

**Aus der Klinik und Poliklinik  
für Strahlentherapie und Radioonkologie  
der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf**

**Direktor: Universitäts-Professor Dr. med. Wilfried Budach**

**Stellenwert der Strahlentherapie und deren Nebenwirkungen  
bei der Behandlung von Patienten mit  
Multiplem Myelom**

**Dissertation**

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

**vorgelegt von**

Thomas Alexander Ochtrop

**Düsseldorf 2015**

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Referent: Prof. Dr. med. Edwin Bölke

Korreferent: Prof. Dr. med. Roland Fenk

## **Meinen Eltern**

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

**Effects of Radiotherapy in the treatment of multiple myeloma: a retrospective analysis of a Single Institution**

Christiane Matuschek, Thomas A. Ochtrop, Edwin Bölke, Ute Ganswindt, Roland Fenk, Stephan Gripp, Patric Kröpil, Peter Gerber, Kai Kammers, Jackson Hamilton, Klaus Orth, Wilfried Budach  
*Radiation Oncology* 2015, **10**:71 (28 March 2015)

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Diese Studie prüft die Wirksamkeit der Strahlentherapie bei Patienten mit einem Multiplen Myelom, welche ein wesentlicher Bestandteil des Behandlungskonzepts ist.

**Patienten und Methoden:** Es wurden retrospektiv Daten von 153 Patienten mit der Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms aus den Jahren 1989 bis 2014 analysiert. Nach dem Staging-System von Durie & Salmon wurden Daten von 21, 16 und 116 Patienten im Stadium I, II, und III erhoben. 107 von 153 Patienten mit mindestens einer und bis zu 6 Knochenläsionen durchliefen zum Teil mehrfach die Strahlentherapie. Die Bewertung der Strahlentherapie anhand lokaler Schmerzlinderung und Remineralisierung wurde durch die uni- und multivariate Analyse unter Verwendung eines binären logistischen Regressionsmodells und des linear-quadratischen Modells durchgeführt. Hierdurch kann der Effekt mehrerer Messungen korrigiert werden. Vollständige Informationen über Bestrahlungsdosis und Fraktionierung lagen für die Schmerzlinderung bei 81 Patienten (136 Zielvolumina) und für die Remineralisierung bei 69 Patienten (108 Zielvolumina) vor. Die Gesamtstrahlendosis variierte zwischen 8 Gy und 50 Gy (mittlere Dosis 25 Gy in 2,5 Gy-Fraktionen, 5x pro Woche).

**Ergebnisse:** Das mediane Gesamtüberleben betrug 89,1 Monaten und wurde durch die Bestrahlung nicht beeinflusst. Die Strahlentherapie führte bei 31% zu einer vollständigen und bei 54% der Patienten zu einer teilweisen lokalen Schmerzlinderung. In der univariaten Analyse zeigten eine höhere Gesamtstrahlendosis ( $p=0,023$ ) und ein höheres Patientenalter ( $p=0,014$ ) signifikant höhere Wahrscheinlichkeiten der Schmerzlinderung nach Bestrahlung. In der multivariaten Analyse wurde keine signifikante Assoziation für eine gleichzeitige systemische Behandlung, des Typs oder Stadium der Myelome sowie der Lage der Knochenläsionen erkannt. Eine Remineralisierung wurde bei 48% der bestrahlten Knochenläsionen beobachtet. In der uni- und der multivariaten Analyse war das Auftreten einer postradiogenen Remineralisierung bei steigender Zielvolumendosen signifikant wahrscheinlicher ( $p=0,048$ ). Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie waren in der Regel mild.

**Schlussfolgerung:** Die Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung an Patienten mit einem Multiplen Myelom assoziiert eine wahrscheinlichere Schmerzlinderung und Remineralisierung bei Eskalation der Gesamtdosis ohne Zunahme hochgradiger Nebenwirkungen.

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BR	Breslow Test
BWK/S	Brustwirbelkörper/säule
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
CR	Vollständige Remission (Complete Remission)
CTV	Clinical Target Volume
D&S	Durie und Salmon Klassifikation
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
dL	Deziliter
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ED	Erstdiagnose
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FLC	Free Light Chain (Konzentration)
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin (Konzentration)
HHV-8	Humanes Herpes Virus 8
HWK/S	Halswirbelkörper/säule
Ig	Immunglobulin : A, D, G, M
IL	Interleukin
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
ISS	International Staging System
I.v	Intravenös
LDH	Laktatdehydrogenase (Konzentration)
LR	Log-Rank Test
LWK/S	Lendenwirbelkörper/säule
M-CSF	Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor
MeV	Megaelektronenvolt
MV	Megavolt
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
MM	Multiplles Myelom
MP	Melphalan und Prednisolon
MRT/MRI	Magnetresonanztherapie/Magnetic Resonanc Imaging
MSCT	Multi Slice Computed Tomography
MV	Megavolt
NC	Status Idem (No Change)
OP	Operation
OR	Odds Ratio
PD	Progress (Progressive Disease)
PR	Partielle Remission
Rank/L	Receptor activator nuclear Ifactor kappa b
RCT	Radiochemotherapie
SCT	Stammzelltransplantation
siCT	Simultane Chemotherapie
β2M	Beta-2-Mikroglobulin (Konzentration)
SWOG	Southwest Oncology Group
SWS	Sakralbereich (Wirbelsäule)
TW	Tarone-Ware Test
WHO	World Health Organization
WK	Wirbelkörper
WT	Weichteiltumor

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielsetzung.....	- 1 -
1.1. Epidemiologie und Ätiologie .....	- 5 -
1.2. Klinik, <i>Staging</i> und Prognose .....	- 6 -
1.3. Therapie .....	- 8 -
1.3.1. Radiotherapie .....	- 8 -
1.3.2. Chemotherapie und Stammzelltransplantation.....	- 9 -
1.3.3. Interventionelle radiologische oder chirurgische Therapiemöglichkeiten und Bisphosphonate .....	- 11 -
2. Materialien und Methoden.....	- 12 -
2.1. Datengewinnung, Auswahlkriterien .....	- 12 -
2.2. Nachsorge .....	- 13 -
2.3 Statistische Auswertungen .....	- 15 -
2.4 Linear-quadratisches Modell .....	- 16 -
2.5. Patientendaten.....	- 17 -
2.5.1. Allgemeine Daten bei der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms.....	- 17 -
3. Ergebnisse.....	- 19 -
3.1. Radiotherapie .....	- 19 -
3.1.1. Strahlentherapeutische Behandlung – Deskriptive Daten.....	- 19 -
3.1.2. Therapieerfolg Analgesie .....	- 23 -
3.1.3. Remineralisierung nach Strahlentherapie.....	- 25 -
3.1.4. Nebenwirkungen in Bezug auf die Strahlentherapie.....	- 26 -
3.2. Quantitative Analyse des schmerzlindernden Therapieerfolgs nach abgeschlossener Strahlentherapie .....	- 28 -
3.2.1. Körperregion des Bestrahlungsfeldes.....	- 29 -
3.2.2. Zielvolumendosen und linear-quadratisches Modell .....	- 30 -
3.3. Quantitative Analyse der Remineralisierung .....	- 34 -
3.3.1. Körperregion des Bestrahlungsfeldes und Remineralisierung.....	- 35 -
3.3.2. Bestrahlungsdosis und Remineralisierung .....	- 36 -
3.4. Qualitative Auswertung der Bestrahlung von extramedullären Weichteiltumoren und der Weichteilkomponente osteolytischer Tumoren .....	- 39 -

3.5. Einfluss einer medikamentösen Therapie im <i>Follow-Up</i> und oder einer interventionellen bzw. operativen Versorgung der Osteolyse auf die Remineralisierung und post-radiogene Analgesie.....	- 41 -
3.6. Qualitative Analyse radiogener Nebenwirkungen .....	- 43 -
3.7. Qualitative Analyse der Überlebensdaten bei Strahlentherapie.....	- 45 -
3.7.1. Vergleich Überlebensrate bezogen auf den gesamten Patientenpool.....	- 45 -
3.7.2. Vergleich Überlebensrate der Patientenkohorte (1) mit Strahlentherapie und der Patientenkohorte (2) ohne Strahlentherapie .....	- 46 -
3.7.3. Vergleich der Überlebensrate bei Nebenwirkungen durch die Strahlentherapie-	47 -
3.7.4. Vergleich Überlebensrate nach Altersgruppen I .....	- 48 -
3.7.5. Vergleich der Überlebensrate Patienten nach Altersgruppen II.....	- 49 -
3.7.6. Vergleich der Überlebensrate nach Geschlecht .....	- 50 -
4. Diskussion .....	- 51 -
4.1. Stellenwert der Radiotherapie bei der Behandlung des Multiplen Myeloms .....	- 51 -
4.2. Therapieziel Analgesie .....	- 52 -
4.3. Therapieziel Remineralisation .....	- 59 -
4.4. Extramedulläre Raumforderungen und solitäre Plasmozytome .....	- 62 -
4.5. Nebenwirkungen .....	- 64 -
4.6. Überlebensanalyse .....	- 66 -
5. Schlussfolgerung .....	- 71 -
6. Limitationen .....	- 72 -
Literaturverzeichnis.....	- 74 -
Danksagung .....	
Eidesstattliche Versicherung .....	



## Abbildungsverzeichnis

ABB. 1: UMRECHNUNGSFORMEL DES LINEAR-QUADRATISCHEN MODELLS .....	- 16 -
ABB. 2: BOXPLOT ZUR ALTERSVERTEILUNG .....	- 17 -
ABB. 3: ALTERSVERTEILUNG BEI ERSTDIAGNOSE .....	- 18 -
ABB. 4: ABSOLUTE HÄUFIGKEITEN DER LEICHTKETTEN BEI ERSTDIAGNOSE .....	- 18 -
ABB. 5: BESTRAHLTE KÖRPERREGIONEN IN ABSOLUTEN HÄUFIGKEITEN .....	- 22 -
ABB. 6: THERAPIEERFOLG GEWERTET ALS EINE BESSERUNG DER SCHMERZSYMPTOMATIK .....	- 23 -
ABB. 7: DOSIS IM BOXPLOT BEI PATIENTEN MIT ODER OHNE POSTRADIOGENE SCHMERZLINDERUNG ....	- 24 -
ABB. 8: REMINERALISIERUNG IN ABSOLUTEN HÄUFIGKEITEN NACH BESTRAHLUNG VON OSTEOLYTISCHEN KNOCHENPUNKTEN .....	- 25 -
ABB. 9: DOSISVERGLEICH IM BOXPLOT; REMINERALISIERUNGSEREIGNIS BEI EINEM A/B WERT=10 GY .....	- 25 -
ABB. 10: DOSISVERGLEICH IM BOXPLOT; NEBENWIRKUNGEN BEI EINEM A/B-WERT =2 GY .....	- 27 -
ABB. 11: LOGISTISCHE REGRESSION DES ANALGETISCHEN EFFEKTS UND DER VOLUMENDOSIS BEI EINEM A/B- WERT VON 10 ZUR 2 GY ÄQUIVALENZDOSIS .....	- 31 -
ABB. 12: LOGISTISCHE REGRESSION DES ANALGETISCHEN EFFEKTS UND DES LEBENSALTERS: .....	- 33 -
ABB. 13: REMINERALISIERUNG VON OSTEOLYSEN NACH BESTRAHLUNG AN VERSCHIEDENEN REGIONEN DES KÖRPERS .....	- 35 -
ABB. 14: LOGISTISCHE REGRESSION DER REMINERALISIERUNG UND ZIELVOLUMENDOSIS BEI EINEM A/B- WERT VON 10 GY .....	- 38 -
ABB. 15: ÜBERLEBENSKURVE FÜR DEN GESAMTEN PATIENTENPOOL .....	- 45 -
ABB. 16: KAPLAN MEIER PLOT ZWISCHEN DER PATIENTENKOHORTE (1) MIT STRAHLENTHERAPIE UND DER PATIENTENKOHORTE (2) OHNE STRAHLENTHERAPIE .....	- 46 -
ABB. 17: KAPLAN MEIER PLOT NEBENWIRKUNGEN UNTER BESTRAHLUNG UND ÜBERLEBENSZEIT .....	- 47 -
ABB. 18: KAPLAN MEIER PLOT NACH VERSCHIEDENEN ALTERSGRUPPEN I .....	- 48 -
ABB. 19: KAPLAN MEIER PLOT BEI EINEM ALTER >65 BZW. <65 JAHRE BEI ERSTDIAGNOSE .....	- 49 -
ABB. 20: KAPLAN MEIER PLOT ZUM ÜBERLEBEN GETRENNT NACH GESCHLECHTERN .....	- 50 -

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: INZIDENZ DES MULTIPLER MYELOMS NACH LÄNDERN .....	- 5 -
TABELLE 2: KRANKHEITSTADIEN VON PATIENTEN MIT MULTIPLEM MYELOM.....	- 7 -
TABELLE 3: SWOG STADIEN DES MULTIPLER MYELOMS .....	- 7 -
TABELLE 4: KREUZTABELLE BESTRAHUNGSTECHNIK UND BESTRAHLUNGSFELDER.....	- 20 -
TABELLE 5: KREUZTABELLE FRAKTIONIERUNG UND ZIELVOLUMEN MIT ANGABE DER ABSOLUTEN UND RELATIVEN HÄUFIGKEITEN .....	- 21 -
TABELLE 6: KREUZTABELLE ZUM ENDPUNKT SCHMERZLINDERUNG .....	- 28 -
TABELLE 7: KREUZTABELLE ZUM ANALGETISCHEN EFFEKT NACH DER BESTRAHLUNG VERSCHIEDENER KÖRPERREGIONEN .....	- 29 -
TABELLE 8: CHI-QUADRAT TEST, BIVARIATE KORRELATION UND LINEARE REGRESSION .....	- 30 -
TABELLE 9: UNI- UND MULTIVARIATE ANALYSE DES ANALGETISCHEN EFFEKTS DER BESTRAHLUNG: .....	- 32 -
TABELLE 10: KREUZTABELLE ZUM ENDPUNKT LOKALE REMINERALISIERUNG .....	- 34 -
TABELLE 11: CHI-QUADRAT TEST, BIVARIATE KORRELATION UND LINEARE REGRESSION .....	- 36 -
TABELLE 12: LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE ZWISCHEN EINER STEIGENDEN ZIELVOLUMENDOSIS UND DER KONSEKUTIVEN REMINERALISIERUNG .....	- 37 -
TABELLE 13: EINFLUSS DER SIMULTANEN CHEMOTHERAPIE UND DER OPERATIVEN VERSORGUNG IM BEREICH BESTRAHLTEN REGION AUF DIE ZEITGLEICHE ANALGESIE UND REMINERALISIERUNG .....	- 42 -
TABELLE 14: ANZAHL RADIOGENER NEBENWIRKUNGEN AN VERSCHIEDENEN BESTRAHLUNGSSORTEN .....	- 44 -
TABELLE 15: ANTEIL AN NEBENWIRKUNGEN BEI AUS DEN A/B WERT VON 8 GY ERRECHNETEN ZIELVOLUMENDOSIS .....	- 44 -
TABELLE 16: VERGLEICH VON LITERATURDATEN ZUR WERTIGKEIT DER STRAHLENTHERAPIE BEIM MULTIPLEM MYELOM .....	- 57 -
TABELLE 17: THERAPIEERFOLG IM SINNE EINER REMINERALISIERUNG BESTRAHLTER OSTEOLYSEN IM VERGLEICH ZU FRÜHEREN STUDIEN.....	- 61 -
TABELLE 18: SEER CANCER STATISTICS REVIEW 1957-2007 .....	- 66 -
TABELLE 19: VERGLEICH DES WEIBLICHEN UND MÄNNLICHEN PATIENTENKOLLEKTIVS BZG. DES STADIUMS UND DES ALTERS .....	- 68 -
TABELLE 20: VERGLEICH DER ÜBERLEBENSRATE ZWISCHEN MÄNNLICHEN UND WEIBLICHEN PATIENTEN. ....	- 69 -

## 1. Einleitung und Zielsetzung

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung der Plasmazellen, welche zu einer monoklonalen Expansion dieser Zellen führt. Als Folge werden homogene Immunglobuline produziert, sodass die Knochenmarksfunktion gestört wird und andere Zellreihen vermindert gebildet werden. Hierdurch können zum Beispiel das Immunsystem, die Nierenfunktion, das Allgemeinbefinden und damit die Lebenserwartung beeinträchtigt werden. Das Multiple Myelom ist von dem Plasmozytom abzugrenzen, bei welchem nicht mehr als ein intra- oder extramedullärer Herd vorhanden ist sowie auch von der Gammopathie unklarer Signifikanz und dem *Smoldering Myeloma* (Blade et al. 2010). Symptomatisch tritt das Multiple Myelom meist zuerst durch Knochenschmerzen, einer Anämie, pathologischen Frakturen, Infektionen oder Blutungen in Erscheinung.

Die Inzidenz des Multiplen Myeloms liegt in Nordamerika und Europa bei etwa 4 bis 6 Neuerkrankungen pro 100.000 Menschen und Jahr. Damit sind ca. 1% aller Krebserkrankungen auf das Multiple Myelom zurückzuführen (Avet-Loiseau et al. (2007)). Von den hämatogenen Krebserkrankungen sind etwa 10% bis 15% durch das Multiple Myelom verursacht (Harousseau and Moreau 2009). Das mediane Alter für die erstmalige Diagnose der Erkrankung liegt bei etwa 66 Jahren. Die mediane Überlebensdauer eines Patienten mit Multiplem Myelom nach Erstdiagnose, liegt unbehandelt bei 6 bis 12 Monaten und kann unter Therapie auf etwa 45,1 bis 79,7 Monate verlängert werden (Raab et al. 2009, Morabito et al. 2014).

Die Therapie eines Multiplen Myeloms besteht je nach Stadium aus einer konventionellen Chemotherapie und bzw. oder einer Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation sowie der Anwendung neuerer Substanzen wie Lenalidomid, Thalidomid und Bortezomib (Giralt et al. 2009). Die Strahlentherapie dient der Behandlung ossärer Schmerzen, der Prävention von Frakturen und der Therapie paravertebraler Plasmazelltumoren sowie zur Unterstützung bei chirurgischen Plastiken und Exzisionen.

Das Multiple Myelom gilt derzeit als nicht heilbar (Weber 2005). Somit ist der Zweck einer Bestrahlung von Osteolysen aufgrund eines Multiplen Myeloms ein therapieergänzender mit palliativer Zielsetzung, ausgenommen die kurative Intention beim solitären Plasmozytom (Ozsahin et al. 2006). Indikationen für eine Strahlentherapie beim Multiplen Myelom sind die Behandlung ossärer Schmerzen, die

Prävention von pathologischen Frakturen und die Therapie von Plasmazelltumoren (Goldschmidt 2003).

Für die Strahlentherapie wird ionisierende Strahlung verwendet, welche durch Radikalbildung die biologisch kritischen Zielmoleküle verändern kann. Hierbei ist vor allem die Induktion von Doppelstrangbrüchen in der DNA von Bedeutung, welche im günstigen Fall zur Apoptose einer Zelle führen. Es wird meist die sogenannte Elektronenstrahlung oder „Röntgenbremsstrahlung“ verwendet. Letztere wird in der Röntgenröhre erzeugt, indem Elektronen ausgehend von der Glühkathode beschleunigt und dann an einer Anode abgebremst werden. Bei der Abbremsung entsteht die Röntgenstrahlung, auch Bremsstrahlung genannt. Die Härte dieser Strahlung wird über die Spannung zwischen Kathode und Anode reguliert.

Für die Radiotherapie ist die Dosisleistung entscheidend, welche die durch Strahlung auf das Gewebe übertragene Energie pro Zeit in der Einheit „Gray“ pro Zeiteinheit angibt. Zudem ist zu beachten, dass das Dosismaximum in der Gewebsschicht des Tumors liegt. Mit zunehmender Energie wird dieses Dosismaximum weiter in die Tiefe verlagert und die Körperoberfläche entlastet (Laubenberger and Laubenberger 1999) (Stöver and Feyer 2010).

Die Zellen des Multiplen Myeloms sind besonders strahlenempfindlich. Deswegen kann eine Radiotherapie sowohl als palliative Behandlung in einem fortgeschrittenen Stadium durchgeführt werden als auch primär bei einem solitären Herd (Plasmozytom). Beim multiplen Myelom gibt es verschiedene Strahlendosen, die zum Beispiel bei 25 Gy in 2,5 Gy Einzeldosen pro Läsion liegen können. Hierdurch wird bei gleicher biologischer Effektivität, aber höherem Risiko an chronischen Nebenwirkungen, welches in der palliativen Situation in Kauf genommen wird, in kürzerer Zeit ein suffizienter Therapieerfolg erreicht (Lu 2008). Es werden unterschiedliche Fraktionierungsschemata empfohlen und angewendet. Ausgehend von einer Einzelbestrahlung mit beispielsweise 1x 8 Gy bis hin zu fraktionierten Schemata mit etwa 10x 3 Gy oder Strahlengesamtdosen von über 40 Gy (Krause et al. 2011). Einige Autoren beschreiben erst ab einer Bestrahlungsdosis von 10-20 Gy eine Schmerzlinderung an lytischen Knochenpunkten (Leigh 1993, Rowell and Tobias 1991).

Neben den Knochenschmerzen durch Osteolysen sind auch extramedulläre weichteildichte Raumforderungen etwa im Bereich des Rückenmarkskanals eine

Bestrahlungsindikation. Zudem zeigen Studien, dass das Risiko für pathologische Frakturen nach einer Bestrahlung abnimmt (Lecouvet et al. 1997).

Weitere Therapieansätze sehen vor Bisphosphonate kombiniert mit dem radioaktiven Holmium-166 vor einer Melphalan- und Radiotherapie mit nachfolgender Stammzelltherapie anzuwenden (Giralt 2000). Dies hat sich im klinischen Einsatz derzeit jedoch noch nicht etabliert.

Für einen Bezug zwischen analgetischem Effekt und einer optimalen Fraktionierung liegen bisher wenige Daten vor. Es werden je nach Institut verschiedene Bestrahlungsschemata von 1x 8 Gy oder 3 Gy Einzeldosen bis 36 Gy als auch 2 Gy Einzeldosen bis 50 Gy verwendet. Zudem sind zu einer Dosis-Wirkungsbeziehung nur wenig ausreichende Daten auffindbar (Knobel et al. 2006).

Je nach Autor wird bei etwa 60% bis 100% der Bestrahlungen über eine partielle Rückbildungen der ossären Schmerzen und über eine vollständige Remissionen der Schmerzsituation bei 60% der Patienten berichtet (Chow et al. 2007) (Mose et al. 2000). Etwa 5% der Patienten erleiden durch den Tumor oder die Osteolysen des Multiplen Myeloms eine Myelonkompression. Hier zeigte sich die konventionell fraktionierte Bestrahlung mit Kontrollraten von bis zu 77% über 12 Monate und eine Fraktionierung von 1,8-2 Gy bis insgesamt 30-40 Gy gegenüber den hypofraktionierten Bestrahlungen mit höheren Einzeldosen als überlegen (Rades et al. 2009).

Im Zuge der Radiotherapie können Nebenwirkungen auftreten. Dazu zählen beispielsweise Müdigkeit und Übelkeit, Hautaffektionen wie etwa das Erythem oder die Radiodermatitis sicca (ab etwa 40 Gy) und Radiodermatitis exsudativa (ab etwa 60 Gy). Zudem können Neurone bei Rebestrahlung langfristig geschädigt werden (Tofilon and Fike 2000) oder auch Osteoradionekrosen (Grotz et al. 2001) entstehen.

Ziel dieser Studie ist die Untersuchungen der Dosis-Wirkungs-Beziehung anhand der strahlentherapeutischen Behandlung bei Patienten mit einem Multiplen Myelom, welche durch die Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf betreut worden sind. Die Studie wurde retrospektiv anhand der Patientendaten aus den Datenbanken des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Im Mittelpunkt des Interesses steht die strahlentherapeutische Behandlung. Die sich daraus ergebenden Schwerpunkte sind die Überlebensrate der Patienten, Bestrahlungsdosis und Bestrahlungsschema sowie der Therapieerfolg gewertet als Remineralisierung und Analgesie und der Nebenwirkungen unter Therapie.

Dabei wurden auch patientenspezifische Eigenschaften mit in die Auswertung einbezogen. Zudem führten wir einen *Literature Review* anhand der Datenbank „pubmed“ durch.

Für die Bewertung der Strahlentherapie hinsichtlich einer lokalen Schmerzlinderung und Remineralisierung wird von uns eine uni- und eine multivariate Analyse unter Verwendung des binären logistischen Regressionsmodells durchgeführt. Durch das von uns angewendete linearquadratische Modell wird eine Normalisierung der unterschiedlichen Fraktionierungen anhand der  $\alpha/\beta$ -Werte 2 Gy und 10 Gy vollzogen. Studien mit vergleichbarer Korrektur ihrer Ausgangswerte und dementsprechend hoher Aussagekraft liegen uns aktuell nicht vor.

## 1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz des Multiplen Myeloms liegt in Nordamerika und Europa bei etwa 4-6 Neuerkrankungen pro 100.000 Menschen und Jahr (Avet-Loiseau et al. 2007). Dies bedeutet, dass ca. 1 % aller Krebserkrankungen auf das Multiple Myelom zurückzuführen sind und von den hämatogenen Malignomen etwa 10-15 Prozent durch dieses verursacht werden (Harusseau 2009). Es gibt Unterschiede in der Erkrankungswahrscheinlichkeit zwischen Männern und Frauen. Männer sind im Verhältnis 3:2 häufiger betroffen als Frauen. Zudem liegt ein Unterschied zwischen den Ethnien vor (**Tabelle 1**), während bei Menschen mit asiatischer Herkunft durchschnittlich nur einer von 100.000 Menschen erkrankt, ist die Rate bei Afroamerikanern mit neun von 100.000 Menschen am höchsten und ist damit mehr als doppelt so hoch wie die Inzidenz bei Kaukasiern europäischer Herkunft (Altekruse et al. 2009).

**Tabelle 1: Inzidenz des Multiplen Myeloms nach Ländern** (modifiziert aus *Biology and Management of Multiple Myeloma*, James R. Berenson, 2004 Humana Press)

<i>Hohe Rate</i>	<i>Male/Female (%)</i>	<i>Mittlere Rate</i>	<i>Male/Female (%)</i>	<i>Niedrige Rate</i>	<i>Male/Female (%)</i>
Afroamerikaner (US)	10,3/7,1	Kaukasier (US)	4,7/3,2	Indien	1,8/1,5
Maori (Neuseeland)	8,4/7,8	Großbritannien	4,5/3,7	Japan	2,1/1,6
Martinique	8,3/8,0	Finnland	4,4/2,8	Philippinen	1,2/1,1
Hawaiianer	7,4/5,6	Deutschland	3,0/2,4	China	1,1/0,5

Das mediane Alter für die erstmalige Diagnose der Erkrankung liegt bei etwa 68-72 Jahren. Nur 2-5% der Patienten sind jünger als 40 Jahre. Frauen erkranken später als Männer und sind seltener betroffen (Schwartz 1990) (Ludwig et al. 2010). Die auslösenden Faktoren des Multiplen Myeloms sind multifaktoriell. Es wird vermutet, dass chronische Infektionen, Chemikalien, ionisierende Strahlung und Viren an der Entstehung beteiligt sind. HHV-8 Infektionen, Pneumokokken induzierte Pneumonien, Herpes Zoster und das Simian-Virus 40 erhöhen die Inzidenz. Hinzu kommen peristatische Stoffe, also Pestizide, Asbest (Boffetta et al. 1989) und Chemikalien wie Formaldehyd, Benzin und Schwermetalle, die mit dem Multiplen Myelom assoziiert werden. Untersuchungen an Überlebenden von Atombombenexplosionen und von radioaktiv belasteten Arbeitern haben gezeigt, dass insbesondere hier ein ursächlicher Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko besteht (Rabbitt-Roff 2003). Genetisch

kommen Translokation vom Typ t(11;14), t(6;14) und t(6;22) gehäuft vor (Chesi et al. 1998). Die jeweilige Mutation enthemmt die Zellteilung der Plasmazelle. In der Regel entwickelt sich daraus zuerst eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) (Landgren et al. 2009) und geht später aus dem Zustand eines inaktiven Myeloms in ein aktives Myelom über (Sirohi and Powles 2004). Im Milieu des Knochenmarks proliferieren die Myelomzellen weiter und verdrängen hämatopoetische Zellen. Vor allem die Überproduktion des Cytokins IL-6 verursacht konsekutiv die knöchernen Schäden (Tricot 2000).

## **1.2. Klinik, *Staging* und Prognose**

Vorrangiges Symptom ist der Knochenschmerz und die damit häufig korrelierende spontane Fraktur durch osteolytische Prozesse an der Knochensubstanz. Weitere Symptome sind ein anämiebedingtes allgemeines Schwächegefühl, Abgeschlagenheit, Fieber und Gewichtsverlust (Suchman et al. 1981) (Kyle et al. 2003). Aufgrund einer verminderten Thrombozytenproduktion treten bei etwa 10% der Patienten Blutungen auf (Kyle 2004) und der Immunglobulinmangel führt zu einem erhöhten Infektionsrisiko (Ludwig 2005). Bei einem Fortschreiten der Krankheit kann ein akutes oder chronisches Nierenversagen auftreten (Meran 1999). Zudem sind neurologisch-motorische Ausfälle möglich (Leifer et al. 1992). Die progrediente osteolytische Knochendestruktion kann sekundär zur Hyperkalziämie mit Polyurie führen. Diese Symptome werden als *Myelom Related Organ And Tissue Impairment* (ROTI) bezeichnet und mit CRAB (> Calcium, Renal, Anämie, Bone) abgekürzt (Talamo et al. 2010). Zur Diagnostik dienen Laborparameter, insbesondere die Hb-Konzentration und das M-Protein von  $\geq 3$  g/dl (Kyle 2004). Häufig werden Hinweise auf ein Multiples Myelom in konventionellen Röntgenübersichtsaufnahmen oder in der Computertomografie gefunden. Dazu zählen osteolytische Läsionen, Osteoporose und pathologische Frakturen (Dimopoulos et al. 2011). Prädilektionsstellen für Osteolyen sind die Wirbelsäule, Rippen, Schädel, Femora, Humeri und die Mandibula. Charakterisierend ist zudem das typische Bild des sogenannten „Schrotschusschädels“ mit multiplen Osteolysen der Schädelkalotte. In der bildgebenden Diagnostik sind die MSCT und die MRT die überlegenen Untersuchungen (Kropil et al. 2008). Als weiterführende Untersuchung kann die Skelettszintigrafie mit Technetium 99m oder das FDG-PET Aufschluss über die Pathogenität ossärer Läsionen geben (Durie 2006). Eine



anschließende histologische Untersuchung des Knochenmarks nach Feinnadelpunktion ist unumgänglich (Bartl and Frisch 1998). Prognose und *Staging* erfolgen anhand verschiedener Kriterien. Eine herkömmliche Methode war die Einteilung nach Durie & Salmon (Durie and Salmon 1975) (**Tabelle 2**).

**Tabelle 2: Krankheitsstadien von Patienten mit Multiplem Myelom: Klassifiziert nach Durie&Salmon 1975**

Stadium	Charakteristika
<b>1</b>	Alle folgenden Punkte sind erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobin &gt; 10 g/dl</li> <li>- Normales Serumcalcium &lt; 12 mg/dl</li> <li>- Keine Osteolysen oder <b>eine</b> solitäre Osteolyse</li> <li>- Leichtketten-Ausscheidung Urin &lt; 4g pro Tag</li> <li>- Paraproteine IgG &lt; 5 g/dl, IgA &lt; 3 g/dl</li> </ul>
<b>2</b>	Weder Stadium 1 noch Stadium 3
<b>3</b>	Ein Punkt ist erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobin &lt; 8,5 g/dl</li> <li>- Serumcalcium &gt; 12 mg/dl (3 mmol/l)</li> <li>- Mehr als <b>zwei</b> Osteolysen</li> <li>- Leichtketten-Ausscheidung Urin &gt; 12 g pro Tag</li> <li>- Paraproteine IgG &gt; 7 g/dl, IgA &gt; 5 g/dl</li> </ul>
<b>A</b>	normale Nierenfunktion: Kreatinin < 2 mg/dl (< 176 mmol/l)
<b>B</b>	gestörte Nierenfunktion: Kreatinin > 2 mg/dl (> 176 mmol/l)

Diese ursprüngliche Einteilung ergab die Stadien 1-3 und die Untergruppen A und B, welche die Nierenfunktion anhand des Serumkreatinins beurteilten. Nach Durie&Salmon sind Stadium II und Stadium III behandlungspflichtig. Außerdem muss immer die Subklasse B behandelt werden.

Ein weiterer prognostischer Parameter ist das  $\beta$ -2-Mikroglobulin (Child et al. 1983) (Greipp et al. 2005), da dieses von den Tumorzellen sezerniert und über die Niere ausgeschieden wird. Es dient der neueren Klassifikation des Multiplen Myeloms nach dem *International Staging System* (ISS), welche auch die Serumalbuminkonzentration umfasst. (**Tabelle 3**) (Bergsagel and Kuehl 2005).

**Tabelle 3: SWOG Stadien des Multiplen Myeloms;  $\beta$ 2M = beta 2 Mikroglobulin, ED= Erstdiagnose. (modifiziert nach Jacobson et al. 2003)**

Stadium	Charakteristika	Betroffene Patienten bei ED
<b>1</b>	$\beta$ 2M < 3,5 mg/l	14 %
<b>2</b>	$\beta$ 2M 3,5-5,5 mg/l	43 %
<b>3</b>	$\beta$ 2M > 5,5 mg/l Albumin > 30 g/l	32 %
<b>4</b>	$\beta$ 2M > 5,5 mg/l Albumin < 30 g/l	11 %

### 1.3 Therapie

Das Multiple Myelom gilt derzeit, trotz guter Fortschritte in der Therapie, als nicht heilbar (Jemal et al. 2011). Die mediane Lebenserwartung liegt je nach Initialalter und Therapieform bei weniger als 5 Jahren bzw. unter Behandlung bei 36-48 Monaten (Raab et al. 2009). Nach Stammzelltransplantation kann mit einer 10 Jahres-Überlebensrate von bis zu 40% gerechnet werden (Barlogie et al. 2006). Folglich sind fast alle Therapien von palliativem Charakter, denn letztlich geht es darum, die Lebenszeit zu verlängern, das Tumorwachstum aufzuhalten und die Symptome zu lindern. Neuere Studien beschreiben die Stammzelltherapie nach aggressiver myeloablativer Chemotherapie als potenziell kurativ (Shimoni et al. 2010).

#### 1.3.1. Radiotherapie

Für die Strahlentherapie wird indirekt ionisierende Strahlung verwendet, welche durch Radikalbildung die biologisch kritischen Zielmoleküle verändern kann. Hierbei ist vor allem die Induktion von Doppelstrangbrüchen in der DNA von Bedeutung, welche im günstigen Fall zur Apoptose einer Zelle führen. Es wird meist die sogenannte Elektronenstrahlung oder „Röntgenbremsstrahlung“ verwendet. Letztere wird in der Röntgenröhre erzeugt. Elektronen werden ausgehend von der Glühkathode beschleunigt und dann an einer Anode abgebremst. Bei der Abbremsung entsteht die Röntgenstrahlung, auch Bremsstrahlung genannt. Die Härte dieser Strahlung wird über die Spannung zwischen Kathode und Anode reguliert.

Die Dosisleistung ist entscheidend für die Radiotherapie, welche die durch Strahlung auf das Gewebe übertragene Energie pro Zeit in der Einheit „Gray“ pro Zeiteinheit angibt. Zudem ist zu beachten, dass das Dosismaximum in der Gewebsschicht des Tumors liegt. Mit zunehmender Energie wird dieses Dosismaximum weiter in die Tiefe verlagert und die Körperoberfläche entlastet.

Die Zellen des Multiplen Myeloms sind sehr strahlenempfindlich. Deswegen kann eine Radiotherapie als palliative Behandlung in einem fortgeschrittenen Stadium durchgeführt werden. Eine abschließende Zielvolumendosis, die zu einer lokalen Schmerzlinderung im Bereich der Osteolyse führt, wird von den Autoren mit verschiedenen Dosen angegeben, z.B. wird berichtet, dass mit 30 Gray in etwa 10 Fraktionen eine Schmerzlinderung an lytischen Knochenpunkten erreicht werden könne (Rowell and Tobias 1991). Hierzu kann bei Osteolysen der Wirbelsäule die *External*

*Beam Radiation Therapy* (EBRT) mit interventionellen Maßnahmen wie zum Beispiel der Vertebroplastie verknüpft werden damit eine rasche Schmerzreduktion eintritt (Hirsch et al. 2011). Neben Knochenschmerzen werden auch pathologische Frakturen und Raumforderungen, etwa im Bereich des Rückenmarkskanals, bestrahlt. Dies kann heutzutage durch *Intensity-Modulated-Radiation-Treatment* (IMRT) durchgeführt werden (Chargari et al. 2009), wenngleich sich die IMRT aufgrund der geringeren Zielvolumendosen bei dem Multiplen Myelom bisher nicht durchgesetzt hat. Studien zeigen, dass das Risiko für pathologische Frakturen nach einer Bestrahlung abnimmt (Lecouvet et al. 1997). Beim Multiplen Myelom hat die Radiotherapie meist eine palliative Indikation. Eine häufig verordnete Dosis ist 25 Gy in 2,5 Gy Einzeldosen. Hierdurch wird bei gleicher biologischer Effektivität, aber höherem Risiko an chronischen Nebenwirkungen in kürzerer Zeit ein suffizienter Therapieerfolg erreicht (Lu 2008). Ansätze mit Radionukliden sehen vor, Phosphonate kombiniert mit dem radioaktiven Holmium-166 und Samarium-153 vor einer Hochdosistherapie und Radiotherapie mit nachfolgender Stammzelltherapie anzuwenden (Giralt 2000), (Dispenzieri et al. 2005), sind klinisch aber noch nicht etabliert.

### **1.3.2. Chemotherapie und Stammzelltransplantation**

Therapie der Wahl bei Patienten mit einem Multiplen Myelom unter 75 Lebensjahren ist eine Kombination aus Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation. Behandlungsbedürftig sind symptomatische Stadien der Erkrankung. Vor Beginn der Behandlung ist anhand von Alter und Komorbidität zu entscheiden, ob eine Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann. Es wurden verschiedene Schemata aus Chemotherapeutika entwickelt und im Verlauf wieder variiert oder geändert. Dazu gehören vor allen Melphalan und Prednisolon, Thalidomid, Bortezomib, Lenalidomid sowie Vincristin, Adriamycin und Dexamethason. Die Induktion mit Vincristin wird z.B. nicht mehr empfohlen. Hochdosistherapien mit Melphalan verlängerten das Überleben auf 4-5 Jahre (Harousseau 1999, Abrey et al. 2003).

Eine Induktion vor SCT erfolgt aktuell zum Beispiel mit einer Kombination von Bortezomib, Cyclophosphamid oder Doxorubicin und Dexamethason in drei Zyklen. Bei der autologen SCT werden Progenitorzellen durch einen Zellseparator aus dem Blut des Patienten gewonnen. Nach der Hochdosis-Therapie werden dem Patienten die eigenen Progenitorzellen wieder zugeführt. Gleichzeitig wird GM-CSF oder G-CSF zur

Beschleunigung der Zellneubildung appliziert. Vorteil ist die mögliche Dosiserhöhung der Chemotherapie und Bestrahlung, da weniger Rücksicht auf die verbleibenden gesunden Zellen genommen werden muss. Durch die Hochdosis-Therapie hat sich die Lebenserwartung beim Multiplen Myelom erhöht, in 16 % der Fälle sogar auf 7 Jahre. Zudem sprechen mehr Patienten auf die Therapie an. 30-50 % der Patienten reagieren mit einer totalen Remission, 90% erreichen eine Reduktion des M-Proteins im Blutplasma (Rajkumar et al. 2006, Kyle and Rajkumar 2008).

Im Anschluss an die SCT kann eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib, Lenalidomid, Thalidomid oder Steroiden durchgeführt werden. Patienten mit einer Translokation t(4;14) zeigen unter einer Erhaltungstherapie mit Bortezomib einen Überlebensvorteil (Goldschmidt and Nitschmann 2013).

Für eine Konsolidierungstherapie wird u.a. Lenalidomid mit Dexamethason verwendet. Es wurde diskutiert, dass Patienten für eine zweite Stammzelltransplantation nicht älter als 65 Jahre sein sollten. Derzeit wird bei Patienten unter 65 Jahren eine zweite Transplantation bei mangelndem Erfolg der ersten SCT durchgeführt. Bei Rezidiven wird bei einem entsprechenden Allgemeinzustand des Patienten z.B. eine Wiederholung der Hochdosis Therapie mit SCT sowie Bortezomib und Thalidomid (Palumbo et al. 2010) oder eine Behandlung mit den neueren Substanzen Pomalidomid und Carfilzomib empfohlen.

Als kurativer Ansatz ist eine allogene SCT mit Stammzellen von Spendern, insbesondere von Geschwistern mit identischen HLA Gruppen, möglich. Diese wird bei jüngeren Risikopatienten, z.B. mit 17p Deletion, im Rahmen von Studien durchgeführt. Ziel ist die Graft- vs. Host-Reaktion (Goldschmidt and Nitschmann 2013) (San Miguel 2013). Der kurative Charakter dieser Therapie bei Initialstadien der Erkrankung ist durch die geringe Rückfallquote gekennzeichnet (Corradini 2003).

### **1.3.3. Interventionelle radiologische oder chirurgische Therapiemöglichkeiten und Bisphosphonate**

Durch chirurgische Maßnahmen können osteolytische Knochen stabilisiert und Frakturen behandelt werden, indem beispielsweise Osteosynthesen an der Wirbelsäule zu einer Stabilisierung beitragen und solitäre Plasmozytomtumore reseziert werden (Martin et al. 1999). Zu unterscheiden sind relative OP-Indikationen (Frakturgefahr, Tumorexzisionen) und absolute OP-Indikationen (Frakturen, Schmerzerhalt nach Radiotherapie). Insbesondere von Bedeutung sind die Wirbelkörperanierung und die Stabilisierung von Extremitäten. Als Methoden stehen beispielsweise die Spondylodese, die Osteosynthese, die Kyphoplastie, die Laminektomie und die Resektion des Tumors zur Verfügung. Die Rate an peri- und postoperativen Komplikationen liegt bei etwa 32%. Durch moderne interventionelle Verfahren der Radiologie wie zum Beispiel die Vertebroplastie kann die Rate an Komplikationen gesenkt werden (Utzschneider, Schmidt et al. (2011)). Unterstützend zu der radiologischen Intervention ist die Radiotherapie für eine Nachbehandlung indiziert.

Eine ergänzende Gabe von Bisphosphonaten hemmt die Osteoklasten und vermindert den Knochenabbau (Durie et al. 2003). Bei pathologischen Frakturen und Osteolysen empfiehlt das Europäische Myelom Netzwerk in seinen Leitlinien die intravenöse Anwendung von Pamidronsäure oder Zoledronsäure (Terpos et al. 2009). Eine Studie aus dem Jahre 2012 mit 68 Patienten ergab bessere Überlebensraten von Patienten mit Multiplem Myelom die mit der Kombination aus Zoledronsäure und Thalidomid behandelt wurden, anstelle von Zoledronsäure allein. Die Therapie sollte mindestens über 2 Jahre durchgeführt werden, eine langfristige Zoledronat Therapie wird empfohlen (Witzig et al. 2012). Es besteht ein erhöhtes Risiko für Kieferosteonekrosen.

## **2. Materialien und Methoden**

Die Analyse des Stellenwertes der Strahlentherapie bei Patienten mit einem Multiplen Myelom wurde durch die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, in Zusammenarbeit mit der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie anhand einer retrospektiven Datenbankanalyse und einer statistischen Auswertung durchgeführt. Es wurden 153 Patienten identifiziert von denen 107 zum Teil mehrfach bestrahlt worden waren sodass wir 202 Bestrahlungsvolumen untersuchen konnten. Von den 153 Patienten waren 67 Patienten weiblich und 86 Patienten männlich. Das mediane Alter betrug 59,5 Jahre.

### **2.1. Datengewinnung, Auswahlkriterien**

Durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität erfolgte eine ethische und rechtliche Beratung mit einem positiven Ethikvotum. Die Studiennummer lautet 5024. Die Auswahl der Patientenkohorte erfolgte aus dem Patientenregister der an der Düsseldorfer Universitätsklinik vorstellig gewordenen oder behandelten Patienten. Dazu wurde eine Datenbankrecherche mit dem Stichwort „Multiples Myelom“ für den Zeitraum 1989 bis 2014 durchgeführt und Daten aus den Entlassungsbriefen, radiologischen Befunden, Laborparametern sowie Patientenakten erhoben. Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Studie waren Daten über das Geburtsdatum, Geschlecht und den Diagnosezeitpunkt. Außerdem war eine gesicherte Diagnose in Bezug auf das Multiple Myelom, ein Initialstadium von mindestens IA und ein Staging nach Durie & Salmon notwendig. Zudem sollte die Behandlungsarte, insbesondere Bestrahlung und Chemotherapie, Dauer der Erkrankung und Medikation dokumentiert sein. Als Ursache für die Bestrahlung konnte eine extramedulläre Raumforderung, Osteolyse oder palliative Indikation, im Rahmen der Grunderkrankung des Multiplen Myeloms vorliegen. Bei der Analyse des Therapieerfolgs, gemessen anhand des analgetischen Effekts der Therapie, wurden nur Patienten mit ossären Schmerzen einbezogen, um eine Remission besser evaluieren zu können. Gemessen wurde die Analgesie subjektiv anhand der Bewertungen durch den Arzt und Patienten bei den Nachsorgeterminen. Zum Vergleich der Überlebensraten wurden Daten einer Patientenkohorte aus der Uniklinik Düsseldorf ermittelt bei der es zu keiner Bestrahlung kam. Die letzte Prüfung auf Überlebensrate und Überlebensdauer wurde bis Anfang

2012 anhand der Datenbanken und hausärztlichen Auskunft durchgeführt. Patienten für die im Nachhinein kein ausreichendes Datenmaterial auffindbar war oder deren Erstdiagnose und Tod im selben Quartal lagen wurden nicht mit einbezogen. Zudem führten wir auch eine Literaturrecherche anhand der Datenbank „PubMed.gov-NCBI“ zum Thema „Multiples Myelom“, „Knochenmetastasen“ und „Strahlentherapie des Multiplen Myeloms“ durch.

## 2.2. Nachsorge

Das *Follow-Up* wurde über die hausärztliche Auskunft und die Informationen aus dem eigenen Computersystem der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt. Bei offenen Fragen kam es zu einer Kontaktaufnahme mit dem Patienten selbst, falls dies noch möglich war. Waren keine Informationen mehr zu erhalten und scheiterte die Kontaktaufnahme, so wurden diese Patienten als „lebend“ (zensiert) eingestuft, die Überlebensrate aber auf den Zeitraum der letzten nachweislichen Arztkontakte begrenzt, um einen Fehler zu minimieren.

Ein Erfolg der Remineralisierung bestrahlter osteolytischer Knochenmetastasen wurde anhand der vorhandenen Befunde aus dem radiologischen Institut durch einen qualitativen Vergleich der prä- und posttherapeutischen Bilder über den jeweils gesamten Verlauf der uns vorliegenden Bildgebung, evaluiert. D.h. es kam zu einer Verlaufsbeobachtung der Osteolyse über mehrere Jahre. Hierzu wurde die Evaluation mittels Computertomografie und MRT bevorzugt herangezogen, da projektionsradiografische Aufnahmen eine Abheilung nicht sicher darstellen (Lutje et al. 2009). Die Bewertung des Ergebnisses der Remineralisierung basiert auf der „Bewertung der Tumorremission nach den WHO-Kriterien“ (Jordan and Sanger 2006) und spezifischer Ergänzung (Durie et al. 2006). Als ossäres Befallsmuster sind die fokale Läsion mit Destruktion der Kortikalis und die diffuse Infiltration des Knochenmarks zu unterscheiden (Dimopoulos et al. 2009). Die hier vorgenommene Einteilung bezieht sich auf fokale Läsionen und besteht aus 4 Kategorien. Dazu zählen die durchgreifende Remission (CR) mit einer Tumorrückbildung im Bestrahlungsgebiet über mindestens 4 Wochen und die partielle Remission (PR) mit einer mehr als fünfzigprozentigen Verkleinerung der Tumordimension für mindestens 4 Wochen. Die dritte Kategorie ist der *Status idem* oder auch *No change* (NC), bei unverändertem Befund (*Stable Disease*) für mindestens 4 Wochen. Die vierte Kategorie beinhaltet den

Progress (PD) bei einer Größenzunahme der bestrahlten Läsion um mehr als 20% (WHO 1979). Die Evaluation des Ausmaßes der Remineralisierung erfolgte anhand eines Vergleichs der prätherapeutischen und der posttherapeutischen Bildgebung nach stattgehabter Bestrahlung. Im Hinblick auf die Remineralisierung ist davon auszugehen, dass sich ossäre Läsionen nach einer Strahlentherapie nicht immer oder teilweise zeitverzögert zurückbilden. Hierdurch kann eine komplette Remission radiografisch nicht zwingend erfasst werden (Callander and Roodman 2001). Nach der Bestrahlung kann es außerdem zu einer abnehmenden Dichte (HE-Messungen in der Computertomografie) innerhalb der Osteolyse kommen. Diese Abnahme beruhte auf einer Zerstörung des osteolytischen Tumorgewebes. Allein schon die stabile Größe einer Osteolyse im *Follow-Up* kann als erfolgreiche Therapie angesehen werden, wurde von uns aber unter der Zuteilung „*Status idem*“ nicht als Remineralisierungsereignis betrachtet, da es hierzu keine ausreichende standardisierte Klassifikation gibt. Zur Objektivierung der Kodierungsstabilität der Remineralisierung wurde ein Vergleich der prä- und posttherapeutischen Bilder durchgeführt und an Ende der Untersuchung im Jahre 2015 durch den Autor wiederholt falls kein aussagekräftiger radiologischer Befund vorlag. (Schreier 2012). Die Übereinstimmung hierbei betrug 95,4%. Abweichende Daten wurden re-evaluiert. Dabei kam es in 5 Fällen zu einer Degradierung von „durchgreifender Remission“ zu „partieller Remission“. In einer separaten Analyse wurde ein zeitnahes operatives Vorgehen und eine simultane Chemotherapie einbezogen. Der analgetische Effekt und die Nebenwirkungen der Bestrahlung sind den Protokollen der Nachsorgeuntersuchungen des Instituts für Strahlentherapie und der hämatonkologischen Klinik entnommen worden. Aus diesen qualitativen Bewertungen durch den Arzt und Patienten, entwickelten wir eine *Likert-Skala*, welche den Therapieerfolg beschreibt. Für den Vergleich mit anderen Studien beschränkten wir uns auf eine Zusammenfassung in die Kategorien: „Therapieerfolg“, „*Status idem*“ und „Progress“ des Tumorgeschehens. Diese Begrifflichkeiten sind subjektive Einschätzungen durch den Patienten und den jeweiligen Untersucher. Die Nebenwirkungen wurden aufgrund des langen Untersuchungszeitraums nach dem RTOG-Graduierungssystem (Cox et al. 1995) und dem CTC-System 3.0 (Trotti et al. 2003) erfasst und zusammengefasst ausgewertet, da der Unterschied dieser Klassifikationen nach Analyse von Yoshida et al. (2014) als gering einzustufen ist.



### 2.3 Statistische Auswertungen

Die statistische Analyse der Patientendaten erfolgt durch Excel<sup>®</sup> für Windows und SPSS<sup>®</sup> Version 21.0, mit denen für die graphische Darstellung Diagramme erstellt wurden. Das Signifikanzniveau für die verschiedenen Tests wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt. Es gibt zwei Datensätze. In dem ersten sind die Patienten einzeln aufgeführt und in einem zweiten werden Patienten pro Zielvolumen teils mehrfach aufgeführt.

In einer explorativen Datenanalyse wurden Spannweite und Medianwerte der Altersverteilung und der Dosisverteilung ausgewertet. Aufgrund der nicht normalverteilten Parameter in unserem Patientenkollektiv bei Mehrfachmessungen der Bestrahlungsparameter an mehrfach bestrahlten Patienten wurden die Vergleiche unabhängiger Stichproben im nichtparametrischen Mann-Whitney-U Test und im Kruskal-Wallis Test analysiert. In den Einzelmessungen der Patientencharakteristika lag für die Altersstruktur bei Erstdiagnose nach Shapiro-Wilk eine Normalverteilung vor.

Eine univariate Analyse der Überlebensdaten erfolgte anhand des Kaplan-Meier-Plot mit dem Log-Rank-, Breslow- und Tarone-Test. Hier wurden die Einflussgrößen Radiotherapie, Nebenwirkungen, Alter und Geschlecht auf signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben geprüft. Auf diese Weise war es auch möglich retrospektiv Patienten zu untersuchen, die im Verlauf noch nicht verstorben waren (Dickman and Adami 2006). Zudem erstellten wir Kreuztabellen und führten uni- und bivariate Analysen mit Berechnung der Signifikanz nach Spearman durch. Dabei wurden zwei oder mehr Kohorten separat untersucht. Der Einfluss der metrischen Variablen Zielvolumendosis auf die dichotomen Variablen Analgesien, Remineralisierung und Nebenwirkungen wurde in einer bivariaten Analyse untersucht. Dazu führten wir die punktbiseriale Korrelation, inklusive der linearen Regression mit Berechnungen nach dem Modell von Kendall-Tau und Spearman-Roh durch. Zur Berechnung eines linearen Zusammenhangs zwischen zwei Variablen bestimmten wir den Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Die Analyse von kategorisierten Variablen auf Unabhängigkeit wurde mit dem exakten Test nach Fisher und dem Chi-Quadrat Test vollzogen. Für die Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung führten wir mittels univariater linearer Regression und mittels univariater sowie multivariater Plot Logit Regression (GENLIN procedure, SPSS 21.0) eine Analyse für die Zielvolumendosis und die normalisierten  $\alpha/\beta$ -Werte 2, 8 und 10 Gy durch. Durch die *stepwise backwards* Prozedur wurden anhand des Wald-Tests Variablen in der multivariaten Analyse ausgeschlossen.

## 2.4. Linear-quadratisches Modell

Aufgrund der Vielzahl von Bestrahlungsschemata mit unterschiedlichen Einzel- und Gesamtdosen verwendeten wir für unsere Analyse Berechnungen anhand des linear-quadratischen Modells ( $\alpha/\beta$ -Modell). Strahlenbedingte Basenschäden, Einzelstrangbrüche oder auch Doppelstrangbrüche sind durch die Zelle reparierbar, wobei Doppelstrangbrüche die entscheidende Ursache für den Zelltod sind. Die primäre Schädigung der DNA ist jedoch nur ein subletaler Einzelstrangbruch. Durch die Notwendigkeit der Koinzidenz steigt die Wahrscheinlichkeit für einen Doppelstrangbruch mit dem Quadrat der Dosis  $D$ , anstatt linear. Hieraus ergibt sich das linear-quadratische Modell. Die Variable  $\alpha$  ist proportional-linear zur Strahlendosis und  $\beta$  ist proportional zum Quadrat der Strahlendosis. Das linear-quadratische Modell beschreibt eine halblogarithmische Überlebenskurve, welche einen parabelförmigen Verlauf hat. Zellexperimente zeigen bei hohen Dosen jedoch aufgrund einer Übersättigung mit Photonen eine lineare Abhängigkeit. Somit ist das linearquadratische Modell bei hohen Dosen nicht anwendbar, es gilt lediglich für Einzeldosen bei 1 - 8 Gy (Kirkpatrick et al. 2008). Die Dosis, bei welcher linearer und quadratischer Term gleich groß sind, ist das  $\alpha/\beta$ -Verhältnis in der Einheit Gray. Der  $\alpha$ -Parameter bestimmt im unteren Dosisbereich den Kurvenverlauf, der  $\beta$ -Parameter überwiegt erst bei höheren Dosen. Ist der  $\alpha/\beta$ -Wert hoch ( $>10$ ) so ist die Reparaturfähigkeit des Gewebes geringer, wie zum Beispiel beim Knochenmark oder aber auch bei malignen Tumoren. Später reagierendes Knochengrundgewebe hat dagegen einen niedrigeren  $\alpha/\beta$ -Wert ( $<3$ ) (Herrmann 2006). Mit dem linear-quadratischen Modell können verschiedene Fraktionierungsschemata mit 1-8 Gy Einzeldosen ( $d_{alt}$ ) in isoeffektive Gesamtstrahlendosen ( $D_{neu}$ ) umgerechnet werden (Brenner 2008). Wir verwendeten die isoeffektiven Strahlendosen zur Analyse des analgetischen Effekts und der Remineralisierung durch die Bestrahlung bei einem  $\alpha/\beta$ -Wert von 2 Gy und 10 Gy. Wir wählten 2 Gy als Äquivalenz- bzw. Referenzdosis ( $d_{neu}$ ). Beispielsweise ergibt ein Schema mit 15x 2 Gy Bestrahlungen eine Gesamtdosis von 30 Gy und ein Schema mit 10x 3Gy Bestrahlungen 30 Gy Gesamtdosis, welche bei einem  $\alpha/\beta$ -Wert von 2 Gy einer isoeffektiven Dosis von 32,5 Gy entspricht. Die Umrechnung unserer Daten erfolgte anhand der in Abbildung 1 abgebildeten Formel.

**Abb. 1: Umrechnungsformel des linear-quadratischen Modells,  $D_{neu}$  = neue Gesamtstrahlen-dosis,  $D_{alt}$  = alte Gesamtstrahlendosis,  $d_{neu}$  = neue Einzeldosis,  $d_{alt}$  = alte Einzeldosis,  $\alpha/\beta$ -Wert von 2 Gy und 10 Gy.**

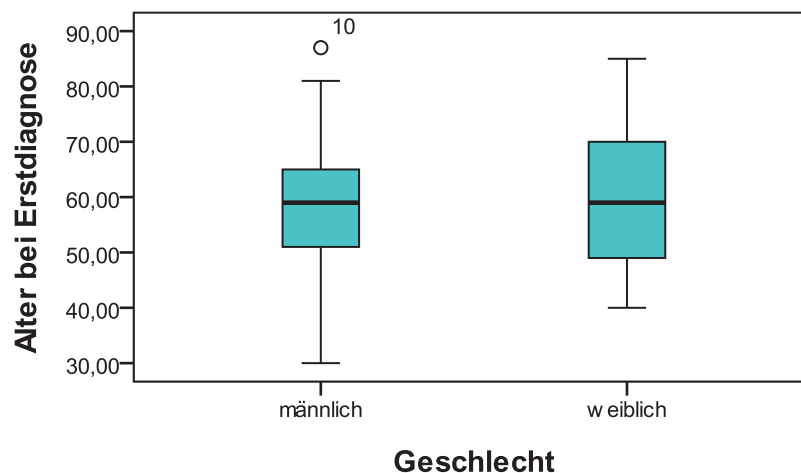
$$D_{neu} = D_{alt} \times \frac{\alpha/\beta + d_{alt}}{\alpha/\beta + d_{neu}}$$

## 2.5. Patientendaten

### 2.5.1. Allgemeine Daten bei der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms

Es wurden insgesamt Daten von 153 Patienten erhoben. Die Studiengruppe besteht aus Patienten, bei denen zwischen 1989 und 2013 ein Multiples Myelom diagnostiziert worden war. Aus dieser Gruppe waren im Januar 2013 76 Patienten bereits verstorben während 77 Patienten noch lebten.

Eine Strahlenbehandlung war bis zu diesem Zeitpunkt bei 107 Patienten durchgeführt worden. Die Patienten wurden nach der Durie & Salmon Klassifikation eingeteilt. Es befanden sich 21 Patienten bei der Erstdiagnose im Stadium IA. Bei 16 Patienten lag ein Multiples Myelom im Stadium II vor, 99 Patienten befanden sich im Stadium IIIA und 17 im Stadium IIIB. 14 Patienten hatten einen extramedullären Weichteiltumor aufgrund des Multiplen Myeloms, 11 Patienten einen extramedullären Tumor mit ossärer Arrosion und 177 Patienten litten unter osteolytischen Knochenläsionen (von insgesamt 202 Zielvolumendosen). Das mediane Alter der Patienten lag bei 59,0 Jahren (Mittelwert: 59,46 Jahre). Die Spannweite der Altersverteilung betrug 57 Jahre. Dem jüngsten Patienten wurde im 30. Lebensjahr ein Multiples Myelom diagnostiziert und der älteste Patient war 87 Jahren alt (Abb. 3). Die Altersstruktur der 67 weiblichen und 86 männlichen Patienten ist normalverteilt und liegt im Median bei 59 Jahren (**Abb. 2**).



**Abb. 2; Boxplot zur Altersverteilung** in den Patientengruppen aufgeteilt nach Geschlecht, Shapiro-Wilk  $p=0,533$ , Medianwert für beide Geschlechter: 59 Jahre

Die Häufigkeiten der verschiedenen Myelomtypen ergeben sich aus **Abb. 4**. Mit 39% ( $n=59$ ) trat der Typ IgG kappa bei Erstdiagnose am häufigsten auf. Gefolgt von IgG lambda mit 16% ( $n=25$ ) und IgA kappa mit 14,0% ( $n=21$ ) sowie IgA lambda mit 10% ( $n=15$ ). Hinzu kommen 10% ( $n=15$ ) mit ausschließlich kappa Leichtketten und 3%

(n=5) mit lamda Leichtketten sowie 3 Patienten mit einem IgD lambda Myelom und 2 Patienten mit einem asekretorischen Myelom. Nicht im Diagramm enthalten sind je ein Patient mit IgA, IgD kappa, IgG und 5 Patienten bei denen wir den Myelomtyp nicht mehr ermitteln konnten.

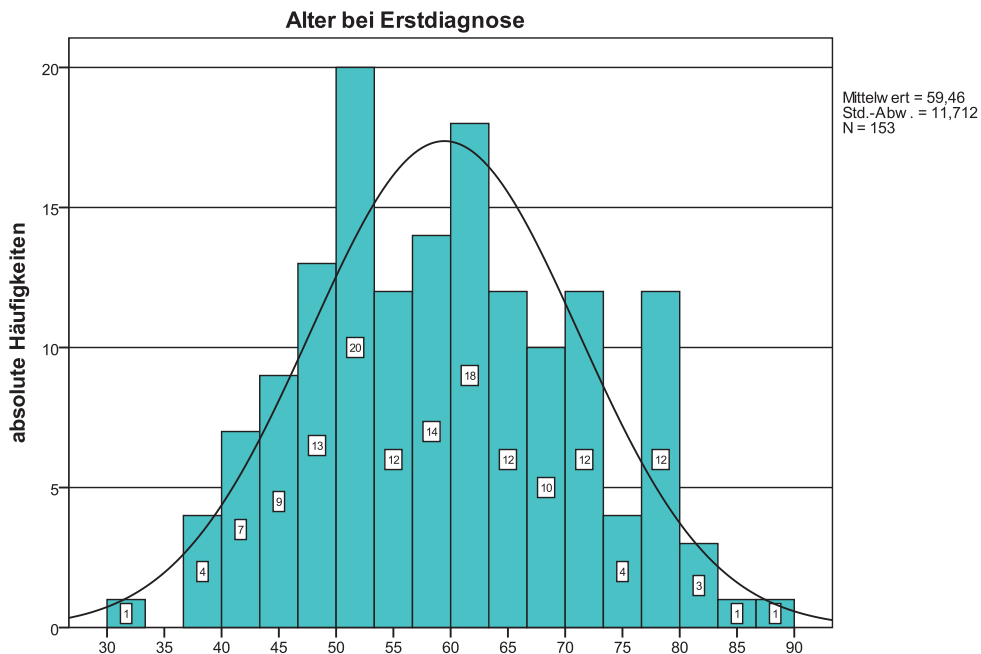


Abb. 3: Altersverteilung bei Erstdiagnose, Range: 30-87 Jahre, Mittelwert: 59,5 Jahre, Standardabweichung: 11,7 Jahre. Anzahl: 153. Normalverteilung nach Shapiro-Wilk  $p = 0,129$

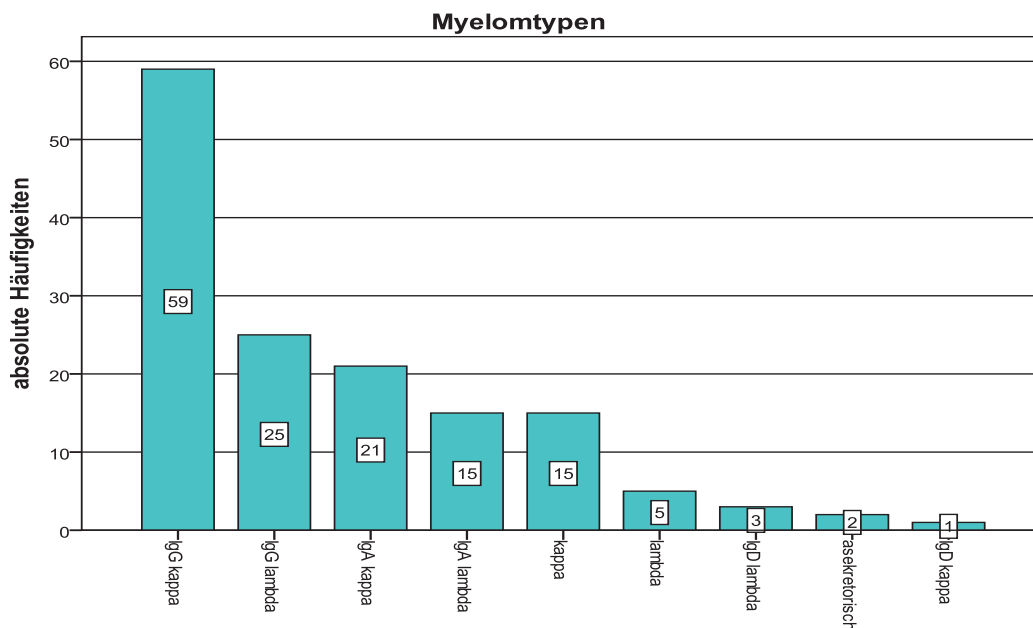


Abb. 4: Absolute Häufigkeiten der Leichtketten bei Erstdiagnose: Ig = Immunglobulin, Myelomtypen in absteigender Anzahl: IgG kappa, IgG lambda, IgA kappa, IgA lambda, kappa, lambda, IgD lambda, asekretorisch, IgD kappa

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Radiotherapie**

##### **3.1.1. Strahlentherapeutische Behandlung – Deskriptive Daten**

Aus dem gesamten Patientenpool wurden 107 von 153 Patienten teils mehrfach bestrahlt, sodass insgesamt 202 Zielvolumina ausgewertet werden konnten. 46 Patienten wurden nicht bestrahlt und dienen in weiteren Analysen als Vergleichskohorte zu den Daten der bestrahlten Patientenkohorte. Die abschließende genaue Anzahl der verschiedenen Bestrahlungen jedes Patienten wurden nicht definiert. Dies begründet sich darin, dass einige Bestrahlungen nicht an der Uniklinik Düsseldorf stattfanden und damit keine Aufzeichnungen dazu ausgewertet werden konnten oder andere Bestrahlungsarten, wie beispielsweise die Ganzkörperbestrahlung stattfanden, welche nicht in diese Studie mit einbezogen worden sind. Unser Ziel war es die Daten von Patienten mit einem Multiplen Myelom zu analysieren, die an der Uniklinik Düsseldorf bestrahlt worden waren. Die Indikation für die Bestrahlungen der Patienten in dieser Studie wurde aufgrund einer Osteolyse oder auch extramedullären Raumforderung gestellt, welche Schmerzen (n=145) oder Frakturen (n=18) verursachten, bzw. zu Sensibilitätsstörungen (n=21) führten. Hinzu kommen Bestrahlungen bei akuter Gefährdung des Spinalkanals (n=7) durch den Tumor (k.A. n=19). Die Bestrahlungstechnik wurde bei 168 Zielvolumina ausgewertet. Es zeigt sich, dass 52 Patienten mit einer Energie von 6 MV bestrahlt wurden. 28 Patienten wurden mit 15 MV bestrahlt und 16 Patienten mit 25 MV Photonen. Hinzu kommen 16 Patienten mit 8 MV Photonen. Jeweils 9 Patienten erhielten in 2-Felder-Technik eine Bestrahlung mit 6 und 15 MV Photonen bzw. mit 6 und 25 MV Photonen. Eine Anzahl von 28 Patienten wurde mit Telekobalt bestrahlt. Die übrigen Bestrahlungstechniken bestehen aus 10 MV, 15 MV, 10 MV und 8 MV Bestrahlungen (n=11). Zudem ermittelten wir die Bestrahlungsfelder. Hierbei wurden 141 Bestrahlungsserien ausgewertet. Es zeigte sich, dass 70 Patienten mit einer 2-Felder-Technik mit a.p.-p.a. bzw. ventrodorsal bestrahlt wurden. 44 Patienten erhielten eine Ein-Feld-Bestrahlung. Bei 22 Patienten wurden 3 Felder verwendet, bei 4 Patienten 4 Felder und bei einem Patienten 5 Felder. Die genauen Kombinationen zwischen Bestrahlungstechnik und Felderanzahl sind in Tabelle 4 dargestellt. Die häufigste Kombination bestand in einer Bestrahlung durch 6 MV Photonen in einer 2-Felder-Technik (n=21) und eine Bestrahlung mit Cobalt 60 als

Strahlenquelle in 2-Felder-Technik (n=19). Zudem wurden 6 MV Photonen (n=10) und 8 MV Photonen (n=12) in einer 1-Feld-Technik verwendet. Insgesamt kam die 2-Felder-Technik bei 70 Bestrahlungsserien zum Einsatz, gefolgt von der 1-Feld-Technik bei 44 Serien und der 3-Felder-Technik bei 22 Bestrahlungsserien sowie 4x 4 Felder und 1x die 5 Felder Technik.

**Tabelle 4: Kreuztabelle Bestrahlungstechnik und Bestrahlungsfelder: MV= Megavolt**

Bestrahlungstechnik		Felder				Gesamt
		1	2	3	4	
6 MV	Anzahl	<b>10</b>	<b>21</b>	5	1	37
10 MV	Anzahl	1	0	0	0	1
15 MV	Anzahl	8	4	6	3	21
25 MV	Anzahl	4	8	1	0	13
6/15 MV	Anzahl	0	4	5	0	9
6/25 MV	Anzahl	1	5	3	0	9
Cobalt60	Anzahl	4	<b>19</b>	0	0	23
8 MV	Anzahl	<b>12</b>	4	0	0	16
11 MV	Anzahl	1	0	0	0	1
Gesamt	Anzahl	41	65	20	4	130
	%	31,5%	50,0%	15,4%	3,1%	100,0%

Zielvolumendosen in der Einheit Gray wurden bei 202 Patienten ermittelt. Die dafür verwendeten Daten wurden den Arztbriefen der Strahlentherapie und Radioonkologie, Düsseldorf entnommen. Ein Großteil der Patienten (n=60) erhielt eine Bestrahlung mit einer Zielvolumendosis von 20 Gy. 39 Patienten wurden bis zu 36 Gy bestrahlt und 26 Patienten bis 30 Gy Gesamtdosis. Eine große Gruppe von 31 Patienten wurde bis 25 Gy und 16 Patienten wurden bis 40 Gy Zielvolumendosis bestrahlt. Zudem gab es seltene Zielvolumendosen von 50 Gy (n=2, mit 25x2Gy und einmal 1,8Gy auf 50,4 Gy), 22,5 Gy (n=4) und 2x 8 Gy (n=2, mit 1x 8 Gy am proximalen Femur und 2x 4Gy als Notfall an der LWS) sowie jeweils in je einem Fall 10 Gy (als Notfallindikation mit 2x 5Gy an der BWS), 12 Gy (als Notfallindikation mit 3x 4Gy an der LWS), 16,2 Gy (bei Therapieabbruch wegen eines Progresses), 38 Gy (aus organisatorischen Gründen mit 1x 4 Gy am Ende) und 44 Gy (k.A.). Zu Abbrüchen der Strahlentherapie aufgrund hochgradiger Nebenwirkungen kam es nicht.

Die einzelnen Fraktionierungen pro Zielvolumen stellen sich wie folgt dar und waren bei 197 Patienten nachzuvollziehen. Das häufigste Fraktionierungsschema liegt mit 36% bei 2,5 Gy (n=73). Darauf folgend die 3 Gy Fraktionierung bei 31% der Patienten (n=62). Hinzu kommen 16% (n=32) Fraktionierungen mit 4 Gy und 15% (n=31) mit 2 Gy. Zu einer Bestrahlung mit 1x 8 Gy in einer Sitzung kam es bei einem Prozess an

einem proximalen Femur. Zwei Patienten wurden mit 1,8 Gy Einzeldosis bestrahlt und einer mit 5 Gy Einzeldosis.

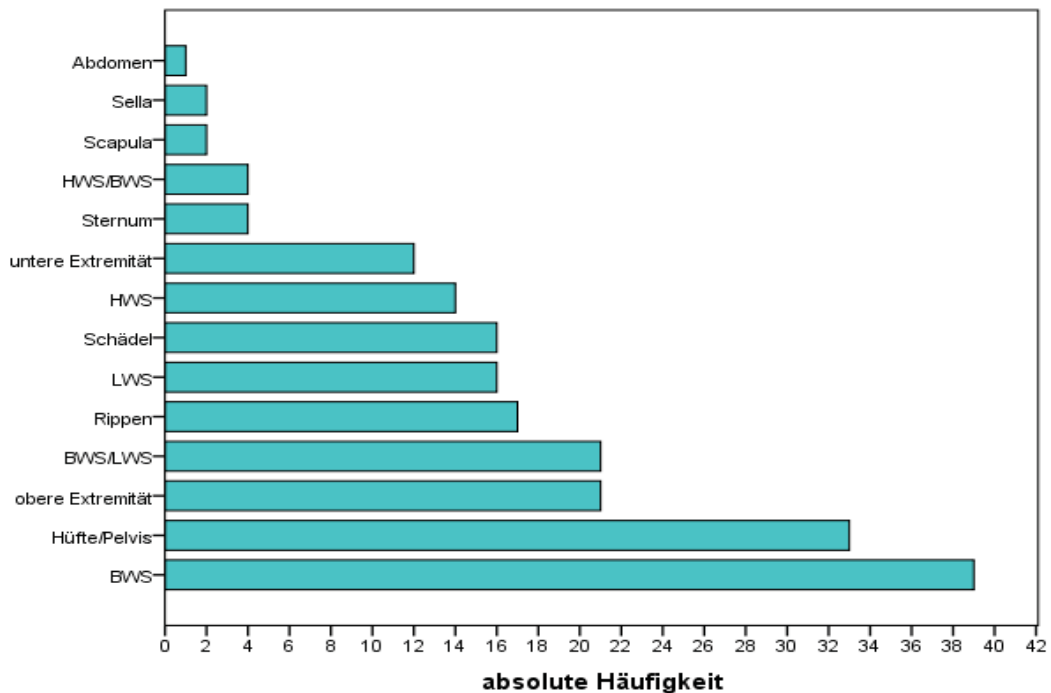
**Tabelle 5: Kreuztabelle Fraktionierung und Zielvolumen mit Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten: Auswahl der häufigsten Zielvolumendosen, Gy = Gray, n=2 fehlend**

Zielvolumendosis (Gy)		Fraktionierung (Gy)							
		1,80	2,00	2,50	3,00	4,00	5,00	8,00	
8,00	Anzahl	0	0	0	0	1	0	1	2
10,00	Anzahl	0	0	0	0	0	1	0	1
12,00	Anzahl	0	0	0	0	1	0	0	1
16,20	Anzahl	1	0	0	0	0	0	0	1
20,00	Anzahl	0	2	<b>28</b>	0	<b>30</b>	0	0	60
20,50	Anzahl	0	0	2	0	0	0	0	2
22,00	Anzahl	0	1	0	0	0	0	0	1
22,50	Anzahl	0	0	4	0	0	0	0	4
24,00	Anzahl	0	3	0	1	0	0	0	4
25,00	Anzahl	0	0	<b>30</b>	0	0	0	0	30
26,00	Anzahl	0	1	0	0	0	0	0	1
30,00	Anzahl	0	4	7	15	0	0	0	26
36,00	Anzahl	0	1	0	<b>38</b>	0	0	0	39
38,00	Anzahl	0	1	0	0	0	0	0	1
39,00	Anzahl	0	0	0	8	0	0	0	8
39,60	Anzahl	1	0	0	0	0	0	0	1
40,00	Anzahl	0	<b>14</b>	2	0	0	0	0	16
40,50	Anzahl	0	1	0	0	0	0	0	1
44,00	Anzahl	0	1	0	0	0	0	0	1
50,00	Anzahl	0	2	0	0	0	0	0	2
Gesamt	Anzahl	2	31	73	62	32	1	1	202
	%	1,0%	15,0%	36%	31%	16,0%	0,5%	0,5%	

Tabelle 5 zeigt die Bestrahlungsschemata zwischen Fraktionierung und endgültigen Zielvolumendosen. Die häufigsten Schemata waren 2,5 Gy oder 2 Gy bis 20 Gy, 2,5 Gy bis 25 Gy und 3 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 36 Gy. Hinzu kommen seltene Schemata, z.B. zwei Patienten mit 2 Gy bis zu einer Zielvolumendosis von 50 Gy (Unterkiefer / Schädelbasis). 1x 8 Gy (Femur) und 2x 4 Gy (BWK12) bis 8 Gy sowie einmal die Kombination 4 Gy Fraktionierung bei 12 Gy Gesamtdosis als Notfallindikation (BWS) und 1,8 Gy bis 16,2 Gy Zielvolumendosis (BWK10) aufgrund eines Therapiewechsels mit Abbruch bei Progress. Eine Patientin wurde mit 1,8 Gy bis 39,6 Gy Zielvolumendosis (Hemipelvis) bestrahlt.

Die Anzahl der bestrahlten Regionen ist in Abb. 5 dargestellt. Einige Regionen wurden zusammenfassend aufgelistet. Es wurde die Kalottenbestrahlung (n= 16) von der intracerebralen Knochenbestrahlung (n=2) z.B. des Clivus unterschieden. 33 Bestrahlungen von Hüftkopf, Beckenknochen und Pelvis wurden zusammengefasst. Zu 17 Bestrahlungsserien von Osteolysen an den Rippen wurden klavikuläre Bestrahlungen hinzugezogen. Der häufigste Bestrahlungsort war die Brustwirbelsäule mit insgesamt 39 verschiedenen Bestrahlungen. Darauf folgt mit 33 Bestrahlungen das Becken sowie mit

21 Bestrahlungsserien die obere Extremität, 12 Bestrahlungen der unteren Extremität und 21 Bestrahlungen am Übergang zwischen BWS und LWS. Bei 14 Patienten kam es zu Bestrahlungen an der HWS. Im LWS Bereich wurden 16 Patienten bestrahlt. Die übrigen Bestrahlungen verteilen sich auf den auf das Sternum (n= 4) und das Abdomen (n=1).



**Abb. 5: Bestrahlte Körperregionen in absoluten Häufigkeiten; HWS= Halswirbelsäule, BWS= Brustwirbelsäule, LWS= Lendenwirbelsäule, Zusammenfassung Becken, Hüfte und Sacrum**

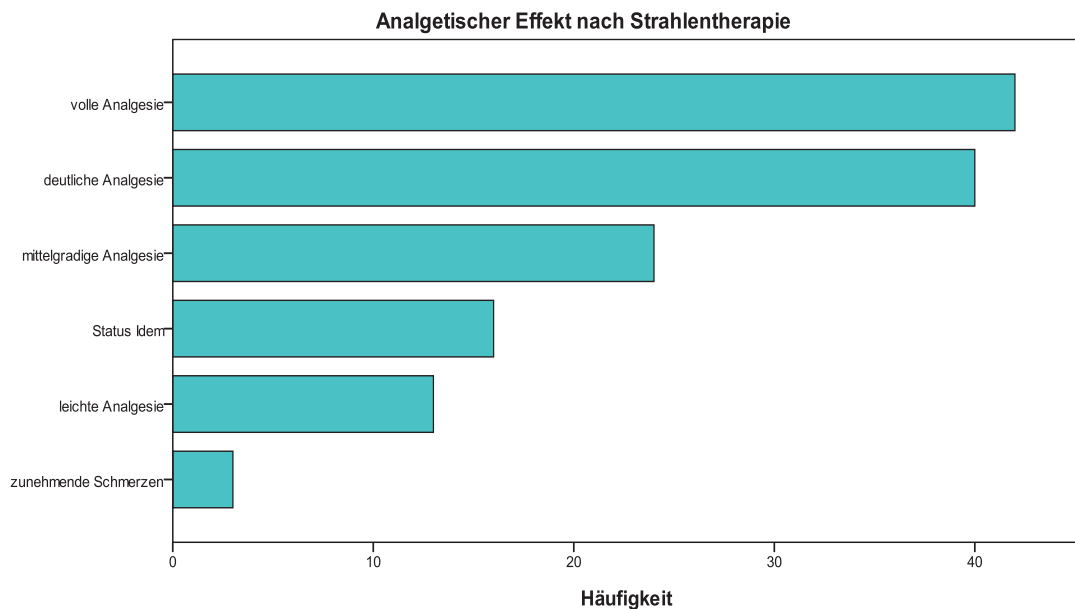
Eine aktuelle Fragestellung ist die Wertigkeit der Strahlentherapie bei Osteolysen von Wirbelkörpern im Vergleich zu operativen Sanierungsmethoden. In unserer Studie wurden 94 Bestrahlungsserien an der Wirbelsäule auf eine zeitnahe Operation oder radiologischer Intervention untersucht. Bei 69 Patienten kam es bis auf die Bestrahlung zu keinen weiteren Maßnahmen an dem osteolytischen Wirbelkörper. Bei 9 Patienten wurde eine Vertebroplastie durchgeführt. Bei 10 Patienten wurde durch die Laminektomie eine Einengung des Spinalkanals behandelt. Bei 2 Patienten kam es zu einem kompletten Wirbelkörperersatz und bei 3 Patienten zu einer Spondylodese.

Als Indikationen für die strahlentherapeutische Behandlung wurde bei 147 Bestrahlungen der Schmerz angegeben. Bei 21 Fällen bestand eine manifeste neurologische Symptomatik, wie z.B. Störungen von Sensibilität oder Motorik. Bei 18 Bestrahlungsserien lag ursächlich eine Fraktur vor und bei 7 Bestrahlungen war der Spinalkanal durch Einengung akut gefährdet.



### 3.1.2. Therapieerfolg Analgesie

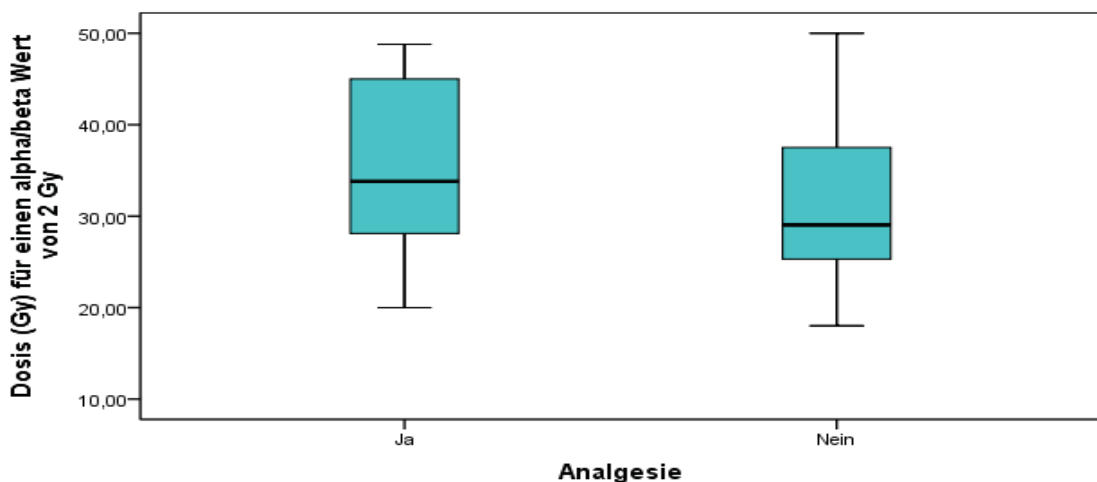
Der Schwerpunkt dieser Studie ist die Ermittlung des Stellenwerts der Strahlentherapie bei der Therapie von Patienten mit einem Multiplen Myelom. Dazu wurden folgende Kriterien analysiert: der analgetische Therapieerfolg, die Rate und Graduierung der Remineralisierung sowie die Anzahl der Nebenwirkungen. Der Therapieerfolg wurde anhand der Schmerzlinderung an den jeweiligen Bestrahlungsregionen ermittelt. Die Therapieergebnisse wurden mit den Begriffen „leichte Analgesie“, „mittelgradige Analgesie“, „deutliche Analgesie“, „volle Analgesie“, „Status idem“ oder „Progress“ beschrieben. Die Daten entstammen den posttherapeutischen Abschlussberichten oder den Berichten der Nachsorgeuntersuchungen. Es konnte bei 138 Zielvolumendosen (davon wurden 136 im linearquadratischen Model ausgewertet) von den insgesamt 202 Zieldosierungen eine Aussage über den analgetischen Therapieerfolg getroffen werden. Eine leichte Schmerzremission trat bei 13 Patienten auf. Bei 24 Patienten wurde der Therapieausgang mit „mittelgradiger Analgesie“ gewertet. Bei 40 Patienten stellte sich eine „deutliche Analgesie“ der Symptomatik nach Therapie ein und 42 Patienten erreichten eine „volle Analgesie“, d.h. dass der Patient zum Abschluss schmerzfrei war. Bei 16 Patienten änderte sich die Schmerzsituation durch die Bestrahlung nicht. 4 Patienten erlitten während der Strahlentherapie einen Progress (Abb. 6).



**Abb. 6: Therapieerfolg gewertet als eine Besserung der Schmerzsymptomatik (Analgesie) in absoluten Häufigkeiten: Einteilung durch die Graduierung aus den Arztbriefen.**

Der analgetische Therapieerfolg und dessen Abhängigkeit von einer Chemotherapie wurde ebenfalls analysiert. Hierbei bezogen wir auch zeitnahe medikamentöse Therapien mit ein, welche bis zu 2 Monate vor der Radiatio oder in der Zeit der strahlentherapeutischen Nachsorge lagen, falls sich bei dieser Nachsorge eine weitere Veränderung der Symptomatik des Patienten zeigte. Zu den simultanen (Chemo)therapien wurden auch moderne Therapien mit Immunmodulatoren (Lenalidomid, Thalidomid, Kortison) und Proteaseinhibitoren (Bortezomib) gezählt. 108 Patienten erhielten im Zeitraum der Bestrahlung eine Chemotherapie während 94 Patienten nur bestrahlt wurden. Zu einer Besserung der Symptomatik kam es bei 55 von 66 Patienten (83,3%) ohne Chemotherapie. Bei einer etwa zeitgleichen Bestrahlung und Chemotherapie berichteten 64 von 73 Patienten (87,7%) über eine Besserung der Symptomatik. Im Chi-Quadrat Test zeigt sich mit einem p-Wert von 0,470 nach Spearman kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Besserung der Schmerzsymptomatik und einer gemeinsam durchgeführten Radio- und Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (**Tabelle 13**).

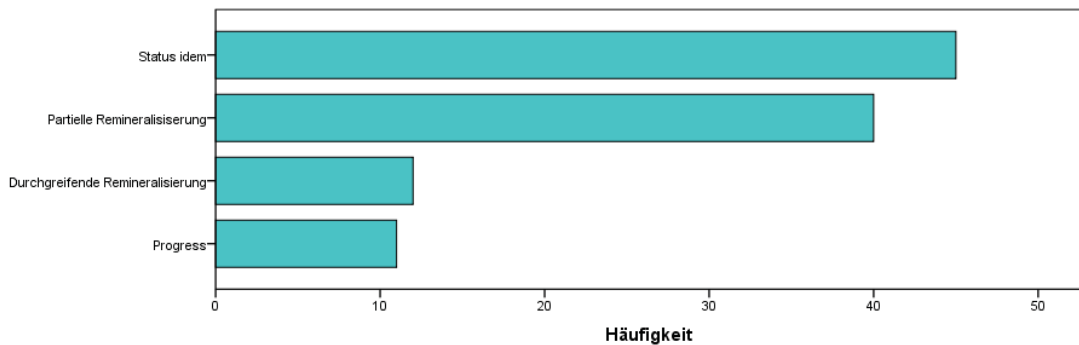
In einem Vergleich der Patientengruppe mit lokaler Schmerzlinderung nach stattgehabter Strahlentherapie und ohne Schmerzlinderung nach Therapie konnten 136 Bestrahlungsserien ausgewertet werden. Das Median für die originäre Zielvolumendosis (und errechnet am  $\alpha/\beta$ -Werte 2 Gy (10 Gy)) lag für Patienten mit posttherapeutischer Analgesie bei 30 Gy (33 Gy (31 Gy)) und ohne Analgesie bei 25 Gy (30 Gy (26 Gy)). Es ergab sich im Mann-Whitney-U-Test eine signifikant höhere Zielvolumendosis bei postradiogener Analgesie mit einem p-Wert von 0,031 (0,037 (0,046)) (**Abb. 7**).



**Abb. 7; Dosis im Boxplot bei Patienten mit oder ohne postradiogene Schmerzlinderung (Analgesie). X-Achse: anhand des  $\alpha/\beta$ -Wertes 2 Gy normalisierte Zielvolumendosen (Gy=Gray)**

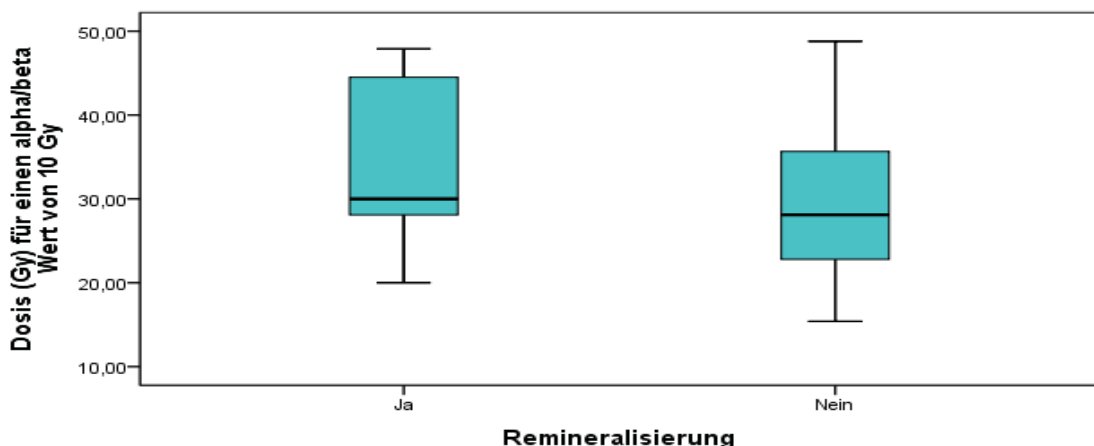
### 3.1.3. Remineralisierung nach Strahlentherapie

Eine durchgreifende Remineralisierung wurde bei 12 (11%) von 108 Bestrahlungen erreicht. Bei 40 (37%) Patienten remineralisierte der Knochen im Beobachtungszeitraum nur partiell. Eine Remineralisierung wurde somit bei 52 Patienten (48%) beobachtet. Im Status idem verblieben 45 (42%) Knochenläsionen und an 11 (10%) Läsionen trat ein Progress auf.



**Abb. 8: Remineralisierung in absoluten Häufigkeiten nach Bestrahlung von osteolytischen Knochenpunkten:** Kategorien klassifiziert als Status idem (keine Sklerosierung), partielle Remineralisierung, durchgreifende Remineralisierung oder Progress (Größenzunahme der Osteolyse)

Im Vergleich der Zielvolumendosis und der  $\alpha/\beta$ -Werte 2 und 10 zwischen den Patientengruppen mit einer posttherapeutischen Remineralisierung an einer bestrahlten Osteolyse wurden 108 Messungen ausgewertet. Der Medianwert für die Zielvolumendosis ( $\alpha/\beta$ -Werte 10 Gy) bei einem Remineralisierungsereignis lag bei 28 Gy (26 Gy) und bei Patienten ohne Remineralisierung bei 25 Gy (26 Gy). Der Mann-Whitney-U-Test für eine Remineralisierung bei höheren Zielvolumendosen war jeweils mit einem p-Wert von 0,017 (0,036) signifikant (**Abb.9**).



**Abb.9; Dosisvergleich im Boxplot; Remineralisierungsereignis bei einem  $\alpha/\beta$ -Wert von 10 Gy, X-Achse: anhand des  $\alpha/\beta$ -Wertes 10 Gy normalisierte Zielvolumendosen (Gy = Gray).**

### 3.1.4. Nebenwirkungen in Bezug auf die Strahlentherapie

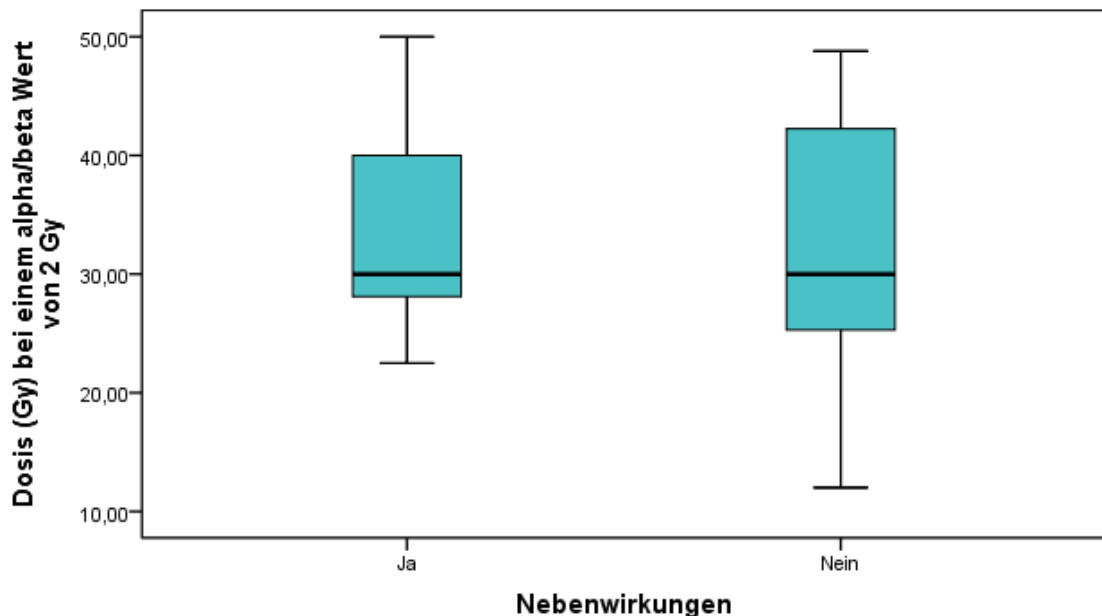
Die Bestrahlungsserien wurden auf Nebenwirkungen im Strahlenfeld oder in Bezug zum Strahlenfeld untersucht. Die Datenerhebung fand auch hierbei anhand der Arztbriefe und des *Follow-Up* statt. Späte Nebenwirkungen nach mehreren Wochen oder Monaten traten nicht auf oder konnten nicht ursächlich der Bestrahlung zugeordnet werden. Es gab unter allen bestrahlten Patienten einen einzigen Querschnitt im Bereich der unteren BWS, welcher aufgrund des progredienten Tumors und nicht durch die Bestrahlung entstand. Es wurden folgende Nebenwirkungen ermittelt:

1) Abgeschlagenheit	<i>Grad 1</i>	2 (Os Sacrum), 1(Becken)
2) Alopezie	<i>Grad 2</i>	1 (Schädelbasis)
3) Diarrhoe	<i>Grad 2</i>	1 (Abdomen), 5(Becken), 1(LWS)
4) Dysphagie	<i>Grad 2</i>	2 (Unterkiefer), 1 (BWS), 1(Dens axis) 1 (HWK7)
	<b><i>Grad 3</i></b>	1 (Schädelbasis)
5) Erythem	<i>Grad 1</i>	19 (Unterschiedliche Orte)
	<i>Grad 2</i>	1 (LWS: 40 Gy)
6) Exophthalmus	<i>Grad 2</i>	1 (Sellaregion)
7) Heiserkeit	<i>Grad 1</i>	1 (HWK7)
8) Kopfschmerzen	<i>Grad 1</i>	1 (HWS)
9) Magenschmerzen	<i>Grad 1</i>	1 (BWS)
10) Meteorismus	<i>Grad 1</i>	1 (Os Sacrum)
11) Ödem Augenlider	<i>Grad 2</i>	1 (Orbita)
12) Ödem Wange/Zunge	<i>Grad 1</i>	1 (Unterkiefer)
13) Ödem Haut	<i>Grad 1</i>	1 (HWK7)
14) Mukositis	<i>Grad 2</i>	1 (Unterkiefer), 1(Schädelbasis)
15) Übelkeit	<i>Grad 1</i>	2 (LWS), 1(HWS)
16) Hämaturie	<i>Grad 2</i>	1 (Becken)

Bei 37 (19%) von 193 Bestrahlungen traten im Zuge der Behandlung Nebenwirkungen auf. 156 (81%) Patienten hatten explizit keine Nebenwirkungen. Bei 9 Bestrahlungen fehlten die Daten über Nebenwirkungen. Die Rate an Nebenwirkungen bei 193 Bestrahlungen liegt bei 19,0%. Für die im linearquadratischen Modell untersuchten

Patienten ergaben sich bei 40 (37%) von 107 Patienten Nebenwirkungen. Traten bei einer Bestrahlung mehrere Nebenwirkungen gleichen Grades auf wurde hiervon zur statistischen Korrektur nur die höhergradige Nebenwirkung gewertet. Durch diese Art der Auswertung sind hier qualitativ 52 Arten von Nebenwirkungen aufgeführt. Es traten bis auf einen Fall immer Grad 1 bis 2 Nebenwirkungen auf. Diese Nebenwirkungen entsprachen zu 60% dem Grad 1, zu 38% dem Grad 2 und einmal dem Grad 3. In dem Fall mit Grad 3 Nebenwirkungen (Schädelbasis 30 Gy Zielvolumendosis), musste der Patienten wegen einer Dysphagie parenteral ernährt werden.

Bei den anhand des  $\alpha/\beta$ -Wert von 2 Gy normalisierten Zielvolumendosen ergab sich für Patienten mit und ohne Nebenwirkungen eine mediane Strahlendosis von 30 Gy. Im Mann-Whitney-U Test zeigten sich für die originäre Zielvolumendosis sowie die am  $\alpha/\beta$ -Wert von 2 Gy (10 Gy) errechneten Dosiswerte keine signifikant höhere Dosis bei dem Auftreten von Nebenwirkungen ( $p= 0,304$  und  $0,328$  ( $0,203$ )). Ebenso ergab sich keine höhere mediane Dosis bei höhergradigen Nebenwirkungen des Grad 1 bis 3 im Kruskal-Wallis-Test ( $p= 0,699$  und  $0,914$  ( $0,826$ )). Eine Prüfung in der bivariaten Korrelation ergab im Spearman Test mit einem p-Wert von  $0,329$  keinen positiven Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und höheren Zielvolumendosen.



**Abb. 10; Dosisvergleich im Boxplot; Nebenwirkungen bei einem  $\alpha/\beta$ -Wert =2 Gy, X-Achse: anhand des  $\alpha/\beta$ -Wertes 2 Gy normalisierte Zielvolumendosen (Gy = Gray).**

### 3.2. Quantitative Analyse des schmerzlindernden Therapieerfolgs nach abgeschlossener Strahlentherapie

Die ossäre Infiltration und der Knochenschmerzen spielen bei Patienten, die an einem Multiplen Myelom erkrankt sind häufig zusammen. Ein lokales Therapieziel der regionalen Bestrahlung ist die Besserung der Schmerzsymptomatik im Bereich des Bestrahlungsfeldes. Von den insgesamt 202 Zielvolumendosierungen wurden für 136 Bestrahlungen vollständige Datensätze (Zielvolumendosis, Fraktionierung) gesammelt und auf das Eintreten eines analgetischen Effekts im linear-quadratischen Modell untersucht. Bei 116 Fällen (85%) wurde ein analgetischer Erfolg erzielt. Bei 42 (31%) von 136 Bestrahlungen kam es zu einer kompletten Schmerzremission und bei 75 (55%) zu einer partiellen Remission der Schmerzen. Der Untersuchungsschwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Analyse der Fragestellung, welche lokalen Zielvolumendosen die beste Schmerzlinderung bei einer zu vereinbarenden Rate an Nebenwirkungen erreichen. Dazu wurde nicht nur die lokale Zielvolumendosis alleine untersucht, sondern es wurden im linear-quadratischen Modell isoeffektive Gesamtdosen bei einer Standardfraktionierung von 2 Gy errechnet um die unterschiedlichen Fraktionierungen normalisiert zu analysieren (**Tabelle 6**). Die Normalisierung der Dosisdaten unterscheidet unsere Studie von fast allen anderen bisherigen Veröffentlichungen zu dem Thema der radiogen induzierten Analgesie an Osteolysen.

**Tabelle 6; Kreuztabelle zum Endpunkt Schmerzlinderung (Analgesie) bis zu 6 Monate nach Strahlentherapie, Zielvolumendosis und Fraktionierung; Gy Gray, Sum Summe, n Anzahl.**

Dosis/Fraktionierung (Gy)	2	2,5	3	4	8	Sum
Zielvolumendosis (Gy)	n	n	n	n	n	n
8	0	0	0		1	2
12	0	0	0	1	0	1
20	1	19	0	20	0	40
22	1	0	0	0	0	1
22,5	0	2	0	0	0	2
24	3	0	0	0	0	3
25	0	21	0	0	0	21
30	2	4	9	0	0	15
36	0	0	32	0	0	32
38	1	0	0	0	0	1
39	0	0	5	0	0	5
40	12	0	0	0	0	12
44	1	0	0	0	0	1
50	1	0	0	0	0	1
<b>Sum</b>	<b>22</b>	<b>46</b>	<b>46</b>	<b>21</b>	<b>1</b>	<b>136</b>

### 3.2.1. Körperregion des Bestrahlungsfeldes

**Tabelle 7: Kreuztabelle zum analgetischen Effekt nach der Bestrahlung verschiedener Körperregionen: HWS=Halswirbelsäule, BWS=Brustwirbelsäule, LWS=Lendenwirbelsäule**

Bestrahlte Körperregion		Anzahl	Analgesie nach Therapie			Nebenwirkungen
			Total	Voll	Partial	(Grad I-II)
			%			%
<b>Wirbelsäule</b>	BWS	32	84	38	47	20
	LWS	12	100	25	75	25
	HWS	8	75	38	37	13
	HWS/BWS	4	100	100	0	0
	BWS/LWS	11	79	45	54	20
<b>Extremität</b>	Obere	12	91	16	75	16
	Untere	15	80	0	80	08
<b>Stamm</b>	Becken/Hüfte	24	87	41	45	19
<b>Andere</b>	Sternum	3	100	10	90	25
	Rippen/Clavicula	09	55	11	44	11
	Clivus	2	100	50	50	50
	Schädelkalotte	10	70	10	60	45
<b>Extramedullärer Tumor</b>		14	90	30	60	21

Die Analyse des Zusammenhangs von analgetischem Therapieerfolg und Fokus der Bestrahlung anhand von 136 Bestrahlungsserien zeigt *Tabelle 7*. Ein analgetischer Gesamterfolg wurde hier bei 85 % der hier erfassten Patienten erreicht, bezogen auf eine einfache Beschwerdeverbesserung bis zu einer vollständigen Schmerzaufhebung nach der Bestrahlung. Bei 14,5 % der bestrahlten Patienten konnte im *Follow-Up* keine Schmerzremission erreicht werden. Therapiemisserfolge von 30% wurden im Bestrahlungsfeld des Schädels verzeichnet. Bei je 100% der Patienten kam es im Bereich der LWS, des Schultergürtels, der Clavicula, des Sternums und des Clivus zu einer Schmerzreduktion. Gleichzeitig wurden die Nebenwirkungen an der entsprechend bestrahlten Körperregion ausgewertet. Insgesamt kam es nur zu Grad I-II Nebenwirkungen. Besonders häufig traten Nebenwirkungen mit einer Wahrscheinlichkeit von 45 bis 50 Prozent (n = 10 extrazerebral und n= 2 intrazerebral) nach Bestrahlungen am Schädel auf. In der statistischen Auswertung ergaben sich im Chi-Quadrat-Test mit einem p-Wert von 0,170 keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Bestrahlungsort und Nebenwirkungen. Die Analyse des analgetischen Erfolgs bei der Bestrahlung an der Wirbelsäule, im Vergleich zu allen andern lokalen Bestrahlungen, ergab mit einem p-Wert von 0,670 im Chi-Quadrat-Test keinen Zusammenhang.

### 3.2.2. Zielvolumendosen und linear-quadratisches Modell

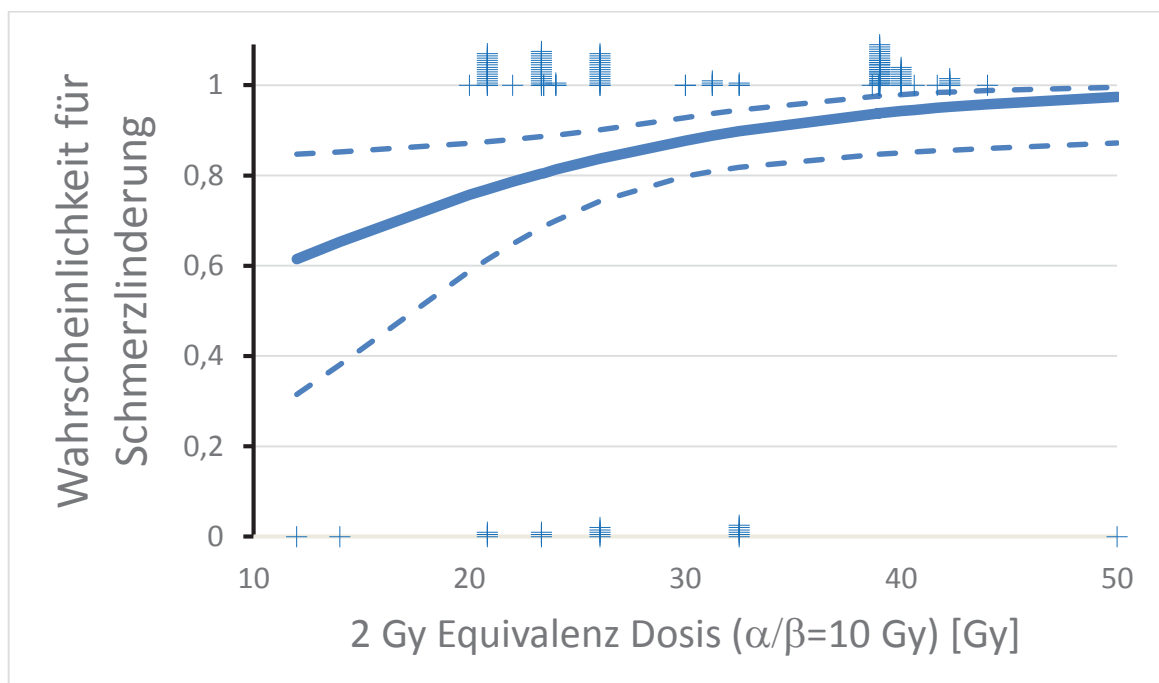
In einer punktbiserialen Korrelation zwischen der Zielvolumendosis und der therapeutischen Schmerzlinderung in 6 Stufen ergeben sich im Spearman-Test ein p-Wert von 0,03 und ein Korrelationskoeffizient von 0,184. Dies bedeutet, dass es bei höheren Zielvolumendosen häufiger zu einer Schmerzlinderung im Bestrahlungsfeld kommt. Die Auswertung der normalisierten Dosis mit dem  $\alpha/\beta$ -Wert = 2 Gy (10 Gy) errechnet ebenfalls signifikante Werte in der bivariaten Korrelation nach Spearman von  $p = 0,036$  (0,046) mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,178$  (0,14). In dem exakten Fisher Test wurde die Zielvolumendosis auf einen Bereich von über 30 Gy und unter/gleich 30 Gy aufgeteilt und auf das Auftreten eines analgetischen Effekts nach Bestrahlung untersucht. Auch hier zeigt sich, dass bei Werten über 30 Gy signifikant ( $p=0,0001$ ) eher analgetische Effekte erzielt werden als bei Zielvolumendosen unter/gleich 30 Gy. Für die  $\alpha/\beta$ -Werten 2 und 10 Gy ergeben sich ebenso signifikante Werte ( $p=0,001$ ) bei einer dichotomen Aufteilung für die 2X2 Auswertung in größer und kleiner 36 Gy im exakten Fisher Test. Die lineare Regression errechnet signifikante Werte für eine ansteigende Analgesie bei höheren Zielvolumendosen (**Tabelle 8**).

**Tabelle 8; Chi-Quadrat Test, bivariate Korrelation und lineare Regression zu den Eckpunkten Nebenwirkungen, Analgesie (dichotom und ordinal), ZV-Dosis Zielvolumendosis (metrisch) mit den Tests Kendall-Tau und Spearman Roh, Gy Gray, Lin. Lineare, CL Confidence Level, Sig Signifikanz, Biva. Bivariate**

	Nebenwirkungen Ja/Nein		Analgesie Ja/Nein		Analgesie 6 Stadien: volle Analgesie bis Schmerzprogress	
<b>Chi-Quadrat</b>	<b>Wert</b>	<b>Sig</b>	<b>Wert</b>	<b>Sig</b>	<b>Wert</b>	<b>Sig</b>
Zielvolumendosis $\leq 36 / > 36$ Gy	0,177	0,416	11,2	<b>0,001</b>	17,9	<b>0,003</b>
<b>Biva. Korrelation</b>	<b>Koeff</b>	<b>Sig</b>	<b>Koeff</b>	<b>Sig</b>	<b>Koeff</b>	<b>Sig</b>
ZV $< 36 / \geq 36$ Gy (Spearman)	0,030	0,676	<b>0,285</b>	<b>0,001</b>	<b>0,184</b>	<b>0,03</b>
ZV-Dosis Kendall	0,065	0,304	0,163	<b>0,031</b>	0,078	0,235
ZV-Dosis Spearman	0,074	0,305	0,184	<b>0,030</b>	0,090	0,294
$\alpha/\beta = 2$ Gy Spearman	0,071	0,329	0,178	<b>0,036</b>	0,079	0,355
$\alpha/\beta = 10$ Gy Spearman	0,092	0,204	0,147	<b>0,046</b>	0,062	0,470
<b>Lin. Regression mit ZV-Dosis</b>	<b>Exp (B)</b>		<b>T-Wert</b>		<b>Sig</b>	<b>95% CL</b>
Nebenwirkungen	1,534		1,043		0,298	Unterer 1,367 Oberer 4,436
Analgesie Ja/Nein	4,63		2,39		<b>0,018</b>	0,810 8,410
Analgesie 6 Stadien	1,031		2,15		<b>0,033</b>	0,085 1,977



In der binären logistischen Regression (Logit-Modell) mit der Auswertung der Analgesie als dichotome Variable (Analgesie Ja/Nein), ergeben sich bei den 136 physikalischen Zielvolumendosen signifikante Werte für den Zusammenhang des Eintretens eines analgetischen Erfolgs mit höheren Zielvolumendosen. Für die physikalische Dosis errechnet sich ein p-Wert von 0,017. Das Odds Ratio beträgt 1,088 bei einem Konfidenzintervall von 1,015-1,167 und einem Regressionskoeffizienten von 1,088. Für den  $\alpha/\beta$ -Wert = 2 Gy ergeben sich ebenfalls signifikante p-Werte von 0,043. Das Odds Ratio beträgt 1,072 bei einem Konfidenzintervall von 1,002-0,14 und einem Regressionskoeffizienten von 1,07. Gute Werte in der logistischen Regressionsanalyse ergeben sich für einen  $\alpha/\beta$ -Wert von 10 Gy. Hier ermittelten wir in der univariaten Analyse eine Signifikanz von  $p = 0,023$  mit einer Odds Ratio von 1,087 sowie einem Konfidenzintervall von 1,012-1,168 und in der multivariaten Analyse (Stepwise backward final model) eine Signifikanz von  $p = 0,032$  (**Tabelle 9**). Das Odds Ratio beträgt hier 1,087 bei einem Konfidenzintervall von 1,007-1,172 und einem Regressionskoeffizienten von 1,08 (**Tabelle 9**). Auf das  $\alpha/\beta$ -Modell (Wert 10 Gy) bezogen bedeutet dies eine 12,7% höhere Wahrscheinlichkeit einer Schmerzreduktion bei einer Erhöhung um 10 Gy.



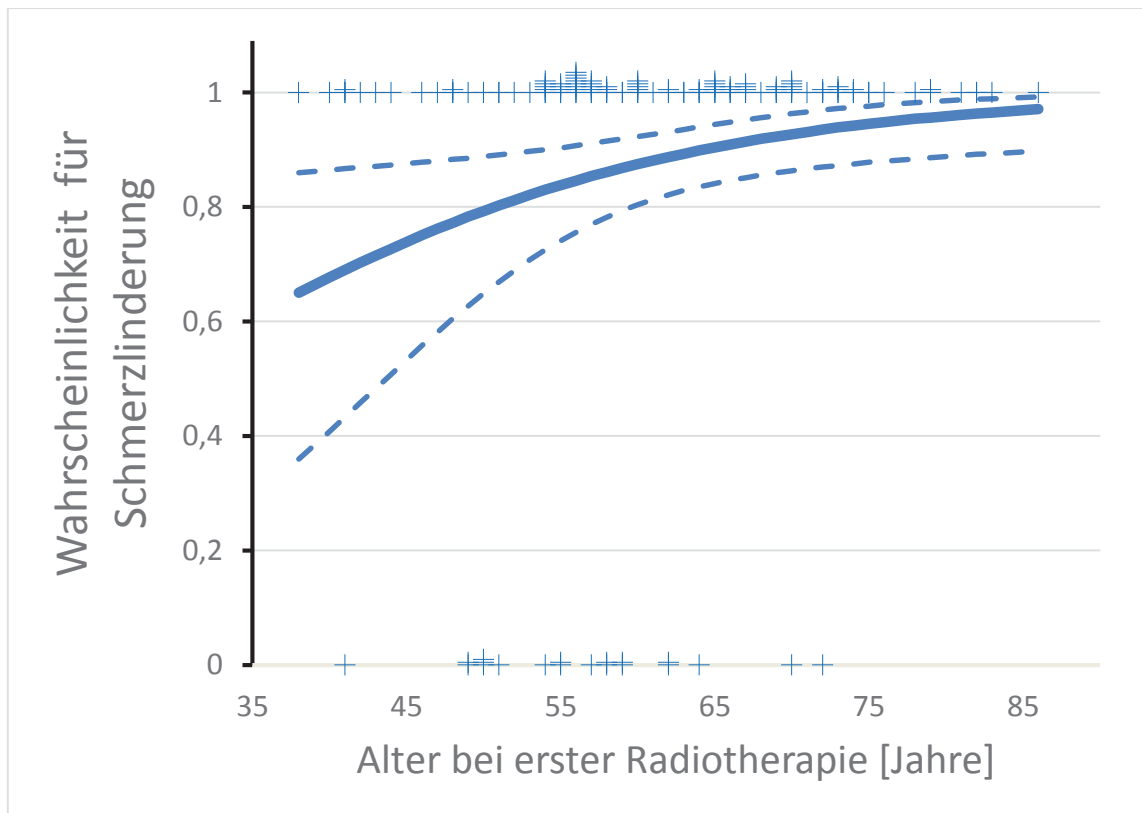
**Abb. 11; Logistische Regression des analgetischen Effekts und der Volumendosis bei einem  $\alpha/\beta$ -Wert von 10 Gy zur 2 Gy Äquivalenzdosis: Als „Strich-Balken“ werden die verbleibenden Zielvolumen der entsprechenden gesteigerten Gesamtdosis grafisch dargestellt.  $p= 0,023$  (univariat),  $p=0,032$  (multivariat), Gy Gray**

In der logistischen Regression analysierten wir zudem die weiteren Variablen von Geschlecht, Alter, simultaner Chemotherapie und Myelomtyp (Immunglobulin sowie Leichtkette lambda und kappa) univariat und multivariat bezüglich ihres Einflusses auf den schmerzlindernden Erfolg einer Strahlentherapie. Hierbei zeigte sich nur für das Alter der Patienten bei der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms signifikante Werte (**Tabelle 9**).

**Tabelle 9; Uni- und multivariate Analyse des analgetischen Effekt der Bestrahlung: 6 Monate nach Strahlentherapie in Korrelation zu den aufgeführten Parametern. Original ZV-Dosis Zielvolumendosis, RT Radiotherapie, CL Confidence Level, CHX= Chemotherapie, \*signifikant**

<b>Univariate Analyse</b>					
Endpunkt	Variable	Exp (B)	Unteres 95% CL of Exp(B)	Oberes 95% CL Exp(B)	p-Wert
Analgesie	$\alpha/\beta = 2$ Gy ZVD	1,072	1,002	1,146	0,043*
Analgesie	$\alpha/\beta = 10$ Gy ZVD	1,087	1,012	1,168	0,023*
Analgesie	Original ZVD	1,088	1,015	1,167	0,018*
Analgesie	Alter	1,062	1,012	1,114	0,014*
Analgesie	Typ kappa	2,572	0,685	9,654	0,162
Analgesie	Typ lambda	0,360	0,077	1,676	0,193
Analgesie	IgG	1,228	0,405	3,702	0,717
Analgesie	IgA	1,91	0,253	3,312	0,893
Analgesie	CHX (ja/nein)	1,285	0,241	6,863	0,769
<b>Multivariate Analyse</b>					
Analgesie	$\alpha/\beta = 10$ Gy ZVD	1,087	1,007	1,172	0,032*
Analgesie	Alter bei RT	1,066	1,008	1,127	0,025*

Die logistische Regression des analgetischen Effekts nach Strahlentherapie als dichotome Variable und des Alters als metrische Variable zeigt einen signifikanten Zusammenhang von  $p = 0,014$  in der univariaten Analyse und  $p=0,025$  in der multivariaten Analyse. Ein steigendes Alter geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Schmerzlinderung nach erfolgter Strahlentherapie einher (**Abb 12**).



**Abb 12; Logistische Regression des analgetischen Effekts und des Lebensalters:** Als „Strich-Balken“ wird die verbleibende Patientenanzahl bei ansteigender Wahrscheinlichkeit der Schmerzlinderung (Analgesie) schematisiert.  $p= 0,014$  (univariat),  $p= 0,025$  (multivariat)

Eine Korrelation zwischen Fraktionierung und Therapieerfolg konnte nicht festgestellt werden. Es ließ sich in der bivariaten punktbiserialen Korrelation ( $p= 0,243$  nach Spearman-Rho) kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem analgetischen Effekt und der Fraktionierung nachweisen. Ebenso zeigt sich keine Korrelation zwischen Felderanzahl und Therapieerfolg. Bezieht man den Therapieerfolg einzig auf die Bestrahlungstechnik, so schneidet die 8 MV Photonen Bestrahlung mit einem analgetischen Erfolg von 100% bei 8 Patienten am besten ab. Darauf folgt die 6 MV Photonen Bestrahlung mit einem Therapieerfolg von 86,2% bei 25 Patienten. Der p-Wert des Chi-Quadrat Test nach Pearson beträgt 0,165. Damit gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Bestrahlungstechnik und analgetischem Therapieerfolg.

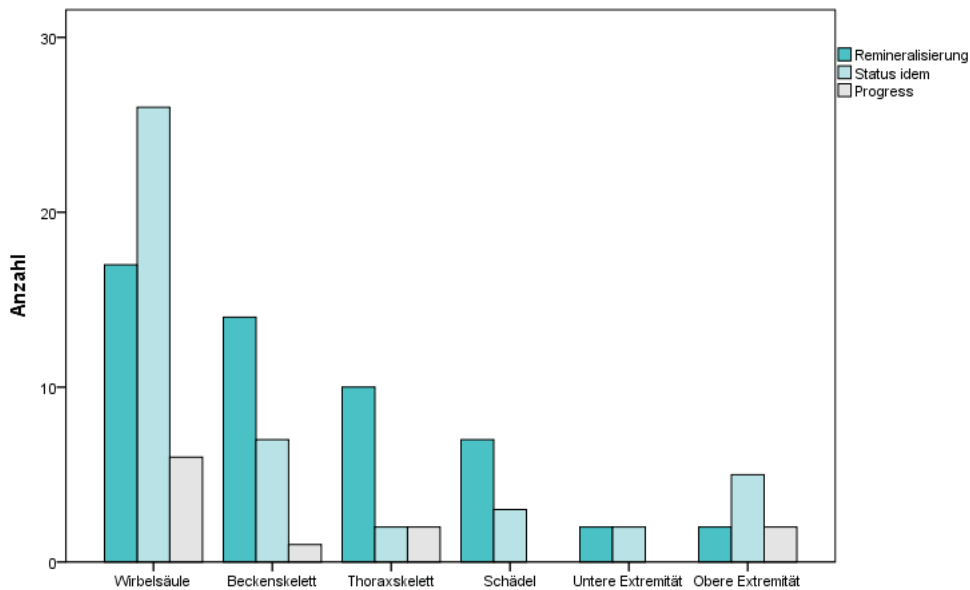
### 3.3. Quantitative Analyse der Remineralisierung

Von den insgesamt 202 Zielvolumina wurden 108 bezüglich der Remineralisierung von osteolytischen Knochenpunkten untersucht. Für das linear-quadratische Modell unter Einbeziehen der Fraktionierung konnten 108 Bestrahlungen anhand von 70 Patienten ausgewertet werden. Die übrigen Patienten wurden aufgrund fehlender Daten (Röntgenbilder, Röntgenbefunde, Arztbriefe), eines fehlenden *Follow-Up* (nicht wahrgenommene Nachsorgetermine, Todesfälle) oder eines extramedullären Weichteiltumors (n=14) von der Untersuchung ausgeschlossen (**Tabelle 10**). Eine durchgreifende Remineralisierung wurde bei 12 (11%) von 108 Patienten erreicht. Bei 40 (37%) Patienten remineralisierte der Knochen im Beobachtungszeitraum nur partiell. Eine Remineralisierung wurde somit bei 52 Patienten (48 %) beobachtet. Unverändert im *Status idem* blieben 45 (42%) Knochenläsionen und bei 11 (10%) Patienten trat ein Progress der Osteolyse auf.

**Tabelle 10 Kreuztabelle zum Endpunkt lokale Remineralisierung: Zielvolumendosis und Fraktionierung; Gy Gray, Sum Summe, n Anzahl.**

Dosis/Fraktionierung (Gy)	1,8	2	2,5	3	4	8	Sum
Zielvolumendosis (Gy)	n	n	n	n	n	n	n
8	0	0	0	0	0	0	0
16,2	1	0	0	0	0	0	1
20	0	1	21	0	15	0	37
20,5	0	0	2	0	0	0	2
22	0	1	0	0	0	0	1
22,5	0	0	1	0	0	0	1
24	0	1	0	1	0	0	2
25	0	0	21	0	0	0	21
26	0	1	0	0	0	0	1
30	0	2	5	8	0	0	15
36	0	0	0	15	0	0	15
38	0	1	0	0	0	0	1
39	0	0	0	2	0	0	2
40	0	6	1	0	0	0	7
44	0	1	0	0	0	0	1
50,4	1	0	0	0	0	0	1
Sum	2	14	51	26	15	0	108

### 3.3.1. Körperregion des Bestrahlungsfeldes und Remineralisierung



**Abb. 13: Remineralisierung von Osteolysen nach Bestrahlung an verschiedenen Regionen des Körpers: Graduierung in Remineralisierung, Status idem (keine Veränderung) und Progress der Osteolysengröße.**

Für die Analyse eines potentiellen Zusammenhangs zwischen der bestrahlten Körperregion und der strahleninduzierten regionalen Remineralisierung wurden 6 Lokalisationen zum Teil zusammengefasst ausgewertet: Wirbelsäule, Beckenskelett mit Os sacrum, Schädelkalotte, obere und untere Extremität sowie Thoraxskelett mit Claviculae, Rippen und Scapula. Die höchste Rate einer Remineralisation wurde mit 70% an der Schädelkalotte erzielt, gefolgt von der Bestrahlung des Thoraxskelett mit einer Remineralisierung von 71,8%. Am Beckenskelett lag der Remineralisierungserfolg bei 63,6% sowie mit 34,7% an der Wirbelsäule. Ein Progress der Osteolysen war zu 14,3% am Thoraxskelett und zu 12,2% an der Wirbelsäule zu beobachten. Die übrigen Osteolysen befanden sich im Beobachtungszeitraum im *Status idem* im nach der regional stattgehabten Strahlentherapie (Abb. 13).

### 3.3.2. Bestrahlungsdosis und Remineralisierung

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,026$ ) zwischen einer Zielvolumendosis von  $\geq 36$  Gy oder  $< 36$  Gy und Remineralisierung im exakten Test nach Fisher festgestellt werden. In der bivariaten Korrelationsanalyse mit der Bestrahlungsdosis als unabhängige und dem Therapie-Outcome als abhängige Variable ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang mit einem p-Wert von 0,016 und einem Regressionskoeffizienten von 0,214. Diese Werte implizieren eine wahrscheinlichere Remineralisierung bei höheren Dosen. In der linearen Regression mit der Zielvolumendosis (metrisch) und der Remineralisierung (ordinal - qualitativ) ergeben sich ebenfalls signifikante Werte für eine wahrscheinlichere Remineralisierung bei höheren Zielvolumendosen ( $p = 0,012$ ) (**Tabelle 11**).

Teilt man die Zielvolumendosen in eine Gruppe mit hohen Bestrahlungsdosen (26-40 Gy,  $n=42$ ) und in eine Gruppe mit niedrigeren Bestrahlungsdosen (8-25 Gy;  $n=71$ ) auf so ergibt sich eine Remineralisierungs-Wahrscheinlichkeit von 62,8% zu 38,5%, zugunsten der hohen Zielvolumendosen, mit einer Signifikanz ( $p=0,013$ ) in der Korrelation nach Spearman. Ein signifikantes Ergebnis unterschiedlicher Fraktionierungen und der Remineralisierung ergab sich nicht ( $p=0,23$ ).

**Tabelle 11; Chi-Quadrat Test, bivariate Korrelation und lineare Regression zu den Eckpunkten Remineralisierung, ZV-Dosis Zielvolumendosis (metrisch),  $\alpha/\beta$ -Wert = 2 Gy und 10 Gy mit den Tests nach Kendall-Tau und Spearman Roh, Gy Gray, Lin. Lineare, CL Confidence Level, Sig Signifikanz., Biva. Bivariate, Koeff Koeffizient**

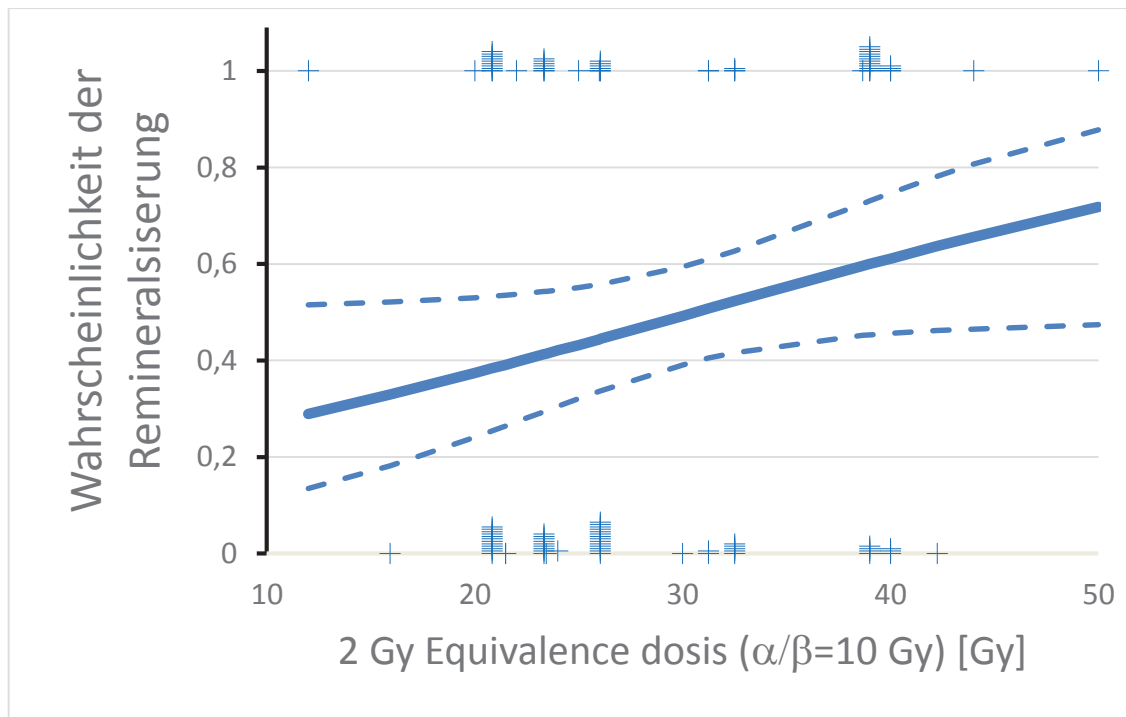
Chi-Quadrat	Remineralisierung Ja/Nein		Remineralisierung Stufen 1-4		
	Wert	Sig	Wert	Sig	
Zielvolumendosis <36/ $\geq$ 36 Gy	4,9	0,026	5,7	0,126	
Biva. Korrelation	Koeff	Sig	Koeff	Sig	
ZV <36/ $\geq$ 36 Gy (Spearman)	0,257	0,026	0,230	0,017	
ZV-Dosis Kendall	0,205	0,017	0,198	0,014	
ZV-Dosis Spearman	0,230	0,016	0,231	0,016	
$\alpha/\beta = 2$ Spearman	0,179	0,064	0,235	0,012	
$\alpha/\beta = 10$ Spearman	0,232	0,036	0,226	0,019	
Lin. Regression mit ZV-Dosis	Exp (B)	t-Wert	Sig	95% CL	
Remin Ja/Nein	0,16	2,5	0,012	0,004	0,029
Remin Stufen 1-4	0,028	2,736	0,007	0,008	0,049
				Unterer	Oberer

## Linear-quadratisches Modell

In der bivariaten Korrelation anhand der  $\alpha/\beta$ -Wert 2 Gy und 10 Gy (**Tabelle 11**) als metrische Variablen ergaben sich signifikante Ergebnisse bei der Auswertung einer dichotom aufgeteilten Remineralisierung in Ja oder Nein für den  $\alpha/\beta$ -Wert 10 Gy ( $p=0,036$ ). Ebenso war die ordinale Skalierung der Remineralisierung in den Stufen 1 (Progress), 2 (*Status idem*), 3 (partielle Remineralisierung) und 4 (durchgreifende Remineralisierung) für den  $\alpha/\beta$ -Wert 2 Gy mit  $p=0,012$  und den  $\alpha/\beta$ -Wert 10 Gy mit  $p=0,019$  nach Spearman signifikant. In der ebenfalls durchgeführten linearen Regression ergeben sich signifikante Werte für eine wahrscheinlichere Remineralisierung bei höheren  $\alpha/\beta$ -Werten 2 Gy (10 Gy) ( $p=0,037$  ( $p=0,016$ )). In der binären logistischen Regression, mit der Auswertung der Remineralisierung als dichotomie Ja oder Nein Variable ergeben sich signifikante Werte für den Zusammenhang einer wahrscheinlicheren Remineralisierung bei höheren Zielvolumendosen, siehe dazu **Tabelle 12**. Die besten Werte in der logistischen Regressionsanalyse ergeben sich für einen  $\alpha/\beta$ -Wert von 10 Gy. Hierzu ermittelten wir in der univariaten Analyse eine Signifikanz ( $p=0,048$ ) sowie in der multivariaten Analyse (*Stepwise Backward Final Model*) ebenfalls einen signifikanten p-Wert von 0,048. Das Odds Ratio beträgt hier 1,050 bei einem Konfidenzintervall von 1,0-1,0101 und einem Regressionskoeffizienten von 0,034. Vergleiche **Abb. 14**.

**Tabelle 12: Logistische Regressionsanalyse zwischen einer steigenden Zielvolumendosis und der konsekutiven Remineralisierung; Bivariate Remineralisierung in Ja/Nein, CL Confidence Level, CHX simultane Chemotherapie**

<b>Univariate Analyse</b>					
Endpunkt	Variable	Exp (B)	Unterer 95% CL of Exp(B)	Oberer 95% CL Exp(B)	p-Wert
Remineralisierung	$\alpha/\beta=2$ Gy ZVD	1,043	0,996	1,091	0,074
<b>Remineralisierung</b>	$\alpha/\beta=10$ Gy ZVD	<b>1,050</b>	<b>1,000</b>	<b>1,101</b>	<b>0,048*</b>
Remineralisierung	Alter bei RT	1,023	0,983	1,064	0,227
Remineralisierung	Typ kappa	1,061	0,430	2,616	0,897
Remineralisierung	Typ lambda	0,851	0,321	2,257	0,745
Remineralisierung	IgG	1,383	0,600	3,188	0,446
Remineralisierung	IgA	0,629	0,227	1,736	0,370
Remineralisierung	CHX (ja/nein)	1,519	0,715	3,227	0,277
<b>Multivariat Analyse</b>					
<b>Remineralisierung</b>	$\alpha/\beta=10$ Gy ZVD	<b>1,050</b>	<b>1,000</b>	<b>1,101</b>	<b>0,048*</b>



**Abb. 14: Logistische Regression der Remineralisierung und Zielvolumendosis bei einem  $\alpha/\beta$ -Wert von 10 Gy: Als „Strich-Balken“ wird die verbleibende Patientenanzahl bei ansteigender Wahrscheinlichkeit der Remineralisierung schematisiert.  $p= 0,048$ , Gy Gray**



### **3.4. Qualitative Auswertung der Bestrahlung von extramedullären Weichteiltumoren und der Weichteilkomponente osteolytischer Tumoren**

Neben der Bestrahlung von osteolytischen Läsionen wurden von uns 14 Fälle ermittelt in denen es zu Bestrahlungen eines extramedullären Weichteiltumors kam. Aufgrund der geringen Fallzahl nehmen wird hier lediglich eine qualitative und deskriptive Analyse vorgenommen. In 14 Fällen lag ein extramedullärer Weichteiltumor vor, welcher radiotherapeutisch behandelt wurde. Zusätzlich fanden sich 11 Patienten mit einem extramedullären Weichteilplus und angrenzender ossärer Arrosion. Ob hier primär das extramedulläre Weichteilplus oder ein sekundärer Knochendurchbruch eines intramedullären Weichteilpluses vorlag ist im Einzelfall nicht sicher zu beantworten. Die übrigen 177 Patienten hatten am Ort der Bestrahlung eine manifeste Osteolyse. 75% der Patienten mit Weichteiltumor (n=9/12; n= 2 fehlende Information zur Tumormasse) erreichten eine Regredienz der Tumormasse und 100% (n=8/8; n= 4 fehlende Information über die Schmerzlinderung) einen analgetischen Effekt unter der Strahlentherapie. Bei 2 Bestrahlungseinheiten verblieb die Tumorgöße unter Radiochemotherapie konstant. Zu einem Progress kam es in keinem Fall.

Weichteildichte Raumforderungen wurden im Bereich folgender Orte bestrahlt: linke Scapula (3 Gy bis 36 Gy, Größenremission), LWS (2,5 Gy bis 22,5 Gy, Remission), angrenzend an die 2. Rippe (4 Gy bis 20 Gy, Remission), zwischen BWK2 und BWK6 (2,5 Gy bis 25 Gy, Remission), an der Schädelkalotte (2,5 Gy bis 20 Gy, keine Information), am linken Unterschenkel (3 Gy bis 30 Gy, Remission), zwischen LWK3 und LWK5 intraspinal (2,5Gy bis 20 Gy, Remission), zwischen BWK8 und LWK1 (4Gy bis 20 Gy, Remission), BWK6-11 (2,5 Gy bis 25 Gy, Progress), linker Unterkiefer (4 Gy bis 20 Gy, Remission), Os occipitale (2Gy bis 20 Gy, keine Information), Abdomen (2,5 Gy bis 30 Gy, Remission), BWK6-8 (4 Gy bis 20 Gy, Progress) und angrenzend an LWK2 (2,5 Gy bis 25 Gy, Progress).

Weichteildichte Raumforderungen mit ossären Läsionen wurden in folgenden Bereichen radiotherapeutisch behandelt: BWK3 (3 Gy bis 36 Gy; Remission und Remineralisierung), BWK3-9 (3 Gy bis 30 Gy, Remission und Remineralisierung), Os sacrum (2,5 Gy bis 25 Gy, Remission und Remineralisierung), Schädelbasis (2,5 Gy bis 30 Gy, Remission und Remineralisierung), Femur rechts (2,5 Gy bis 20 Gy, Remission und Remineralisierung), LWK4-SWK1 (2,5 Gy bis 40 Gy, Remission und

Remineralisierung), Os sacrum (3 Gy bis 24 Gy, Remission und Remineralisierung), HWK7 (2,5 Gy bis 20 Gy, Remission und Remineralisierung), Retrosternal (2,5 Gy bis 30 Gy, Remission und Remineralisierung), 8 Rippe (2,5 Gy bis 20 Gy, Remission und Remineralisierung), Schädelbasis (3 Gy bis 36 Gy, Remission und Remineralisierung).

Bei den Dichtemessungen an Osteolysen vor und nach Bestrahlung stellten wir bei fehlender Remineralisierung und gleichbleibender Größe der Osteolyse bei 15 Patienten eine deutliche Dichteabnahme fest. Dies kann zum Beispiel mit einer Zerstörung des Tumorgewebes und einer damit einhergehenden Abnahme der Dichtewerte im Knochendefekt in Zusammenhang stehen.

### **3.5. Einfluss einer medikamentösen Therapie im *Follow-Up* und oder einer interventionellen bzw. operativen Versorgung der Osteolyse auf die Remineralisierung und postradiogene Analgesie**

Die Abhängigkeit eines radiogen induzierten Therapieerfolges bei einer simultanen Behandlung mit Chemotherapeutika oder Immunmodulatoren bzw. einem interventionellen oder operativen Vorgehen in dem Strahlenfeld muss bei einer Einschätzung des Stellenwerts der Strahlentherapie Berücksichtigung finden. Zu den simultanen Chemotherapien zählten wir solche, die bis zu 2 Monate vor oder im *Follow-Up* nach dem Bestrahlungszeitraum stattfanden, da auch nachgelagerte Therapien die Ergebnisse im strahlentherapeutischen *Follow-Up* bis 3 Monate nach Radiotherapie beeinflussen konnten. Insgesamt wurde bei 108 Bestrahlungen eine zeitnahe medikamentöse, auf den Tumor einwirkende Behandlung festgestellt. Bei 94 Bestrahlungsserien kam es während der Strahlentherapie und im *Follow-Up* zu keiner der oben genannten Therapien. Zur Anwendung kamen eine Melphalan-Prednisolon Kombinationstherapie (n=17), eine Melphalan-Prednisolon Hochdosis Therapie mit anschließender Stammzelltransplantation (n=24), eine Thalidomidtherapie (n= 11), eine Idarubicin-Dexamethason Therapie (n= 13), eine solitäre Cyclophosphamidtherapie (n=7), eine Bortezomibtherapie (n=22), eine Lenalidomidtherapie (n=2), eine Interferon-alpha Therapie (n=4) und eine Adriamycin-Vincristin Therapie (n=1). Insgesamt kam es von den 73 Patienten mit simultaner medikamentöser Therapie bei 64 (87,7%) Patienten zu einem analgetischen Effekt. Es berichteten von 66 Patienten 55 (83,3%) Patienten ebenfalls über eine Reduktion der Schmerzen, welche lediglich die Bestrahlung ohne simultane Chemotherapie erhielten. Dies führt hinsichtlich des analgetischen Erfolgs im Bestrahlungsgebiet in der Korrelation nach Spearman zu keinem signifikanten Unterschied ( $p= 0,470$ ) zwischen bestrahlten Patienten mit oder ohne simultane Chemotherapie. Bei 20 Patienten kam es zu einer operativen Versorgung der Osteolyse vor der Bestrahlung, von denen 16 (80%) Patienten in der strahlentherapeutischen Nachsorge eine Beschwerdebesserung angaben. Bei alleinigem radiotherapeutischen Vorgehen kam es bei 103 (86,6%) von 119 Patienten zu einer Besserung der Schmerzsymptomatik. Auch hier zeigt sich in der Korrelation nach Spearman (und Pearson) keine signifikante Überlegenheit einer gleichzeitigen operativen Versorgung im Hinblick auf den analgetischen Effekt ( $p= 0,443$  (0,440)). Eine Untersuchung der Remineralisierung nach Frakturen, mit osteosynthetischer

Versorgung und sekundärer Bestrahlung zeigt sich in einem Verhältnis von 36,8% zu 53,3% keine signifikante Wahrscheinlichkeit einer bevorzugten Remineralisierung mit oder ohne Operation. Eine simultane Chemotherapie führte bei gleichzeitiger Radiotherapie nach Pearson (und Spearman) zu keiner signifikanten Korrelation bezogen auf die Remineralisierung ( $p=0,642$  (0,646)). Wurde simultan zu der Bestrahlung eine Chemotherapie angewendet so kam es nur in 44,6% der Fälle zu einem Remineralisierungsereignis, während die Remineralisierungsrate ohne Chemotherapie 59,1% betrug. Insgesamt ist die geringe Fallzahl zu beachten (**Tabelle 13**).

**Tabelle 13: Einfluss der simultanen Chemotherapie und der operativen Versorgung im Bereich bestrahlten Region auf die zeitgleiche Analgesie und Remineralisierung;  $n$ =Anzahl aller bestrahlten Patienten und Anzahl derer mit einem sekundären Therapieerfolg.**

		n (alle)		n (erfolgreiche Behandlung)	
<b>Analgesie</b>	Simultane Chemotherapie	Ja	73	64	87,7%
		Nein	66	55	83,3%
	Operative Versorgung im Bestrahlungsfeld	Ja	19	15	78,9%
		Nein	119	103	86,5%
<b>Remineralisierung</b>	Simultane Chemotherapie	Ja	65	29	44,6%
		Nein	44	26	59,1%
	Operative Versorgung im Bestrahlungsfeld	Ja	19	7	36,8%
		Nein	90	48	53,3%

Wir analysierten ebenfalls eine zu der Bestrahlung simultane stattgehabte Behandlung mit Bisphosphonaten. Es wurden in der Gesamtsicht an den 202 ausgewerteten Bestrahlungen mit teils mehrfach gezählten Patienten 192 sicher mit Bisphosphonaten behandelt, 3 Patienten hatten bis zum *Follow-Up* keine Bisphosphonattherapie erhalten und bei 7 Patienten konnten wir diesbezüglich retrospektiv keine Daten mehr ermitteln. Von den Patienten mit Remineralisierungsereignis nach Strahlentherapie erhielten lediglich 2 Patienten keine Bisphosphonate, während alle Patienten ohne Remineralisierung Bisphosphonate bekamen. Zudem untersuchten wir die analgetische Behandlung der Patienten. Aufgrund der retrospektiven Datensammlung ist hier keine sichere Aussage möglich. Siehe dazu die Anmerkungen in der Diskussion. Es fanden sich lediglich bei 15 Patienten eine schriftliche Anmerkung über eine

Analgetikareduktion nach Strahlentherapie und bei einem Patienten die Angabe einer höheren Analgetikakonzentration im *Follow-Up*.

### 3.6. Qualitative Analyse radiogener Nebenwirkungen

Der Einfluss von Nebenwirkungen auf weiteren Faktoren der Bestrahlung wurde durch die bivariate Korrelationsanalyse und durch Kreuztabellen für die Zielvolumendosis, Fraktionierung, Bestrahlungstechnik, Alter, Geschlecht und den bestrahlten Ort untersucht. Insgesamt hatten von 37 Patienten mit Nebenwirkungen 60% Grad 1 Nebenwirkungen, 38% (n=19) Grad 2 Nebenwirkungen und ein Patient eine Grad 3 Nebenwirkung.

Eine lineare Regression zur Prüfung der Hypothese, dass höhere Zielvolumendosen zu höhergradigen Nebenwirkungen (Grad 1-2) führen ergab mit  $p=0,170$  keine signifikanten Ergebnisse. Der Chi-Quadrat Test nach Pearson in Bezug auf Zielvolumendosis und Nebenwirkungen ergibt keinen signifikanten Zusammenhang ( $p=0,994$ ). Ebenfalls ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen erhöhten Zielvolumendosen und dem einfachen Auftreten von Nebenwirkungen als dichotome Ja oder Nein Variable ( $p=0,282$ ). Nicht signifikante Ergebnisse ergab zudem die Auswertung von Nebenwirkungen in der bivariaten Korrelation zu der Fraktionierung ( $p=0,875$ ), dem  $\alpha/\beta$ -Wert 8 Gy ( $p=0,613$ ) und dem  $\alpha/\beta$ -Wert 2 Gy ( $p=0,546$ ).

67 weibliche Patienten wurden auf Nebenwirkungen untersucht. Davon hatten 25,4% (n= 17 Personen) während der Strahlentherapie Nebenwirkungen gelitten. Von den 126 Zielvolumendosen an männlichen Patienten mit nachvollziehbaren Einträgen über Nebenwirkungen gaben 15,9% an, dass während der Strahlentherapie Nebenwirkungen aufgetreten seien. Der exakte Fisher Test ermittelt im Vergleich des weiblichen und männlichen Kollektives einen nicht signifikanten p-Wert von 0,081 im 2X2 Kreuztest. Die Rate an Nebenwirkungen pro Bestrahlungsort wurde anhand der Bestrahlungsanzahl pro Ort berechnet. Darin enthalten sind auch Mehrfachbestrahlungen bei gleichen Patienten. Im Gesamtvergleich wird der p-Wert im Chi-Quadrat Test mit 0,174 angegeben (**Tabelle 14**).

**Tabelle 14: Anzahl radiogener Nebenwirkungen an verschiedenen Bestrahlungsorten: NW = Nebenwirkungen in absoluten Werten (n) und Prozent (%)**

Körperregion	Anzahl Bestrahlungen	NW (n)	NW (%)
HWS	14	2	14,3
BWS	38	8	20,0
BWS/LWS	20	3	15,0
LWS	15	3	25,0
Rippen	16	1	6,3
Schädel	15	7	46,6
Obere Extremität	19	3	15,8
Untere Extremität	12	0	0
Sternum	4	1	25
Becken/Hüfte	31	6	19,4
<b>Gesamt</b>	<b>192</b>	<b>36</b>	<b>18,7</b>

(fehlend 9)

### Linearquadratisches Model

Die im linearquadratischen Model errechneten isoeffektiven Zielvolumendosen aus den  $\alpha/\beta$ -Werten 2 und 10 Gy normalisieren die Zielvolumendosen und unterschiedlichen Fraktionierung. Hierzu wurde eine Korrelationsanalyse mit den durch die Strahlentherapie verursachten Nebenwirkungen erstellt. Für den  $\alpha/\beta$ -Wert 2 Gy ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse ( $p=0,182$ ). Insgesamt zeigte sich ein Anstieg der Nebenwirkungen von 8,6% ( $n=3$ ) bei 20 Gy auf 30,8% ( $n=4$ ) bei 40 Gy. Bei 36 Gy ergaben sich 21% ( $n=4$ ) Nebenwirkungen und bei 45 Gy 8% ( $n=3$ ) Nebenwirkungen. Unter Berücksichtigung eines  $\alpha/\beta$ -Wert von 10 Gy errechneten wir in der linearen Regression keinen signifikanten p-Wert ( $p= 0,310$ ) bezüglich zunehmender Nebenwirkungen bei höheren Zielvolumendosen, siehe Tabelle 15. Die Korrelationsanalyse zeigt hier keinen signifikanten (p-Wert 0,235 und  $r = -0,08$ ) Zusammenhang zwischen steigender Zielvolumendosis und sinkenden Nebenwirkungen.

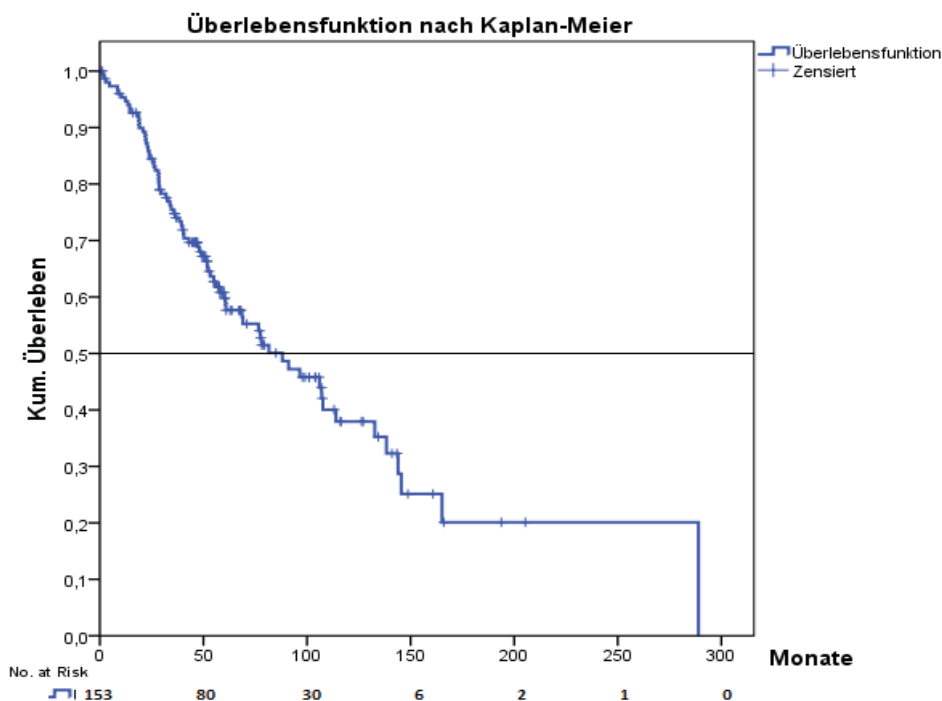
**Tabelle 15: Anteil an Nebenwirkungen der aus dem  $\alpha/\beta$ -Wert 10 Gy errechneten isoeffektiven Zielvolumendosen: Gy = Gray.**

Neue Zielvolumendosis aus dem $\alpha/\beta$ -Wert von 10 Gy		Nebenwirkungen		Gesamt
		Ja	Nein	
20	Anzahl	3	31	34
25	Anzahl	15	48	63
30	Anzahl	8	21	29
36	Anzahl	0	3	3
40	Anzahl	7	42	49
45	Anzahl	2	6	8
50	Anzahl	2	0	2
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b>	<b>37</b>	<b>151</b>	<b>188</b>
	<b>%</b>	<b>19,7%</b>	<b>80,3%</b>	<b>100,0%</b>

### 3.7. Qualitative Analyse der Überlebensdaten bei Strahlentherapie

Bei Patienten mit einem Multiplen Myelom liegt in der Regel eine palliative Indikation für die strahlentherapeutische Behandlung vor. Ein Untersuchungsaspekt des „Stellenwerts der Strahlentherapie“ ist hierbei deren Einfluss auf das Überleben des Patienten unter der Berücksichtigung von möglichen lebenszeitverkürzenden Nebenwirkungen.

#### 3.7.1. Vergleich Überlebensrate bezogen auf den gesamten Patientenpool

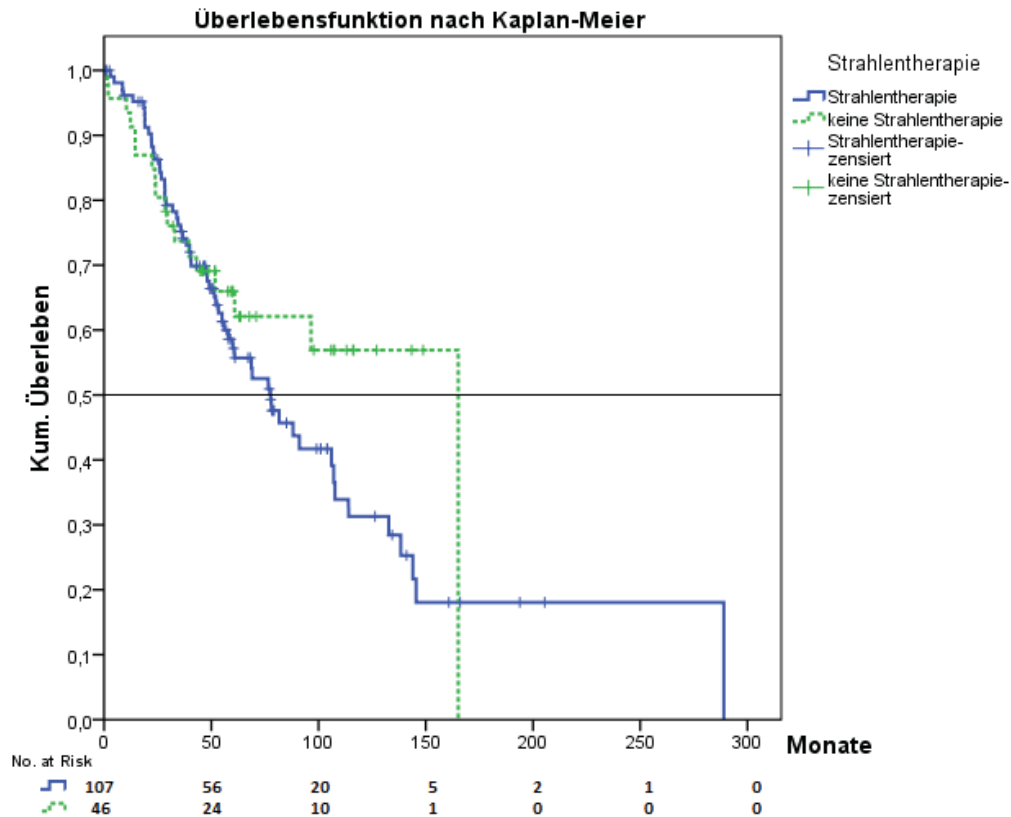


**Abb. 15:** Überlebenskurve für den gesamten Patientenpool aus verstorbenen und noch lebenden Patienten: Medianwert = 89,1 Monate, Mittelwert = 117 Monate

Die Darstellung (**Abb. 15**) zeigt die Überlebensrate des gesamten Patientenpools und gibt einen Überblick über unsere Studienpopulation aus bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten. Insgesamt wurden die Überlebensdaten von 153 Patienten einbezogen. Davon waren 76 zum Untersuchungszeitpunkt bereits verstorben während 77 noch lebten. Das mediane Überleben betrug 89,1 Monate (Mittelwert: 117 Monate). Das 95%-Konfidenzintervall für den Medianwert betrug 56,8 bis 119,1 Jahre.

Im Vergleich der beiden Patientenkohorten ergibt sich im Chi-Quadrat Test nach Pearson eine Signifikanz ( $p=0,029$ ) hinsichtlich eines Unterschieds in den Krankheitsstadien nach Durie & Salmon, also zu einem höheren Krankheitsstadium bei bestrahlten Patienten.

### 3.7.2. Vergleich Überlebensrate der Patientenkohorte (1) mit Strahlentherapie und der Patientenkohorte (2) ohne Strahlentherapie

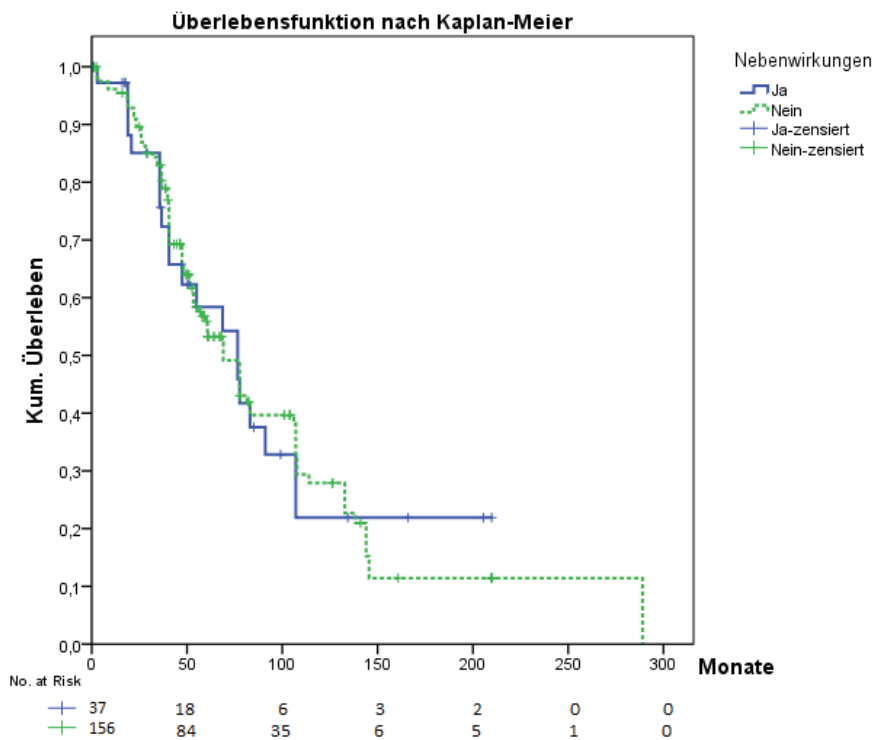


**Abb. 16:** Kaplan Meier Plot zwischen der Patientenkohorte (1) mit Strahlentherapie und der Patientenkohorte (2) ohne Strahlentherapie. Log-Rank-Test:  $p$ -Wert = 0,233, Medianwert: 77,0 Monate (mit Bestrahlung) und 165 Monate (ohne Bestrahlung)

In **Abb. 16** wird die Überlebensrate der radiotherapeutisch behandelten Patienten (Kohorte 1) der Überlebensrate von Patienten ohne Radiotherapie (Kohorte 2) gegenübergestellt. Diese Auswertung berücksichtigt keine Prognosefaktoren oder Stadien, und bezieht sich auf das gesamte Patientenkollektiv. Der Log-Rank-Test ergibt mit einem  $p$ -Wert von 0,233 keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten. Es wurden 153 Patienten diesbezüglich untersucht. Davon waren 107 in radiotherapeutischer Behandlung. Für 46 Patienten traf dies nicht zu. Von den 107 Patienten waren 58 Patienten verstorben. 59 Patienten lebten noch. Bei dem nicht radiotherapeutisch behandelten Kollektiv waren 18 Patienten verstorben und 28 lebten. Der Medianwert der Überlebenszeit bei den bestrahlten Patienten entspricht 77 Monaten (Mittelwert: 108 Monate). Bei den nicht bestrahlten Patienten liegt der Medianwert bei 165 Monaten (Mittelwert: 109 Monate).



### 3.7.3. Vergleich der Überlebensrate bei Nebenwirkungen durch die Strahlentherapie

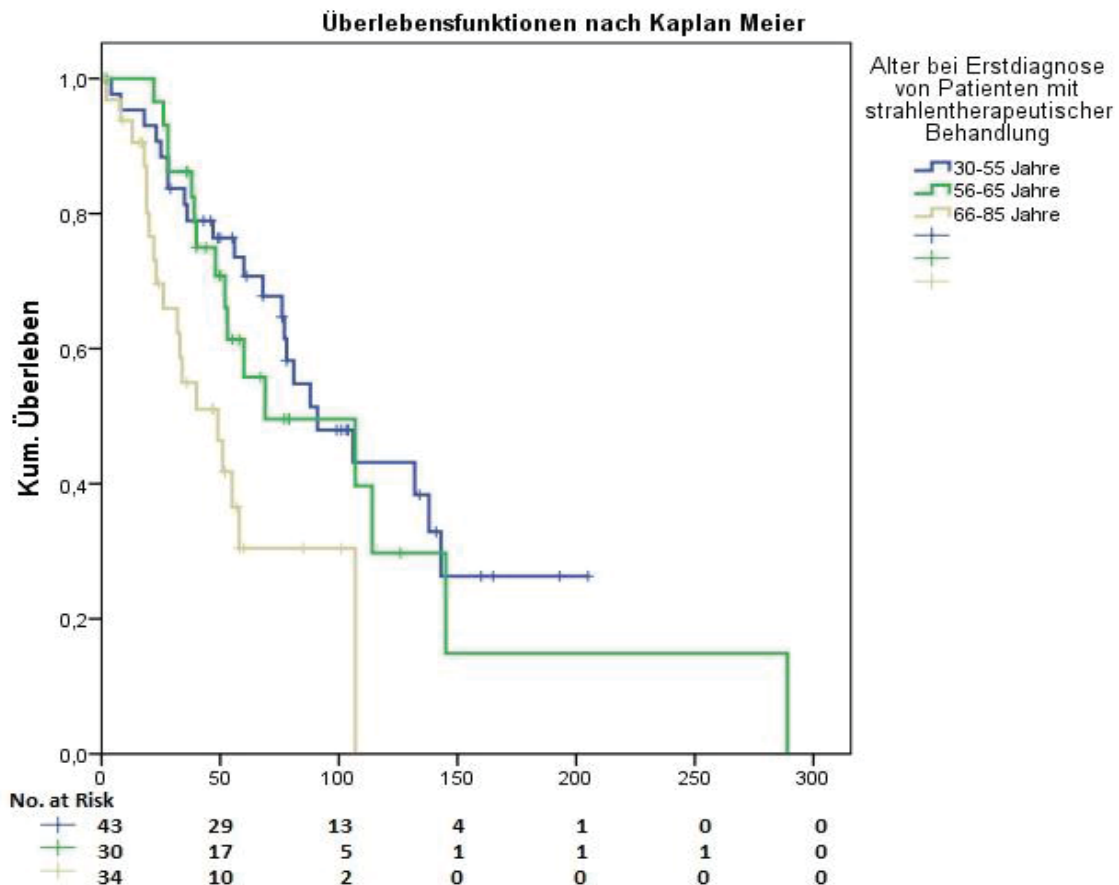


**Abb. 17: Kaplan Meier Plot: Nebenwirkungen unter Bestrahlung und Überlebenszeit, Log-Rank Test: p-Wert = 0,887**

Der Kaplan-Meier-Plot über die Nebenwirkungen vergleicht die Überlebensrate von Patienten, welche durch die Strahlentherapie Nebenwirkungen bekamen mit der Kohorte aus bestrahlten Patienten ohne Nebenwirkungen (**Abb. 17**). 195 Bestrahlungsserien wurden in die Untersuchung einbezogen (Ausschluss von  $n = 7$ ). 156 Patienten hatten nach der Strahlentherapie keine Nebenwirkungen. Aus diesem Kollektiv verstarben im Verlauf 95 Personen. Der Medianwert für das Überleben beträgt hier 77,0 Monate (Mittelwert: 97,3 Monate).

37 Patienten hatten strahlenbedingte Nebenwirkungen. Von diesen verstarben bis zum *Follow-Up* 21 Personen. Der Medianwert der Überlebensrate beträgt hierbei 76,57 Monate (Mittelwert: 90,0 Monate). Der Log-Rank-Test errechnet einen p-Wert von 0,887, sodass sich kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen der bestrahlten Kohorte mit Nebenwirkungen und der bestrahlten Kohorte ohne Nebenwirkungen zeigt. Potentielle Nebenwirkungen bei der strahlentherapeutischen Behandlung scheinen damit keinen negativen Einfluss auf die Überlebenszeit des Patienten zu haben.

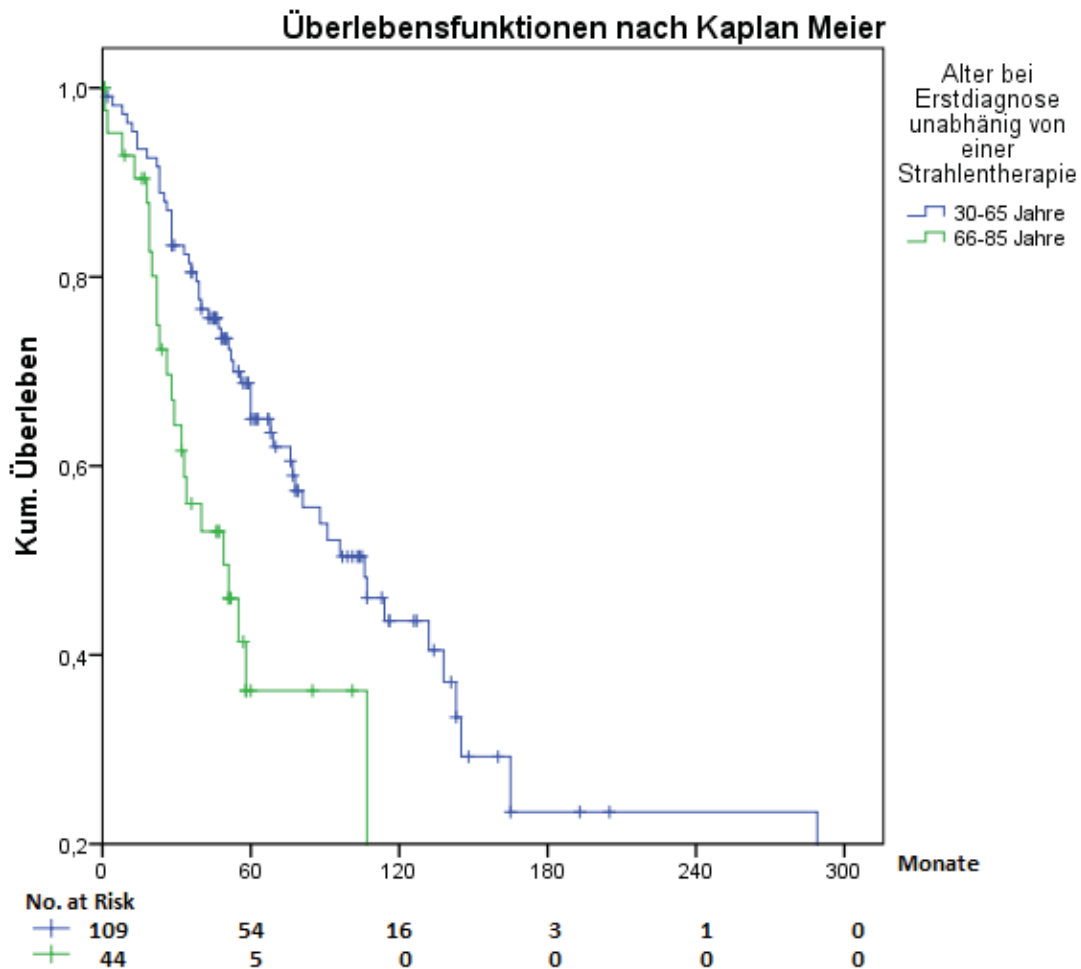
### 3.7.4. Vergleich Überlebensrate nach Altersgruppen I



**Abb. 18:** Kaplan Meier Plot nach verschiedenen Altersgruppen I, Log-Rank Test: p-Wert = 0,004

Die strahlentherapeutisch behandelten Patienten wurden nach Alter bei Erstdiagnose in die Gruppen 30-55 Jahre, 56-65 Jahre und 66-85 Jahre aufgeteilt. Die Kurven des Kaplan-Meier Plots zeigen einen signifikanten Unterschied (**Abb. 18**). Dies bestätigt der Log-Rank Test mit einem p-Wert von 0,004. Das mediane Überleben der 30-55-Jährigen liegt bei 91 Monaten (Mittelwert: 109 Monate) mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 60% (10-Jahre: 20,9%). Das mediane Überleben der 56-66-Jährigen beträgt 69 Monate (Mittelwert: 109 Monate) und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 36,7% (10-Jahre: 10%). Schließlich hat die Kohorte aus 66-68-Jährigen ein medianes Überleben von 49 Monaten (Mittelwert: 54 Monate) und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 10% (10-Jahre: 0%). In einer Cox-Regressionsanalyse wurde das jeweilige Patientenalter ohne Zusammenfassung verglichen. Hierbei ergab sich im Likelihood Ratio Test (p=0,011) die Tendenz für ein besseres Überleben von jüngeren Patienten. Im paarweisen Vergleich zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate der 30-55 bzw. 56-65-Jährigen mit den 66-85-Jährigen (p = 0,003 bzw. p= 0,017).

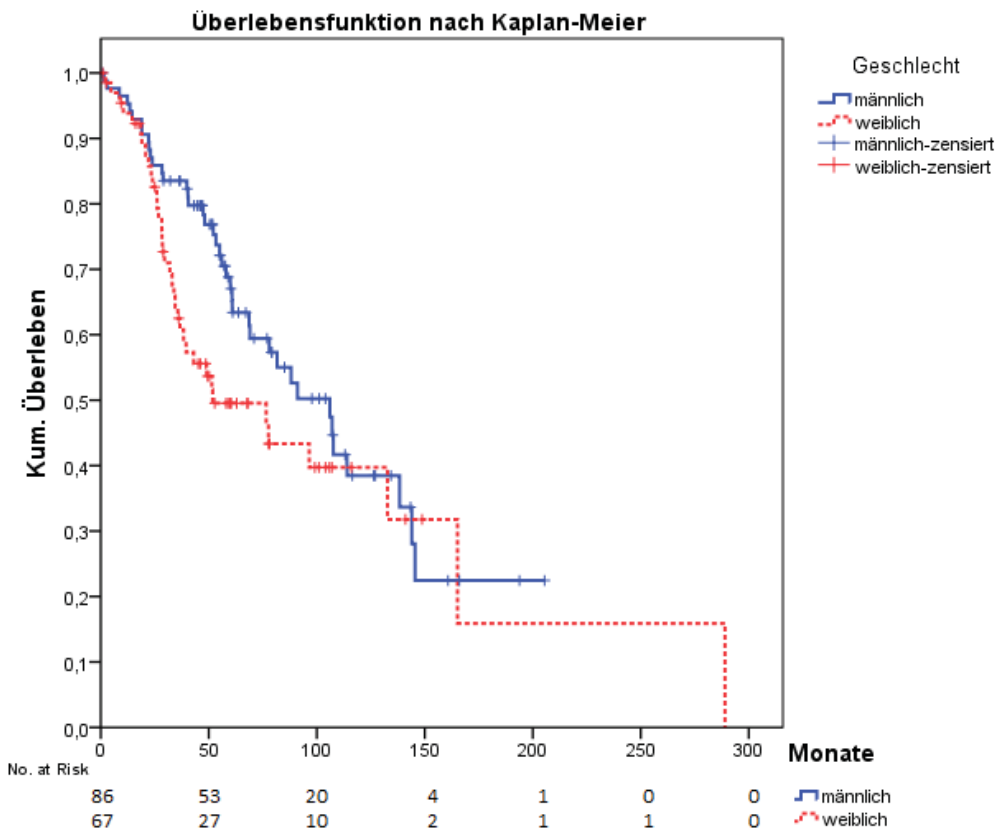
### 3.7.5. Vergleich der Überlebensrate Patienten nach Altersgruppen II



**Abb. 19:** Kaplan Meier Plot bei einem Alter >65 bzw. <65 Jahre bei Erstdiagnose; Log-Rank Test = 0,002

In einer zweiten Unterteilung wurden alle Patienten (mit und ohne Bestrahlung) mit einer Trennung zwischen 65 und 66 Jahren in zwei Kohorten aufgeteilt und hinsichtlich ihres Überlebens untersucht (**Abb. 19**). Entscheidend für diese Analyse ist die Tatsache, dass es unterschiedliche Therapierichtlinien, insbesondere bei den chemotherapeutischen Ansätzen, für Patienten gibt, welche jünger oder älter als 65 Jahre sind. Der Kaplan-Meier Plot zeigt ein signifikant unterschiedliches Überleben (log rank = 0,002) der Alterskohorten größer und kleiner 65 Jahre bei Beginn der Strahlentherapie. Die 1-Jahres Überlebensrate liegt bei dem jüngeren Kollektiv bei 95% und bei den Älteren bei 86%. (2-Jahre: 88% vs. 63% und 4-Jahre: 63% vs. 34% und 5-Jahre: 49% vs. 11%).

### 3.7.6. Vergleich der Überlebensrate nach Geschlecht



**Abb. 20: Kaplan Meier Plot zum Überleben getrennt nach Geschlechtern** Log Rank Test:  $p$ -Wert = 0,089; Breslow Test:  $p$ -Wert = 0,020; Tarone-Ware:  $p$ -Wert = 0,032

Bei 153 Patienten wurde die Überlebensrate getrennt nach Geschlecht untersucht (**Abb. 20**). Es wurden 86 männliche Patienten untersucht, von denen bereits 40 im *Follow-Up* verstorben waren sowie 67 weibliche Patienten von denen 36 verstarben.

Das mediane Überleben des männlichen Patientenkollektivs beträgt 106,0 Monate. 75% überlebten 48 Monate (4 Jahre). Das mediane Überleben des weiblichen Kollektivs betrug 51,7 Monate (4,2 Jahre). Davon überlebten 75% 28 Monate (2,3 Jahre).

Das mediane Überleben der bestrahlten weiblichen Patienten liegt bei 49,0 Monaten vs. den nicht bestrahlten Frauen mit 96,4 Monaten. Bei den männlichen Patienten beträgt das mediane Überleben der bestrahlten Personen 88,1 Monaten. Für die nicht bestrahlten männlichen Patienten konnte kein Medianwert berechnet werden. Der Wilcoxon Test ermittelt einen signifikanten Unterschied zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Männern und Frauen hinsichtlich des Überlebens ( $p=0,022$ ). Insgesamt liegt ein signifikanter Unterschied im Überleben des männlichen und weiblichen Patientenkollektivs (Breslow-Test:  $p$ -Wert 0,02), zu einem schlechteren Überleben der weiblichen Kohorte, vor.

## 4. Diskussion

### 4.1. Stellenwert der Radiotherapie bei der Behandlung des Multiplen Myeloms

Das Multiple Myelom kann durch die Infiltration des Knochens zu osteolytischen Prozessen an der Knochenmatrix führen. Chirurgische Interventionen bergen hier, insbesondere bei Resektionen des Plasmazelltumors im Bereich der Wirbelsäule das Risiko von Verletzungen des ZNS. Hinzu kommen Lokalisationen des Tumors z.B. im Knochen des Schädels, Gesichts oder Beckens, welche der Chirurgie schwer zugänglich sind. Eine alleinige Chemotherapie kann teils nur unzureichend zu einer Linderung ossärer Schmerzen führen (WB Mill and R. Griffith 1980, Leigh et al. 1993).

Die Strahlentherapie ermöglicht es, Osteolysen an nicht gut erreichbaren Körperstellen zu behandeln. Eine wichtige Indikation ist dabei aber nicht nur die Zerstörung der Tumorzellen, sondern auch die Remineralisierung des Skelettsystems und eine Linderung der Symptome, also vor allem der Schmerzsymptomatik. Ein analgetischer Effekt kann in 75%-97% der Fälle erreicht werden (Mose et al. 2000).

Die Nebenwirkungen einer Bestrahlung sind zu beachten. Die Bestrahlung kann, wenn Schleimhäute in den Einstrahlungsfeldern liegen, zu beeinträchtigenden Nebenwirkungen führen (z.B. Dysphagie bei der Bestrahlung von Wirbelkörpern in der Brustwirbelsäule als Symptom einer radiogenen Ösophagitis).

Die Retrospektivität dieser Studie nimmt Einfluss auf die Aussagekraft ihrer Ergebnisse. Insgesamt ist es schwierig, über mehr als 10 Jahre für jeden Patienten alle Daten vollständig zu erheben. Zudem sind einige Aufzeichnungen in den Arztbriefen über Therapieerfolg und der Nebenwirkungen als subjektiv zu werten, sodass eine sorgfältige Analyse für eine Auswertung der Formulierungen bei der Zusammenführung mit anderen Studien nötig ist.

Für die Bewertung der Strahlentherapie bezüglich einer lokalen Schmerzlinderung und Remineralisierung im Strahlenfeld wurde von uns eine uni- und eine multivariate Analyse unter Verwendung eines binären logistischen Regressionsmodells durchgeführt, womit der Effekt mehrerer Messungen pro Patient korrigiert werden kann. Durch das von uns angewendete linearquadratische Modell wurde eine Normalisierung der unterschiedlichen Fraktionierungen anhand der  $\alpha/\beta$ -Werte 2 und 10 Gy vollzogen. Studien mit vergleichbaren Korrekturen ihrer Ausgangswerte, und dementsprechend hoher Aussagekraft, liegen uns aktuell nicht vor.

## 4.2. Therapieziel Analgesie

Das Multiple Myelom manifestiert sich häufig schon bei der Erstdiagnose mit osteolytischen und destruierenden Metastasen des Skelettsystems. Insbesondere die Wirbelsäule ist dabei oft schon initial betroffen (Angtuaco et al. 2004). Je nach Ausmaß verursachen diese Osteolysen Schmerzen. Eine gut ansprechende Therapie ist die lokale Bestrahlung der jeweiligen osteolytischen Region. Alleinige systemische Chemotherapien scheinen zur lokalen Behandlung nicht ausreichend zu sein (Bosch and Frias 1988, Mose et al. 2000). Die Ursache für den schmerzlindernden Effekt der Bestrahlung ist noch nicht hinreichend geklärt, soll aber im Zusammenhang mit einer Behinderung des Sekretionsmechanismus zwischen Myelomzellen und Knochenmatrix stehen (Hoskin 2003), und geht mit einer Reduktion der Tumorgröße durch zytotoxische Effekte einher (Saarto et al. 2002), da ionisierende Strahlung innerhalb von 72 Stunden zu einer Apoptose von Myelomzellen führen kann (Filippovich et al. 2001).

Ein *Literature Review* zu der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Bestrahlungsdosis und Schmerzreduktion soll einen chronologischen Überblick über die Studienlage geben. Im Anschluss daran erfolgt eine Diskussion der aktuellen Studien mit unseren Daten: Norin (1957) untersuchte 53 Zielvolumina bei Patienten mit Multiplem Myelom, davon 5 extramedulläre Weichteiltumoren und 48 Osteolysen, und fand bei 100% einen analgetischen Effekt unterschiedlichen Grades. Hierbei wurden Strahlendosen von 10 bis 50 Gy verwendet, eine Normalisierung der Zielvolumendosis und der Fraktionierung anhand des linear-quadratischen Modells erfolgte nicht. Renner (1973) ermittelte dagegen eine Schmerzlinderung von 75% bei 78 Zielvolumendosen. Eine mediane Dosis wurde nicht angegeben. Bosch und Frias (1988) erreichten in ihrer Studie mit 59 Zielvolumina bei Patienten mit einem Multiplen Myelom, eine volle Schmerzreduktion (CR) bei 65% der Patienten in der Zeit nach der Bestrahlung mit einer Dosis von 10-20 Gy. Ab 30-35 Gy lag die Rate an vollständigen Schmerzreduktionen bei 65% in einem Zeitraum von etwa 2 Wochen.

Adamietz et al. (1991) evaluierte 108 Zielvolumina bei Patienten mit einem Multiplen Myelom auf Schmerzreduktion und erreichte bei 80% eine vollständige Schmerzlinderung in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie (ohne Chemotherapie 40% CR). Lag schon eine infiltrative Komponente des Tumors vor, so reduzierte sich die volle Remission auf 30%. Die mediane Bestrahlungsdosis lag hier

bei 32 Gy und entstammt einem Spektrum von 10-50 Gy. Es wurde über eine signifikant längere Schmerzfreiheit bei höheren Strahlendosen berichtet. Da die medianen Gesamtdosen für Patienten mit Schmerzlinderung nach Bestrahlung jedoch identisch waren impliziert dies keine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Es fehlt zudem die Normalisierung der Zielvolumendosen anhand des  $\alpha/\beta$ -Modells sowie eine multivariate Analyse.

Leigh et al. (1993) fand bei 296 Bestrahlungen eine Analgesie von bis zu 97% ab Bestrahlungsdosen von 10 Gy. Da sich in dieser Studie keine weiteren Zusammenhänge zwischen Strahlendosis, Schmerzlinderung und Rezidivbestrahlung fanden, lautete die Bestrahlungsempfehlung auf 10-20 Gy Zielvolumendosis. Es wurde ein Trend zur wahrscheinlicheren Schmerzlinderung gefunden. Allerdings fehlte auch hier die Normalisierung der Fraktionierung des Fraktionierungsschemas.

Minowa et al. (1996) diskutierte, dass Gesamtdosen ab 40 Gy notwendig seien, um eine signifikante Verbesserung der Schmerzsituation zu erzielen. Diese Ergebnisse bezogen sich auf Patienten die mit 4-60 Gy bestrahlt worden waren. Eine Schmerzreduktion wurde insgesamt bei 92% der Patienten beobachtet.

Im Anschluss untersuchten Mose et al. (2000) insgesamt 67 Zielvolumina die mit 18 bis 45 Gy bestrahlt worden waren (median 36 Gy). Ein analgetischer Effekt wurde bei 85% der Patienten beobachtet. 34% erreichten eine komplette Remission der Schmerzen. Die Patienten wurden 6 Monate nach Strahlentherapie nachuntersucht. In diesem Zeitraum zeigte sich ein zunehmender Effekt der Bestrahlung auf die Schmerzen, im Sinne einer Analgesie. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dosis, Schmerzreduktion und Ort der Metastase zeigte sich nicht. Prozentual ergab sich jedoch zu 100% eine Schmerzpalliation im Bereich des Thoraxskeletts und 79% an der Wirbelsäule.

Wu et al. (2003) evaluierten 3260 Patientendaten, die eine Ansprechrate auf Bestrahlung bzgl. Schmerzreduktion von 62% aufwiesen. Es wurden Gruppen mit Bestrahlungen von einmal 8 Gy (1) und zehnmal 3 Gy (2) beobachtet. Eine komplette Schmerzreduktion erreichten 33% der Patienten aus Gruppe (1) und 52% der Patienten aus Gruppe (2). D.h. eine höher fraktionierte Bestrahlung führte zu besseren analgetischen Ergebnissen. Hartsell et al. (2005) untersuchten 888 Zielvolumina als Kohorten von einmal 8 Gy und zehnmal 3 Gy. Das Gesamtansprechen lag bei beiden Gruppen etwa bei 65%. Allerdings war die Rezidivrate bei fraktionierten Schemata signifikant geringer.

Chow et al. (2007) fanden eine vollständige Analgesie bei 23%. 58% der 5000 untersuchten Patienten hatten ein nennenswertes Ansprechen der Schmerzsituation auf die Radiotherapie mit einmal 8 Gy. War eine fraktionierte Bestrahlung (fünfmal 4 Gy, zehnmal 3 Gy) durchgeführt worden, so lag die Ansprechrate bei 59%. Ein Unterschied für die Schmerzlinderung durch beide Bestrahlungsschemata ergab sich nicht.

Stolting et al. (2008) analysierte an 225 Zielvolumen die postradiogene Analgesie. Eine Schmerzreduktion wurde bei 85% erreicht, davon bei 22,2% voll und bei 61,3% partiell. Bei analgetischer Therapieindikation wurden Bestrahlungen mit 8 Gy Einzeldosis oder 4x 5 Gy bevorzugt, da sich in der univariaten Analyse signifikant bessere und frühere schmerzlindernde Effekte bei höheren Zielvolumendosen ab 40 Gy ergaben. In der multivariaten Analyse blieb lediglich eine Fraktionierung mit 2 Gy als signifikanter Einflussfaktor auf eine bessere Analgesie bestehen. Da eine 2 Gy Fraktionierungen in der Regel aber mit Gesamtdosen von 40 Gy oder mehr assoziiert ist, können die Ergebnisse hier auch in Hinblick auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung gewertet werden. Leider führten die Autoren keine Normalisierung der Fraktionierung anhand des  $\alpha/\beta$ -Modells auf eine 2 Gy Äquivalenzdosis durch.

Ein unerwartetes Ergebnis unserer multivariaten Analyse war die bessere postradiogene Schmerzlinderung bei Patienten älter als 65 Jahre im Vergleich zu der jüngeren Gruppe. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Stölting et al., welche über ein besseres Ansprechen der jüngeren Patienten berichten.

Balducci et al. (2011) ermittelte 52 Patienten mit solitärem Plasmozytom und Multiplem Myelom, von diesen erreichten 91% eine partielle oder volle Schmerzremission an lokal bestrahlten Osteolysen. Die mediane Zielvolumendosis betrug 38 Gy (16-50 Gy). Eine Dosiswirkungsbeziehung wurde nicht untersucht.

Eine zeitgleich stattgehabte Therapie mit Analgetika wurde in unserer eigenen Studie ermittelt. Eine Ableitung des analgetischen Effektes der Strahlentherapie anhand der Analgetikatherapie wurde von uns aber nicht durchgeführt, da dies zu einer erheblichen Verfälschung der Untersuchungsergebnisse führen kann. Patienten wurden in der Regel an einer besonders kritischen Läsion bestrahlt, wiesen aber oft mehrere schmerzhafte Körperregionen/Osteolysen auf, welche eine separate Schmerztherapie erhielten. Dies führt dazu, dass sich die Symptomatik an der bestrahlten Lokalisation verbessern kann, der Analgetikaverbrauch aufgrund anderer Läsionen aber dennoch ansteigt. Unsere Ergebnisse beziehen sich auf das Arzt-Patientengespräch im *Follow-Up* in welchem die Schmerzqualität an der bestrahlten Region untersucht wurde.



## **Internationale Diskussion 1x 8 Gy versus 10x 3Gy**

In den aktuellen internationalen Empfehlungen wird die einzeitige Bestrahlung mit 1x 8 Gy versus der fraktionierten Bestrahlung mit 10x 3 Gy diskutiert, mit einer Tendenz die einzeitige Bestrahlung mit 8 Gy zu favorisieren (Terpos et al. 2013).

Price et al. (1986) empfahl eine einzeitige Bestrahlung mit 8-10 Gy und zeigte in einer Studie mit 288 Patienten, dass es keinen Unterschied zu dem Effekt der Schmerzlinderung im Vergleich mit einer fraktionierten Bestrahlung mit 30 Gy in 2 Wochen gäbe.

Rades D. et al (2009) führte eine Literaturrecherche durch und fand Daten zu Ostolysen aufgrund diverser Tumoren mit Ansprechraten von 50-90% bzgl. eines analgetischen Effekts nach Strahlentherapie. Es wurde geschlussfolgert, dass Einzeitbestrahlungen von 8 Gy genauso analgetisch wirksam seien, wie fraktionierte Bestrahlungsserien, die akute Schmerzsituation betreffend. Zwar käme es häufiger zu Rezidiven, doch sei eine erneute Bestrahlung einfach zu handhaben. Bei der Intention einer Remineralisierung des Knochens ergäben sich jedoch bei fraktionierten Schemata signifikant bessere Ergebnisse.

## **Diskussion unserer am linearquadratischen Modell normalisierten Daten**

Zu Beginn unserer eigenen Studie ermittelten wir 202 Bestrahlungsserien. Davon war bei 138 das *Follow-Up* ausreichend, um eine Aussage über den analgetischen Therapieerfolg zu treffen, hiervon konnten 136 in dem linearquadratischen Modell analysiert werden. Insgesamt vermeldeten 119 Patienten eine Beschwerdebesserung nach radioonkologischer Therapie. Der analgetische Erfolg der Bestrahlungen liegt demnach theoretisch bei 86,2%. Praktisch ist jedoch mit einem besseren Ergebnis zu rechnen, da das *Follow-Up* nicht immer vollständig über ein Jahr stattfand und im Nachhinein die Patienten aufgrund des langen Zeitraums für diese Studie nicht mehr auffindbar oder verstorben waren. Mit einer Chemotherapie im gleichen Zeitraum erreichten unsere Patienten zu 87,7% einen analgetischen Effekt im Bestrahlungsfeld und davon zu 36% eine volle Schmerzreduktion. Eine unvollständige Schmerzlinderung trat bei simultaner Chemotherapie in etwa 50% der Fälle auf. Ohne Chemotherapie erreichten 83,3% der Patienten eine Schmerzlinderung, davon zu 55% jedoch nicht vollständig. Die ermittelten Daten für diese Studie stammen aus einem Zeitraum von

1989 bis 2014 aus 24 Jahren (**Tabelle 16**). In einigen Fällen waren keine Aufzeichnungen über den Bestrahlungszeitraum bzw. die erste strahlentherapeutische Nachsorge nach 3 Monaten hinaus auffindbar.

Das von uns angewendete linear-quadratische Modell vollzieht als erste Studie eine Normalisierung von Zielvolumendosis und Fraktionierung. Es zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Steigerung der Zielvolumendosis mit einem eher auftretenden analgetischen Effekt bei einem  $\alpha/\beta$ -Wert von 2 oder 10 Gy in der binären logistischen Regression (Logit-Modell) ( $p=0,043$  und  $0,023$ ). Dabei wurde vormals der  $\alpha/\beta$ -Wert 10 Gy verwendet um die Schmerzreduktion indirekt als eine akute Auswirkung der Bestrahlung zu beschreiben. Ebenso führt eine gesteigerte physikalische Dosis eher zu einem besseren analgetischen Effekt (Logit-Modell,  $p$ -Wert =  $0,018$ ). In der multivariaten *stepwise backwards* Analyse verbleibt lediglich ein  $\alpha/\beta$ -Wert von 10 Gy signifikant ( $p=0,032$ ). Die Ergebnisse aus dem Logit Modell und der punktbiserialen Korrelation bei Werten der physikalischen Zielvolumendosis unter oder über 30 Gy stimmen mit der Schlussfolgerung aus der Studie von Rades et al. (2011) zur strahlentherapeutischen Behandlung von Spinalkanalstenosen durch Knochenmetastasen unterschiedlichsten Primarius überein. Rades schlägt eine Dosisescalation über 30 Gy vor und ermittelte hier eine signifikant verbesserte lokale Kontrolle. Knobel et al. (2006) verglich das *Outcome* von Patienten mit solitärem Plasmozytom und fand ab Zielvolumendosen von 45 Gy signifikant bessere Kontrollraten. Die Empfehlungen der internationalen Arbeitsgruppe für die Behandlung des Multiplen Myeloms greifen die beschriebenen Studienergebnisse auf (Terpos et al. 2013). Für die radiotherapeutische Behandlung von Osteolysen aufgrund eines Multiplen Myeloms wird hier zusammengefasst, dass bisher kein Unterschied in den Ergebnissen einer Einzeitbestrahlung mit  $1 \times 8\text{Gy}$  versus einer mehrzeitigen konventionellen Bestrahlung von  $10 \times 3\text{Gy}$  gefunden wurde, sodass eine niedrig dosierte Bestrahlung bis 30 Gy zur Schmerzreduktion empfohlen wird, damit die Knochenmarksfunktion geschont wird. Zu gleichen Ergebnissen kommt eine Studie von Gutiérrez Bayard et al. (2014) an 98 Patienten mit schmerzhaften Osteolysen unterschiedlicher Herkunft, welche keinen signifikanten Unterschied in der Schmerzlinderung nach Bestrahlung bei  $1 \times 8\text{Gy}$  oder  $10 \times 3\text{Gy}$  fand. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass es nach der einzeitigen Bestrahlung häufiger zu pathologischen Frakturen kommt. Chow et al. (2012) führten eine Literaturrecherche an Studien mit Osteolysen unterschiedlicher Herkunft durch und beschreiben, dass es bei

den konventionellen mehrzeitigen Bestrahlungsschemata häufiger zu einer anhaltenden Schmerzremission komme und die Rate an erneuten Bestrahlungen der gleichen Körperregion signifikant geringer ist.

**Tabelle 16: Vergleich von Literaturdaten zur Wertigkeit der Strahlentherapie beim Multiplen Myelom** (k.A. = keine Angaben, ZV = untersuchte Anzahl an Zielvolumina.) Die Tabelle ist modifiziert nach Mose S. et al. (2000); Wertigkeit der Radiotherapie in der Behandlung des Multiplen Myeloms, Strahlentherapie und Onkologie 2000;176:506-12(Nr.11), Die Remission ist hier als Schmerzreduktion (Analgesie) definiert.

Verfasser	ZV	Therapie Erfolg (%)	Komplette Remission (%)	Partielle Remission (%)	Follow Up	Zeitraum
<b>Mill (1975) (Mill 1975)</b>	65	81	58	23	mind. 1 Jahr	1961-70
<b>Mill/Griffith (1980)</b>	278	91	21	70	mind. 1 Jahr	1961-75
<b>Bosch et al (1988)</b>	59	94	65	29	2 Jahre nach ED	1980-85
<b>Köst (1990)</b>	37	78	k.A.	k.A.	k.A.	1967-87
<b>Adamietz et al (1991)</b>	108	80* 40**	80* 40**	k.A. k.A.	Bis Tod	1978-82
<b>Leigh et al. (1993)</b>	296	97	26	71	Einige Wochen	1975-90
<b>Minowa et al (1996)</b>	36	92	k.A.	k.A.	k.A.	1968-93
<b>Mose et al. (2000)</b>	67	85	34	51	6 Monate oder bis zum Tod	1988-98
<b>Stoelting et al. (2008)</b>	225	85,3	22,2	61,3	k.A.	1970-2003
<b>Balducci et al. (2011)</b>	45	91	33	65	2 Monate	1996-2007
<b>Eigene Daten (2014)</b>	138	86,2	31	54	Ca. 1Jahr oder bis Tod	1989-2014

## **Radiologische oder chirurgische Intervention am Bestrahlungsort**

Unabhängig von einer Bestrahlung untersuchte McDonald et al. (2008) das analgetische *Outcome* von 67 Patienten mit Multiplem Myelom, welche aufgrund eines Deckplatteneinbruchs mit einer Vertebroplastie behandelt worden waren und schlussfolgerten, dass 70% der Patienten nach der Operation eine verbesserte Mobilität aufwiesen. Hierbei wurde nicht erklärt ob die zunehmende Mobilität durch die Schmerzlinderung oder eine Zunahme der Stabilität auftrat. Im *Follow-Up* erreichten 89% einen analgetischen Effekt nach Vertebroplastie. In einer qualitativen Auswertung von 20 Patienten aus unserer Studiengruppe, erzielten 80% nach einer Bestrahlung und Operation bzw. Intervention (Vertebroplastie, WK-Ersatz, Laminektomie, Spondylodese) eine verbesserte Schmerzsituation. Bei den ebenfalls bestrahlten Patienten ohne primäres oder sekundäres operatives Vorgehen lag der schmerzlindernde Effekt durch die Bestrahlung bei 86,8%. Ein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen ergab sich also nicht. Huang et al. (2010) schlussfolgerte in einer Studie an Patienten mit solitärem Plasmozytom, dass diese von einer radikalen En bloc Resektion stärker profitierten. Dabei bestehe jedoch auch eine erhöhte Morbidität (Rose and Buchowski 2011). Aufgrund der Vaskularisierung von Osteolysen (Scharschmidt et al. 2011) kann es bei der operativen Versorgung von Wirbelkörperosteolysen vermehrt zu Komplikationen kommen. Aktuelle Arbeiten von Coppola et al. (2011) und Schmidt et al. (2011) zeigen dies unabhängig voneinander auf. Utzschneider et al. (2011) berichtet sogar bei 66% der Patienten mit Wirbelsäulenoperation von peri- und postoperativen Komplikationen oder postoperativen Rezidiven von ca. 10,5%. Höhergradige peri- und postoperative Komplikationen sind beispielsweise neurologische Querschnittssymptome, Multiorganversagen in Folge einer Sepsis oder Blutungen, insbesondere mit dem Hintergrund einer geschwächten Abwehrlage aufgrund der Plasmazellerkrankung (Wise et al. 1999). Die Strahlentherapie ist bei zeitgerechter Anwendung eine gute Alternative oder Ergänzung zur operativen Versorgung ohne schwerwiegende Nebenwirkungen. Zudem können die Plasmazellen des Tumors durch eine Resektion in der Regel nicht vollständig entfernt und erst durch die Bestrahlung zerstört werden.

### 4.3. Therapieziel Remineralisierung

Bei der Bestrahlung osteolytischer Metastasen durch ein Multiples Myelom ist neben der Schmerzreduktion die Remineralisierung des Knochens erwünscht. Hierzu liegen Studien aus verschiedenen Jahrzehnten vor, von denen im Folgenden einige diskutiert werden. Es ist zu beachten, dass nur wenige Studien vorliegen, die ausschließlich die lokale Bestrahlung und Remineralisierung von Osteolysen bei Patienten mit einem Multiplen Myelom untersucht haben, sondern z.B. osteolytische Metastasen unterschiedlichster Genese oder lediglich solitäre Plasmozytome einschlossen. Unsere Studie ist eine der ersten Untersuchungen, welche nur die Remineralisierung von bestrahlten Osteolysen bei Patienten mit einem Multiplen Myelom analysiert und dazu normalisierte Gesamtdosen anhand des lineaquadratischen Modells verwendet. Bis auf 2 Patienten erhielten alle hier eingeschlossenen Patienten eine Therapie mit Bisphosphonaten. Im Folgenden geben wir einen chronologischen Überblick über entsprechende Studien und schließen eine Diskussion mit unseren Daten an.

Garland et al. (1948) untersuchte 18 Patienten mit Knochenmetastasen aufgrund eines Multiplen Myeloms. Eine Remineralisierung wurde an der Wirbelsäule ab 27 Gy Strahlendosis erreicht. (Vgl. Leedham et al. (1938): 44-55 Gy bei Bestrahlungen am Becken.)

Norin et al. (1957) veröffentlichte Daten aus einer Studie an Patienten die zwischen 1943-1953 aufgrund eines Multiplen Myelom strahlentherapeutisch behandelt wurden. Es wurden 53 Zielvolumina anhand von 30 Patienten (5 Weichteiltumoren und 48 ossäre Läsionen) mit einer Remineralisierungsrate von etwa 46% untersucht. Eine Dosisempfehlung wurde für 34-40 Gy ausgesprochen, da bei 20 Gy Gesamtdosis lediglich eine Schmerzlinderung, jedoch keine deutliche Remineralisierung erzielt wurde. Rieden et al. führte 1986 eine Studie an 27 Patienten mit pathologischen Frakturen und an 56 Patienten mit frakturgefährdeten Osteolysen durch, welche ebenfalls aufgrund unterschiedlicher Malignome aufgetreten waren. Hierbei ergab sich eine Schmerzreduktion von 67-80% ab einer Dosis von 20 Gy. Bei 33-50% der Patienten wurde eine Remineralisierung bestrahlter Osteolysen gefunden. Die Empfehlungen dieser Studie sind 30-40 Gy Zielvolumendosis bei multiplen Knochenmetastasen und 50-60 Gy Zielvolumendosis bei solitären Metastasen. Eine Remineralisierung stellte sich direkt, spätestens aber 6 Monate nach der Therapie ein. Bei Frakturen war eine operative Sanierung allen anderen Therapien vorzuziehen. Die

Remineralisierungsrate bereits frakturierter Knochen lag bei 33% im Gegensatz zu 55% bei frakturgefährdeten Knochen. Bei Patienten mit Multiplem Myelom stellte Rieden et al. keine signifikante Remineralisierung der Osteolyse nach Radiotherapie fest.

Weber et al. (1992) untersuchte 100 Patienten mit Osteolysen aufgrund verschiedener Malignome, davon 14 Zielvolumendosen bei Patienten mit Multiplem Myelom. Die mediane Strahlendosis lag bei 30-40 Gy. Es wurde nachfolgend eine 30 Gy Zielvolumendosis empfohlen, da hierbei zu 70% eine Remineralisierung und zu 81% eine Schmerzlinderung beobachtet wurde. Eble et al. (1995) stellten in ihrer Studie die These auf, dass eine signifikant objektivierbare Remineralisierung eine Strahlendosis von mindestens 40 Gy erforderlich macht. Bei Frakturgefahr und Metastasen galt ein kurativer Ansatz mit 50-60 Gy. Am deutlichsten trat die Remineralisierung nach Bestrahlungen an der Wirbelsäule auf. Lecouvet et al. (1997) untersuchte Osteolysen an der Wirbelsäule nach der Bestrahlung von Patienten mit Multiplem Myelom und fand bei Patienten, die mit 30-40 Gy bestrahlt worden waren zu 4% ein Rezidiv nach etwa 35 Monaten, während an nicht bestrahlten Läsionen Rezidive mit einer Häufigkeit von 27% auftraten. Bei etwa 50% kam es zu einer Remineralisierung nach Bestrahlung.

Koswig und Budach stellten 1999 eine umfangreiche Studie vor, bei der die einmalige Bestrahlung mit 8 Gy und einer fraktionierten Bestrahlung von 10x 3 Gy bei 107 Patienten mit ossären Knochenmetastasen unterschiedlicher Herkunft verglichen wurde. Die Remineralisierungsrate nach fraktionierter Bestrahlung betrug 58%, während nur 25% der osteolytischen Läsionen nach einmaliger Bestrahlung remineralisierten. Ursächlich könnte die höhere biologisch-effektive Dosis der fraktionierten Bestrahlung sein. Die Schmerzreduktion für beide Schemata war vergleichbar. Koswig und Budach stellten eine Diskrepanz zwischen Remineralisierung und Schmerzreduktion fest. Ein nachlassender Schmerz könne nicht auf eine Remineralisierung schließen lassen, sodass zu vermuten sei, dass beide Phänomene unterschiedlicher Genese seien. Es wurde empfohlen, Patienten in gutem Allgemeinzustand mit solitären Metastasen fraktioniert zu bestrahlen. Stölting et al. (2010) untersuchte 138 Patienten mit solitärem Plasmozytom und Multiplem Myelom und berichtete, dass eine Dosis von 20-29 Gy zu 74% eine Schmerzlinderung bewirkt, jedoch nur zu 38% eine Remineralisierung. Eine Erhöhung der Strahlendosis führt konsekutiv zu einer höheren Mineralisierungsrate von bis zu 69% bei 50-60 Gy. Hier wird empfohlen Zielvolumendosen von 40-50 Gy bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als einem Jahr und Frakturrisiko zu verwenden. Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand können jedoch auch von

einer einzeitigen Bestrahlung mit 1x 8Gy oder mehrzeitigen Bestrahlung von 10x 3Gy profitieren.

Balducci et al. (2011) analysierte insgesamt 52 Patienten, davon 10 mit solitärem Plasmozytom und 42 mit einem Multiplen Myelom die zwischen 1996 und 2007 in Behandlung waren. Es wurde im Median bei 50% eine ossäre Remineralisierung nach 6 Monaten erreicht. Suh (2012) untersuchte 38 Patienten mit ossärem und extramedullärem solitären Plasmozytom und empfiehlt für eine bessere lokale Kontrollen Zielvolumendosen von mehr als 40 Gy, führte jedoch, wie auch alle anderen aufgeführten Studien, keine Normalisierung der Gesamtdosen anhand des linearquadratischen Modells durch. In unserer eigenen Studie untersuchten wir 108 Zielvolumina auf eine Remineralisierung nach Strahlentherapie. Dabei wurden Gesamtdosen von 20-50 Gy mit unterschiedlichen Fraktionierungsschemata verwendet. Der Remineralisierungserfolg lag bei 48%. 42% erreichten einen Status Idem und bei 10% kam es zu einem Progress im Bereich der bestrahlten Osteolyse (**Tabelle 17**).

In dem von uns angewendeten linearquadratischen Modell sind die Zielvolumendosis und die Fraktionierung zusammengeführt, sodass sich am gewebespezifischen  $\alpha/\beta$ -Wert von 2 und 10 Gy eine normalisierte Zielvolumendosis berechnet. Die neue Zielvolumendosis wurde bezüglich einer Korrelation mit der Remineralisierung untersucht. Dabei ergeben sich in der bivariaten Korrelationsanalyse nach Spearman p-Werte von 0,064 (2) und 0,036 (10). In der linearen Regression mit der Zielvolumendosis als metrische Variable ergab sich eine signifikant wahrscheinlichere Remineralisierung bei steigender Dosis ( $p=0,016$ ). In der binären logistischen Regression zeigten sich hier univariat und multivariat höhere Wahrscheinlichkeiten für eine bessere Remineralisierung bei zunehmenden physikalischen Dosen ( $p = 0,048$ ).

**Tabelle 17: Therapieerfolg im Sinne einer Remineralisierung bestrahlter Osteolysen im Vergleich zu früheren Studien: n ZV= Anzahl an untersuchten Zielvolumendosen.**

Studie	n ZV	Dosis (Range)	Schema	Re-minerali- erung Gesamt %	Status idem %	Progress %	Zeitraum
Rieden 1986	7	40-50	5x 2Gy	29	71	-	-
Weber 1992	14	30-40	5x 2Gy	71	29	-	-
Liebross 1998	44	30-70	5x 2Gy	43	-	-	-
Norin 1957	53	12-48	-	51	-	-	1943-1953
Moses 2000	56	18-45	5x 2Gy	46	36	18	1988-1998
Stölting 2010	114	2-60	5x 2Gy	45	49	16	1970-2003
<i>Eigene Daten 2014</i>	108	8-50	diverse	48	42	10	1989-2014

#### 4.4. Extramedulläre Raumforderungen und solitäre Plasmozytome

Extramedulläre Plasmozytome im Kopf/Hals-Bereich wurden von Chao et al. (2005) an 16 Patienten untersucht, welche mit 40-50,4 Gy Gesamtdosis bestrahlt worden waren. Es wurde bei allen Patienten (100%) eine lokale Tumorkontrolle erreicht, von denen jedoch 3 Patienten sekundär ein Multiples Myelom entwickelten. Tournier-Rangeard et al. (2006) untersuchten ebenfalls extramedulläre Plasmozytome im Kopf/Hals-Bereich anhand von 17 Patienten und schlugen eine Zielvolumendosis von mehr als 45 Gy vor, da ab dieser Dosis bessere lokale Kontrollraten erreicht würden. In unserer Studie untersuchten wir 14 Patienten mit einem extramedullären Tumor an verschiedenen Orten. Die höchste Zielvolumendosis betrug 40 Gy (Fraktionierung: 2 Gy). Eine lokale Größenkontrolle wurde bei 100% erreicht. Creach et al. (2009) untersuchte extramedulläre Plasmozytome im Kopf/Hals-Bereich an 18 Patienten, welche mit 34-56 Gy Zielvolumendosis bestrahlt worden waren. Als Ergebnis schlossen sie, dass eine lokale Bestrahlung mit mindestens 40 Gy Gesamtdosis zu einer exzellenten lokalen Tumorkontrolle führt.

Ozsahin et al. (2006) führte ein Studie an 258 Patienten mit einem solitären extramedullären (n=52) oder ossären (n=206) Plasmozytom durch. Keiner der Patienten wurde jedoch im Sinne eines Multiplen Myeloms klassifiziert. 214 Patienten erhielten lediglich eine Strahlentherapie ohne simultane Chemotherapie. Die mediane Zielvolumendosis betrug 40 Gy und das *Follow-Up* ca. 56 Monate. Es wurde insgesamt eine lokale Kontrolle von 86% im Bestrahlungsfeld erreicht. Die Größe des Tumors erwies sich als signifikanter Faktor für eine lokale Kontrolle, da es bei Tumoren größer 4 cm trotz Strahlentherapie eher zu einem Lokalrezidiv oder Progress der Erkrankung kommt. Eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung für Zielvolumendosen über 30 Gy wurde nicht gefunden. Tsang et al. (2001) kamen zu ähnlichen Ergebnissen an 46 Patienten des Princess Margaret Hospital (1982-1993) mit einem mittleren Alter von 63 Jahren und solitärem Plasmozytom. Die mediane Zielvolumendosis betrug 35 Gy. Auch hier zeigten Plasmozytome mit einer Tumorgöße von >5 cm signifikant häufiger einen Progress oder ein Lokalrezidiv nach Bestrahlung. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde in dieser Studie jedoch nicht signifikant nachgewiesen. Ebenfalls konnte Gutiérrez Bayard et al. (2014) keinen signifikanten Unterschied für eine



Remineralisierung der bestrahlten Osteolyse nach einer einzeitigen Bestrahlung mit 8 Gy oder einer mehrzeitigen Bestrahlung mit 10x 3 Gy finden.

Leider ermittelten wir in unserer Studie keine Daten zu der TumorgroÙe bei Patienten, welche bereits an einem Multiplen Myelom erkrankt waren, sodass wir keine Aussage über den Einfluss der TumorgroÙe auf die Dosis-Wirkungsbeziehung treffen können. Die TumorgroÙe bei einem ossär metastasierten Multiplen Myelom unter dem Einfluss moderner medikamentöser Therapiemöglichkeiten und gleichzeitiger Strahlentherapie sollte in zukünftigen Studien evaluiert werden.

Oszahin (2006) untersuchte außerdem solitäre Plasmozytome mit und ohne Strahlentherapie nach einer chirurgischen Intervention. Von 8 Patienten die lediglich chirurgisch, also ohne Strahlentherapie behandelt wurden kam es bei 7 Patienten zu einem Tumorrezidiv. Dies steht im Widerspruch zu einer Studie von Alexiou et al. (1999), welche anhand der Untersuchung von mehr als 400 Patienten mit extramedullärem Plasmozytom schlussfolgert, dass eine chirurgische Resektion alleine den besten Behandlungserfolg liefert. Die Empfehlungen der Arbeitsgruppe des Myelom Forums (Soutar et al. 2004) zur Bestrahlung von extramedullären solitären Plasmozytomen mit einem Durchmesser von weniger als 5 cm entsprachen 2 Gy bis 20 Gy und über 5cm 2 Gy bis 25 Gy. Neuere Leitlinien der NCCN (Anderson 2014) erhöhten für solitäre Plasmozytome die Zielvolumendosis auf über 45 Gy .

Bezogen auf ossäre und extramedulläre Tumoren bei Patienten im Stadium eines Multiplen Myeloms gibt es hierzu nur wenige Daten. Die Ergebnisse unserer Studie sind nur eingeschränkt vergleichbar, da wir keine Patienten mit einem solitären Plasmozytom untersuchten und keine Daten einer ausschließlich chirurgischen Behandlung hatten. In unserer Analyse von 19 bestrahlten Patienten mit chirurgischer Versorgung versus 90/119 Patienten ohne chirurgische Intervention ergab sich, bezogen auf die spätere lokale Remineralisierung und Schmerzlinderung, kein signifikanter Unterschied.

Wir ermittelten 14 Fälle in denen ein extramedullärer Weichteiltumor vorlag, welcher radiotherapeutisch behandelt wurde. Bei 75% (n=12/14) erreichten wir eine Regredienz der Tumormasse und bei 100% (n=8/8) einen analgetischen Effekt unter der Strahlentherapie. Bei 2 Bestrahlungen blieb die TumorgroÙe unter Radiochemotherapie konstant. Zu einem Progress kam es in keinem Fall.

#### 4.5. Nebenwirkungen

Radiogene Nebenwirkungen wären ein limitierender Faktor für die strahlentherapeutische Behandlung von multimorbiden Patienten und könnten eine eingeschränkte Lebenszeit qualitativ zusätzlich limitieren.

Die Strahlentherapie bietet als palliative Maßnahme und als Bestandteil des Behandlungskonzepts bei Patienten mit einem Multiplem Myelom den Vorteil, dass sie relativ wenige Nebenwirkungen verursacht (WB Mill and R. Griffith 1980) (Adamietz et al. 1991).

Laut Schultheiss et al. (1992) ist das Risiko für Rückenmarksschäden bei einer Fraktionierung von 1,8 Gy bis 2 Gy und insgesamt maximal 45 Gy gering.

Die Rate akuter Nebenwirkungen bei einer Summendosis von 36 Gy bis 40 Gy lag in unserer Studie bei 16%. (Grad 1-2 Nebenwirkungen) und ist damit vergleichbar mit den Ergebnissen von Hartsell WF et al. (2005) mit 17% (n=70, Grad 2-4 Nebenwirkungen) bei der Bestrahlung von Knochenmetastasen.

Mose S, et al (2000) berichtete über 54% (n=50) akute Nebenwirkungen bei Bestrahlungen aufgrund eines Multiplen Myeloms, die einem CTC-Grad 1 bis 2 entsprachen. Ein Großteil davon (n=19) waren Haut- und Schleimhautreaktionen.

Lutz et al. (2011) führte eine Datenbankrecherche anhand von 4287 Patienten im Zeitraum von 1998-2009 durch. Es wurden keine Langzeitnebenwirkungen gefunden, welche die strahlentherapeutische Behandlung limitiert hätte. Insbesondere zu der Fragestellung einer Einzeitbestrahlung mit 1x 8 Gy versus 10x 3 Gy wurden keine signifikant erhöhten oder vermehrten Nebenwirkungen gefunden.

Foro Arnalot et al. (2008) beobachtete Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen unterschiedlichster Genese. Bei Bestrahlungen mit insgesamt 30 Gy traten bei 18% der Patienten akute Nebenwirkungen auf. Die häufigste Nebenwirkung war das radiogene Erythem. Es wurden ebenfalls keine Grad 3 oder Grad 4 Nebenwirkungen gefunden.

Balducci M., et al (2010) behandelte Plasmazellneoplasien mit unterschiedlichen Bestrahlungsserien. Insgesamt fanden sich, vergleichbar mit unserer Studie, nur Grad 1-2 Nebenwirkungen. 44% der Patienten (n=23) waren von Nebenwirkungen betroffen.

Suh et al. (2012) untersuchte 38 Patienten mit solitärem Knochen- oder Weichteilplasmazytom auf Nebenwirkungen unter Strahlentherapie mit Zielvolumendosen von 30 bis 54 Gy. Sechs Patienten litten unter einer Mukositis zweiten Grades. Die übrigen Nebenwirkungen entsprachen Grad 1.

In unserer Studie kam es bei 19% (n=37) von 193 Bestrahlungsserien und bei 37% (n=40) von den 107 im linearquadratischen Modell untersuchten Bestrahlungsserien zu Nebenwirkungen. Diese Nebenwirkungen entsprachen zu 60% dem CTC-Grad 1, zu 38% dem CTC-Grad 2 und einmal dem CTC-Grad 3. Die Evaluation erfolgte nach den Kriterien der *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) (Cox et al. 1995) und später den *Common Toxicity Criteria* (Trotti et al. 2003), welche sich nach einer aktuellen Studie nur geringfügig in der Messung von Grad 1 und Grad 2 Nebenwirkungen unterscheiden (Yoshida et al. 2014). Ein hoher Anteil der Nebenwirkungen waren Erytheme der Haut (n=19) oder leichte Diarrhoen. Schwerwiegendere Fälle (n=6) traten als Dysphagien bei Bestrahlungen im Bereich der Speiseröhre auf (5x Grad 2, 1x Grad 3). In keinem Fall kam es zu einem Querschnitt oder einer querschnittähnlichen neurologischen Ausfallerscheinung, welche durch die Bestrahlung induziert gewesen wäre. Das von uns angewendete linear-quadratische Modell zeigte keine signifikanten Ergebnisse bezüglich vermehrt auftretender Nebenwirkungen bei erhöhten Zielvolumendosen.

#### 4.6. Überlebensanalyse

**Table 18: Seer Cancer Statistics Review 1957-2007; Relative Survival By Year Of Diagnosis, All Races, Males and Females, modifiziert (Altekruse et al. 2009)**

Jahre	Cancer Statistics Review 1997 (%)	Cancer Statistics Review 1998 (%)	Eigene Daten 1989-2012 (%)	Eigene Daten (Anzahl)
<b>0</b>	100	100	100	153
<b>1</b>	74,9	75,4	92,8	142
<b>2</b>	61,6	63,0	81,0	124
<b>3</b>	49,6	52,2	69,2	106
<b>4</b>	39,8	40,6	54,9	84
<b>5</b>	<b>32,8</b>	<b>35,1</b>	<b>38,5</b>	<b>59</b>
<b>6</b>	27,4	30,8	29,4	45
<b>7</b>	23,6	25,3	23,5	36
<b>8</b>	21,0	25,3	21,5	33
<b>9</b>	18,4	20,6	13,0	20
<b>10</b>	16,8	k.A.	10,5	16

Die mediane Überlebenszeit aller von uns untersuchten Patienten betrug 89,1 Monate. Zu diesen Patienten zählten auch solche, die keine Radiotherapie erhalten hatten. Das nicht bestrahlte Kollektiv hatte eine mediane Überlebenszeit von 165,2 Monaten, während Patienten mit Radiatio im Median 77,58 Monate nach der Erstdiagnose überlebten. Die verminderte Lebenszeit scheint jedoch nicht Folge der Strahlentherapie zu sein, sondern korreliert auch mit dem höheren Stadium bzw. einem Progress der Erkrankung, welche die Strahlentherapie erst indiziert. Ein Vergleich mit früheren Studien zeigt ein deutlich längeres Überleben unserer Patienten: In einer Studie von Bosch (1988) lebten Patienten im Median 33 Monate nach Erstdiagnose. 22 Jahre später kam Mose (2000) auf ein medianes Überleben von 35 Monaten, während eine weitere Studie von Rajkumar et al. (2002) die Überlebensrate nach Erstdiagnose auf 36 Monate mittelte. Eine aktuelle Studie von Stölting (Stolting et al. 2008) zeigte eine mediane Überlebenszeit von 38 Monaten. Vergleichbar mit unseren Daten ergab eine Studie aus dem Jahre 2013 von San Miguel (San Miguel and Schlag 2013) an 176 Patienten mit Multiplem Myelom ein *overall survival* von 60,1 Monaten mit einer Spannweite von 0-74 Monaten. Allerdings lag dabei das mediane Alter mit 71 Jahren deutlich höher als in unserer Studie mit 59 Lebensjahren. Chretien et al. (Chretien et al. 2014) veröffentlichte 2014 eine Studie an 2316 Patienten mit einem Multiplen Myelom und Melphalan Hochdosis-Therapie, welche ein medianes Alter von 57 Jahren hatten. Die mediane Überlebenszeit wurde getrennt nach Altersgruppen ermittelt und betrug für Patienten, welche älter als 65 Jahre waren 48-72 Monate und war bei jüngeren Patienten mit über 120 Monaten deutlich länger.

**Die 5-Jahres-Überlebensrate unserer bestrahlten Patienten beträgt 38,5%.** Bosch (1988) ermittelte eine 5-JÜR von 12%, gefolgt von Attal (1996) mit etwa 32% und Mose (2000) von 19%. Zuletzt erreichte Stölting (2010) eine 5-JÜR von 30%. Die Überlebensrate des *Seer Cancer Statistics Review 2010*, bezogen auf 5 Jahre, ergibt für Patienten aus dem Zeitraum von 1999-2006 ebenfalls 38,5%.

In einem Vergleich der Überlebensdaten unserer Patientengruppe mit den Daten aus dem *Cancer Statistics Review* von 1997 und 1998, (**Tabelle 18**) zeigen sich für uns bis zum siebten Jahr nach Erstdiagnose gleiche oder bessere Überlebensraten als bei den Patienten aus der Vergleichsgruppe. Danach kommt es zu einer Verschlechterung der Überlebensrate unserer Düsseldorfer Patienten. Diese Diskrepanz kann auf das deutlich kleinere Patientenkollektiv in unserer Studie zurückzuführen sein. Erst Osteolysen führen meist zu einer Strahlentherapie und sind Hinweis auf einen Progress der Erkrankung. Zeifang et al. (2005) und zuvor schon Bataille et al. (1992) berichteten von einem schlechteren Überleben bei steigender Zahl der Osteolysen.

Der in unseren Analysen dargestellte Nachteil strahlentherapeutisch behandelter Patienten scheint Folge des schwerwiegenderen Krankheitsverlaufs zu sein, welcher erst zu der Bestrahlung führt. Somit sind die Daten nicht hinweisend auf ein schlechteres Überleben durch die Bestrahlung, zumal sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben der beiden Patientenkohorten aus bestrahlten und nicht bestrahlten Personen, im statistischen Test ergaben. Ziel der Bestrahlung ist nicht die Verlängerung der Lebenszeit, sondern ein palliativer schmerzlindernder Ansatz. Die Einteilung nach Durie und Salmon bezieht sich auf das Stadium bei der Erstdiagnose, welche vom Stadium zum Zeitpunkt der Bestrahlung abweichen können.

Zwischen Zielvolumendosis, Fraktionierung und Überlebensrate besteht nach unseren Analysen kein signifikanter Zusammenhang. Ebenfalls ergab sich keine Korrelation für das Überleben und die im linear-quadratischen Modell durch Zusammenführung von Zielvolumendosis und Fraktionierung normalisierten Zielvolumendosen.

In unserer Studie untersuchten wir getrennt die Überlebensdaten von 86 Männern und 67 Frauen. Dies ergibt ein Verhältnis von 1,25 : 1 zwischen erkrankten Männern und Frauen und entspricht damit den Literaturangaben zu der Inzidenz des Multiplen Myeloms (Kyle and Rajkumar 2004). Männer lebten nach der Erstdiagnose im Median 106 Monate, während Frauen nach der Erstdiagnose noch eine mediane Überlebenszeit von 51,7 Monaten hatten. Dies macht einen Überlebensvorteil für das männliche

Kollektiv von 54,3 Monaten. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde bei einem p-Wert von 0,562 ein Unterschied hinsichtlich der Altersstruktur zwischen den Geschlechtern ausgeschlossen (**Tabelle 19**).

**Tabelle 19: Vergleich des weiblichen und männlichen Patientenkollektivs bzg. des Stadiums und des Alters:** n= Anzahl, Prozentwerte in Klammern

Stadium	n Weiblich (%)	n Männlich (%)	Alter (Jahre)	n Weiblich (%)	n Männlich (%)
<b>I A/B</b>	11 (17)	12 (14)	<b>&lt; 60</b>	37 (55)	43 (51)
<b>II A/B</b>	9 (14)	9 (10,5)	<b>60-69</b>	16 (24)	26 (31)
<b>III A</b>	35 (55)	57 (66,2)	<b>70-79</b>	12 (18)	13 (16)
<b>III B</b>	9 (14)	8 (9,3)	<b>≥80</b>	2 (3)	2 (2)
<b>Gesamt</b>	64 (100)	86 (100)	<b>Gesamt</b>	67 (100)	84 (100)

Bestrahlte männliche Patienten lebten nach der Erstdiagnose noch 88,1 Monate und somit 18 Monate kürzer als das Gesamtkollektiv an männlichen Patienten (inklusive der nicht bestrahlten Patienten). Die Gruppe der bestrahlten Frauen hatte eine mediane Überlebenszeit von 49,0 Monaten, während die nicht bestrahlten Frauen im Median 96,4 Monate überlebten. Somit überlebten die nicht bestrahlten Frauen 20 Monate länger als die bestrahlten Frauen. Im Gesamtvergleich ermittelt der Breslow Test hier einen signifikanten Unterschied ( $p=0,02$ ).

Ein Vergleich mit den Daten des *Espey SEER Cancer Statistic Review* von 2007 (**Tabelle 20**) zeigt annäherungsweise ähnliche 5-Jahres-Überlebensdaten wie die, welche aus den Daten unseren Patienten zu entnehmen sind. In der männlichen Kohorte waren nach 5 Jahren 40% der Patienten verstorben (45,3% verstorbene Patienten aus unseren eigenen Daten) und in der weiblichen Kohorte waren nach 5 Jahren 20% der Patientinnen verstorben (29,8% verstorbene Patientinnen aus unseren eigenen Daten). Eine grobe Abweichung der Eigenschaften unseres Patientenkollektivs von Patientengruppen internationaler Studien, kann damit weitgehend ausgeschlossen werden.

**Tabelle 20: Vergleich der Überlebensrate zwischen männlichen und weiblichen Patienten; \*bezogen auf 0-5 Jahre nach ED (Erstdiagnose)**

Autor	Geschlecht	Anzahl ED	0-5 Jahre	5-10 Jahre	% Dead*
<b>Espey SEER Cancer Statistic Review (1957-2007)</b>	Männlich	33.522	21.757	7.200	40
	Weiblich	28.120	19.018	5.400	20
<b>Eigene Daten</b>	Männlich	86	39	11	45,3
	Weiblich	67	20	5	29,8

Die Inzidenz des Multiplen Myeloms geht insbesondere zu Lasten älterer Menschen. In unserer Studie errechneten wir einen Medianwert für das Alter bei Erstdiagnose von 59 Jahren. Der Literatur ist zu entnehmen, dass die unter 40-jährigen Patienten zu weniger als 0,7% von einem Multiplen Myelomen betroffen sind, Personen ab 65 Jahren aber 21,4% der Patienten unserer Studie ausmachen. Im Vergleich dazu wies unsere Studienpopulation ein relativ junges Alter bei Erstdiagnose auf. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren (Espey et al. 2007). Eine anderen Studie aus dem Institut für diagnostische Radiologie der Universität Düsseldorf ermittelte ein medianes Alter von 57 Jahren bei Patienten mit einem Multiplen Myelom (Kropil et al. 2008). Dabei sind Überschneidungen mit unserer Studie im Patientengut anzunehmen, sodass trotz des jüngeren Alters unsere Patienten im Vergleich zu externen Studien von einer validen Datenerhebung in unserer Studie auszugehen ist. Dennoch ist unsere Patientengruppe deutlich jünger als andere Studiengruppen. Dies kann zu dem verbesserten Langzeitüberleben in der Statistik führen (Zeifang et al. 2005). Unsere Ergebnisse zeigen auch, dass mit zunehmendem Alter die Prognose schlechter wird. Patienten mit einem Lebensalter von mehr als 65 Jahren bei Erstdiagnose hatten eine signifikant ( $p = 0,002$ ) schlechtere Überlebensrate als jüngere Patienten. Dies stimmt mit einer aktuellen Studien überein (Chretien et al. 2014), welche anhand von 2316 Patienten mit Multiplem Myleom die Überlebenszeit in verschiedenen Altersgruppen untersuchte. In jener Studie waren alle Patienten homogen mit einer Melphalan Hochdosis Therapie nach 3-4 Zyklen Induktionstherapie behandelt worden. Es zeigte sich alle 10 Jahre ein 22 prozentiger Anstieg der Mortalität.

Insgesamt hat sich das Langzeitüberleben bei Patienten mit einem Multiplen Myleom in den letzten 30 Jahren deutlich erhöht (Kristinsson et al. 2007). Allerdings profitierten in den Studien zu Beginn nicht die älteren Patienten mit einem Multiplen Myleom, sondern hauptsächlich jüngere Patienten unter 65 Lebensjahren von der längeren

Überlebenszeit (Waxman et al. 2010). Die Anwendung der Melphalan-Hochdosis Therapie beschränkte sich aufgrund ihrer Nebenwirkungen auf Patienten, welche je nach Studie jünger als 75 oder meist jünger als 65 Jahre waren. Der Einsatz von Melphalan und Prednisolon alleine wird heute nicht mehr empfohlen, da Therapieprotokolle mit Melphalan, Prednisolon und Thalidomid oder Bortezomib höhere Erfolge bei der Remission erzielen. Für die älteren Patienten wird eine Behandlung mit Lenalidomid und Prednisolon als Induktion und Melphalan, Prednisolon und Lenalidomid als Fortführung diskutiert (Ludwig et al. 2014). Ein erhöhtes zytogenetische Risiko mit einem ungünstigen Gesamtüberleben, z.B. bei einer Translokation t(4;14) oder Deletion del 17p, kann durch Bortezomib teilweise überwunden werden (Mikhael et al. 2013).

Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit einem Multiplen Myelom haben sich in den letzten 30 Jahren deutlich verbessert. Zudem haben sich das progressionsfreie Überleben und die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission nach der Einführung von Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid und Carfilzomib erhöht (Palumbo and Anderson 2011, San Miguel et al. 2013). Dies gilt, basierend auf einer populationsbasierten Evaluation von 14381 schwedischen Patienten, auch für die Gruppe der zwischen 65 und 80 jährigen Patienten (Kristinsson et al. 2014) und ebenfalls für solche, die aufgrund von Risikofaktoren für eine Stammzelltransplantation nicht in Betracht gezogen werden können. (Engelhardt et al. 2014).

Zusammenfassend stellen wir fest, dass es in den letzten 30 Jahren zu einer deutlichen Verlängerung der Lebenszeit von Patienten mit einem Multiplen Myelom kam. Hierdurch ergibt sich ein erhöhter Anspruch an die Strahlentherapie, da Patienten nun über einen viel längeren Zeitraum in Behandlung bleiben. Aufgrund der erhöhten Lebenszeit ist es bedeutend die Lebensqualität zu verbessern. Diese wird vor allem durch schmerzhafte Osteolysen eingeschränkt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Strahlentherapie hier eine entscheidende Brücke zwischen verlängertem Überleben und Lebensqualität herstellt. Bei der gezielten lokalen Bestrahlung konnten wir signifikant keine lebenszeitverkürzenden Effekten durch die Therapie finden und es wurde, bei nur geringen und milden Nebenwirkungen, eine gute Schmerzlinderung und sogar Remineralisierung erreicht. Nach unseren Ergebnissen sollte die Indikation zur radioonkologischen Therapie daher interdisziplinär großzügig gestellt werden.



## 5. Schlussfolgerung

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Analyse des Stellenwerts der Strahlentherapie bei der Behandlung des Multiplen Myeloms anhand von 153 Patienten. Dazu zählen die Schwerpunkte „Schmerzlinderung“, „Remineralisierung“, „Nebenwirkungen“ und „Überlebenszeit“. Als erste Studie verwenden wir durch das  $\alpha/\beta$ -Modell normalisierte Strahlengesamtdosen und führten eine uni- und multivariate Prüfung mit der Plot Logit Regressionsanalyse (*stepwise backwards; GENLIN Analyse*) durch. Die 5-Jahres-Überlebensrate der von uns erfassten Patienten lag bei 38,5%. Insgesamt scheint eine Strahlentherapie bei Patienten mit Multiplem Myelom die Überlebenszeit nicht zu beeinflussen. Eine Bestrahlung mindert bei ossären Schmerzen die Symptomatik in 86,2% der Fälle. Somit ist die Strahlentherapie eine adäquate Maßnahme zur palliativen Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom und ossären Schmerzen. Es zeigte sich zudem, dass insbesondere ältere Patienten eher eine Schmerzlinderung unter Bestrahlung erlebten. In der logistischen Regression kommt es bei Eskalation der Zielvolumendosen im linearquadratischen Modell signifikant öfter zu einer Schmerzlinderung und Remineralisierung. Bei 48% der Patienten kam es zu einer Remineralisierung im Strahlenfeld. Unsere Ergebnisse zur Schmerzlinderung und Remineralisierung bestätigen die gängigen Angaben aus der Literatur und beziehen sich auf eine Beobachtungszeit von über einem Jahr nach Bestrahlung. Eine einzeitige Bestrahlung halten wir nur zur schnellen Schmerzlinderung bei Patienten mit deutlich reduzierter Lebenserwartung für sinnvoll.

Im Verlauf der letzten 30 Jahre kam es zu einem deutlichen Anstieg der Überlebenszeit der Patienten mit Multiplem Myelom, sodass wir für einen langfristigen Therapieerfolg eine fraktionierte Bestrahlung mit einer Zielvolumendosis ab 30-36 Gy empfehlen. Die Dosis ist entsprechend der Lokalisation des Myeloms und der umliegenden kritischen Organe anzupassen. Ein Vorteil der Strahlentherapie ist im Vergleich zu anderen Therapieoptionen die geringe Anzahl an Nebenwirkungen in lediglich 19% der Fälle mit einem niedrigen CTC-Grad von I-II.

Die Strahlentherapie ist eine nebenwirkungsarme Therapie zur schnellen Linderung ossärer Schmerzen bei Patienten mit einem Multiplen Myelom. Die Dosiswirkungsbeziehung zeigt bei zunehmender Zielvolumendosis signifikant eher einen analgetischen Effekt und eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Remineralisierung im Bestrahlungsfeld.

## 6. Limitationen

(1) Die Erhebung der Daten erfolgte retrospektiv aus den Arztbriefen der Radioonkologie und Hämatologie. Es kam in der Regel nicht zu einem Kontakt mit den Patienten. Dies ist dadurch begründet, dass eine hohe Anzahl der Patienten schon verstorben war, sodass keine Aussage über eine Persistenz des Behandlungsergebnisses (Remineralisierung und Analgesie) über den Zeitraum der Nachsorge hinaus getroffen wird.

(2) Ein standardisierter Fragebogen konnte bezugnehmend auf Punkt 1 nicht verwendet werden.

(3) Viele Patienten erhielten zeitgleich zu Radiotherapie oder innerhalb des gleichen Jahres eine Chemotherapie oder Antikörpertherapie. Da die Chemotherapie auch Langzeiteffekte hinsichtlich der Analgesie und Remineralisierung im Bereich von bestrahlten Osteolysen aufweist kann in keinem Fall eindeutig verifiziert werden welche Therapie für die erhobenen Ergebnisse im Einzelnen ausschlaggebend war.

(4) Die Regime der Chemotherapie waren sehr unterschiedlich. Dies hängt u.a. mit dem breiten Zeitraum verwendeter Daten zwischen 1989-2014 zusammen. Da auch Patienten aus früheren Jahrzehnten hinzugezogen worden sind, die nicht von den modernen Therapeutika profitiert haben, können hierdurch die Werte zu einem Überleben, Analgesie und Remineralisierung unterschiedlich ausfallen.

(5) Eine Auswertung der Analgetika im Therapieverlauf und im Verlauf der strahlentherapeutischen Nachsorge wurde zwar vorgenommen aber nicht in die Auswertung einbezogen, da eine abschließende Schmerzmedikation durch den Hausarzt vorgenommen wurde. Außerdem basiert die Gabe von Analgetika meist nicht lediglich auf der einzelnen bestrahlten Osteolyse, sondern auf der Symptomatik des gesamten Krankheitsbildes. In einer ganzheitlichen Betrachtung gehen wir davon aus, dass alle Patienten zu jedem Zeitpunkt optimal mit Schmerzmitteln versorgt waren. Im Nachgespräch wurden die Patienten explizit zur Schmerzqualität in der bestrahlten Region befragt.

(6) Im Hinblick auf die Remineralisierung ist davon auszugehen, dass sich ossäre Läsionen nach einer Strahlentherapie nicht immer oder zeitverzögert zurückbilden.

Hierdurch kann eine komplette Remission radiografisch nicht zwingend erfasst werden (Callander and Roodman 2001). Es wurde zudem festgestellt, dass es nach Bestrahlung zu einer abnehmenden Dichte (HE-Messungen in der Computertomografie) innerhalb der Osteolyse kommen konnte. Diese Abnahme beruhte auf einer Zerstörung des Tumorgewebes, welches zuvor bildmorphologisch sichtbar war. Allein schon die stabile Größe einer Osteolyse im *Follow-Up* kann als erfolgreiche Therapie angesehen werden, wurde von uns aber unter der Zuteilung „Status idem“ nicht als Remineralisierungereignis betrachtet. Hierzu fehlt es an einer entsprechenden Klassifikation, welche in zukünftigen Studien erarbeitet werden sollte.

(7) Bezugnehmend auf Punkt 6 ist die signifikante Korrelationsanalyse zwischen der Remineralisierung und einer simultanen Chemotherapie zum Bestrahlungereignis kritisch zu bewerten, da die Remineralisierung über 2 Jahre nachbeobachtet wurde und somit durch diverse spätere Therapieregime beeinflusst wird.

## Literaturverzeichnis

- Abrey, L. E., Childs, B. H., Paleologos, N., Kaminer, L., Rosenfeld, S., Salzman, D., Finlay, J. L., Gardner, S., Peterson, K., Hu, W., Swinnen, L., Bayer, R., Forsyth, P., Stewart, D., Smith, A. M., Macdonald, D. R., Weaver, S., Ramsey, D. A., Nimer, S. D., DeAngelis, L. M. and Cairncross, J. G. (2003) 'High-dose chemotherapy with stem cell rescue as initial therapy for anaplastic oligodendroglioma', *J Neurooncol*, 65(2), 127-34.
- Adamietz, I. A., Schober, C., Schulte, R. W., Peest, D. and Renner, K. (1991) 'Palliative radiotherapy in plasma cell myeloma', *Radiother Oncol*, 20(2), 111-6.
- Alexiou, C., Kau, R. J., Dietzfelbinger, H., Kremer, M., Spiess, J. C., Schratzenstaller, B. and Arnold, W. (1999) 'Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts', *Cancer*, 85(11), 2305-14.
- Altekruse, S., Kosary, C., Krapcho, M., Neyman, N., Aminou, R., Waldron, W., Ruhl, J., Howlader, N., Tatalovich, Z., Cho, H., Mariotto, A., Eisner, M., Lewis, D., Cronin, K., Chen, H., Feuer, E., Stinchcomb, D. and Edwards, B. (2009) 'SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007', available: [accessed 19.09.2010].
- Anderson, K. (2014) 'Multiple myeloma: advances reported in 2013 are useful in the clinic', *J Natl Compr Canc Netw*, 12(5 Suppl), 808-11.
- Angtuaco, E. J., Fassas, A. B., Walker, R., Sethi, R. and Barlogie, B. (2004) 'Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging', *Radiology*, 231(1), 11-23.
- Avet-Loiseau, H., Attal, M., Moreau, P., Charbonnel, C., Garban, F., Hulin, C., Leyvraz, S., Michallet, M., Yakoub-Agha, I., Garderet, L., Marit, G., Michaux, L., Voillat, L., Renaud, M., Grosbois, B., Guillermin, G., Benboubker, L., Monconduit, M., Thieblemont, C., Casassus, P., Caillot, D., Stoppa, A. M., Sotto, J. J., Wetterwald, M., Dumontet, C., Fuzibet, J. G., Azais, I., Dorvaux, V., Zandecki, M., Bataille, R., Minvielle, S., Harousseau, J. L., Facon, T. and Mathiot, C. (2007) 'Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome', *Blood*, 109(8), 3489-95.
- Balducci, M., Chiesa, S., Manfreda, S., Rossi, E., Za, T., Frascino, V., De Bari, B., Hohaus, S., Cellini, F., Mantini, G., D'Agostino, G. R., Gambacorta, M. A., Leone, A., Valentini, V. and De Stefano, V. (2011) 'Impact of radiotherapy on pain relief and recalcification in plasma cell neoplasms: long-term experience', *Strahlenther Onkol*, 187(2), 114-9.
- Barlogie, B., Tricot, G. J., van Rhee, F., Angtuaco, E., Walker, R., Epstein, J., Shaughnessy, J. D., Jagannath, S., Bolejack, V., Gurley, J., Hoering, A., Vesole, D., Desikan, R., Siegel, D., Mehta, J., Singhal, S., Munshi, N. C., Dhodapkar, M., Jenkins, B., Attal, M., Harousseau, J. L. and Crowley, J. (2006) 'Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma', *Br J Haematol*, 135(2), 158-64.

- Bartl, R. and Frisch, B. (1998) *Bone Marrow Biopsy And Aspiration For Diagnosis Of Multiple Myeloma In: Melpas Js, Bergagel De, Kyle RA, Anderson KC, eds. Myeloma: Biology and Management.*
- Bataille, R., Chappard, D. and Klein, B. (1992) 'Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma', *Hematol Oncol Clin North Am*, 6(2), 285-95.
- Berenson, J. R. (2002) 'Advances in the biology and treatment of myeloma bone disease', *Semin Oncol*, 29(6 Suppl 17), 11-6.
- Bergsagel, P. L. and Kuehl, W. M. (2005) 'Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma', *J Clin Oncol*, 23(26), 6333-8.
- Blade, J., Dimopoulos, M., Rosinol, L., Rajkumar, S. V. and Kyle, R. A. (2010) 'Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations', *J Clin Oncol*, 28(4), 690-7.
- Boffetta, P., Stellman, S. D. and Garfinkel, L. (1989) 'A case-control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society prospective study', *Int J Cancer*, 43(4), 554-9.
- Bosch, A. and Frias, Z. (1988) 'Radiotherapy in the treatment of the multiple myeloma', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1363-9.
- Brenner, D. J. (2008) 'The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction', *Semin Radiat Oncol*, 18(4), 234-9.
- Callander, N. S. and Roodman, G. D. (2001) 'Myeloma bone disease', *Semin Hematol*, 38(3), 276-85.
- Chao, M. W., Gibbs, P., Wirth, A., Quong, G., Guiney, M. J. and Liew, K. H. (2005) 'Radiotherapy in the management of solitary extramedullary plasmacytoma', *Intern Med J*, 35(4), 211-5.
- Chargari, C., Kirova, Y. M., Zefkili, S., Causa, L., Amessis, M., Dendale, R., Campana, F. and Fourquet, A. (2009) 'Solitary plasmacytoma: improvement in critical organs sparing by means of helical tomotherapy', *Eur J Haematol*, 83(1), 66-71.
- Chesi, M., Nardini, E., Lim, R. S., Smith, K. D., Kuehl, W. M. and Bergsagel, P. L. (1998) 'The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts', *Blood*, 92(9), 3025-34.

- Child, J. A., Crawford, S. M., Norfolk, D. R., O'Quigley, J., Scarffe, J. H. and Struthers, L. P. (1983) 'Evaluation of serum beta 2-microglobulin as a prognostic indicator in myelomatosis', *Br J Cancer*, 47(1), 111-4.
- Chow, E., Harris, K., Fan, G., Tsao, M. and Sze, W. M. (2007) 'Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review', *J Clin Oncol*, 25(11), 1423-36.
- Chow, E., Zeng, L., Salvo, N., Dennis, K., Tsao, M. and Lutz, S. (2012) 'Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases', *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 24(2), 112-24.
- Chretien, M. L., Hebraud, B., Cances-Lauwers, V., Hulin, C., Marit, G., Leleu, X., Karlin, L., Roussel, M., Stoppa, A. M., Guilhot, F., Lamy, T., Garderet, L., Pegourie, B., Dib, M., Sebban, C., Lenain, P., Brechignac, S., Royer, B., Wetterwald, M., Legros, L., Orsini-Piocelle, F., Voillat, L., Delbrel, X., Caillot, D., Macro, M., Facon, T., Attal, M., Moreau, P., Avet-Loiseau, H. and Corre, J. (2014) 'Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years treated with high-dose melphalan: the IFM experience on 2316 patients', *Haematologica*, 99(7), 1236-8.
- Coppola, A., Tufano, A., Di Capua, M. and Franchini, M. (2011) 'Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders', *Semin Thromb Hemost*, 37(8), 929-45.
- Corradini, P. M., V.; Rizzo, E.; (2003) 'Myeloablative versus reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma patients', *Hematol J*, 4, S222. Abstract 301.
- Cox, J. D., Stetz, J. and Pajak, T. F. (1995) 'Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31(5), 1341-6.
- Creach, K. M., Foote, R. L., Neben-Wittich, M. A. and Kyle, R. A. (2009) 'Radiotherapy for extramedullary plasmacytoma of the head and neck', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73(3), 789-94.
- Dickman, P. W. and Adami, H. O. (2006) 'Interpreting trends in cancer patient survival', *J Intern Med*, 260(2), 103-17.
- Dimopoulos, M., Kyle, R., Fermand, J. P., Rajkumar, S. V., San Miguel, J., Chanan-Khan, A., Ludwig, H., Joshua, D., Mehta, J., Gertz, M., Avet-Loiseau, H., Beksac, M., Anderson, K. C., Moreau, P., Singhal, S., Goldschmidt, H., Boccadoro, M., Kumar, S., Giralt, S., Munshi, N. C. and Jagannath, S. (2011) 'Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3', *Blood*, 117(18), 4701-5.

- Dimopoulos, M., Terpos, E., Comenzo, R. L., Tosi, P., Beksac, M., Sezer, O., Siegel, D., Lokhorst, H., Kumar, S., Rajkumar, S. V., Niesvizky, R., Moulopoulos, L. A. and Durie, B. G. (2009) 'International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma', *Leukemia*, 23(9), 1545-56.
- Dispenzieri, A., Wiseman, G. A., Lacy, M. Q., Litzow, M. R., Anderson, P. M., Gastineau, D. A., Tefferi, A., Inwards, D. J., Micallef, I. N., Ansell, S. M., Porrata, L., Elliott, M. A., Lust, J. A., Greipp, P. R., Rajkumar, S. V., Fonseca, R., Witzig, T. E., Erlichman, C., Sloan, J. A. and Gertz, M. A. (2005) 'A phase I study of <sup>153</sup>Sm-EDTMP with fixed high-dose melphalan as a peripheral blood stem cell conditioning regimen in patients with multiple myeloma', *Leukemia*, 19(1), 118-25.
- Durie, B. G. (2006) 'The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system', *Eur J Cancer*, 42(11), 1539-43.
- Durie, B. G., Harousseau, J. L., Miguel, J. S., Blade, J., Barlogie, B., Anderson, K., Gertz, M., Dimopoulos, M., Westin, J., Sonneveld, P., Ludwig, H., Gahrton, G., Beksac, M., Crowley, J., Belch, A., Boccadaro, M., Cavo, M., Turesson, I., Joshua, D., Vesole, D., Kyle, R., Alexanian, R., Tricot, G., Attal, M., Merlini, G., Powles, R., Richardson, P., Shimizu, K., Tosi, P., Morgan, G. and Rajkumar, S. V. (2006) 'International uniform response criteria for multiple myeloma', *Leukemia*, 20(9), 1467-73.
- Durie, B. G., Kyle, R. A., Belch, A., Bensinger, W., Blade, J., Boccadaro, M., Child, J. A., Comenzo, R., Djulbegovic, B., Fantl, D., Gahrton, G., Harousseau, J. L., Hungria, V., Joshua, D., Ludwig, H., Mehta, J., Morales, A. R., Morgan, G., Nouel, A., Oken, M., Powles, R., Roodman, D., San Miguel, J., Shimizu, K., Singhal, S., Sirohi, B., Sonneveld, P., Tricot, G. and Van Ness, B. (2003) 'Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation', *Hematol J*, 4(6), 379-98.
- Durie, B. G. and Salmon, S. E. (1975) 'A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival', *Cancer*, 36(3), 842-54.
- Eble, M. J., Eckert, W. and Wannemacher, M. (1995) '[Value of local radiotherapy in treatment of osseous metastases, pathological fractures and spinal cord compression]', *Radiologe*, 35(1), 47-54.
- Engelhardt, M., Terpos, E., Kleber, M., Gay, F., Wasch, R., Morgan, G., Cavo, M., van de Donk, N., Beilhack, A., Bruno, B., Johnsen, H. E., Hajek, R., Driessen, C., Ludwig, H., Beksac, M., Boccadaro, M., Straka, C., Brighen, S., Gramatzki, M., Larocca, A., Lokhorst, H., Magarotto, V., Morabito, F., Dimopoulos, M. A., Einsele, H., Sonneveld, P. and Palumbo, A. (2014) 'European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma', *Haematologica*, 99(2), 232-42.

- Espey, D. K., Wu, X. C., Swan, J., Wiggins, C., Jim, M. A., Ward, E., Wingo, P. A., Howe, H. L., Ries, L. A., Miller, B. A., Jemal, A., Ahmed, F., Cobb, N., Kaur, J. S. and Edwards, B. K. (2007) 'Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives', *Cancer*, 110(10), 2119-52.
- Filippovich, I. V., Sorokina, N. I., Lisbona, A., Cherel, M. and Chatal, J. F. (2001) 'Radiation-induced apoptosis in human myeloma cell line increases BCL-2/BAX dimer formation and does not result in BAX/BAX homodimerization', *Int J Cancer*, 92(5), 651-60.
- Foro Arnalot, P., Fontanals, A. V., Galceran, J. C., Lynd, F., Latiesas, X. S., de Dios, N. R., Castillejo, A. R., Bassols, M. L., Galan, J. L., Conejo, I. M. and Lopez, M. A. (2008) 'Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction', *Radiother Oncol*, 89(2), 150-5.
- Garland, L. H. and Kennedy, B. R. (1948) 'Roentgen treatment of multiple myeloma', *Radiology*, 50(3), 297-317.
- Giralt, S., Stadtmauer, E. A., Harousseau, J. L., Palumbo, A., Bensinger, W., Comenzo, R. L., Kumar, S., Munshi, N. C., Dispenzieri, A., Kyle, R., Merlini, G., San Miguel, J., Ludwig, H., Hajek, R., Jagannath, S., Blade, J., Lonial, S., Dimopoulos, M. A., Einsele, H., Barlogie, B., Anderson, K. C., Gertz, M., Attal, M., Tosi, P., Sonneveld, P., Boccadoro, M., Morgan, G., Sezer, O., Mateos, M. V., Cavo, M., Joshua, D., Turesson, I., Chen, W., Shimizu, K., Powles, R., Richardson, P. G., Niesvizky, R., Rajkumar, S. V. and Durie, B. G. (2009) 'International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100)', *Leukemia*, 23(10), 1904-12.
- Giralt, S. C., R.; Goodman M.; (2000) 'Preliminary results of a phase I/II study of multiple myeloma (MM) patients treated with 166holmium-DOTMP in combination with high dose melphalan +/- total body irradiation (TBI) with autologous stem cell transplant (ASCT)', *Blood*, 96, 558.
- Goldschmidt, H. (2003) *Der Onkologe*, 1152-1168.
- Goldschmidt, H. and Nitschmann, S. (2013) '[New treatment strategies for multiple myeloma]', *Internist (Berl)*, 54(7), 892-6.
- Greipp, P. R., San Miguel, J., Durie, B. G., Crowley, J. J., Barlogie, B., Blade, J., Boccadoro, M., Child, J. A., Avet-Loiseau, H., Kyle, R. A., Lahuerta, J. J., Ludwig, H., Morgan, G., Powles, R., Shimizu, K., Shustik, C., Sonneveld, P., Tosi, P., Turesson, I. and Westin, J. (2005) 'International staging system for multiple myeloma', *J Clin Oncol*, 23(15), 3412-20.



- Grotz, K. A., Riesenbeck, D., Brahm, R., Seegenschmiedt, M. H., al-Nawas, B., Dorr, W., Kutzner, J., Willich, N., Thelen, M. and Wagner, W. (2001) '[Chronic radiation effects on dental hard tissue (radiation caries). Classification and therapeutic strategies]', *Strahlenther Onkol*, 177(2), 96-104.
- Gutiérrez Bayard, L., Salas Buzón, M. d. C., Angulo Paín, E. and de Ingunza Barón, L. (2014) 'Radiation therapy for the management of painful bone metastases: Results from a randomized trial', *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, (0).
- Harousseau, J. L. (1999) 'Intensive therapy in multiple myeloma', *Pathol Biol (Paris)*, 47(2), 203-9.
- Harousseau, J. L. and Moreau, P. (2009) 'Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma', *N Engl J Med*, 360(25), 2645-54.
- Hartsell, W. F., Scott, C. B., Bruner, D. W., Scarantino, C. W., Ivker, R. A., Roach, M., 3rd, Suh, J. H., Demas, W. F., Movsas, B., Petersen, I. A., Konski, A. A., Cleeland, C. S., Janjan, N. A. and DeSilvio, M. (2005) 'Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases', *J Natl Cancer Inst*, 97(11), 798-804.
- Herrmann, T. B., M.; Dörr, Wolfgang; (2006) *Klinische Strahlenbiologie*, Urban&Fischer.
- Hirsch, A. E., Jha, R. M., Yoo, A. J., Saxena, A., Ozonoff, A., Growney, M. J. and Hirsch, J. A. (2011) 'The use of vertebral augmentation and external beam radiation therapy in the multimodal management of malignant vertebral compression fractures', *Pain Physician*, 14(5), 447-58.
- Hoskin, P. J. (2003) 'Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease', *Cancer Treat Rev*, 29(4), 321-7.
- Huang, W. D., Feng, D. P., Xiao, J. R., Huang, Q., Zheng, W., Wu, Z. P., Zhou, Z. H., Yang, X. H. and Xie, N. (2010) '[Surgical intervention and radiotherapy outcome of solitary plasmacytoma of cervical spine]', *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 48(9), 697-701.
- Jacobson, J. L., Hussein, M. A., Barlogie, B., Durie, B. G. and Crowley, J. J. (2003) 'A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience', *Br J Haematol*, 122(3), 441-50.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E. and Forman, D. (2011) 'Global cancer statistics', *CA Cancer J Clin*, 61(2), 69-90.
- Jordan, K. and Sanger, S. (2006) *Empfehlung zur Bewertung der Tumorremission*, Kompendium Internistische Onkologie.

- Kirkpatrick, J. P., Meyer, J. J. and Marks, L. B. (2008) 'The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery', *Semin Radiat Oncol*, 18(4), 240-3.
- Knobel, D., Zouhair, A., Tsang, R. W., Poortmans, P., Belkacemi, Y., Bolla, M., Oner, F. D., Landmann, C., Castelain, B. and Ozsahin, M. (2006) 'Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study', *BMC Cancer*, 6, 118.
- Kost, S. (1990) '[Indications for and results of radiotherapy of plasmacytomas]', *Radiobiol Radiother (Berl)*, 31(3), 231-7.
- Koswig, S. and Budach, V. (1999) '[Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study]', *Strahlenther Onkol*, 175(10), 500-8.
- Krause, S., Hillengass, J., Goldschmidt, H., Debus, J. and Neuhof, D. (2011) 'Radiotherapy of solitary plasmacytoma', *Ann Hematol*, 90(9), 1093-7.
- Kristinsson, S. Y., Anderson, W. F. and Landgren, O. (2014) 'Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years', *Leukemia*, 28(6), 1346-8.
- Kristinsson, S. Y., Landgren, O., Dickman, P. W., Derolf, A. R. and Bjorkholm, M. (2007) 'Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003', *J Clin Oncol*, 25(15), 1993-9.
- Kropil, P., Fenk, R., Fritz, L. B., Blondin, D., Kobbe, G., Modder, U. and Cohnen, M. (2008) 'Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma', *Eur Radiol*, 18(1), 51-8.
- Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. E., Therneau, T. M. and Greipp, P. R. (2003) 'Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma', *Mayo Clin Proc*, 78(1), 21-33.
- Kyle, R. A. and Rajkumar, S. V. (2004) 'Multiple myeloma', *N Engl J Med*, 351(18), 1860-73.
- Kyle, R. A. and Rajkumar, S. V. (2008) 'Multiple myeloma', *Blood*, 111(6), 2962-72.
- Kyle, R. B., Daniel; (2004) *Biology and Management of Multiple Myeloma: Diagnosis of Multiple Myeloma*, Humana Press.
- Landgren, O., Kyle, R. A., Pfeiffer, R. M., Katzmann, J. A., Caporaso, N. E., Hayes, R. B., Dispenzieri, A., Kumar, S., Clark, R. J., Baris, D., Hoover, R. and Rajkumar, S. V. (2009) 'Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

consistently precedes multiple myeloma: a prospective study', *Blood*, 113(22), 5412-7.

Laubenberger, T. and Laubenberger, J. (1999) 'Technik der medizinischen Radiologie' in, Deutscher Ärzteverlag, 518.

Lecouvet, F., Richard, F., Vande Berg, B., Malghem, J., Maldague, B., Jamart, J., Ferrant, A. and Michaux, J. L. (1997) 'Long-term effects of localized spinal radiation therapy on vertebral fractures and focal lesions appearance in patients with multiple myeloma', *Br J Haematol*, 96(4), 743-5.

Leedham-Green, J., Bromley, J. and Raban, J. (1938) 'Plasmocytoma of the innominate bone', *Brit J Surg*, 26, 90.

Leifer, D., Grabowski, T., Simonian, N. and Demirjian, Z. N. (1992) 'Leptomeningeal myelomatosis presenting with mental status changes and other neurologic findings', *Cancer*, 70(7), 1899-904.

Leigh, B. R., Kurtts, T. A., Mack, C. F., Matzner, M. B. and Shimm, D. S. (1993) 'Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 25(5), 801-4.

Liebross, R. H., Ha, C. S., Cox, J. D., Weber, D., Delasalle, K. and Alexanian, R. (1998) 'Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 41(5), 1063-7.

Lu, J. J. B., L.W. (2008) 'Radiation Oncology' in, Berlin-Heidelberg: Springer, 438.

Ludwig, H. (2005) 'Advances in biology and treatment of multiple myeloma', *Ann Oncol*, 16 Suppl 2, ii106-12.

Ludwig, H., Bolejack, V., Crowley, J., Blade, J., Miguel, J. S., Kyle, R. A., Rajkumar, S. V., Shimizu, K., Turesson, I., Westin, J., Sonneveld, P., Cavo, M., Boccadoro, M., Palumbo, A., Tosi, P., Harousseau, J. L., Attal, M., Barlogie, B., Stewart, A. K. and Durie, B. (2010) 'Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma', *J Clin Oncol*, 28(9), 1599-605.

Ludwig, H., Sonneveld, P., Davies, F., Blade, J., Boccadoro, M., Cavo, M., Morgan, G., de la Rubia, J., Delforge, M., Dimopoulos, M., Einsele, H., Facon, T., Goldschmidt, H., Moreau, P., Nahi, H., Plesner, T., San-Miguel, J., Hajek, R., Sondergeld, P. and Palumbo, A. (2014) 'European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies in 2014', *Oncologist*, 19(8), 829-844.

Lutje, S., de Rooy, J. W., Croockewit, S., Koedam, E., Oyen, W. J. and Raymakers, R. A. (2009) 'Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma', *Ann Hematol*, 88(12), 1161-8.

- Lutz, S., Berk, L., Chang, E., Chow, E., Hahn, C., Hoskin, P., Howell, D., Konski, A., Kachnic, L., Lo, S., Sahgal, A., Silverman, L., von Gunten, C., Mendel, E., Vassil, A., Bruner, D. W. and Hartsell, W. (2011) 'Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79(4), 965-76.
- Martin, J. B., Jean, B., Sugiu, K., San Millan Ruiz, D., Piotin, M., Murphy, K., Rufenacht, B., Muster, M. and Rufenacht, D. A. (1999) 'Vertebroplasty: clinical experience and follow-up results', *Bone*, 25(2 Suppl), 11S-15S.
- McDonald, R. J., Trout, A. T., Gray, L. A., Dispenzieri, A., Thielen, K. R. and Kallmes, D. F. (2008) 'Vertebroplasty in multiple myeloma: outcomes in a large patient series', *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(4), 642-8.
- Meran, J. Z., N; Ludwig, H. (1999) 'Klinik, Diagnose und Prognose des Multiplen Myeloms', *Der Onkologe*, 5, 297-306.
- Mikhael, J. R., Dingli, D., Roy, V., Reeder, C. B., Buadi, F. K., Hayman, S. R., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Sher, T., Kyle, R. A., Lin, Y., Russell, S. J., Kumar, S., Bergsagel, P. L., Zeldenrust, S. R., Leung, N., Drake, M. T., Kapoor, P., Ansell, S. M., Witzig, T. E., Lust, J. A., Dalton, R. J., Gertz, M. A., Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Chanan-Khan, A. and Lacy, M. Q. (2013) 'Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013', *Mayo Clin Proc*, 88(4), 360-76.
- Mill, W. B. (1975) 'Radiation therapy in multiple myeloma', *Radiology*, 115(1), 175-8.
- Mill, W. B. and Griffith, R. (1980) 'The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors', *Cancer*, 45(4), 647-52.
- Minowa, Y., Sasai, K., Ishigaki, T., Nagata, Y. and Hiraoka, M. (1996) '[Palliative radiation therapy for multiple myeloma]', *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 56(14), 1056-60.
- Morabito, F., Brinchen, S., Larocca, A., Wijermans, P., Victoria Mateos, M., Gimsing, P., Mazzone, C., Gottardi, D., Omede, P., Zweegman, S., Jose Lahuerta, J., Zambello, R., Musto, P., Magarotto, V., Schaafsma, M., Oriol, A., Juliusson, G., Cerrato, C., Catalano, L., Gentile, M., Isabel Turel, A., Marina Liberati, A., Cavalli, M., Rossi, D., Passera, R., Rosso, S., Beksac, M., Cavo, M., Waage, A., San Miguel, J., Boccadoro, M., Sonneveld, P., Palumbo, A. and Offidani, M. (2014) 'Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study', *Am J Hematol*, 89(4), 355-62.
- Mose, S., Pfitzner, D., Rahn, A., Nierhoff, C., Schiemann, M. and Bottcher, H. D. (2000) '[Role of radiotherapy in the treatment of multiple myeloma]', *Strahlenther Onkol*, 176(11), 506-12.

- Norin, T. (1957) 'Roentgen treatment of myeloma with special consideration to the dosage', *Acta radiol*, 47(1), 46-54.
- Ozsahin, M., Tsang, R. W., Poortmans, P., Belkacemi, Y., Bolla, M., Dincbas, F. O., Landmann, C., Castelain, B., Buijsen, J., Curschmann, J., Kadish, S. P., Kowalczyk, A., Anacak, Y., Hammer, J., Nguyen, T. D., Studer, G., Cooper, R., Sengoz, M., Scandolaro, L. and Zouhair, A. (2006) 'Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64(1), 210-7.
- Palumbo, A. and Anderson, K. (2011) 'Multiple myeloma', *N Engl J Med*, 364(11), 1046-60.
- Palumbo, A., Bringhen, S., Rossi, D., Cavalli, M., Larocca, A., Ria, R., Offidani, M., Patriarca, F., Nozzoli, C., Guglielmelli, T., Benevolo, G., Callea, V., Baldini, L., Morabito, F., Grasso, M., Leonardi, G., Rizzo, M., Falcone, A. P., Gottardi, D., Montefusco, V., Musto, P., Petrucci, M. T., Ciccone, G. and Boccadoro, M. (2010) 'Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial', *J Clin Oncol*, 28(34), 5101-9.
- Price, P., Hoskin, P. J., Easton, D., Austin, D., Palmer, S. G. and Yarnold, J. R. (1986) 'Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases', *Radiother Oncol*, 6(4), 247-55.
- Raab, M., Podar, K., Breitkreutz, I. and Richardson, P. (2009) 'Multiple Myeloma', 374(9686), 324-39.
- Rabbitt-Roff, S. (2003) 'Incidence of multiple myeloma in Uk veterans exposed to atomic radiation in Pacific Nuclear tests. ', *Occup and Environ Med*, 60, e18-e36.
- Rades, D., Lange, M., Veninga, T., Rudat, V., Bajrovic, A., Stalpers, L. J., Dunst, J. and Schild, S. E. (2009) 'Preliminary results of spinal cord compression recurrence evaluation (score-1) study comparing short-course versus long-course radiotherapy for local control of malignant epidural spinal cord compression', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73(1), 228-34.
- Rades, D., Panzner, A., Rudat, V., Karstens, J. H. and Schild, S. E. (2011) 'Dose escalation of radiotherapy for metastatic spinal cord compression (MSCC) in patients with relatively favorable survival prognosis', *Strahlenther Onkol*, 187(11), 729-35.
- Rajkumar, S. V., Blood, E., Vesole, D., Fonseca, R. and Greipp, P. R. (2006) 'Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group', *J Clin Oncol*, 24(3), 431-6.

- Rajkumar, S. V., Gertz, M. A., Kyle, R. A. and Greipp, P. R. (2002) 'Current therapy for multiple myeloma', *Mayo Clin Proc*, 77(8), 813-22.
- Renner, H. (1973) '[Radiotherapeutic aspects of multiple myeloma]', *Strahlentherapie*, 146(1), 15-23.
- Rieden, K., Kober, B., Mende, U. and zum Winkel, K. (1986) '[Radiotherapy of pathological fractures and skeletal lesions in danger of fractures]', *Strahlenther Onkol*, 162(12), 742-9.
- Rose, P. S. and Buchowski, J. M. (2011) 'Metastatic disease in the thoracic and lumbar spine: evaluation and management', *J Am Acad Orthop Surg*, 19(1), 37-48.
- Rowell, N. P. and Tobias, J. S. (1991) 'The role of radiotherapy in the management of multiple myeloma', *Blood Rev*, 5(2), 84-9.
- Saarto, T., Janes, R., Tenhunen, M. and Kouri, M. (2002) 'Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastases', *Eur J Pain*, 6(5), 323-30.
- San Miguel, J., Weisel, K., Moreau, P., Lacy, M., Song, K., Delforge, M., Karlin, L., Goldschmidt, H., Banos, A., Oriol, A., Alegre, A., Chen, C., Cavo, M., Garderet, L., Ivanova, V., Martinez-Lopez, J., Belch, A., Palumbo, A., Schey, S., Sonneveld, P., Yu, X., Sternas, L., Jacques, C., Zaki, M. and Dimopoulos, M. (2013) 'Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial', *Lancet Oncol*, 14(11), 1055-66.
- San Miguel, J. s. F. and Schlag, R. (2013) 'Persistent Overall Survival Benefit and No Increased Risk of Second Malignancies With Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Melphalan-Prednisone in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma', *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 31(4), 448-455.
- Scharschmidt, T. J., Lindsey, J. D., Becker, P. S. and Conrad, E. U. (2011) 'Multiple myeloma: diagnosis and orthopaedic implications', *J Am Acad Orthop Surg*, 19(7), 410-9.
- Schmidt, R., Rupp-Heim, G., Dammann, F., Ulrich, C. and Nothwang, J. (2011) 'Surgical therapy of vertebral metastases. Are there predictive parameters for intraoperative excessive blood loss despite preoperative embolization?', *Tumori*, 97(1), 66-73.
- Schreier, M. (2012) *Qualitative Content Analysis in Practice*, London: Sage Publications Ltd.
- Schultheiss, T. E. and Stephens, L. C. (1992) 'Invited review: permanent radiation myelopathy', *Br J Radiol*, 65(777), 737-53.

- Schwartz, J. (1990) 'Multinational trends in multiple myeloma', *Ann N Y Acad Sci*, 609, 215-24.
- Shimoni, A., Hardan, I., Ayuk, F., Schilling, G., Atanackovic, D., Zeller, W., Yerushalmi, R., Zander, A. R., Kroger, N. and Nagler, A. (2010) 'Allogenic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with refractory and recurrent multiple myeloma: long-term follow-up', *Cancer*, 116(15), 3621-30.
- Sirohi, B. and Powles, R. (2004) 'Multiple myeloma', *Lancet*, 363(9412), 875-87.
- Soutar, R., Lucraft, H., Jackson, G., Reece, A., Bird, J., Low, E. and Samson, D. (2004) 'Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma', *Br J Haematol*, 124(6), 717-26.
- Stolting, T., Knauerhase, H., Klautke, G., Kundt, G. and Fietkau, R. (2008) 'Total and single doses influence the effectiveness of radiotherapy in palliative treatment of plasmacytoma', *Strahlenther Onkol*, 184(9), 465-72.
- Stöver, I. and Feyer, P. (2010) 'Praxismanual Strahlentherapie' in, Heidelberg: Springer Verlag, 411.
- Suchman, A. L., Coleman, M., Mouradian, J. A., Wolf, D. J. and Saletan, S. (1981) 'Aggressive plasma cell myeloma. A terminal phase', *Arch Intern Med*, 141(10), 1315-20.
- Suh, Y. G., Suh, C. O., Kim, J. S., Kim, S. J., Pyun, H. O. and Cho, J. (2012) 'Radiotherapy for solitary plasmacytoma of bone and soft tissue: outcomes and prognostic factors', *Ann Hematol*, 91(11), 1785-93.
- Talamo, G., Farooq, U., Zangari, M., Liao, J., Dolloff, N. G., Loughran, T. P., Jr. and Epner, E. (2010) 'Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma', *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 10(6), 464-8.
- Terpos, E., Morgan, G., Dimopoulos, M. A., Drake, M. T., Lentzsch, S., Raje, N., Sezer, O., Garcia-Sanz, R., Shimizu, K., Turesson, I., Reiman, T., Jurczyszyn, A., Merlini, G., Spencer, A., Leleu, X., Cavo, M., Munshi, N., Rajkumar, S. V., Durie, B. G. and Roodman, G. D. (2013) 'International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease', *J Clin Oncol*, 31(18), 2347-57.
- Terpos, E., Sezer, O., Croucher, P. I., Garcia-Sanz, R., Boccadoro, M., San Miguel, J., Ashcroft, J., Bladé, J., Cavo, M., Delforge, M., Dimopoulos, M.-A., Facon, T., Macro, M., Waage, A. and Sonneveld, P. (2009) 'The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network', *Annals of Oncology*, 20(8), 1303-1317.

- Tofilon, P. J. and Fike, J. R. (2000) 'The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process', *Radiat Res*, 153(4), 357-70.
- Tournier-Rangeard, L., Lapeyre, M., Graff-Caillaud, P., Mege, A., Dolivet, G., Toussaint, B., Charra-Brunaud, C., Hoffstetter, S., Marchal, C. and Peiffert, D. (2006) 'Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head-and-neck region: A dose greater than 45 Gy to the target volume improves the local control', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64(4), 1013-7.
- Tricot, G. (2000) 'New insights into role of microenvironment in multiple myeloma', *Lancet*, 355(9200), 248-50.
- Trotti, A., Colevas, A. D., Setser, A., Rusch, V., Jaques, D., Budach, V., Langer, C., Murphy, B., Cumberlin, R., Coleman, C. N. and Rubin, P. (2003) 'CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment', *Semin Radiat Oncol*, 13(3), 176-81.
- Tsang, R. W., Gospodarowicz, M. K., Pintilie, M., Bezjak, A., Wells, W., Hodgson, D. C. and Stewart, A. K. (2001) 'Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50(1), 113-20.
- Utzschneider, S., Schmidt, H., Weber, P., Schmidt, G. P., Jansson, V. and Durr, H. R. (2011) 'Surgical therapy of skeletal complications in multiple myeloma', *Int Orthop*, 35(8), 1209-13.
- Waxman, A. J., Mink, P. J., Devesa, S. S., Anderson, W. F., Weiss, B. M., Kristinsson, S. Y., McGlynn, K. A. and Landgren, O. (2010) 'Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study', *Blood*, 116(25), 5501-6.
- Weber, D. M. (2005) 'Solitary bone and extramedullary plasmacytoma', *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 373-6.
- Weber, W., Rosler, H. P., Doll, G., Dostert, M., Kutzner, J. and Schild, H. (1992) '[The percutaneous irradiation of osteolytic bone metastases--a course assessment]', *Strahlenther Onkol*, 168(5), 275-80.
- WHO (1979) 'Handbook for reporting results of cancer treatment' in, Geneva: WHO, 22-27.
- Wise, J. J., Fischgrund, J. S., Herkowitz, H. N., Montgomery, D. and Kurz, L. T. (1999) 'Complication, survival rates, and risk factors of surgery for metastatic disease of the spine', *Spine (Phila Pa 1976)*, 24(18), 1943-51.
- Witzig, T. E., Laumann, K. M., Lacy, M. Q., Hayman, S. R., Dispenzieri, A., Kumar, S., Reeder, C. B., Roy, V., Lust, J. A., Gertz, M. A., Greipp, P. R., Hassoun, H., Mandrekar, S. J. and Rajkumar, S. V. (2012) 'A phase III randomized trial of



thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma', *Leukemia*.

Wu, J. S., Wong, R., Johnston, M., Bezjak, A. and Whelan, T. (2003) 'Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55(3), 594-605.

Yoshida, K., Yamazaki, H., Nakamara, S., Masui, K., Kotsuma, T., Akiyama, H., Tanaka, E. and Yoshioka, Y. (2014) 'Comparison of common terminology criteria for adverse events v3.0 and radiation therapy oncology group toxicity score system after high-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for prostate cancer', *Anticancer Res*, 34(4), 2015-8.

Zeifang, F., Zahlten-Hinguranage, A., Goldschmidt, H., Cremer, F., Bernd, L. and Sabo, D. (2005) 'Long-term survival after surgical intervention for bone disease in multiple myeloma', *Ann Oncol*, 16(2), 222-7.

## **Danksagung**

Eine wissenschaftliche Publikation ist nie ausschließlich die Arbeit des einzelnen Doktoranden, deshalb möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die es mir ermöglicht haben diese Dissertation zu schreiben.

Herr Professor Dr. med. Edwin Bölke hat mir zu jeder Zeit als Betreuer zur Seite gestanden, Fragen beantwortet und die Veröffentlichung vorangetrieben. Frau Dr. med. Matuschek stand mir als Betreuerin ebenfalls immer für konstruktive Gespräche, Vorschläge und letztendlich für Korrekturen zur Verfügung. Herrn Professor Dr. med. Wilfried Budach danke ich für die ausführliche Hilfe und Erläuterung komplexer statistischer Sachverhalte und die Leitung des Doktorandenseminars des Instituts für Radioonkologie der Universitätsklinik Düsseldorf. Ohne Ihn wäre eine Auswertung auf diesem Niveau nicht möglich gewesen. Ebenso möchte ich mich bei den Koautoren der englischsprachigen Veröffentlichung dieser Arbeit bedanken, welche statistisch, inhaltlich und sprachlich eine große Hilfe waren: Prof. Dr. med. Ute Ganswindt, Prof. Dr. med. Roland Fenk, Prof. Dr. med. Stephan Gripp, PD Dr. med. Patric Kröpil, PD Dr. med. Arne Gerber, Dr. Kai Kammers, Jackson Hamilton MD und Prof. Dr. med. Klaus Orth.

Meinen ärztlichen Kollegen des Universitätsklinikums Düsseldorf und der Radiologie des Krankenhauses Düren danke ich für die guten Diskussionen, die zu der thematischen Gestaltung meiner Dissertation beigetragen haben.

Nicht viel weniger anstrengend waren die Jahre der Studien und Analysen für meine Familie, die diese Arbeit in den verschiedenen Abschnitten mit aller Unterstützung gefördert hat. Ihnen und Dr. Albert Rapp gilt mein besonderer Dank.

### **Eidesstattliche Versicherung**

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

01.04.2015, Thomas Alexander Ochtrop

Unterschrift