

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Steiger

Outcome nach Operation
bei Wirbelsäulenmetastasen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Matthias Leiter
(2016)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger
Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Rüdiger Krauspe

Meiner Familie

Zusammenfassung

Fragestellung und Ziele: Neue Behandlungsoptionen von Wirbelsäulenmetastasen und Verbesserungen in der Primärtumortherapie haben das Überleben von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen seit Jahren gesteigert. In der vorliegenden Arbeit werden die Überlebenszeiten von Patienten mit operationsbedürftigen Wirbelsäulenmetastasen analysiert, prognosebeeinflussende Faktoren herausgearbeitet und die Operationsindikationen an die aktuelle Datenlage angepasst.

Methodik: Das untersuchte Kollektiv bestand aus 130 Patienten (57 weiblich; 73 männlich), die im Zeitraum von 2002 bis 2010 in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf erstmalig an Wirbelsäulenmetastasen operiert wurden. Die Analyse der Prognosefaktoren bezog sich auf diejenigen 106 Patienten (45 weiblich; 61 männlich), bei denen die postoperative Überlebenszeit retrospektiv ermittelt werden konnte.

Ergebnisse und Diskussion: Das mittlere Überleben von Patienten mit Operation an Wirbelsäulenmetastasen betrug im untersuchten Kollektiv 19,4 Monate (Median 8,0 Monate). Die häufigsten Primärtumoren (insgesamt 79,2%) waren Mammakarzinome, Prostatakarzinome, Bronchialkarzinome, Nierenzellkarzinome und Carcinoma of Unknown Primary (CUP). Patienten mit Mammakarzinom hatten die beste Prognose (Median 19 Monate) und Patienten mit Bronchialkarzinom die schlechteste (Median 4 Monate; $p = 0,002$). Während die Lokalisation der Wirbelsäulenmetastase(n) für das Überleben keine Rolle spielte ($p = 0,717$), erwiesen sich die etablierten klinischen Prognose-Scores Karnofsky-Index, Tokuhashi-Score und Tomita-Score alle als relevant ($p = 0,001$ bis $0,028$). Eine Modifikation des Frankel-Scores wurde zur Klassifikation der Bettlägerigkeit herangezogen und entpuppte sich genauso wie die präoperative Gehfähigkeit ($p = 0,004$) als wegweisender Prognosefaktor ($p = 0,003$). Keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben zeigte das Vorliegen einer pathologischen Wirbelkörperfraktur ($p = 0,121$). Die neoadjuvante Strahlentherapie verbesserte das Outcome nicht. Eine adjuvante Bestrahlung ist hingegen für jeden operierten Patienten zu empfehlen.

Schlussfolgerung: Aktuell sehen wir keine Notwendigkeit zur Änderung der Operationsindikationen bei Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen. Wir bestätigen, dass das Ausmaß der Operation immer an die individuelle Prognose des Patienten angepasst werden sollte und empfehlen, die Bettlägerigkeit als neuen Prognosefaktor heranzuziehen. Die in der retrospektiven Analyse ermittelten Ergebnisse sollten jedoch durch prospektive und multizentrische Studien mit größeren Fallzahlen überprüft werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	NRW	Nordrhein-Westfalen
AZ	Allgemeinzustand	Pat.	Patient/in, Patienten
BWK	Brustwirbelkörper	OP	Operation
BWS	Brustwirbelsäule	s.	siehe
bzw.	beziehungsweise	s.o.	siehe oben
CA	Karzinom	s.u.	siehe unten
DNA	Desoxyribonukleinsäure	SWK	Sakralwirbelkörper
et al.	und andere	SWS	Sakralwirbelsäule
ggf.	gegebenfalls	u.a.	unter anderem
HR	Hazard Ratio	u.v.m.	und viele mehr
HWK	Halswirbelkörper	usw.	und so weiter
HWS	Halswirbelsäule	v.a.	vor allem
k.A.	keine Angabe	vgl.	vergleiche
LWK	Lendenwirbelkörper	vs.	versus, gegen
LWS	Lendenwirbelsäule	w	weiblich
m	männlich	WHO	Weltgesundheitsorganisation
n	Anzahl	z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Wirbelsäulenmetastasen	1
1.1.1	Historischer Hintergrund / Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese	1
1.1.3	Klinische Leitsymptome	3
1.1.4	Diagnostik	4
1.1.5	Therapie	5
1.2	Aktuelle Entwicklung	14
1.2.1	Zunahme von Tumorerkrankungen	14
1.2.2	Verbesserte Diagnose und Therapie	14
1.2.3	Immunmodulation (targeted therapy)	17
2	Ziele der Arbeit	18
3	Material und Methoden	19
3.1	Studientyp	19
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	19
3.3	Patientenkollektiv	19
3.4	Untersuchungsmaterialien	21
3.5	Definitionen klinischer Prognoseparameter	24
3.5.1	Karnofsky-Index	24
3.5.2	Frankel-Score	24
3.5.3	Tumorprognose-Score nach Tokuhashi et al.	25
3.5.4	Tumorprognose-Score nach Tomita et al.	27
3.5.5	Schmerzen, Sphinkterkontrolle, Gehfähigkeit und Bettlägerigkeit	28
3.5.6	Pathologische Wirbelkörperfraktur	29
3.6	Statistische Auswertung	33
4	Ergebnisse	34
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	34
4.1.1	Primärtumoren	34
4.1.2	Höhenlokalisation der Wirbelsäulenmetastase(n)	36
4.1.3	Operationsindikationen	38
4.1.4	Operationsverfahren und Zugangswege	39
4.1.5	Komplikationen und Reoperationen	41
4.2	Postoperative Überlebenszeiten	43
4.2.1	Überleben im Gesamtkollektiv	43
4.2.2	Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	45

4.2.3	Überleben in Abhängigkeit vom Alter	47
4.2.4	Überleben in Abhängigkeit vom Primärtumor	49
4.2.5	Überleben in Abhängigkeit von der Höhenlokalisation der Metastase(n)	51
4.2.6	Überleben in Abhängigkeit von Komplikationen und Reoperationen.....	52
4.2.7	Überleben in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie	54
4.2.8	Überleben in Abhängigkeit von adjuvanter Therapie	56
4.3	Ergebnisse der klinischen Prognoseparameter	57
4.3.1	Karnofsky-Index	57
4.3.2	Tumorprognose-Score nach Tokuhashi et al.....	59
4.3.3	Tumorprognose-Score nach Tomita et al.	61
4.3.4	Schmerzen, Sphinkterkontrolle, Gehfähigkeit und Bettlägerigkeit.....	63
4.3.5	Pathologische Wirbelkörperfraktur.....	71
5	Diskussion.....	73
5.1	Übersicht der Ergebnisse	73
5.2	Vergleich des Gesamtüberlebens.....	75
5.3	Diskussion von Patientenfaktoren und Therapie	77
5.3.1	Alter und Geschlechterverteilung.....	77
5.3.2	Primärtumoren	80
5.3.3	Höhenlokalisation der Wirbelsäulenmetastase(n)	84
5.3.4	Operationsverfahren	86
5.3.5	Komplikationen und Reoperationen.....	87
5.3.6	Neoadjuvante und adjuvante Therapie	89
5.4	Diskussion der klinischen Prognoseparameter.....	90
5.4.1	Karnofsky-Index.....	90
5.4.2	Tokuhashi- und Tomita-Score	91
5.4.3	Schmerzen, Sphinkterkontrolle, Gehfähigkeit und Bettlägerigkeit.....	93
5.4.4	Pathologische Fraktur	97
5.5	Studienlimitierung	97
6	Schlussfolgerung	99
7	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	101
8	Anhang	108

1 Einleitung

1.1 Wirbelsäulenmetastasen

Metastasen im Allgemeinen stellen ein fortgeschrittenes Stadium einer malignen Grunderkrankung dar und beeinflussen die Lebenserwartung und Lebensqualität der betroffenen Patienten. Wirbelsäulenmetastasen sind bösartige Absiedlungen eines bekannten oder unbekanntes Primärtumors im Bereich der Wirbelsäule. Unter Kompression neuraler Strukturen als Folge lokaler Tumorausdehnung können neurologische Symptome wie Schmerzen, Sensibilitätseinschränkungen, muskuläre Schwäche und Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion auftreten. Besonders bei frakturierten Wirbelkörpern kann eine Myelonkompression zu einem Querschnittssyndrom führen. Diese Symptome schränken den Patienten in seinem Alltag stark ein und werden als sehr belastend empfunden [1]–[7].

1.1.1 Historischer Hintergrund / Epidemiologie

Knochenmetastasen bilden nach Leber und Lunge die dritthäufigste Metastasenlokalisation. Sie sind 25-mal häufiger als primäre Knochentumoren. Knochenmetastasen treten meist multipel auf und sind bevorzugt am Achsenskelett lokalisiert. 30 - 70% aller Knochenmetastasen betreffen die Wirbelsäule, am häufigsten im Bereich der Lenden- und Brustwirbelsäule [1], [3], [4], [8].

Insgesamt werden bei bis zu 10% aller Patienten mit systemischem Krebsleiden symptomatische Wirbelsäulenmetastasen diagnostiziert. Der autoptisch diagnostizierte Prozentsatz von Wirbelsäulenmetastasen unter Einschluss nicht-symptomatischer Wirbelsäulenfiliae liegt mit bis zu 70% bedeutend höher [1], [2], [4], [9], [10].

Im Vergleich zu Metastasen an der Wirbelsäule sind primäre spinale Tumoren von Rückenmark, Rückenmarkshäuten und Spinalnervenwurzeln mit einer Inzidenz von 2 - 3 / 100.000 Einwohner / Jahr sehr selten [11].

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Grundsätzlich kann jedes Malignom in die Wirbelsäule streuen. In der klinischen Praxis sieht man jedoch, dass bestimmte Primärtumorentitäten besonders häufig vertreten sind. Beim Erwachsenen findet man Mamma-, Nierenzell-, Bronchial- und Prostatakarzinome

zusammen als Großteil der Primärtumoren (insgesamt 58%), in 4% der Fälle bleibt die Herkunft der Wirbelsäulenmetastasen unbekannt (siehe Tabelle 1). Bei solchen CUP-Syndromen (Carcinoma of Unknown Primary) manifestieren sich die Knochenmetastasen bevor ein Primärtumor gefunden wurde [12]–[14]. Weitere als Wirbelsäulenmetastasen in Erscheinung tretende und unter „Andere Primärtumoren“ in Tabelle 1 zusammengefasste Entitäten sind Sarkome, Multiple Myelome/Plasmozytome, Gastrointestinale Tumoren, Melanome, Schilddrüsenkarzinome und Lymphome [3], [6], [7], [9], [14]–[18].

Primärtumor	Anzahl (n=1020)	Relativer Anteil	Kumulativer Anteil
Mammakarzinom	189	19%	19%
Nierenzellkarzinom	167	16%	35%
Bronchialkarzinom	162	16%	51%
Prostatakarzinom	68	7%	58%
CUP-Syndrom	46	4%	62%
Andere Primärtumoren	388	38%	100%
Summe	1020	100%	

Tabelle 1: **Anzahl häufigster Tumorentitäten in Wirbelsäulenmetastasen und relativer Anteil** (eigene Darstellung in Anlehnung an Klimo et al. [14], n=1020)

Voraussetzung für die Knochenmetastasierung ist das Ablösen von Tumorzellen vom Primärtumor und das Eindringen in den Intravasalraum von Blut- oder Lymphgefäßen, gefolgt von Ausbreitung im Flüssigkeitsstrom und Adhäsion in spongiösen Arealen [19]. Eine weitere Möglichkeit die Wirbelsäule zu erreichen besteht in der kontinuierlichen Ausbreitung von malignen Zellen durch direkte Tumordinfiltration, z.B. beim Pancoast-Tumor der Lunge. Sie ist durch die mediatorabhängige Wirkung der Osteoklasten möglich [20]–[22].

Der häufigste Metastasierungsweg neben der lymphogenen Verschleppung und der kontinuierlichen Ausbreitung ist die hämatogene Streuung [23]. Sie erfolgt am ehesten über den paravertebralen Venenplexus (Batson-Plexus), der aufgrund fehlender Venenklappen den Blutstrom nicht in eine bestimmte Richtung leiten kann. Es ist anzunehmen, dass der venöse Blutstrom bei hohem intraabdominellen oder intrathorakalen Druck über die Venae basivertebrales sowie die Venae intervertebrales retrograd in das dichte Kapillarnetz der Wirbelkörper geleitet wird. Diese These basiert auf der Beobachtung, dass die Metastasen zu 80 - 90% im Wirbelkörper und wesentlich seltener in Pedikel, Lamina oder Bogenwurzel anzutreffen sind [4], [24], [25].

Neben dem Weg über den venösen Blutstrom können malignen Zellen außerdem über die aortalen Segmentarterien in die Wirbelsäule gelangen, wie es beispielsweise beim

Bronchialkarzinom zu beobachten ist [5], [22], [26], [27]. Die Disci intervertebrales (Bandscheiben) hingegen sind durch weitgehend fehlenden Vaskularisation von der hämatogenen Metastasierung ausgeschlossen [22].

Die Infiltration des Knochens durch Tumorzellen beeinflusst den Knochenstoffwechsel durch komplexe Interaktion verschiedener Mediatoren wie Prostaglandinen, Zytokinen oder Wachstumsfaktoren. In Abhängigkeit des Verhältnisses zwischen Knochenanbau und Knochenabbau unterscheidet man osteolytische, osteoplastische und gemischtförmige Metastasen. Die Art der Metastasenmorphologie variiert insbesondere in Abhängigkeit von der Primärtumorentität [21], [28].

1.1.3 Klinische Leitsymptome

Generell kann sich die Symptomatik von spinalen Metastasen hoch akut und über wenige Tage progredient, oder symptomarm über mehrere Jahre hinweg erstrecken. Das klinische Erscheinungsbild ist gekennzeichnet durch Auftreten von lokalen Schmerzen mit und ohne radikuläre beziehungsweise pseudoradikuläre Ausstrahlung, neurologische Defizite, Deformation der Wirbelsäule und einen allgemeinen körperlichen Verfall. Besonders im Anfangsstadium können Wirbelsäulenmetastasen aber auch symptomlos sein [3], [4], [7], [22], [24], [29].

Lokale Schmerzen mit progredientem Charakter werden häufig durch tumorbedingte osteoklastische Knochenresorptionsprozesse verursacht. Dabei korreliert die Größe der osteolytischen Veränderung mit der Schmerzintensität [30]. Kommt es durch das Wachstum der Metastase zu einer pathologischen Fraktur oder zu einer ligamentären Destruktion, kann eine sekundäre Instabilität der Wirbelsäule Ursache bewegungs- oder belastungsabhängiger Schmerzen sein [24]. Die Schmerzen dominieren in vielen Fällen nachts [22].

Während im Wirbelkörper gelegene osteolytische Metastasen über Wirbelkörperdestruktionen eine statische Wirbelsäuleninsuffizienz zur Folge haben, führen peridural gelegene Metastasen durch Raumforderung zur direkten Einengung des Spinalkanals. Etwa 20% aller Wirbelsäulenmetastasen gehen mit einer Spinalkanaleinengung einher [10]. Die tumorbedingte Kompression neuraler Strukturen kann zu einem radikulären Verteilungsmuster oder - bei einer medullären Kompression - zu einer Schädigung der langen Rückenmarksbahnen führen. Da die tumorbedingte Raumforderung in etwa 85% der Fälle von den Wirbelkörpern ausgeht, werden die im

Rückenmark ventral lokalisierten kortikospinalen Bahnen häufig als Erste beeinträchtigt. Dabei kommt es zu einer spastischen Paraparese, die schließlich in einer Gehunfähigkeit resultiert. Sensible Irritationen treten in der Regel erst zu einem späteren Zeitpunkt auf. Eine anhaltende Kompression des Rückenmarks kann zu Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen als Ausdruck einer Konus-Kauda-Schädigung führen. Diese wird bei den oftmals älteren Patienten leicht als Folge einer Prostatahypertrophie beziehungsweise Beckenbodeninsuffizienz fehlinterpretiert [10], [22], [24], [31].

Zusammenfassend zeigt sich ein polymorphes klinisches Erscheinungsbild von Wirbelsäulenmetastasen mit einer hohen Variabilität im Bereich der zeitlichen Progredienz, wodurch die Diagnosestellung deutlich erschwert werden kann.

1.1.4 Diagnostik

Bildgebende Untersuchungsverfahren sollten, bei entsprechender Symptomatik, die den Verdacht einer spinalen Metastasierung nahelegt, routinemäßig erfolgen. Zum Einsatz kommen das native Röntgenbild, die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), die Skelettszintigraphie sowie die Positronen-Emissions-Tomographie-CT (PET-CT). Die bildgebende Diagnostik ist nicht nur für die Beurteilung der Stabilität der Wirbelsäule, sondern auch zur Planung der Therapie von wesentlicher Bedeutung. Grundsätzlich sollte bei jedem Tumorpatienten mit Nacken- oder Rückenschmerzen oder langsam progredienter neurologischer Symptomatik bis zum Beweis des Gegenteils eine spinale Metastasierung als Ursache in Betracht gezogen werden [4], [31].

Das Röntgenbild bildet auch heute im Sinne eines Screeninginstrumentes die Basis der bildgebenden Diagnostik. Mit ihm ist es möglich, im seitlichen Strahlengang pathologische Frakturen nachzuweisen. Außerdem können im Röntgenbild über indirekte Zeichen Aussagen über Osteolysen in den Wirbeln getroffen werden, deren Aussagekraft jedoch hauptsächlich auf das Spätstadium der Osteolyse beschränkt ist [4], [28], [32], [33].

Bei bestehendem Verdacht auf ein malignes Geschehen sollten die modernen schnittbildgebenden Verfahren genutzt werden. Mit der Computertomographie (CT) lassen sich nach entsprechender Höhenlokalisierung wesentliche Aussagen zur Stabilität von Wirbelkörperdestruktionen und Ausmaß der paravertebralen Tumorausdehnung treffen [4], [23].

Die Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst einerseits die Knocheninfiltration bereits in relativ frühen Stadien und erlaubt andererseits die Differenzierung zwischen extraduralen, intraduralen, extramedullären oder intramedullären Läsionen. Eine Myelonkompression kann mit der MRT-Untersuchung ebenfalls erfasst werden [4], [28].

Bevor CT und MRT eingeführt wurden, war zur Diagnostik der spinalen Raumforderungen meist eine Myelographie nötig. Diese erfordert eine Lumbalpunktion zur Applikation von Kontrastmittel in den Spinalkanal und birgt entsprechende - vor allem infektiologische und postpunktionelle - Risiken. Da bei CT- und MRT-Untersuchungen keine Lumbalpunktionen nötig sind, verdrängen diese die Myelographie in der Routinediagnostik von Raumforderungen im Spinalkanal zunehmend [23], [28], [34]. Die Anzahl der durchgeführten Myelographien hat sich von 1999 bis 2009 mehr als halbiert. Sie kommt heute in solchen Fällen zum Einsatz, wo die Durchführung von CT- und MRT-Untersuchungen nicht oder nicht artefaktfrei (z.B. bei metallischen Implantaten, starker Kyphoskoliose oder Klaustrophobie) durchgeführt werden kann oder wenn ein schnittbildgebendes Gerät nicht zur Verfügung steht [5], [35].

Eine Kombination mehrerer Untersuchungen ist häufig notwendig, da keines der genannten bildgebenden Verfahren allein sowohl ausreichende Sensitivität als auch Spezifität in der Identifikation des Primärtumors und der Fernmetastasen besitzt. Die Skelettszintigraphie und die PET-CT-Untersuchung können schließlich zum Auffinden weiterer ossärer Metastasenherde dienen [4], [28].

Eine bioptische Materialgewinnung sollte bei jeder Läsion unklarer Dignität angestrebt werden. Die anschließende histopathologische Untersuchung der Gewebeproben ermöglicht meist eine Bestimmung von Dignität und Differenzierungsgrad des Tumors und liefert in der Regel wertvolle Rückschlüsse auf die Entität des Primärtumors. Bei Patienten mit bereits bekanntem Primärtumor sollte der direkte Zusammenhang zwischen der Skelettmetastase und der Grunderkrankung immer diskutiert werden, da auch das Vorliegen eines Zweittumors möglich ist [4], [24].

1.1.5 Therapie

Die Lebensqualität von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen wird im Verlauf der Erkrankung durch die zunehmende Einschränkung im täglichen Leben (Schmerzen, Inkontinenz, Gehunfähigkeit oder Bettlägerigkeit) reduziert [3], [6]. Ziel der Therapie sollte es sein die Lebensqualität zu verbessern und den Erkrankungsfortschritt aufzuhalten. In

Einzelfällen kann die Therapie sogar in kurativer Absicht erfolgen [21]. Allgemein stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Je nach Ausmaß der klinischen Symptomatik, Ziel der Therapie und Wunsch des Patienten wählt man zwischen konservativer und operativer Therapie. Konservativ vorgegangen wird in der Regel bei stabilen und symptomarmen Wirbelsäulenmetastasen ohne Einbruch in den Spinalkanal oder bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine Operation. Indikationen für ein operatives Vorgehen sind im Allgemeinen instabile Wirbelsäulenmetastasen oder Metastasen mit Einbruch in den Spinalkanal [2], [9], [24], [33].

Die konservative Therapie beruht auf der Ausschöpfung der palliativen onkologischen Behandlungsmöglichkeiten (Ruhigstellung des betroffenen Abschnitts mittels Orthese, Schmerztherapie, Kortikosteroide und Bisphosphonate, Hormontherapie und Chemotherapie) sowie der Strahlentherapie und der radiologischen Intervention. Die operative Therapie beinhaltet Dekompression, Tumorresektion, Stabilisierung und Wirbelkörperersatz [2], [5], [17], [22]. Im Folgenden werden die einzelnen therapeutischen Optionen vorgestellt.

Orthesenbehandlung: Die externe Ruhigstellung mittels Orthese soll frakturgefährdete Wirbel stabilisieren. Bei Metastasen im Bereich von unterer Brust- und der Lendenwirbelsäule bietet sich die Rumpforthese an. Im Bereich der Halswirbelsäule kommen Halskrawatten zum Einsatz. Die obere Brustwirbelsäule und das Sacrum können hingegen mit einer Orthese nicht suffizient ruhiggestellt werden [33].

Neben der Immobilisation des betroffenen Abschnittes sollte im Brustwirbelsäulenbereich eine reclinierende Position der Wirbelsäule angestrebt werden. So kann die axiale Kraftübertragung des physiologischerweise kyphotisch gekrümmten Wirbelsäulenabschnittes auf die dorsalen Elemente des Wirbels verlagert werden; so wird der geschwächte Wirbelkörper entlastet. Die exakte Auswahl der Orthese hängt schließlich davon ab, wie viel Restmobilität erhalten bleiben darf [24].

Schmerztherapie: Schmerzen durch intraossäre Druckerhöhung sind meist nach dem WHO-Stufenschema (unter Einsatz von Nichtsteroidalen Antiphlogistika und Opiaten) gut beeinflussbar, wobei sie insbesondere auf Opiate ansprechen [36]. Findet sich begleitend eine radikuläre neuropathische Schmerzkomponente, so kann der Einsatz von Ko-Analgetika wie Antikonvulsiva (z.B. Gabapentin) oder Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Doxepin) hilfreich sein [15], [37], [38].

Kortikosteroide und Bisphosphonate: Bei Rückenmarkskompressionssyndromen hat der Einsatz von Kortikosteroiden eine besondere Bedeutung. Basierend auf einer Prostaglandinhemmung wirken die Steroide in dieser Situation analgetisch und antiödematös. Insbesondere bei Patienten, die einer Strahlentherapie zugeführt werden, ist die Dexamethasongabe zur Ödemprophylaxe zu empfehlen [24], [39], [40].

Bisphosphonate werden in der Behandlung von Knochenmetastasen supportiv als knochenspezifische Systemtherapie eingesetzt. Es handelt sich um osteotrope Medikamente, die über verschiedene Mechanismen der Osteoklastenhemmung die Knochenresorption vermindern und somit an einem entscheidenden Punkt der tumorinduzierten Knochenveränderungen ansetzen. Ihre Wirksamkeit ist bei regelmäßiger intravenöser Applikation insbesondere beim ossär metastasierten Mammakarzinom nachgewiesen. Sie scheinen sowohl bei osteolytischen, osteoplastischen als auch gemischten Knochenmetastasen ihre Wirkung zu entfalten. Der Nutzen der Behandlung von ossären Metastasen mit Bisphosphonaten besteht dabei nicht nur in der Verhinderung des Auftretens von Skelettkomplikationen, sondern auch in der signifikanten Schmerzsenkung, Stabilisierung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Verbesserung der Lebensqualität. Bisphosphonate erzielen außerdem durch Reduktion der Osteoklastenaktivität einen positiven Effekt bei der Therapie der tumorinduzierten Hyperkalzämie [4], [5], [21], [24], [41], [42].

Strahlentherapie: Die Indikationen zur perkutanen Strahlenbehandlung von Wirbelsäulenmetastasen sind Schmerzen, drohende Frakturen sowie drohende neurologische Kompressionssyndrome. Auch bei Patienten mit operationswürdigem Befund aber inoperablem Allgemeinzustand kann die palliative Strahlentherapie als Alternative dienen, ebenso bei a priori inoperablen Wirbelsäulenmetastasen [5], [24], [43]. In der palliativen Therapie von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen sollte die Strahlentherapie frühzeitig zum Einsatz kommen [33]. Sie setzt durch Ionisationsprozesse DNA-Schäden, die bei fehlenden Reparaturmechanismen der malignen Zellen zum Zelltod führen und dadurch eine effektive Eindämmung des Tumorwachstums bewirken. Eine schnelle Schmerzreduktion und die damit verbundene Verbesserung der Lebensqualität wird bei etwa 60% - 90% der Patienten erreicht. In etwa 50% der Fälle ist diese sogar anhaltend. Auch bei Patienten mit neurologischen Defiziten kann bei weicher Tumorkomponente ein positiver Effekt erzielt werden [33], [44], [45].

Bei präoperativer Bestrahlung kann durch Tumormassenreduktion Operabilität hergestellt werden, bei postoperativer Nachbestrahlung von Resttumorgewebe kann das Auftreten eines Lokalrezidivs vermieden werden [21], [22], [32]. Zu den Nebenwirkungen der Strahlentherapie zählen Wundheilungsstörungen, Radioderm, Übelkeit, Erbrechen und

Myelontoxizität [33]. Die postoperative Bestrahlung weist im Gegensatz zur präoperativen Bestrahlung eine signifikant geringere Komplikationsrate auf [4], [5], [24], [27], [46]. Gelegentlich wird unmittelbar nach Bestrahlung eine initiale Abnahme der Knochendichte beobachtet [47], insgesamt fördert die Strahlentherapie aber mit einer zeitlichen Latenz von wenigen Monaten über röntgenologisch nachweisbare Rekalzifizierung die Wiederherstellung der Knochenintegrität und senkt das Risiko für pathologische Frakturen. Bei bereits vorliegender pathologischer Fraktur mit akut eingetretener Querschnittssymptomatik ist die Strahlentherapie jedoch weder ausreichend noch zeitlich adäquat wirksam einsetzbar. In diesem Fall sollte ein operatives Vorgehen angestrebt werden [3], [22], [27], [33], [46], [48].

Als besonders strahlensensible Primärtumoren gelten das Mamma-Karzinom, das Prostata-Karzinom, das kleinzelliges Bronchialkarzinom, das Lymphom und das Myelom. Wenig strahlensensibel sind beispielsweise Melanome und Nierenzellkarzinome [14], [31]–[33], [48], [49].

Zusammenfassend ist die Strahlentherapie ein hocheffektives Standardverfahren in der Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen, das sowohl zur Analgesie und Rezidivvermeidung als auch zur Rekalzifizierung beitragen kann. Sie kann sogar bei erheblicher Reduktion des Allgemeinzustandes und Vorliegen von Kontraindikationen für eine Operation angewendet werden [45], [47].

Hormontherapie: Systemische Hormontherapien werden bei Skelettmetastasen in Abhängigkeit von der Rezeptorausprägung eingesetzt. Metastasen mit hormonabhängigem Wachstum können durch die antihormonelle Therapie in ihrem Wachstum effektiv gebremst werden. Bei Brustkrebspatientinnen mit Skelettmetastasen und positivem Hormonrezeptorstatus wird die endokrine Therapie mittels Aromatase-Hemmern, Tamoxifen (selektiver Östrogenrezeptor-Modulator) oder GnRH-Analoga (Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga) empfohlen [50]. Bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom wird neben der Orchiektomie auch eine endokrine Therapie mit z.B. Antiandrogenen oder GnRH-Analoga durchgeführt [24]. In der Behandlung des Bronchialkarzinoms und des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom erzielt die Hormontherapie hingegen keinen nennenswerten Effekt [51]. Bei Patienten mit Skelettmetastasen durch papilläre oder follikuläre Schilddrüsenkarzinome dient die Gabe von L-Thyroxin im Anschluss an eine Radiojodtherapie der Hormonsubstitution [52].

Chemotherapie: Zytostatika greifen an verschiedenen Punkten des Zellzyklus an, verhindern das Fortschreiten der Mitose und reduzieren so das Wachstum schnell proliferierender Gewebe. Sie sind unverzichtbarer Bestandteil in der Therapie aller Stadien

des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Beim ossär metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinom wird eine Polychemotherapie mit z.B. Carboplatin und Etoposid empfohlen. Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom hängt die Indikationsstellung für die zytostatische Kombinationstherapie von Komorbidität, Alter und kardiopulmonaler Funktion ab. Die Ansprechrate ist deutlich geringer als beim kleinzelligen Bronchialkarzinom [53]. Für Patienten mit Mammakarzinom und Prostatakarzinom gilt die Chemotherapie als zweite Wahl. Bei beiden Entitäten kommt sie im Falle von hormonrefraktären Tumoren in Frage. Die erreichbare Ansprechrate ist dabei relativ gering [54], [55]. Beim papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinom kann im Falle fehlender Radiojodanreicherung eine Chemotherapie mit z.B. Doxorubicin erwogen werden. Metastasen von anaplastischen oder medullären Schilddrüsenkarzinomen werden primär mit Zytostatika behandelt, da sie Radiojod generell nicht anreichern [54]. Für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom wird die Behandlung mit Zytostatika nicht empfohlen [51], [54].

Neuroradiologische interventionelle Verfahren: Isoliert oder begleitend zur Operation bei Wirbelsäulenmetastasen kann die neuroradiologische Intervention in Form von Tumorembolisation oder Vertebro- bzw. Kyphoplastie erfolgen.

Als präoperative Maßnahme bei stark vaskularisierten Metastasen (wie beim Nierenzell- oder Schilddrüsenkarzinom) kann die angiographische Embolisation von arteriellen Tumorgefäßen sehr hilfreich sein. Sie senkt den intraoperativen Blutverlust und das Risiko eines postoperativen Hämatoms und ermöglicht durch exaktere Präparationsmöglichkeit eine extensivere Tumorresektion [4], [56]–[58].

Bei pathologischen Kompressionfrakturen des Wirbels ohne Einbruch des Tumors in den Spinalkanal (intakte Wirbelkörperhinterkante) oder bei konservativ nicht beherrschbaren Schmerzen kann die minimalinvasive Zementaugmentation mittels Vertebro- oder Kyphoplastie eine gute Indikation zur Schmerzreduktion darstellen [55]. Bei der Vertebroplastie wird eine perkutan eingeführte Kanülenspitze im Zentrum des osteolytischen Bereiches der Wirbelkörpermetastase platziert und anschließend unter Druck hochvisköser Zement in den metastatisch destruierten Bereich injiziert, sodass sich der betroffene Wirbelkörper aufrichtet. Im Gegensatz zur Kyphoplastie wird darauf verzichtet, vor der Injektion mit Hilfe eines Ballons eine Kavität im destruierten Bereich zu schaffen, in welche der Kunstzement eingebettet wird [59]. Der Nutzen beider Verfahren hinsichtlich der Wirbelsäulenstabilität ist noch nicht ausreichend untersucht, sodass sie gerne mit operativer Dekompression und Stabilisierung kombiniert werden. Bei unklarem Primarius kann im gleichen Eingriff eine Stanzbiopsie zur histopathologischen Untersuchung gewonnen werden [57].

Operative Therapie: Die operative Therapie wird bei reduzierter Stabilität des knöchernen Achsenskelettes und vor allem bei relevanter metastasenbedingter Spinalkanalkompression mit neurologischem Defizit bevorzugt [2], [3], [33]. Patchell et al. haben in einer prospektiven randomisierten klinischen Studie die klare Überlegenheit der Operation (mit postoperativer Strahlentherapie) gegenüber der alleinigen Strahlentherapie im Falle einer Spinalkanalkompression nachgewiesen [37]. In der onkologischen Sicht ist die Operation zwar in fast allen Fällen ein palliatives Therapiekonzept, jedoch profitieren Patienten mit neurologischem Defizit hinsichtlich Lebensqualität, insbesondere durch Schmerzreduktion und Erhalt der Mobilität, von einer frühen operativen Intervention [3], [4], [7], [24], [33], [37]. Da die Indikationsstellung und das Ausmaß des Vorgehens nach heutigem Wissensstand von diversen Faktoren wie klinischem Verlauf, Allgemeinzustand, Primärtumor, Metastasierungsmuster und der daraus resultierenden Überlebensprognose abhängen, ist eine sorgfältige Evaluation und interdisziplinäre Therapieplanung wünschenswert. Diese aufwändige Planung ist jedoch aufgrund des häufig raschen Handlungsbedarfs nicht immer zu gewährleisten, da Patienten mit beginnendem neurologischen Defizit möglichst sofort operiert werden sollten [3], [4], [27], [49], [50], [60]–[62]. Mühlbauer schreibt, dass ein vollständiger motorischer und sensibler Querschnitt von mehr als 24 Stunden Dauer kein Potenzial für eine neurologische Erholung besitzt und somit keine OP-Indikation bedingt [63]. Ewerbeck et al. gehen sogar davon aus, dass eine komplette maligne Querschnittslähmung von mehr als 6 Stunden Dauer in der Regel schon nicht mehr rückbildungsfähig ist [64].

Klinisch ergeben sich folgende Operationsindikationen [1]–[5], [14], [22], [27], [50]:

- therapierefraktäre Schmerzen unter Ausschöpfung konservativer Behandlungsstrategien
- akute Querschnittslähmung und progredientes neurologisches Defizit
- Radio- oder Chemo-Therapie resistenter Tumor
- neurologische Verschlechterung unter Bestrahlung
- Spinalkanalkompression bei unklarer Histologie (CUP-Syndrom, zur offenen Biopsieentnahme)
- Wiederherstellung bzw. Aufrechterhaltung der Wirbelsäulenstabilität

Über einen dorsalen, einen ventralen oder einen kombiniert dorsoventralen Zugang können folgende Operationsverfahren erfolgen:

- Dekompression
- Stabilisierung
- Wirbelkörperersatz

Bei der Dekompressionsoperation werden Knochenelemente im Bereich der dorsalen Spinalkanalbegrenzung entfernt um durch Erweiterung des Spinalkanals Platz für eine Druckentlastung des komprimierten Rückenmarkabschnitts zu schaffen (s. Abb. 1).

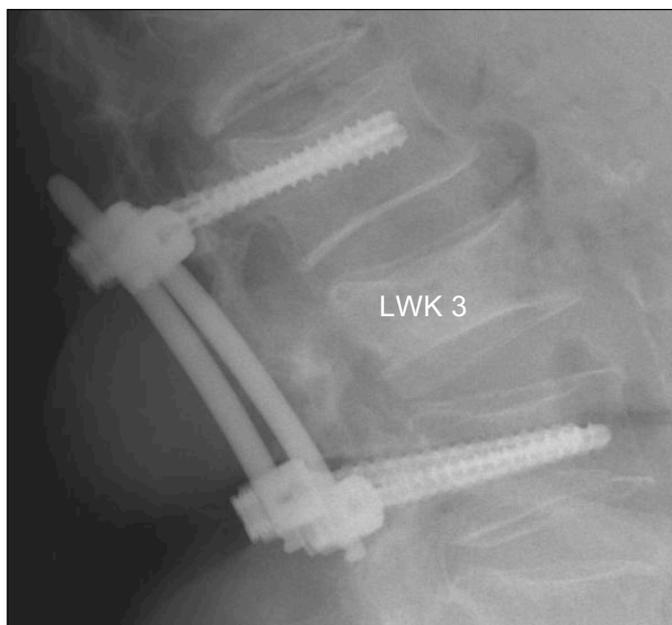


Abb. 1: **Dekompression:** postoperative sagittale CT-Aufnahme eines 68-jährigen Patienten mit Prostatakarzinom nach Laminektomie von BWK 9. Der Pfeil zeigt auf die resezierte Lamina-Region. Man sieht außerdem ausgeprägte osteolytische Veränderungen in BWK 9.

Eine Dekompression, die ohne zusätzliche Stabilisierung durchgeführt wird, kann eine Instabilität des betroffenen Segments nach sich ziehen. Dennoch wird die alleinige Dekompression als minimale operative Variante in Form von Laminektomie, Hemilaminektomie oder interlaminärer Fensterung entweder bei rein epidural wachsenden Tumorformationen oder bei Patienten mit sehr schlechter Gesamtprognose angewendet. Bei drastischer neurologischer Verschlechterung kann als Akutmaßnahme ebenfalls zunächst eine reine Dekompression durchgeführt werden, insbesondere wenn Informationen über die zugrundeliegende Malignomerkrankung und über eventuelle viszerale Metastasen und damit über die Gesamtprognose fehlen. Eine iatrogene postoperative Instabilität wird dabei in Kauf genommen und mit angepasster Orthese therapiert. Eine eventuell nötige Stabilisierung kann dann elektiv in einem zweiten Schritt erfolgen und individuell an die Gesamtsituation des Patienten angepasst werden [3], [7], [17], [22], [24], [27], [65].

Zur Abschätzung der Stabilität wird die Wirbelsäule nach Denis in drei Säulen eingeteilt [66]: die vordere Säule wird durch den Wirbelkörper gebildet, die mittlere Säule durch den Wirbelbogen und die Gelenkfortsätze und die hintere Säule durch die Dornfortsätze und

den dorsalen Bandapparat. Die meisten Wirbelsäulenmetastasen befallen den Wirbelkörper und verursachen eine Instabilität der vorderen Säule. Wenn in diesem Fall eine dorsale Dekompression ohne Stabilisierung durchgeführt wird, besteht bei zusätzlicher iatrogener Instabilität der hinteren Säule die Gefahr einer Destabilisierung des gesamten betroffenen Abschnittes. Es würde neben der direkten Rückenmarkskompression auch eine vaskuläre Insuffizienz durch Kompression rückenmarksversorgender Gefäße resultieren [39]. Um dieser Komplikation vorzubeugen, wird die dorsale Dekompression meist mit einer operativen Stabilisierung des Spinalkanals kombiniert [4], [67]. Dieses Vorgehen kann aktuell als operatives Standardverfahren an der Brust- und Lendenwirbelsäule angesehen werden [68], [69].



Die isolierte dorsale Stabilisierung und Resektion epiduraler Tumormassen (ohne Dekompression) kann für Patienten mit metastasenbedingter Instabilität der Wirbelsäule bei gleichzeitig geringer erwarteter Überlebenszeit von < 12 Monaten (bzw. ungünstigem Prognose-Score) und folglich palliativem Therapieansatz eine sinnvolle Alternative darstellen [67] (s. Abb. 2).

Abb. 2: **Stabilisierung:** postoperative Röntgenaufnahme in Lateralprojektion nach bilateraler dorsaler Stabilisierung von LWK 2 - 4 bei instabiler Fraktur von LWK 3.

Bei prognostiziertem Langzeitüberleben und guter Operabilität kann die maximale Operationsvariante, die dorsoventrale Spondylodese, angewendet werden. Die Durchführung von intraläsionaler Metastasenresektion und Wirbelkörperersatz mit dorsaler Instrumentation stabilisiert sowohl die ventralen als auch die dorsalen Wirbelelemente und kann so den mechanischen „Langzeitkomplikationen“ vorbeugen (s. Abb. 3a). Unter biomechanischen Erwägungen der Wirbelsäulenstabilität wird sie meist zweizeitig durchgeführt und betrifft vor allem die Brust- und Lendenwirbelsäule. Bei zervikalen Metastasen steht die rein ventrale Dekompression mit Korporektomie, Wirbelkörperersatz und ventraler winkelstabiler Plattenosteosynthese im Vordergrund (s. Abb. 3b) [5], [60], [68].

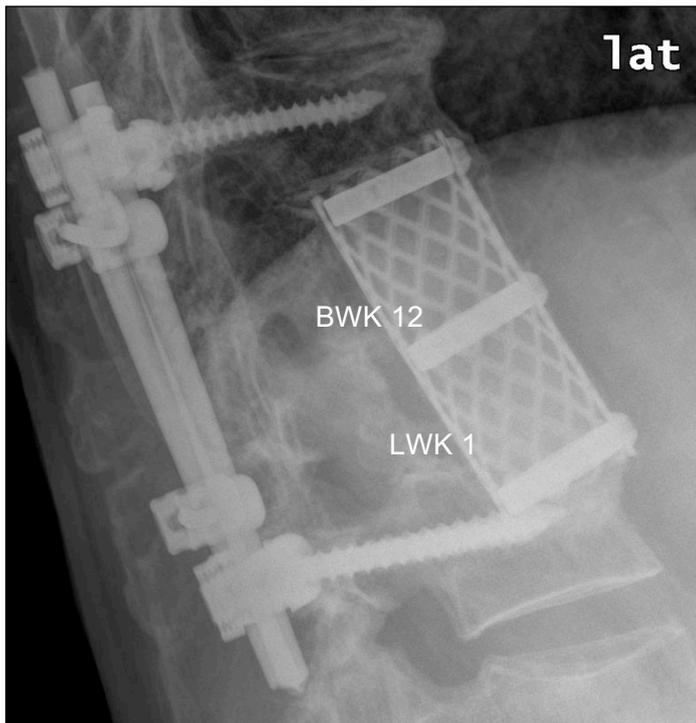


Abb. 3a (links): **Wirbelkörperersatz mit dorsaler Stabilisierung:** postoperative laterale Röntgenaufnahme einer 54-jährigen Patientin mit CUP-Syndrom nach Ersatz von BWK 12 und LWK 1 und bilateraler dorsaler Stabilisierung von BWK 11 - LWK 2

Abb. 3b (rechts): **Wirbelkörperersatz mit ventraler Stabilisierung:** postoperative laterale Röntgenliegendenaufnahme einer 55-jährigen Patientin mit Bronchialkarzinom nach Ersatz von HWK 5 und 6 und ventraler Verplattung von HWK 4 auf HWK 7

Aufgrund der anatomischen Situation ist an der Wirbelsäule - anders als im Bereich der Extremitäten - eine onkologisch radikale Tumorresektion nur in seltenen Fällen möglich. Daher sollten auch Patienten mit guter Prognose und makroskopisch vollständiger Tumorresektion postoperativ zusätzlich konsolidierend bestrahlt werden [37].

Zusammenfassung der Therapie: Es wird deutlich, dass die Therapie von Wirbelsäulenmetastasen sehr facettenreich ist. Unter Berücksichtigung der oftmals komplexen Krankheitssituation des Patienten sollte für die adäquate Therapieplanung eine individuelle interdisziplinäre Beurteilung erfolgen. Gesichtspunkte wie klinische Symptomatik, Wirbelsäulenstabilität, Mobilitätsanspruch des Patienten, Strahlen- / Chemosensibilität des Tumorgewebes und die Gesamtüberlebensprognose sollten dabei erfasst werden [2]–[4], [7], [17], [29], [63], [70].

1.2 Aktuelle Entwicklung

Im Rahmen der aktuellen Entwicklungen hinsichtlich steigender Lebenserwartung von Tumorpatienten sowie Verbesserungen in bildgebender Diagnostik und Therapie nahm die Zahl der operativen Eingriffe an Wirbelsäulenmetastasen in den letzten Jahren stetig zu [2], [4], [14], [17], [39], [71]–[76]: Von 2005 bis 2010 stieg an der Kopenhagener Universitätsklinik die Anzahl an Patienten mit operationsbedürftigen Wirbelsäulenmetastasen kontinuierlich von 328 pro Jahr auf 486 pro Jahr ($p < 0,005$) [17]. In den Vereinigten Staaten von Amerika wuchs die bevölkerungswachstums-adjustierte Rate an operationsbedürftigen Wirbelsäulenmetastasen im Zeitraum von 2000 bis 2009 von 1,15 pro 100.000 Einwohner auf 1,77 pro 100.000 Einwohner ($p < 0,001$) [2]. Mit großer medialer Aufmerksamkeit wurde 2012 der Krankenhausreport des Wissenschaftlichen Instituts der allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) vorgestellt, der deutschlandweit eine Zunahme an Wirbelsäulenoperationen um 136% im Zeitraum von 2006 bis 2011 beschrieb [76]. Im Folgenden wird erläutert, inwieweit das Weltbevölkerungswachstum, die allgemein steigende Lebenserwartung und die verbesserte Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen mit einer Zunahme der Fälle von Skelettmetastasen korrelieren [77].

1.2.1 Zunahme von Tumorerkrankungen

Parkin et al. postulierten bereits im Jahr 2001, dass das Weltbevölkerungswachstum und die im Allgemeinen steigende Lebenserwartung zu einem generellen Anstieg von Krebsleiden führen wird. Sie schätzten die Zahl neuer Krebsdiagnosen bis 2020 auf 15 Millionen und die Zahl der dadurch bedingten Todesfälle auf 10 Millionen. Bis 2050 erwarten sie insgesamt 24 Millionen neue Diagnosen und 16 Millionen Todesfälle. Es muss hier erwähnt werden, dass die steigende Inzidenz nicht alle Malignomarten betrifft. Während z.B. die Zahl der Magenkarzinome sinkt, ist die Inzidenz von Prostata- und Mammakarzinomen noch für einige Zeit als steigend anzusehen [78]. Gerade diese beiden Entitäten sind hinsichtlich ossärer Metastasen von höchster Relevanz. Sie gehören zu den häufigsten Primärtumoren bei Wirbelsäulenmetastasen [3], [17].

1.2.2 Verbesserte Diagnose und Therapie

Infolge optimierter onkologischer Therapiestrategien und weiterentwickelter chirurgischer Operationsverfahren hat sich die Überlebenszeit für Patienten mit Tumorerkrankungen

deutlich erhöht [2], [4]: Morgen et al. beschrieben, dass Patienten mit spinal metastasiertem Bronchialkarzinom und auch Patienten mit spinal metastasiertem Nierenzellkarzinom im Zeitraum von 2005 bis 2010 einen signifikanten Anstieg der 1-Jahres-Überlebensrate erfuhren (Bronchialkarzinom: von 13% auf 38%; Nierenzellkarzinom: von 4% auf 19%) [17]. Ähnliches gilt für das Mammakarzinom: die 5-Jahres-Überlebensrate wuchs von nur 10% (1974-1979) auf 44% (1995-2000). Abbildung 4 aus einer Arbeit von Giordano et al. zeigt die Entwicklung der 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Mammakarzinom über einige Jahrzehnte Medizingeschichte. Die positive Entwicklung hängt hier insbesondere mit den Fortschritten in der adjuvanten Chemotherapie und der endokrinen Therapie zusammen [75].

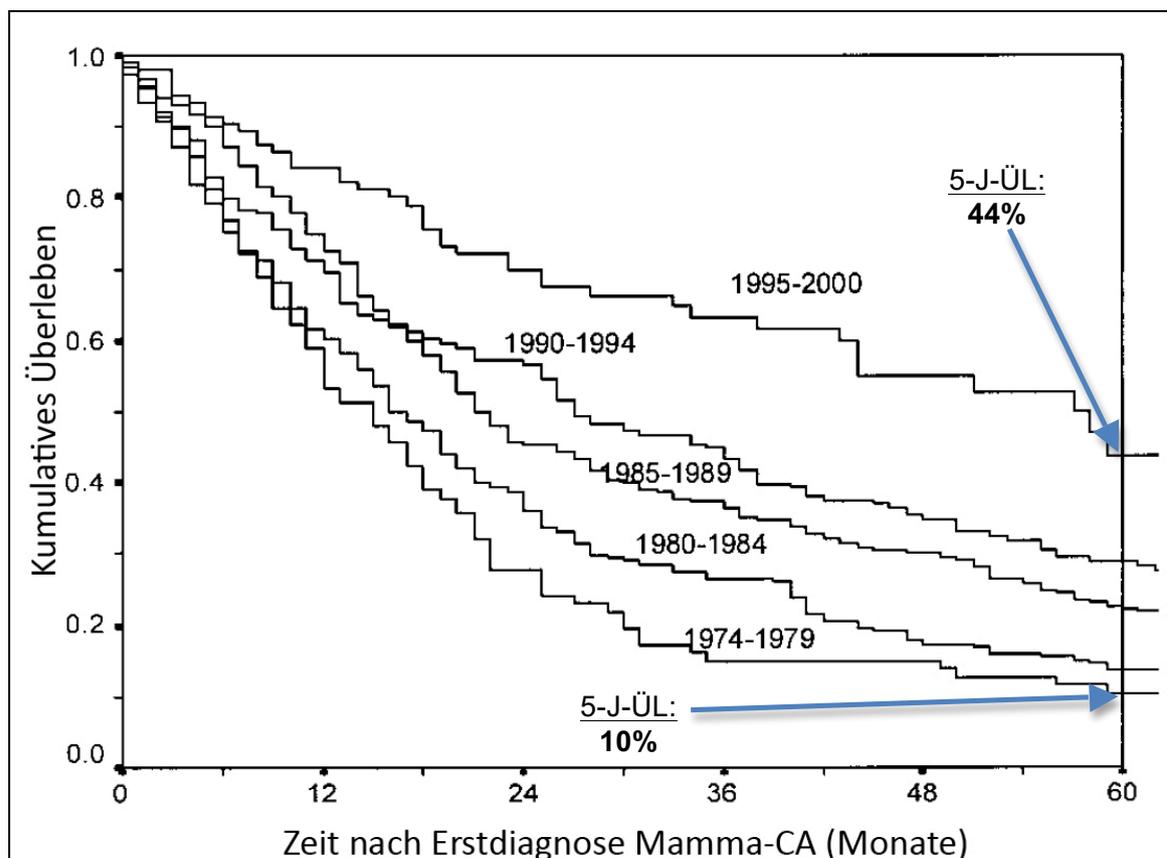


Abb. 4: **Entwicklung der 5-Jahres-Überlebensraten bei Mammakarzinom über die Zeit** (aus Giordano et al. [75], n=834, 5-J-ÜL=5-Jahres-Überlebensrate)

Die Diagnosestellung von Knochenmetastasen wurde mit der Einführung der MRT deutlich erleichtert. Verglichen mit der Skelettszintigraphie können ossäre Läsionen nicht nur sensitiver erkannt werden; durch die hohe Weichteilauflösung ist außerdem eine bessere Abgrenzung zwischen benignem und malignem Befund möglich. Dank sich verkürzender Untersuchungszeiten durch Entwicklung hochauflösender Messsequenzen wird die Ganzkörper-MRT sogar als Screeningmethode zur Metastasensuche diskutiert [4], [28].

Verbesserungen in den Operationsansätzen und der Anästhesie haben zusätzlich zu einer reduzierten Morbidität geführt. Technische Fortschritte in den Systemen für die segmentale Fixierung der Wirbelsäule ermöglichen den Operateuren eine Wirbelsäulenstabilisierung mit kürzerer segmentaler Wirbelkörperfusion und eine bessere Stabilisierung durch Einsatz von Pedikelschraubenfixierung. Fortschritte in der minimalinvasiven Chirurgie (z.B. bessere Visualisierungssysteme und bessere perkutane Instrumentenplatzierung) ermöglichen ein minimalinvasives operatives Vorgehen mit weniger postoperativen Schmerzen und kürzerem Aufenthalt auf der Intensivstation. So können immer mehr ältere und komorbide Patienten mit vertretbarem Risiko operiert werden. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Ballonkyphoplastie und die Vertebroplastie hinsichtlich Schmerzreduktion bei akuten Wirbelkörperfrakturen sehr effektiv sind [2], [4], [14], [37], [39], [71]–[73], [79].

Neben der konventionellen Strahlentherapie wurden neue und ausgeklügelte Verfahren zur Strahlenapplikation entwickelt: die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), die stereotaktische Radiochirurgie und die stereotaktische Radiotherapie. Sie ermöglichen eine hohe Strahlenkonzentration im betroffenen Wirbelkörper unter besonderer Schonung des sehr radiosensitiven Rückenmarks. Bei der stereotaktischen Radiochirurgie kann zur Therapie bereits eine einzige Sitzung ausreichen [4], [67], [80]. Die Strahlentherapie im Allgemeinen wird weitestgehend als effektives Standardverfahren in der nicht-notfallmäßigen und palliativen Therapie von Wirbelsäulenmetastasen gesehen [24], [45], [67].

Patchell et al. wiesen 2005 in ihrer randomisierten klinischen Studie die Überlegenheit der primären Operation gegenüber der alleinigen Strahlentherapie nach. Damit initiierten sie einen Paradigmenwechsel in der Therapie von Wirbelsäulenmetastasen von der primären Bestrahlung hin zur Operation mit zunehmend (dorso-)ventralen Wirbelkörperresezierenden und 360-Grad-stabilisierenden Verfahren [37]. Klimo et al. beschrieben den aggressiven Wechsel auf immer invasivere Operationsstrategien als „Chirurgie der neuen Ära“. Mit ihr soll der Anforderung gerecht werden, bei Patienten mit sehr guter prognostizierter Lebenserwartung auch mittel- bis langfristige biomechanische Komplikationen verhindern zu können [14]. Die Operation selbst kann den natürlichen Verlauf der malignen Grunderkrankung zwar nicht beeinflussen, sie ermöglicht aber durch Schmerzreduktion oder Wiederherstellung der Gehfähigkeit eine Steigerung der Lebensqualität [3], [5], [6], [24], [29], [33], [37].

1.2.3 Immunmodulation (targeted therapy)

Errungenschaften in der antivaskulären Therapie („anti-endothelial-growth-factor“) und der molekularen Immunmodulation („targeted therapy“) haben in den letzten Jahren das Überleben von Patienten mit soliden Tumoren wie Kolon-, Mamma-, Nierenzell- und Bronchialkarzinom verbessert [17]. Zukünftig könnte ein RANKL-Antikörper (**R**eceptor-**A**ctivator-of-**N**uclear-Factor-**K**appa-**B**-**L**igand-Antikörper, Wirkstoffname Denosumab) breiten Einzug in die Therapie von Knochenmetastasen nehmen. Er soll den Signalweg der Osteoklastenaktivierung blocken und somit ein Fortschreiten von Osteolysen verhindern. Denosumab wird unter dem Handelsnamen Prolia® seit Mai 2010 für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen eingesetzt. Zur „Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Knochenmetastasen durch solide Tumoren“ ist er unter dem Handelsnamen XGEVA® seit Juli 2011 in der Europäischen Union zugelassen [4], [81], [82].

Insgesamt gibt es eine Flut kontrovers diskutierter Behandlungsstrategien zur Therapie von Patienten mit spinalen Metastasen, aber aufgrund der raschen Dynamik neuer Therapiemöglichkeiten keinen einheitlichen Behandlungsalgorithmus [2], [3]. Vor dem Hintergrund der gesamten Entwicklungen scheinen sowohl aggressivere Operations-Strategien als auch die Ausweitung der konservativen Therapie gerechtfertigt.

2 Ziele der Arbeit

Vor dem Hintergrund der raschen Fortschritte in der Strahlentherapie und den Entwicklungen in der Chirurgie soll diese Arbeit untersuchen, ob die Operationsindikationen für Wirbelsäulenmetastasen dem aktuellen klinischen Bedarf entsprechen.

Da für die Wahl der Therapie die zu erwartende individuelle Prognose des betroffenen Patienten ausschlaggebend ist [2]–[4], [7], [17], [24], [33], [60], [63], sollte die tatsächliche postoperative Überlebenszeit fortwährend analysiert werden. Im Vergleich mit der präoperativ prognostizierten Überlebenszeit kann die Qualität der Vorhersage beurteilt werden. Ziel der vorliegenden Arbeit ist - neben der Deskription der Patientengruppe und der Therapieverfahren - die Präzisierung der Prognose für Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, das Herausarbeiten prognosebeeinflussender Faktoren und die Anpassung der Operationsindikationen an die aktuelle Datenlage. Dafür wird untersucht, welchen Prognosefaktoren besondere Bedeutung beizumessen ist und ob sich neue Parameter identifizieren lassen, die Einfluss auf das Outcome der Patienten nehmen: Neben Geschlecht, Alter, Tumorentität, Metastasenlokalisation, Operationsverfahren und perioperativer Therapie soll insbesondere der Einfluss von Schmerzen, Sphinkterdefiziten, Gehfähigkeit, Bettlägerigkeit und pathologischen Wirbelkörperfrakturen beleuchtet werden. Einige dieser Aspekte sind in klinisch etablierten Prognose-Scores bereits vertreten (z.B. Tomita-Score und Tokuhashi-Score), deren Vorhersagekraft im untersuchten Kollektiv ebenfalls überprüft wird.

Um Nutzen und Risiken einer Operation besser abwägen zu können, soll darüber hinaus die Überlebensprognose der Patienten den Komplikationen eines neurochirurgischen Wirbelsäuleneingriffes gegenübergestellt werden.

Die gewonnenen Ergebnisse werden mit aktueller Literatur verglichen und auf deren Basis diskutiert.

3 Material und Methoden

3.1 Studientyp

Die Studie im retrospektiven Design untersuchte Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.08.2010 in der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Düsseldorf erstmals mit Wirbelsäulenmetastasen vorstellig wurden und eine operative Therapie erhielten.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium war die operative Versorgung von Wirbelsäulenmetastasen im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.08.2010. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen die Behandlung außerhalb des oben genannten Zeitraumes lag, Patienten mit ossären Metastasen außerhalb der Wirbelsäule, Patienten mit primären malignen Knochentumoren der Wirbelsäule sowie Patienten, bei denen ein nicht-operatives Vorgehen erfolgte. Dazu zählte auch die radiologische Intervention mittels perkutaner Vertebroplastie oder Kyphoplastie.

3.3 Patientenkollektiv

Tabellarisch wurde initial ein Kollektiv von 719 Patienten aus dem System „Medico / WMC-WinOP“ der Universitätsklinik Düsseldorf generiert, welche im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.08.2010 mit ICD-10 kodiertem Diagnoseschlüssel C79.- („sekundär bösartige Neubildung an sonstigen nicht näher bezeichneten Lokalisationen“) versehen wurden. Darunter befanden sich Patienten mit diversen metastatischen Erkrankungen an verschiedenen Organsystemen. In einem ersten Schritt wurde die Liste auf die Patienten mit „sekundär bösartigen Neubildungen des Knochens und des Knochenmarkes“ (C79.5) reduziert. Anschließend wurden hierunter diejenigen Patienten ausgewählt, die an einer Knochenmetastase im Bereich der Wirbelsäule litten. Schließlich wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, bei denen sich für ein nicht-operatives Vorgehen entschieden wurde und diejenigen Patienten, die mit Vertebro- oder Kyphoplastie behandelt wurden.

Hieraus ergab sich ein Kollektiv mit 130 Patienten (57 weibliche und 73 männliche), die von Januar 2002 bis August 2010 in der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsklinik

Düsseldorf an Wirbelsäulenmetastasen operiert wurden. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug bei den weiblichen Patienten $59,75 \pm 11,67$ Jahre, bei den männlichen $63,71 \pm 11,09$ Jahre. Das geschlechtsunabhängige Durchschnittsalter aller Patienten betrug $61,98 \pm 11,48$ Jahre, der Median betrug 63 Jahre. Der jüngste Patient war 21 Jahre alt, der älteste 89 Jahre. Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen die Alters- und Geschlechtsverteilung im untersuchten Kollektiv.

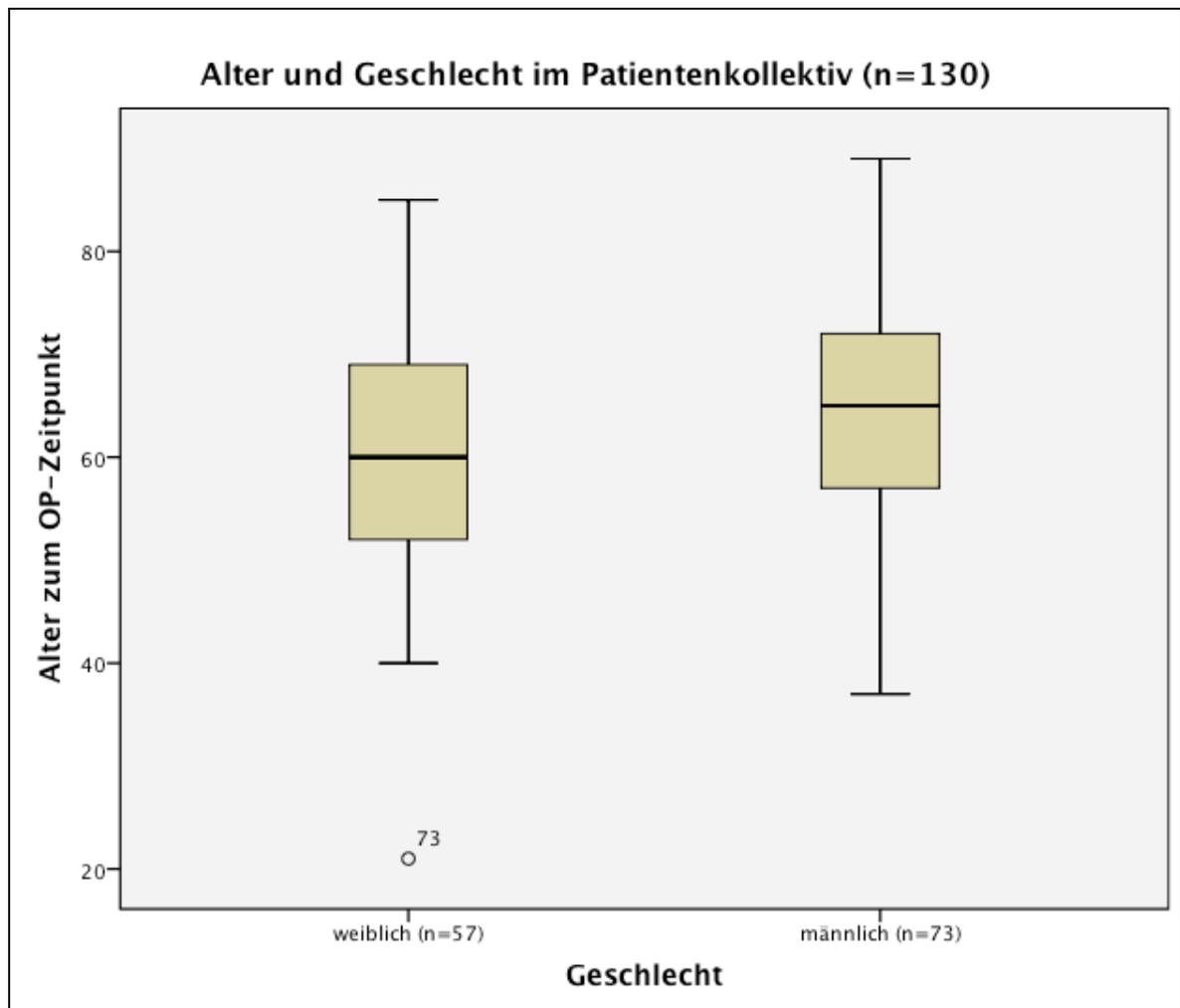


Abb. 5: **Alter und Geschlecht** im untersuchten Kollektiv (Patient Nummer 73 stellte mit 21 Jahren einen Ausreißer dar)

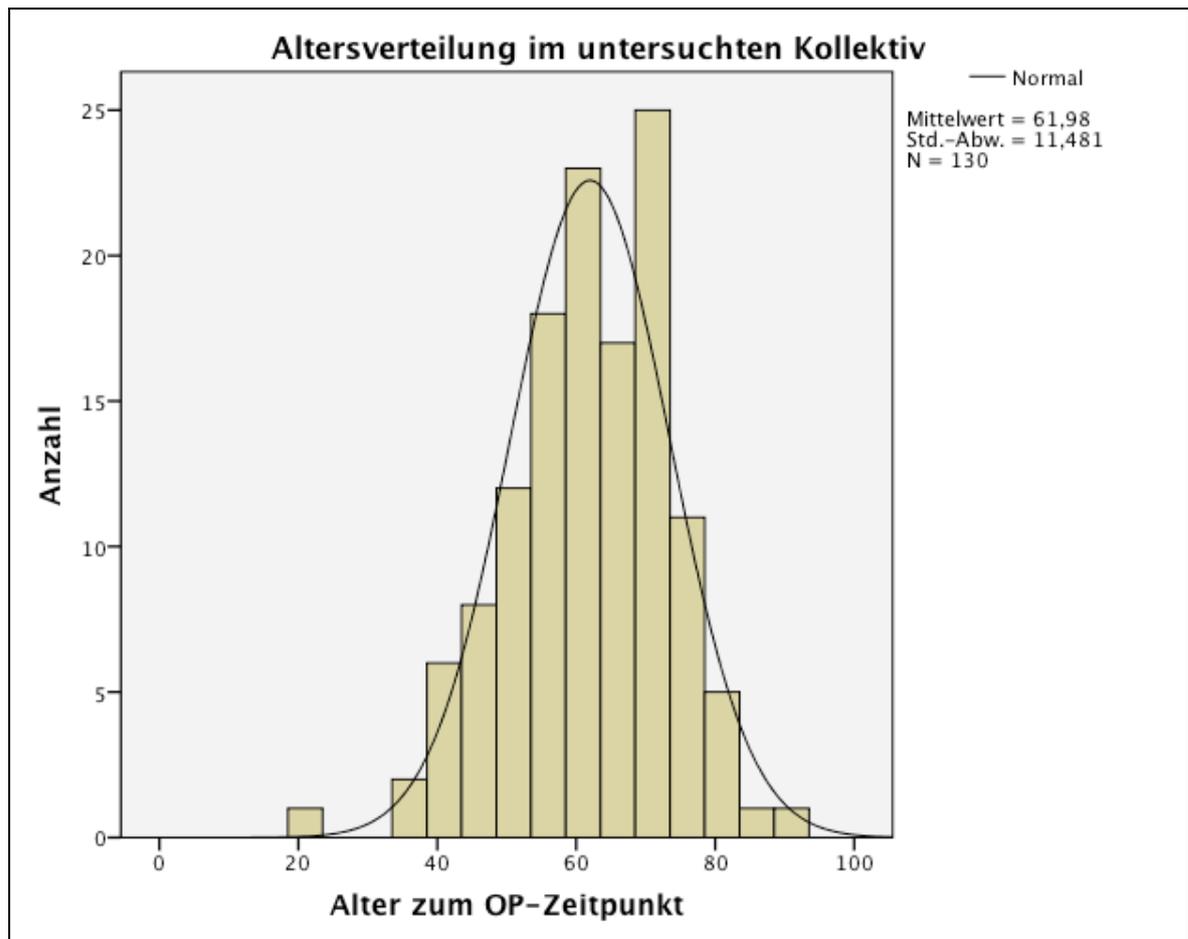


Abb. 6: Histogramm der **Altersverteilung mit Normalverteilungskurve**; n=130

3.4 Untersuchungsmaterialien

Für die Zeit der Forschungsarbeit wurde ein Computerarbeitsplatz im Doktoranden-/Assistenzarztzimmer der neurochirurgischen Uniklinik Düsseldorf zur Verfügung gestellt (Gebäude 13.71/72; 3. Etage, Raum 432). Zur Erfassung des retrospektiven Teils der Analyse wurde Zugriff auf das Datenerfassungsprogramm „Medico / WMC WinOP“ sowie Zugang zu den Akten im Archiv der neurochirurgischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf gewährt. Die Daten wurden in eine mit „Microsoft Excel 2008 für Mac“ erstellte Datenbank eingetragen. Die Erfassung der Ausprägung einzelner Variablen erfolgte zahlenkodiert (z.B. bei Variable Primärtumor: „1“ für „Mammakarzinom“). Die Erfassung der personenbezogenen Daten erfolgte pseudonymisiert.

Das Studienmodell wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf begutachtet (Studennummer 4280).

Folgende Daten wurden erfasst:

- Zahlencode für Patienten und demographische Daten (pseudonymisiert)
- Art des Primärtumors
- Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors und der Wirbelsäulenmetastase(n)
- Lokalisation der Wirbelsäulenmetastase(n)
- Vorliegen von Viszeralmetastasen und anderer ossärer Metastasen
- Schmerzen, Sphinkterkontrolle, Gehfähigkeit und Bettlägerigkeit präoperativ
- Karnofsky-Index und Frankel-Score
- pathologische Fraktur des betroffenen Wirbelkörpers
- OP-Daten (Datum, Indikation, OP-Verfahren, Zugangsweg)
- Komplikationen und Reoperation
- Adjuvante und neoadjuvante Therapie
- Schmerzen, Sphinkterkontrolle, Gehfähigkeit und Bettlägerigkeit postoperativ
- bei Versterben: Todeszeitpunkt

Aus Anamnesebögen und Entlassungsbriefen wurden die demographischen Daten, die neurologische Untersuchung (sowohl prä- als auch postoperativ), die Entität des Primärtumors inklusive Metastasierungsgrad und die Art der Therapie entnommen. Bei der Erfassung des Primärtumors wurde die zum präoperativen Zeitpunkt am wahrscheinlichsten anzunehmende Entität notiert. Patienten mit unbekanntem Primärtumor wurden der Kategorie CUP zugeordnet, auch wenn postoperativ die tatsächliche Entität bekannt war. Diese Einordnung erfolgte bewusst, damit die statistische Auswertung der Prognose auf Basis des präoperativen Informationsstandes erfolgen konnte. Nur dieser ist heute und auch zukünftig für die Wahl der Therapie entscheidend.

Ein wichtiges Augenmerk lag auf der Erfassung von Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule bzw. im radikulären Ausstrahlungsgebiet, der Sphinkterkontrolle, der Gehfähigkeit, und der Bettlägerigkeit - sowohl prä- als auch postoperativ. Bei vielen Patienten konnte aus Anamnesebögen und Entlassungsbriefen bereits die Lokalisation der Wirbelsäulenmetastase(n), der Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors, der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Wirbelsäulenmetastase(n) (sofern schon vorher diagnostiziert), das Vorliegen von Viszeralmetastasen, das Vorliegen von operationsassoziierten Komplikationen und die Durchführung von Reoperationen gelesen werden. Die Anzahl der extraspinalen Knochenmetastasen stützte sich auf die Befunde der Bildgebung

Das Operationsprotokoll gab darüber hinaus Aufschluss über Operationsindikation, Zugangsweg und Art der operativen Versorgung (Dekompression, Stabilisierung,

Wirbelkörperersatz). Die Durchsicht der pathologischen Berichte über die Analyse der entnommenen Gewebeproben lieferte Informationen zur Entität der Primärtumoren. Waren keine Zeichen der Malignität zu finden oder handelte es sich um einen primären Knochen- oder Weichteiltumor, so wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen.

Informationen zur Durchführung postoperativer Strahlentherapie konnten den Behandlungsprotokollen aus dem Institut für Strahlentherapie (des Universitätsklinikums Düsseldorf) entnommen werden. Die Bestrahlung und andere adjuvante Therapieverfahren waren außerdem in den Nachbehandlungsprotokollen der neurochirurgischen Ambulanz notiert.

Im Langzeit-Follow-Up sollte ursprünglich die Lebensqualität der Patienten mithilfe des SF-36-Fragebogens evaluiert werden. Dieser findet in vergleichbaren Studien Verwendung. Für unsere spezielle Fragestellung wurde ein zusätzlicher Fokus in der Berücksichtigung von Schmerzen, Sphinkterkontrolle, Gehfähigkeit und Bettlägerigkeit gelegt. Jeweils ein Fragebogen wurde an die im Medico / WMC-WinOP-System hinterlegte Wohnadresse der 130 Patienten gesendet. 48 dieser Fragebögen wurden vom Briefzustellungsunternehmen mit der Nachricht „Empfänger verzogen“/„Adresse fehlerhaft“/„Anschrift nicht zu ermitteln“ zurückgesendet, von 58 Patienten erhielten wir keine Rückantwort, 24 Briefe wurden von Patienten bzw. Angehörigen beantwortet, davon lediglich 7 mit ausgefülltem SF-36-Fragebogen. Dies hängt mit der wahrscheinlich immer noch kurzen Lebenserwartung der Patienten zusammen. Wegen unzureichender Fragebogenrücklaufquote wurde schließlich auf eine Langzeitanalyse der Lebensqualität verzichtet. Wir beschränkten uns auf die Analyse klarer Outcomeparameter und legten den Fokus auf die Überlebenszeit. Zur Erfassung der fehlenden Todesdaten wurden die Hausärzte bzw. die nachbehandelnden Ärzte kontaktiert. Die in diesem Rahmen erhobenen Daten wurden nicht nur für diese Studie verwendet, sondern waren auch essentieller Bestandteil der Tumornachsorge und der Qualitätssicherung.

Als primärer Endpunkt galt das Versterben der Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen. Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurde der Zeitraum vom Datum der Operation der Wirbelsäulenmetastase(n) bis zum 31.08.2012 (Ende der Datenerhebung) betrachtet. Die Sterbedaten wurden anhand von Krankenakten, beantworteten Fragebögen, Anfrage bei betreuenden Hausärzten bzw. nachbehandelnden Ärzten sowie unter Nutzung der Sterbedateien der zuständigen Standesämter ermittelt. Eine Anfrage beim Krebsregister NRW in Münster blieb ergebnislos. Deren Datenbank befindet sich derzeit im Aufbau und sie führen ausschließlich Tumorerkrankungen mit der Erstdiagnose ab 2009.

3.5 Definitionen klinischer Prognoseparameter

Einen hilfreichen Überblick über die oftmals komplexe Krankheitssituation der Patienten können uns klinische Scoringsysteme geben. Sie ermöglichen eine Abschätzung der zu erwartenden Überlebensprognose und unterstützen so die Behandlungsplanung. Tokuhashi et al. [83]–[85] und Tomita et al. [86] entwickelten jeweils einen präoperativen Score zur Bestimmung der individuellen Prognose, in den verschiedene klinische Faktoren einfließen (u.a. der Karnofsky-Index und der Frankel-Score). Neben diesen bereits etablierten Scores wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluss der klinischen Symptomatik (Schmerzen, Sphinkterkontrolle, Gehfähigkeit und Bettlägerigkeit) und der pathologischen Fraktur auf die Überlebenszeit untersucht.

3.5.1 Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index (KI) beschreibt den Allgemeinzustand onkologischer Patienten auf einer Skala von 0 bis 100%. Dabei stehen 100% für ein selbstständiges Leben ohne symptombezogene Aktivitätseinschränkung und 0% für Tod. Die Abstufung erfolgt in 10%-Schritten [87]. Der Karnofsky-Index wird zur Berechnung des Tokuhashi-Scores benötigt (s.u.). In dieser Studie wird unterschieden zwischen schlechtem (KI 10 - 40%), reduziertem / moderatem / mäßigem (KI 50 - 70%) und gutem Allgemeinzustand (KI 80 - 100%) (s. Tabelle 2). Die Einteilung in diese Gruppen beruht auf der semiobjektiven Einschätzung des aufnehmenden Arztes und wurde gemäß des in den Entlassungsbriefen beschriebenen präoperativen Allgemeinzustandes (AZ) vorgenommen.

Allgemeinzustand	Karnofsky-Index
Guter AZ	80 - 100%
Reduzierter AZ	50 - 70%
Schlechter AZ	10 - 40%

Tabelle 2: Verwendung des **Karnofsky-Index**

3.5.2 Frankel-Score

Die Einteilung neurologischer Funktionsstörungen nach Frankel wird zur genaueren Beschreibung des neurologischen Status bei Patienten mit Querschnittssymptomatik verwendet und dient ebenfalls zur Berechnung des Tokuhashi-Scores. Der Frankel-Score wurde in dieser Studie außerdem zur Klassifikation der Bettlägerigkeit herangezogen. Er unterscheidet sensorische und motorische Defizite. Je nach Ausprägung vergibt er die Buchstaben A (kompletter Querschnitt) bis E (Motorik und Sensibilität vollständig erhalten)

[88]. Die Gruppe Frankel E betrifft in dieser Studie Patienten mit Schmerzsymptomatik bei vollständig erhaltener Motorik und Sensorik. Tabelle 3 zeigt die Einteilung nach Frankel.

Frankel Grad	Funktionsverlust unterhalb der Läsion
A	Komplette Lähmung: weder Motorik noch Sensibilität intakt
B	Inkomplette Lähmung: Sensibilität intakt, Motorik nicht erhalten
C	Inkomplette Lähmung: Sensibilität intakt, Restmotorik erhalten, aber unbrauchbar für Patienten
D	Inkomplette Lähmung: Sensibilität intakt, brauchbare Restmotorik erhalten
E	Keine Lähmung: Sowohl Sensibilität als auch Motorik intakt, eventuell abnormale Reflexe

Tabelle 3: **Erhebung des Frankel-Scores** (eigene Darstellung in Anlehnung an Frankel et al. [88])

3.5.3 Tumorprognose-Score nach Tokuhashi et al.

Der Tumorprognose-Score von Tokuhashi et al. für Patienten mit symptomatischen Wirbelsäulenmetastasen entstammt dem Jahr 1990 und wurde 2005 überarbeitet. Er berücksichtigt den Allgemeinzustand des Patienten (Karnofsky-Index), die Anzahl extraspinaler Knochenmetastasen, die Anzahl der Wirbelsäulenmetastasen, das Vorhandensein von Metastasen in großen inneren Organen, die Entität des Primärtumors und den Schweregrad der Querschnittslähmung (Frankel-Score). Für jeden der sechs Faktoren gab es im ursprünglichen Score 0 - 2 Punkte. Mit der Überarbeitung 2005 erweiterten die Autoren die Bewertung des Primärtumors auf 0 - 5 Punkte, sodass sich seitdem aus Addition der einzelnen Parameter ein Summenwert zwischen 0 und 15 Punkten ergibt. Dabei lässt 0 Punkte die schlechteste Prognose des Patienten erwarten und 15 Punkte die beste [83]–[85].

Tokuhashi et al. empfehlen für Patienten mit guter Überlebensprognose (12 - 15 Punkte) die maximale Operationsvariante mit möglichst vollständiger Resektion des Tumorgewebes, prothetischem Wirbelkörperersatz und dorsoventraler Stabilisierung. Für Patienten mit einer geringen Überlebensprognose von unter 6 Monaten (0 - 8 Punkte) werden palliative Operationsverfahren (z.B. die dorsale Dekompression mit Stabilisierung) und die nicht-operative Therapie empfohlen [83]–[85].

Auf Basis der Informationen aus den Krankenakten wurde der Tokuhashi-Score in dieser Studie retrospektiv errechnet. Tabelle 4 zeigt die Kodierung zur Errechnung des Wertes.

Klinischer Prognosefaktor	Punktzahl
<u>Allgemeinzustand</u>	
Schlecht (KI 10 - 40%)	0
Mäßig/reduziert/moderat (KI 50 - 70%)	1
Gut (KI 80 - 100%)	2
<u>Anzahl extraspinaler Knochenmetastasen</u>	
Drei und mehr	0
Ein bis zwei	1
Keine	2
<u>Anzahl Wirbelsäulenmetastasen</u>	
Drei und mehr	0
Zwei	1
Eine	2
<u>Organmetastasen</u>	
inoperabel	0
operabel	1
keine Metastasen	2
<u>Lokalisation des Primärtumors (Tokuhashi et al. 2005)</u>	
Pankreas, Ösophagus, Magen, Osteosarkom, Lunge	0
Leber, Gallenblase, unbekannt (CUP)	1
Andere	2
Uterus, Niere	3
Rektum	4
Schilddrüse, Prostata, Mamma, Carcinoid	5
<u>Schweregrad der Querschnittslähmung</u>	
Komplett (Frankel A, B)	0
Inkomplett (Frankel C, D)	1
Keine (Frankel E)	2
<u>Gesamtpunktzahl</u>	Max. 15

Tabelle 4: **Erhebung des Tumorprognose-Scores nach Tokuhashi et al., überarbeitete Version 2005** (KI=Karnofsky Index; eigene Darstellung in Anlehnung an Tokuhashi et al. [83]–[85])

Die Bewertung der Primärtumoren Non-Hodgkin-Lymphom, Pleuramesotheliom, Melanom, Zervix-, Vaginal-, Nasopharynx-, Oropharynx-, Hypopharynx- und Harnblasenkarzinom, Liposarkom und Chondrosarkom erfolgte unter der Gruppe „Andere“ mit 2 Punkten.

3.5.4 Tumorprognose-Score nach Tomita et al.

Einen alternativen Tumorprognose-Score publizierten Tomita et al. im Jahr 2001. Sie ermitteln die Überlebensprognose von Patienten mit spinaler Metastasierung anhand von drei klinischen Faktoren: Malignitätsgrad des Tumors, Organmetastasen und Anzahl der Knochenmetastasen (einschließlich der Wirbelsäule). Der Malignitätsgrad wird je nach Primärtumor mit 1, 2 oder 4 Punkten bewertet, die Organmetastasen je nach Ausprägung mit 0, 2 oder 4 Punkten und die Verteilung der Knochenmetastasen mit 1 oder 2 Punkten. Die Gesamtsumme ergibt einen Wert von 2 - 10 Punkten (s. Tabelle 5): Je weniger Punkte erreicht werden, desto besser ist die zu erwartende Prognose der Patienten (genau umgekehrt zum Tokuhashi-Score). Das Vorliegen eines schnell wachsenden Primärtumors und das Vorhandensein von nicht behandelbaren Viszeralmetastasen werden mit jeweils 4 Punkten bewertet. Die hohe Punktevergabe deutet darauf hin, dass bei Vorliegen dieser Faktoren eine starke Prognoseverschlechterung zu erwarten ist [86].

Ein Summenwert von 2 oder 3 Punkten lässt die beste Überlebensprognose mit mehr als 2 Jahren erwarten. Die Autoren empfehlen hier eine möglichst vollständige Metastasenentfernung mit dem Ziel einer langfristigen lokalen Tumorkontrolle. Ein Wert von 4 oder 5 Punkten erlaubt mittels marginaler oder intraläsionaler Metastasenentfernung eine mittelfristige lokale Kontrolle. Bei Patienten mit 6 oder 7 Punkten werden palliative chirurgische Eingriffe empfohlen. Patienten mit einem Prognose-Score von 8 - 10 Punkten befinden sich in der Terminalphase ihrer Erkrankung, in der von einer Operation abgesehen und die Behandlung lediglich auf supportive Maßnahmen beschränkt werden sollte [86].

Im untersuchten Patientenkollektiv wurde der Tomita-Score auf Basis der Information aus den Krankenakten ebenfalls retrospektiv rekonstruiert. Tabelle 5 zeigt die Vorgehensweise.

Klinischer Prognosefaktor	Punktzahl
<u>Malignitätsgrad des Tumors</u>	
Langsam wachsend (Mamma-, Prostata- & Schilddrüsenkarzinom)	1
Moderat wachsend (Nierenzell- & Uteruskarzinom)	2
Schnell wachsend (Bronchial-, Leber-, Magen- & Kolonkarzinom)	4
<u>Organmetastasen</u>	
Keine	0
Heilbar	2
Unheilbar	4
<u>Knochenmetastasen</u> (einschließlich Wirbelsäule)	
solitär	1
multipel	2
Gesamtpunktzahl	2 bis 10

Tabelle 5: **Erhebung des Tumorprognose-Scores nach Tomita et al.** (eigene Darstellung in Anlehnung an Tomita et al. [86])

Die Einteilung weiterer Primärtumoren erfolgte wie folgt: Das Neuroendokrine Karzinom wurde den langsam wachsenden Tumoren zugeordnet, das Chondrosarkom, das cholangiozelluläre Karzinom, das Non-Hodgkin-Lymphom, das Nasopharynx-, Oropharynx-, Hypopharynx-, Harnblasen-, Vaginal-, Cervix-, Rektum- und Sigma-Karzinom den moderat wachsenden Tumoren und das Melanom, das Liposarkom, das Pleuramesotheliom und der unbekannte Primarius (CUP) zu den schnell wachsenden Tumoren.

3.5.5 Schmerzen, Sphinkterkontrolle, Gehfähigkeit und Bettlägerigkeit

Anhaltende Schmerzen, Inkontinenz, Gangunsicherheit oder -unfähigkeit und Immobilität können Zeichen einer Myelonschädigung sein und beeinträchtigen das alltägliche Leben betroffener Patienten. Bei frühzeitiger operativer Intervention kann sich das Myelon erholen, sodass sich die Symptome ganz oder teilweise zurückbilden [50], [60], [61]. Die genannten Faktoren wurden in der vorliegenden Studie erfasst, um neben den medizinisch-quantitativen Parametern - wie sensorische Defizite und Kraftgrad betroffener Muskelgruppen - auch die daraus resultierende Bedeutung für die Patienten analysieren zu können. Die Einschränkungen wurden in prä- und postoperativer Ausprägung festgehalten und operationsbedingte Veränderungen wurden analysiert. Als präoperative Symptomatik galt die klinische Symptomatik unmittelbar vor der Operation, als postoperative Symptomatik galt die Symptomatik am Tag der Entlassung aus der Neurochirurgischen Klinik.

Aus dem Aufnahmebefund konnte das Vorhandensein von Schmerzen vor der Operation eruiert werden. In den Entlassungsbriefen wurde notiert, ob die Patienten durch die Operation an Wirbelsäulenmetastasen subjektiv eine Schmerzlinderung erfuhren. Es wurde darauf geachtet, dass die subjektive Schmerzreduktion tatsächlich auf die Operation zurückzuführen war und nicht auf den Einsatz von Analgetika oder anderer konservativer Therapiemaßnahmen.

Die Erfassung der Sphinkterkontrolle erfolgte in den Gruppen „kontinent“, „Harnblasentleerungsstörungen“, „Stuhlinkontinenz“ sowie „Harn- und Stuhlinkontinenz“. Unter „Harnblasentleerungsstörungen“ fielen sowohl die Harninkontinenz als auch die Harnretention.

Eine sensorische oder motorische Einschränkung geht nicht zwangsweise mit dem Verlust der Gehfähigkeit einher. Betrifft der radikuläre Schaden die Arme, so ist der Patient zweifelsohne in seiner Gehfähigkeit nicht eingeschränkt. Betrifft der Schaden nur manche Muskelgruppen in den Beinen, so kann eine unsichere Gehfähigkeit erhalten bleiben. Die Gehfähigkeit wurde daher eingeteilt in „erhalten“, „unsicher/mit Hilfe möglich“ (z.B. mit Unterarmgehstützen oder mit Gehwagen) und „nicht erhalten“.

Die Bettlägerigkeit beschreibt im untersuchten Kollektiv die Mobilität auf Zimmerebene. Betroffene, die krankheitsbedingt den überwiegenden Teil des Tages im Bett verbringen mussten (Frankel Score A, B und C), wurden als immobil eingestuft. Patienten, die mehr als 50% des Tages außerhalb des Bettes (z.B. im Rollstuhl) verbringen konnten (Frankel D und E), wurden als mobil angesehen. Informationen darüber konnten aus den Entlassungsbriefen gelesen werden.

3.5.6 Pathologische Wirbelkörperfraktur

Das Vorliegen einer pathologischen Wirbelkörperfraktur könnte nach unserer Vorstellung die Prognose von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen beeinflussen. Zur Untersuchung dieser These wurden die Patienten auf Basis der Analyse der präoperativen radiologischen Befunde in drei selbst gewählte Gruppen eingeteilt:

1. keine Fraktur
2. osteolytische Destruktion: Wirbelkörperkontur erhalten
3. Wirbelkörper frakturiert: Wirbelkörperkontur nicht erhalten

In Gruppe 1 (keine Fraktur vorhanden) wurden Patienten eingeordnet, bei denen die Spongiosaarchitektur des Wirbelkörpers stabilitätsgebend intakt war. Klinische Symptome wurden in diesen Fällen durch tumoröse Wucherungen verursacht, die entweder das Rückenmark komprimierten (s. Abb. 7) oder Nachbarstrukturen infiltrierten. In diese Kategorie wurden ebenso Patienten mit zufallsbefundlichen Wirbelsäulenmetastasen bei symptomarmem oder -freiem Verlauf und ohne pathologische Fraktur eingeordnet.



Abb. 7: **keine Wirbelkörperfraktur**: sagittale MRT-STIR-Sequenz einer 56-jährigen Patientin mit Mammakarzinom: zirkuläre Ummauerung des Myelons mit Einengung des Spinalkanals und angedeuteter Myelonkompression in Höhe BWK 5 bei Wirbelsäulenmetastasen von BWK 4 und 5

Gruppe 2 (osteolytische Destruktion: Wirbelkörperkontur erhalten) umfasste Patienten mit osteolytischer Destruktion des Wirbelkörpers bei erhaltener ursprünglicher Kontur des gesamten betroffenen Wirbels. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf eine intakte Wirbelkörperhinterkante gelegt. Kriterium zur Einordnung in diese Gruppe war eine in den radiologischen Befunden diagnostizierte osteolysebedingte „Frakturgefahr“ oder „Instabilität“ des betroffenen Wirbels (s. Abb. 8).



Abb. 8: **osteolytische Destruktion: erhaltene Wirbelkörperkontur**: sagittale CT-Aufnahme eines 68-jährigen Patienten mit Prostatakarzinom: Frakturgefahr von BWK 11 bei osteolytischer Destruktion mit erhaltener Wirbelkörperkontur. Der Pfeil zeigt auf den Osteolyseherd.

Gruppe 3 (Wirbelkörper frakturiert: Wirbelkörperkontur nicht erhalten) umfasst schließlich alle Patienten mit deformiertem Wirbelkörper, darunter: „metastatische Destruktion mit Wirbelkantenbeteiligung (Sinterungsfraktur)“, „Knickbildung“, „Deckplatteneinbruch“, „Wirbelkörperabflachung/Höhenminderung“, „Kantenabsprengung“ und „Keilwirbel“ (s. Abb. 9).



Abb. 9: **Wirbelkörper frakturiert: Wirbelkörperkontur nicht erhalten:** sagittale MRT-Aufnahme in T1-Wichtung einer 67-jährigen Patientin mit Nierenzellkarzinom: subtotale Sinterung von BWK 4 mit ventraler Betonung, sodass der dorsale BWK-4-Anteil weit in den Spinalkanal hineinragt und das Myelon hochgradig komprimiert. Der Pfeil zeigt auf das BWK-4-Fragment.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS für Mac (Version 20.0). Dafür wurde eine in Microsoft Excel angelegte Datenbank mit oben genanntem Inhalt in SPSS importiert, das Messniveau der jeweiligen Variablen definiert (nominal / ordinal / metrisch), die Variablenlabel benannt und die Wertelabel definiert. Die Verteilung der verschiedenen Parameter wurde deskriptiv dargestellt. Diagramme wurden mit SPSS erstellt, Tabellen mit Microsoft Word oder Microsoft Excel. Die akquirierten Bilder wurden dem PACS-Viewer entnommen, der in das Medico / WMC-WinOP-System der Universitätsklinik integriert ist.

Unterschiede in Mittelwerten bei unabhängigen Variablen wurden mit dem Einstichproben-t-Test abgesichert. Dieser hat das Ziel, die aus der beobachteten Stichprobe gezogenen Erkenntnisse auf die Grundgesamtheit übertragen zu können. Der Chi-Quadrat-Test wurde angewendet um Häufigkeitsverteilungen zu analysieren und auf Zusammenhänge zwischen Variablen mit nominalem oder ordinalem Skalenniveau zu testen. Überlebensanalysen wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Patienten, die zum Ende des Untersuchungszeitraumes am Leben waren und Patienten, deren Versterben nicht im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung stand, wurden für die Überlebensfunktionen zensiert. Unterschiede in der Überlebensverteilung wurden bei univariaten Analysen mithilfe des Log-Rank-Tests auf statistische Signifikanz überprüft. Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) für das Überleben wurden als $M \pm SD$ notiert. Zur Berechnung der Korrelation zwischen zwei Variablen wurde im Falle der Kombination einer verhältnisskalierten Variable mit einer ordinalskalierten Variable der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho und nach Kendall-Tau-b verwendet. Bei diesen beiden Tests wird anstelle der verhältnisskalierten Werte (wie beim Pearson-Test) die Rangsumme der ordinalskalierten Werte zur Berechnung der Korrelation benutzt. Der errechnete Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, bei Werten zwischen -1 und 0 liegt eine negative Korrelation der untersuchten Variablen vor, bei Werten zwischen 0 und +1 eine positive. Je weiter der Wert von 0 entfernt liegt, desto ausgeprägter ist der Zusammenhang: Ein Korrelationskoeffizient von 0,2 - 0,4 wird als schwache positive Korrelation interpretiert, ein Wert von 0,4 - 0,6 als mittelstarke positive Korrelation.

Signifikanztests wurden auf dem in der medizinischen Forschung üblichen Niveau von 0,05 (zweiseitig) durchgeführt, d.h. ein Ergebnis war signifikant, wenn die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ abgelehnt werden konnte.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

In den folgenden Abschnitten werden die Tumorerkrankungen der Patienten im untersuchten Kollektiv beschrieben und die Therapie analysiert: Schwerpunkte waren die Verteilung der Primärtumoren, die Höhenlokalisierung der Wirbelsäulenmetastase(n), die Operationsindikationen, die Zugangswege, die Komplikationen und die Revisionsoperationen.

4.1.1 Primärtumoren

Im Rahmen der Diagnostik konnten bei den 130 Patienten 24 Tumorentitäten bzw. Primärtumorkonstellationen ermittelt werden. Die am häufigsten identifizierten Primärtumoren waren mit 24 Fällen das Mammakarzinom (18,5%), mit 23 Fällen das Prostatakarzinom (17,7%), mit 16 Fällen das Bronchialkarzinom (12,3%) und mit 14 Fällen das Nierenzellkarzinom (10,8%). Bei 26 Patienten (20,0%) blieb der Primärtumor unbekannt, sie wurden dem CUP-Syndrom (Carcinoma of Unknown Primary) zugewiesen. Die vier genannten Entitäten sowie das CUP-Syndrom waren in 103 von 130 Fällen (79,2%) für die metastatische Erkrankung verantwortlich. Neben diesen häufigen Primärtumoren sind zahlreiche weitere Entitäten (z.B. Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), Schilddrüsenkarzinom, Rektumkarzinom) entsprechend ihrer Häufigkeit in Abbildung 10 dargestellt. Bei zwei Patienten lagen zwei Primärtumoren vor (Harnblasen- & Larynxkarzinom bzw. Prostata- & Rektumkarzinom). In diesen Fällen konnte die für die Wirbelsäulenmetastase verantwortliche Entität nicht eindeutig ermittelt werden, den Konstellationen wurden eigene Kategorien zugewiesen.

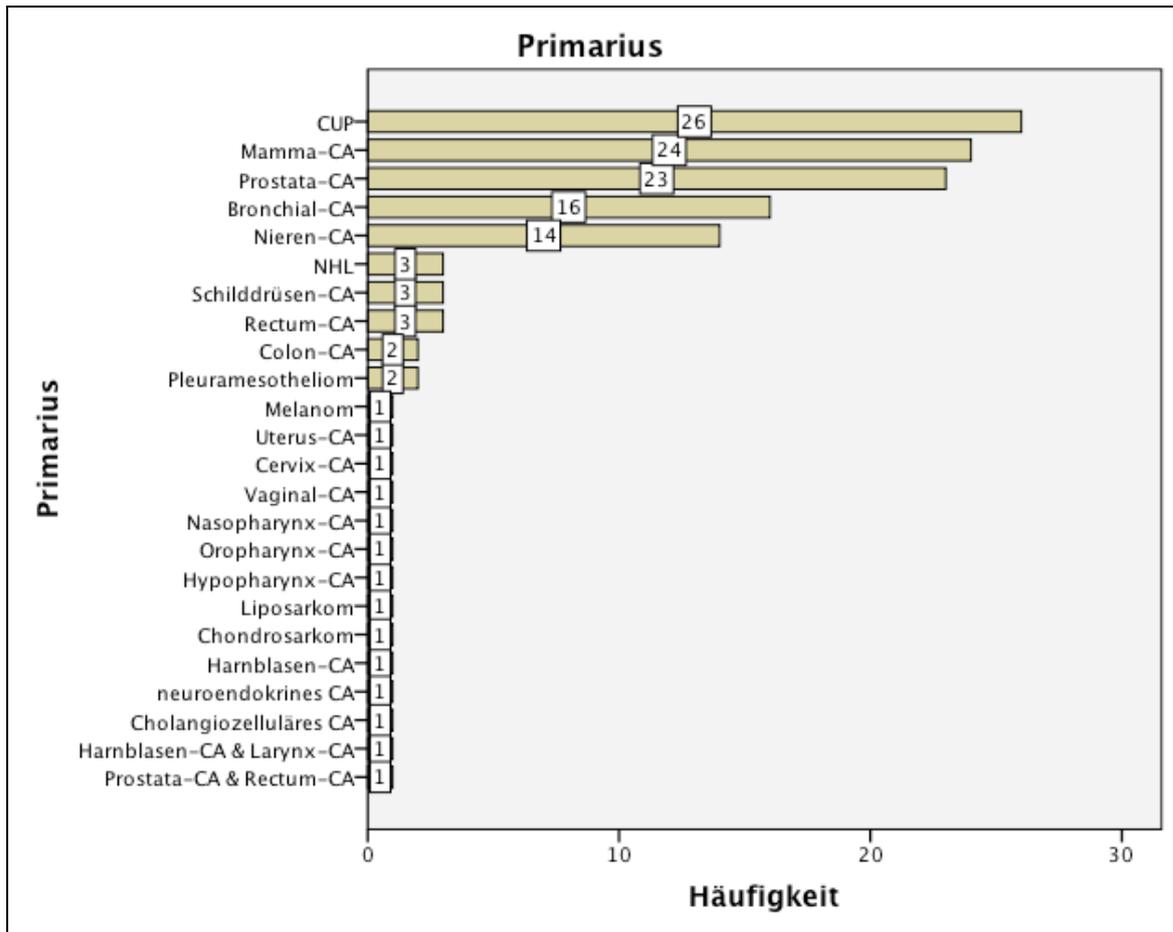


Abb. 10: **Erhobene Primärtumorentitäten** und ihre Häufigkeiten bei an Wirbelsäulenmetastasen operierten Patienten (Neurochirurgie Uniklinik Düsseldorf, 2002 - 2010), CA=Karzinom; n=130

4.1.2 Höhenlokalisierung der Wirbelsäulenmetastase(n)

Im untersuchten Kollektiv war am häufigsten nicht nur ein Wirbelsäulenabschnitt betroffen, sondern mehrere: es handelte sich um multiple Wirbelsäulenmetastasen (41 Fälle, 31,5%). Bei 32 Patienten (24,6%) war die untere Brustwirbelsäule (BWK 7 - 12) metastatisch befallen, bei 27 Patienten (20,8%) die obere Brustwirbelsäule (BWK 1 - 6). In 16 Fällen (12,3%) waren die Metastasen an der Halswirbelsäule lokalisiert, in 12 Fällen (9,2%) an der Lendenwirbelsäule und in 2 Fällen (1,5%) am Os sacrum (s. Abb. 11).

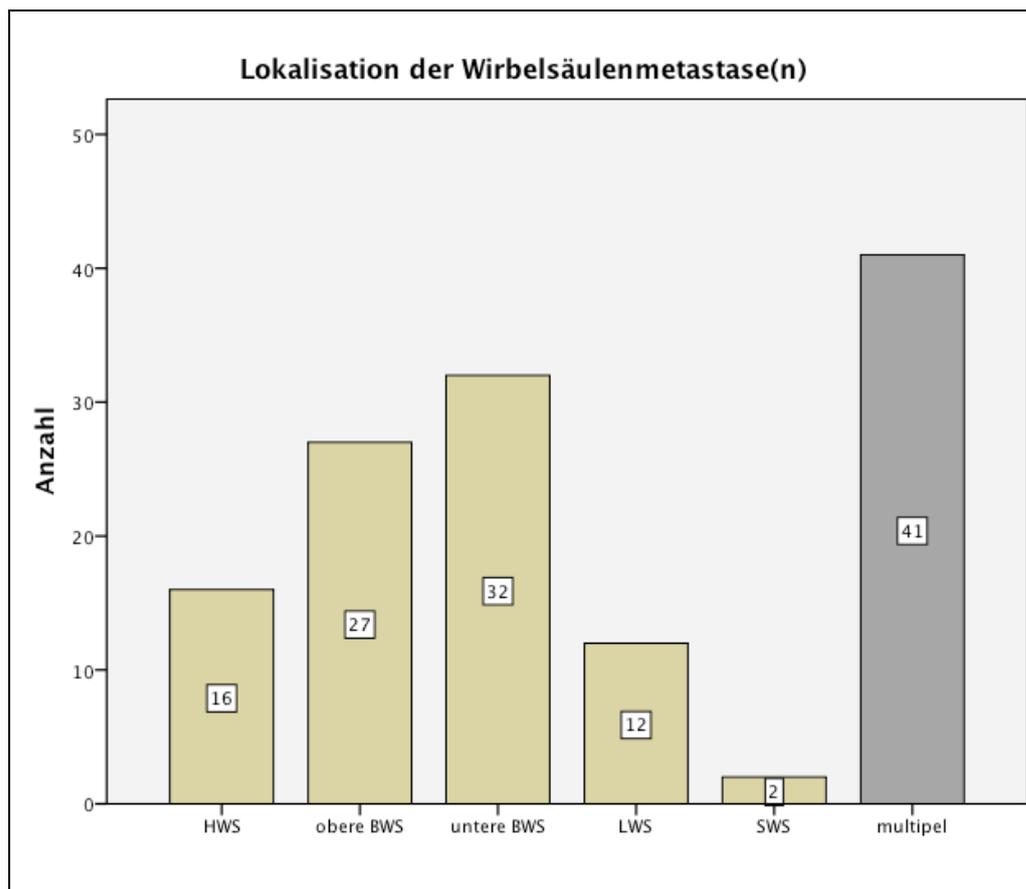


Abb. 11: **Häufigkeit der Metastasen an den einzelnen Abschnitten der Wirbelsäule** (HWS=Halswirbelsäule; BWS=Brustwirbelsäule; LWS=Lendenwirbelsäule; SWS=Sakralwirbelsäule; multiple Metastasen an mehreren Wirbelsäulenabschnitten sind dunkler dargestellt); n=130

Tabelle 6 zeigt im untersuchten Kollektiv die Höhenlokalisierung der Wirbelsäulenmetastase(n) in Abhängigkeit vom Primärtumor. Bezogen auf die häufigen Primärtumoren (CUP-Syndrom, Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Bronchialkarzinom und Nierenzellkarzinom) ließ sich kein Zusammenhang zwischen Primärtumorentität und Lokalisation der Wirbelsäulenmetastase nachweisen ($p = 0,295$). Ein Rückschluss vom Befallsmuster auf den Primärtumor und umgekehrt ist nach diesen Daten folglich nicht möglich.

		Befallener Wirbelsäulenabschnitt						p
		HWS	obere BWS	untere BWS	LWS	SWS	multipel	
Primarius	CUP (n=26)	5 (19,2%)	5 (19,2%)	8 (30,8%)	1 (3,8%)	0 (0,0%)	7 (27,0%)	p = 0,295
	Nieren-CA (n=14)	0 (0,0%)	4 (28,6%)	6 (42,9%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	3 (21,4%)	
	Mamma-CA (n=24)	2 (8,3%)	7 (29,2%)	6 (25,0%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	8 (33,3%)	
	Bronchial-CA (n=16)	3 (18,7%)	6 (37,5%)	3 (18,8%)	2 (12,5%)	0 (0,0%)	2 (12,5%)	
	Prostata-CA (n=23)	0 (0,0%)	5 (21,7%)	3 (13,0%)	3 (13,0%)	1 (4,3%)	11 (47,8%)	
Ge-samt	Häufige Entitäten (n=103)	10 (9,7%)	27 (26,2%)	26 (25,2%)	8 (7,8%)	1 (1,0%)	31 (30,1%)	

Tabelle 6: Lokalisation der Wirbelsäulenmetastase(n) in Abhängigkeit vom Primärtumor (Beschränkung auf häufige Primärtumoren; p=Signifikanzwert); n=103

4.1.3 Operationsindikationen

Die häufigste Indikation zur operativen Versorgung der Wirbelsäulenmetastase(n) stellte das progrediente neurologische Defizit dar (z.B. in Form einer akuten Querschnittslähmung, 88 Fälle, 67,7%). Zweithäufigste Indikation war das Vorliegen therapierefraktärer Schmerzen unter vollständiger Ausschöpfung konservativer Behandlungsstrategien (20 Fälle, 15,4%). Es folgten: Spinalkanalkompression bei unklarer Histologie (CUP-Syndrom, 9 Fälle, 6,9%), klinische Verschlechterung unter Bestrahlung (4 Fälle, 3,1%) und die Radio- oder Chemo-Therapie resistenten Tumoren (3 Fälle, 2,3%). Bei 6 Patienten (4,6%) lautete die Operationsindikation „Wiederherstellung bzw. Aufrechterhaltung der Wirbelsäulenstabilität“ bei mitunter „bildmorphologischer Größenzunahme“ einer bereits bekannten Metastase. In diesen Fällen wurde bei moderater Klinik, aber zu erwartender Verschlechterung, vorsorglich operiert (s. Abb. 12).

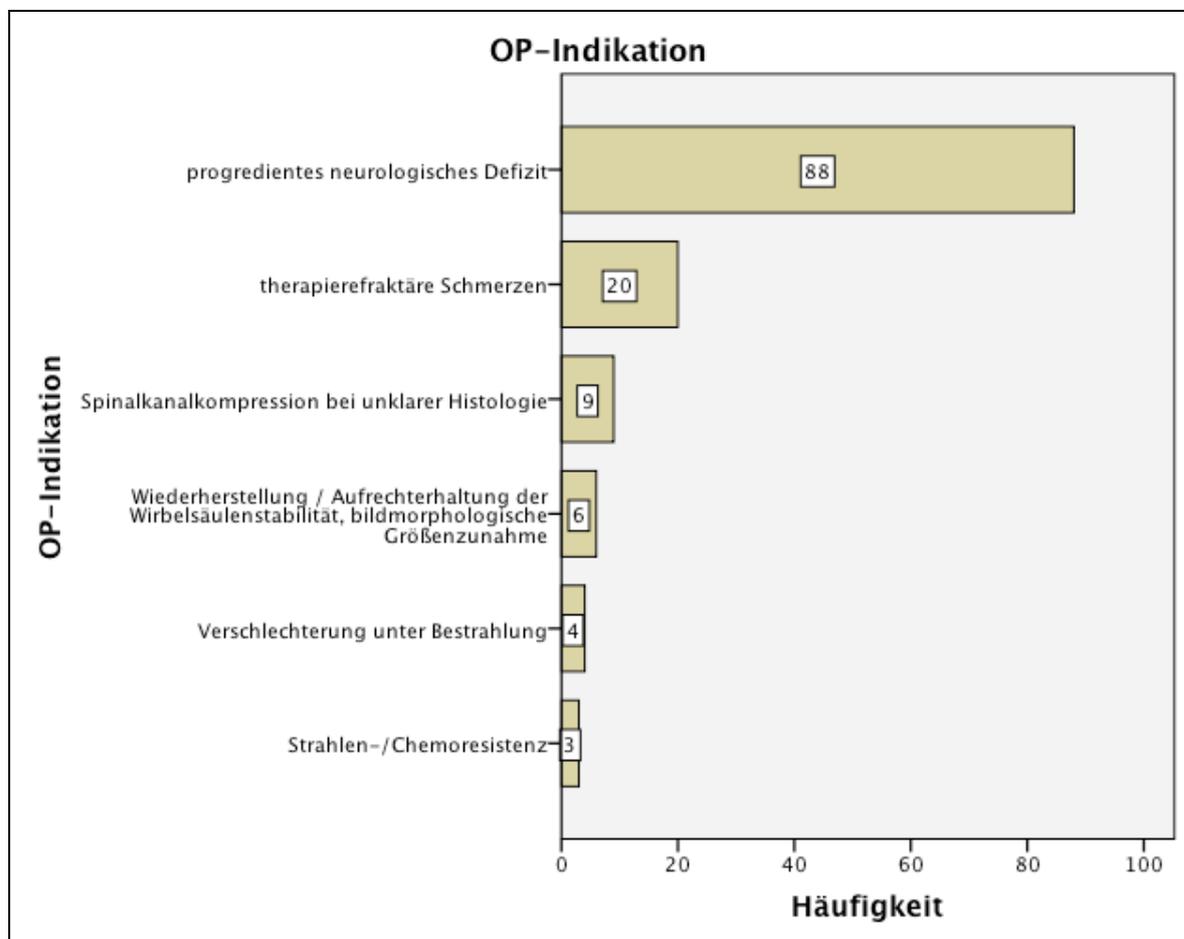


Abb. 12: Operationsindikationen bei Wirbelsäulenmetastasen im untersuchten Kollektiv; n=130

4.1.4 Operationsverfahren und Zugangswege

Bei der operativen Therapie kamen verschiedene Verfahren zum Einsatz. 54 Patienten (41,5%) erhielten eine reine Dekompressionsoperation mittels Laminektomie, Hemilaminektomie oder interlaminärer Fensterung. Bei einigen dieser Patienten wurde zusätzlich eine (Teil-)Resektion des Tumormaterials durchgeführt. Die maximale Operationsvariante mit Wirbelkörperersatz durch Implantate und dorsale Stabilisierung erhielten 36 Patienten (27,7%). 22 Patienten (16,9%) erhielten eine isolierte Stabilisierungsoperation durch Instrumentierung bzw. Fusion der Wirbelkörper, teils mit, teils ohne Tumorresektion. Bei 18 Patienten (13,8%) wurde die Dekompression mit einer Stabilisierung kombiniert (s. Abb. 13).

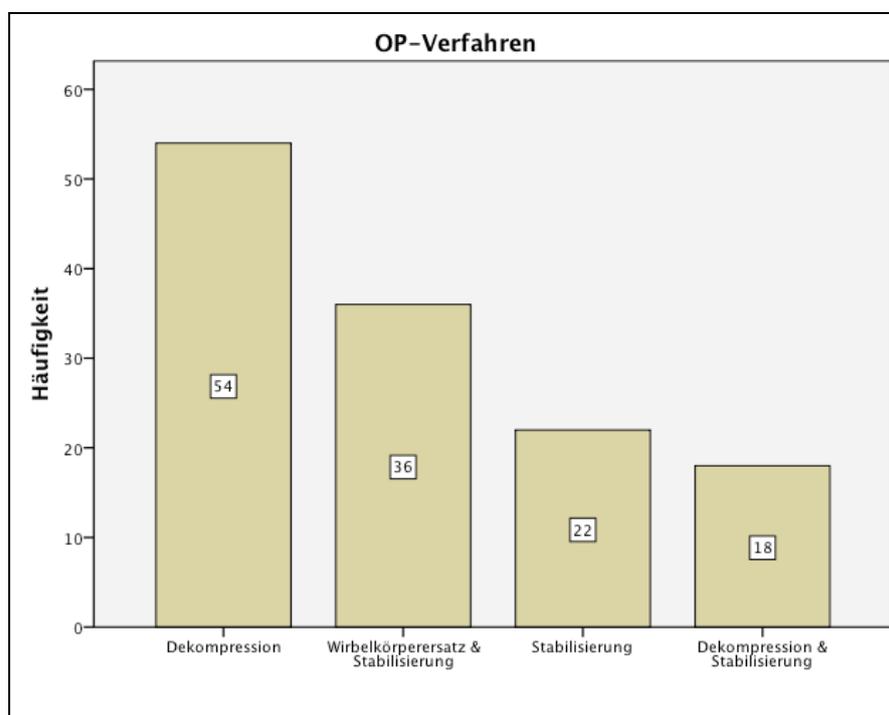


Abb. 13: Verfahren bei Operation an Wirbelsäulenmetastasen; n=130

Der häufigste operative Zugangsweg zur Wirbelsäule war von dorsal (92 Patienten, 70,8%). 27 Patienten (20,8%) wurden von ventral operiert. Bei 5 Patienten (3,8%) wurde ein kombiniert dorsoventraler Eingriff durchgeführt um sowohl die vorderen als auch die hinteren Elemente der Wirbelsäule zu erreichen. 4 Patienten (3,1%) wurden über einen dorsolateralen Zugang und ein Patient (0,8%) über einen rein lateralen Zugang operiert. Bei einem weiteren Patienten (0,8%) wurde die obere Halswirbelsäule über einen kombiniert transoral-dorsalen Zugang erreicht (s. Abb. 14).

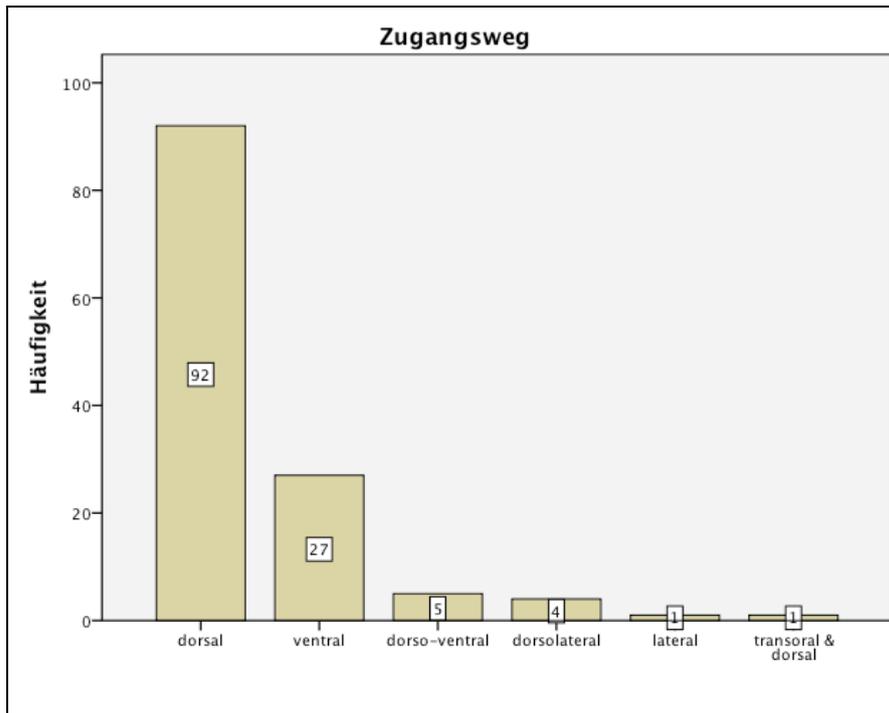


Abb. 14: **Zugangswege bei Operation an Wirbelsäulenmetastasen**; n=130

Tabelle 7 zeigt in kreuztabellarischer Form den gewählten Zugangsweg für die verschiedenen Operationsverfahren. Sie zeigt, dass über den dorsalen Zugang meist eine Dekompression durchgeführt wurde (47 von 92 Patienten mit dorsalem Zugang). Über den ventralen Zugang wurde am häufigsten ein Wirbelkörperersatz mit Stabilisierung (17 von 27 Patienten mit ventralem Zugang) durchgeführt. Dies ist das Standardverfahren bei Metastasen im Bereich der Halswirbelsäule. Von 5 Patienten mit kombiniert dorsoventralem Eingriff erhielten 4 Patienten einen Wirbelkörperersatz mit Stabilisierung.

		OP-Verfahren				Gesamt
		Dekompression	Stabilisierung	Dekompression + Stabilisierung	Wirbelkörperersatz + Stabilisierung	
Zugangsweg	dorsal	47	18	14	13	92
	ventral	6	3	1	17	27
	dorso-ventral	0	0	1	4	5
	lateral	1	0	0	0	1
	transoral & dorsal	0	0	0	1	1
	dorsolateral	0	1	2	1	4
Gesamt		54	22	18	36	130

Tabelle 7: **Zugangswege und OP-Verfahren bei Operation an Wirbelsäulenmetastasen**

4.1.5 Komplikationen und Reoperationen

Beim Großteil der Patienten gestaltete sich der peri- und postoperative Verlauf komplikationslos (104 Fälle, 80,0%). 26 Patienten (20,0%) entwickelten postoperativ verschiedene Komplikationen: Die häufigsten waren Wundinfektionen, Liquorleck und pulmonale Komplikationen, welche jeweils bei 5 Patienten auftraten (3,8%). Bei jeweils 3 Patienten (2,3%) kam es zu oberflächlichen Wundheilungsstörungen, zur Nachblutung oder zur Schraubenfehlage bzw. Schraubendislokation. Ein Patient (0,8%) erlitt eine Beckenvenenthrombose, bei einem weiteren Patienten (0,8%) wurde postoperativ verbliebenes Resttumorgewebe detektiert.

Eine komplikationsbedingte Revisionsoperation (Reoperation) bzw. Korrektur-OP wurde bei 19 Patienten (14,6%) durchgeführt, bei den restlichen 7 Patienten (5,4%) konnten die Komplikationen konservativ behandelt werden. Abbildung 15 zeigt die Komplikationen und die Notwendigkeit einer Reoperation im untersuchten Kollektiv.

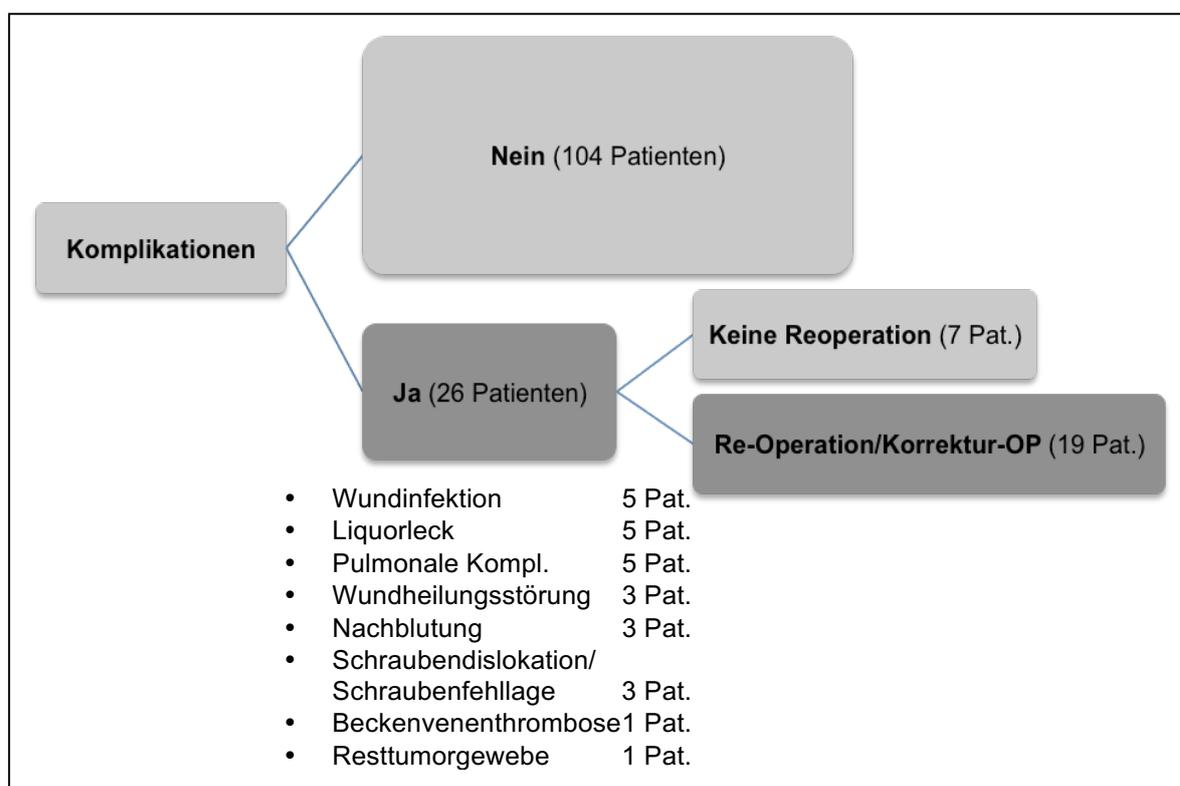


Abb. 15: **perioperative Komplikationen** bei Operation an Wirbelsäulenmetastasen (Pat.=Patient/en); n=130

Die folgende Abbildung 16 zeigt die Komplikationsrate bezogen auf die jeweiligen Primärtumorentitäten. Dargestellt sind die häufigen Primärtumoren: Beim CUP-Syndrom traten in 4 von 26 Fällen (15,4%) Komplikationen auf, beim Mammakarzinom in 3 von 24 Fällen (12,5%), beim Prostatakarzinom in 4 von 23 Fällen (17,4%), beim Bronchialkarzinom in 3 von 16 Fällen (18,8%) und beim Nierenzellkarzinom in 6 von 14

Fällen (42,9%). Obwohl die Komplikationsrate beim Nierenzellkarzinom mit 42,9% höher war als bei den anderen häufigen Primärtumoren, stellt sich statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorentität und Komplikationsrate dar ($p = 0,200$).

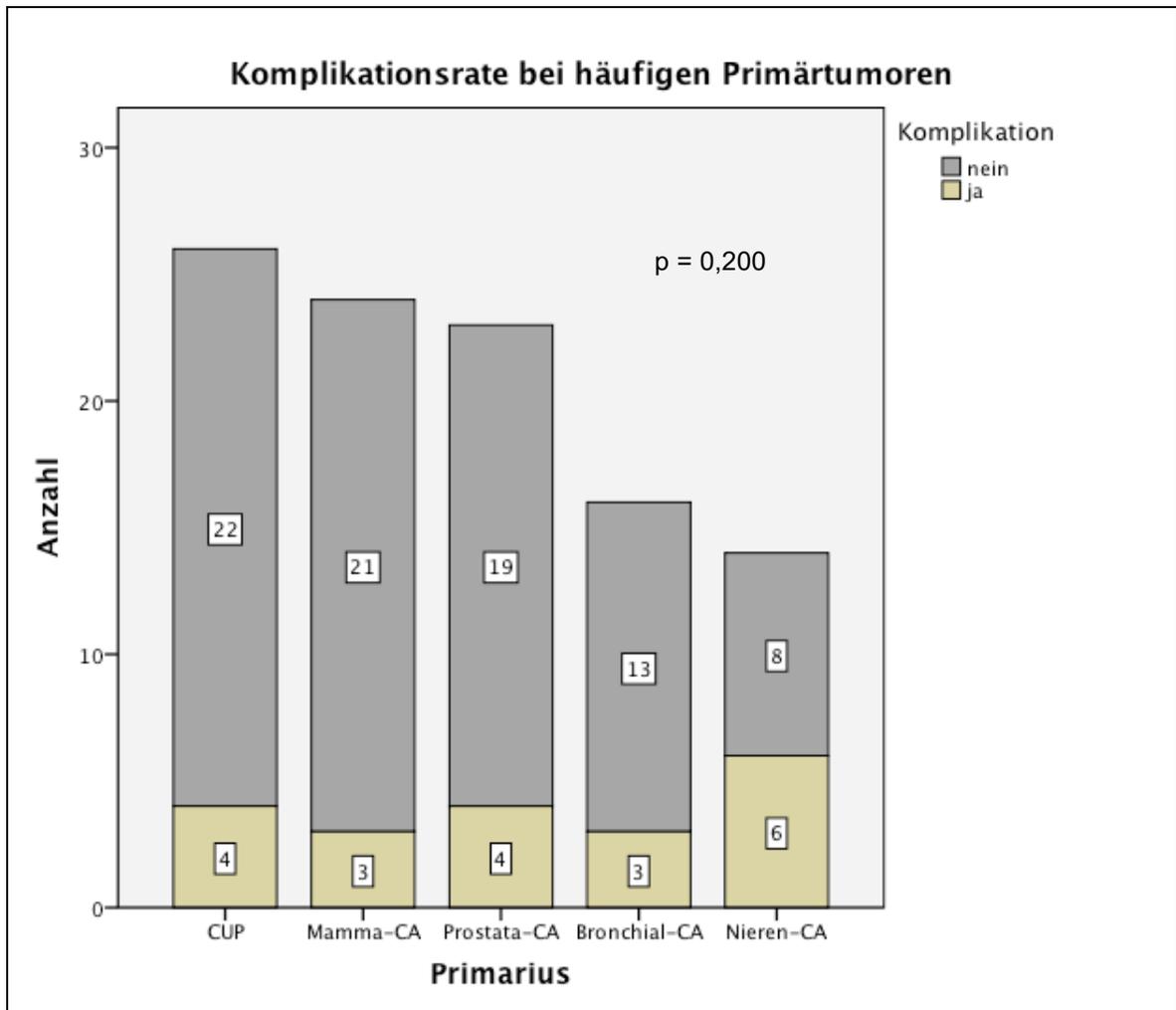


Abb. 16: Komplikationsrate bei häufigen Primärtumoren; n=103

4.2 Postoperative Überlebenszeiten

Der Überlebensstatus konnte bis zum Datum der Zensur (31.08.2012) bei 106 von 130 Patienten (81,5%) ermittelt werden. 95 Patienten (73,1%) waren bis dahin verstorben und 11 Patienten (8,5%) lebten. Es handelte sich um 61 Männer und 45 Frauen (Geschlechterverhältnis 1,36 : 1) in einem durchschnittlichen Alter von 61,8 Jahren. Bei 24 Patienten (18,5%) konnte trotz intensiver Nachforschung keine Information über den Überlebensstatus gewonnen werden (loss-to-follow-up) (s. Abb. 17).

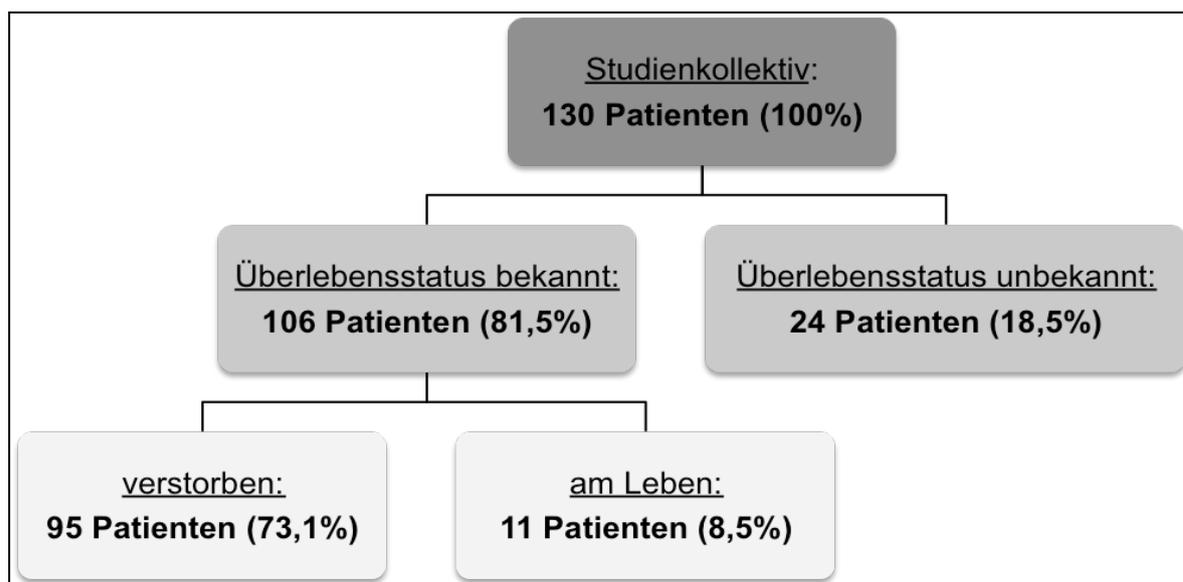


Abb. 17: Überlebensstatus im Gesamtkollektiv am 31.08.2012

4.2.1 Überleben im Gesamtkollektiv

Für die Patienten mit bekanntem Überlebensstatus ($n = 106$) betrug die mittlere Überlebenszeit nach Operation bei Wirbelsäulenmetastasen $19,4 \pm 3,1$ Monate (Spanne 0-114 Monate; Median 8,0 Monate). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 33,0%, die 2-Jahres-Überlebensrate 21,7% und die 5-Jahres-Überlebensrate 7,5% (s. Tabelle 8 und Abb. 18). Die 11 lebenden Patienten wurden für alle folgenden Kaplan-Meier-Analysen zensiert. Datum der Zensur war der 31.08.2012.

Kollektiv	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL \pm SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	1-J-ÜL (Monate)
Gesamt (n=106)	95	11	19,4 \pm 3,1	0-114	8	33,0%

Tabelle 8: **postoperative Überlebenszeit im untersuchten Kollektiv** (n=Anzahl, ÜL=Überleben, SD=Standardabweichung, 1-J-ÜL=1-Jahres-Überlebensrate); n=106

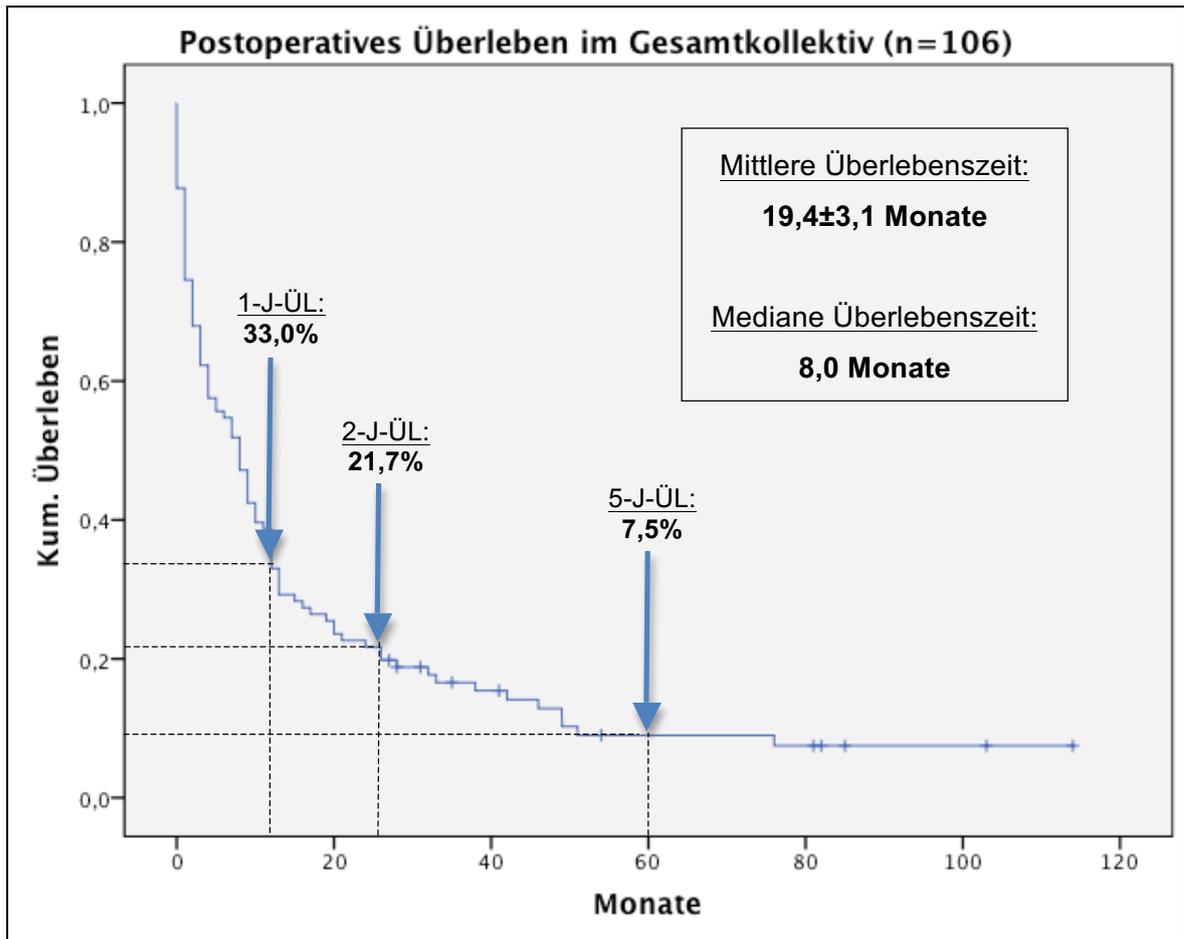


Abb. 18: **Überlebenszeiten (Kaplan-Meier-Analyse) nach Operation an Wirbelsäulenmetastasen; n=106** (1-J-ÜL=1-Jahres-Überlebensrate; zensierte Patienten sind an entsprechender Stelle im Graphen mit „+“ gekennzeichnet)

4.2.2 Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Weibliche Patienten lebten nach der Operation im Mittel $27,0 \pm 5,6$ Monate (Spanne 0-114 Monate; Median 11 Monate), männliche Patienten lebten im Mittel $13,6 \pm 3,0$ Monate (Spanne 0-103 Monate; Median 4 Monate, s. Tabelle 9). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im postoperativen Überleben zwischen Männern und Frauen ($p = 0,025$). Abbildung 19 zeigt die Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier von weiblichen und von männlichen Patienten.

Geschlecht	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Weiblich (n=45)	38	7	$27,0 \pm 5,6$	0-114	11	$p = 0,025$
Männlich (n=61)	57	4	$13,6 \pm 3,0$	0-103	4	
Gesamt (n=106)	95	11	$19,4 \pm 3,1$	0-114	8	

Tabelle 9: **postoperative Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten** (n=Anzahl, ÜL=Überleben, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzwert)

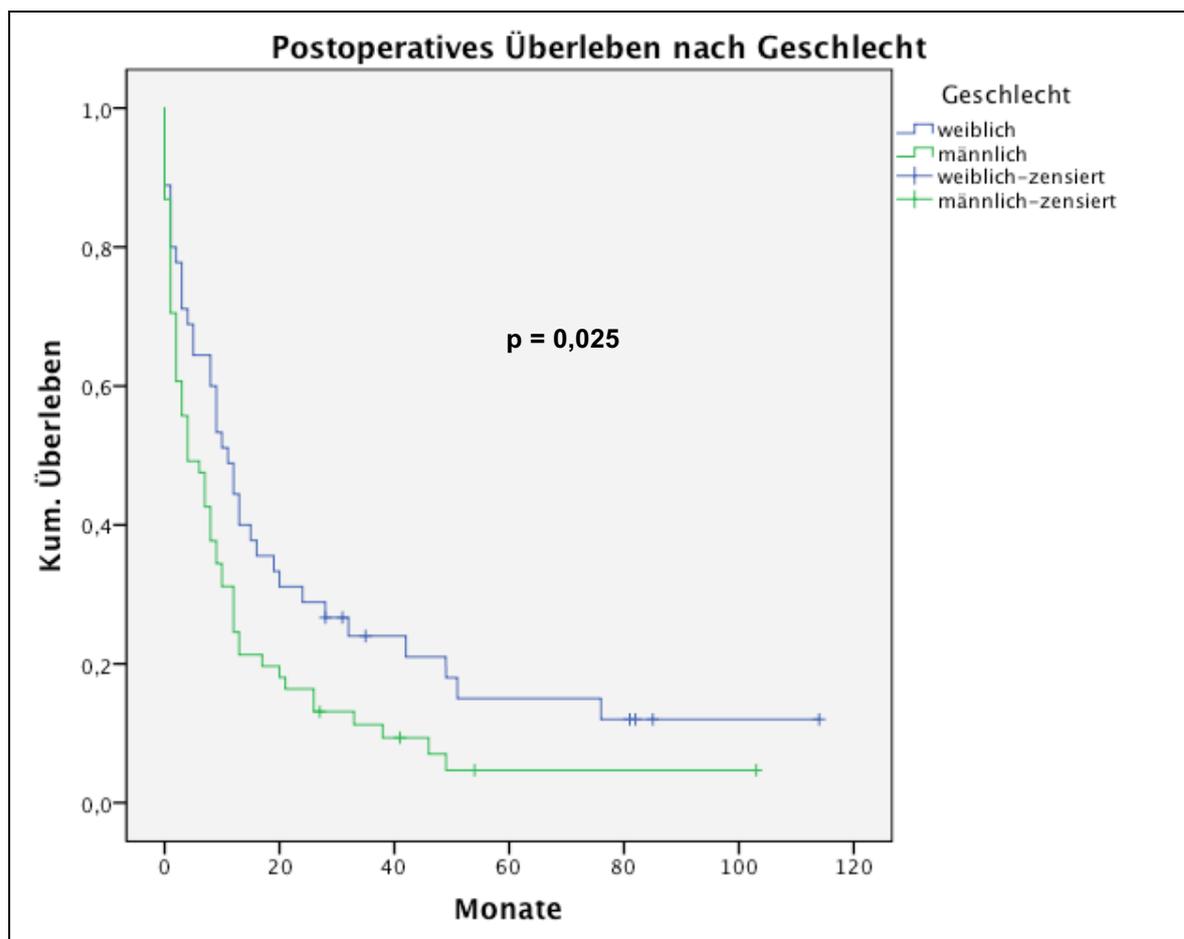


Abb. 19: **Postoperatives Überleben (Kaplan-Meier-Analyse) in Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten** (p=Signifikanzwert); n=106

Da viele geschlechtsabhängige Tumoren in die Überlebensfunktionen einfließen, stellt sich die Frage, ob der signifikante Überlebensvorteil für Frauen durch deren Geschlecht bedingt ist oder ob die typischen Tumoren des weiblichen Geschlechts per se eine bessere Prognose aufweisen als die des männlichen Geschlechts. Um dieser Frage nachzugehen, wurde die Kaplan-Meier-Analyse unter Ausschluss der Patienten mit geschlechtsabhängigen Tumoren wiederholt. Ausgehend von allen Patienten mit bekanntem Überlebensstatus ($n = 106$) wurden folgende Patienten der Analyse vorenthalten: Patienten mit Mammakarzinom ($n = 18$), mit Prostatakarzinom ($n = 18$), mit Cervixkarzinom ($n = 1$), mit Vaginalkarzinom ($n = 1$) und der Patient mit Prostata- und Rektumkarzinom ($n = 1$). Übrig blieben 67 Patienten mit geschlechtsunabhängigen Tumoren, 25 weibliche und 42 männliche. Die weiblichen Patienten lebten im Mittel $21,5 \pm 6,9$ Monate und die männlichen Patienten lebten $14,8 \pm 4,4$ Monate. Der Unterschied im Überleben war mit $p = 0,198$ nicht mehr signifikant (s. Tabelle 10 und Abb. 20).

Geschlecht	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL \pm SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Weiblich (n=25)	22	3	21,5 \pm 6,9	0-114	9	p = 0,198
Männlich (n=42)	38	4	14,8 \pm 4,4	0-103	3	
Gesamt (n=67)	60	7	17,7 \pm 4,0	0-114	4	

Tabelle 10: **postoperative Überlebenszeit bei geschlechtsunabhängigen Tumoren; n=67**

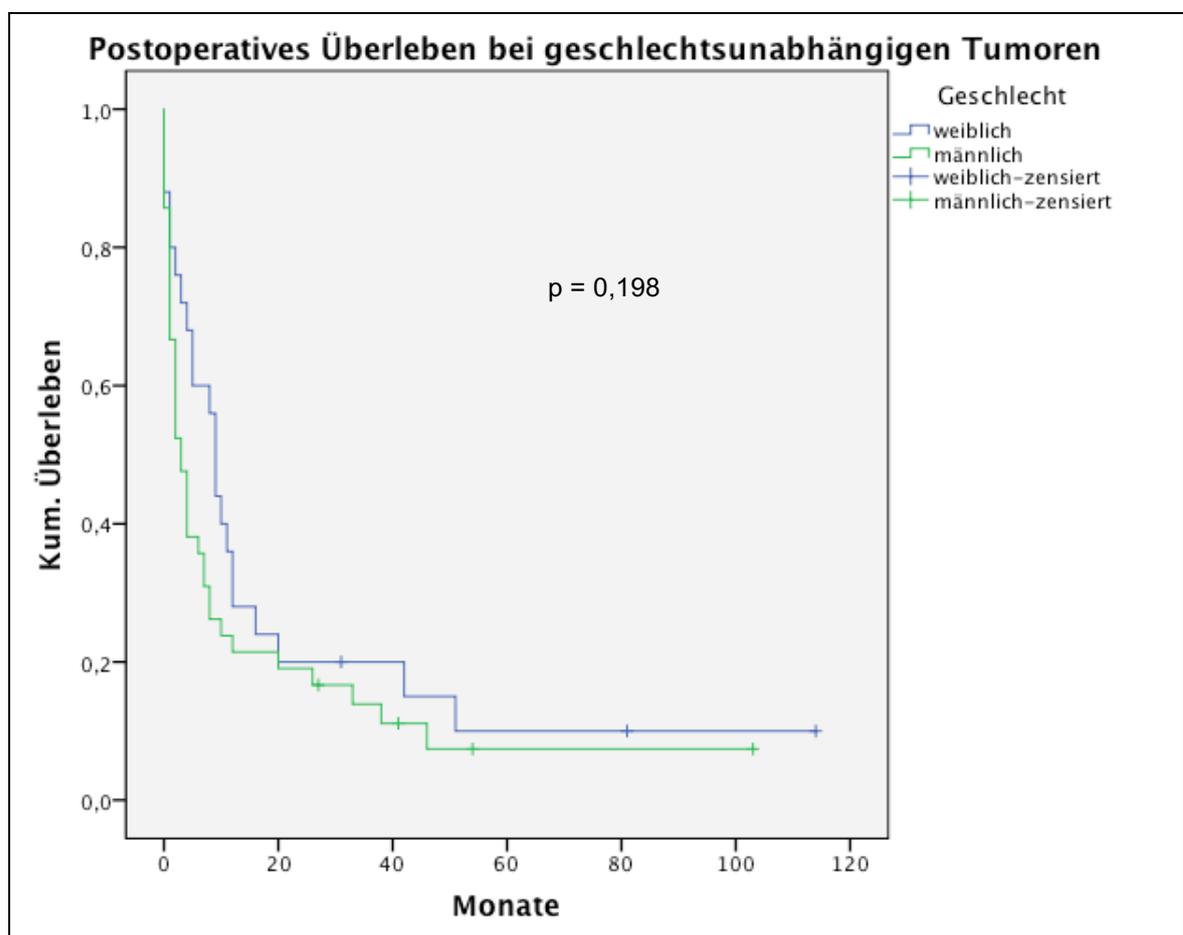


Abb. 20: **Postoperatives Überleben bei geschlechtsunabhängigen Tumoren; n=67**

4.2.3 Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 21 zeigt in einem gestapelten Balkendiagramm den Überlebensstatus der Patienten in Abhängigkeit des Alters. Die Einteilung in Altersgruppen bezog sich auf das Patientenalter zum Operationszeitpunkt. In der Altersgruppe „31-40 Jahre“ waren zum Zeitpunkt der Zensur (31.08.2012) alle der 4 Patienten (100%) verstorben. In der Altersgruppe „41-50 Jahre“ verstarben 13 der 15 Patienten (86,7%), 2 von Ihnen (13,3%) lebten zum Zeitpunkt der Zensur. 20 der 22 Patienten (90,9%) im Alter von 51-60 Jahren verstarben, 2 von Ihnen (9,1%) lebten. In der Altersgruppe „61-70 Jahre“ waren 37 der 40 Patienten (92,5%) verstorben. 3 von Ihnen (7,5%) waren am Leben. Der eine Patient im Alter „>80 Jahre“ war zum Datum der Zensur am Leben (s. Abb. 21).

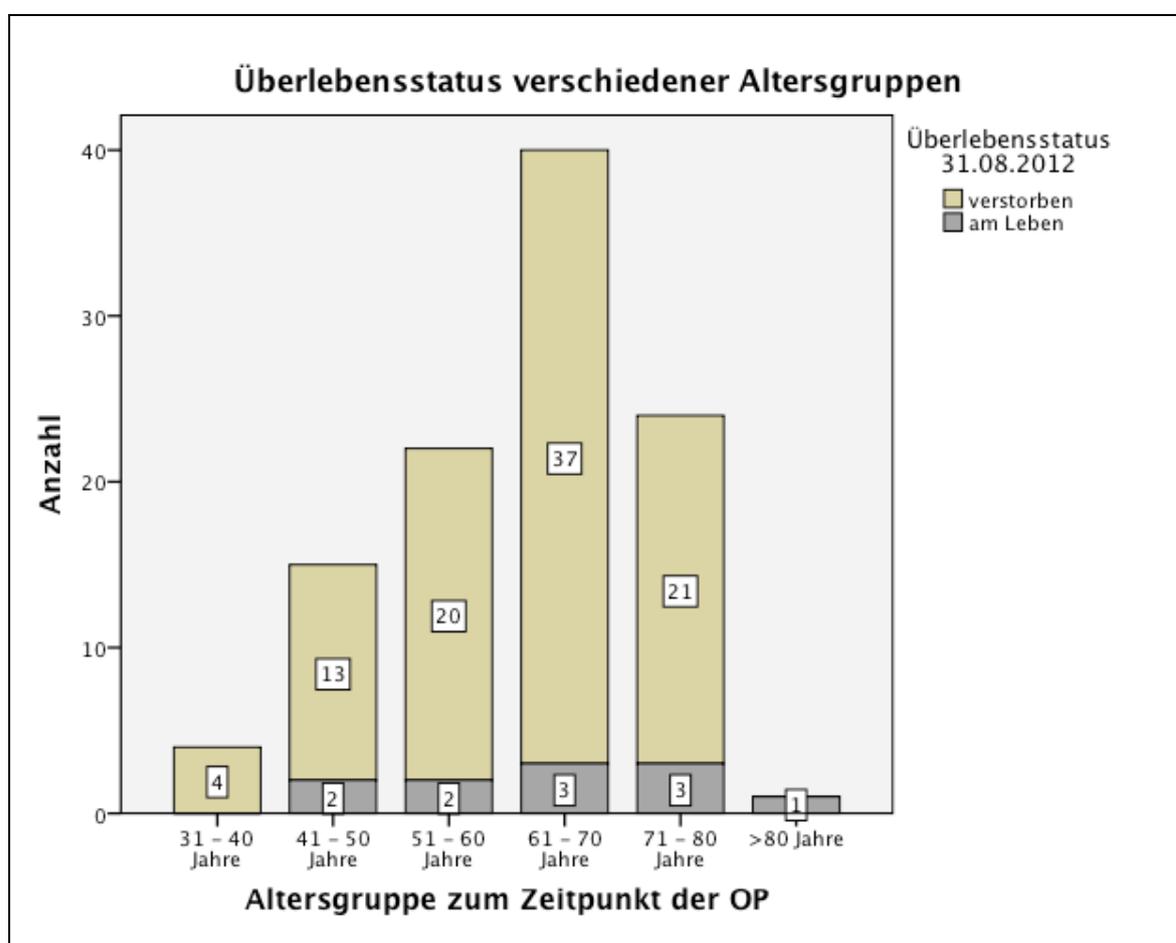


Abb. 21: Überlebensstatus der untersuchten Patienten in Abhängigkeit vom Alter; n=106

Tabelle 11 und Abbildung 22 zeigen die Überlebenszeiten nach Operation an Wirbelsäulenmetastasen in den oben genannten Altersgruppen. Die Altersgruppe „>80 Jahre“ entfiel dieser Analyse, da alle Patienten zensiert (am Leben) waren. Die mittleren Überlebenszeiten lagen zwischen dem Minimum $13,7 \pm 11,8$ Monaten (Altersgruppe „31-40 Jahre“) und dem Maximum $20,0 \pm 6,6$ Monaten (Altersgruppe „51-60 Jahre“). Beide Extremwerte liegen im Bereich der statistischen Verteilungswahrscheinlichkeit, sodass mit

einem Signifikanzwert (p) von 0,985 keine Abhängigkeit des Überlebens von der Altersgruppe nachgewiesen werden konnte.

Altersgruppe zum OP-Zeitpunkt	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
31-40 Jahre (n=4)	4	0	13,7±11,8	1-49	2	p = 0,827
41-50 Jahre (n=15)	13	2	19,0±7,1	0-82	4	
51-60 Jahre (n=22)	20	2	20,0±6,6	0-114	7	
61-70 Jahre (n=40)	37	3	17,3±4,1	0-103	9	
71-80 Jahre (n=24)	21	3	16,8±5,5	0-85	4	
>80 Jahre (n=1)	0	1	-	-	-	-
Gesamt (n=106)	95	11	19,4±3,1	0-114	8	

Tabelle 11: **postoperative Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter des Patienten** (n=Anzahl, ÜL=Überleben, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzwert)

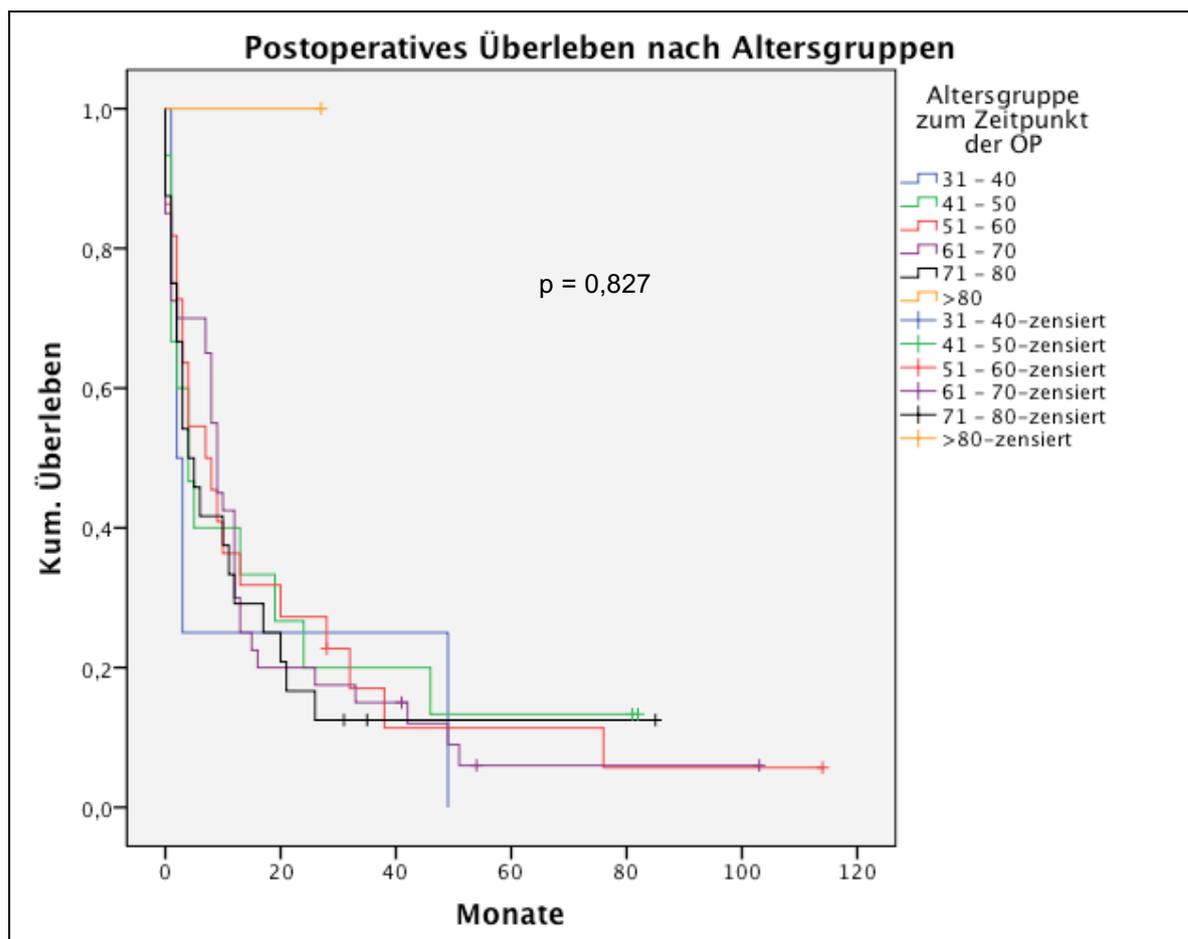


Abb. 22: **Postoperatives Überleben in Abhängigkeit vom Alter**; n=106

4.2.4 Überleben in Abhängigkeit vom Primärtumor

Bei Patienten mit CUP-Syndrom sahen wir im untersuchten Kollektiv ein mittleres postoperatives Überleben von 31,9±9,2 Monaten (Spanne 0-114 Monate; Median 11 Monate) und bei Patienten mit Mammakarzinom von 32,2±7,6 Monaten (Spanne 0-85 Monate; Median 19 Monate). Patienten mit Prostatakarzinom lebten im Mittel 11,9±2,8 Monate (Spanne 0-49 Monate; Median 10 Monate), Patienten mit Bronchialkarzinom lebten 4,7±1,0 Monate (Spanne 1-12 Monate; Median 4 Monate) und Patienten mit Nierenzellkarzinom 14,5±4,3 Monate (Spanne 0-42 Monate; Median 9 Monate). Tabelle 12 zeigt die postoperativen Überlebenszeiten bei Vorliegen der häufigen und auch der weniger häufig identifizierten Primärtumoren.

Primarius	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	p
CUP (n=23)	18	5	31,9±9,2	0-114	11	p = 0,012
Mamma-CA (n=18)	14	4	32,2±7,6	0-85	19	
Prostata-CA (n=18)	18	0	11,9±2,8	0-49	10	
Bronchial-CA (n=11)	11	0	4,7±1,0	1-12	4	
Nieren-CA (n=13)	12	1	14,5±4,3	0-42	9	
NHL (n=3)	2	1	13,7±7,2	2-31	8	Nicht berechnet
Schilddrüsen-CA (n=1)	1	0	9,0±0,0	9	9	
Rektum-CA (n=2)	2	0	8,0±2,0	6-10	6	
Colon-CA (n=2)	2	0	2,5±1,5	1-4	1	
Pleuramesotheliom (n=2)	2	0	0,0±0,0	0	0	
Melanom (n=1)	1	0	1,0±0,0	1	1	
Cervix-CA (n=1)	1	0	3,0±0,0	3	3	
Vaginal-CA (n=1)	1	0	13,0±0,0	13	13	
Nasopharynx-CA (n=1)	1	0	2,0±0,0	2	2	
Oropharynx-CA (n=1)	1	0	1,0±0,0	1	1	
Hypopharynx-CA (n=1)	1	0	0,0±0,0	0	0	
Liposarkom (n=1)	1	0	51,0±0,0	51	51	
Chondrosarkom (n=1)	1	0	2,0±0,0	2	2	
Harnblasen-CA (n=1)	1	0	1,0±0,0	1	1	
Neuroendokrines CA (n=1)	1	0	8,0±0,0	8	8	
Cholangiozelluläres CA (n=1)	1	0	8,0±0,0	8	8	
Harnblasen- & Larynx-CA (n=1)	1	0	0,0±0,0	0	0	
Prostata- & Rektum-CA (n=1)	1	0	9,0±0,0	9	9	
Gesamt (n=106)	95	11	19,4±3,1	0-114	8	

Tabelle 12: **postoperative Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Primärtumor** (häufige Tumoren sind fettgedruckt)

Für eine aussagekräftige Analyse der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Primärtumor wurden die häufigen Primärtumorentitäten betrachtet. Diese umfassten das CUP-Syndrom, das Mammakarzinom, das Prostatakarzinom, das Bronchialkarzinom und das

Nierenzellkarzinom und bildeten eine adäquate Fallzahl zur Signifikanzberechnung. In der Summe berücksichtigten sie den Großteil aller Patienten (83 der 106 Patienten mit bekanntem Überlebensstatus (78,3%)). In der Gruppe der häufigen Primärtumoren ließen sich signifikante Unterschiede im Überleben nachweisen ($p = 0,012$, s. Tabelle 12). Konkret lebten Patienten mit Bronchialkarzinom signifikant kürzer als Patienten mit Mammakarzinom ($p = 0,002$), mit Prostatakarzinom ($p = 0,013$) und mit CUP-Syndrom ($p = 0,039$). Im paarweisen Vergleich zwischen Bronchial- und Nierenzellkarzinom stellt sich der Unterschied im postoperativen Überleben knapp als nicht signifikant dar ($p = 0,068$). Bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms ist die Überlebenszeit der Betroffenen ebenfalls signifikant geringer als beim Mammakarzinom ($p = 0,013$). In Abbildung 23 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Versterben in Abhängigkeit der häufigen Primärtumorentitäten dargestellt.

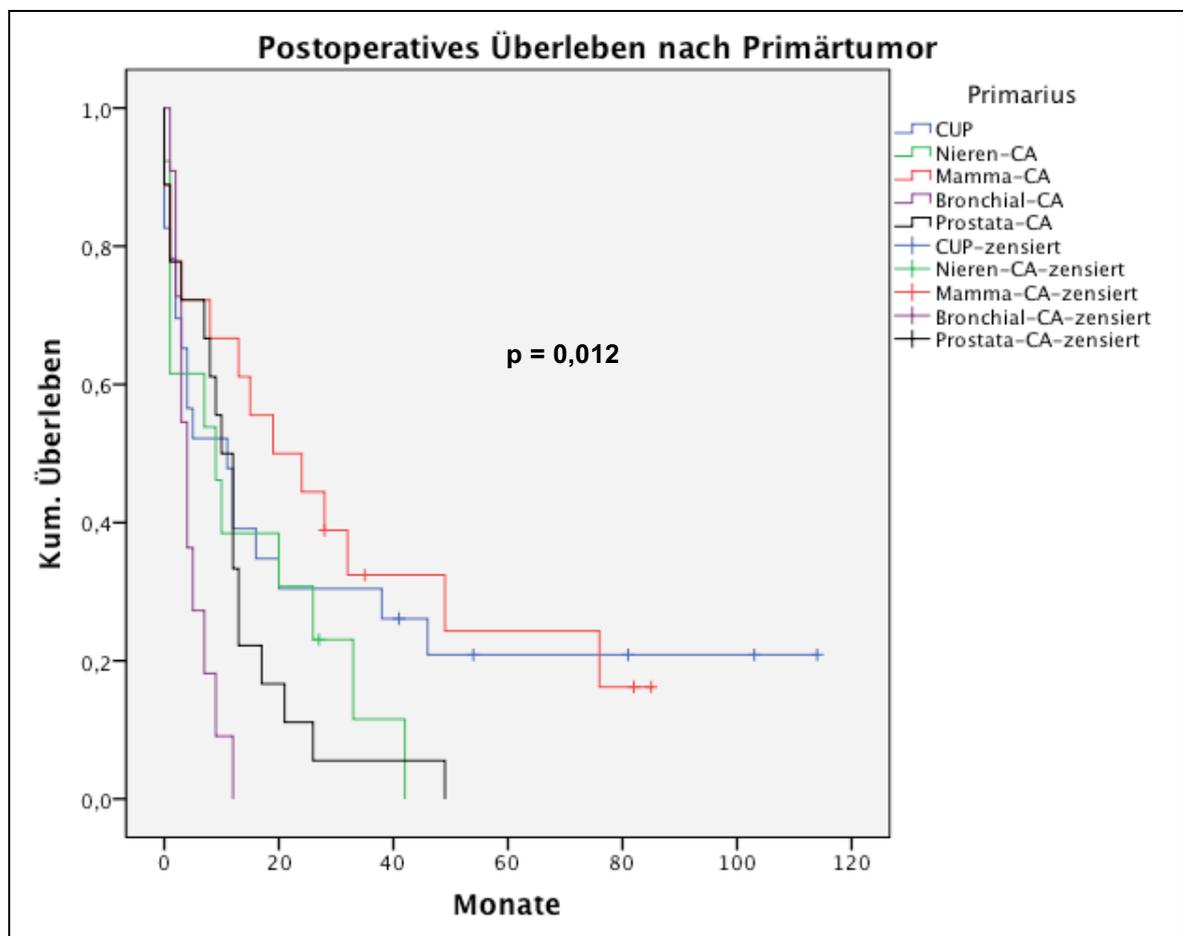


Abb. 23: **postoperatives Überleben in Abhängigkeit vom Primärtumor** bei häufigen Primärtumoren; $n=83$

4.2.5 Überleben in Abhängigkeit von der Höhenlokalisierung der Metastase(n)

Bei metastatischem Befall und konsekutiver Operation im Bereich der Halswirbelsäule betrug die mittlere Überlebenszeit $21,7 \pm 9,0$ Monate, bei betroffener oberer Brustwirbelsäule betrug die mittlere Überlebenszeit $20,3 \pm 5,6$ Monate, bei Befall der unteren Brustwirbelsäule $18,3 \pm 5,8$ Monate, bei lumbalen Metastasen $11,1 \pm 5,4$ Monate, bei sakralen Metastasen $24,0 \pm 5,0$ Monate und bei multipel lokalisierten Wirbelsäulenmetastasen $15,9 \pm 4,3$ Monate. In Abhängigkeit von der Metastasenlokalisierung ließen sich keine relevanten Unterschiede im Überleben festmachen ($p = 0,717$). Tabelle 13 und Abbildung 24 veranschaulichen diesen Aspekt.

Lokalisation der WS-Metastase	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
HWS (n=15)	13	2	$21,7 \pm 9,0$	0-103	9	p = 0,717
Obere BWS (n=19)	17	2	$20,3 \pm 5,6$	0-81	9	
Untere BWS (n=22)	19	3	$18,3 \pm 5,8$	0-85	6	
LWS (n=10)	10	0	$11,1 \pm 5,4$	0-51	3	
SWS (n=2)	1	1	$24,0 \pm 5,0$	17-31	17	
Multipel (n=38)	35	3	$15,9 \pm 4,3$	0-114	8	
Gesamt (n=106)	95	11	$19,4 \pm 3,1$	0-114	8	

Tabelle 13: postoperative Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisierung

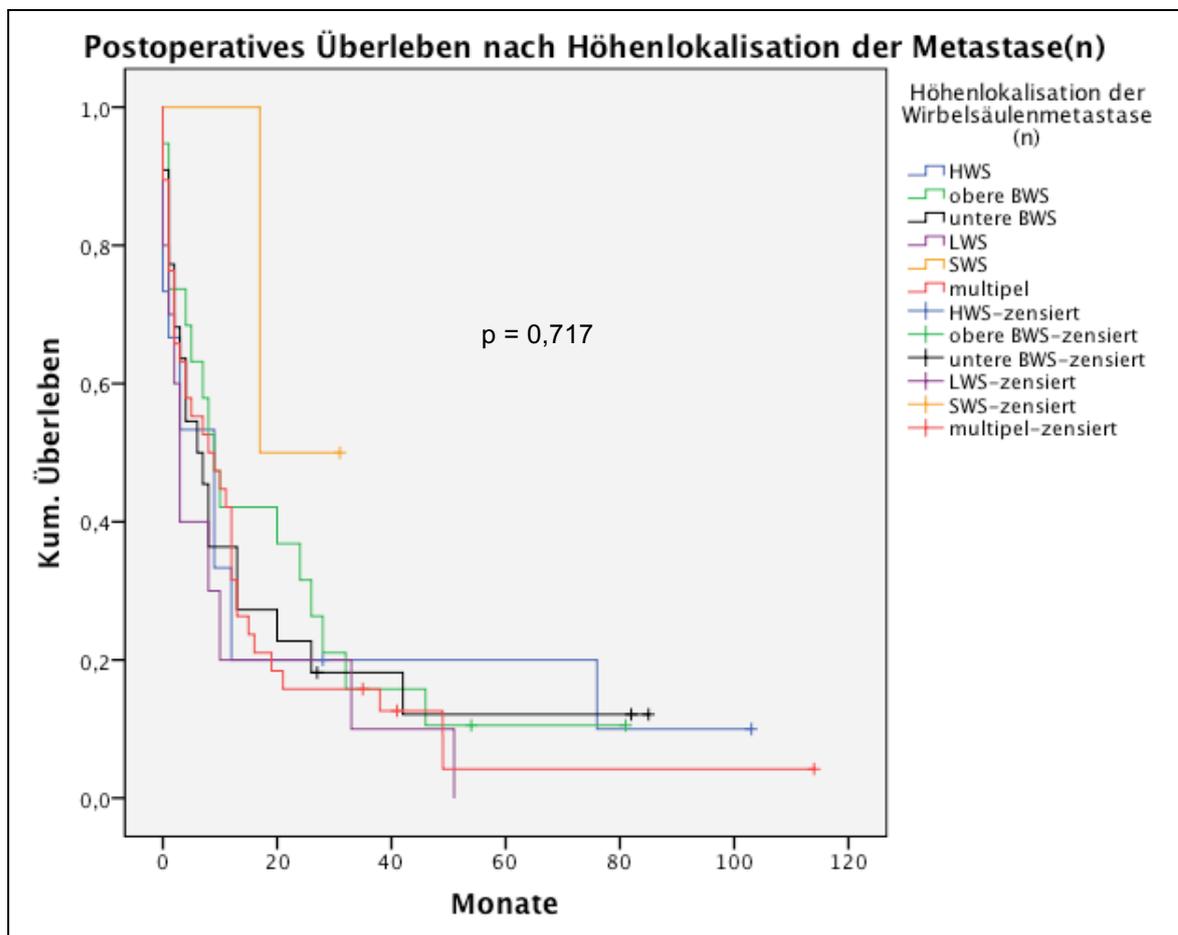


Abb. 24: postoperatives Überleben in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisierung; n=106

4.2.6 Überleben in Abhängigkeit von Komplikationen und Reoperationen

Bei den Patienten mit Operationskomplikationen betrug die postoperative Überlebenszeit $12,1 \pm 4,5$ Monate, bei komplikationslosem perioperativen Verlauf betrug sie $21,0 \pm 3,6$ Monate (s. Tabelle 14 und Abb. 25). Ein statistisch signifikanter Einfluss von Operationskomplikationen auf die postoperative Überlebenszeit war nicht festzustellen ($p = 0,188$).

Auftreten von perioperativen Komplikationen	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL \pm SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Nein (n=85)	75	10	21,0 \pm 3,6	0-114	9	p = 0,188
ja (n=21)	20	1	12,1 \pm 4,5	0-85	2	
Gesamt (n=106)	95	11	19,4 \pm 3,1	0-114	8	

Tabelle 14: postoperative Überlebenszeit in Abhängigkeit von Komplikationen

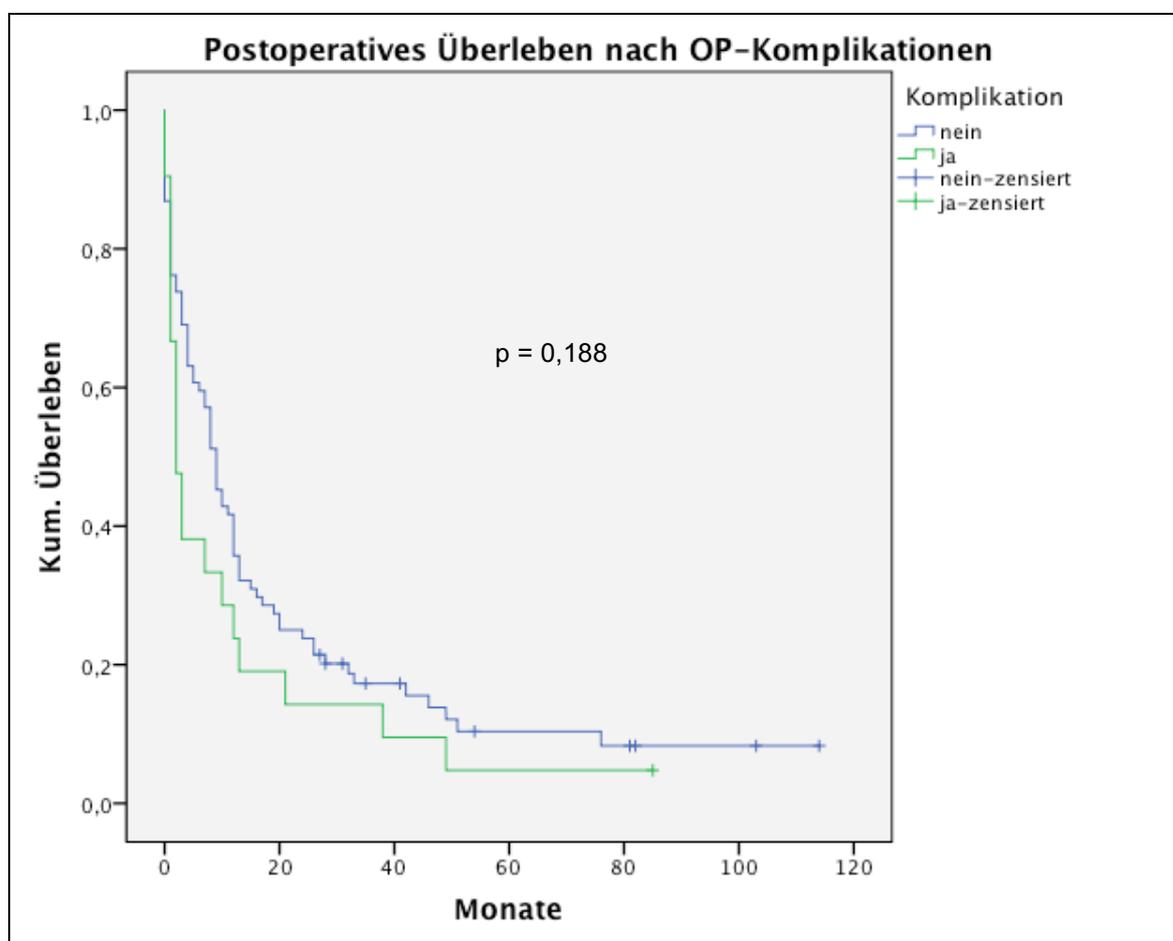


Abb. 25: postoperatives Überleben in Abhängigkeit vom Auftreten perioperativer Komplikationen; n=106

Patienten, bei denen komplikationsbedingt eine Reoperation durchgeführt werden musste, lebten mit $9,8 \pm 3,6$ Monaten im Durchschnitt weniger lang als Patienten ohne Reoperationsbedarf ($21,4 \pm 3,6$ Monate). Ein statistisch signifikanter Einfluss ließ sich aber

auch hier nicht nachweisen ($p = 0,141$). Tabelle 15 und Abbildung 26 zeigen das postoperative Überleben in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer Reoperation.

Reoperation nötig und durchgeführt	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Nein (n=90)	79	11	21,4±3,6	0-114	8	p = 0,141
ja (n=16)	16	0	9,8±3,6	0-49	2	
Gesamt (n=106)	95	11	19,4±3,1	0-114	8	

Tabelle 15: postoperative Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Durchführung einer komplikationsbedingten Reoperation

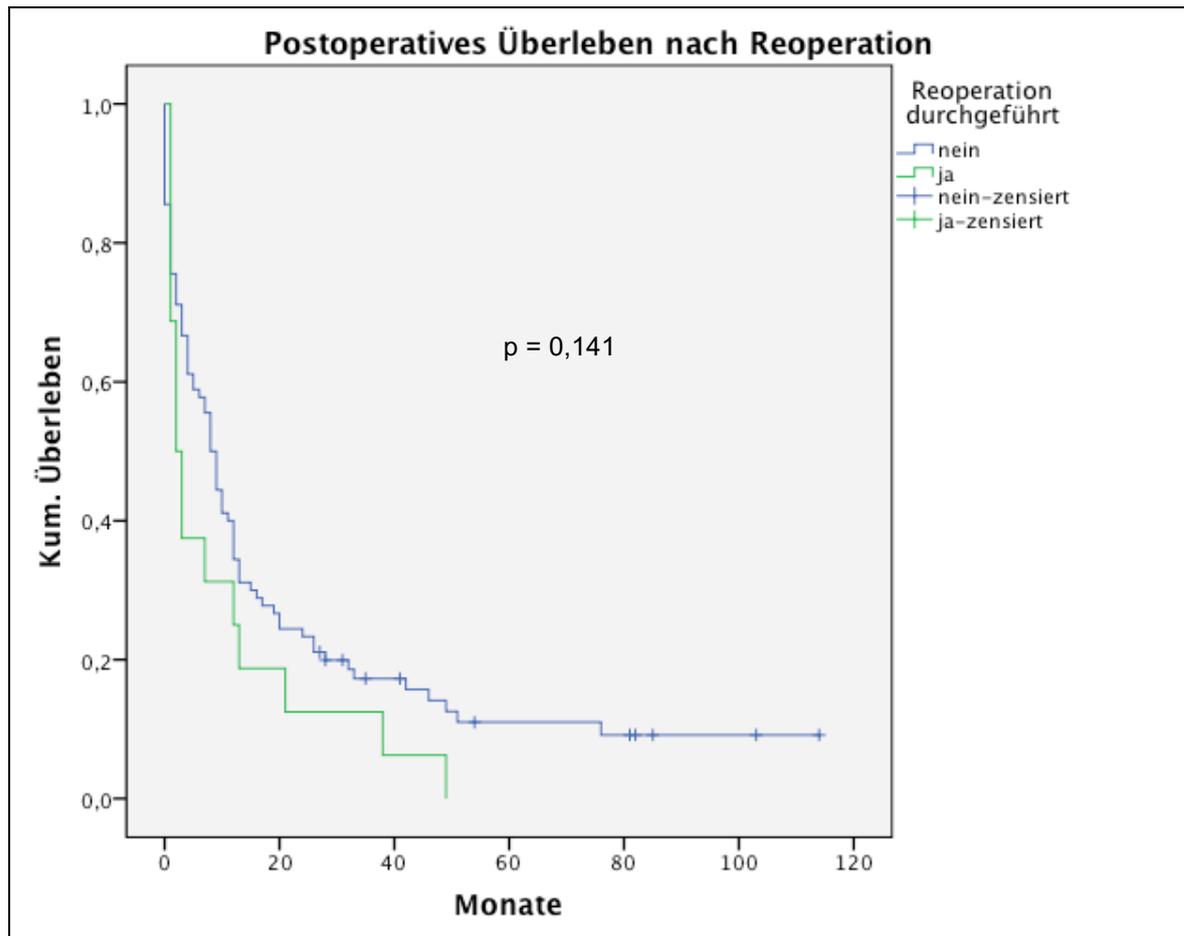


Abb. 26: postoperatives Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer komplikationsbedingten Reoperation; n=106

4.2.7 Überleben in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie

Tabelle 16 zeigt die mittleren postoperativen Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Art der neoadjuvanten Therapie. Die Mehrheit der Patienten (n = 84) erhielt entweder keine neoadjuvante Therapie oder der Status der neoadjuvanten Therapie war nicht bekannt, 10 Patienten erhielten eine präoperative Bestrahlung. Nur ein kleiner Teil der Patienten erhielt eine Chemotherapie (n = 2), eine Tumorgefäßembolisation (n = 4), eine Hormontherapie (n = 1) oder eine kombinierte Radio-Chemo-Therapie (n = 4).

Patienten ohne neoadjuvante Therapie lebten im Mittel $20,5 \pm 3,6$ Monate, bei neoadjuvanter Radiatio betrug die postoperative Überlebenszeit $4,1 \pm 2,5$ Monate, bei Chemotherapie $5,5 \pm 4,5$ Monate, bei Embolisation $21,5 \pm 12,6$ Monate, bei Hormontherapie $49,0 \pm 0,0$ Monate und bei kombinierter Radio-Chemo-Therapie $26,3 \pm 12,1$ Monate. Abbildung 27 und Tabelle 16 veranschaulichen die signifikant geringere Überlebenszeit für Patienten mit neoadjuvanter Radiatio ($4,1 \pm 2,5$ Monate) im Vergleich zu Patienten ohne neoadjuvanter Therapie ($20,5 \pm 3,6$ Monate, $p = 0,004$).

Neoadjuvante Therapie	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL \pm SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Keine / nicht bekannt (n=84)	76	9	$20,5 \pm 3,6$	0-114	8	p = 0,004
Radiatio (n=10)	10	0	$4,1 \pm 2,5$	0-26	1	
Chemotherapie (n=2)	2	0	$5,5 \pm 4,5$	1-10	1	Nicht berechnet
Embolisation (n=4)	3	1	$21,5 \pm 12,6$	1-42	1	
Hormontherapie (n=1)	1	0	$49 \pm 0,0$	49	49	
Radiatio & Chemotherapie (n=4)	3	1	$26,3 \pm 12,1$	4-46	9	
Gesamt (n=106)	95	11	$19,4 \pm 3,1$	0-114	8	

Tabelle 16: postoperative Überlebenszeit in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie

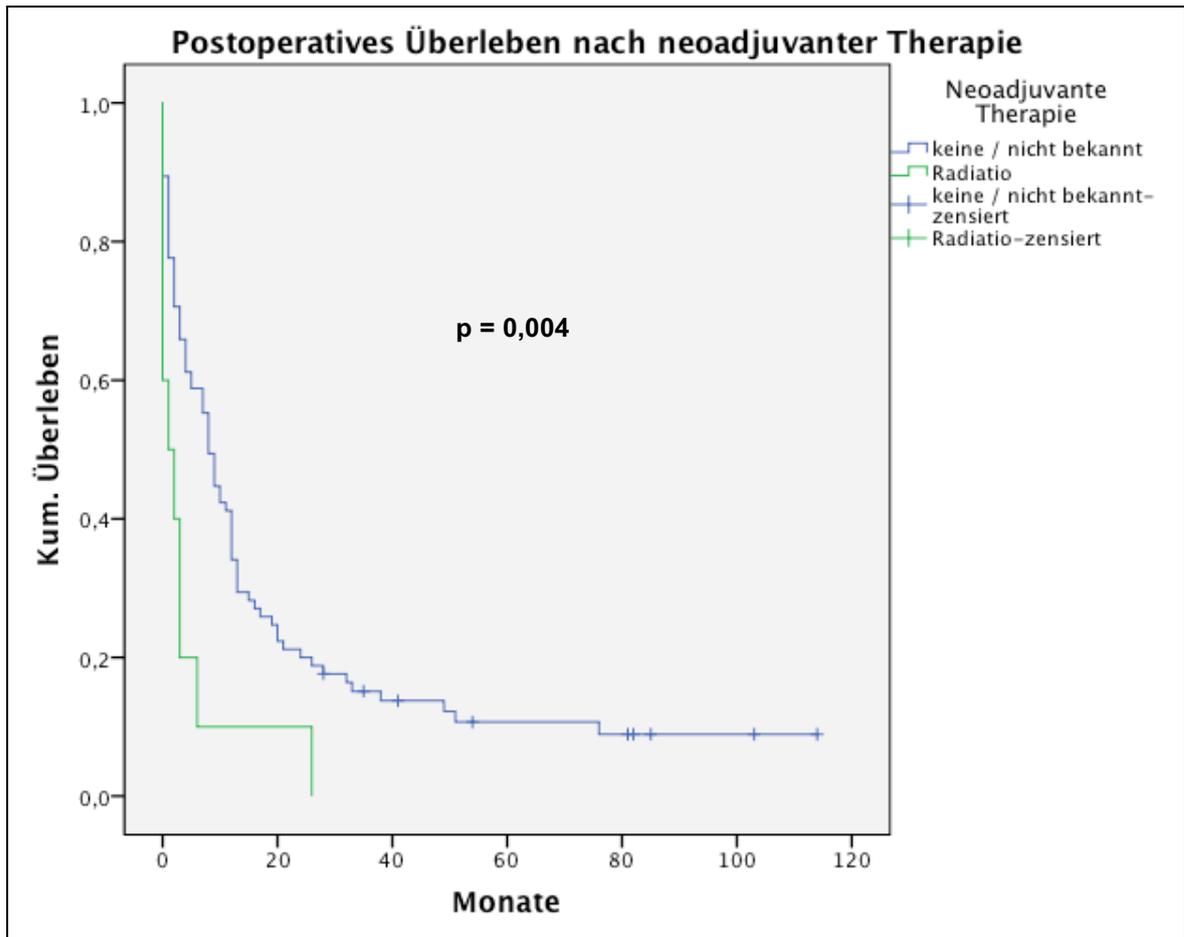


Abb. 27: postoperatives Überleben mit und ohne neoadjuvanter Radiatio; n=94

4.2.8 Überleben in Abhängigkeit von adjuvanter Therapie

Tabelle 17 zeigt die mittleren Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Art der adjuvanten Therapie. Im untersuchten Kollektiv wurde bei 45 Patienten entweder keine adjuvante Therapie durchgeführt oder der Status der adjuvanten Therapie war nicht bekannt, 48 Patienten wurden postoperativ bestrahlt, 9 Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie und 4 Patienten eine kombinierte Radio-Chemo-Therapie.

Patienten ohne adjuvante Therapie lebten im Mittel $14,8 \pm 4,2$ Monate, bei adjuvanter Radiatio betrug das postoperative Überleben im Mittel $19,9 \pm 3,7$ Monate, bei adjuvanter Chemotherapie $17,6 \pm 6,1$ Monate und bei kombinierter Radio-Chemo-Therapie $28,3 \pm 21,6$ Monate. Abbildung 28 lässt eine tendenziell längere Überlebenszeit für Patienten mit postoperativer Radiatio ($19,9 \pm 3,7$ Monate) im Vergleich zu Patienten ohne adjuvanter Therapie ($14,8 \pm 4,2$ Monate) erahnen, die im Log Rank Test jedoch nicht signifikant ausfällt ($p = 0,090$).

Adjuvante Therapie	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Keine / nicht bekannt (n=45)	42	3	$14,8 \pm 4,2$	0-114	4	p = 0,090
Radiatio (n=48)	42	6	$19,9 \pm 3,7$	0-85	9	
Chemotherapie (n=9)	8	1	$17,6 \pm 6,1$	0-49	12	Nicht berechnet
Radiatio und Chemotherapie (n=4)	3	1	$28,3 \pm 21,6$	0-103	2	
Gesamt (n=106)	95	11	$19,4 \pm 3,1$	0-114	8	

Tabelle 17: postoperative Überlebenszeit in Abhängigkeit von adjuvanter Therapie

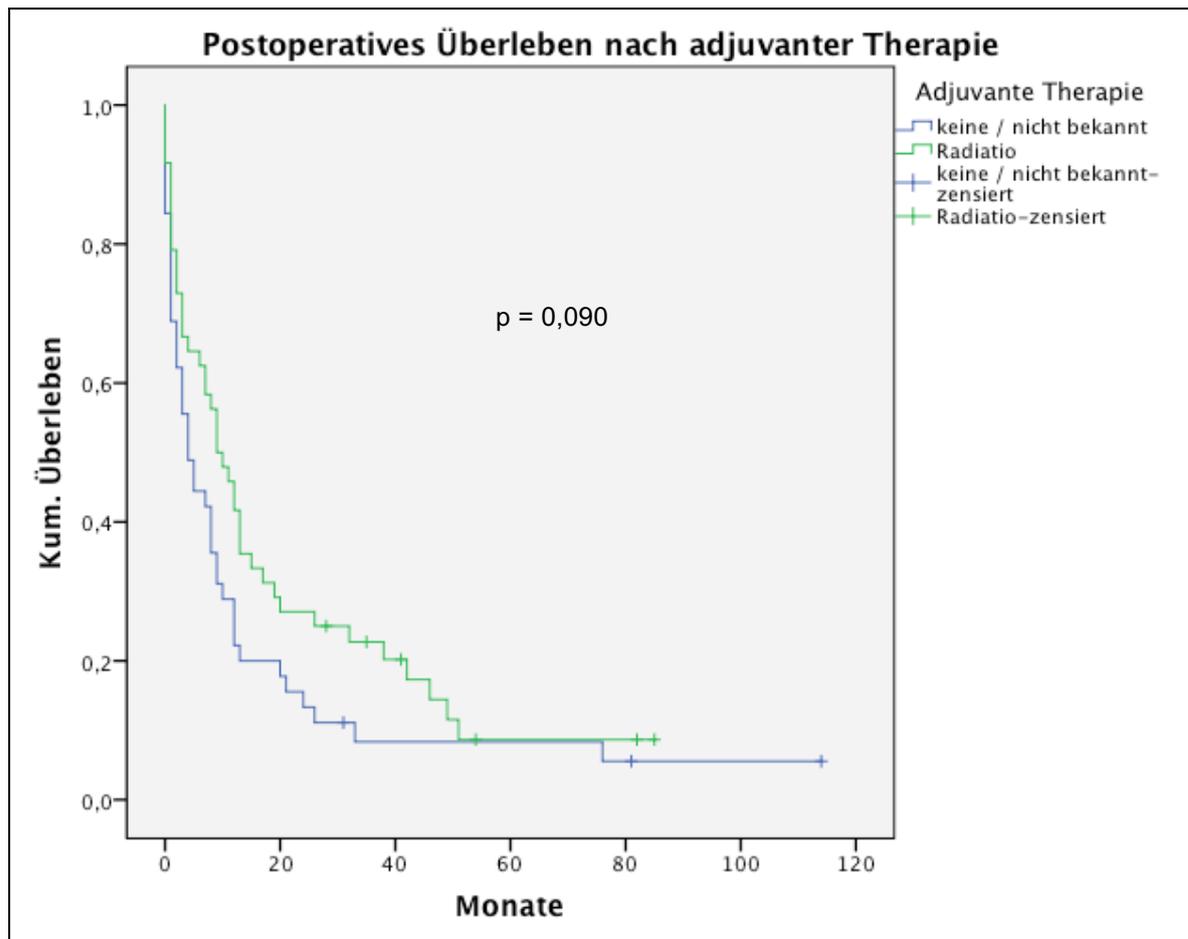


Abb. 28: postoperatives Überleben mit und ohne adjuvanter Radiatio; n=93

4.3 Ergebnisse der klinischen Prognoseparameter

In den folgenden Abschnitten wird der Einfluss der klinischen Prognoseparameter auf das postoperative Überleben dargestellt. Wir analysierten den Karnofsky-Index, den Tokuhashi-Score, den Tomita-Score, die klinische Symptomatik (Schmerzen, Sphinkterkontrolle, Gehfähigkeit und Bettlägerigkeit) und das Vorliegen einer pathologischen Wirbelkörperfraktur.

4.3.1 Karnofsky-Index

Im untersuchten Kollektiv befanden sich präoperativ 34 Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index 80-100%), 37 Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (KI 50-70%) und 34 Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (KI 10-40%). Tabelle 18 und Abbildung 29 zeigen das mittlere Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index: Patienten in schlechtem Allgemeinzustand lebten postoperativ im Mittel $9,2 \pm 2,4$ Monate, Patienten in reduziertem Allgemeinzustand lebten $14,6 \pm 2,0$ Monate und

Patienten in gutem Allgemeinzustand $29,1 \pm 3,1$ Monate. Es konnte eine Abhängigkeit von Allgemeinzustand zu postoperativem Überleben nachgewiesen werden ($p = 0,028$). Im paarweisen Vergleich zeigt sich ein signifikant längeres Überleben für Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand gegenüber Patienten mit gutem Allgemeinzustand ($p = 0,007$). Nicht signifikant hingegen war der Unterschied im Überleben für den Vergleich schlechter und reduzierter Allgemeinzustand ($p = 0,162$) sowie für den Vergleich reduzierter und guter Allgemeinzustand ($p = 0,180$).

Karnofsky-Index	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Schlechter AZ (n=35)	34	1	9,2±2,4	0-82	5	p = 0,028
Reduzierter AZ (n=37)	32	5	14,6±2,9	0-54	8	
Guter AZ (n=34)	29	5	29,1±6,5	0-114	10	
Gesamt (n=106)	95	11	19,4±3,1	0-114	8	

Tabelle 18: **postoperatives Überleben nach präoperativem Karnofsky-Index**

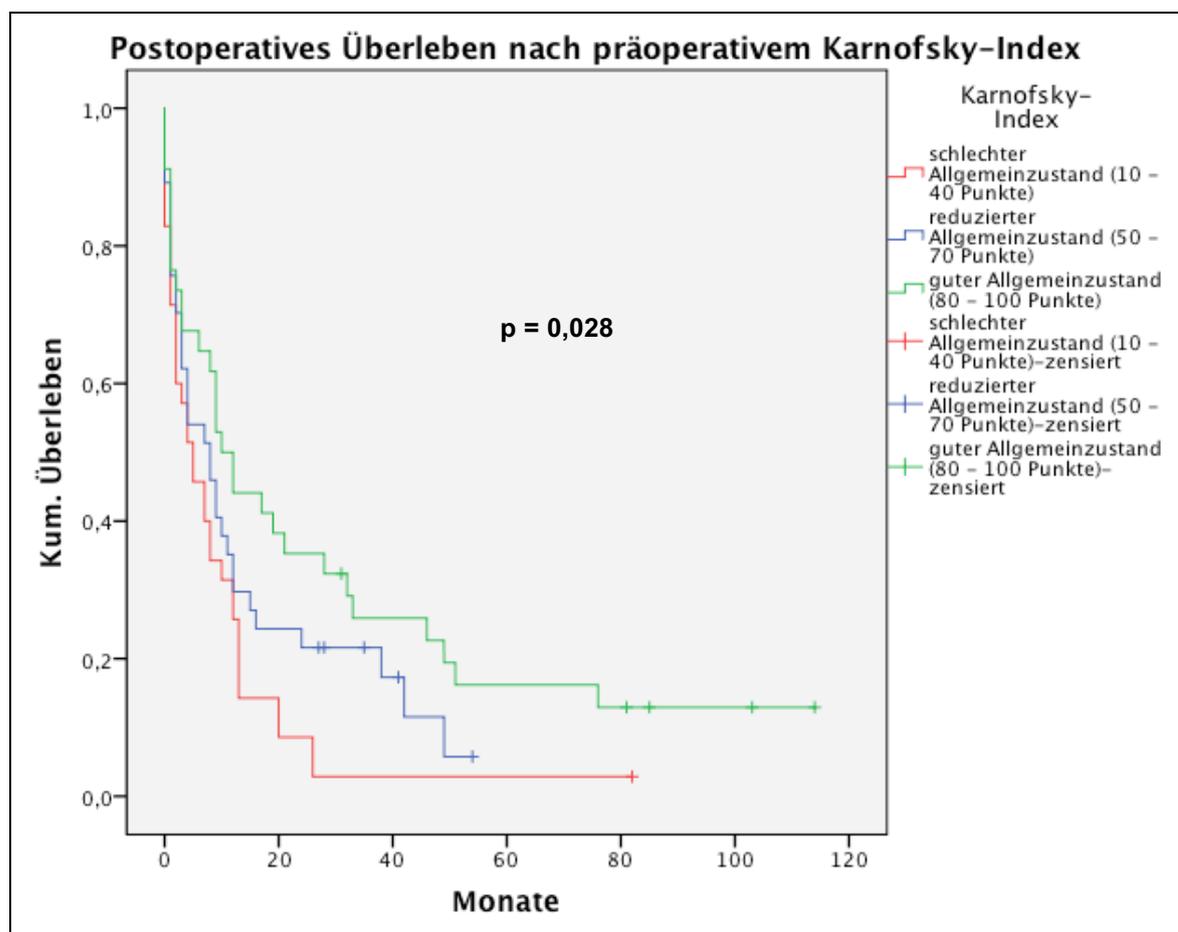


Abb. 29: **postoperatives Überleben in Abhängigkeit vom präoperativen Karnofsky-Index;**
n=106

4.3.2 Tumorprognose-Score nach Tokuhashi et al.

Das für diese Arbeit untersuchte Patientenkollektiv wies im Mittel einen Tokuhashi-Score von 9,01 Punkten auf. Am häufigsten wurde der Score 8 (20 Fälle) und 9 (18 Fälle) vergeben, am seltensten war ein Score von 2 (1 Patient) oder 3 (1 Patient) zu finden. Die exakte Verteilung wird in Abbildung 30 dargestellt.

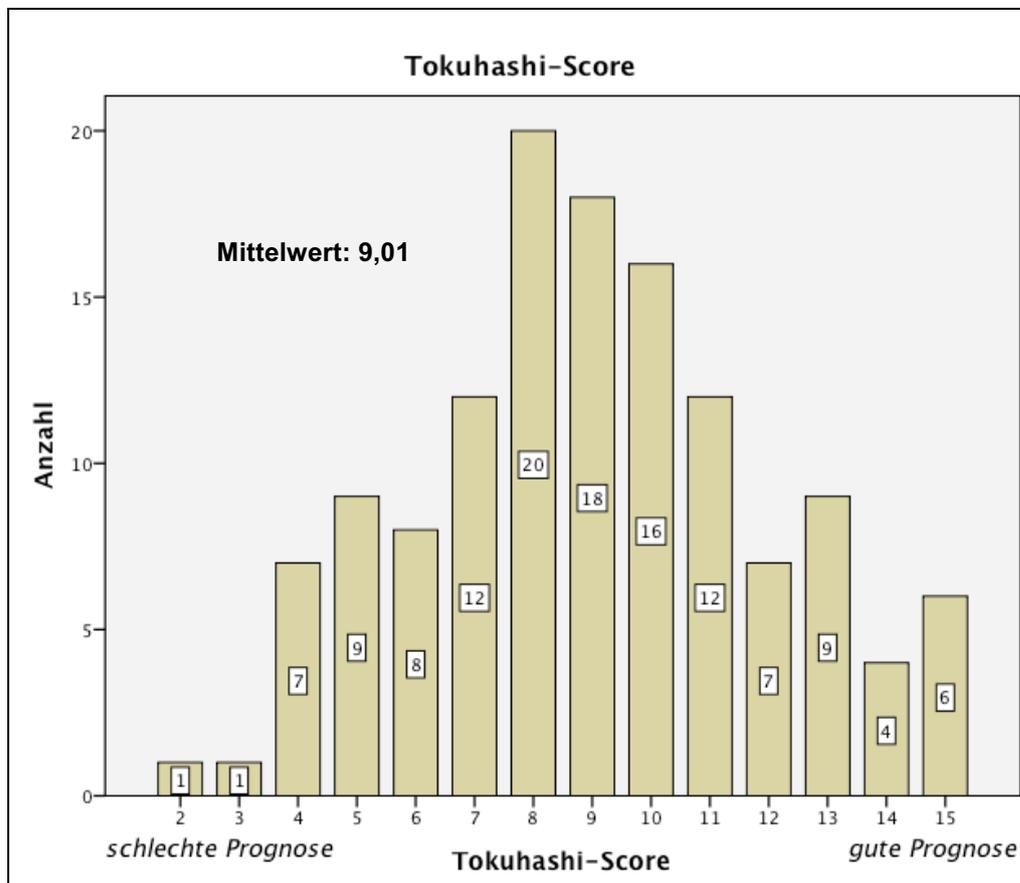


Abb. 30: **Auswertung des Tokuhashi-Scores**; n=130

Das untersuchte Kollektiv wurde den drei von Tokuhashi et al. vorgeschlagenen Prognosegruppen zugeteilt. Tabelle 19 zeigt das postoperative Überleben der jeweiligen Gruppen: Patienten mit einem Tokuhashi-Score von 0-8 Punkten (n = 49) und somit schlechter Prognose lebten im Mittel $12,6 \pm 3,8$ Monate, Patienten der Gruppe 9-11 Punkte (n = 38) lebten $16,7 \pm 3,7$ Monate und Patienten der Gruppe 12-15 Punkte mit guter Prognose lebten $38,6 \pm 7,9$ Monate.

Tokuhashi-Score	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)
0-8 Punkte (n=49)	46	3	$12,6 \pm 3,8$	0-114	4
9-11 Punkte (n=38)	36	2	$16,7 \pm 3,7$	0-103	8
12-15 Punkte (n=19)	13	6	$38,6 \pm 7,9$	0-85	24
Gesamt (n=106)	95	11	$19,4 \pm 3,1$	0-114	8

Tabelle 19: **postoperatives Überleben nach präoperativem Tokuhashi-Score**

Abbildung 31 zeigt ein Streudiagramm, in dem der Tokuhashi-Score gegen die postoperative Überlebenszeit aufgetragen ist. Die lineare Anpassungslinie zeigt eine signifikant positive lineare Korrelation, die im Spearman-Rho-Test mit $+0,311$ ($p = 0,001$) und im Kendall-Tau-b-Test mit $+0,212$ ($p = 0,002$) ausfällt. Je höher die Punktzahl war, desto länger war die tatsächliche Überlebenszeit.

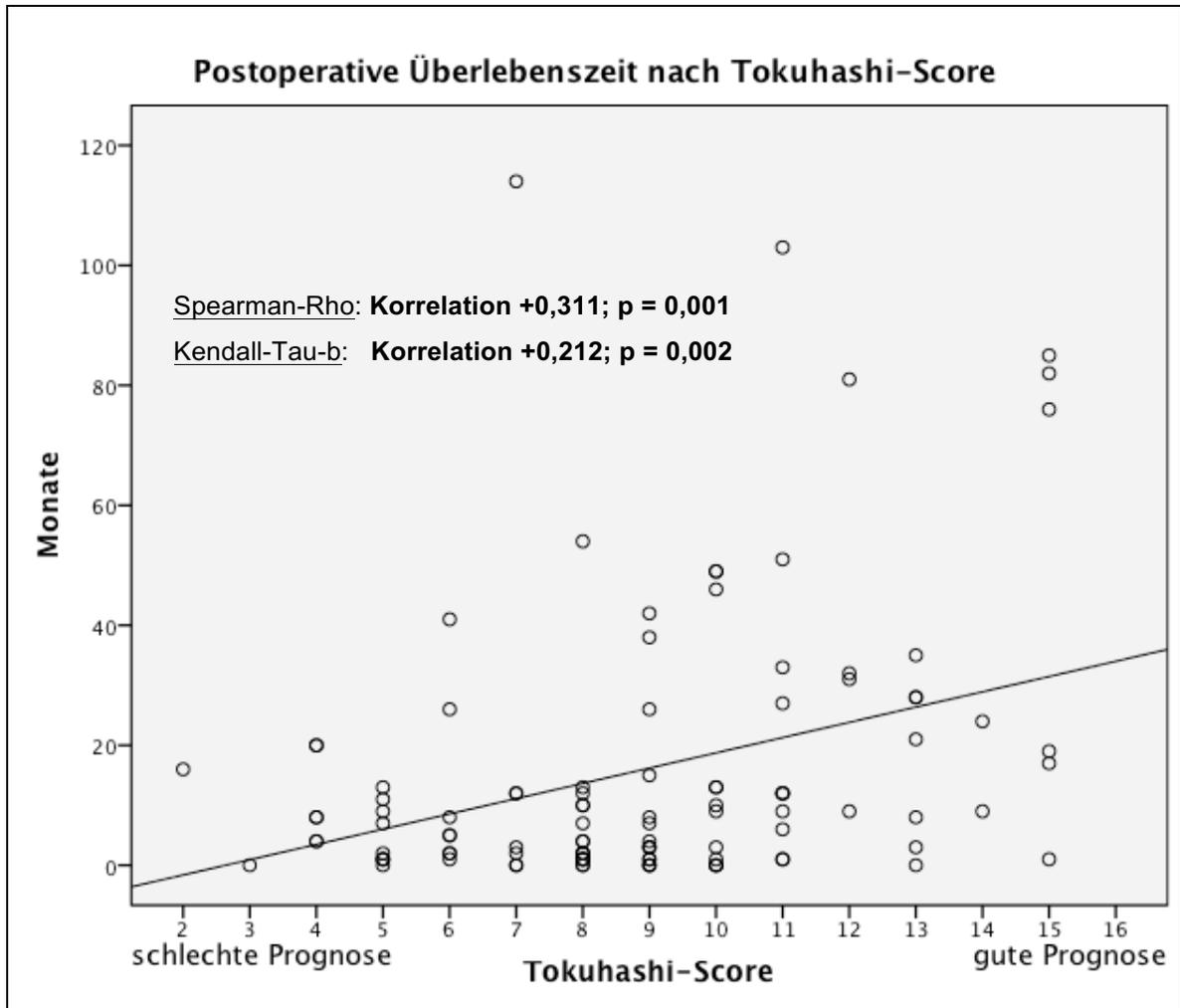


Abb. 31: postoperative Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom präoperativen Tokuhashi-Score; n=106

4.3.3 Tumorprognose-Score nach Tomita et al.

Für den Tomita-Score wurde im untersuchten Kollektiv ein mittlerer Wert von 4,88 erhoben. Am häufigsten wurde der Score 3 (33 Fälle) und 5 (32 Fälle) vergeben, am seltensten lag ein Score von 9 (3 Fälle) vor. Die exakte Verteilung wird in Abbildung 32 dargestellt.

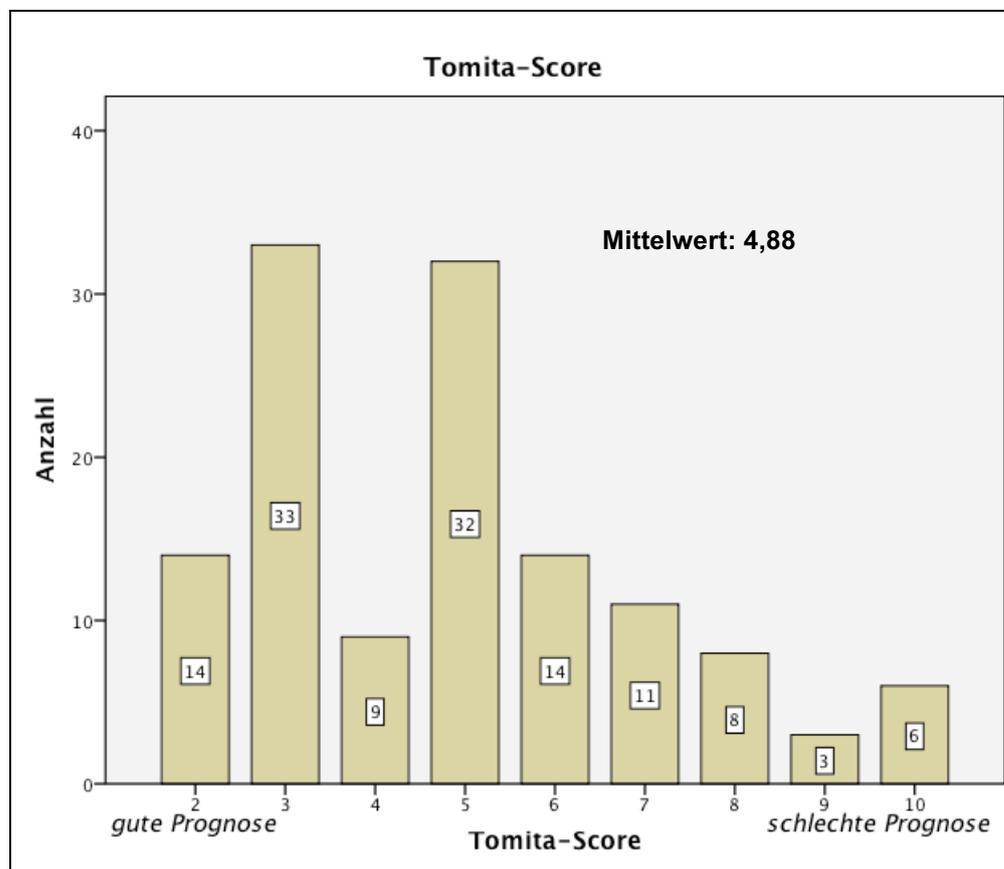


Abb. 32: Auswertung des Tomita-Scores; n=130

Auch für den Tomita-Score wurden alle Patienten mit bekanntem Überlebensstatus (n = 106) in die entsprechenden Prognosegruppen eingeteilt. Tabelle 20 zeigt, dass Patienten mit einem Score von 2-3 Punkten postoperativ im Mittel $27,1 \pm 5,4$ Monate und Patienten mit einem Score von 4-5 Punkten $16,4 \pm 4,5$ Monate lebten. Patienten mit einem Wert von 6-7 Punkten lebten im Mittel $9,2 \pm 2,7$ Monate und Patienten mit einem Wert von 8-10 Punkten $13,2 \pm 6,3$ Monate.

Tomita-Score	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)
2-3 Punkte (n=34)	27	7	$27,1 \pm 5,4$	0-85	13
4-5 Punkte (n=34)	32	2	$16,4 \pm 4,5$	0-103	4
6-7 Punkte (n=21)	20	1	$9,2 \pm 2,7$	0-42	5
8-10 Punkte (n=17)	16	1	$13,2 \pm 6,3$	0-114	7
Gesamt (n=106)	95	11	$19,4 \pm 3,1$	0-114	8

Tabelle 20: postoperatives Überleben nach präoperativem Tomita-Score

Im Streudiagramm für die Tomita-Werte und die postoperative Überlebenszeit zeigt sich eine signifikant negative lineare Korrelation (s. Abb. 33). Der Korrelationskoeffizient betrug im Spearman-Rho-Test -0,251 ($p = 0,010$) und im Kendall-Tau-b-Test -0,183 ($p = 0,011$). Die Korrelation und die Signifikanz waren schwächer ausgeprägt als beim Tokuhashi-Score, dennoch kann eine signifikante negative Korrelation bestätigt werden: je höher der präoperative Tomita-Score war, desto geringer war die postoperative Überlebenszeit.

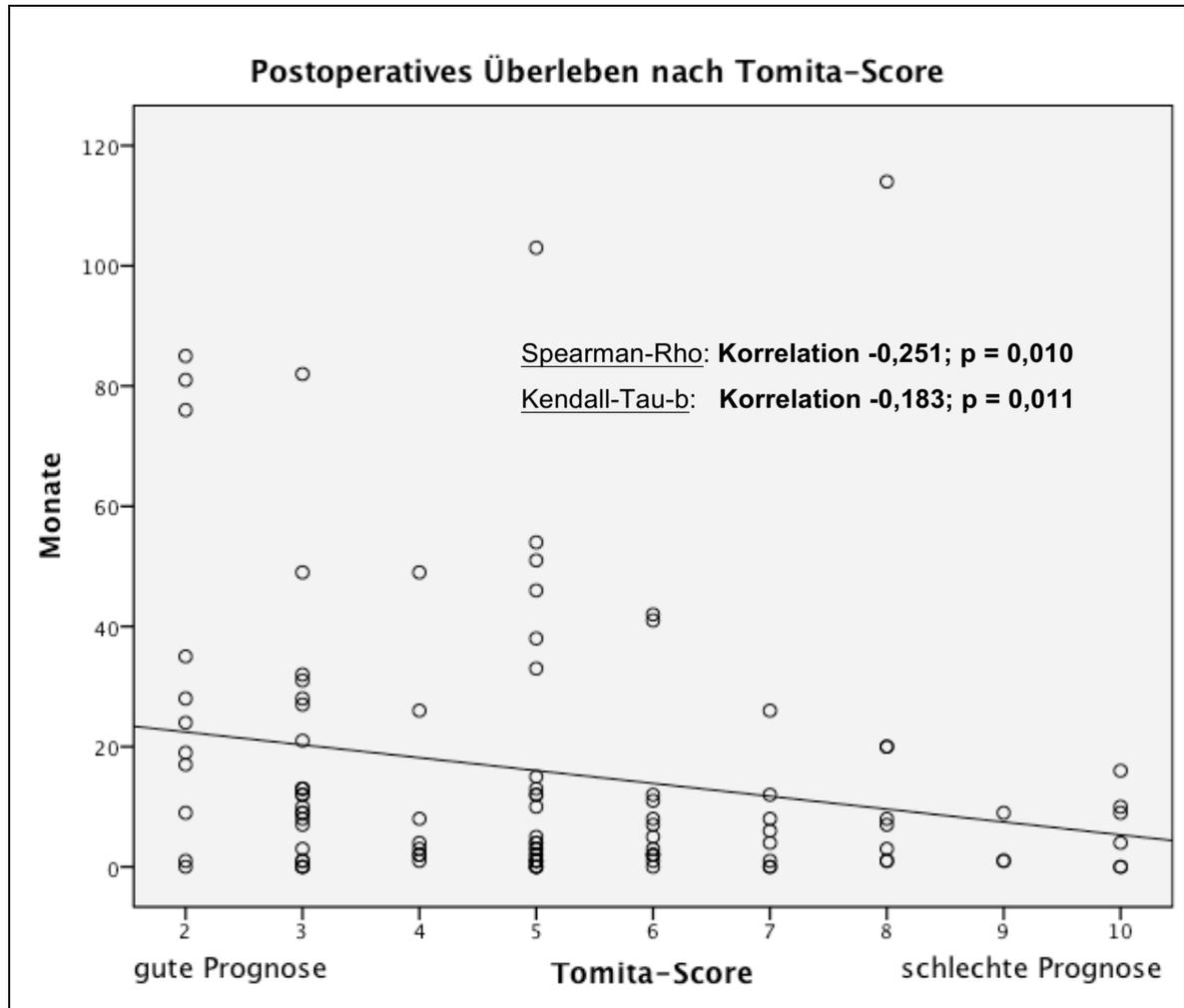


Abb. 33: postoperative Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom präoperativen Tomita-Score; n=106

4.3.4 Schmerzen, Sphinkterkontrolle, Gehfähigkeit und Bettlägerigkeit

Präoperative Beschwerden: In diesem Abschnitt wird die präoperative klinische Symptomatik in Form von Schmerzen, Sphinkterdefiziten sowie Einschränkungen in der Gehfähigkeit und der Mobilität dargestellt. Die Überlebenszeiten werden in Abhängigkeit von der Ausprägung der jeweiligen Variablen beschrieben:

Patienten mit metastasenbedingten präoperativen Schmerzen ($n = 67$) lebten im Mittel länger ($23,8 \pm 4,4$ Monate) als Patienten ohne präoperative Schmerzsymptomatik ($10,7 \pm 2,3$ Monate, $n = 39$); mit einem Signikanzwert von $p = 0,067$ muss diese Abhängigkeit jedoch nur als hinweisend, nicht als signifikant betrachtet werden.

Waren die Patienten präoperativ kontinent für Urin und Stuhl ($n = 72$), so lebten sie im Mittel postoperativ $21,7 \pm 4,1$ Monate. Bestanden Defizite in der Kontinenz, betrug die postoperative Überlebenszeit zwischen $5,5 \pm 4,5$ Monaten (bei Stuhlinkontinenz, $n = 2$) und $17,1 \pm 5,1$ Monaten (bei Harninkontinenz, $n = 21$). Die Unterschiede waren zueinander nicht signifikant ($p = 0,607$).

Außerdem wurde die präoperative Gehfähigkeit betrachtet: Bei erhaltener Gehfähigkeit ($n = 39$) lebten die Patienten im Mittel $33,8 \pm 7,0$ Monate, bei unsicherer oder nur mit Hilfe möglicher Gehfähigkeit ($n = 27$) überlebten die Patienten $12,6 \pm 2,8$ Monate und bei nicht erhaltener Gehfähigkeit ($n = 40$) $8,9 \pm 2,0$ Monate. Mit hoher Signifikanz hing das postoperative Überleben von der präoperativen Gehfähigkeit ab ($p = 0,004$).

Ähnlich verhielt es sich mit der Bettlägerigkeit: Patienten, die zum präoperativen Zeitpunkt mobil waren (Frankel-Score D und E; $n = 74$) überlebten $24,7 \pm 4,3$ Monate, immobile Patienten (Frankel-Score A, B und C; $n = 32$) lebten $7,2 \pm 1,3$ Monate. Immobile Patienten lebten signifikant kürzer als mobile Patienten ($p = 0,003$).

Tabelle 21 zeigt die oben genannten Daten. Die darauf folgenden Abbildungen 34 - 37 zeigen jeweils eine Kaplan-Meier-Analyse zum postoperativen Überleben in Abhängigkeit von präoperativen Schmerzen, von Sphinkterdefiziten, von der Gehfähigkeit und von der Bettlägerigkeit.

Schmerzen	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Ja (n=67)	58	9	23,8±4,4	0-114	9	p = 0,067
nein (n=39)	37	2	10,7±2,3	0-49	7	
Gesamt (n=106)	95	11	19,4±3,1	0-114	8	
Sphinkterkontrolle	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Kontinent (n=72)	63	9	21,7±4,1	0-114	8	p = 0,607
Harnblasenentleerungsstörungen (n=21)	19	2	17,1±5,1	0-85	7	
Stuhlinkontinenz (n=2)	2	0	5,5±4,5	1-10	1	
Harn- und Stuhlinkontinenz (n=11)	11	0	7,8±1,5	0-13	10	
Gesamt (n=106)	95	11	19,4±3,1	0-114	8	
Gehfähigkeit	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Erhalten (n=39)	30	9	33,8±7,0	0-114	12	p = 0,004
Unsicher / mit Hilfe möglich (n=27)	27	0	12,6±2,8	0-49	8	
Nicht erhalten (n=40)	38	2	8,9±2,0	0-54	4	
Gesamt (n=106)	95	11	19,4±3,1	0-114	8	
Bettlägerigkeit	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Mobil (n=74)	63	11	24,7±4,3	0-114	9	p = 0,003
Immobil (n=32)	32	0	7,2±1,3	0-26	4	
Gesamt (n=106)	95	11	19,4±3,1	0-114	8	

Tabelle 21: postoperative Überlebenszeit in Abhängigkeit von präoperativer Symptomatik

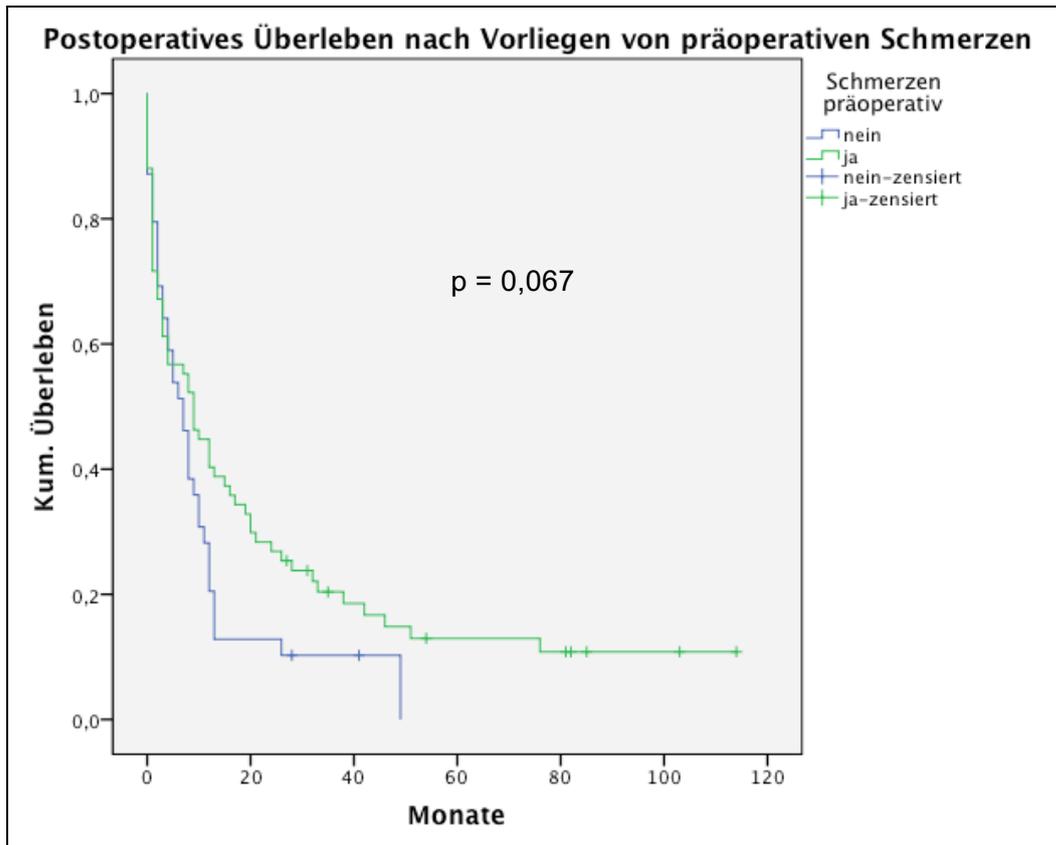


Abb. 34: postoperatives Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen präoperativer Schmerzen; n=106

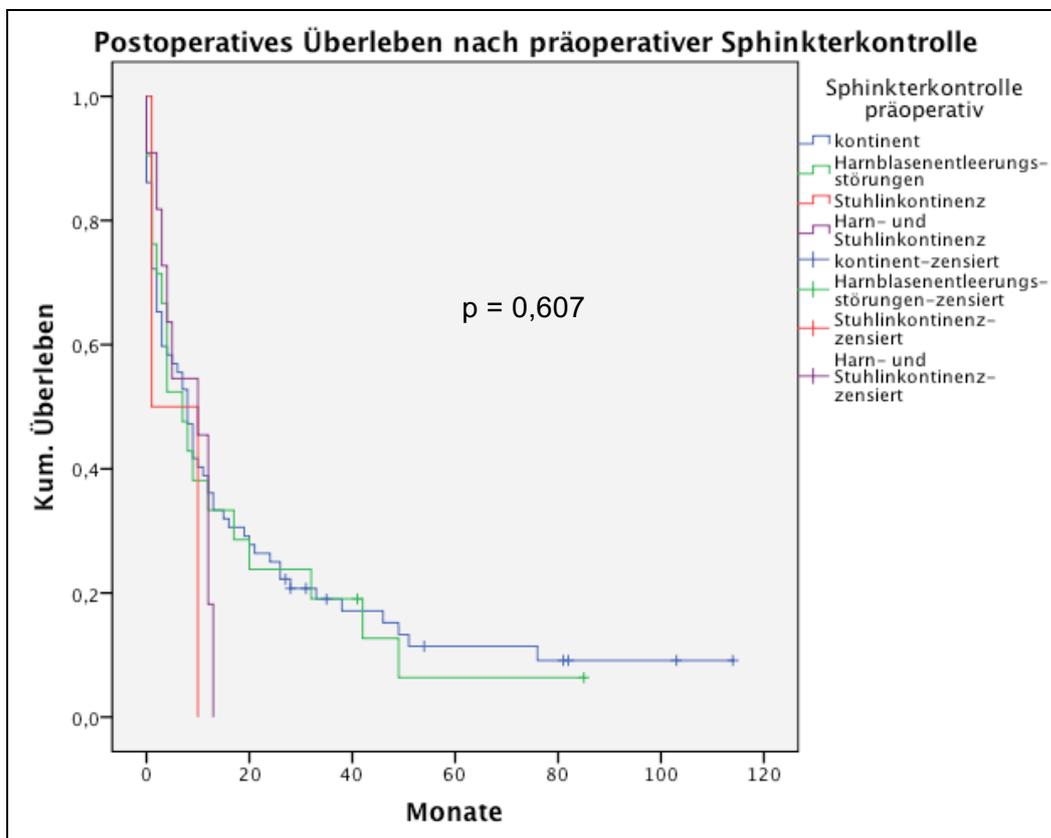


Abb. 35: postoperatives Überleben in Abhängigkeit von präoperativer Sphinkterkontrolle; n=106

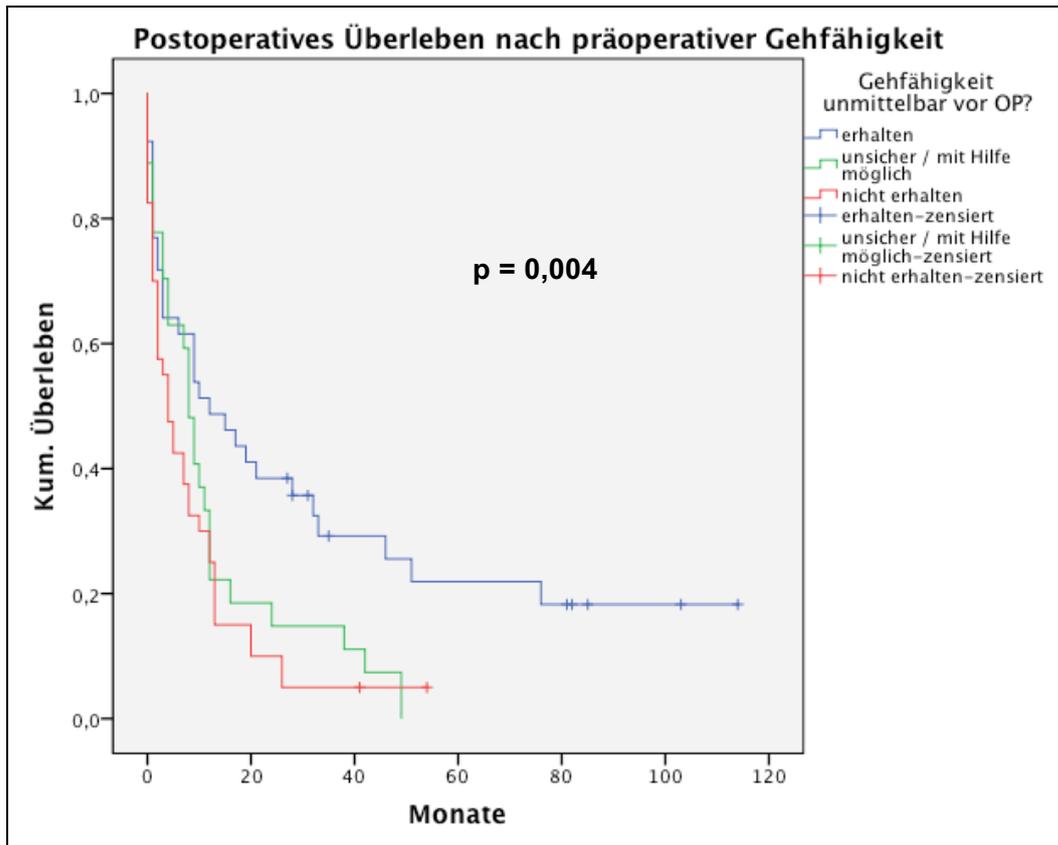


Abb. 36: postoperatives Überleben in Abhängigkeit von präoperativer Gehfähigkeit; n=106

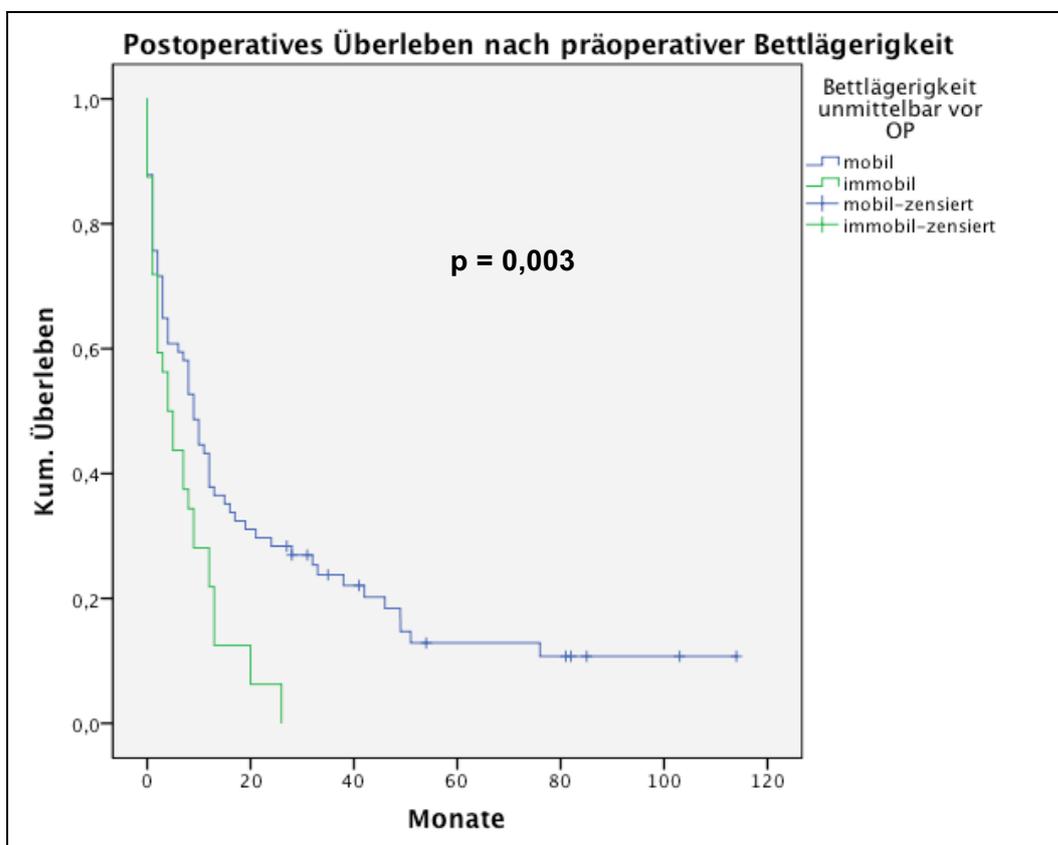


Abb. 37: postoperatives Überleben in Abhängigkeit von präoperativer Bettlägerigkeit; n=106

Postoperative Beschwerden: Es wurde weiterhin untersucht, inwieweit sich eine postoperative Symptomatik (zum Zeitpunkt der Entlassung aus der neurochirurgischen Klinik) auf das Überleben auswirkte.

Eine schriftlich dokumentierte operationsbedingte Schmerzlinderung erfuhren 37 Patienten, bei 69 Patienten konnte retrospektiv keine Schmerzlinderung ausgemacht werden. In der Gruppe der Patienten mit Schmerzlinderung betrug das mittlere postoperative Überleben $31,3 \pm 3,1$ Monate, in der Gruppe der Patienten ohne Schmerzlinderung betrug das mittlere Überleben $12,0 \pm 2,5$ Monate. Mit $p = 0,002$ zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Log-Rank-Test.

77 Patienten waren zum Entlassungszeitpunkt kontinent für Stuhl und Urin, 18 Patienten hatten Harnblasenentleerungsstörungen, 3 Patienten waren stuhlinkontinent und 8 Patienten waren inkontinent für Urin und Stuhl. Die mittleren Überlebenszeiten lagen zwischen $5,3 \pm 2,6$ Monaten (bei Stuhlinkontinenz) und $22,5 \pm 4,0$ Monaten (bei erhaltener Kontinenz). Mit $p = 0,451$ zeigte sich kein statistischer Zusammenhang zwischen postoperativer Sphinkterkontrolle und der Überlebenszeit.

Anders war es bei der Gehfähigkeit: Bei 46 Patienten war die Gehfähigkeit postoperativ erhalten, bei 27 Patienten führte die Erkrankung zu einem unsicheren Gangbild und 33 Patienten waren nicht mehr in der Lage zu gehen. Die Gruppe mit erhaltener Gehfähigkeit lebte im Mittel postoperativ $31,4 \pm 5,9$ Monate, die Patienten mit unsicherem Gang lebten im Mittel $9,7 \pm 2,6$ Monate und Patienten, die nicht mehr in der Lage waren zu gehen, überlebten $8,3 \pm 2,1$ Monate. Der Signifikanztest beschrieb mit einem Wert von $p = 0,001$ eine hochsignifikante Abhängigkeit des postoperativen Überlebens von der postoperativen Gehfähigkeit.

Ebenso zeigte die postoperative Bettlägerigkeit einen Einfluss auf das Überleben. Mobile Patienten ($n = 88$) lebten mit $22,6 \pm 3,6$ Monaten hochsignifikant länger als immobile Patienten ($4,1 \pm 1,1$ Monate, $n = 18$). Der Signifikanzwert betrug $p < 0,001$.

Die folgende Tabelle 22 zeigt die Daten für die postoperative Symptomatik. Die darauf folgenden Abbildungen 38 - 41 zeigen jeweils eine Kaplan-Meier-Analyse zum Überleben in Abhängigkeit von postoperativer Schmerzreduktion, von Spinkterdefiziten, von der Gehfähigkeit und von der Bettlägerigkeit.

Schmerzreduktion	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Ja (n=37)	29	8	31,3±3,1	0-103	12	p = 0,002
nein (n=69)	66	3	12,0±2,5	0-114	5	
Gesamt (n=106)	95	11	19,4±3,1	0-114	8	
Sphinkterkontrolle	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Kontinent (n=77)	67	10	22,5±4,0	0-114	8	p = 0,451
Harnblasenentleerungsstörungen (n=18)	17	1	13,5±4,0	0-49	4	
Stuhlinkontinenz (n=3)	3	0	5,3±2,6	1-10	5	
Harn- und Stuhlinkontinenz (n=8)	8	0	7,4±2,0	0-13	4	
Gesamt (n=106)	95	11	19,4±3,1	0-114	8	
Gehfähigkeit	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Erhalten (n=46)	37	9	31,4±5,9	0-114	12	p = 0,001
Unsicher / mit Hilfe möglich (n=27)	26	1	9,7±2,6	0-54	7	
Nicht erhalten (n=33)	32	1	8,3±2,1	0-49	4	
Gesamt (n=106)	95	11	19,4±3,1	0-114	8	
Bettlägerigkeit	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Mobil (n=88)	77	11	22,6±3,6	0-114	9	p < 0,001
Immobil (n=18)	18	0	4,1±1,1	0-13	2	
Gesamt (n=106)	95	11	19,4±3,1	0-114	8	

Tabelle 22: postoperative Überlebenszeit in Abhängigkeit von postoperativer Symptomatik

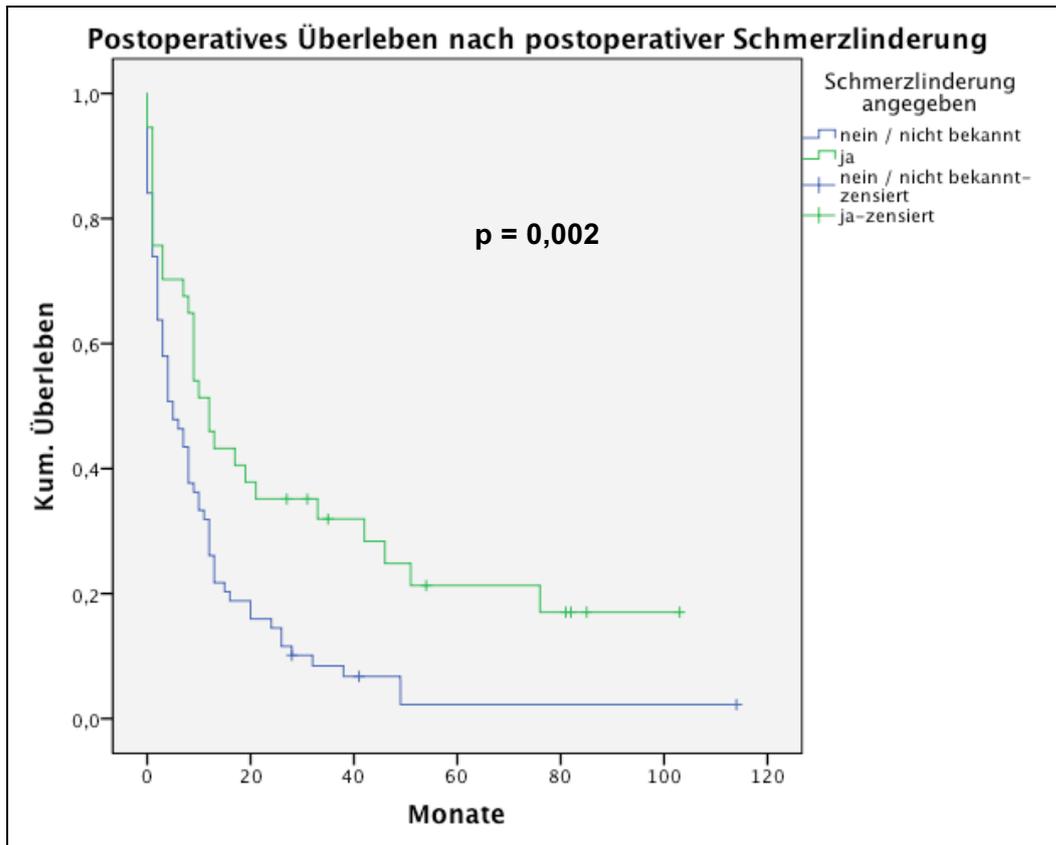


Abb. 38: postoperatives Überleben in Abhängigkeit von postoperativer Schmerzlinderung; n=106

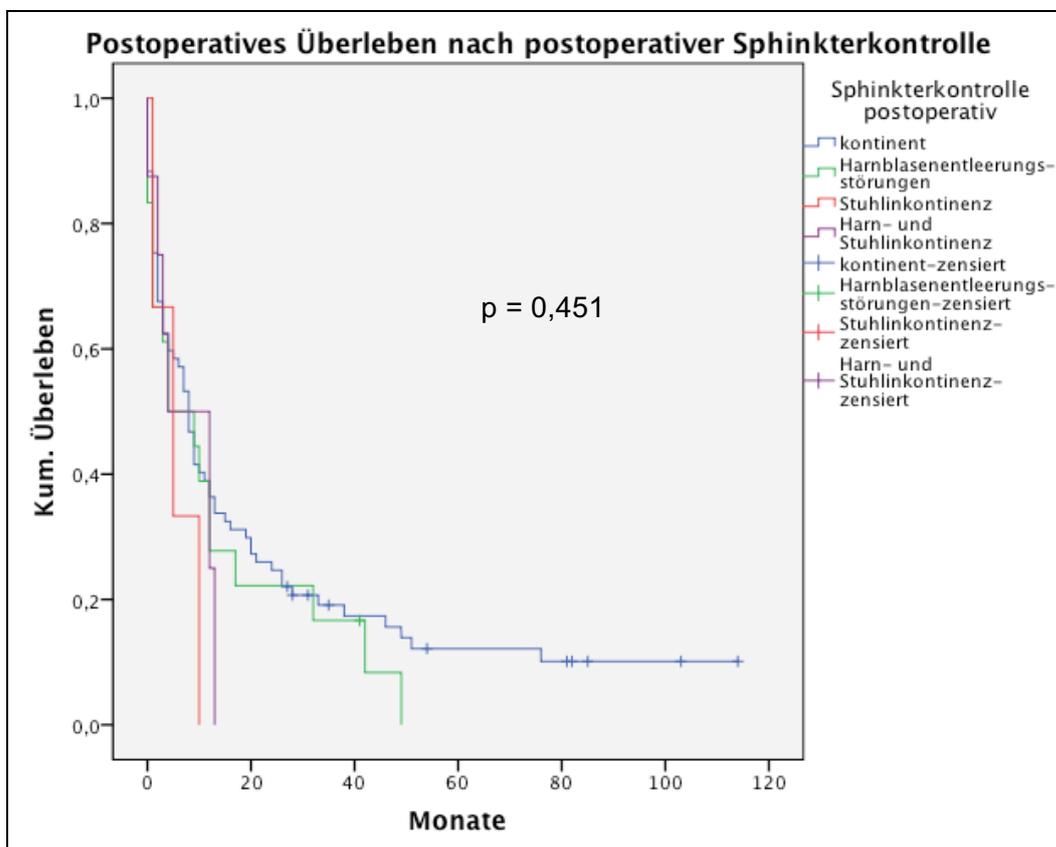


Abb. 39: postoperatives Überleben in Abhängigkeit von postoperativer Sphinkterkontrolle; n=106

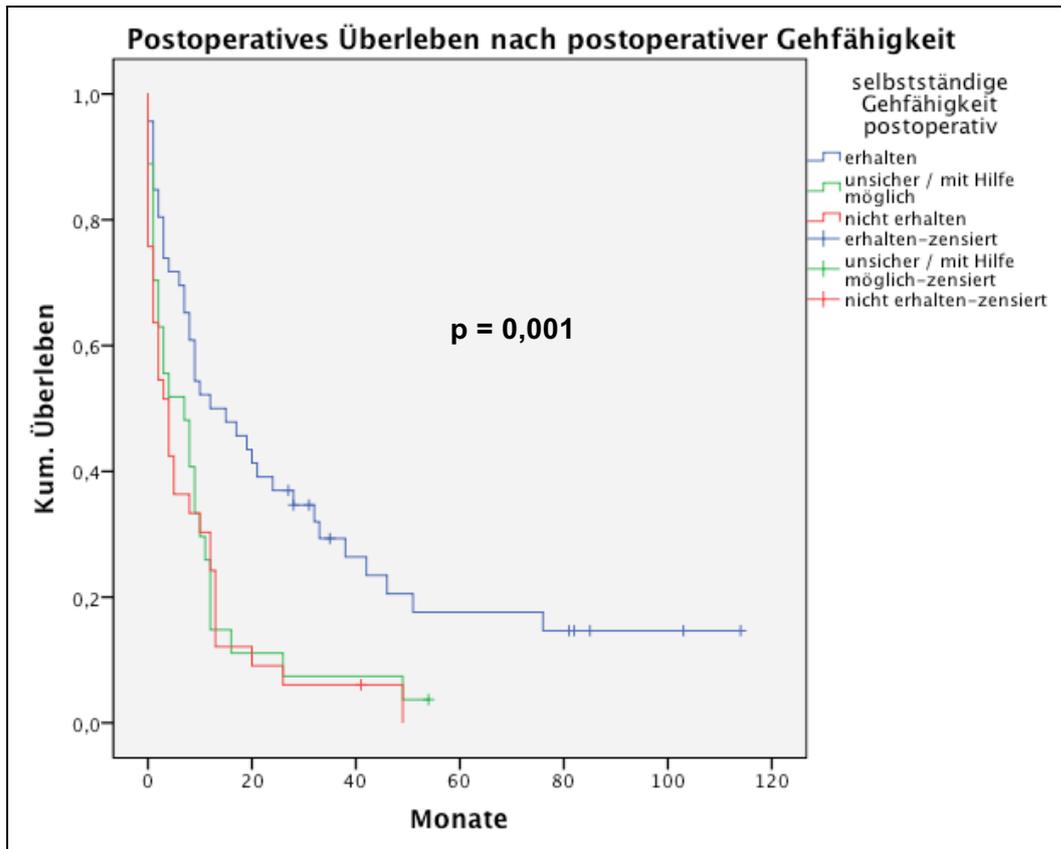


Abb. 40: postoperatives Überleben in Abhängigkeit von postoperativer Gehfähigkeit; n=106

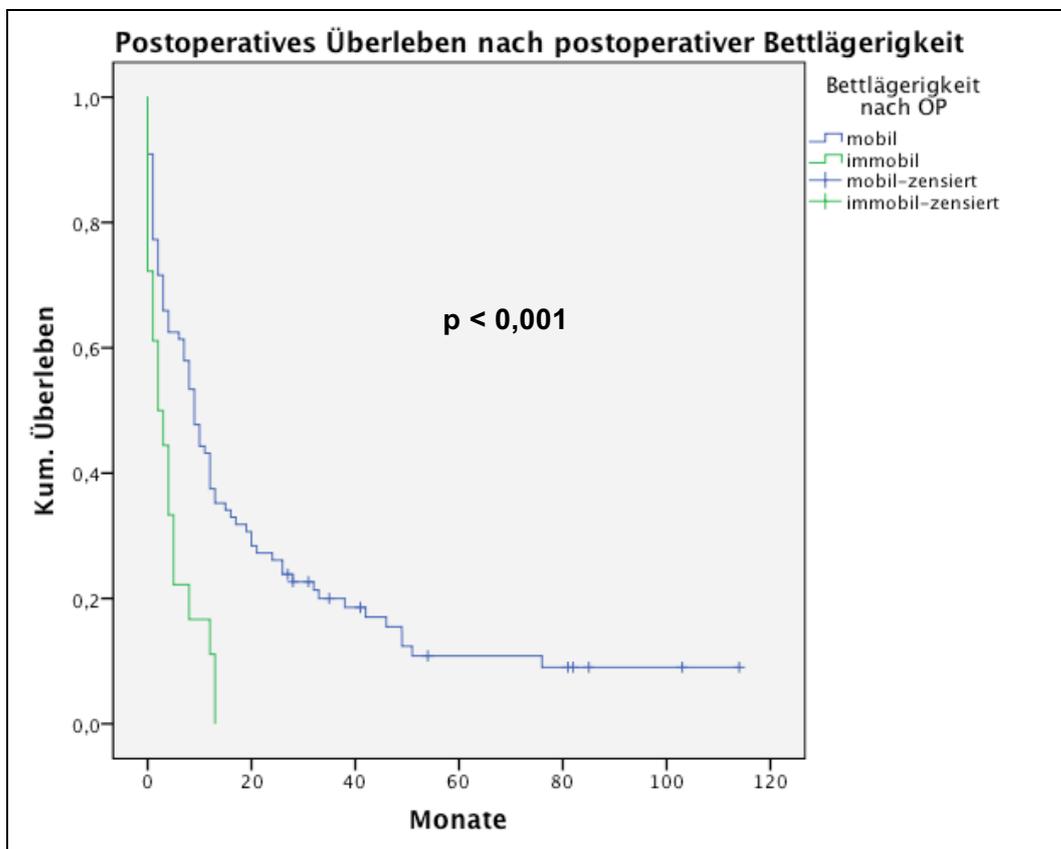


Abb. 41: postoperatives Überleben in Abhängigkeit von postoperativer Bettlägerigkeit; n=106

4.3.5 Pathologische Wirbelkörperfraktur

Um der Frage des Einflusses einer metastasenbedingten Wirbelkörperfraktur auf das Überleben nachzugehen, wurden die radiologischen Befunde gesichtet. Bei 47 Patienten (36,2%) wurde kein radiologisches Kriterium einer Wirbelkörperfraktur gefunden. In 30 Fällen (23,1%) lag eine Frakturgefahr bei erhaltener Wirbelkörperkontur (v.a. der Wirbelkörperhinterkante) vor, in 53 Fällen (40,8%) war der Wirbelkörper frakturiert und deformiert (s. Abb. 42). Betrachtete man den Einfluss des Primärtumors (unter Beschränkung auf die häufigen Tumorentitäten) auf die Ausprägung der Variable „pathologische Wirbelkörperfraktur“, so stellte sich kein Zusammenhang dar ($p = 0,222$, s. Tabelle 23).

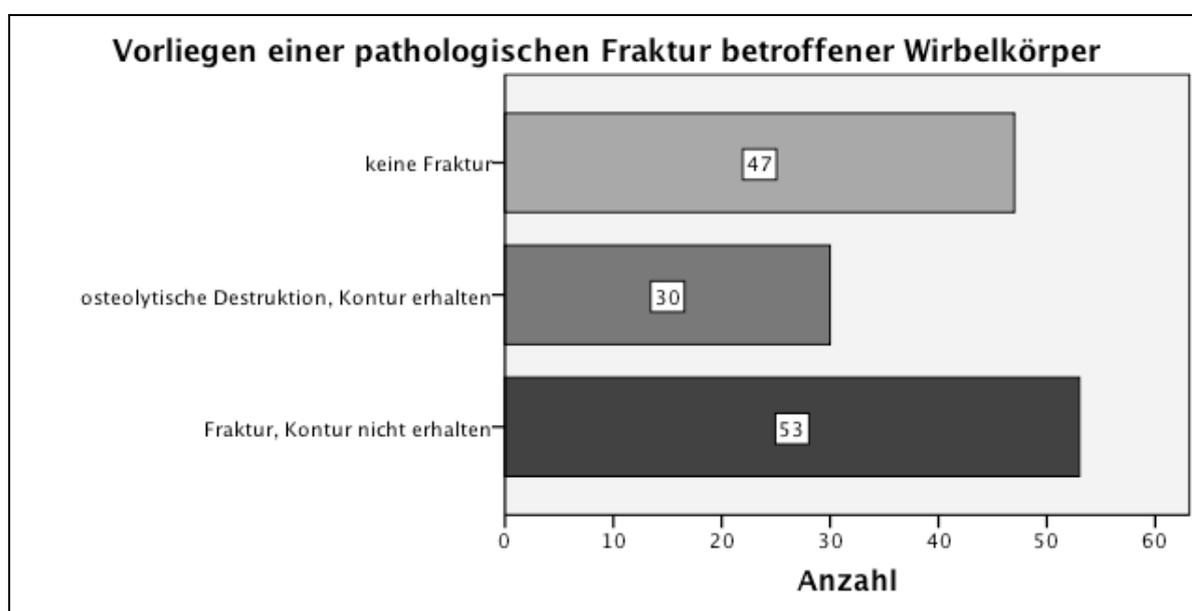


Abb. 42: Vorliegen einer pathologischen Fraktur betroffener Wirbelkörper; n=130

		Pathologische Fraktur			p
		Keine Fraktur (Anzahl und (%))	Osteolytische Destruktion, Kontur erhalten (Anzahl und (%))	Fraktur, Kontur nicht erhalten (Anzahl und (%))	p = 0,222
Primarius	CUP (n=26)	6 (23,1%)	10 (38,5%)	10 (38,5%)	
	Nieren-CA (n=14)	3 (21,4%)	3 (21,4%)	8 (57,1%)	
	Mamma-CA (n=24)	8 (33,3%)	7 (29,2%)	9 (37,5%)	
	Bronchial-CA (n=16)	7 (43,8%)	5 (31,3%)	4 (25,0%)	
	Prostata-CA (n=23)	12 (52,2%)	2 (8,7%)	9 (39,1%)	
Gesamt	Häufige Entitäten (n=103)	36 (35,0%)	27 (26,2%)	40 (38,9%)	

Tabelle 23: pathologische Wirbelkörperfrakturen in Abhängigkeit vom Primärtumor (Beschränkung auf häufige Primärtumoren); n=103

Patienten, bei denen präoperativ eine pathologische Wirbelkörperfraktur mit Destruktion der Wirbelkörperkontur bestand, lebten im Mittel $15,8 \pm 4,5$ Monate, Patienten mit osteolytisch destruiertem Wirbelkörper mit erhaltener Kontur lebten im Mittel $30,3 \pm 7,8$ Monate und Patienten mit intakter Wirbelkörperintegrität lebten im Mittel $15,0 \pm 3,3$ Monate. Die pathologische Fraktur nahm mit $p = 0,121$ keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben (s. Tabelle 24 und Abbildung 43).

Pathologische Fraktur	verstorben (n)	zensiert (n)	Mittleres ÜL±SD (Monate)	Spanne (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Signifikanzwert
Keine Fraktur (n=37)	35	2	$15,0 \pm 3,3$	0-76	8	$p = 0,121$
osteolytische Destruktion, Kontur erhalten (n=27)	22	5	$30,3 \pm 7,8$	0-114	12	
Fraktur, Kontur nicht erhalten (n=42)	38	4	$15,8 \pm 4,5$	0-103	5	
Gesamt (n=106)	95	11	$19,4 \pm 3,1$	0-114	8	

Tabelle 23: Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Wirbelkörperfraktur

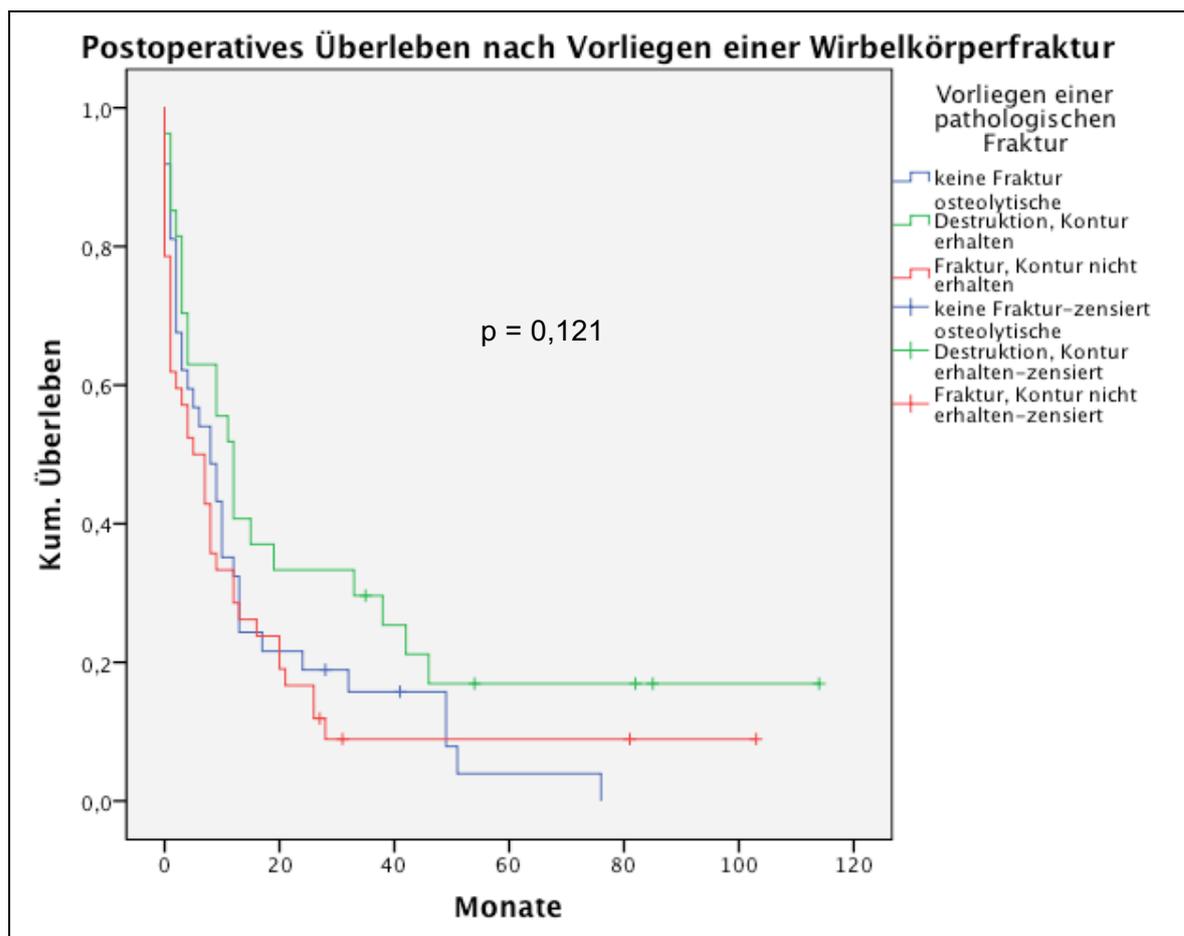


Abb. 43: postoperatives Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer pathologischen Wirbelkörperfraktur; n=106

5 Diskussion

5.1 Übersicht der Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse analysiert und im Kontext vergleichbarer Studien diskutiert. Grundlage waren 130 Patienten, die im Zeitraum von 2002 bis 2010 in der neurochirurgischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf erstmalig an Wirbelsäulenmetastasen operiert wurden. Die Analyse der Überlebenszeit bezog sich auf diejenigen 106 Patienten (81,5%), bei denen bis zum 31.08.2012 der Überlebensstatus ermittelt werden konnte.

Tabelle 24 zeigt im Überblick die univariate Analyse der Prognosefaktoren in der vorliegenden Studie. Einen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben von Patienten mit Operation an Wirbelsäulenmetastasen hatten das Geschlecht des Patienten ($p = 0,025$), die Entität des Primärtumors ($p = 0,012$), die Art der neoadjuvanten Therapie ($p = 0,004$), der präoperative Allgemeinzustand des onkologischen Patienten (entsprechend dem Karnofsky-Index, $p = 0,028$), die Punktzahl im Tokuhashi- ($p = 0,001$ / $p = 0,002$) und Tomita-Score ($p = 0,010$ / $p = 0,011$), die präoperative Gehfähigkeit ($p = 0,004$) und Bettlägerigkeit ($p = 0,003$) sowie die postoperative Schmerzreduktion ($p = 0,002$), Gehfähigkeit ($p = 0,001$) und Bettlägerigkeit ($p < 0,001$). Hinweisende Abhängigkeit auf das Überleben, jedoch ohne Signifikanz, zeigte das präoperative Vorliegen von Schmerzen ($p = 0,067$) und die adjuvante Therapie ($p = 0,090$). Folgende Faktoren nahmen keinen Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit: das Geschlecht unter isolierter Betrachtung der geschlechtsunabhängigen Tumoren ($p = 0,198$), das Alter des Patienten ($p = 0,827$), die Höhenlokalisierung der Wirbelsäulenmetastase ($p = 0,717$), die Operationskomplikationen ($p = 0,188$), die Notwendigkeit einer komplikationsbedingten Revisionsoperation ($p = 0,141$), die prä- und postoperative Sphinkterkontrolle ($p = 0,607$ bzw. $p = 0,451$) und das Vorliegen einer pathologischen Wirbelkörperfraktur ($p = 0,121$).

	Variable	Signifikanzwert
Patientenfaktoren	Geschlecht (alle Tumoren)	p = 0,025
	Geschlecht (geschlechtsunabhängige Tumoren)	p = 0,198
	Alter	p = 0,827
	Primärtumor (CUP, Mamma-, Prostata-, Bronchial- und Nierenkarzinom)	p = 0,012
	Höhenlokalisation	p = 0,717
Therapie	OP-Komplikationen	p = 0,188
	Komplikationsbedingte Reoperation	p = 0,141
	Neoadjuvante Therapie (Vgl. Radiatio vs. keine neoadjuvante Therapie)	p = 0,004
	Adjuvante Therapie (Vgl. Radiatio vs. keine adjuvante Therapie)	p = 0,090
Klinische Prognoseparameter	Karnofsky-Index	p = 0,028
	Tokuhashi-Score	p = 0,001 / 0,002
	Tomita-Score	p = 0,010 / 0,011
	Präoperative Schmerzen	p = 0,067
	Präoperative Sphinkterkontrolle	p = 0,607
	Präoperative Gehfähigkeit	p = 0,004
	Präoperative Bettlägerigkeit	p = 0,003
	Postoperative Schmerzreduktion	p = 0,002
	Postoperative Sphinkterkontrolle	p = 0,451
	Postoperative Gehfähigkeit	p = 0,001
	Postoperative Bettlägerigkeit	p < 0,001
	Pathologische Wirbelkörperfraktur	p = 0,121

Tabelle 24: **univariate Analyse von Prognosefaktoren für die postoperative Überlebenszeit nach Operation an Wirbelsäulenmetastasen** im untersuchten Kollektiv, n=106 (fettgedruckte Einträge zeigen signifikante Ergebnisse, p=Signifikanzwert, CUP=Carcinoma of Unknown Primary, OP=Operation, Vgl.=Vergleich, vs.=versus/gegen)

5.2 Vergleich des Gesamtüberlebens

Das Überleben im Gesamtkollektiv der vorliegenden Studie betrug im Mittel 19,4 Monate und im Median 8,0 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 33,0%. Vergleichbare Studien mit in ähnlichem Zeitraum an Wirbelsäulenmetastasen operierten Patienten zeigten ein mittleres Überleben von 19,1 - 28,0 Monaten [16], [18], [89], [90], ein medianes Überleben von 5,0 - 26,7 Monaten [3], [6], [7], [9], [16], [18], [90], [91] und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 31,3 - 59,0% [3], [6], [7], [9], [90] (s. Tabelle 25).

Studie	n	Mittleres ÜL (Monate)	Medianes ÜL (Monate)	Überlebens- raten	Unter- suchungs- zeitraum	Studien- design
Eigene Studie (2014)	106	19,4	8,0	1-J-ÜL: 33,0% 2-J-ÜL: 21,7% 3-J-ÜL: 16,6% 5-J-ÜL: 7,5%	2002-2010	retrospektiv
Arrigo et al. (2011)	200	-	8,0	1-J-ÜL: 38,3% 3-J-ÜL: 21,1% 5-J-ÜL: 9,41%	1999-2009	retrospektiv
Finkelstein et al. (2003)	987	26,4	7,6	-	1991-1998	retrospektiv
Ibrahim et al. (2008)	223	-	11,7	1-J-ÜL: 52% 2-J-ÜL: 35%	2002-2003	prospektiv, multizentrisch
Li et al. (2009)	131	-	26,7	-	1997-2006	retrospektiv
Leithner et al. (2008)	69	28,0	-	-	1998-2006	prospektiv
Luhn (2011)	195	19,1	5,4	1-J-ÜL: 31,3%	1995-2006	retrospektiv
Morgen et al. (2013)	491	-	-	1-J-ÜL: 33,2%	2005-2010	retrospektiv
North et al. (2005)	61	-	10	-	„10 Jahre“	retrospektiv
Pointillart et al. (2010)	142	-	5,0	1-J-ÜL: 36,6%	2005-2007	prospektiv
Tabouret et al. (2013)	148	-	8,9	1-J-ÜL: 59%	2004-2010	retrospektiv
Ulmar et al. (2007)	217	21,7	8,0	-	1984-2005	retrospektiv

Tabelle 25: **Überleben von an Wirbelsäulenmetastasen operierten Patienten in verschiedenen Studien** (n=Anzahl operierter Patienten, ÜL=Überleben, 1-J-ÜL=1-Jahres-Überlebensrate)

Finkelstein et al. nutzten in einer Datenbankanalyse Patienteninformationen aus dem Canadian Institute for Health Information (CIHI) und dem Ontario Health Insurance Plan (OHIP) und erfassten so 987 Patienten: Die mittlere Überlebenszeit betrug 26,4 Monate und der Median 7,6 Monate [16]. In einer multizentrischen Studie von Ibrahim et al. wurden Daten von 223 Patienten mit Operation an Wirbelsäulenmetastasen aus diversen europäischen Ländern sowie aus Japan prospektiv erfasst. Sie ermittelten ein medianes postoperatives Überleben von 11,7 Monaten [6]. Die aktuellsten in Tabelle 25 aufgeführten Studien sind von Tabouret et al. und Morgen et al. mit Populationen aus Frankreich und Dänemark. Tabouret et al. zeigten ein medianes postoperatives Überleben von 8,9 Monaten bei vergleichsweise hoher 1-Jahres-Überlebensrate von 59% [3]. Morgen et al. untersuchten von 2005 bis 2010 in einer umfangreichen Studie 2321 Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, von denen 491 Patienten operativ behandelt wurden. Die Gruppe der operierten Patienten zeigte eine 1-Jahres-Überlebensrate von 33,2% [17]. Die geringste Überlebenszeit mit median 5,0 Monaten wurde von Pointillart et al. dokumentiert. Dieser Wert ist der einzige innerhalb der oben genannten, der auch konservativ therapierte Patienten berücksichtigt: 24 der 142 Patienten wurden bei schlechter Prognose nicht-operativ behandelt [7]. Es ist anzunehmen, dass diese 24 Patienten tatsächlich kürzere Zeit überlebten als die 118 operierten Patienten und somit die durchschnittliche Überlebenszeit des Gesamtkollektivs senkten. Die Überlebenszeit der operativ behandelten Gruppe sollte nach dieser These etwas höher liegen.

Ausgesprochen lang war das Überleben in der Arbeit von Li et al. (Median: 26,7 Monate [91]). Sie analysierten das Outcome von Patienten mit kurativen Operationsansätzen bei Wirbelsäulenmetastasen („En-bloc“-Resektion im Vergleich zur „Debulking“-Operationen). Diese Verfahren finden im Falle einer guten Prognose und Operabilität Anwendung. Patienten mit palliativer Versorgung (wie z.B. dekompressiver Laminektomie) und schlechter Prognose wurden in diese Studie nicht eingeschlossen [91]. Das erklärt das lange postoperative Überleben in diesem Kollektiv. Auch Leithner et al. beschrieben ein langes mittleres Überleben von 28,7 Monate [89]. In dieser Studie lässt sich das lange Überleben durch den hohen Anteil von Patienten mit Plasmozytom (10 von 69 Patienten) und dem geringen Anteil an Patienten mit Bronchialkarzinom (6 von 69 Patienten) erklären. Unter Herausnahme der Patienten mit Plasmozytom reduzierte sich das mittlere postoperative Überleben von 28,0 Monaten auf 21,0 Monate und lag somit im Bereich der anderen Untersuchungen [89].

In der vorliegenden Arbeit wurden beim Erfassen der postoperativen Überlebenszeit systembedingt nur vollständige Monate berücksichtigt und im Fall von überlebten

Monatsanteilen auf die nächstkleinere ganze Zahl abgerundet. Ein Patient, der beispielsweise postoperativ 8 Monate und 20 Tage lebte, wurde mit 8,0 Monaten gewertet. Bei den insgesamt geringen Überlebenszeiten könnte dieser Faktor ins Gewicht fallen und das tatsächliche Überleben nach unten verfälscht haben. Kritisch zu erwähnen ist außerdem das hohe loss-to-follow-up. Bei nur 106 von 130 Patienten (81,5%) konnte der Überlebensstatus und die postoperative Überlebenszeit ermittelt werden. Die übrigen 24 von 130 Patienten (18,5%) wurden in den Überlebensanalysen nicht berücksichtigt. Da die Information über den Überlebensstatus vor allem durch Kontaktaufnahme mit dem Patienten selbst sowie dessen nachbehandelnden Ärzten ermittelt wurde, ist anzunehmen, dass, bei fehlgeschlagener Kontaktaufnahme, ein Großteil der „verlorenen“ Patienten zum Zeitpunkt der Datenerfassung bereits verstorben waren. Unter den 18,5% loss-to-follow-up befinden sich mit hoher Wahrscheinlichkeit viele Patienten mit kurzer Überlebenszeit, sodass unter diesem Gesichtspunkt das postoperative Überleben möglicherweise überschätzt wurde.

Insgesamt sind die Überlebenszeiten in der vorliegenden Studie unter Berücksichtigung der Patientenauswahl und der statistischen Verzerrung sehr gut mit den anderen Arbeiten vergleichbar. Sie bestätigen die bisherigen Ergebnisse zum aktuellen postoperativen Überleben nach Operation an Wirbelsäulenmetastasen.

5.3 Diskussion von Patientenfaktoren und Therapie

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Analyse der Patientenfaktoren und der Therapie mit anderen Studien verglichen. Dazu zählen: Alter und Geschlechterverteilung, Primärtumoren, Höhenlokalisierung der Wirbelsäulenmetastase(n), Operationsverfahren, Komplikationen und Reoperationen sowie neoadjuvante und adjuvante Therapie.

5.3.1 Alter und Geschlechterverteilung

Das Patientenkollektiv von 106 Patienten mit bekanntem Überlebensstatus bestand aus 61 männlichen und 45 weiblichen Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 61,8 Jahren zum Zeitpunkt der Operation. Das Verhältnis der Geschlechter (männlich zu weiblich) lag bei 1,36 : 1. Tabelle 26 zeigt die demographischen Faktoren vergleichbarer Studien und beschreibt ein mittleres Patientenalter von 56,3 - 66,5 Jahren und ein Geschlechterverhältnis von 1 : 1,16 bis 2 : 1 [2], [3], [6], [7], [9], [14], [18], [27], [85], [86], [89]–[92].

Studie	n	m:w (n)	m:w (Verhältnis)	Mittleres Alter (OP-Zeitpunkt)
Eigene Studie (2014)	106	61 : 45	1,36 : 1	61,8 Jahre
Arrigo et al. (2011)	200	122 : 78	1,56 : 1	58,9 Jahre
Ibrahim et al. (2008)	223	-	1 : 1	61,0 Jahre
Klimo et al. (2005)	1020	521 : 478	1,09 : 1	56,4 Jahre
Li et al. (2009)	131	93 : 64	1,45 : 1	-
Leithner et al. (2008)	69	37 : 32	1 : 1,16	60,0 Jahre
Luhn (2011)	195	123 : 72	1,7 : 1	58,9 Jahre
North et al. (2005)	61	34 : 27	1,26 : 1	52,4 Jahre
Pointillart et al. (2010)	142	81 : 61	1,33 : 1	61,8 Jahre
Sundaresan et al. (2002)	80	44 : 36	1,22 : 1	56,0 Jahre
Tabouret et al. (2013)	148	77 : 71	1,08 : 1	60,0 Jahre
Tokuhashi et al. (2009)	183	122 : 61	2 : 1	66,5 Jahre
Tomita et al. (Phase I, 2001)	67	31 : 36	1 : 1,16	56,3 Jahre
Ulmar et al. (2007)	217	114 : 103	1,11 : 1	-
Yoshihara et al. (2013)	42.538	24.194 : 18.330	1,32 : 1	59,6 Jahre

Tabelle 26: **Alter und Geschlechterverteilung in verschiedenen Studien bei Operation an Wirbelsäulenmetastasen** (n=Anzahl operierter Patienten, m=männlich, w=weiblich, OP=Operation)

Alle aufgeführten Studien wiesen ein Patientenkollektiv im einheitlichen Alter um 60 Jahre auf. Die Arbeit mit der weitaus größten Patientenzahl ist die von Yoshihara et al. aus dem Jahr 2013. Ihr soll gesonderte Aufmerksamkeit gewidmet werden: Yoshihara et al. publizierten im „The Spine Journal“ eine epidemiologische Studie mit 42.538 Patienten und beschrieben die Entwicklung der chirurgischen Behandlung von spinalen Metastasen im Zeitraum von 2000 bis 2009 in den Vereinigten Staaten von Amerika. Sie nutzten dafür die Nationwide Inpatient Sample Datenbank (NIS) [2]. Obwohl es sich um eine retrospektive Arbeit handelt, wird ihr aufgrund des beträchtlichen Patientenkollektivs eine große Bedeutung beigemessen. Verglichen mit dem mittleren Patientenalter von 59,6 Jahren beschreibt die vorliegende Studie mit 61,8 Jahren eine Patientengruppe in repräsentativem Altersdurchschnitt.

Übereinstimmend wurde in fast allen hier erwähnten Studien berichtet, dass das Patientenalter zum Operationszeitpunkt keinen Einfluss auf das postoperative Überleben nehme. Die vorliegende Studie ermittelte einen Signifikanzwert von $p = 0,827$, Arrigo et al.

errechneten einen Wert von $p = 0,9936$ [9], Pointillart et al. von $p = 0,1438$ [7], Luhn von $p = 0,537$ [90] und Tabouret et al. von $p = 0,700$ [3]. Einzig Weigel et al. beschrieben eine Abhängigkeit des Überlebens vom Alter. Sie teilten das Gesamtkollektiv in zwei Altersgruppen (über 60 Jahre und unter 60 Jahre) und kamen zu dem Ergebnis, dass die jüngeren Patienten unter 60 Jahren länger lebten als die Patienten über 60 Jahre ($p = 0,028$) [79].

Die meisten aufgeführten Studien beschrieben im Patientenkollektiv eine zahlenmäßige Überlegenheit von männlichen Patienten (Verhältnis 1,08 : 1 bis 2 : 1) [2], [3], [7], [9], [14], [18], [27], [85], [90]–[92]. Lediglich die Arbeiten von Leithner et al. und von Tomita et al. wiesen im Gesamtkollektiv mehr Frauen als Männer auf (jeweils 1 : 1,16) [86], [89]. Ibrahim et al. beschrieben ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis [6]. Das in der vorliegenden Studie ermittelte Verhältnis von 1,36 : 1 liegt sehr nahe an dem von Yoshihara et al. (1,32 : 1; $n = 42.538$) [2] und kann als repräsentativ angesehen werden.

Ein Grund für die zahlenmäßige Dominanz von Männern könnte das unterschiedliche Gesundheitsbewusstsein von Männer und Frauen sein. Es ist bekannt, dass Frauen Vorsorgeuntersuchungen häufiger wahrnehmen als Männer [93] und Primärtumoren bei Frauen folglich früher detektiert werden. So kann in manchen Fällen bereits im Frühstadium der Erkrankung eine suffiziente Therapie eingeleitet und das Fortschreiten des Erkrankungsprozesses in Form einer Fernmetastasierung aufgehalten bzw. verhindert werden. Dieser Hypothese zufolge zeigten Männer mit malignen Erkrankungen bei der Erstdiagnose des Tumors häufiger spinale Metastasen als Frauen.

Im Gesamtkollektiv der vorliegenden Studie lebten Frauen unter Berücksichtigung aller Tumorentitäten signifikant länger als Männer (Median: 11,0 vs. 4,0 Monate, $p = 0,025$). Nach dem Ausschluss von Patienten mit geschlechtsabhängigen Tumoren war der Überlebensvorteil für Frauen nicht mehr signifikant ($p = 0,198$). Ibrahim et al. beschrieben 2008 den gleichen Effekt: mit einem Signifikanzwert von $p = 0,015$ lebten im Gesamtkollektiv Frauen länger als Männer (Median: 13,0 vs. 8,8 Monate). Nachdem die geschlechtsabhängigen Tumoren herausgerechnet wurden, war die Abhängigkeit des Überlebens vom Geschlecht nicht mehr gegeben ($p = 0,600$) [6]. Ebenso sahen es Finkelstein et al. bezüglich der postoperativen 30-Tage-Mortalität: die Hazard Ratio (HR) für die postoperative 30-Tage-Mortalität betrug für Männer HR 1,48 im Vergleich zu Frauen ($p = 0,0001$). Das bedeutet, dass bei Männern in den ersten 30 Tagen nach der Operation ein um 48% höheres Risiko bestand zu versterben als bei Frauen [16]. Eine marginale Assoziation zwischen männlichem Geschlecht und kürzerem Überleben

beschrieben auch North et al. (HR 1,56; $p = 0,080$), welche nach Herausnahme von Patientinnen mit Mammakarzinom nicht mehr nachzuweisen war ($p = 0,198$) [92]. Auch Tabouret et al. und Luhn haben einen Überlebensvorteil für Frauen in der univariaten Analyse nachgewiesen ($p = 0,004$ bzw. $p = 0,036$) [3], [90].

Die geschlechtsabhängigen Primärtumoren betreffen fast ausschließlich (zu $> 90\%$) das Mamma- und das Prostatakarzinom. Andere geschlechtsabhängige Tumoren wie Uterus- oder Hodentumoren sind in den Studien zu Wirbelsäulenmetastasen Einzelfälle und werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Das Schwinden des Überlebensvorteils für Frauen nach Herausrechnung von Mamma- und Prostatakarzinom lässt die Interpretation zu, dass diese beiden Entitäten maßgeblich für den Unterschied im Überleben zwischen Männern und Frauen verantwortlich sind. Es bedeutet, dass Patienten mit spinal metastasiertem Mammakarzinom länger leben als Patienten mit spinal metastasiertem Prostatakarzinom. Genau diese Vermutung konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden ($p = 0,013$) und lässt sich auf unterschiedliche Weise deuten: Entweder spricht das Mammakarzinom tumorbiologiebedingt besser auf die primäre onkologische Therapie an als das Prostatakarzinom oder das Wahrnehmen von Vorsorgeuntersuchungen spielt auch hier die entscheidende Rolle im Überleben. Wie oben beschrieben, würden maligne Tumoren bei Männern häufiger im bereits metastasierten Zustand diagnostiziert werden. Fernmetastasen in Leber, Lunge oder Hirn zusätzlich zu den spinalen Metastasen würden die Aussicht auf Langzeitüberleben vermutlich verschlechtern.

Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass Arrigo et al. und Pointillart et al. bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit vom Geschlecht andere Ergebnisse ermittelten. Sie beschrieben einen diskreten, aber nicht signifikanten, Überlebensvorteil für Frauen ($p = 0,256$ bzw. $p = 0,1246$) [7], [9]. Weigel et al. schrieben, das Geschlecht habe gar keinen Einfluss auf das Überleben [79].

5.3.2 Primärtumoren

Bei den der Wirbelsäulenmetastase(n) zugrunde liegenden Primärtumoren wurde in dieser Arbeit zwischen häufigen und weniger häufigen Entitäten unterschieden. Die häufigen Entitäten waren in 79,2% (im Gesamtkollektiv, $n = 130$) bzw. 78,3% (unter den Patienten mit bekanntem Überlebensstatus, $n = 106$) der Fälle für die Metastasen verantwortlich. Dazu gehörten das Carcinoma of Unknown Primary (21,7%), das Mammakarzinom (17,0%), das Prostatakarzinom (17,0%), das Nierenzellkarzinom (12,3%) und das Bronchialkarzinom (10,4%). Zu den weniger häufigen, aber in vielen Studien im

mindestens einstelligen Prozentbereich vorkommenden Primärtumoren, zählten das kolorektale Karzinom (3,8%), das Lymphom (2,8%) und das Schilddrüsenkarzinom (0,9%). Hinzu kamen diverse vereinzelt auftretende Entitäten (z.B. Melanom, Cervixkarzinom u.v.m.), die an dieser Stelle nicht gesondert aufgeführt werden. Die Verteilung der Primärtumoren entsprach den in der Literatur zu findenden und in Tabelle 27 dargestellten Angaben [3], [6], [7], [9], [14], [16], [17], [85], [86], [89]–[92] .

Studie	n	CUP (%)	Mamma-CA (%)	Prostata-CA (%)	Nieren-CA (%)	Bronchial-CA (%)	Kolorektales CA (%)	Lymphom (%)	Schilddrüsen-CA (%)	Plasmozytom (%)
Eigene Studie	106	21,7	17,0	17,0	12,3	10,4	3,8	2,8	0,9	-
Arrigo et al.	200	5,0	15,5	11,5	8,5	20,0	4,5	1,5	2,5	2,5
Finkelstein et al.	987	-	12,5	13,9	8,5	19,0	4,3	10,4	1,5	9,1
Ibrahim et al.	223	7,6	21,1	13,0	19,7	13,0	5,4	-	5,4	-
Klimo et al.	1020	4,5	18,5	6,7	16,4	15,9	3,4	2,5	2,6	5,4
Li et al.	131	12,2	13,0	0,8	33,6	15,3	4,6	-	6,1	-
Leithner et al.	69	-	17,4	10,1	21,7	8,7	4,3	1,4	1,4	14,5
Luhn et al.	195	5,5	13,3	11,8	19,5	12,8	6,7	2,1	1,3	-
Morgen et al.	491	14,7	19,6	15,5	6,5	21,0	3,3	-	0,6	-
North et al.	61	16,4	18,0	9,8	4,9	16,4	4,9	6,6	3,3	3,3
Pointillart et al.	142	7,3	16,2	9,9	14,8	22,7	-	-	-	-
Tabouret et al.	148	2,0	18,2	11,5	13,5	16,9	6,8	6,8	1,4	8,8
Tokuhashi et al.	183	8,7	7,7	10,9	12,0	25,1	6,0	-	2,2	-
Tomita et al.	67	3,0	20,9	6,0	17,9	14,9	9,0	-	13,4	-
Sundaresan et al.	80	7,5	22,5	5,0	16,3	-	11,3	-	-	-
Ulmar et al.	217	9,2	28,6	8,3	18,0	10,1	-	-	4,6	-

Tabelle 27: **prozentuale Verteilung der Primärtumoren bei Wirbelsäulenmetastasen** in verschiedenen Studien (fettgedruckt=häufige Entitäten, n=Anzahl der Studienteilnehmer, CA=Karzinom, CUP=Carcinoma of Unknown Primary, „-“=Entität in Studie nicht vorhanden oder unter „andere/sonstige“ geführt)

In den meisten aufgeführten Arbeiten wurden die häufigen Primärtumoren anteilig im jeweils zweistelligen Prozentbereich nachgewiesen. Während Ibrahim et al., Klimo et al., North et al., Tabouret et al. und Tomita et al. das Mammakarzinom als häufigste Entität

anführten (21,2% [6], 18,5% [14], 18,0% [92], 18,2% [3] bzw. 20,9% [86]), war es bei Arrigo et al., Finkelstein et al., Morgen et al., Pointillart et al. und Tokuhashi et al. das Bronchialkarzinom (20,9% [9], 19,0% [16], 21,0% [17], 22,7% [7] bzw. 25,1% [85]). Bei Li et al., Leithner et al. und Luhn war das Nierenzellkarzinom der am häufigsten zugrunde liegende Primärtumor (33,6% [91], 21,7% [89] bzw. 19,5% [90]). Das Prostatakarzinom war, mit Ausnahme der Studie von Li et al. (0,8%), mit 6,0% bis 15,5% vertreten [3], [6], [7], [9], [14], [16], [17], [85], [86], [89]–[92]. Eine relativ hohe Streuung von 2,0% bis 16,4% wies die Verteilung des CUP-Syndroms auf [3], [6], [7], [9], [14], [16], [17], [85], [86], [89]–[92]. Die vorliegende Studie beschreibt sogar einen Anteil von 21,7%. Ursache für diese ungleiche Verteilung könnte der unterschiedliche Umgang mit dem Begriff „CUP-Syndrom“ sein. Während die Diagnose CUP-Syndrom in die meisten Arbeiten erst nach Abschluss aller bildgebenden und histologischen Untersuchungen, also postoperativ, gestellt wurde, haben wir uns bewusst dazu entschlossen, in der vorliegenden Studie den präoperativen Informationsstand zu notieren. Sicherlich wurde im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes bei vielen dieser Patienten mit präoperativem „CUP-Syndrom“ die tatsächliche Primärtumorentität geklärt, für die Einschätzung der Prognose und der daraus abgeleiteten Entscheidung über das therapeutische Vorgehen zählt aber der präoperative Informationsstand. Finkelstein et al. haben die Patienten mit CUP-Syndrom sogar generell aus der Analyse ausgeschlossen, um eine statistische Verzerrung durch den unterschiedlichen Umgang mit der Diagnose CUP-Syndrom zu vermeiden (s. Tabelle 27) [16]. Aus der Arbeit von Leithner et al. geht nicht eindeutig hervor, ob die Patienten mit CUP-Syndrom ausgeschlossen wurden oder ob sie unter „Andere Entitäten“ geführt wurden [89].

Morgen et al. untersuchten im Jahr 2013 ein relativ großes Patientenkollektiv. Es bestand aus 2321 Patienten, von denen 491 operativ versorgt wurden. Vergleicht man die Primärtumorverteilung der operativ behandelten Gruppe mit der Primärtumorverteilung der eigenen Studie, so sieht man, dass sich die Anteile der Entitäten stark ähneln (CUP: 21,7% vs. 14,7%, Mammakarzinom: 17,0% vs. 19,6%, Prostatakarzinom: 17,0% vs. 15,5%, Bronchialkarzinom: 10,4% vs. 21,0%, Nierenzellkarzinom: 12,3% vs. 6,5%, Kolorektales Karzinom: 3,8% vs. 3,2%, Schilddrüsenkarzinom: 0,9% vs. 0,6%) [17]. Wir gehen folglich davon aus, dass das Kollektiv der vorliegenden Studie bezüglich der Primärtumorverteilung zum aktuellen Zeitpunkt repräsentativ für einen großen Teil der Patienten mit operationsbedürftigen Wirbelsäulenmetastasen steht. Kleinere Häufigkeitsunterschiede werden als regionale Schwankungen bei mitunter unterschiedlicher genetischer Prädisposition oder verschiedenen Risikofaktoren interpretiert.

Die Entität des für die Wirbelsäulenmetastase verantwortlichen Primärtumors beeinflusste das postoperative Überleben in der vorliegenden Studie signifikant ($p = 0,012$). Patienten mit Mammakarzinom lebten am längsten (Median: 19 Monate) und Patienten mit Bronchialkarzinom am kürzesten (Median: 4 Monate). Dazwischen reihten sich Patienten mit CUP-Syndrom (Median: 11 Monate), Prostatakarzinom (Median: 10 Monate) und Nierenzellkarzinom (Median: 9 Monate) ein. Patienten mit Bronchialkarzinom lebten signifikant kürzer als Patienten mit Mammakarzinom ($p = 0,002$), Prostatakarzinom ($p = 0,013$) und CUP-Syndrom ($p = 0,039$).

Viele andere Studien zum Thema Outcome nach Operation bei Wirbelsäulenmetastasen zeigten ähnliche Ergebnisse für das Überleben in Abhängigkeit vom Primärtumor, insbesondere bezüglich des Mammakarzinoms (gute Prognose) und des Bronchialkarzinoms (schlechte Prognose): in der Untersuchung von Ibrahim et al. lebten Patienten mit Mammakarzinom am längsten (Median: 650 Tage) und Patienten mit Bronchialkarzinom am kürzesten (Median: 120d; $p < 0,001$) [6]. Patienten mit Mammakarzinom hatten in der Untersuchung von North et al. die beste Überlebensprognose (Median: 1,7 Jahre), Patienten mit Bronchialkarzinom hingegen eine wesentlich schlechtere: im Vergleich zum Mammakarzinom war die Wahrscheinlichkeit postoperativ zu versterben mehr als fünffach erhöht (HR 5,22; $p = 0,002$) [92]. Genauso berichteten Tabouret et al., dass Patienten mit Mammakarzinom in ihrer Studie am längsten lebten (Median: 42,8 Monate) und Patienten mit Bronchialkarzinom am kürzesten (Median: 4,2 Monate). Das Bronchialkarzinom zeigte verglichen mit den anderen Tumoren ein signifikant schlechteres Outcome ($p = 0,004$) [3]. Auch bei Leithner et al. boten Patienten mit Bronchialkarzinom das kürzeste Überleben (Median: 3 Monate), Patienten mit Mammakarzinom und Plasmozytom das längste (Median: 35 bzw. 51 Monate) [89]. Finkelstein et al. errechneten für Patienten mit Bronchialkarzinom eine Hazard Ratio (HR) von 3,17 für die 30-Tage-Mortalität im Vergleich zu den anderen Tumoren. Das Bronchialkarzinom war unter den Primärtumoren der einzige, der in der multivariaten Analyse einen unabhängigen Faktor für eine schlechte Prognose darstellte [16]. Auch bei Ulmar et al. lebten Patienten mit Bronchialkarzinom am kürzesten (Median: 3,9 Monate) und Patienten mit Mammakarzinom bedeutend länger (Median: 17,1 Monate). Noch länger lebten in dieser Studie nur die Patienten mit Prostatakarzinom (Median: 18,2 Monate). Ulmar et al. sind jedoch die einzigen, die bei Patienten mit Prostatakarzinom ein längeres Überleben als bei Patienten mit Mammakarzinom beobachteten [18]. Kürzer im Vergleich zu Mammakarzinompatienten lebten Prostatakarzinompatienten in den Studien von Ibrahim et al. (8,25 vs. 27,1 Monate) [6], Finkelstein et al. (223 vs. 346 Tage) [16], Sundaresan et al. (4 vs. 36 Monate) [27], Weigel et al. (7,3 vs. 21,2 Monate) [79], Wise et

al. (8,1 vs. 11,8 Monate) [48], Leithner et al. (6 vs. 19 Monate) [89], Luhn (18,7 vs. 28,4 Monate) [90] und in der vorliegenden Arbeit (10 vs. 19 Monate; $p = 0,013$).

Die in dieser Studie ermittelte Abhängigkeit des Überlebens von der Primärtumorentität ist mit den anderen Arbeiten sehr gut vergleichbar. Berücksichtigt man die unterschiedliche Histologie und die unterschiedliche Lokalisation der verschiedenen Primärtumoren, so lässt sich nachvollziehen, dass die Prognose nicht bei allen Entitäten gleich ist. Unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten, unterschiedliches Infiltrierungsverhalten, unterschiedliche ossäre und viszerale Metastasen, unterschiedliches Ansprechen auf Strahlen- und Chemotherapie und unterschiedliche Operabilität des Primärtumors sind wichtige Faktoren der Grunderkrankung, die das Überleben der betroffenen Patienten beeinflussen können.

5.3.3 Höhenlokalisierung der Wirbelsäulenmetastase(n)

Bei Betrachtung der Lokalisation der Wirbelsäulenmetastase(n) zeigte sich die Brustwirbelsäule (BWS) in der vorliegenden Studie als häufigster Manifestationsort. Zusammengerechnet aus den Anteilen „obere BWS“ (17,9%) und „untere BWS“ (20,8%) waren die Wirbelsäulenmetastasen in 38,7% der Fälle in der Brustwirbelsäule lokalisiert. Bei 14,2% der untersuchten Patienten war die Halswirbelsäule betroffen, bei 9,4% die Lendenwirbelsäule und bei 1,9% die sakrale Wirbelsäule. Multiple Wirbelsäulenmetastasen lagen in 31,5% der Fälle vor. In Tabelle 28 sind die Lokalisationen der Wirbelsäulenmetastasen in vergleichbaren Studien aufgeführt.

Studie	n	HWS	BWS	LWS	SWS
Eigene Studie (2014)	106	14,2%	17,9 + 20,8%	9,4%	1,9%
Arrigo et al. (2011)	200	21,0%	63,0%	32,5%	
Ibrahim et al. (2008)	223	16,0%	45,0%	35,0%	4,0%
Klimo et al. (2005)	1020	10,1%	67,6%	21,7%	
Li et al. (2009)	131	19,8%	39,7%	40,5%	-
Leithner et al. (2008)	69	8,7%	59,4%	31,9%	-
Luhn (2011)	195	17,9%	54,4%	25,6%	2,1%
North et al. (2005)	61	26,2%	57,4%	39,3%	-
Pointillart et al. (2010)	142	20,9%	50,5%	21,4%	7,3%
Tabouret et al. (2013)	148	9,4%	59,7%	26,8%	-
Tokuhashi et al. (2009)	183	25,1%	60,7%	32,2%	-
Tomita et al. (Phase I, 2001)	67	13,4%	58,2%	28,4%	-
Ulmar et al. (2007)	217	11,5%	51,2%	37,3%	-

Tabelle 28: **Höhenlokalisierung der Wirbelsäulenmetastasen** in verschiedenen Studien (n=Anzahl der Studienteilnehmer, HWS=Halswirbelsäule, BWS=Brustwirbelsäule, LWS=Lendenwirbelsäule, SWS=Sakralwirbelsäule)

Bei den meisten in Tabelle 28 aufgeführten Studien war, wie in der vorliegenden Studie, die Brustwirbelsäule am häufigsten von der Metastasierung betroffen (39,7% - 67,6%). Danach folgte der lumbale bzw. lumbosakrale Wirbelsäulenabschnitt mit 21,4% - 40,5%. Etwas seltener war die Halswirbelsäule betroffen (8,7% - 26,2%) und noch seltener, wenn überhaupt separat aufgeführt, das Os sacrum (2,1% - 7,3%) [3], [6], [7], [9], [14], [18], [85], [86], [89]–[92]. Während in den vergleichbaren Arbeiten multiple Wirbelsäulenmetastasen den jeweiligen Wirbelsäulenabschnitten zugeordnet wurden, wurden sie in der vorliegenden Studie separat unter der Kategorie „multiple Wirbelsäulenmetastasen“ geführt. Für den Anteil von 31,5% gibt es daher kaum Vergleichswerte. Die Verteilung der Höhenlokalisierung in der vorliegenden Studie spiegelt insgesamt die Ergebnisse der vergleichbaren Arbeiten wieder, wobei der Anteil an lumbalen Metastasen im Vergleich etwas niedriger und der Anteil zervikaler Metastasen etwas höher lag.

Im untersuchten Kollektiv ließ sich weder eine Assoziation zwischen zugrundeliegendem Primärtumor und Höhenlokalisierung der Metastase ($p = 0,295$) nachweisen, noch nahm die Höhenlokalisierung Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit ($p = 0,717$). Diese Ergebnisse werden durch andere Arbeiten bekräftigt: bei Ulmar et al. zeigte sich ebenso kein Zusammenhang zwischen Höhenlokalisierung und Überlebenszeit ($p = 0,9058$),

genauso bei Leithner et al. ($p = 0,638$), Tabouret et al. ($p = 0,133$) und Luhn ($p = 0,848$). Die Höhenlokalisierung scheint im Allgemeinen bezüglich des Outcomes der Patienten keine Rolle zu spielen. Das könnte entweder bedeuten, dass die spinale Metastasierung als systemische Generalisierung einer malignen Grunderkrankung die Prognose unabhängig vom Ort der Metastasierung gleichermaßen verschlechtert, oder, dass das Überleben durch die Operationsverfahren trotz unterschiedlicher Invasivität (je nach Eingriffshöhe, z.B. transthorakaler Zugang) nicht beeinflusst wird.

5.3.4 Operationsverfahren

Nach wie vor gibt es für die Therapie von Wirbelsäulenmetastasen ein breites Spektrum verschiedener Therapieansätze. Patienten im Terminalstadium ihrer Tumorerkrankung sollten einer konservativen Therapie zugeführt werden. Patienten mit schlechter Langzeitprognose und ohne pathologische Fraktur sollten eine palliative posteriore Stabilisierungsoperation erhalten. Patienten in gutem Allgemeinzustand bzw. guter Langzeitprognose trotz ausgedehnter Wirbelsäulenmetastasierung können in teils kurativer Absicht kombiniert dorsoventral operiert werden. Bei akuten spinalen Kompressionssyndromen sollte eine notfallmäßige Dekompressionsoperation erfolgen. An der Brust- und Lendenwirbelsäule sollte die Dekompression mit einer dorsalen Stabilisierung kombiniert werden.

Die häufigste Operationsindikation im Kollektiv der vorliegenden Studie war mit 67,7% das progrediente neurologische Defizit. Villavincencio et al. beschrieben mit 60,0% einen ähnlich hohen Anteil von Patienten mit Operation wegen progressiver Paraparese [94]. Das operative Vorgehen in der vorliegenden Arbeit war größtenteils geprägt durch palliative Ansätze (41,5% Dekompression, 16,9% Stabilisierung, 13,8% Dekompression und Stabilisierung), seltener wurde die biomechanisch langfristig stabilitätserhaltende Lösung gewählt (27,7% Wirbelkörperersatz und Stabilisierung). Der hohe Anteil von alleinigen Dekompressionsoperationen (41,5% aller Patienten) entspricht einem hohen Anteil an Notfalloperationen bei akut aufgetretener Myelonkompression. Obwohl die definitive Versorgung mit stabilisierenden Implantaten die Therapie der Wahl darstellt, wird die Stabilisierung in diesen Fällen zugunsten eines geringen Zeitverlustes (Verzicht auf eine aufwendigere Operationsplanung) hinten angestellt. Die postoperative Instabilität der Wirbelsäule wird vorerst in Kauf genommen und durch das Tragen einer Orthese behandelt. In einem weiteren Schritt kann dann eine elektive Stabilisierung und gegebenenfalls gut geplante Tumorresektion erfolgen.

In der Untersuchung von Tokuhashi et al. erhielten 44,7% der operierten Patienten eine alleinige Dekompressionsoperation [90]. In der Arbeit von Luhn wurden 49,7% der Patienten operativ dekomprimiert [85], im Kollektiv von Tabouret et al. waren es 72,5% [3], Arrigo et al. beschreiben sogar einen Anteil von 78,0% [9]. Sofern in diesen Studien nach dem oben beschriebenen Therapieprinzip gehandelt wurde, ist davon auszugehen, dass der Anteil alleiniger Dekompressionen in etwa dem Anteil der notfallmäßigen Operationen bei akuter Querschnittssymptomatik entspricht. Dieser lag folglich zwischen 44,7% und 78,0%.

Auf eine Analyse des Überlebens in Abhängigkeit vom Operationsverfahren wurde verzichtet, da das Operationsverfahren anhand des zu erwartenden Überlebens ausgewählt wird. Inhaltlich würde die Berechnung höchstens vergleichen, inwieweit die prognostizierte Lebenserwartung mit dem tatsächlichen Überleben übereinstimmt. Dieser Vergleich wird jedoch in der Diskussion der klinischen Prognose-Scores vorgenommen (s.u.).

5.3.5 Komplikationen und Reoperationen

Die perioperative Komplikationsrate wurde in der vorliegenden Studie mit 20,0% beschrieben. Hierunter fielen nicht nur chirurgische, sondern auch internistische Komplikationen, die in der postoperativen Phase eine Relevanz bezüglich Krankheitsverlauf und Therapie hatten. Beispiele für erfasste Komplikationen waren Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen, Liquorlecks, Nachblutungen, tiefe Venenthrombosen, Pneumonien oder Materialdislokationen. Ähnlich hohe Komplikationsraten im Bereich von 14,8% - 34,0% beobachteten Tabouret et al., Yoshihara et al., Jansson et Bauer, Ibrahim et al., Arrigo et al., Finkelstein et al., Li et al., Villavincencio et al., Weigel et al. und Wise et al. [2], [3], [6], [9], [16], [48], [79], [91], [94], [95].

In der Untersuchung von Yoshihara et al. mit 42.538 Patienten wurde für das Jahr 2000 eine Komplikationsrate von 14,8% beschrieben, diese stieg bis zum Jahr 2009 auf 27,7%. In der Untersuchung wurde zugleich eine von 2000 bis 2009 kontinuierlich steigende Rate an Komorbiditäten der operierten Patienten anhand des „Elixhauser Comorbidity Score“ ermittelt [2]. Patil et al. publizierten 2007 eine Studie mit 26.233 Patienten, in welcher die Komplikationsrate bei Operation an Wirbelsäulenmetastasen 21,9% betrug. Sie stellten fest, dass die Komplikationsrate bei Patienten mit mehr Komorbiditäten deutlich höher sei als bei Patienten mit weniger Komorbiditäten [96]. Das erklärt, warum mit steigender

Anzahl an Operationen von Patienten mit vielen Komorbiditäten auch die Komplikationsrate steigt. Die Komplikationsrate in der vorliegenden Studie lag im gleichen Bereich wie in den genannten Untersuchungen.

Insgesamt erscheint die Rate an Komplikationen sehr hoch. Bedenkt man jedoch, dass die Operationen an Wirbelsäulenmetastasen maximalinvasive - teils transthorakale - Eingriffe sind, welche bei systemisch schwer erkrankten Patienten in häufig reduziertem Allgemeinzustand und eingeschränkten Kompensationsmechanismen durchgeführt werden, dann stellt eine Komplikationsrate von 20,0% im Vergleich zur andernfalls drohenden Querschnittslähmung ein vertretbares Risiko dar. Berücksichtigt man die hohe Anzahl an Notfalleingriffen mit wenig Zeit für präoperative Vorbereitung (Operationsplanung, aber auch anästhesiologische Prämedikationsvisite), so kann man die Komplikationsrate als akzeptabel einstufen. Vor dem Hintergrund, dass das Auftreten von Komplikationen nicht nur in der vorliegenden Studie ($p = 0,188$), sondern auch in den Arbeiten von Häntze ($p = 0,600$), Luhn ($p = 0,736$) und Tabouret et al. keinen Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit nahm, so gibt es nach derzeitiger Studienlage keine Daten, die bezüglich der Komplikationsraten eine restriktive Operationsindikationsstellung erfordern. Eine Analyse der Komplikationsrate in Abhängigkeit vom Ernährungszustand der Patienten oder der Immunsuppression durch erkrankungsbedingter oder iatrogener Knochenmarksdepression (Verabreichung von Chemotherapeutika oder Immunsuppressiva) könnte möglicherweise weitere Erkenntnisse bringen.

Für die Rate an Revisionsoperationen wurden folgende Ergebnisse gesehen: im untersuchten Kollektiv war bei 14,6% der Patienten ein erneuter operativer Eingriff erforderlich. In der Untersuchung von Luhn waren es 14,9% [90], in der Studie von Jansson et Bauer 10,3% [95], bei Arrigo et al. dagegen nur 4% [9]. In den Arbeiten von Luhn und Jansson et Bauer war der häufigste Grund für die Reoperation eine weitere Laminektomie in anderer Operationshöhe, in der vorliegenden Studie war es die Wundinfektion und das Liquorleck. Sowohl in der unserer Untersuchung an der Universitätsklinik Düsseldorf ($p = 0,141$) als auch in der Analyse von Luhn ($p = 0,743$) nahm die Notwendigkeit einer komplikationsbedingten Reoperation keinen signifikanten Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit [90].

Zusammenfassend ist die operative Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen sicherlich mit relevanten Risiken und Komplikationen behaftet, die nach aktueller Datenlage jedoch beherrschbar sind und das postoperative Überleben nicht signifikant verkürzen.

5.3.6 Neoadjuvante und adjuvante Therapie

Patienten mit neoadjuvanter Bestrahlung lebten im untersuchten Kollektiv signifikant kürzer als Patienten ohne neoadjuvante Therapie ($p = 0,004$). Dies scheint auf den ersten Blick überraschend, berücksichtigt man jedoch die Ausgangssituation der Patientengruppe mit präoperativer Bestrahlung, so lässt sich ein möglicher Zusammenhang identifizieren: eine präoperative Bestrahlung erhalten Patienten mit initial nicht operablen Wirbelsäulenmetastasen, für die durch strahlentherapeutische Tumormassenreduktion Operabilität hergestellt werden soll. Dies gelingt offenbar nicht immer im erwünschten Ausmaß. Es ist nachvollziehbar, dass solche Patienten bereits präoperativ eine vergleichsweise schlechtere Prognose haben als die Patienten, bei denen eine vollständige Tumorresektion ohne neoadjuvante Therapie möglich ist.

Häufig wird beschrieben, dass die präoperative Bestrahlung eine erhöhte Rate an Komplikationen mit sich bringt. Ghogawala et al., Schaser et al., Sundaresan et al., Druschel et al. und Wise et al. beschrieben einheitlich, dass eine präoperative lokale Bestrahlung eine signifikant höhere Gefahr für Wundheilungsstörungen birgt [4], [27], [46], [48], [72]. Schaser et al. halten die präoperative Bestrahlung sogar für den wichtigsten Einflussfaktor für das Auftreten von Wundheilungsstörungen. Sie erklärten das begünstigte Auftreten von Wundinfekten mit einer schlechten regionalen Abwehrlage durch strahlenbedingte Knochenmarksdepression und lokaler Depletion von gewebständigen immunaktiven Zellen [72]. Das in der vorliegenden Studie untersuchte Kollektiv zeigte die Abhängigkeit zwischen präoperativer Bestrahlung und Komplikationsrate jedoch nicht ($p = 0,523$).

Die Strahlentherapie im Anschluss an die Operation soll die Rezidivrate senken. Sie wird bei außerdem unvollständig reseziertem Tumor und bei Verdacht auf Verschleppung von Tumorzellen empfohlen und ist mit weniger Komplikationen behaftet als die präoperative Bestrahlung [21], [22], [24]. Im untersuchten Kollektiv lebten Patienten mit postoperativer Bestrahlung länger als die Patienten ohne adjuvante Therapie, die Abhängigkeit war jedoch nur marginal ($p = 0,090$). Warum das Ergebnis nicht signifikant ausfiel, wird nicht klar. Eine mögliche Ursache könnte eine unzureichende Qualität der retrospektiven Daten sein.

Sicher ist, dass die Operation mit anschließender Strahlentherapie der alleinigen Strahlentherapie überlegen ist. Die von Patchell et al. im Jahr 2005 publizierte randomisierte multizentrische Studie mit 101 Patienten zeigte für Patienten mit

Rückenmarkskompression eine signifikant höhere Rate an gehfähigen Patienten in der Gruppe „Operation plus postoperative Bestrahlung“ im Vergleich zur Gruppe „Primäre Bestrahlung“. Aufgrund eindeutiger Ergebnisse in der Zwischenauswertung musste die Studie aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen werden [37]. Die Therapie der Wahl für Patienten mit spinalem Kompressionssyndrom durch Wirbelsäulenmetastasen ist seitdem die Operation mit anschließender lokaler Bestrahlung.

5.4 Diskussion der klinischen Prognoseparameter

In den folgenden Absätzen werden die Ergebnisse der klinischen Prognoseparameter Karnofsky-Index, Tomita-Score, Tokuhashi-Score, die klinische Symptomatik und die pathologische Fraktur mit aktueller Literatur verglichen und auf deren Basis diskutiert.

5.4.1 Karnofsky-Index

Der präoperative Allgemeinzustand der Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen hat sich als einer der wegweisendsten Prognosefaktoren erwiesen und fließt in sämtliche Scoringsysteme zur Prognoseabschätzung ein. Auch in der vorliegenden Studie beeinflusste der Karnofsky-Index in der dreistufigen Vereinfachung das postoperative Überleben signifikant ($p = 0,028$). Besonders deutlich unterschied sich das Überleben im Vergleich der Gruppen „guter Allgemeinzustand“ vs. „schlechter Allgemeinzustand“ ($p = 0,007$). Je höher der Karnofsky-Index war, desto besser war die Prognose.

Pointillart et al., van der Linden et al., Leithner et al., Luhn, Tabouret et al. und Weigel et al. bestätigten den meist hochsignifikanten Einfluss des präoperativen Karnofsky-Index bzw. des präoperativen Allgemeinzustandes auf das postoperative Überleben [3], [7], [79], [89], [90], [97]. Da eine Tumorerkrankung als konsumierende Erkrankung mit zunehmendem körperlichen Verfall gesehen wird, spiegelt der Allgemeinzustand des Patienten den Progress der Tumorerkrankung wieder. Je weiter fortgeschritten die Tumorerkrankung ist, desto geringer sind die Kompensationsmechanismen des Organismus ausgeprägt, desto anfälliger ist er gegenüber schädigenden Einflüssen und desto geringer ist die Überlebenszeit. Es ist daher keine Überraschung, dass die präoperative Ausgangssituation für die Prognose von Patienten mit spinalen Metastasen von höchster Relevanz ist.

5.4.2 Tokuhashi- und Tomita-Score

Von Tokuhashi et al. wurde 1990 ein Tumorprognose-Score für Patienten mit symptomatischen Wirbelsäulenmetastasen entwickelt. Von Tomita et al. wurde 2001 ein alternativer Score publiziert. Im Jahr 2005 überarbeiten Tokuhashi et al. ihren Score und steigerten den Einfluss der Variable „Primärtumor“. Mithilfe der Scoringsysteme soll die Prognose des Patienten abgeschätzt und eine entsprechende Therapie abgeleitet werden. Je höher die Punktzahl im Tokuhashi-Score (Spektrum 0 - 15 Punkte), desto besser soll die Prognose sein. Je höher die Punktzahl im Tomita-Score (Spektrum 2 - 10 Punkte), desto schlechter soll die Prognose sein.

Die retrospektive Anwendung der beiden Scoringsysteme in der vorliegenden Studie zeigte eine positiv lineare Korrelation für den Tokuhashi-Score (Korrelation +0,311 mit $p = 0,001$ bzw. Korrelation +0,212 mit $p = 0,002$) und eine negativ lineare Korrelation für den Tomita-Score (Korrelation -0,251 mit $p = 0,010$ bzw. Korrelation -0,183 mit $p = 0,011$). Obwohl es sich um eine statistisch gesehen schwache Korrelation handelt, bekräftigt die hohe Signifikanz im untersuchten Kollektiv die Vorhersagekraft der beiden Scores: je höher die Punktzahl im Tokuhashi-Score war, desto besser war die Prognose; je höher die Punktzahl im Tomita-Score war, desto schlechter war die Prognose. Auf Basis der vorliegenden Daten bietet der Tokuhashi-Score eine verlässlichere Vorhersage des Überlebens als der Tomita-Score.

Die Anwendung der Tumorprognose-Scores im klinischen Alltag wird kontrovers diskutiert. Die Arbeitsgruppe um Tokuhashi et al. publizierte 2009 im „The Spine Journal“ einen Artikel, in welchem sie die Vorhersagekraft ihres Scores nach Einteilung in die drei Prognosegruppen (0 - 8 Punkte, 9 - 11 Punkte und 12 - 15 Punkte) mit 87,9% angaben ($n = 183$) [85]. Ein so hoher Wert konnte jedoch in keiner anderen Studie ermittelt werden: In der Analyse von Luhn lebten Patienten mit einem Tokuhashi-Score von 12 - 15 Punkten signifikant länger als Patienten mit einem Score von 0 - 8 Punkten ($p \leq 0,0001$) oder 9 - 11 Punkten ($p = 0,006$), die Übereinstimmung der prognostizierten Lebenserwartung mit der tatsächlichen Lebenserwartung wurde jedoch mit nur 66,9% angegeben [90]. Pointillart et al. beschrieben für das prognostizierte Überleben eine Treffsicherheit von unter 60% [7], Tabouret et al. bezifferten diese mit 51% [3]. Ulmar et al. konstatierten für Patienten mit Mammakarzinom, dass die Prognose mithilfe des Tokuhashi-Scores sogar nur unzureichend signifikant ($p = 0,103$) abgeschätzt werden kann [70]. Leithner et al. ermittelten einen signifikanten Einfluss der präoperativen Tokuhashi-Prognosegruppe auf das tatsächliche Überleben ($p = 0,005$) und kamen in ihrem Vergleich von sieben

verschiedenen Scoring-Systemen zu dem Ergebnis, dass die höchste Signifikanz hinsichtlich Abschätzung der Überlebensprognose nicht mit dem Tokuhashi-Score, sondern mit dem Bauer-Score ermittelt werden konnte ($p < 0,001$) [89]. Der Bauer-Score wurde 1995 erstmalig publiziert und nennt in gleicher Gewichtung die pathologische Fraktur, das Vorliegen von viszeralen oder zerebralen Metastasen und den Primärtumor Bronchialkarzinom als schlechte Prognoseparameter [98]. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass das Patientenkollektiv in der Originalarbeit neben 88 Patienten mit spinalen Metastasen auch 153 Patienten mit ausschließlich nicht-vertebralen Knochenmetastasen enthielt. Der Score ist deshalb nicht ohne Weiteres auf ein Patientenkollektiv mit spinalen Metastasen zu übertragen.

Der Tomita-Score findet im klinischen Alltag seltener Anwendung als der Tokuhashi-Score. Die Arbeitsgruppe um Tomita et al. entwickelten diesen Score auf Basis einer retrospektiven Analyse und ermittelten eine ausgeprägte negative Korrelation von Tomita-Score und tatsächlichem Überleben (Korrelationskoeffizient $-0,690$ mit $p < 0,0001$) [86]. Je höher die Punktzahl im Score, desto geringer sei die Lebenserwartung. Im Gegensatz zum Tokuhashi-Score fließen in den Score von Tomita et al. weder der neurologische Status noch der präoperative Allgemeinzustand des Patienten ein. Tomita et al. gehen davon aus, dass diese beiden Faktoren aus der Bewertung des Primärtumors (z.B. schnell wachsend) resultieren. Auch für den Tomita-Score gibt es kontroverse klinische Erfahrungen: In der Arbeit von Luhn beeinflusste die Unterteilung der Patienten in die vier Prognosegruppen nach Tomita (2 - 3 Punkte, 4 - 5 Punkte, 6 - 7 Punkte und 8 - 10 Punkte) das tatsächliche Überleben hochsignifikant ($p < 0,001$) [90], in der Analyse von Tabouret et al. gab es zwischen den Tomita-Prognosegruppen hingegen keinen signifikanten Unterschied [3]. Catalkaya ermittelte einen hochsignifikanten Einfluss der Tomita-Prognosegruppe auf das Überleben ($p < 0,0001$), merkte aber an, dass die Reliabilität des Scores sehr gering war. Nur eine der vier Prognosegruppen unterschied sich im Überleben deutlich von den anderen. Die übrigen drei Prognosegruppen unterschieden sich untereinander kaum. Catalkaya empfahl daher die Modifikation des Scores in Form einer Beschränkung auf zwei Gruppen [99].

In der vorliegenden Studie mit ausschließlich operierten Patienten fällt auf, dass sie auch einige Patienten umfasst, die einen sehr hohen Tomita-Score aufwiesen und nach Empfehlung der Autoren konservativ behandelt werden sollten. Insgesamt wurden 17 Patienten (13,1%) mit einem Tomita-Score von 8, 9 oder 10 Punkten und folglich geringer Lebenserwartung entgegen der Empfehlung von Tomita et al. operativ behandelt. Das wirkt zunächst widersprüchlich, erklärt sich aber durch die hohe Anzahl an

Notfalloperationen bei nicht immer bekanntem Primärtumor. Beim akuten spinalen Querschnittssyndrom ist die rasche Dekompression entscheidender als ein aufwendiges Tumorstaging, welches Voraussetzung für das vollständige Scoring ist. In dieser Notfallsituation werden zerebrale oder thorakale CT-Untersuchungen, die Abdomensonographie oder die Skelettszintigraphie hinten angestellt, sodass der viszerale Metastasierungsstatus, das Vorliegen von weiteren ossären Metastasen oder sogar der Primärtumor zum Operationszeitpunkt häufig gar nicht bekannt sind. Die retrospektive Ermittlung der Tumorprognosescores vermittelt möglicherweise den Eindruck, dass alle Informationen präoperativ vorhanden sind. Das ist jedoch nicht immer der Fall.

Die vorliegende Arbeit belegt, dass sowohl Tokuhashi- als auch Tomita-Score ein unterstützendes Instrument zur Abschätzung der Lebenserwartung von Patienten mit spinalen Metastasen sein können. Dabei scheint der Tokuhashi-Score etwas besser geeignet zu sein als der Tomita-Score. In der klinischen Umsetzung sollte man sich jedoch die Frage stellen, ob diese Scores in jeder Situation anwendbar sind. Enkaoua et al. formulierten beispielweise explizit, dass er für Notfallsituationen nicht geeignet sei [38]. Unabhängig davon bleibt anzumerken, dass ein Therapieentscheid nicht ausschließlich von der Interpretation eines Scoringsystem abgeleitet werden darf, sondern viele weitere Faktoren berücksichtigen soll, wie z.B. die Ausdehnung bzw. Operabilität der Metastase, die Wirbelsäulenstabilität, die klinische Symptomatik, den Primärtumor und dessen Strahlen-/Chemotherapiesensibilität, die interdisziplinäre Beurteilung, den Allgemeinzustand des Patienten und nicht zuletzt den Patientenwille und dessen Mobilitätsanspruch. Auch wenn Scoringsysteme helfen können, die Gesamtsituation in gewisser Weise zu objektivieren, ist es schwierig, die Komplexität solcher Behandlungsstrategien in einer simplen Punktzahl zu vereinfachen. Nach wie vor ist die individuelle Behandlungsplanung und Beratung jedes einzelnen Patienten im Kontext seiner Begleiterkrankungen und seiner gesamten Lebenssituation im interdisziplinären Ansatz und unter Einbezug adjuvanter Therapieprinzipien von außerordentlicher Bedeutung. Die Wahl der Therapie sollte immer eine patientenorientierte und individuell abgestimmte Entscheidung sein.

5.4.3 Schmerzen, Spinkterkontrolle, Gehfähigkeit und Bettlägerigkeit

Die klinische Symptomatik von Wirbelsäulenmetastasen kann vielfältig sein und in Form von Schmerzen, sensorischen oder motorischen Defiziten auftreten. Diese können zu Blasen- und Mastdarmstörungen und zu Beeinträchtigungen der Gehfähigkeit bis hin zur

Bettlägerigkeit führen. Auch hierfür gibt es kontroverse Diskussionen im Hinblick auf die Prognose des Patienten.

Die große Mehrheit der Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen berichten von Schmerzen als Leit- oder Begleitsymptom. In der Literatur wird die Rate metastasenbedingter Schmerzen mit 90,0 - 100% angegeben [3], [79], [86], [90], [94]. In der vorliegenden Arbeit konnte retrospektiv eine Rate von nur 63,2% rekonstruiert werden. Insgesamt 34,9% aller Patienten erfuhren durch die Operation eine schriftlich dokumentierte Schmerzlinderung. Die Patienten mit präoperativen Schmerzen lebten hinweisend signifikant länger als Patienten ohne präoperative Schmerzen ($p = 0,067$). Das Vorhandensein von präoperativen Schmerzen könnte nach diesem Ergebnis ein Frühwarnsymptom der Wirbelsäulenmetastasen darstellen, eine rechtzeitige Intervention initiieren und somit als protektiver Faktor dienen. Da die Patienten mit postoperativer Schmerzreduktion signifikant länger lebten als Patienten ohne postoperative Schmerzreduktion ($p = 0,002$), könnte die postoperative Schmerzreduktion einen Indikator für den Operationserfolg darstellen. Pointillart et al. und Tabouret et al. beschrieben jedoch das Gegenteil: Das Vorliegen von präoperativen Schmerzen habe in ihren Analysen die Prognose teils signifikant verschlechtert ($p = 0,0134$ und $p = 0,138$) [3], [7]. Falicov et al. hingegen kamen zu dem Ergebnis, dass weder prä- noch postoperative Schmerzsymptomatik Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit nehmen [8]. Das Vorliegen von Schmerzen wird in Bezug auf die Überlebensdauer offenbar unterschiedlich bewertet. Einheit besteht jedoch in der Ansicht, dass die meisten Patienten hinsichtlich Schmerzreduktion von einer Operation profitieren: 56 - 89% der Patienten gaben in den Studien von Ibrahim et al., Weigel et al., Falicov et al. und Villavincencio et al. eine eindeutige postoperative Schmerzlinderung an [6], [8], [79], [94].

Die Sphinkterkontrolle bzw. Inkontinenz für Harn und Stuhl war in der vorliegenden Studie für das postoperative Überleben nicht relevant. Weder die präoperative ($p = 0,607$) noch die postoperative Sphinkterkontrolle ($p = 0,451$) nahmen Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit. Diese Beobachtung deckt sich auf der einen Seite mit dem Ergebnis von Arrigo et al., die mit einem Signifikanzwert von $p = 0,843$ keine Abhängigkeit der präoperativen Sphinkterkontrolle auf das Überleben sahen [9], widerspricht auf der anderen Seite aber der Analyse von Ibrahim et al., die für Patienten mit pathologischer Urinkontrolle ein mehr als doppelt so hohes postoperatives Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit normaler Blasenkontrolle gesehen haben (HR 2,6; $p < 0,001$) [6].

Für die Gehfähigkeit sind die Ergebnisse deutlich klarer. Patienten mit eingeschränkter präoperativer Gehfähigkeit lebten in der vorliegenden Studie signifikant kürzer als Patienten mit erhaltener Gehfähigkeit ($p = 0,004$). Postoperativ zeigte sich eine noch stärkere Auswirkung einer eingeschränkten Gehfähigkeit auf die Überlebenszeit ($p = 0,001$). Viele andere Studien bestätigen diese Ergebnisse: Ibrahim et al. zeigten, dass präoperativ gehfähige Patienten eine deutlich geringere Sterbewahrscheinlichkeit haben als nicht gehfähige Patienten (HR 0,524; $p < 0,001$) [6]. Arrigo et al. zeigten, dass im Umkehrschluss diejenigen Patienten, die präoperativ nicht gehfähig waren, eine mehr als doppelt so hohe Sterbewahrscheinlichkeit aufwiesen als die gehfähigen Patienten (HR 2,355; $p = 0,0001$) [9]. Luhn formulierte es etwas allgemeiner und beschrieb, dass eine präoperativ bestehende neurologische Störung das Überleben signifikant verkürzt ($p = 0,042$) [90]. Finkelstein et al. beschrieben in ihrer Studie mit 987 operativ behandelten Patienten, dass Patienten mit präoperativ bestehendem neurologischen Defizit nicht nur eine um 19% höhere Sterbewahrscheinlichkeit, sondern auch eine um 71% höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Wundinfektionen haben [16]. Gasbarrini et al. schrieben, dass nicht nur die postoperative Überlebenszeit, sondern auch die Lebensqualität vom präoperativen neurologischen Status des betroffenen Patienten abhängen [29]. Einzig Weigel et al. beschrieben keine Abhängigkeit des Überlebens vom neurologischen Status, obwohl in ihrer Untersuchung 70% der initial gehunfähigen Patienten postoperativ ihre Gehfähigkeit wieder zurück erlangten. In ihrer Diskussion gingen Weigel et al. auf diesen Sachverhalt leider nicht ein [79]. In der bereits mehrfach erwähnten prospektiven randomisierten Studie von Patchell et al. zeigten 62% der Patienten in der Operationsgruppe im Vergleich zu nur 19% der Patienten in der Bestrahlungsgruppe nach Therapie eine verbesserte Gehfähigkeit. Sie bewiesen damit die Überlegenheit der Operation gegenüber der alleinigen Strahlentherapie in der Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen [37].

In der vorliegenden Studie fällt auf, dass die Prognosegruppe „Gehfähigkeit unsicher / mit Hilfe möglich“ bereits eine deutlich reduzierte Lebenserwartung im Vergleich zur Gruppe „vollständig erhaltene Gehfähigkeit“ zeigte. Die im Ergebnisteil abgebildeten Kaplan-Meier-Überlebenskurven veranschaulichen einen nahezu übereinstimmenden Kurvenverlauf für die Gruppe „Gehfähigkeit nicht erhalten“ und die Gruppe „Gehfähigkeit unsicher / mit Hilfe möglich“, sowohl präoperativ (Abb. 36) als auch postoperativ (Abb. 40). Wir leiten daraus ab, dass bereits geringe motorische Einschränkungen zu einer deutlichen Reduktion der postoperativen Überlebenszeit auf das Niveau der vollständig gehunfähigen Patienten führen. Es wäre daher sinnvoll, den Faktor „Gehfähigkeit“ dichotom anzulegen statt dreiteilig zu untergliedern (z.B. in Gehfähigkeit voll erhalten: ja / nein). Um gleichzeitig den

Allgemeinzustand in einer gewissen Komponente mit zu erfassen, schlagen wir den Prognosefaktor „Bettlägerigkeit“ in der Ausprägung „mobil“ und „immobil“ vor:

Die Bettlägerigkeit wurde in der vorliegenden Studie retrospektiv ermittelt. Patienten mit Frankel Grad D und E (also brauchbarer Motorik) wurden, unter der Annahme, dass sie weniger als 50% des Tages krankheitsbedingt im Bett verbringen müssen, als „mobil“ auf Zimmerebene angesehen. Entsprechend wurden Patienten mit Frankel Grad A, B und C (also unbrauchbarer Restmotorik bzw. vollständigem Querschnitt) und vermuteter Bettlägerigkeit über den größten Teil des Tages als „immobil“ eingestuft. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Abhängigkeit des Überlebens von der präoperativen Bettlägerigkeit ($p = 0,003$) und eine hochsignifikante Abhängigkeit des Überlebens von der postoperativen Bettlägerigkeit ($p < 0,001$). Mobile Patienten lebten deutlich länger als immobile Patienten. Wir sehen diese Abhängigkeit darin begründet, dass es durch die Bettlägerigkeit zu diversen pathophysiologischen Veränderungen in sämtlichen Organsystemen kommt, die in ihren Konsequenzen lebensverkürzend sein können: Schon nach wenigen Tagen strikter Bettruhe sinkt der Blutdruck, die Atmung verflacht und die Magen-Darm-Tätigkeit nimmt ab. Bei andauerndem Liegen kann es zu Thrombosen, basalen Pneumonien und Obstipationen bis hin zum Koprostaseileus kommen. Durch Inaktivitätsatrophie von Muskelgruppen kommt es zum Muskelschwund mit Kraftverlust und verminderter Bewegung von Gelenken mit der Folge von Kontrakturen. Bei Abnahme der Knochendichte kann es zu osteoporotischen Frakturen kommen. Druckinduzierte Nekrosen in Form von Dekubitalgeschwüren können Folge einer verminderten lokalen Hautperfusion an den Auflagestellen sein. Der Entzug von sensorischen Reizen bzw. Sinneseindrücken kann die kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigen, die Konzentrationsleistung mindern, zur Apathie und Isolation führen und das Entstehen von Halluzinationen begünstigen. Ein reduziertes Durstgefühl kann zur Exsikkose führen. Durch einen generalisierten Katabolismus kommt es zum Gewichtsverlust mit Eiweißverlust und verringerter Potenz der Synthese immunologisch wirksamer Faktoren. Trotz aller Möglichkeiten der Prävention mit z.B. hochkalorischer Ernährung, Thromboseprophylaxe, Atemgymnastik, passiver Mobilisierung, Vitamin-D-Applikation, regelmäßigen Lagerungen und aktivierender Pflege können Komplikation nicht immer vermieden werden. Wir sehen die Bettlägerigkeit daher als entscheidenden Faktor für die Abschätzung der Prognose von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen

5.4.4 Pathologische Fraktur

Bei 40,8% der operierten Patienten in der vorliegenden Studie waren radiologische Kriterien für das Vorliegen einer pathologischen Wirbelkörperfraktur erfüllt, 23,1% der Patienten hatten einen destruierten Wirbelkörper mit intakter Wirbelkörperkontur und 36,2% der Patienten zeigten keine Anzeichen für eine Wirbelkörperfraktur. Das Vorliegen einer Fraktur nahm keinen signifikanten Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit ($p = 0,121$).

In vergleichbaren Studien wurde eine Frakturrate von 27,5%, 51,1%, 55,9% und 62,5% angegeben [9], [91], [95], [98]. Arrigo et al. beschrieben genauso wie die vorliegende Studie, dass das Vorhandensein einer pathologischen Fraktur keinen Einfluss auf das Überleben nahm ($p = 0,853$) [9] und widersprachen damit Bauer et Wedin, die 1995 eine signifikante Abhängigkeit der pathologischen Fraktur auf das postoperative Überleben beschrieben haben [98]. Das Ergebnis von Bauer et Wedin muss kritisch hinterfragt werden, da die Studie auch Patienten mit ossären Metastasen außerhalb der Wirbelsäule eingeschlossen hat. Schon Leithner et al. merkten 2008 an, dass die präoperative pathologische Fraktur das Überleben in ihrer Untersuchung nicht beeinflusste ($p = 0,929$) und dass der Score von Bauer et Wedin diesbezüglich modifiziert werden sollte [89]. Für die operative Therapie von Wirbelsäulenmetastasen scheint die Beurteilung der pathologischen Fraktur nicht von vordergründiger Relevanz zu sein.

Anders sieht es bei der konservativen Therapie aus: Rief et al. wiesen in einer strahlentherapeutischen Studie aus dem Jahr 2014 nach, dass das Vorliegen einer pathologischen Fraktur im Rahmen einer palliativen Wirbelsäulenbestrahlung bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom das Überleben signifikant reduziert ($p = 0,017$). Nicht relevant für das Überleben war hingegen die Beurteilung der Stabilität der Wirbelkörperfraktur ($p = 0,739$) [43].

5.5 Studienlimitierung

Die Ergebnisse müssen vor dem Hintergrund einer retrospektiven Studiendatenlage interpretiert werden. Retrospektive Analysen können zur Erstellung von Hypothesen dienen oder empirische Evidenz zur Stärkung von Thesen liefern, jedoch keinen Kausalzusammenhang endgültig klären. Es muss immer in Betracht gezogen werden, dass eine nicht berücksichtigte Störvariable das vermeintliche Ergebnis beeinflusst hat. Durch die retrospektive Ermittlung sind nicht immer alle relevanten Daten zu rekonstruieren: manche studienrelevante Informationen wurden nicht explizit in den

Entlassungsbriefen erwähnt, vor allem wenn die perioperative Therapie in auswärtigen Krankenhäusern erfolgte oder die Anamnese im Rahmen vieler Notfalloperationen lückenhaft war.

Die Überlebenszeit nach Operation bei Wirbelsäulenmetastasen wurde bereits in diversen Studien untersucht, ist aber wegen der raschen Fortschritte in der Strahlentherapie und der Chirurgie immer wieder neu zu evaluieren, um eine aktuelle Datenlage abbilden zu können. Bei potenziellen regionalen Unterschieden spiegelt die vorliegende Arbeit die Daten im Einzugsgebiet der neurochirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf wieder. Kritisieren könnte man dabei das monoinstitutionale Patientenkollektiv. Es beinhaltet eine relativ geringe Fallzahl, die durch ein hohes loss-to-follow-up (18,5%) noch weiter reduziert wurde. Außerdem wurden die Subtypen der verschiedenen Tumorentitäten in der Auswertung nicht berücksichtigt. Insbesondere beim Bronchialkarzinom und beim Mammakarzinom wären innerhalb der verschiedenen Subtypen (kleinzellig vs. nicht-kleinzellig bzw. invasiv duktal vs. invasiv lobulär) unterschiedliche Überlebenszeiten denkbar. Überdies sollten die Ergebnisse aus dieser Studie nicht ohne weiteres auf ein Gesamtkollektiv von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen übertragen werden, da sie ausschließlich auf einem Kollektiv mit operationsbedürftigen Metastasen basieren.

Trotz der Limitierungen glauben wir, dass die oben genannten Daten einen plausiblen Überblick über das Outcome nach Operation bei Wirbelsäulenmetastasen im Zeitraum von 2002 bis 2010 geben. Die Ergebnisse aus der neurochirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf sollten jedoch durch multizentrische und prospektive Untersuchungen mit größeren Fallzahlen überprüft werden.

6 Schlussfolgerung

Metastasen in der Wirbelsäule stellen ein fortgeschrittenes Stadium einer malignen Grunderkrankung mit entsprechend schlechter Prognose dar. In den letzten 10 Jahren stieg das Überleben von Patienten mit spinalen Metastasen jedoch zunehmend, was Verbesserungen in der Behandlung der Primärtumoren und Entwicklungen in bildgebender Diagnostik, Strahlentherapie und Operationstechniken zuzuschreiben ist. Die postoperative Überlebenszeit von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen liegt aktuell bei durchschnittlich 19,4 Monaten (Median 8,0 Monate).

Die häufigsten Primärtumoren von Wirbelsäulenmetastasen sind das Mammakarzinom, das Prostatakarzinom, das Bronchialkarzinom, das Nierenzellkarzinom und das Carcinoma of Unknown Primary (CUP-Syndrom). Unter diesen 5 Entitäten haben Patienten mit Mammakarzinom die beste Prognose (Medianes Überleben: 19,0 Monate) und Patienten mit Bronchialkarzinom die schlechteste (Medianes Überleben: 4,0 Monate). Eine schlechtere Prognose von Männern im Vergleich zu Frauen liegt darin begründet, dass Männer mit spinal metastasiertem Prostatakarzinom kürzer leben (Median: 10,0 Monate) als Frauen mit spinal metastasiertem Mammakarzinom. Das Alter der betroffenen Patienten und die Höhenlokalisierung der Wirbelsäulenmetastase(n) nehmen dabei keinen Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit. Das Befallsmuster an der Wirbelsäule erlaubt keine Rückschlüsse auf die Entität des Primärtumors.

Vor dem Hintergrund, dass die Operation an Wirbelsäulenmetastase(n) den natürlichen Verlauf der Grunderkrankung nicht beeinflussen kann, sollte das Ausmaß der Operation immer an die individuelle Prognose des Patienten angepasst werden. Dabei gilt die Regel: je besser die Prognose, desto invasivere Operationsstrategien sind möglich; je schlechter die Prognose, desto mehr sollte das Operationsausmaß auf das Nötigste beschränkt werden. Patienten im Terminalstadium ihrer Erkrankung sollten einer konservativen Therapie zugeführt werden. Eine Sonderstellung nimmt die akute Myelonkompression ein, die über 40% der Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen betrifft. Hier sollte unabhängig von der Prognose unverzüglich operativ dekomprimiert werden. In einem zweiten Schritt kann (nach Diagnostik der Grunderkrankung und sorgfältiger Evaluation der Prognose) die definitive Versorgung als Elektiveingriff erfolgen.

Die Operationen an Wirbelsäulenmetastasen sind mit einer perioperativen Komplikationsrate von etwa 20% behaftet, in ca. 14% der Fälle ist eine Reoperation

erforderlich. Erfreulicherweise verschlechtert weder das Vorliegen von Komplikationen noch die Notwendigkeit einer Reoperation das postoperative Outcome.

Patienten mit initial inoperablen Metastasen erhalten zur Tumormassenreduktion häufig eine neoadjuvante Strahlentherapie. Trotz Herstellung von Operabilität leben diese Patienten postoperativ kürzer als Patienten, bei denen keine neoadjuvante Therapie nötig ist. Darüber hinaus begünstigt die präoperative Bestrahlung die Entwicklung von Wundheilungsstörungen. Die adjuvante Bestrahlung hingegen ist für jeden operierten Patienten zu empfehlen, da sie das postoperative Risiko eines Lokalrezidivs senken kann.

Der Karnofsky-Index bzw. der präoperative Allgemeinzustand von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen beeinflusst das postoperative Überleben signifikant, berücksichtigt aber weder den Primärtumor noch den viszeralen Metastasierungsstatus. Individuellere Aussagen über die Prognose eines Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen können mit dem Tokuhashi- und dem Tomita-Score getroffen werden, wobei der Tokuhashi-Score in seiner überarbeiteten Version besser geeignet ist als der Tomita-Score. Bei der klinischen Evaluation von Patienten spielen Schmerzen und Sphinkterkontrolle keine prognostisch bedeutende Rolle, die Gehfähigkeit hingegen schon. Den größten Einfluss auf die Prognose zeigt die Bettlägerigkeit, wobei immobile Patienten (Frankel-Score A, B und C) signifikant kürzer leben als mobile Patienten (Frankel-Score D und E). Das Vorliegen einer pathologischen Wirbelkörperfraktur verschlechtert die Prognose nicht.

In der Zusammenschau der erhobenen und diskutierten Daten ergibt sich aktuell keine Notwendigkeit zur Restriktion der Operationsindikationen. Die vorliegende Arbeit untermauert auf der einen Seite den Stellenwert der operativen Therapie und unterstreicht auf der anderen Seite die Bedeutung der konservativen Disziplinen in der Behandlung von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen. Dabei stellt die Operation für Patienten mit Spinalkanalkompression und bei Wirbelsäuleninstabilität die Therapie der Wahl dar. Die konservative Behandlung ist das geeignete Mittel für Patienten mit erhaltener Wirbelsäulenstabilität, Patienten in der Terminalphase ihrer Tumorerkrankung und unterstützend zur Operation.

Die in der retrospektiven Analyse ermittelten Ergebnisse sollten durch prospektive multizentrische Studien mit größeren Fallzahlen überprüft werden. Inwieweit die neuen strahlentherapeutische Verfahren (z.B. stereotaktische Radiochirurgie) eine Alternative zur „echten Chirurgie“ darstellen können, sollte in gesonderten Studie untersucht werden.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

- [1] H. Steiger and H. Reulen, "Spinale epidurale Metastasen," in *Manual Neurochirurgie*, 2te ed., H. Steiger and H. Reulen, Eds. Landsberg: ecomed Medizin, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, **2006**, pp. 305–309.
- [2] H. Yoshihara and D. Yoneoka, "Trends in the surgical treatment for spinal metastasis and the in-hospital patient outcomes in the United States from 2000 to 2009," *Spine J.*, Nov. **2013**.
- [3] E. Tabouret, C. Cauvin, S. Fuentes, B. Esterni, T. Adetchessi, N. Salem, A. Madroszyk, A. Gonçalves, F. Casalonga and G. Gravis, "Reassessment of scoring systems and prognostic factors for metastatic spinal cord compression," *Spine J.*, Oct. **2013**.
- [4] C. Druschel, A. C. Disch, M. Pumberger, P. Schwabe, I. Melcher, N. P. Haas and K.-D. Schaser, "Solitary spinal metastases. Is aggressive surgical management justified?," *Orthopade*, vol. 42, no. 9, pp. 709–24, Sep. **2013**.
- [5] K.-D. Schaser, I. Melcher, T. Mittlmeier, A. Schulz, J. H. Seemann, N. P. Haas and A. C. Disch, "Surgical management of vertebral column metastatic disease," *Unfallchirurg*, vol. 110, no. 2, pp. 137–59; quiz 160–1, Feb. **2007**.
- [6] A. Ibrahim, A. Crockard, P. Antonietti, S. Boriani, C. Bünger, A. Gasbarrini, A. Grejs, J. Harms, N. Kawahara, C. Mazel, R. Melcher and K. Tomita, "Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? An international multicenter prospective observational study of 223 patients," *J. Neurosurg. Spine*, vol. 8, no. 3, pp. 271–8, Mar. **2008**.
- [7] V. Pointillart, J.-M. Vital, R. Salmi, A. Diallo and G. M. Quan, "Survival prognostic factors and clinical outcomes in patients with spinal metastases," *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 137, no. 5, pp. 849–56, May **2011**.
- [8] A. Falicov, C. G. Fisher, J. Sparkes, M. C. Boyd, P. C. Wing and M. F. Dvorak, "Impact of surgical intervention on quality of life in patients with spinal metastases," *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 31, no. 24, pp. 2849–56, Nov. **2006**.
- [9] R. T. Arrigo, P. Kalanithi, I. Cheng, T. Alamin, E. J. Carragee, S. A. Mindea, J. Park and M. Boakye, "Predictors of survival after surgical treatment of spinal metastasis," *Neurosurgery*, vol. 68, no. 3, pp. 674–81, Mar. **2011**.
- [10] P. J. Klimo and M. Schmidt, "Surgical Management of spinal metastases," *Oncologist*, vol. 9, pp. 188–196, **2004**.
- [11] R. Reilmann and H. Henningsen, "Spinale Tumoren," in *Klinische Neurologie*, 2te ed., P. Berlit, Ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, **2006**, pp. 510–528.
- [12] N. Pavlidis, "Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary," *Eur. J. Cancer*, vol. 39, no. 14, pp. 1990–2005, Sep. **2003**.
- [13] G. R. Varadhachary, J. L. Abbruzzese and R. Lenzi, "Diagnostic strategies for unknown primary cancer," *Cancer*, vol. 100, no. 9, pp. 1776–85, May **2004**.

- [14] P. Klimo, C. J. Thompson, J. R. W. Kestle and M. H. Schmidt, "A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease," *Neuro. Oncol.*, vol. 7, no. 1, pp. 64–76, Jan. **2005**.
- [15] R. T. Greenlee, T. Murray, S. Bolden and P. A. Wingo, "Cancer statistics 2000," *CA Cancer J Clin*, vol. 50, no. 1, pp. 7–33, **2000**.
- [16] J. A. Finkelstein, G. Zaveri, E. Wai, M. Vidmar, H. Kreder and E. Chow, "A population-based study of surgery for spinal metastases," *J. Bone Jt. Surg.*, vol. 85, no. 7, pp. 1045–1050, Sep. **2003**.
- [17] S. S. Morgen, C. Lund-Andersen, C. F. Larsen, S. A. Engelholm and B. Dahl, "Prognosis in patients with symptomatic metastatic spinal cord compression: survival in different cancer diagnosis in a cohort of 2321 patients," *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 38, no. 16, pp. 1362–7, Jul. **2013**.
- [18] B. Ulmar, K. Huch, T. Kocak, S. Catalkaya, U. Naumann, S. Gerstner and H. Reichel, "The prognostic influence of primary tumour and region of the affected spinal segment in 217 surgical patients with spinal metastases of different entities," *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.*, vol. 145, no. 1, pp. 31–8, **2007**.
- [19] L. Liotta and E. Kohn, "Invasion and metastases," in *Holland-Frei Cancer Medicine*, 5th ed., R. J. Bast, D. Kufe, R. Pollock, R. Weichselbaum, J. Holland and E. Frei, Eds. Hamilton (ON): BC Decker, **2000**.
- [20] J. R. Berenson, R. A. Vescio, L. S. Rosen, J. M. Vonteichert, M. Woo, R. Swift, A. Savage, E. Givant, M. Hupkes and H. Harvey, "A Phase I Dose-ranging Trial of Monthly Infusions of Zoledronic Acid for the Treatment of Osteolytic Bone Metastases," *Clin. Cancer Res.*, vol. 7, pp. 478–485, **2001**.
- [21] R. Coleman, "Management of Bone Metastases," *Oncologist*, vol. 5, pp. 463–470, **2000**.
- [22] M. Aebi, "Spinal metastasis in the elderly," *Eur. Spine J.*, vol. 12 Suppl 2, pp. 202–13, Oct. **2003**.
- [23] J. Winterer, N. Ghanem, M. Uhl and M. Langer, "Radiologische Diagnostik: Skelettäre Metastasen und extraossäre Tumorausdehnung differentialdiagnostisch beurteilen," *Klinikerzt*, vol. 29, pp. 281–284, **2000**.
- [24] K.-S. Delank, C. Wendtner, H. T. Eich and P. Eysel, "The treatment of spinal metastases," *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 108, no. 5, pp. 71–9; quiz 80, Feb. **2011**.
- [25] A. White, B. Kwon, D. Lindskog, G. Friedlaender and J. Grauer, "Metastatic disease of the spine," *J Am Acad Orthop Surg*, vol. 14, pp. 587–598, **2006**.
- [26] U. Schick, G. Marquardt and R. Lorenz, "Intradural and extradural spinal metastases," *Neurosurg. Rev.*, vol. 24, no. 1, pp. 1–7, Mar. **2001**.
- [27] N. Sundaresan, A. Rothman, K. Manhart and K. Kelliher, "Surgery for Solitary Metastases of the Spine - Rationale and Results of Treatment," *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 27, no. 16, pp. 1802–1806, **2002**.
- [28] M. Steinborn, R. Tilinkg, A. Heuck, M. Brügel, A. Stäbler and M. Reiser, "Diagnostik der Metastasierung im Knochenmark mittels MRT," *Radiologe*, vol. 40, pp. 826–834, **2000**.

- [29] A. Gasbarrini, H. Li, M. Cappuccio, L. Mirabile, S. Paderni, S. Terzi and S. Boriani, "Efficacy evaluation of a new treatment algorithm for spinal metastases," *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 35, no. 15, pp. 1466–70, Jul. **2010**.
- [30] D. R. Clohisy and P. W. Mantyh, "Bone cancer pain," *Cancer*, vol. 97, no. 3, pp. 866–73, Feb. **2003**.
- [31] C. Gerszten and W. Welch, "Current surgical management of metastatic spinal disease," *Oncology*, vol. 14, pp. 1013–1024, **2000**.
- [32] D. Boehmer, S. Koswig and V. Budach, "Strahlentherapie von Fernmetastasen urologischer Malignome," *Urologe*, vol. 39, pp. 133–140, **2000**.
- [33] V. Bullmann and U. R. Liljenqvist, "Operative Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen," *Unfallchirurgie*, pp. 281–293, **2010**.
- [34] F. E. Lecouvet, D. Geukens, A. Stainier, F. Jamar, J. Jamart, B. J. D'Othée, P. Therasse, B. Vande Berg and B. Tombal, "Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies," *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 22, pp. 3281–7, Aug. **2007**.
- [35] C. Ozdoba, J. Gralla, A. Rieke, R. Binggeli and G. Schroth, "Myelography in the Age of MRI: Why We Do It, and How We Do It.," *Radiol. Res. Pract.*, Jan. **2011**.
- [36] WHO, *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability*, 2nd ed. Geneva: World Health Organisation, **1996**.
- [37] R. A. Patchell, P. A. Tibbs, W. F. Regine, R. Payne, S. Saris, R. J. Kryscio, M. Mohiuddin and B. Young, "Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial," *Lancet*, vol. 366, no. 9486, pp. 643–8, **2005**.
- [38] A. Enkaoua, L. Doursounian, G. Chatellier, F. Mabesoone, T. Aimard and G. Saillant, "Vertebral Metastases : A Critical Appreciation of the Preoperative Prognostic Tokuhashi Score in a Series of 71 Cases," *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 22, pp. 2293–2298, **1997**.
- [39] R. Harel and L. Angelov, "Spine metastases: current treatments and future directions," *Eur. J. Cancer*, vol. 46, no. 15, pp. 2696–707, Oct. **2010**.
- [40] E. Klaschik, "Schmerztherapie und Symptomkontrolle in der Palliativmedizin," in *Palliativmedizin, Grundlagen und Praxis*, 4th ed., S. Husebo and E. Klaschik, Eds. Springer Verlag, **2006**, pp. 203–307.
- [41] R. Coleman, "Bisphosphonates : Clinical Experience," *Cancer*, vol. 9, no. suppl 4, pp. 14–27, **2004**.
- [42] P. Schmid and K. Possinger, *Pharmakologie der Bisphosphonate. Supportive Therapie von Knochenmetastasen*. Bremen, London, Boston: Uni-Med Verlag, **2005**, pp. 78–88.
- [43] H. Rief, T. Muley, T. Bruckner, T. Welzel, S. Rieken, M. Bischof, K. Lindel, S. E. Combs and J. Debus, "Survival and prognostic factors in non-small cell lung cancer patients with spinal bone metastases: a retrospective analysis of 303 patients," *Strahlenther. Onkol.*, vol. 190, no. 1, pp. 59–63, Jan. **2014**.

- [44] I. Adamietz and P. Feyer, "Palliative Radiotherapie," in *Radioonkologie Klinik*, M. Bamberg, M. Molls and H. Sack, Eds. Zuckschwerdt W Verlag GmbH, **2009**, pp. 1065–1106.
- [45] P. Gerszten, E. Mendel and Y. Yamada, "Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes?," *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 34, pp. 78–92, **2009**.
- [46] Z. Ghogawala, F. L. Mansfield and L. F. Borges, "Spinal Radiation Before Surgical Decompression Adversely Affects Outcomes of Surgery for Symptomatic Metastatic Spinal Cord Compression," *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 26, no. 7, pp. 818–824, **2001**.
- [47] S. Koswig and V. Budach, "Remineralisation und Schmerzlinderung von Knochenmetastasen nach unterschiedlich fraktionierter Strahlentherapie (10mal 3 Gy vs. 1mal 8 Gy)," *Strahlenther Onkol*, vol. 175, pp. 500–508, **1999**.
- [48] J. J. Wise, J. S. Fischgrund, H. N. Herkowitz, D. Montgomery and L. T. Kurz, "Complication, survival rates, and risk factors of surgery for metastatic disease of the spine," *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 24, no. 18, pp. 1943–51, Sep. **1999**.
- [49] B. Ulmar, S. Catalkaya, U. Naumann, S. Gerstner, B. Cakir, R. Schmidt, H. Reichel and K. Huch, "Surgical treatment and evaluation of prognostic factors in spinal metastases of renal cell carcinoma," *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.*, vol. 144, no. 1, pp. 58–67, **2006**.
- [50] C. Hessler, T. Burkhardt, F. Raimund, J. Regelsberger, E. Vettorazzi, J. Madert and C. Eggers, "Dynamics of neurological deficit after surgical decompression of symptomatic vertebral metastases," *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 34, no. 6, pp. 566–71, Mar. **2009**.
- [51] G. Auclerc, E. Antoine, F. Cajfinger, A. Brunet-Pommeyrol, C. Agazia and D. Khayat, "Management of Advanced Prostate Cancer," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*., vol. 5, pp. 36–44, **2000**.
- [52] R. Kreienberg, I. Kopp, U. Albert, H. Bartsch, M. Beckmann, D. Berg, U. Bick, A. du Bois, W. Budach, J. Dunst, J. Engel, B. Ernst, M. Geraedts, U. Henschler, D. Hölzel, C. Jackisch, K. König, H. Kreipe, T. Kühn, A. Lebeau, S. Leinung, H. Link, H.-J. Lück, H. Madjar, A. Maiwald, G. Maiwald, N. Marschner, M. Marx, G. von Minckwitz, I. Nass-Griegoleit, K. Possinger, A. Reiter, W. Sauerbrei, W. Schlake, R. Schmutzler, I. Schreer, H. Schulte, K.-D. Schulz, R. Souchon, C. Thomssen, M. Untch, U. Wagner, J. Weis and T. Zemmler, *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 1. Aktualisierung 2008*. Zuckerschwerdt, München: Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, **2008**.
- [53] G. Goeckenjan, H. Sitter, M. Thomas, D. Branscheid, M. Flentje, F. Griesinger, N. Niederle and M. Stuschke, "Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft," *Pneumologie*, vol. 64, pp. e1–e164, **2010**.
- [54] P. Drings, "Die Chemotherapie des Bronchialkarzinoms. Ein wichtiger Teil im Behandlungskonzept," *Klinikerzt*, vol. 34, pp. 282–286, **2005**.
- [55] S. Jung, M. Ghert, J. Harrelson and S. Scully, "Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma," *Clin Orthop Relat Res 2003*, vol. 409, pp. 223–231, **2003**.

- [56] K. Mann, L. Möller, A. Bockisch, B. Quadbeck, K. Schmid and O. Janssen, "Chemotherapie beim Schilddrüsenkarzinom," *Onkologe*, vol. 11, pp. 78–86, **2005**.
- [57] R. Guzman, S. Dubach-Schwizer, P. Heini, K.-O. Lovblad, D. Kalbermatten, G. Schroth and L. Remonda, "Preoperative transarterial embolization of vertebral metastases," *Eur. Spine J.*, vol. 14, no. 3, pp. 263–8, Apr. **2005**.
- [58] E. Mendel, E. Bourekas, P. Gerszten and J. D. Golan, "Percutaneous techniques in the treatment of spine tumors: what are the diagnostic and therapeutic indications and outcomes?," *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 34, no. 22 Suppl, pp. S93–100, **2009**.
- [59] D. Lemke and L. Hacein-Bey, "Metastatic compression fractures-vertebroplasty for pain control," *Neurosci Nurs*, vol. 35, no. 1, pp. 50–55, **2003**.
- [60] B. Ulmar, M. Richter, B. Cakir, A. Brunner, W. Puhl and K. Huch, "Surgical treatment and prognosis factors in spinal metastases of breast cancer," *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.*, vol. 143, no. 2, pp. 186–94, **2005**.
- [61] S. Yilmazlar, S. Dogan, B. Caner, A. Turkkan, A. Bekar and E. Korfali, "Comparison of prognostic scores and surgical approaches to treat spinal metastatic tumors: a review of 57 cases," *J. Orthop. Surg. Res.*, vol. 3, p. 37, Jan. **2008**.
- [62] K. Huch, B. Cakir, K. Dreinhöfer, W. Puhl and M. Richter, "A new dorsal modular fixation device allows a modified approach in cervical and cervico-thoracic neoplastic lesions," *Eur. Spine J.*, vol. 13, no. 3, pp. 222–8, May **2004**.
- [63] M. Mühlbauer, "Die chirurgische Behandlung spinaler Metastasen," *J Neurol Neurochir Psychiatr*, vol. 11, **2010**.
- [64] V. Ewerbeck, H. Refior, A. Krödel, W. Winkelmann, R. Gradinger, L. Zichner and K.-J. Schulze, "Knochenmetastasen," in *Deutsche Gesellschaft f. Orthopädie und orthopädische Chirurgie und Berufsverband der Ärzte f. Orthopädie. Leitlinien der Orthopädie, 2. Auflage.*, Köln: Dt. Ärzte-Verlag, **2002**.
- [65] M. Steinmetz, A. Mekhail and E. Benzel, "Management of metastatic tumors of the spine: strategies and operative indications," *Neurosurg Focus*, vol. 11, no. 6, **2001**.
- [66] F. Denis, "Spinal instability as defined by the three-column spine concept in acute spinal trauma," *Clin Orthop Relat Res*, vol. 189, pp. 65–76, **1984**.
- [67] R. H. M. A. Bartels, Y. M. van der Linden and W. T. A. van der Graaf, "Spinal extradural metastasis: review of current treatment options," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 58, no. 4, pp. 245–59, **2008**.
- [68] B. Ulmar, B. Cakir, K. Huch, W. Puhl and M. Richter, "Vertebral body replacement with expandable titanium cages," *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.*, vol. 142, no. 4, pp. 449–55, **2004**.
- [69] E. C. Dunning, J. S. Butler and S. Morris, "Complications in the management of metastatic spinal disease," *World J. Orthop.*, vol. 3, no. 8, pp. 114–21, Aug. **2012**.
- [70] B. Ulmar, M. Richter, B. Cakir, R. Mucche, W. Puhl and K. Huch, "The Tokuhashi score: significant predictive value for the life expectancy of patients with breast cancer with spinal metastases," *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 30, no. 19, pp. 2222–6, Oct. **2005**.
- [71] S. A. Meyer, H. Singh and A. L. Jenkins, "Surgical Treatment of Metastatic Spinal Tumors Address," *Mt. Sinai J. Med.*, vol. 77, pp. 124–129, **2010**.

- [72] K.-D. Schaser, I. Melcher, T. Mittlmeier, A. Schulz, J. H. Seemann, N. P. Haas and A. C. Disch, "Surgical management of vertebral column metastatic disease," *Unfallchirurg*, vol. 110, no. 2, pp. 137–159; quiz 160–161, **2007**.
- [73] J. Sherman, D. Aregawi, M. Shaffrey and D. Schiff, "Spinal Metastases," in *Cancer Neurology In Clinical Practice*, 2nd ed., D. Schiff, S. Kesari and P. Wen, Eds. Totowa: Human Press, a part of Springer Science & Business Media, **2008**, pp. 163–179.
- [74] M. Choi, B. Craft and S. A. Geraci, "Surveillance and monitoring of adult cancer survivors," *Am. J. Med.*, vol. 124, no. 7, pp. 598–601, Jul. **2011**.
- [75] S. H. Giordano, A. U. Buzdar, T. L. Smith, S.-W. Kau, Y. Yang and G. N. Hortobagyi, "Is breast cancer survival improving?," *Cancer*, vol. 100, no. 1, pp. 44–52, Jan. **2004**.
- [76] J. Klauber, M. Geraedts, J. Friedrich and J. Wasem, *Krankenhaus-Report 2013; Schwerpunkt: Mengendynamik: mehr Menge, mehr Nutzen?* Stuttgart: Schattauer, **2013**.
- [77] D. M. Sciubba, R. J. Petteys, M. B. Dekutoski, C. G. Fisher, M. G. Fehlings, S. L. Ondra, L. D. Rhines and Z. L. Gokaslan, "Diagnosis and management of metastatic spine disease," *J. Neurosurg. Spine*, vol. 13, no. 1, pp. 94–108, Jul. **2010**.
- [78] D. M. Parkin, "Global cancer statistics in the year 2000.," *Lancet Oncol.*, vol. 2, no. 9, pp. 533–543, **2001**.
- [79] B. Weigel, M. Maghsudi, C. Neumann, R. Kretschmer, F. J. Müller and M. Nerlich, "Surgical management of symptomatic spinal metastases. Postoperative outcome and quality of life," *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 24, no. 21, pp. 2240–2246, **1999**.
- [80] K. Fleckenstein and F. Wenz, "Palliative Strahlentherapie – Notfallindikation und schonende Therapie zur Symptomlinderung," *Der Klin.*, vol. 38, no. 02, pp. 70–76, Feb. **2009**.
- [81] A. der deutschen Ärzteschaft, "Xgeva® (Denosumab)," *Inf. der Arzneimittelkommission der Dtsch. Ärzteschaft*, pp. 1–3, **2011**.
- [82] K. Fizazi, M. Carducci, M. Smith, R. Damlao, J. Brown, L. Karsh, P. Milecki, N. Shore, M. Rader, H. Wang, Q. Jiang, S. Tadros, R. Dansey and C. Goessl, "A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer," *J Clin Oncol*, vol. 28, no. 15, **2010**.
- [83] Y. Tokuhashi, H. Matsuzaki, S. Toriyama, H. Kawano and S. Ohsaka, "Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis," *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 11, pp. 1110–1113, **1990**.
- [84] Y. Tokuhashi, H. Matsuzaki, H. Oda, M. Oshima and J. Ryu, "A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis," *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 30, no. 19, pp. 2186–91, Oct. **2005**.
- [85] Y. Tokuhashi, Y. Ajiro and N. Umezawa, "Outcome of treatment for spinal metastases using scoring system for preoperative evaluation of prognosis," *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 34, no. 1, pp. 69–73, **2009**.
- [86] K. Tomita, N. Kawahara, T. Kobayashi, A. Yoshida, H. Murakami and T. Akamaru, "Surgical strategy for spinal metastases," *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 26, no. 3, pp. 298–306, Feb. **2001**.

- [87] D. Karnofsky and J. Burchenal, "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer," in *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*, C. MacLeod, Ed. Columbia Univ Press, **1949**, p. 196.
- [88] H. L. Frankel, D. O. Hancock, G. Hyslop, J. Melzak, L. S. Michaelis, G. H. Ungar, J. D. S. Vernon and J. J. Walsh, "The Value of Postural Reduction in the Initial Management of Closed Injuries of the Spine with Paraplegia and Tetraplegia Part I," pp. 179–192, **1969**.
- [89] A. Leithner, R. Radl, G. Gruber, M. Hochegger, K. Leithner, H. Welkerling, P. Rehak and R. Windhager, "Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases," *Eur. Spine J.*, vol. 17, no. 11, pp. 1488–95, Nov. **2008**.
- [90] M. Luhn, "Spinale Metastasen - Eine Operationsindikation? Retrospektive Analyse aus der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums in Jena," Jena, **2011**.
- [91] H. Li, A. Gasbarrini, M. Cappuccio, S. Terzi, S. Paderni, L. Mirabile and S. Boriani, "Outcome of excisional surgeries for the patients with spinal metastases," *Eur. Spine J.*, vol. 18, no. 10, pp. 1423–30, Oct. **2009**.
- [92] R. B. North, V. R. LaRocca, J. Schwartz, C. A. North, M. Zahurak, R. F. Davis and P. C. McAfee, "Surgical management of spinal metastases: analysis of prognostic factors during a 10-year experience," *J. Neurosurg Spine*, vol. 2, pp. 564–573, **2005**.
- [93] D. Bardehle and M. Stiehler, "Erster Deutscher Männergesundheitsbericht," München, **2010**.
- [94] A. T. Villavicencio, R. J. Oskouian, C. Roberson, J. Stokes, J. Park, C. I. Shaffrey and J. P. Johnson, "Thoracolumbar vertebral reconstruction after surgery for metastatic spinal tumors: long-term outcomes," *Neurosurg. Focus*, vol. 19, no. 3, pp. 1–8, Sep. **2005**.
- [95] K.-A. Jansson and H. C. F. Bauer, "Survival, complications and outcome in 282 patients operated for neurological deficit due to thoracic or lumbar spinal metastases," *Eur. Spine J.*, vol. 15, no. 2, pp. 196–202, Mar. **2006**.
- [96] C. G. Patil, S. P. Lad, J. Santarelli and M. Boakye, "National inpatient complications and outcomes after surgery for spinal metastasis from 1993-2002," *Cancer*, vol. 110, no. 3, pp. 625–30, Aug. **2007**.
- [97] Y. M. van der Linden, S. P. D. S. Dijkstra, E. J. A. Vonk, C. A. M. Marijnen and J. W. H. Leer, "Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy," *Cancer*, vol. 103, no. 2, pp. 320–8, Jan. **2005**.
- [98] H. C. Bauer and R. Wedin, "Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients," *Acta Orthop. Scand.*, vol. 66, no. 2, pp. 143–6, Apr. **1995**.
- [99] S. Catalkaya, "Evaluation und Modifikation des Tokuhashi-Scores und des Tomita-Scores an 217 Patienten mit operativ behandelten Wirbelsäulenmetastasen," Ulm, **2009**.

8 Anhang

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. H.-J. Steiger für die freundliche Überlassung des Themas, die fortwährende ausgezeichnete Unterstützung und die Bereitschaft, mir bei Problemen jederzeit weiterzuhelfen.

Ein weiterer Dank für zahlreiche Anregungen, Tipps und Hilfestellungen gilt meiner gesamten Familie und meiner Partnerin Beate. Ganz besonders möchte ich meinen Eltern dafür danken, dass sie mir das Studium ermöglicht haben.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Matthias Leiter

Düsseldorf, den