Geschlecht - ECOG - Neurologische Defizite - Labordaten - Tumorwachstum - Systemtherapie - Anzahl/ Lokalisation der Knochenmetastasen - Viszerale Metastasen - Lymphknotenmetastasen - Entfernung des Primärtumors 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumorwachstum - Viszerale Metastasen - Labordaten - ECOG - Systemtherapie - Multiple Skeletmetastasen

Tabelle 16 Tabellarischer Vergleich verschiedener Scoring-Modelle unterschiedlicher Autoren

5.3. Methodenkritik

Als Schwäche der Studie sind zuerst die grundlegenden Nachteile der retrospektiven Auswertung anzuführen. Durch die retrospektive Datenerhebung konnten einige Parameter nur lückenhaft oder ungenau beobachtet werden. Teilweise war der vorherige Krankheitsverlauf nicht gänzlich nachvollziehbar, da Patienten im Rahmen einer akuten Schmerzsymptomatik erstmalig innerhalb der Klinik vorstellig wurden und in einigen Fällen wenige Tage nach der palliativen Radiotherapie verstarben. Auch bei der Erhebung von Komorbiditäten und dem Karnofsky Performance Status konnte nicht immer von einer Vollständigkeit in den vorhandenen Arztbriefen und Verlaufseinträgen ausgegangen werden. Innerhalb einer retrospektiven Auswertung kann die Aussagekraft von Prognoseparametern zu optimistisch betrachtet werden, weil wichtige Störfaktoren möglicherweise nicht berücksichtigt werden. In die Überlebenszeitanalyse wurden auch Patienten einbezogen, die innerhalb eines Tages nach der Radiotherapie verstarben (n=8). Ob für diese Patienten das Ende der Radiotherapie bis zum Todeszeitpunkt ein sinnvoller Beobachtungszeitraum für potenzielle Prognoseparameter ist, gilt es anzuzweifeln. Generell sollten in zukünftigen Studien zur Thematik, wenn möglich nur Patienten einbezogen werden, bei denen das Versterben in den nächsten Tagen nicht abzusehen ist. Die Analyse einiger Prognoseparameter ist in solchen Fällen nicht sinnvoll und könnte dadurch deutlich verzerrt werden. Für die Erstellung des Prognosescores wurden die Punktwerte anhand der Hazard Ratios der Cox-Regression vergeben. Es zeigte sich zwar, dass die Prognosegruppen sich signifikant in der Überlebenszeit unterscheiden, jedoch fehlt eine weiterführende Kalibrierung. Es ist auffällig, dass sich die zwei schlechteren Gruppen C und D weniger stark unterscheiden wie andere Gruppen untereinander. Für Folgestudien sollte zur weiterführenden Analyse ein Bootstrapping durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass dies für zensierte Daten erschwert wird. Zuletzt muss auf die geringe Patientenzahl der Studie hingewiesen werden. Dadurch war die differenzierte Betrachtung einzelner Faktoren nicht möglich. Auch wenn die betrachteten Primärtumoren die wichtigsten Tumorgruppen für die Ausbildung von Knochenmetastasen abbilden, sollten zukünftig deutlich mehr Tumoren oder gar Histologien bezüglich der Prognose differenziert werden. Bollen et. al gehen hier bei der Differenzierung von 22 unterschiedlichen Primärtumoren mit gutem Beispiel voran (Bollen et al. 2014). Auch die durchgeführten Systemtherapien oder die Vielfalt der viszeralen Metastasierung konnte aufgrund der Patientenzahl nicht differenzierter analysiert werden.

6. Zusammenfassung

Die adäquate Therapie von Patienten mit Knochenmetastasen der Wirbelsäule stellt für Mediziner eine Herausforderung dar. Aufgrund des demographischen Wandels und der zunehmenden Lebenserwartung ist in den folgenden Jahren eine Zunahme von den Spätkomplikationen solider Primärtumoren bei älteren Menschen zu erwarten. Die richtige Einschätzung der erwarteten Prognose ist für die Therapieplanung von entscheidender Rolle. In dieser Studie wurden 215 ältere Patienten (≥ 65 Jahren) mit spinalen Knochenmetastasen nach palliativer Radiotherapie auf ihre Überlebenszeit analysiert. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass die generelle Lebenserwartung nach palliativer Radiotherapie spinaler Metastasen im Vergleich zu älteren Studien angestiegen ist. Interessanterweise wirkte sich das höhere Durchschnittsalter im Vergleich zu Studien mit jüngeren Kollektiven nicht auf ein schlechteres Gesamtüberleben aus. Insgesamt bleibt die Prognose für Patienten mit spinalen Knochenmetastasen jedoch weiterhin schlecht. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass einige Patienten so schnell verstarben, dass rückblickend kein wirklicher Benefit durch die Radiotherapie erzielt werden konnte. Für den klinischen Alltag existiert derzeit noch kein einheitliches Prognosemodell, welches Radiotherapeuten bei der Therapieplanung unterstützt. Mit den Ergebnissen der Analyse von 20 potenziellen Prognoseparametern wurde in dieser Studie ein einfacher Prognosescore erstellt. Bereits vorhandene Prognosemodelle konnten insofern bestärkt werden, dass die Art des Primärtumors und der Karnofsky Performance Score eine zentrale Rolle darstellen und innerhalb eines zukünftigen Modells unabdingbar sind. Die sehr reduzierte Lebenserwartung der Patienten mit Lungenkarzinomen und die deutlich längere Überlebenszeit der Patienten mit Mammakarzinomen, aber auch zunehmend der Patienten mit Prostatakarzinomen, wurde in dieser Studie bestätigt. Zudem wurde erstmalig gezeigt, dass die Komorbiditäten einen sehr wichtigen Faktor vor Einleitung einer Radiotherapie darstellen und strukturell erfasst werden sollten. Der Vergleich zweier Komorbiditätsscores ergab, dass komplexere Modelle wie der Adult-Comorbidity-Evaluation 27 (ACE-27) durchaus vorteilhaft sind, aber auch einfacher evaluierbare Modelle wie der Charlson-Comorbidity-Index (CCI) innerhalb des klinischen Alltags von Nutzen sein könnten. Als richtungsweisend sollte der neue Score innerhalb eines größeren Patientenkollektivs erprobt werden und kallibriert werden.

Literaturverzeichnis

- Adamietz, Irenaeus Anton (2014). Strahlentherapie der Knochenmetastasen. In: Arnulf Stenzl/Tilman Wolfgang Todenhöfer (Hg.). Knochenmetastasen. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Berlin, Springer Medizin, 85–94.
- Adamietz, Irenäus A./Schmidberger, Heinz (2018). Strahlentherapeutische Behandlung von Knochenmetastasen bei Tumorschmerzen. In: Ralf Baron/Wolfgang Koppert/Michael Strumpf et al. (Hg.). Praktische SchBostel, Tilman/Förster, Robert/Schlampp, Ingmar/Sprave, Tanja/Akbaba, Sati/Wollschläger, Daniel/Debus, Jürgen/Mayer, Arnulf/Schmidberger, Heinz/Rief, Harald/Nicolay, Nils Henrik (2019). Stability and survival analysis of elderly patients with osteolytic spinal bone metastases after palliative radiotherapy : Results from a large multicenter cohort. *Strahlentherapie und Onkologie* 195 (12), 1074–1085. <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01482-1>. Standort 1: Diagnostik - Multimodale Therapie. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 1–8.
- Amelot, Aymeric/Terrier, Louis-Marie/Le Nail, Louis-Romée/Cristini, Joseph/Cook, Ann-Rose/Buffenoir, Kévin/Pascal-Moussellard, Hugues/Carpentier, Alexandre/Dubory, Arnaud/Mathon, Bertrand (2021). Spine metastasis in patients with prostate cancer: Survival prognosis assessment. *The Prostate* 81 (2), 91–101. <https://doi.org/10.1002/pros.24084>.
- Amgen Inc. (2021). XGEVA® (Denosumab) Granted Marketing Authorization in the European Union | Amgen Inc. Online verfügbar unter <https://investors.amgen.com/news-releases/news-release-details/xgevar-denosumab-granted-marketing-authorization-european-union?ID=1585714&c=61656&p=irol-newsArticle> (abgerufen am 05.07.2021).
- Arrigo, Robert T./Kalanithi, Paul/Cheng, Ivan/Alamin, Todd/Carragee, Eugene J./Mindea, Stefan A./Boakye, Maxwell/Park, Jon (2011). Charlson score is a robust predictor of 30-day complications following spinal metastasis surgery. *Spine* 36 (19), E1274-80. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318206cda3>.
- Bartsch, H. H. (1998). Interdisziplinäre Schmerztherapie Bei Tumorpatienten: Strolegen Der Akut-Langzeibehandlung. Karger.

- Batson, O. V. (1940). THE FUNCTION OF THE VERTEBRAL VEINS AND THEIR ROLE IN THE SPREAD OF METASTASES. *Annals of surgery* 112 (1), 138–149. <https://doi.org/10.1097/00000658-194007000-00016>.
- Bauer, H. C./Wedin, R. (1995). Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. *Acta orthopaedica Scandinavica* 66 (2), 143–146. <https://doi.org/10.3109/17453679508995508>.
- Baumann, René/Dunst, Jürgen (2016). Verbessertes Überleben bei Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom. *Strahlentherapie und Onkologie* 192 (11), 825–826. <https://doi.org/10.1007/s00066-016-1045-1>.
- Beaufort, Quentin/Terrier, Louis-Marie/Dubory, Arnaud/Le Nail, Louis-Romé/Cook, Ann-Rose/Cristini, Joseph/Buffenoir, Kévin/Pascal-Moussellard, Hugues/Carpentier, Alexandre/Mathon, Bertrand/Amelot, Aymeric (2021). Spine Metastasis in Elderly: Encouraging Results for Better Survival. *Spine* 46 (11), 751–759. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003881>.
- Bedard, Gillian/Zeng, Liang/Wong, Erin/Pulenzas, Natalie/Lechner, Breanne/Chow, Edward (2014). Challenges of Bone Metastases Treatment in Elderly Patients. In: Vassilios Vassiliou/Edward Chow/Dimitrios Kardamakis (Hg.). *Bone Metastases: A translational and Clinical Approach*. Dordrecht, Springer Netherlands, 351–363.
- 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. *European Spine Journal* 27 (4), 799–805. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5320-3>.
- Bollen, Laurens/van der Linden, Yvette M/Pondaag, Willem/Fiocco, Marta/Pattynama, Bas P. M./Marijnen, Corrie A. M./Nelissen, Rob G H H/Peul, Wilco C./Dijkstra, P. D. Sander (2014). Prognostic factors associated with survival in patients with symptomatic spinal bone metastases: a retrospective cohort study of 1,043 patients. *Neuro-oncology* 16 (7), 991–998. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not318>.
- Bostel, Tilman/Förster, Robert/Schlampp, Ingmar/Sprave, Tanja/Akbaba, Sati/Wollschläger, Daniel/Debus, Jürgen/Mayer, Arnulf/Schmidberger, Heinz/Rief, Harald/Nicolay, Nils Henrik (2019). Stability and survival analysis of elderly patients with osteolytic spinal bone metastases after palliative radiotherapy : Results from a large multicenter cohort.

- Strahlentherapie und Onkologie 195 (12), 1074–1085. <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01482-1>.
- Braun, Sepp (2004). Operative Therapie und Prognose bei Patienten mit skelettären Karzinommetastasen. Ludwig-Maximilians-Universität München. Online verfügbar unter <https://edoc.ub.uni-muenchen.de/2721/> (abgerufen am 28.07.2021).
- Carlos Perez. Management of pathologic fractures (1972). Cancer Online verfügbar unter https://www.academia.edu/10998503/Management_of_pathologic_fractures.
- Chiao, J. W./Moonga, B. S./Yang, Y. M./Kancherla, R./Mittelman, A./Wu-Wong, J. R./Ahmed, T. (2000). Endothelin-1 from prostate cancer cells is enhanced by bone contact which blocks osteoclastic bone resorption. *British journal of cancer* 83 (3), 360–365. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1261>.
- Chow, Ronald/Hoskin, Peter/Hollenberg, Drew/Lam, Michael/Dennis, Kristopher/Lutz, Stephen/Lam, Henry/Mesci, Aruz/DeAngelis, Carlo/Chan, Stephanie/Chow, Edward (2017). Efficacy of single fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Annals of palliative medicine* 6 (2), 125–142. <https://doi.org/10.21037/apm.2016.12.04>.
- Coleman, R. E. (1997). Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 80 (8 Suppl), 1588–1594. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971015\)80:8](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971015)80:8).
- Costas, I./Claybour, P./Borah, A. J./Grove, L./Jeffe, Donna (2003). The Measurement of comorbidity in cancer registries. *Journal of Registry Management* 30.
- Daniel M. Sciubba/Ziya L. Gokaslan (2006). Diagnosis and management of metastatic spine disease. *Surgical Oncology* 15 (3), 141–151. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2006.11.002>.
- Daver, Naval/Naqvi, Kiran/Jabbour, Elias/Kadia, Tapan/Dinardo, Courtney/Cardenas-Turanzas, Maria/Pierce, Sherry/Nguyen, Khanh/Bueso-Ramos, Carlos/Kantarjian, Hagop/Garcia-Manero, Guillermo (2014). Impact of comorbidities by ACE-27 in the Revised-IPSS for patients with myelodysplastic syndromes. *American journal of hematology* 89. <https://doi.org/10.1002/ajh.23675>.
- Delank, Karl-Stefan/Wendtner, Clemens/Eich, Hans Theodor/Eysel, Peer (2011). The treatment of spinal metastases. *Deutsches Arzteblatt international* (5), 71-80. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0071>.

- Gosheger, G./Ahrens, H./Streitbürger, A./Gebert, C./Winkelmann, W./Harden, J. (2007). Palliation und Frakturprävention. *best practice onkologie* 2 (1), 24–35. <https://doi.org/10.1007/s11654-007-0012-9>.
- Hayashi, Shinya/Tanaka, Hidekazu/Hoshi, Hiroaki (2014). External beam radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma: multiple fractions compared with an 8-Gy single fraction. *Nagoya journal of medical science* 76 (1-2), 91–99.
- HIGINBOTHAM, NORMAN L./MARCOVE, RALPH C. (1965). THE MANAGEMENT OF PATHOLOGICAL FRACTURES. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 5 (6), 792–798. Online verfügbar unter https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/1965/11000/THE_MANAGEMENT_OF_PATHOLOGICAL_FRACTURES.15.aspx.
- Howell, David D./James, Jennifer L./Hartsell, William F./Suntharalingam, Mohan/Machtay, Mitchell/Suh, John H./Demas, William F./Sandler, Howard M./Kachnic, Lisa A./Berk, Lawrence B. (2013). Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer* 119 (4), 888–896. <https://doi.org/10.1002/cncr.27616>.
- Ignat, Patricia/Todor, Nicolae/Ignat, Radu-Mihai/Şuteu, Ofelia (2021). Prognostic Factors Influencing Survival and a Treatment Pattern Analysis of Conventional Palliative Radiotherapy for Patients with Bone Metastases. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 28 (5), 3876–3890. <https://doi.org/10.3390/currenol28050331>.
- Jamre, R./Ghori, H./Singh, O./Tiwari, V./Shrivastava, A. (2019). Comparison of two multifraction radiotherapy schedules in management of painful bone metastases: A single institution prospective study. *Nigerian journal of clinical practice* 22 (11), 1539–1545. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_387_18.
- Juan Juan Yin/Katri Selander/John M. Chirgwin/Mark Dallas/Barry G. Grubbs/Rotraud Wieser/Joan Massagué/Gregory R. Mundy/Theresa A. Guise (1999). TGF- β signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastases development. *The Journal of Clinical Investigation* 103 (2), 197–206. <https://doi.org/10.1172/JCI3523>.

- Kallogjeri, Dorina/Piccirillo, Jay F./Spitznagel, Edward L., JR/Steierberg, Ewout W. (2012). Comparison of Scoring Methods for ACE-27: Simpler Is Better. *Journal of geriatric oncology* 3 (3), 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2012.01.006>.
- Katagiri, Hirohisa/Okada, Rieko/Takagi, Tatsuya/Takahashi, Mitsuru/Murata, Hideki/Harada, Hideyuki/Nishimura, Tetsuo/Asakura, Hirofumi/Ogawa, Hirofumi (2014). New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *Cancer medicine* 3 (5), 1359–1367. <https://doi.org/10.1002/cam4.292>.
- Kataoka, Masaki/Kunisada, Toshiyuki/Tanaka, Masato/Takeda, Ken/Itani, Satoru/Sugimoto, Yoshihisa/Misawa, Haruo/Senda, Masuo/Nakahara, Shinnosuke/Ozaki, Toshifumi (2012). Statistical analysis of prognostic factors for survival in patients with spinal metastasis. *Acta medica Okayama* 66 (3), 213–219. <https://doi.org/10.18926/AMO/48560>.
- Kourosh Modaressia. Knochenmetastasen – Abklärung und Therapie. *Schweiz Med Forum* 2013, 571–579. Online verfügbar unter <https://sarcoma.surgery/pdf/smf-01562.pdf> (abgerufen am 06.07.2021).
- Layer, G. (2005). Skelettmetastasen. In: Axel Stäbler (Hg.). *Handbuch diagnostische Radiologie: Muskuloskelettales System 2*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 327–338.
- Leithner, Andreas/Radl, Roman/Gruber, Gerald/Hochegger, Markus/Leithner, Katharina/Welkerling, Heike/Rehak, Peter/Windhager, Reinhard (2008a). Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *European Spine Journal* 17 (11), 1488–1495. <https://doi.org/10.1007/s00586-008-0763-1>.
- Leithner, Andreas/Radl, Roman/Gruber, Gerald/Hochegger, Markus/Leithner, Katharina/Welkerling, Heike/Rehak, Peter/Windhager, Reinhard (2008b). Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *European Spine Journal* 17 (11), 1488–1495. <https://doi.org/10.1007/s00586-008-0763-1>.
- Lötters, Peter (2009). Inzidenz von Knochenmetastasen bei der Erstdiagnose von Prostatakarzinomen in Abhängigkeit von Diagnosejahr, Malignitätsgrad und prostataspezifischem Antigen. Hg. von Axel Semjonow.
- Luksanapruksa, Panya/Buchowski, Jacob M./Zebala, Lukas P./Kepler, Christopher K./Singhatanadgige, Weerasak/Bumpass, David B. (2017). Perioperative Complications

of Spinal Metastases Surgery. *Clinical spine surgery* 30 (1), 4–13.
<https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000484>.

Lun, Deng-Xing/Chen, Nai-Wang/Feng, Jiang-Tao/Yang, Xion-Gang/Xu, Zhao-Wan/Li, Feng/Hu, Yong-Cheng (2020). Visceral Metastasis: A Prognostic Factor of Survival in Patients with Spinal Metastases. *Orthopaedic surgery* 12 (2), 552–560.
<https://doi.org/10.1111/os.12657>.

Mary E. Charlson, Peter Pompei, Kathy L. Ales, C.Ronald MacKenzie,

A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation, *Journal of Chronic Diseases*, Volume 40, Issue 5, 1987, Pages 373-383, ISSN 0021-9681, [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968187901718>)

Mizumoto, Masashi/Harada, Hideyuki/Asakura, Hirofumi/Hashimoto, Takayuki/Furutani, Kazuhisa/Hashii, Haruko/Murata, Hideki/Takagi, Tatsuya/Katagiri, Hirohisa/Takahashi, Mitsuru/Nishimura, Tetsuo (2011). Radiotherapy for patients with metastases to the spinal column: a review of 603 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 79 (1), 208–213.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.056>.

Monteiro, Ana Raquel/Garcia, Ana Rita/Pereira, Tatiana Cunha/Macedo, Filipa/Soares, Rita Félix/Pereira, Kayla/Serra, Tânia/Khoury, Leila/Ribeiro, João/Teixeira, Maria Margarida (2021). ACE-27 as a prognostic tool of severe acute toxicities in patients with head and neck cancer treated with chemoradiotherapy: a real-world, prospective, observational study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 29 (4), 1863–1871. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05679-4>.

Nguyen, Quynh-Nhu/Chun, Stephen G./Chow, Edward/Komaki, Ritsuko/Liao, Zhongxing/Zacharia, Rensi/Szeto, Bill K./Welsh, James W./Hahn, Stephen M./Fuller, C. David/Moon, Bryan S./Bird, Justin E./Satcher, Robert/Lin, Patrick P./Jeter, Melenda/O'Reilly, Michael S./Lewis, Valerae O. (2019). Single-Fraction Stereotactic vs Conventional Multifraction Radiotherapy for Pain Relief in Patients With Predominantly Nonspine Bone Metastases: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA oncology* 5 (6), 872–878. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0192>.

- Nieder, Carsten/Angelo, Kent/Haukland, Ellinor/Pawinski, Adam (2014). Survival after palliative radiotherapy in geriatric cancer patients. *Anticancer research* 34 (11), 6641–6645.
- Nieder, Carsten/Dalhaug, Astrid/Pawinski, Adam/Mannsåker, Bård/Haukland, Ellinor (2016). Survival After Palliative Radiotherapy in Patients with Breast Cancer and Bone-only Metastases. *In vivo* (Athens, Greece) 30 (6), 879–883. <https://doi.org/10.21873/invivo.11008>.
- Peart, Olive (2017). Metastatic Breast Cancer. *Radiologic technology* 88 (5), 519M-539M.
- Pelz, Angela (2009). Retrospektive Untersuchungen zur zytologischen und histologischen Diagnostik von Knochenmarkmetastasen im Untersuchungsmaterial des Institutes für Pathologie des Klinikums Bad Saarow im Zeitraum von 1993-2006. <https://doi.org/10.17169/refubium-9814>.
- Rack, Brigitte/Schindlbeck, Christian/Jückstock, Julia/Andergassen, Ulrich/Hepp, Philip/Zwingers, Thomas/Friedl, Thomas W. P./Lorenz, Ralf/Tesch, Hans/Fasching, Peter A./Fehm, Tanja/Schneeweiss, Andreas/Lichtenegger, Werner/Beckmann, Matthias W./Friese, Klaus/Pantel, Klaus/Janni, Wolfgang (2014). Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute* 106 (5). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju066>.
- Rades, Dirk/Haus, Rapha/Janssen, Stefan/Schild, Steven E. (2020a). An easy-to-use scoring system to estimate the survival of patients irradiated for bone metastases from lung cancer. *Translational lung cancer research* 9 (4), 1067–1073. <https://doi.org/10.21037/tlcr-19-642>.
- Rades, Dirk/Haus, Rapha/Janssen, Stefan/Schild, Steven E. (2020b). Interval Between Cancer Diagnosis and Radiotherapy - An Independent Prognostic Factor of Survival in Patients Irradiated for Bone Metastases from Kidney Cancer. *In vivo* (Athens, Greece) 34 (2), 767–770. <https://doi.org/10.21873/invivo.11836>.
- 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. *BMC Cancer* 19 (1), 1156. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6385-7>.
- Rich, Shayna E./Chow, Ronald/Raman, Srinivas/Liang Zeng, K./Lutz, Stephen/Lam, Henry/Silva, Maurício F./Chow, Edward (2018). Update of the systematic review of

- palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 126 (3), 547–557. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.01.003>.
- Rieden, Karin (1988). Pathogenese der Knochenmetastasen. In: Karin Rieden (Hg.). *Knochenmetastasen. Radiologische Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Berlin, Springer, 1–5.
- Robert E. Coleman/Eugene V. McCloskey (2011). Bisphosphonates in oncology. *Bone* 49 (1), 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.02.003>.
- Rocca, Andrea/Melegari, Elisabetta/Palleschi, Michela (2019). Ribociclib and Endocrine Therapy in Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 381 (16), 1592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1911188>.
- Saad, Fred/Gleason, Donald M./Murray, Robin/Tchekmedyan, Simon/Venner, Peter/Lacombe, Louis/Chin, Joseph L./Vinhos, Jeferson J./Goas, J. Allen/Chen, Bee (2002). A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 94 (19), 1458–1468. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.19.1458>.
- Sanabria, Alvaro/Carvalho, André Lopes/Vartanian, José Guilherme/Magrin, José/Ikeda, Mauro Kasuo/Kowalski, Luiz Paulo (2007). Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Annals of surgical oncology* 14 (4), 1449–1457. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9296-1>.
- Stopeck, Alison T./Lipton, Allan/Body, Jean-Jacques/Steger, Guenther G./Tonkin, Katia/Boer, Richard H. de/Lichinitser, Mikhail/Fujiwara, Yasuhiro/Yardley, Denise A./Viniegra, María/Fan, Michelle/Jiang, Qi/Dansey, Roger/Jun, Susie/Braun, Ada (2010). Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (35), 5132–5139. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7101>.
- Tokuhashi, Yasuaki/Matsuzaki, Hiromi/Oda, Hiroshi/Oshima, Masashi/Ryu, Junnosuke (2005). A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 30 (19), 2186–2191. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000180401.06919.a5>.

- Ursula Falkmer/Johannes Järhult/Peter Wersäll/Eva Cavallin-ståhl (2003). A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Skeletal Metastases. *Acta Oncologica* 42 (5-6), 620–633. <https://doi.org/10.1080/02841860310014895>.
- van der Linden, Yvette M./Dijkstra, Sander P. D. S./Vonk, Ernest J. A./Marijnen, Corrie A. M./Leer, Jan Willem H./for The Dutch Bone Metastasis Study Group (2005). Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column. *Cancer* 103 (2), 320–328. <https://doi.org/10.1002/cncr.20756>.
- Westhoff, Paulien G./Graeff, Alexander de/Monninkhof, Evelyn M./Bollen, Laurens/Dijkstra, Sander P./van der Steen-Banasik, Elzbieta M./van Vulpen, Marco/Leer, Jan Willem H./Marijnen, Corrie A./van der Linden, Yvette M (2014). An easy tool to predict survival in patients receiving radiation therapy for painful bone metastases. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 90 (4), 739–747. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.051>.
- Wölke, Daniel Alexander (2009). Ergebnisse der Strahlentherapie bei schmerzhaften Skelettmastasen.
- Wong, Matthew H. F./Stockler, Martin R./Pavlakakis, Nick (2012). Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* (2), CD003474. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003474.pub3>.
- Zeng, L./Chow, E. (2013). The added challenges of bone metastases treatment in elderly patients. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 25 (5), 283–289. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2012.11.001>.
- Zwart, Peter-Marten de/Weise, Kuno (2006). Pathologische Frakturen bei Knochenmetastasen. *OP-Journal* 22 (1), 40–44. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979248>.

Anhang

Adult Comorbidity Evaluation-27, Washington University School of Medicine, Clinical Outcomes Research Office, November 2003

Cogent comorbid ailment	Grade 3 Severe Decompensation	Grade 2 Moderate Decompensation	Grade 1 Mild Decompensation
Cardiovascular System			
Myocardial Infarct	<input type="checkbox"/> MI ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> MI > 6 months ago	<input type="checkbox"/> MI by ECG only, age undetermined
Angina / Coronary Artery Disease	<input type="checkbox"/> Unstable angina	<input type="checkbox"/> Chronic exertional angina <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) Coronary Artery Bypass Graft (CABG) or Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) coronary stent	<input type="checkbox"/> ECG or stress test evidence or catheterization evidence of coronary disease without symptoms <input type="checkbox"/> Angina pectoris not requiring hospitalization <input type="checkbox"/> CABG or PTCA (>6 mos.) <input type="checkbox"/> Coronary stent (>6 mos.)
Congestive Heart Failure (CHF)	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF within past 6 months <input type="checkbox"/> Ejection fraction < 20%	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF >6 months prior <input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which limits activities	<input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> Exertional dyspnea <input type="checkbox"/> Paroxysmal Nocturnal Dyspnea (PND)
Arrhythmias	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia > 6 months <input type="checkbox"/> Chronic atrial fibrillation or flutter <input type="checkbox"/> Pacemaker	<input type="checkbox"/> Sick Sinus Syndrome <input type="checkbox"/> Supraventricular tachycardia
Hypertension	<input type="checkbox"/> DBP ≥ 130 mm Hg <input type="checkbox"/> Severe malignant papilledema or other eye changes <input type="checkbox"/> Encephalopathy	<input type="checkbox"/> DBP 115-129 mm Hg <input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Secondary cardiovascular symptoms: vertigo, epistaxis, headaches	<input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while <u>not</u> taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> DBP < 90 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Hypertension, not otherwise specified
Venous Disease	<input type="checkbox"/> Recent PE (≤ 6 mos.) <input type="checkbox"/> Use of venous filter for PE's	<input type="checkbox"/> DVT controlled with Coumadin or heparin <input type="checkbox"/> Old PE > 6 months	<input type="checkbox"/> Old DVT no longer treated with Coumadin or Heparin
Peripheral Arterial Disease	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency < 6 months ago <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (≥ 6 cm)	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency > 6 months ago <input type="checkbox"/> Chronic insufficiency	<input type="checkbox"/> Intermittent claudication <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (< 6 cm) <input type="checkbox"/> s/p abdominal or thoracic aortic aneurysm repair
Respiratory System			
	<input type="checkbox"/> Marked pulmonary insufficiency <input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD with dyspnea at rest despite treatment <input type="checkbox"/> Chronic supplemental O ₂ <input type="checkbox"/> CO ₂ retention (pCO ₂ > 50 torr) <input type="checkbox"/> Baseline pO ₂ < 50 torr <input type="checkbox"/> FEV1 (< 50%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which limits activities <input type="checkbox"/> FEV1 (51%-65%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> FEV1 (66%-80%)
Gastrointestinal System			
Hepatic	<input type="checkbox"/> Portal hypertension and/or esophageal bleeding ≤ 6 mos. (Encephalopathy, Ascites, Jaundice with Total Bilirubin > 2)	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis, cirrhosis, portal hypertension with moderate symptoms "compensated hepatic failure"	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis or cirrhosis without portal hypertension <input type="checkbox"/> Acute hepatitis without cirrhosis <input type="checkbox"/> Chronic liver disease manifested on biopsy or persistently elevated bilirubin (>3 mg/dl)
Stomach / Intestine	<input type="checkbox"/> Recent ulcers (≤ 6 months ago) requiring blood transfusion	<input type="checkbox"/> Ulcers requiring surgery or transfusion > 6 months ago	<input type="checkbox"/> Diagnosis of ulcers treated with meds <input type="checkbox"/> Chronic malabsorption syndrome <input type="checkbox"/> Inflammatory bowel disease (IBD) on meds or h/o with complications and/or surgery
Pancreas	<input type="checkbox"/> Acute or chronic pancreatitis with major complications (phlegmon, abscess, or pseudocyst)	<input type="checkbox"/> Uncomplicated acute pancreatitis <input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis with minor complications (malabsorption, impaired glucose tolerance, or GI bleeding)	<input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis w/o complications

Cogent comorbid ailment	Grade 3 Severe Decompensation	Grade 2 Moderate Decompensation	Grade 1 Mild Decompensation
Renal System			
End-stage renal disease	<input type="checkbox"/> Creatinine > 3 mg% with multi-organ failure, shock, or sepsis <input type="checkbox"/> Acute dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine >3 mg% <input type="checkbox"/> Chronic dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine 2-3 mg%.
Endocrine System (Code the comorbid ailments with the (*) in both the Endocrine system and other organ systems if applicable)			
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> Hospitalization ≤ 6 months for DKA <input type="checkbox"/> Diabetes causing end-organ failure <input type="checkbox"/> retinopathy <input type="checkbox"/> neuropathy <input type="checkbox"/> nephropathy* <input type="checkbox"/> coronary disease* <input type="checkbox"/> peripheral arterial disease*	<input type="checkbox"/> IDDM without complications <input type="checkbox"/> Poorly controlled AODM with oral agents	<input type="checkbox"/> AODM controlled by oral agents only
Neurological System			
Stroke	<input type="checkbox"/> Acute stroke with significant neurologic deficit	<input type="checkbox"/> Old stroke with neurologic residual	<input type="checkbox"/> Stroke with no residual <input type="checkbox"/> Past or recent TIA
Dementia	<input type="checkbox"/> Severe dementia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Moderate dementia (not completely self-sufficient, needs supervising)	<input type="checkbox"/> Mild dementia (can take care of self)
Paralysis	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring wheelchair, able to do some self care	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia, ambulatory and providing most of self care
Neuromuscular	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder and requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but able to do some self care	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but ambulatory and providing most of self care
Psychiatric			
	<input type="checkbox"/> Recent suicidal attempt <input type="checkbox"/> Active schizophrenia	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder uncontrolled <input type="checkbox"/> Schizophrenia controlled w/ meds	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder controlled w/ medication
Rheumatologic (Incl. Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus, Mixed Connective Tissue Disorder, Polymyositis, Rheumatic Polymyositis)			
	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder with secondary end-organ failure (renal, cardiac, CNS)	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on steroids or immunosuppressant medications	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on NSAIDs or no treatment
Immunological System (AIDS should not be considered a comorbidity for Kaposi's Sarcoma or Non-Hodgkin's Lymphoma)			
AIDS	<input type="checkbox"/> Fulminant AIDS w/KS, MAI, PCP (AIDS defining illness)	<input type="checkbox"/> HIV+ with h/o defining illness. CD4+ < 200/μL	<input type="checkbox"/> Asymptomatic HIV+ patient. <input type="checkbox"/> HIV+ w/o h/o AIDS defining illness. CD4+ > 200/μL
Malignancy (Excluding Cutaneous Basal Cell Ca., Cutaneous SCCA, Carcinoma in-situ, and Intraepithelial Neoplasm)			
Solid Tumor including melanoma	<input type="checkbox"/> Uncontrolled cancer <input type="checkbox"/> Newly diagnosed but not yet treated <input type="checkbox"/> Metastatic solid tumor	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated within the last 5 years	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated > 5 years ago
Leukemia and Myeloma	<input type="checkbox"/> Relapse <input type="checkbox"/> Disease out of control	<input type="checkbox"/> 1 st remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o leukemia or myeloma with last Rx > 1 yr prior
Lymphoma	<input type="checkbox"/> Relapse	<input type="checkbox"/> 1 st remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o lymphoma w/ last Rx >1 yr prior
Substance Abuse (Must be accompanied by social, behavioral, or medical complications)			
Alcohol	<input type="checkbox"/> Delirium tremens	<input type="checkbox"/> Active alcohol abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o alcohol abuse but not presently drinking
Illicit Drugs	<input type="checkbox"/> Acute Withdrawal Syndrome	<input type="checkbox"/> Active substance abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o substance abuse but not presently using
Body Weight			
Obesity		<input type="checkbox"/> Morbid (i.e., BMI ≥ 38)	

OVERALL COMORBIDITY SCORE (Circle one.) **0** **1** **2** **3** **9**
 None **Mild** **Moderate** **Severe** **Unknown**

Lebenslauf

Schulische Ausbildung

- 2014-2014 Ricarda-Huch-Schule (Gymnasium)
- 2014 Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife (Abschlussnote 1,6) Studium
- 2014-2016 Studium der Zahnmedizin, Goethe Universität, Frankfurt am Main
- 2016-2021 Studium der Humanmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- 2020-2021 Praktisches Jahr (Wahlfach Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie)
- 11/2021 3. Staatsexamen (Ärztlichen Prüfung)
- Seit 2022 Fortsetzung des Studiums der Zahnmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Beruflicher Werdegang

- Seit 06/2022 Assistenzarzt-Weiterbildung in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie,
Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Klinische Erfahrung

- 2018-2020 Mitarbeiter bei „Die Radiologen Mainz“
- 2018 Famulatur in der HNO, Kopfklinik Frankfurt am Main GmbH
- 2018 Famulatur in der Plastischen Chirurgie, Sana Klinikum Offenbach am Main
- 2019 Famulatur in der Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Binder und Kollegen –
Diabetologische Schwerpunktpraxis, Dreieich
- 2020 Auslandsfamulatur in der HNO, Universitätsklinik-Hanoi, Vietnam
- 2021 Mitarbeiter im Impfzentrum der Hochtaunus Kliniken, Bad Homburg