

**Aus der Klinik für Neurochirurgie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Ch. Nimsky
des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität Marburg**

**ÜBERPRÜFUNG EINES SCORINGSYSTEMS ZUR
PRÄOPERATIVEN EVALUATION DER PROGNOSE VON
PATIENTEN MIT WIRBELSÄULENMETASTASEN**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin**

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt

**von
Thomas Florian Schilling
aus Singapur**

Marburg 2013

**Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am
28.11.2013**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Prof. Dr. H. Bertalanffy

Korreferent: Prof. Dr. H. Schäfer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Fragestellung der vorliegenden Arbeit	2
2. Allgemeine Betrachtungen	3
2.1. Bedeutung von Wirbelsäulenmetastasen in der Onkologie	3
2.1.1. Epidemiologie	3
2.1.2. klinische Aspekte	7
2.1.3. Einfluß auf die Lebensqualität	9
2.2. Pathophysiologie der Tumormetastasierung	11
2.2.1. Allgemeine und molekularbiologische Grundlagen	11
2.2.2. Metastasierung in die Wirbelsäule	16
2.3. Therapeutische Ansätze	22
2.3.1. Nichtoperative Verfahren	22
2.3.2. Operative Verfahren	26
2.3.3. Supportive Therapie	29
2.4. Modell zur Prognoseabschätzung: Der TOKUHASHI-Score	32
3. Patienten und Methodik	35
3.1. Patientenkollektiv	35
3.2. Studienprotokoll	36
3.3. Datenerfassung	37
3.3.1. Untersuchte Parameter	37
3.3.2. Codierung und Datenerfassungsbogen	42
3.3.3. Software	42
3.4. Statistik	43
4. Ergebnisse	44
4.1. Patientenkollektiv	44
4.1.1. Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand	44
4.1.2. Primärtumor und Wirbelsäulenmetastasen	46
4.1.3. Neurologischer Status	50
4.1.4. Therapie, Therapieerfolg und Komplikationen	51

4.1.5. Stationärer Aufenthalt	55
4.2. TOKUHASHI-Score und Überlebenszeit	56
4.3. KAPLAN-MEIER-Kurven	58
5. Diskussion	76
5.1. Statistische Aussagekraft des Patientenkollektivs	76
5.2. TOKUHASHI-Score	82
5.3. Weitere Parameter	86
5.4. Therapieergebnisse	86
6. Zusammenfassung	89
7. Literaturverzeichnis	90
Anhang 1: Studienprotokoll	106
Anhang 2: Kodierung der Datenerfassungstabelle	111

1. Einleitung

Malignome stellen neben Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems die zahlenmäßig bedeutsamste Todesursache in Deutschland dar. Im fortgeschrittenen Stadium einer Krebserkrankung kommt es in der Regel zur ausgedehnten Metastasierung, die häufig sowohl das Skelettsystem, als auch die Wirbelsäule betreffen. Die Behandlung dieser Metastasen schließt konservative oder operative Behandlungsmöglichkeiten und eine Kombination beider Verfahren mit ein. Für den Patienten ist die Wahl der Therapie mit unterschiedlichen Risiken und unterschiedlich langem Krankenhausaufenthalt verbunden. Vor dem Hintergrund der beschränkten Überlebenszeit eines Tumorkranken ist die Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen nach wie vor schwierig und von interdisziplinärem Interesse. Insbesondere unter dem Gesichtspunkt, die richtige therapeutische Option mit dem besten Gewinn an Lebensqualität für den einzelnen Patienten zu treffen, ist die Einschätzung der Prognose wichtig.

Um dem behandelnden Arzt eine Orientierungshilfe an die Hand zu geben, ist eine Methode der Entscheidungsfindung erforderlich, die auf schnell bestimmbar klinischen Parametern beruht und mit einfachen Mitteln durchzuführen ist. Ergebnis sollte ein Scoringsystem sein, welches erlaubt, die Prognose eines Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen besser abzuschätzen und damit die zur Verfügung stehenden therapeutischen Mittel sinnvoll einzusetzen.

Anhand eigener Patientendaten soll ein bereits bestehendes Scoringsystem auf seine Zuverlässigkeit, beziehungsweise Anwendbarkeit überprüft werden. Die statistische Untersuchung weiterer Parameter soll darüber hinaus zeigen, ob andere als im Scoringsystem erfaßte Parameter eine Korrelation mit der Überlebenszeit der Marburger Patienten aufweisen.

1.1. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Wie eingangs beschrieben, nimmt die Prognoseabschätzung für den individuellen Patienten eine Schlüsselstellung in der Therapieplanung bei erstmaliger Diagnose von Wirbelsäulenmetastasen ein. TOKUHASHI et al. haben 1997 als Erste ein standardisiertes Scoringssystem publiziert, mit dem eine Prognoseabschätzung erfolgen kann.

Ziel dieser Arbeit ist es, zunächst zu überprüfen, ob der TOKUHASHI-Score auch im onkologischen Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Marburg der Jahre 1990 bis 1997 Gültigkeit hat und, wie von TOKUHASHI et al. beschrieben, eine Unterteilung der Patienten in Gruppen schlechter, mittelmäßiger und guter Prognose möglich ist.

Nach Auswertung der retrospektiv gewonnenen Patientendaten ist in einem zweiten Schritt zu klären, ob es zusätzliche, einzelne Prädiktoren gibt, die eine signifikante Korrelation mit der Überlebenszeit nach Diagnosenstellung aufweisen.

2. Allgemeine Betrachtungen

2.1. Bedeutung von Wirbelsäulenmetastasen in Onkologie und Klinik

2.1.1. Epidemiologie

Die systemische Metastasierung stellt einen entscheidenden Schritt im Verlauf einer Tumorerkrankung dar. In der Onkologie nimmt daher die Behandlung von Metastasen einen wichtigen Platz ein. Je nach Primärtumor sind vor allem die Organe Leber, Lunge, Gehirn sowie das Skelettsystem betroffen. In letzterem sind spinale Metastasen häufig zu beobachten. Betrachtet man die relative Verteilung ossärer Metastasen allgemein, so entfallen etwas mehr als die Hälfte aller Läsionen auf die Wirbelsäule (SCHABERG und GAINOR, 1985; ADLER, 1983). Für Absiedelungen in die Wirbelsäule ist eine Vielzahl von unterschiedlichen Primärtumoren verantwortlich. Dies sind vor allem das Mamma-, Prostata-, Lungen- und Nierenzellkarzinom, sowie Karzinome des oberen und unteren Verdauungstraktes. Des Weiteren sind Karzinome der Schilddrüse, Tumoren des hämatopoetischen und Immunsystems, des Uterus, der ableitenden Harnwege und Melanome zu nennen. Gelegentlich läßt sich der Ursprung einer diagnostizierten Metastase nicht nachvollziehen, der Primärtumor bleibt unbekannt.

Die häufigsten zu Wirbelsäulenmetastasen neigenden Primärtumoren sind jedoch das Mamma-, Lungen-, und Prostatakarzinom. Die Zusammenfassung einer Literaturübersicht über ca. 2900 Patienten (NANASSIS, 1997) und einer Untersuchung von 721 Patienten durch NAZARIAN (1996) sowie 429 Patienten durch CONROY et al. (1988) ergibt folgende Verteilung:

Primärtumor	Relative Häufigkeit in %
Lungenkarzinom:	13,2 - 22,1
Mammakarzinom:	18,6 - 30,4
Nierenzellkarzinom:	5,6 - 11,7
Prostatakarzinom:	6,9 - 7,7
Tumore des Verdauungstraktes:	4,5 - 6,7
unbekannte Primärtumoren:	10,9 - 16,0

Tabelle 1

Metastatische Absiedelungen können in jedem Bereich der Wirbelsäule auftreten. Nimmt man für jeden Wirbelsäulenabschnitt die gleiche Wahrscheinlichkeit des Tumorbefalles an, so hängt die Verteilung der Metastasen lediglich von der Länge des betroffenen Wirbelsäulenabschnittes ab (WRIGHT, 1963). Dieser Näherung folgend findet sich in oben aufgeführtem Patientenkollektiv der Großteil spinaler Foliae in der Brustwirbelsäule, gefolgt von Lenden- und Halswirbelsäule sowie dem Os sacrum. Identische Ergebnisse liefern Studien von TÖRMÄ (1957) mit 250 Patienten und VITAL et al. (1996). Als einzige Autoren beschreiben GILBERT et al. (1978) eine Prädilektion thorakaler Wirbelsäulenabschnitte für das Mamma- und Lungenkarzinom, beziehungsweise lumbosakraler Abschnitte für das Kolonkarzinom.

Ergänzend zur Beschreibung spinaler Metastasen nach Primärtumor und befallenem Wirbelsäulenabschnitt läßt sich eine Einteilung auch nach dem Typ der Läsionen vornehmen. Möglich sind

- unifokale, univertebrale Metastasen,
- unifokale, plurivertebrale Metastasen und
- plurifokale Metastasen.

Basierend auf Nativröntgenuntersuchungen ordnet NAZARIAN (1996) 41 % aller Wirbelsäulenmetastasen dem unifokal-univertebrale Typ, 33,6 % dem unifokal-plurivertebrale Typ und 25,4 % dem plurifokalen Typ zu. Diese Angaben können aber nur näherungsweise das tatsächliche Verteilungsmuster wiedergeben, da das gewählte bildgebende Verfahren für die Darstellung der Ausbreitung von Wirbelsäulenmetastasen nicht ausreichend sensitiv ist. So ist in dieser Serie von einem in Wirklichkeit geringeren Anteil der Patienten mit Befall nur eines Wirbels auszugehen. Gestützt wird diese Hypothese durch Angaben von CONSTANS et al. (1983), denen zufolge sich bei 563 untersuchten Patienten in nur 13,8 % der Fälle ein univertebrale Befall feststellen lies.

Morphologisch lassen sich Wirbelsäulenmetastasen weiterhin in Läsionen vom

- osteolytischen,
- osteoblastischen und

- gemischt osteolytisch-osteoblastischen

Typ einteilen. Insgesamt überwiegen osteolytische Metastasen, seltener finden sich sowohl osteoblastische, als auch osteolytisch-osteoblastische Raumforderungen. VITAL et al. (1996) geben in einer Serie von 721 Patienten für die oben genannten Läsionstypen eine relative Häufigkeit von 82 %, 8 %, beziehungsweise 10 % an.

Auch auf vertebraler Ebene zeigen Spinalmetastasen ein typisches Verteilungsmuster. Hier existieren verschiedene Klassifikationsmodelle, von denen einige nachstehend beschrieben werden sollen. Sie dienen der Einteilung der Primärlokalisierung, von der aus das weitere Wachstum einer Filia seinen Ausgang nimmt.

Das größte Volumen des Wirbels einnehmend, stellt der Wirbelkörper den am häufigsten befallenen Wirbelanteil dar. Er ist in bis zu 81 % der Fälle betroffen (NAZARIAN, 1996; BUCHELT et al., 1996). Im Gegensatz dazu ist die Ausbreitung einer Metastase jedoch auch dorsal, entlang des Arcus vertebralis, möglich. Die Synthese dieser beiden möglichen Lokalisationstypen stellt der generalisierte Befall sämtlicher Wirbelstrukturen dar (BUCHELT et al., 1996).

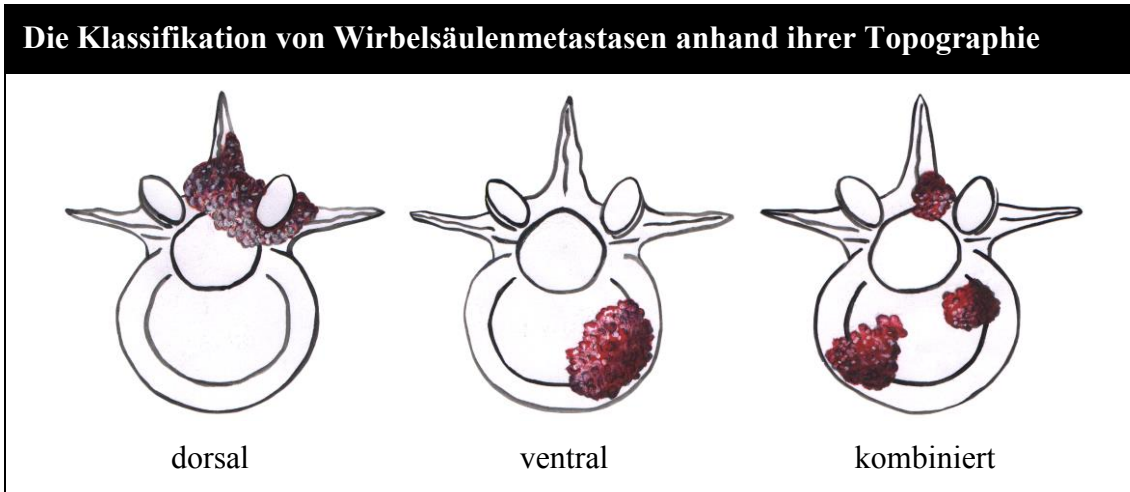


Illustration 1

Abweichend von diesem Schema entwickelten CONSTANS et al. (1983) eine eigene Einteilung, die in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastase und ihrer räumlichen Beziehung zu Wirbel und Meningen vier Typen von Wirbelsäulenmetastasen beschreibt. Dieses Modell baut auf den unterschiedlichen Mechanismen der epiduralen Rückenmarkskompression auf:

Typ A: Kompression des Rückenmarks durch Wirbelkörperkollaps

Typ B: Ausbreitung in den Epiduralraum, ausgehend von Knochenstrukturen

Typ C: Direkte Invasion des Wirbels und Wirbelkanals, ausgehend von paravertebralem Weichteilgewebe

Typ D: Kompression des Rückenmarks nach Invasion durch die Foramina intervertebralia, ausgehend vom paravertebralem Weichteilgewebe

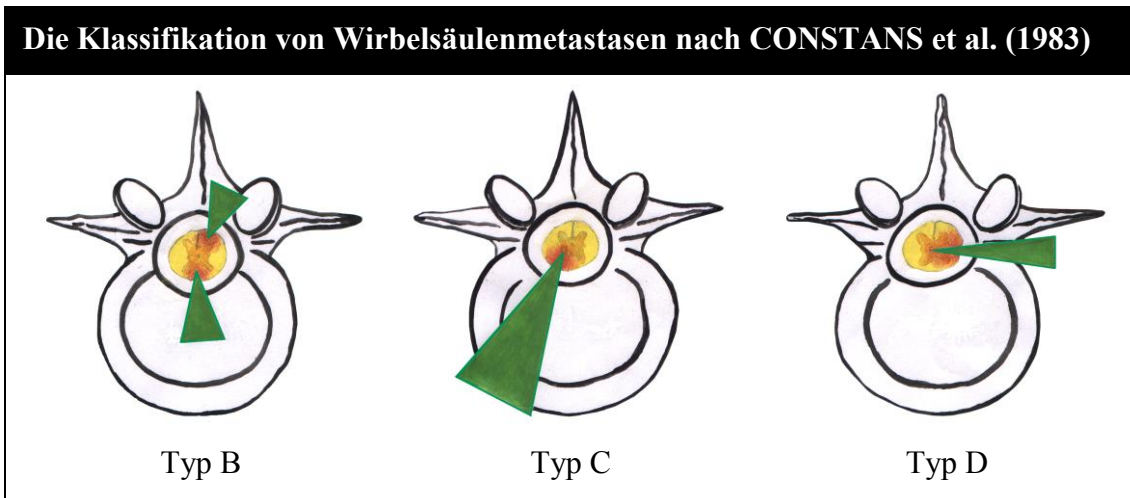


Illustration 2

Bei der lokalen Ausbreitung einer spinalen Raumforderung stellt die Dura mater eine widerstandsfähige Barriere dar (BLACK, 1979). Der überwiegende Anteil der Metastasen extraspinaler Primärtumoren ist aufgrund dieser anatomischen Besonderheit peri-dural lokalisiert. Eine intradurale, extramedulläre Absiedelung ist selten und hat im Schrifttum einen Anteil von 1 - 4 % aller spinalen Metastasen (CHADE, 1976; LIVINGSTON und PERRIN, 1978; WRIGHT, 1963). Eine intramedulläre Metastasierung ist ebenfalls ungewöhnlich. Verschiedene Autoren geben ihre relative Häufigkeit mit 2 - 4 % an (CHADE, 1976; CHASON et al., 1963). Ursächlich dafür sind die Penetration der Dura mater, die Absiedelung via Liquor cerebrospinalis oder eine hämatogene Aussaat.

Die Bedeutung von Wirbelsäulenmetastasen für die Onkologie darf nicht unterschätzt werden. Verschiedene Faktoren tragen dazu bei, daß Inzidenz und Prävalenz spinaler Metastasen zunehmen: Zum einen verzögert die Verfügbarkeit neuer Behandlungsmethoden den Verlauf einer Tumorerkrankung. Dies ermöglicht ein längeres Überleben

der Patienten, da auch Fälle mit weit fortgeschrittener Metastasierung noch palliativ zu behandeln sind. Zum anderen begünstigt die steigende Lebenserwartung in Ländern mit hohem Lebensstandard das Auftreten von Malignomen insgesamt.

Ältere Untersuchungen von BARRON et al. (1959) und BOLAND et al. (1982) haben ergeben, daß ca. 5 % aller Patienten, die aufgrund eines metastasierenden Tumorleidens versterben, zum Zeitpunkt ihres Todes eine Kompression des Rückenmarks durch extradurale Tumormassen aufweisen.

Verschiedene Arbeiten der letzten Jahre zeigen hingegen eine gestiegene Inzidenz spinaler Metastasen: WONG et al. (1990) geben eine relative Häufigkeit von 36 % an; anhand autoptischer Studien beziffern KATOH et al. (1995) diese mit 23,7 %, FORNASIER und HORNE (1975) mit 37,4 % und ORTIZ GOMEZ (1995) mit 30,6 %. SCHIFF et al. wiederum kommen auch 1995 noch zu Ergebnissen, die denen der 60er und 70er Jahre entsprechen. Unter Berücksichtigung dieser Angaben ist vereinfachend davon auszugehen, daß bis zu 30 % aller an einem malignen Tumor versterbenden Patienten Träger von symptomatischen oder asymptomatischen Metastasen im Bereich der Wirbelsäule sind. Somit stellt der Befall durch Metastasen primär extraspinaler Tumoren die häufigste maligne Erkrankung der Wirbelsäule dar.

2.1.2. Klinische Aspekte

Das Auftreten von Wirbelsäulenmetastasen ist nicht gleichbedeutend mit entsprechenden Symptomen. SCHABERG und GAINOR (1985) zeigen an einer Untersuchungsserie, daß bei 64 % der betroffenen Patienten während Lebzeiten mit Beschwerden im Bereich der Wirbelsäule zu rechnen ist. Mögliche direkte oder indirekte Folgen sind eine eingeschränkte Mobilität, Rückenmarks- oder Spinalwurzelkompression mit neurologischen Symptomen, pathologische Frakturen, Hyperkalzämie und Dorsalgien.

Letzere haben einen wichtigen Stellenwert unter den durch Wirbelsäulenmetastasen verursachten Beschwerden. Dies ist nicht nur der Fall, weil sie die Lebensqualität des einzelnen Patienten entscheidend beeinflussen, sondern auch, weil sie bei über 90 % der symptomatischen Patienten zu beobachten sind (LAPRESLE et al., 1991; NAZARIAN, 1996). Zudem stellen sie häufig den ersten klinischen Hinweis auf das Vorhandensein spinaler Filiae dar und können auf eine beginnende mechanische Instabilität der befallenen Wirbelsäulensegmente hindeuten. Nach Untersuchungen von DE WALD et

al. (1985) ist dieser Stabilitätsverlust in immerhin 10 % der Fälle verantwortlich für das Auftreten von Rückenschmerzen bei Patienten mit spinalen Metastasen.

Die Schmerzen können von sehr unterschiedlicher Qualität sein und werden in einen lokalen und einen radikulären Typ eingeteilt. Ersterer wird durch Reizung des gut innervierten Periost, das bei einer Wirbelsinterung, Fraktur oder verdrängendem Tumorwachstum innerhalb des Wirbels eine Distorsion erfährt, verursacht. Radikuläre Schmerzen hingegen lassen sich mit der Kompression oder Invasion des Spinalnervs entlang seines Verlaufs im Wirbelkanal und den Foramina intervertebralia erklären.

Identische Mechanismen führen bei fortgeschrittenem, lokalem Tumorwachstum zur Kompression des Rückenmarks mit konsekutiven neurologischen Symptomen. In Abhängigkeit von der Dauer der spinalen Kompression und dem Ausmaß der Spinalkanaleinengung finden sich Dysästhesie, Hyposensibilität und Muskelschwäche bis hin zum völligen Querschnittsyndrom. Die geläufigste Einteilung der neurologischen Symptomatik erfolgt nach FRANKEL (1975) (→Kapitel 3.3.1.).

Verschiedene Autoren haben die Ausprägung des neurologischen Defizits nach FRANKEL untersucht. Sie geben die relative Häufigkeit des Auftretens neurologischer Ausfälle mit 35,0 % bis 41,3 % an:

FRANKEL- Klassifikation:	A	B	C	D	E
NAZARIAN (1996); n=711:	3,0 %	9,0 %	14,9 %	14,4 %	58,6 %
LAPRESLE et al. (1991); n=37:	4,3 %	3,7 %	16,6 %	13,4 %	62,0 %
SAILLANT et al. (1995); n=189:	10,8 %	8,1 %	10,8 %	5,4 %	64,9 %

Tabelle 2

Zusätzlich können Blasen- und Darmentleerungsstörungen als Zeichen einer Kompromittierung des vegetativen Nervensystems auftreten. An einem Kollektiv von 711 Patienten berichtet NAZARIAN (1996) in 21,1 % der Fälle von Harn- und Stuhlentleerungsstörungen. Sie teilen sich auf wie folgt:

- Harnkontinenz beeinträchtigt: 11,5 %
- Stuhlkontinenz beeinträchtigt: 0,3 %
- Harn- und Stuhlinkontinenz beeinträchtigt: 9,3 %

Hyperkalzämie ist eine häufige, durch maligne Tumoren verursachte metabolische Veränderung (COLEMAN, 1997). Hierunter wird eine dauerhafte Erhöhung des Serumkalziumspiegels über 2.7 mmol/l verstanden. Ihre klinische Bedeutung liegt in der Verursachung mannigfaltiger Organfunktionsstörungen, da Kalzium ein wichtiges Elektrolyt mit Einfluß auf Membranen und Ionenkanäle ist. Dysfunktion des Gastrointestinaltraktes, der Niere, der Muskulatur sowie des Zentralnervensystems (ZNS) sind zu beobachten. Dem behandelnden Arzt können sich in Abhängigkeit vom betroffenen Organsystem folgende Leitsymptome präsentieren (HAHN, 1997):

- Herz: Arrhythmien, arterielle Hypertonie
- Magen-Darm-Trakt: Obstipation, Emesis, Ulzera oder Pankreatitis
- Muskulatur: Hypotonie und -reflexie
- Niere: Polyurie und -dipsie, Nephrokalzinose und -lithiasis sowie Niereninsuffizienz
- ZNS: Psychosen sowie Bewußtseinstörung

Ursächlich für die Erhöhung des Kalzium-Blutspiegels ist die Mobilisation von Kalziumreserven im Knochen, die in der Knochenmatrix in Form von Kalzium-Hydroxylapatit-Kristallen eingelagert sind. Die Freisetzung erfolgt einerseits durch lokale Knochenresorption im Bereich osteolytischer Focae, andererseits durch die paraneoplastische Freisetzung von Parathormon (PTH) oder Parathormon-ähnlichen Substanzen (PTHrP) durch den Tumor, die eine erhöhte Osteoklastenaktivität induzieren. Letztgenannter Mechanismus ist vor allem beim Bronchialkarzinom, Karzinomen von Mamma und Niere, sowie dem malignen Myelom zu beobachten (MORTON und LIPTON, 1995).

2.1.3. Einfluß auf die Lebensqualität

Das primäre Ziel jeder Krebstherapie ist zunächst die kurative Behandlung des Tumorleidens. Bei erfolgter Metastasierung ist diese Zielsetzung in der Regel jedoch nicht mehr gegeben. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, versterben die betroffenen Patienten an den Folgen der systemischen Tumorausbreitung. In Abhängigkeit von durch den Primärtumor bestimmten Faktoren beträgt die Überlebenszeit nach Diagnosestellung zwischen wenigen Wochen und mehreren Jahren. In den Vordergrund

der onkologischen Therapie tritt nun die Aufrechterhaltung der Lebensqualität des Patienten durch Verzögerung des Krankheitsverlaufes. Während die Lebensqualität bei Organmetastasierung vor allem durch metabolische Veränderungen bestimmt wird, stellt der Mobilitätsverlust des Patienten bei Befall des Skelettsystems den wichtigsten prognostischen Faktor für die weitere Lebensqualität dar. Ursächlich sind pathologische Frakturen mit oder ohne neurologischen Symptomen. Im Bereich der Wirbelsäule haben diese schwerwiegende Konsequenzen. Schmerzen und neurologische Ausfälle im Bereich des sensorischen, motorischen und vegetativen Nervensystems werden durch das Fortschreiten vertebraler Raumforderung verursacht und enden unbehandelt in einem vollständigen Querschnittsyndrom. Eine schnelle Progredienz der neurologischen Symptome ist häufig zu beobachten.

Vom Fortschreiten der spinalen Metastasierung wird die Mobilität der Tumorpatienten und somit deren Lebensqualität bestimmt. KIM (1990) hebt in diesem Zusammenhang die Bedeutung der raschen Diagnosestellung und onkologischen Therapie hervor: Über 50 % der von ihm untersuchten Tumorpatienten wiesen bereits bei ihrer Aufnahme einen irreversiblen Verlust der Gehfähigkeit auf, der im weiteren Verlauf zu einer Pflegebedürftigkeit führte.

Im Mittelpunkt jeder weiteren palliativen Therapie muß daher die adäquate Behandlung der spinalen Kompression stehen. Diese verfolgt zwei Ziele: Die langfristige Schmerzreduktion einerseits und den Erhalt der Gehfähigkeit, beziehungsweise die Mobilität der Extremitäten andererseits. Beide Maßnahmen fördern die Selbständigkeit des betroffenen Patienten und somit dessen Lebensqualität.

2.2. Pathophysiologie der Tumormetastasierung

2.2.1. Allgemeine und molekularbiologische Grundlagen

Die Absiedelung tumoröser Zellverbände in andere Organstrukturen stellt ein komplexes Geschehen dar. Wie die Tumorgenese selbst, so ist auch die Tumormetastasierung auf das Zusammentreffen bestimmter Einflußfaktoren angewiesen und bedarf auf zellulärer Ebene mehrerer Schritte, die die dauerhafte Implantation entarteter Zellen in Geweben fern des Primärtumors ermöglichen.

Seit Beginn der Krebsmedizin gibt es verschiedene Modelle, die sich mit den biologischen Hintergründen der Tumorausbreitung beschäftigen. Bereits 1889 propagierte PAGET in seiner "seed-and-soil"-Theorie, daß die Implantation entarteter Zellen fern des Primärtumors ein besonderes Milieu erfordere, das für jeden Tumor spezifisch sei. Seine Theorie basierte auf der Beobachtung, daß die Verteilung von Metastasen nicht allein durch die Perfusionsverhältnisse und die vaskuläre Drainage der Wirtsorgane erklärt werden kann. Nach heutigem Verständnis wird das für eine Metastase geeignete Milieu durch Wachstumsfaktoren und Oberflächenantigene des Wirtsgewebes geschaffen. MALCOM und SARRAF (1997) zufolge sind dies im Speziellen:

- Das organspezifische Muster lokaler, parakrin sezernierter Proteine,
- Die Empfindlichkeit des Wirtsgewebes auf sezernierte angiogene Wachstumsfaktoren und
- Gewebetypische Endothel-Oberflächenantigene des Wirtsorgans.

In diesem Zusammenhang ist es durchaus möglich, daß bestimmte Wachstumsfaktoren auf Zellen verschiedener Primärtumoren gegensätzliche, das heißt wachstumsfördernde oder -hemmende Wirkung, haben.

Ergänzend zu oben genannter „seed-and-soil“-Theorie fordert EWING (1928) für jede Tumormetastase einen geeigneten Verbreitungsweg, der die Zellwanderung vom Primärtumor zum befallenen Organ ermöglicht. Diesen Transportweg stellen arterielle, venöse und lymphatische Gefäße dar. Von herausragender Bedeutung ist dieser Verbreitungsmodus bei Metastasen gastrointestinaler Tumoren und von Nierenzellkarzinomen: Hier finden sich Filiae bevorzugt in der Leber, beziehungsweise im Lungenparenchym, da beide Organe jeweils im venösen Abflußgebiet der vom

Primärtumor befallenen Organe liegen. Sie stellen mit ihrem Kapillarbett einen mechanischen Filter dar, in dem ein kleiner Gefäßdurchmesser und langsamer Blutfluß die Anheftung disseminierter Tumorzellen fördern. Zusammenfassend läßt sich somit festhalten, daß die Bildung einer Tochtergeschwulst und deren topographische Lage im Körper des Patienten dem Zusammenspiel zweier Faktoren unterliegen:

- Dem Einfluß lokaler Wachstumsfaktoren und Oberflächenproteine auf die Tumorzelladhäsion und
- Der anatomischen Lage des Primärtumors, beziehungsweise der venösen Drainage seines Wirtsorgans.

MALCOLM und SARRAF haben 1997 ein Schema entwickelt, an dem sich die Bedeutung der verschiedenen pathophysiologischen Prozesse einer Tumorzelle auf dem Weg zur Metastase fern des Primärtumors verdeutlichen läßt: Bevor sie dauerhaft in ein anderes Gewebe absiedeln kann, muß die Tumorzelle Schritt für Schritt neue Anforderungen an ihren Metabolismus und ihre Immunabwehr erfüllen. Schon das Scheitern in einem dieser Prozesse verhindert bereits die Bildung der Metastase.

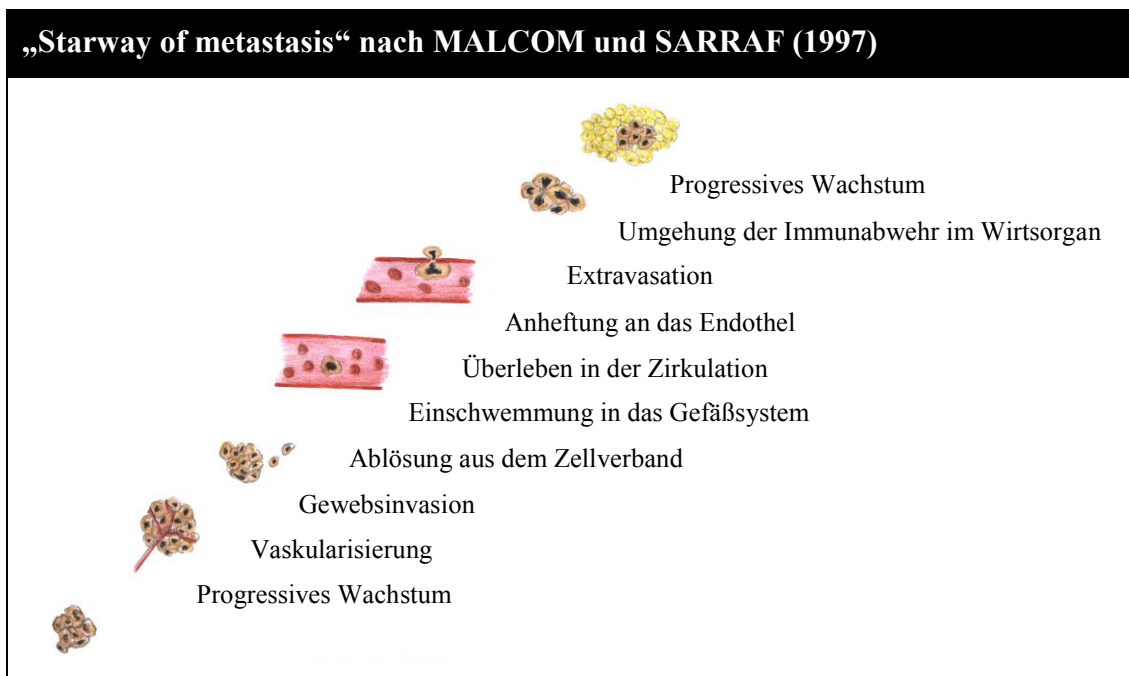


Illustration 3

Dieses Ausschlußverfahren erklärt die insgesamt geringe Wahrscheinlichkeit, daß eine aus dem Primärtumor ausgewanderte maligne Zelle eine Tochtergeschwulst etablieren

kann. FOLKMAN (1996) zufolge gelingt es weniger als einer von 10^4 vom Muttertumor losgelösten Zellen, sich in der Peripherie weiter zu vermehren.

Vereinfachend läßt sich der dargestellte Prozeß in drei Phasen einteilen:

- Gewebsinvasion und Zellmigration,
- Zelldissemination,
- Zellfixation und Proliferation.

In der ersten Phase, der Zellmigration, beginnt mit der funktionellen Veränderung oder dem Verlust von Oberflächenantigenen der Tumorzelle die Loslösung aus dem Zellverband. Durch stetige Mutation der die Proteinbiosynthese codierenden DNA-Anteile verändern sich Proteine, die transmembranal auf der Zelloberfläche verankert sind. Physiologischerweise stehen diese über Wechselwirkung mit Oberflächenproteinen anderer Zellen in einer festen räumlichen Beziehung mit ihrer Umgebung. In der angloamerikanischen Nomenklatur als CAM, cell adhesion molecules, bezeichnet, umfassen sie ein breites Spektrum verschiedener Proteintypen: Cadherine, Integrine, Fibronektine und bestimmte Proteine der Immunglobulin-Superfamilie, so zum Beispiel der für die Interaktion mit Leukozyten bedeutsame MHC-Komplex. Bei Aktivierung von Onkogenen, dem Verlust von Tumorsuppressorgenen und Mutation in der Krebszelle wird deren Form, beziehungsweise deren Anordnung, verändert und ermöglicht eine Loslösung aus dem festen Zellverband.

Auf dem anschließenden Weg in benachbartes Gewebe muß die Tumorzelle verschiedene natürliche Barrieren überwinden. Die Basalmembran, die interzelluläre Matrix und das Blutgefäßendothel stellen unter physiologischen Verhältnissen eine nur für Zellen des Immunsystems passierbare Schranke dar. Mit der Synthese eines breiten Spektrums lytischer Enzyme gelingt den entarteten Zellen jedoch die Penetration dieser Strukturen. In der Biochemie als Metalloproteasen bezeichnet, gehören verschieden Kollagenasen dieser Enzymgruppe an. Ebenfalls sezernierte Plasminogenaktivatoren ermöglichen die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin, das neben seiner Funktion im Gerinnungssystem eine sehr wirksame Protease darstellt.

In der nächsten Phase der Metastasierung werden die migrierten Zellen im Körper verteilt. Die Dissemination erfolgt über Einschwemmung in den Kreislauf via Venolen, Kapillaren und Lymphgefäße. Auch können die Tumorzellen über flüssigkeitsgefüllte

Körperhöhlen auf die Serosa benachbarter Organe verstreut werden. Dieser Pathomechanismus kommt beispielsweise bei Ovarial- oder Kolontumoren und dem Siegelringzell-Karzinom des Magens zum Tragen. Bei Wirbelsäulenmetastasen ist zusätzlich auch das Liquorsystem als möglicher Transportweg von Bedeutung (ERNESTUS und WILCKE, 1990).

Der letzte Abschnitt der Tumorzellmetastasierung ist durch die Fixation am Endothel, Penetration in das Wirtsorgan und Proliferation der Filia gekennzeichnet. Die Tumorzelle bedient sich hierbei verschiedener Mechanismen: Die Embolisierung in kleinste Kapillaren ermöglicht den direkten Kontakt mit dem Endothel und dessen Invasion. Unterstützend wirkt hierbei die Interaktion mit Thrombozyten (RUOSLATHI, 1996; KARPATKIN et al., 1998; OLEKSOWICZ und DUTCHER, 1995; KIM et al., 1999). Diese Zellen stellen der Tumorzelle Wachstumsfaktoren zur Verfügung, die ein Überleben im Blutkreislauf erleichtern. Darüber hinaus steigert der große Querschnitt des Tumorzell-Thrombozyten-Aggregats die Wahrscheinlichkeit einer peripheren Embolisierung. Weiterhin ist die physiologische Eigenschaft aktivierter Thrombozyten, sich an verletzte Endotheloberflächen anzulagern und die Blutgerinnung zu aktivieren, förderlich bei der Anheftung an die Gefäßwand, beziehungsweise die Auswanderung in andere Gewebe.

Auch über Interaktion mit Oberflächenantigenen der Wirtsgewebe und deren Endothelien ist eine dauerhafte Fixierung der ausgeschwemmten Tumorzellen möglich. Eine Vielzahl dieser Moleküle ist heute bekannt; nachstehend sollen einige dieser Proteine exemplarisch aufgeführt werden:

- CD 44, ein Glykoprotein der Immunglobulin-Superfamilie, findet sich physiologischerweise auf der Oberfläche von Leukozyten und dient der Adhäsion an Körperzellen. Kolorektale Tumoren können diesen Mechanismus durch Exprimierung von CD 44 nachahmen (TAKEUCHI et al., 1995).
- VCAM 1, vascular cell adhesion molecule, dient Melanomzellen zur Interaktion mit dem Endothel (DANEN et al., 1998).
- $\alpha 4\beta 1$ -Integrin ist ein Oberflächenprotein, das mit Hypernephromzellen interagiert (TOMITA et al., 1995) und unter anderem auf Myelomzellen zu finden ist (UCHIYAMA et al., 1993).

Die Befunde tierexperimenteller Studien heben die Bedeutung dieses Mechanismus für die Spezifität der Metastasenabsiedelung hervor: Durch die Modifikation von Oberflächenantigenen gelang es beispielsweise BIANCONE et al. (1996), die Verbreitung von Tumormetastasen in Versuchstieren organbezogen zu steuern. In der Klinik ist dieser Pathomechanismus unter anderem bei der Dissemination des Prostatakarzinoms bedeutsam: Neben anderen Faktoren könnte die Interaktion zwischen Tumorantigenen und Knochengewebe die Häufung von Metastasen dieses Karzinoms im Skelettsystem erklären.

Ein weiterer entscheidender Schritt bei der Etablierung einer Tochtergeschwulst ist die Induktion der Gefäßbildung in und um den Tumor herum. Werden die Tumorzellen anfänglich allein durch Diffusion ernährt, ist die Neovaskularisation mit wachsender Tumorgroße die unabdingbare Voraussetzung für eine dauerhafte Implantation. Bei einem Metastasendurchmesser größer als circa 200 bis 300 Mikrometer reicht der passive Stofftransport via Interzellularflüssigkeit zur Ernährung der Zellen nicht mehr aus und Kapillaren sowie neugebildete Blutgefäße müssen die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen sicherstellen. Dieser Prozeß wird durch von Tumorzellen sezernierte Wachstumsfaktoren induziert und ist erst dann möglich, wenn unter den vielen exprimierten Faktoren diejenigen Substanzen überwiegen, die fördernd auf die Vaskularisierung einwirken. Molekularbiologisch identifizierte Vertreter dieser Peptidgruppe sind:

- VEGF, vascular endothelial growth factor (FERRARA und BUNTING, 1996),
- HGF, hepatocyte growth factor; Synonym: Scatter factor (ROSEN et al., 1997),
- PDGF, platelet derived growth factor (USUKI et al., 1989) und
- FGF, fibroblast growth factor (JOUANNEAU et al., 1997).

Werden die benötigten Wachstumsfaktoren hingegen gehemmt, ruht das Wachstum der Metastase und Zelltod und -regeneration halten sich die Waage (O'REILLY et al., 1996). Die Bedeutung des Wechselspiels aus kontinuierlichem Wachstum und Endothelproliferation zeigt sich histopathologisch in der Bildung zentraler Nekrosen in schnell wachsenden Tumoren, wie etwa des kleinzelligen Bronchialkarzinoms: Die Angiogenese geht hier nicht in dem Maße vonstatten, wie es für das Wachstum der Metastase erforderlich wäre, und nur die jeweils in der Nähe der Gefäße gelegenen Tumoranteile überleben.

2.2.2. Metastasierung in die Wirbelsäule

Die oben allgemein dargelegten Sachverhalte treffen auch bei Betrachtung der Wirbelsäule zu. Verschiedene anatomische Besonderheiten erfordern jedoch eine nähere Betrachtung des Aufbaues der Wirbelsäule, um das Verteilungsmuster von Metastasen in diesem Teil des Skeletts besser zu verstehen. Analog zum Aufbau anderer Organe läßt sich der einzelne Wirbel vereinfachend unterteilen in

- Stützgewebe,
- Parenchym und
- neurovaskuläre Strukturen.

Den größten Anteil nimmt das Stützgewebe ein, das sich aus den knöchernen Strukturen des Wirbelkörpers, des Wirbelbogens und den zugehörigen Knochenfortsätzen zusammensetzt. Es dient der statischen und dynamischen Stabilität der Wirbelsäule und zugleich dem Schutz des im Wirbelkanal verlaufenden Rückenmarks. Die Bewegungsstabilität wird sichergestellt durch bindegewebige Zwischenwirbelscheiben sowie verschiedene Ligamente.

Verfügt der einzelne Wirbelkörper über kein eigentliches Parenchym im engeren Sinne, entspricht das von Kortikalis umgebene, gut durchblutete Knochenmark jedoch im Wesentlichen dieser Funktionseinheit, indem es der Neogenese der verschiedenen Blutzellen dient.

An neurovaskulären Strukturen finden sich die im Wirbelkanal verlaufenden Nerven und Nervenfasern des zentralen Nervensystems sowie eine Vielzahl arterieller und venöser Blutgefäße. Diese übernehmen zum einen die nutritive Versorgung der einzelnen anatomischen Baueinheiten, zum anderen stellen sie die Kommunikation des blutbildenden Knochenmarks mit der Blutzirkulation her.

Auf arterieller Seite finden sich hier die Rami spinales der Segmentarterien und der Aa. vertebrales. Sie gelangen durch das Foramen intervertebrale an den Wirbelkanal und das Foramen basivertebrale in den Wirbelkörper hinein. Dort teilen sie sich in Arteriolen auf, die in Richtung der Deckplatten ziehen (CROCK et al., 1973).

Auf venöser Seite findet sich ein Plexus, der sowohl im Wirbelkanal als auch um die einzelnen Wirbel herum verläuft. Ausführlich bereits 1832 von BRESCHET beschrieben, stellt er ein verzweigtes Venensystem dar, das kaudal mit dem Plexus sacralis und kranial mit den Sinus der Dura mater anastomosiert. Er kann als Umgehungskreislauf der Vena cava superior und inferior dienen. Auf der gesamten Länge klappenlos, ist der Blutfluß in antero- als auch retrograder Richtung möglich. Nach BATSON (1940 und 1957) ist namentlich bei Erhöhung des intraabdominellen oder intrathorakalen Drucks, wie etwa beim Husten, eine retrograde venöse Drainage in Richtung Wirbelsäule möglich. Des Weiteren übersteigt das Fassungsvermögen des Vertebralplexus die Blutmenge, die zur Drainage des arteriellen Blutzufußes der Wirbelsäule notwendig wäre. Diese Eigenschaften und die Dehnbarkeit der venösen Gefäßwände ermöglichen es, eine gewisse Blutmenge der Zirkulation fernzuhalten. HERLIHY (1947) schreibt daher dem vertebralen Venensystem die Funktion eines Volumenspeichers zu: Niedrige Drücke und kurzfristige Umkehr des Blutflusses dienen der bedarfsabhängigen Füllung, Entleerung des Speichers.

Den Aufbau des spinalen Venengeflechts beschreiben KERDILES (1993) und COUINAUD (1973) ausführlich. Vereinfachend läßt es sich in drei Anteile gliedern: Intrakanalärer Plexus, Rückenmarksplexus und extraspinaler Plexus.

Aufbau des venösen Gefäßsystems am Rückenmark und Wirbelkörper

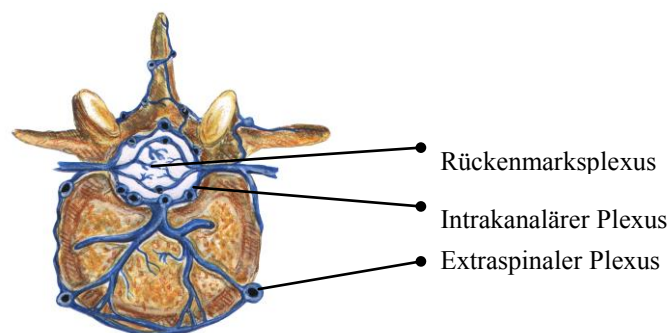


Illustration 4

Die Dichte des Venensystems ist in der mittleren Säule des Wirbels am höchsten, ventral und vor allem im Bereich des Wirbelbogens finden sich weniger venöse Gefäße. Im Hinblick auf die Ausbreitung und Verteilung hämatogener Metastasen ist das System der untereinander kommunizierenden venösen Blutleiter dahingehend von Bedeutung, daß mit ihm neben der Möglichkeit der arteriellen Verbreitung ein alternativer Weg besteht, auf dem die Absiedelung verschleppter Tumorzellen in die

Wirbelsäule erfolgen kann (BATSON, 1940 und GOWIN, 1983). MALCOLM und SARRAF (1997) zufolge kommt, unabhängig von Primärtumor und Metastasierungsort, dem venösen Gefäßsystem hierbei die größere Bedeutung zu. Eine Hypothese zur Erklärung dieses empirischen Befundes ist, daß die dickere Wand arterieller Gefäße eine Barriere für die Tumorzeldurchwanderung darstellt. Ergänzend zu dieser Theorie zeigen experimentelle Untersuchungen, daß der arterielle Druckgradient, der sich zwischen dem proximalen und distalen Pol einer das Lumen einer Kapillare obstruierenden Tumorzelle aufbaut, zur Ruptur ihrer Zellmembran führen kann (WEISS, 1987).

Während die Bedeutung des hämatogenen Metastasierungsweges auf Niveau der Wirbelsäule unbestritten ist, liegen zum Anteil des arteriellen und venösen Systems hieran keine einheitlichen Angaben vor: Da die venöse Versorgung im hinteren und zentralen Anteil des Wirbelkörpers, die arterielle Versorgung jedoch in den Deckplatten ausgeprägter ist, wäre theoretisch eine unterschiedliche Verteilung von Metastasen in Abhängigkeit von ihrem Metastasierungsweg zu erwarten. Untersuchungen von YUH et al. (1996) hingegen zeigen bei verschiedenen Primärtumortypen keine Unterschiede in der Verteilung im Wirbel. Andere Autoren suggerieren zwar ein Überwiegen des venösen Verbreitungsweges (VITAL et al., 1996; SUZUKI et al., 1994), eine experimentelle Bestätigung dieser Hypothese steht jedoch noch aus.

So läßt sich angesichts der vielen Faktoren, die eine Metastasierung in die Wirbelsäule im Allgemeinen und im Besonderen beeinflussen, keiner der oben angeführten Mechanismen alleine für den Ort der Absiedelung verantwortlich machen.

Dennoch läßt sich eine typische Ausbreitung, beziehungsweise ein typisches Befallsmuster der betroffenen Wirbelsäulenabschnitte feststellen. Die Mehrzahl der Metastasen liegt im Bereich des Wirbelkörpers (BUCHELT et al., 1996). Untersuchungen von ALGRA et al. (1992) sowie FUJITA et al. (1997) zufolge ist der mittlere Pfeiler der Wirbelsäule, das heißt, der posteriore Abschnitt der Wirbelkörper, die am häufigsten betroffene Partie. Die Pedikel und die Lamina vertebralis alleine sind nur selten mit einbezogen, der Befall dieser Strukturen findet sich infolge einer Ausbreitung der Metastase nach dorsal jedoch häufig. DOMINKUS et al. (1996) nehmen eine Unterteilung der Metastasen in drei Lokalisationstypen vor (→Illustration 1):

- Primärlokalisierung im Wirbelkörper: 52,3 %,
- Primärlokalisierung im Bereich von Lamina und Pedikel : 4,5 % und
- Generalisierter Befallstyp: 43,2 %.

(Zahlenangaben nach BUCHELT et al., 1996)

Das lokale Wachstum findet in dem den Wirbelkörper umgebenden Bandapparat eine physiologische Barriere. In der Regel erfolgt deshalb die weitere Ausbreitung in Richtung des Spinalkanals. Das Ligamentum longitudinale posterius stellt dem Tumorwachstum den geringsten Widerstand entgegen (FUJITA et al., 1997) und ermöglicht der Metastase die weitere Ausbreitung in den Epiduralraum entlang der Gefäßdurchtrittsstellen. Der Befall angrenzender Wirbelkörper wiederum erfolgt durch kontinuierliches Wachstum unter den Ligamenta longitudinalia entlang oder über die Infiltration der paravertebralen Muskulatur. In dieser kann sich der Tumor nach kranial und kaudal ausbreiten.

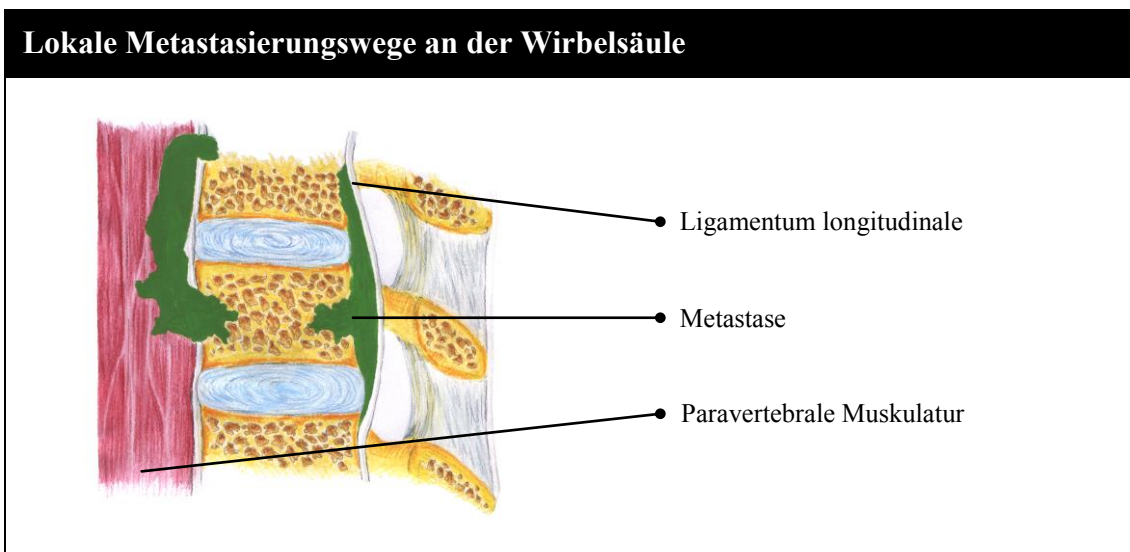


Illustration 5

Neben der direkten Kompression des Rückenmarks zieht das Tumorwachstum auch eine mechanische Schwächung der betroffenen Wirbelsäulensegmente nach sich: Bei osteolytischen Metastasen wird die stützende Knochematrix lysiert und durch weiches Tumorgewebe ersetzt. Reaktive Sklerosierungen des gesunden Gewebes im Randbereich der Metastase vermögen die Stützfunktion des verlorengegangenen Knochens nicht völlig zu ersetzen. Wenn auch in geringerem Maße, so findet eine

mechanische Schwächung auch beim osteoblastischen Metastasierungstyp statt. Die Trabekel des neugebildeten Knochens sind nicht lamellär, sondern ungerichtet aufgebaut und somit weniger belastbar. Eine Instabilität des Wirbelsäulensegmentes entsteht immer dann, wenn mehr als eine der drei Säulen betroffen ist.

Am häufigsten wird die Rückenmarkskompression durch epidurales Tumorwachstum verursacht (USHIO et al., 1977). Auch kann der Spinalkanal sekundär durch Sinterung oder Fragmente des geschwächten Wirbelkörperknochens eingeengt werden. Das Ausmaß der Kompression und damit die Ausprägung der neurologischen Ausfälle wird durch das im Bereich der Markscheiden entstehende Ödem verstärkt: Die mechanische Schädigung der Nervenfasern führt einerseits zu Membrandefekten, die den Einstrom von Flüssigkeit in das Zellinnere ermöglichen, andererseits wird der Blutfluß in den venösen Plexus des betroffenen Wirbelsäulenabschnitts durch die Tumormassen vermindert. Als Folge tritt ein sowohl durch die venöse Stauung als auch durch die lokale Hypoxie, beziehungsweise Azidose, hervorgerufenes Ödem auf (IKEDA et al., 1978).

Während die Ausbreitung von Metastasen in den Wirbelkörper den Regelfall darstellt, finden sich in vereinzelt Fällen auch Absiedelungen in die Disci intervertebrales (RESNICK und NIWAYAMA, 1978). Während SCHMORL und JUNGHANS (1971) keine Bandscheibenmetastasen in dem von ihnen untersuchten Patientengut nachweisen können, finden COVENTRY et al. (1971) immerhin eine von 88 analysierten Bandscheiben aus autoptisch gewonnenen Wirbelsäulenpräparaten befallen. Untersuchungen von YASUMA (1989) wiederum zeigen zehn Bandscheibenmetastasen unter 168 Disci intervertebrales. Zusammenfassend läßt sich diesen Angaben zufolge die Wahrscheinlichkeit einer gleichzeitigen Bandscheibeninfiltration beim Vorliegen von Wirbelsäulenmetastasen näherungsweise mit 1,1 - 5,9 % angeben.

Für diesen empirischen Befund finden sich in der Literatur zwei Erklärungen: Erstens stellt die Knorpel-Bindegewebsbarriere mit ihrer höheren Resistenz gegen proteolytische Enzyme ein natürliches Hindernis bei der Ausbreitung von malignen Zellen in die Bandscheibe dar. Zweitens senkt die geringe Vaskularisierung dieser Gewebe die Wahrscheinlichkeit einer hämatogenen Invasion von Tumorzellen. Der intradiscale, im Vergleich zum im Wirbelkörper herrschenden höhere Gewebsdruck wiederum beugt möglicherweise einer Verschleppung von Zellen in den Bandscheibenraum vor (YASUMA et al., 1989). Insgesamt werden bei der Entstehung von Bandscheibenmetastasen drei Eintrittspforten als bedeutsam angesehen:

- Die Infiltration vom Wirbelkörper aus durch den Deckplattenknorpel hindurch,
- Die Infiltration von der nicht von Knorpel bedeckten Randzone des Wirbelkörpers aus und
- Die Invasion über im Bereich des Ligamentum longitudinale anterius in die Bandscheibe einsprossende Gefäße.

Weiterhin sehen YASUMA et al. (1989) vorbestehende degenerative Veränderungen des Zwischenwirbelraumes, beziehungsweise das Alter eines Patienten, als begünstigende Faktoren für eine Metastatisierung in die Bandscheibe. Alterungsbedingte Rupturen in der Knorpel- und Bindegewebsstruktur führen zur Einsprossung kleinster Gefäße im Rahmen des Reparationsprozesses und sollen so sekundär die Einschwemmung maligner Zellen ermöglichen.

2.3. Therapeutische Ansätze

Abgesehen von einer adäquaten Therapie des Primärtumors, existieren verschiedene Strategien für die Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen. Eine Unterteilung kann zunächst in operative und nichtoperative Verfahren vorgenommen werden. Dem nichtoperativen Bereich zugerechnet werden die Strahlentherapie, die verschiedenen Arten der Chemotherapie, die Hormon- und Immuntherapie sowie die Radioimmuntherapie. Die invasiven Verfahren wiederum umfassen ein großes Spektrum zum Teil sehr unterschiedlicher Operationsarten. Deren Ziel ist entweder die Dekompression des Spinalkanals durch Wirbelteilresektion oder aber der vollständige Ersatz des Wirbelkörpers. Hinzu kommen verschiedene stabilisierende Osteosynthesen, die ergänzend eingebracht werden können. Die Vertebroplastie nimmt als Mittel der interventionellen Radiologie eine Stellung zwischen operativen und nichtoperativen Verfahren ein; sie soll im Rahmen dieser Arbeit unter den operativen Verfahren mit abgehandelt werden. Die genannten Behandlungsstrategien werden häufig miteinander kombiniert; dies geschieht zum Beispiel im Rahmen einer prä- oder postoperativen Bestrahlung.

2.3.1. Nichtoperative Verfahren

Als systemisch verabreichte Medikamente wirken Chemotherapeutika nicht nur am Ort des Primärtumors, sondern unter anderem auch dort, wo sich Metastasen dieses Tumors befinden. Im Rahmen der Wirbelsäulenmetastasentherapie finden demnach diejenigen Medikamente Verwendung, die zur Standardtherapie des jeweiligen Primärtumors gehören. Pharmakologisch unterscheidet man diese in:

- Alkylierende Substanzen (z.B. Cyclophosphamid, Chlorambucil),
- Antimetaboliten (z.B. Methotrexat),
- Mitosehemmer (Vinca-Alkaloide, z.B. Vinblastin, Vincristin) und
- Topoisomerasehemmer (z.B. Doxorubicin, VP 16).

(Zusammenstellung nach DOLD und SACK, 1983)

Je nach Therapieprotokoll werden diese Substanzen einzeln oder in Kombination angewandt. Mögliche Komplikationen einer Chemotherapie ergeben sich aus der zytotoxi-

schen Wirkung der Medikamente auf das hämatopoetische System und andere Organe mit hoher Regenerationsrate.

Mit der Erkenntnis, dass die Ausbreitung eines Tumors eng mit der Stimulation durch Wachstumsfaktoren und der Expression von Rezeptoren für diese Proteine verbunden ist, wurde eine weitere Klasse Chemotherapeutika entwickelt: Monoklonale Antikörper, die zielgerichtet an Rezeptoren für Wachstumsfaktoren binden und so entweder eine Immunantwort des Körpers stimulieren, den Rezeptor blockieren oder Wachstumsvorgänge in der Tumorzelle verändern. Unter anderem für Patienten mit Mamma-, Nierenzell- und kolorektalem Karzinom sowie nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, die spezifische Wachstumsfaktorrezeptoren überexprimieren, sind monoklonale Antikörper zur adjuvanten Therapie zugelassen, beziehungsweise in klinischer Erprobung befindlich:

- Trastuzumab bindet am HER-2 (human epithelial growth factor 2 receptor) und wird beim Mammakarzinom eingesetzt (SLAMON et al., 2001),
- Bevacizumab als Ligand am VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) befindet sich in klinischer Erprobung zur Therapie des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SANDLER, 2007) oder Nierenzellkarzinoms (YANG et al., 2003) und
- Cetuximab bindet am EGFR (epidermal growth factor receptor) von Zellen des Kolonkarzinoms (CUNNINGHAM et al., 2004).

Weiterhin finden Hormone klinische Anwendung in der adjuvanten Behandlung von Tumorpatienten. Im Gegensatz zu den genannten Antikörpern ist ihre Wirkung systemisch und verhältnismäßig unspezifisch. Ihr Anwendungsspektrum ist beschränkt auf die Behandlung des Mamma-, Uterus- und Prostatakarzinoms, da deren Zellen geschlechtshormonspezifische Rezeptoren, deren Stimulierung das Tumorstadium fördert, exprimieren (KREBS, 1996). Das Ziel der Hormontherapie besteht darin, entweder kompetitiv hemmende Antiandrogene und Antiöstrogene zu verabreichen oder das hormonproduzierende Organ zu supprimieren. Dies geschieht durch Gonadotropin-Releasing-Hormone(GnRH)-Analoga oder operativ durch Kastration. Bei den zahlenmäßig bedeutsamsten hormonsensiblen Tumoren des menschlichen Körpers, dem Prostata- und Mammakarzinom, werden heute folgende Verfahren angewandt:

- Prostatakarzinom: Kastration, Antiandrogene oder GnRH-Analoga
- Mammakarzinom: Antiöstrogene

Die Hormontherapie hat jedoch ihre Grenzen, da nicht alle Mammakarzinome entsprechende Hormonrezeptoren exprimieren, und beim Prostatakarzinom eine Tumorprogression auch unter laufender Hormontherapie möglich ist (MIKE et al., 2006).

Eine weitere Medikamentengruppe umfaßt die unter dem Oberbegriff Immunotherapeutika zusammengefaßten Substanzen. Obwohl deren Wirkungsmechanismus zum Teil nicht völlig klar ist, finden Vertreter dieser Medikamentengruppe vermehrt Anwendung in der Onkologie. Ihr Konzept ist die Modulierung der Immunantwort und Stimulierung immunkompetenter Zellen. Auf diese Weise soll die körpereigene Reaktion auf die Expression von Tumorantigenen unterstützt werden. Vertreter dieser Substanzgruppe sind:

- Interferon α
- Interleukin-2
- TNF α

Der Anwendungsbereich der Immuntherapeutika ist noch eingeschränkt; sie finden derzeit Einsatz bei der palliativen Behandlung des Nierenzellkarzinoms und des malignen Melanoms (STROHMEYER, 1999; GALL, 1978).

Während oben aufgeführte Behandlungsmethoden sämtlich auf einer unspezifischen Wirkung mit Einbeziehung des ganzen Organismus beruhen, stellt die Strahlentherapie das einzige nichtoperative Verfahren dar, das relativ zielgerichtet auf Wirbelsäulenmetastasen einwirkt. Sie wird entweder ergänzend zu operativen Verfahren oder als Mittel der Wahl bei multiplem Befall der Wirbelsäule, strahlensensitivem Primärtumor und fehlender Operabilität des Patienten angewandt. Die Strahlentherapie verfolgt zwei Ziele (RESBEUT et al., 1996):

- Schmerzreduktion
- Prophylaxe, beziehungsweise Verzögerung pathologischer Frakturen

Im Gegensatz zu Chemo- und Immuntherapie, die verhältnismäßig langfristig wirken und erst mit einer Verzögerung von einer bis mehreren Wochen klinisch dokumentierbare Veränderungen zeigen, tritt die erwünschte Wirkung der Strahlentherapie meist

innerhalb weniger Tage ein. Nach HOSKINS (1988) hält sie in der Regel etwa sechs Monate an; bei Langzeitüberlebenden läßt sich eine Stabilisierung der Beschwerden aber auch noch über Jahre hinweg nachweisen (ALLEN et al., 1976; HARRISON et al., 1985). Der analgetische Effekt kann hingegen auch mit einer Verzögerung von bis zu einem Monat auftreten.

Allgemein findet die Bestrahlung fraktioniert und über mehrere Tage hinweg statt. Trotz nachgewiesener Effizienz der Strahlentherapie existieren in der Literatur zur Gesamtherddosis keine einheitlichen Angaben (PRIESTMAN et al., 1989; WAGNER et al., 1996). Auch ein standardisiertes Dosis- und Fraktionierungsschema besteht nicht (BATES, 1992; PODD et al., 1992, TOMBOLINI et al., 1996; SHARMA et al., 1999). Die drei folgenden Verfahrensregeln sind jedoch bei der Therapieplanung zu berücksichtigen:

- Die Metastasen strahlensensibler Primärtumoren erfordern geringere Dosen als strahlenresistentere Tumorentitäten (KAGAN, 1992; RATE et al., 1988). Als strahlensensibel gelten Lymphome, das maligne Myelom, Keimzelltumoren, das Ewing-Sarkom und das Neuroblastom; als strahlenresistent gelten hingegen Tumoren der Lunge, des Verdauungstraktes, der Harnwege sowie das maligne Melanom und Weichteilsarkome (GILBERT et al., 1978; RUBIN et al., 1969).
- Die Gesamtherddosis und deren Fraktionierung sind dem Allgemeinzustand des Patienten anzupassen.
- Die Gesamtherddosis hat sich ferner am Therapieziel zu orientieren: Alleinige Schmerzbehandlung sowie prä- oder postoperative Bestrahlung erfordern geringere Dosen als Bestrahlungen zur Rekalzifikation des Wirbels (WAGNER et al., 1996).

Insgesamt werden Strahlendosen einer Energiedosis von 20 bis 40 Gy in mehreren Sitzungen verabreicht (RESBEUT et al., 1996).

In diesem Zusammenhang soll auch auf die Möglichkeit einer Bestrahlungsmyelopathie hingewiesen werden. Da bei der Durchführung einer Radiatio das Rückenmark nie völlig aus dem Strahlengang ausgeblockt werden kann, wird es entweder direkt oder durch Streustrahlung belastet. Dies gilt besonders, wenn der Patient im Verlauf seiner Krankheit bereits Bestrahlungen der Wirbelsäule unterzogen wurde. Noch 1975 wurde die Wahrscheinlichkeit einer Bestrahlungsmyelopathie von WARA et al. (1975) mit 5 % angegeben. Jüngere Publikationen (SCHULTHEISS, 1995) gehen heute allerdings von

einem Risiko von 0,2 % aus, vorausgesetzt, die Gesamtdosis übersteigt 45 Gy nicht und wird ausreichend fraktioniert verabreicht. Für höhere Dosen zwischen 57 und 61 Gy soll das Risiko einer Myelopathie bei 5 %, bei Dosen bis 73 Gy bereits bei 50 % liegen. Diese Strahlendosen werden allerdings in der Regel nicht erreicht (siehe oben). Nach DI CHIRO und HERDT (1973) ist die wahrscheinliche Ursache der Rückenmarksschädigung im Anschluß an eine Bestrahlung der lokale Verschuß von nutritiven Gefäßen. Symptome können erst im Verlauf von Wochen oder Monaten auftreten und sowohl vorübergehender Natur sein, als auch bleibende Defizite hinterlassen (BATLEY, 1973; RENGACHARY et al., 1978). Die Maximaldosis, die wegen einer Schädigung des Rückenmarks nicht überschritten werden sollte, wird heute mit 45 Gy, fraktioniert in Dosen zwischen 1,8 - 2,0 Gy, angegeben (FAUL und FLICKINGER, 1995).

Mit der Möglichkeit, monoklonale Antikörper gegen tumorzellspezifische Oberflächenstrukturen über einen Chelator mit radioaktiven Substanzen zu koppeln, ist eine weitere Therapiemöglichkeit maligner Erkrankungen entstanden. Neben der Wirkung des Antikörpers an der Tumorzelle macht man sich hier den zytotoxischen Effekt der Strahlung der angehängten Radionuklide zunutze. Zugelassen ist die sogenannte Radioimmuntherapie beispielsweise für das Non-Hodgkin-Lymphom. Hier werden die Betastrahler Yttrium-90 und Iod-131 mit den monoklonalen Antikörpern Ibritumomab und Tositumomab kombiniert (VOSE et al., 2000; WITZIG et al., 2002).

2.3.2. Operative Verfahren

Den dritten Pfeiler der Therapie von Wirbelsäulenmetastasen stellt, neben Chemo- und Strahlentherapie, die chirurgische Intervention dar. Während zwar die Mehrzahl der Metastasen mit nichtoperativen Verfahren palliativ behandelt werden kann, bestehen verschiedene Indikationen für die operative Behandlung symptomatischer Wirbelsäulenmetastasen. Grundsätzlich liegen diese immer dann vor, wenn pathologische Frakturen mit Instabilität und Fehlstellung oder Tumor- und Symptomprogredienz trotz adäquater konservativer Therapie bestehen (BLACK, 1979; CHATAIGNER und ONIMUS, 2000; GRISS, 1987; HARRIGTON, 1986; HEALY und BROWN, 2000; MARZANO, 1995; MUTSCHLER et al., 1990; OLERUD und JONSSON, 1996; SJÖGSTRÖM et al., 1993; WEIGEL et al., 1999).

Absolute Indikationen für einen chirurgischen Eingriff sind:

- Die Instabilität eines Wirbelsäulensegmentes oder Kompression des Spinalkanals durch Knochenfragmente und Tumormassen
- Das Fortschreiten der neurologischen Ausfälle trotz Radiotherapie (Strahlentherapieversagen)
- Bestehende Kontraindikationen für eine Bestrahlung: Bereits erreichte maximale Herddosis, beziehungsweise Risiko der aktinischen Rückenmarksschädigung

Relative Indikationen für einen chirurgischen Eingriff sind:

- Ein Primärtumor mit bekannter Strahlenresistenz
- Eine singuläre Metastase bei Primärtumoren mit vergleichsweise guter Prognose, zum Beispiel dem Mammakarzinom
- Ein unbekannter Primärtumor (Eingriff zur Histologiegewinnung)

Das Ausmaß des operativen Eingriffes hat sich nach der Maxime der Erhaltung von Lebensqualität zu richten. Nicht die technisch machbare Operationsmöglichkeit, sondern diejenige mit der gerade nötigen Eingriffgröße ist anzustreben. Die Lebenserwartung, der Zugewinn an Lebensqualität und das Operationsrisiko beeinflussen Ausmaß und Art des Eingriffes maßgeblich: SJÖGRÖM (1993) spricht in diesem Zusammenhang von "individualisierter Chirurgie".

Eine Vielfalt verschiedener Osteosynthesysteme und Operationstechniken stehen zur Verfügung. Abhängig vom Ziel des Eingriffes ist zunächst zu unterscheiden zwischen:

- Radikaler Resektion mit Osteosynthese in kurativer Absicht zur Sanierung des betroffenen Wirbelsäulensegments. Meist handelt es sich hierbei um eine Wirbelkörperresektion mit Implantatersatz und Stabilisierung; ferner läßt sich das Vorgehen je nach Zugangsart in Verfahren mit anteriorem, posteriorem und antero-posteriorem Zugang unterteilen.
- Palliativer Dekompression mit Osteosynthese und teilweiser Herdausräumung. Sie kann geschehen durch Hemilaminektomie oder Laminektomie mit oder ohne Stabilisierung oder partielle Tumorsektion mit anschließender Stabilisierung.

Für eine dorsale Stabilisierung eines oder mehrerer Segmente wird vorzugsweise ein transpedikulär eingebrachter Fixateur interne gewählt. Harrington- oder Luque-Stäbe finden meist nur noch bei langstreckigen Überbrückungen Verwendung, während die in der Vergangenheit ebenfalls angewendeten Platten wegen ihrer fehlenden Winkelstabilität nicht oder nur noch selten zu finden sind (HARRINGTON, 1984).

Bei der ventralen Stabilisierung kommen zum Einsatz:

- Ein Wirbelkörperersatz mit allogenen Knochen
- Ein Wirbelkörperersatz mit alloplastischem Material: Metall, Keramik, Titanetzylinder oder Knochenzement, beziehungsweise eine Kombination derselben und
- (winkel)stabile Platten- oder VDS-Systeme (ZIELKE und BERTHET, 1978)

Im Bereich der Brustwirbelsäule kann die ventrale Stabilisierung je nach Situation (palliativer Eingriff, morbider Patient) auch thorakoskopisch ausgeführt werden. Komplikationen der genannten Verfahren sind, wie generell aus der Chirurgie der Wirbelsäule bekannt, Infekte und Wundheilungsstörungen, Stabilitätsverlust durch Dislokation oder Fraktur der Osteosynthese, Blutverlust und Verletzung, beziehungsweise Kompression des Rückenmarks und der Spinalnerven mit neurologischen Ausfällen.

Des Weiteren haben GALIBERT et al. 1987 erstmals eine Technik beschrieben, die eine Mittelstellung zwischen Operation und konservativer Therapie einnimmt: Die Vertebroplastie. Sie ist ein Verfahren der interventionellen Radiologie und zielt darauf ab, über eine Kanüle Knochenzement (Polymethylmetacrylat oder Calciumphosphat) perkutan in den Wirbelkörper einzubringen und so dessen Stabilitätsverlust auszugleichen. Als Zugangsweg dienen die Pedikel, durch die ein Trokar bis in den Wirbelkörper vorgeschoben wird, durch den hindurch dann die Füllmasse injiziert wird. Der beschriebene analgetische Effekt soll unter anderem auf der Zerstörung sensibler Nervenfasern im Wirbelperiost durch die bei Abbindung des Zements freigesetzte Wärme beruhen. Das Verfahren wird, analog zu den oben aufgezählten Operationsverfahren, auch bei der Behandlung anderer Pathologien der Wirbelsäule eingesetzt, namentlich bei Osteoporose oder Angiomen des Wirbelkörpers (MARTIN et al., 1999). Hauptkomplikation der Vertebroplastie ist die Extravasation von Zement in den Spinalkanal (COTTEN et al., 1996) und in venöse Gefäße des Wirbelkörpers. Dies kann zu

neurologischen Kompressionssyndromen und Lungenembolien führen. Eine Modifikation der Vertebroplastie stellt die Kyphoplastie dar, bei der der zusammengesinterte Wirbelkörper zunächst mit einem über den transpedikulären Trokar eingeführten Ballon aufgerichtet wird. Der entstandene Hohlraum wird dann analog zur Vertebroplastie mit Knochenzement ausgefüllt. Da hierbei ein niedrigerer Injektionsdruck als bei erstgenanntem Verfahren benötigt wird, soll die Gefahr einer Extravasation von Knochenzement in den Wirbelkanal niedriger sein (TAYLOR et al., 2006). Das Verfahren der Kyphoplastie wurde ursprünglich zur Therapie osteoporotischer Sinterungsfrakturen von Wirbelkörpern entwickelt, in der Folge jedoch auch bei Wirbelsäulenmetastasen eingesetzt (FOURNEY et al., 2003; ALBERICO, 2007). Der Kyphoplastie wird im Gegensatz zur Vertebroplastie eine erhöhte Frakturrate in angrenzenden Wirbelsäulensegmenten nach erfolgter Aufrichtung des gesinterten Wirbelkörpers zugeschrieben (FRANKEL et al., 2007). Mangels prospektiv-randomisierter Studien kann eine verlässliche Bewertung, welches der beiden Verfahren für die osteoporotisch oder metastatisch veränderte Wirbelsäule geeigneter ist, derzeit nicht vorgenommen werden (TAYLOR et al., 2006). Gemeinsam ist beiden Verfahren jedoch, daß einer Anwendung enge anatomische Grenzen gesetzt sind, um bei Destruktion der Wirbelkörperhinterkante oder der Deck- und Bodenplatte das Eindringen des Zements in benachbarte Strukturen zu vermeiden.

2.3.3. Supportive Verfahren

Je nach gewähltem Behandlungskonzept stehen sogenannte supportive Verfahren zur Verfügung, um entweder entstehende Nebenwirkungen zu mildern oder den Behandlungserfolg zu steigern oder das Therapierisiko zu mindern.

Im Bereich der Wirbelsäulenchirurgie zählen hierzu zunächst einmal die Strahlen- und Chemotherapie. Die Nomenklatur erfolgt abhängig vom gewählten Behandlungszeitpunkt: Adjuvant wird eine Bestrahlung oder Chemotherapie vor, neoadjuvant nach der Operation bezeichnet. Adjuvante Verfahren zielen darauf ab, die Metastasengröße zu reduzieren und das intraoperative Risiko, zum Beispiel einer Blutung, zu senken. Zudem kann eine adjuvante Behandlung einen Tumor bei Nachbarschaft zu vital wichtigen Strukturen erst operabel machen. Neoadjuvante Verfahren hingegen haben

die Aufgabe, das Operationsergebnis zu stabilisieren und ein Lokalrezidiv oder einen Stabilitätsverlust zu verhindern, beziehungsweise hinauszuzögern.

Ist von einem Tumor ein hohes intraoperatives Blutungsrisiko zu erwarten, kann eine präoperative Embolisation der Tumorgefäße durchgeführt werden. Hierbei wird über eine arterielle Schleuse ein Katheter in die Nähe der Tumorgefäße vorgeschoben, um dann darüber embolisierende Materialien einzubringen. Von Bedeutung ist die Verminderung der Blutversorgung auch unter dem Gesichtspunkt der anschließenden postoperativen Behandlung: Eine gute Blutversorgung fördert einerseits die Reparatur von Zellschäden bei Chemotherapie, andererseits bei Bestrahlung die Bildung von Sauerstoffradikalen. Gut durchblutete Tumoren sind deshalb chemotherapieresistenter und dafür strahlensensibler, beziehungsweise umgekehrt. Namentlich beim Nierenzellkarzinom hat sich dieses interventionell-radiologische Verfahren durchgesetzt (GELLAD et al., 1990; OLERUD et al., 1993; ROWE et al., 1984; WANECK et al., 1989).

Im Falle der Chemotherapie geschieht die supportive Therapie durch:

- Antiemetika (Serotonin- und Histaminrezeptorantagonisten) und
- Blutpräparate (Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmakonzentrate), Erythropoetin sowie rekombinante Wachstumsfaktoren als stammzellenstimulierende Medikamente im Falle einer Knochenmarksdepression: G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) für Granulozyten und GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) für Granulozyten und Makrophagen.

Unabhängig vom gewählten Therapiekonzept stehen das durch Kompression verursachte Rückenmarksödem sowie die mit dem Stabilitätsverlust der Wirbel verbundenen Schmerzen im Mittelpunkt zweier weiterer supportiver Maßnahmen. Kortison wird eine Reduktion des Rückenmarksödems und der dadurch entstehenden Ausfälle nachgesagt (WAGNER, 1996; MARZANO, 1995), wenn auch jüngere Studien diesen Therapieansatz kritisch bewerten. Zumindest im Bereich der Traumatologie bleibt umstritten, ob die frühe Gabe von Cortison nach Rückenmarksverletzung mit neurologischen Ausfällen das funktionelle Langzeitergebnis positiv beeinflusst (BRACKEN et al., 1997, BERNHARD et al., 2005). Bisphosphonate wiederum haben bei der Therapie der tumorbedingten Hyperkalzämie breite Verwendung gefunden. Da diese Medikamentengruppe durch Hemmung der Osteoklastenaktivität im Knochen das Fortschreiten von

Osteolysen vermindert, wird sie auch zur Schmerztherapie und bei drohender Wirbelsäuleninstabilität eingesetzt (HORTOBAGYI et al., 1996). Jüngere Veröffentlichungen schreiben den Bisphosphonaten zudem eine prophylaktische Funktion beim Fortschreiten der ossären Metastasierung zu (KANIS et al., 1996). Eine hinreichende klinische Prüfung dieser Ergebnisse steht noch aus. Somit ist nicht geklärt, ob Bisphosphonate künftig auch einen Platz in der Primärprävention von Knochenmetastasen haben werden (PATERSON, 2000; PAVLAKIS et al., 2005). Im Gegensatz dazu ist jedoch erwiesen, daß die Verabreichung von Bisphosphonaten die Komplikationen einer ossären Metastasierung verzögert und deren Häufigkeit senkt (HILLNER et al., 2000, AAPRO et al., 2007).

2.4. Modell zur Prognoseabschätzung: Der TOKUHASHI-Score

Ein Problem bei der Indikationsstellung und der Wahl des geeigneten Operationsverfahrens von Wirbelsäulenmetastasen liegt in der Abschätzung der wahrscheinlichen Überlebenszeit des einzelnen Patienten. Der Erfolg eines Eingriffs hängt von der Selektion derjenigen Patienten ab, bei denen die Operation im Vergleich zu anderen Therapien den größtmöglichen Erfolg bringt. Zum einen macht eine schnelle Metastasenprogredienz nach Operation deren ursprünglichen Erfolg schnell zunichte, zum anderen steht der mögliche Gewinn an Lebensqualität in keinem Verhältnis zum Risiko einer Operation und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, wenn die Überlebenszeit nur wenige Wochen oder Monate beträgt. Auch ist im Falle einer Operation zu entscheiden, ob eine Teilresektion im Rahmen eines kleinen Eingriffs oder ein großer Eingriff mit aufwendiger Wirbelkörperentfernung und -rekonstruktion durchgeführt werden soll. Vor diesem Hintergrund analysierten TOKUHASHI et al. (1990) die Daten von 64 operierten Patienten retrospektiv, um nach Prädiktoren der Prognose zu suchen. Sechs verschiedene klinische Parameter wurden erfaßt und einzeln sowie zusammen auf Korrelation mit der postoperativen Überlebenszeit überprüft. Jedem Merkmal wurde ein Wert zwischen 0 und 2 zugeordnet, um danach einen Zahlenwert zu erhalten, der umso höher war, je günstiger die einzelnen Parameter beim Patienten ausfielen. Maximal konnten 12, minimal 0 Punkte erreicht werden. Nachstehend werden die untersuchten Parameter aufgeführt und erläutert. In Klammern angegeben ist die entsprechende Punktwertung.

- Allgemeinzustand nach KARNOFSKY (1967; →Kapitel 3.3.1.):

10 - 40 %	(0)
50 - 70 %	(1)
80 - 100 %	(2)

- Zahl der extraspinalen Knochenmetastasen:

>2	(0)
1 - 2	(1)
0	(2)

- Zahl der befallenen Wirbelkörper:

>2	(0)
2	(1)
1	(2)

- Organmetastasen:

nicht operabel	(0)
operabel	(1)
keine	(2)

- Art des Primärtumors:

Lunge, Magen	(0)
Leber, Niere, Uterus, unbekannte, andere	(1)
Brust, Prostata, Rektum, Thyroidea	(2)

- Neurologische Ausfälle nach FRANKEL (1969) bei Aufnahme:

A	(0)
B, C, D	(1)
E	(2)

Die Klassifikation des Primärtumors erfolgte abhängig von der mittleren Überlebenszeit im Kollektiv der 64 untersuchten Patienten: Die Gruppe mit Lungen- und Magenkarzinom wiesen Überlebenszeiten von circa 2 Monaten, die Gruppe mit Leber-, Nieren- und Uteruskarzinomen (sowie unbekanntem Primärtumor oder anderen, als den erwähnten Tumoren) von circa 5 Monaten auf. 14 Monate betrug sie im Mittel bei der Patientengruppe mit Brust-, Prostata-, Rektum- und Thyroideakarzinom. Keiner der Einzelfaktoren vermochte die Prognose ausreichend exakt vorherzusagen. Lediglich die Summe aller Faktoren zeigte eine signifikante Korrelation mit der

postoperativen Überlebenszeit ($p < 0,01$). TOKUHASHI et al. (1990) teilten ihr Patientengut aufgrund der Ergebnisse in drei Gruppen ein:

Postoperative Überlebenszeit	TOKUHASHI-Score
3 Monate oder weniger	0 - 5
4 - 8 Monate	6 - 8
12 Monate oder mehr	9 - 12

Tabelle 3

In Abhängigkeit vom Ergebnis ihres Punktsystems empfehlen die Autoren ein differenziertes Vorgehen. Sie sehen eine Indikation für die vollständige Metastasenausräumung ab einer Überlebenszeit von 12 Monaten gegeben, das heißt bei jedem Patienten, der in der präoperativen Evaluation Punktwerte größer oder gleich 9 erreicht. Für den Bereich zwischen 6 und 8 Punkten, beziehungsweise einer Überlebenszeit von durchschnittlich 4 bis 8 Monaten wird keine Empfehlung zur Wahl des Verfahrens gegeben. Die Entscheidung bleibt dem Ermessen des Therapeuten überlassen.

Bei Punktwerten kleiner oder gleich 5 hingegen raten TOKUHASHI et al. (1990) von einem aufwendigen Eingriff (offene Tumorausräumung mit nachfolgender Osteosynthese oder Wirbelkörperersatz) ab und empfehlen einfache, dekomprimierende Operationsverfahren wie die Laminektomie, beziehungsweise Hemilaminektomie.

3. Patienten und Methodik

3.1. Patientenkollektiv

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten stammen von Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1990 bis zum 01.01.1998 erstmalig am Universitätsklinikum Marburg wegen Wirbelsäulenmetastasen behandelt wurden. Sie erfolgte wahlweise in einer oder mehreren der nachfolgend aufgeführten Kliniken:

- Medizinisches Zentrum für Operative Medizin, Klinik für Neurochirurgie sowie Klinik für Orthopädie
- Medizinisches Zentrum für Radiologie, Abteilung für Strahlentherapie

Die Rekrutierung dieser Patienten erfolgte durch:

- Suchabfrage im EDV-System der Abteilung für Strahlentherapie
- Suchabfrage im EDV-System (bei Erstbehandlung nach dem 01.01.1995) und Suche im Operationsbuch (bei Erstbehandlung vor dem 01.01.1995) der Klinik für Neurochirurgie
- Suche im Operationsbuch der Klinik für Orthopädie

Mit dieser Methode wurden 325 Patienten ausfindig gemacht. Sie verteilten sich folgendermaßen:

- Patienten der Klinik für Neurochirurgie: 27
- Patienten der Klinik für Orthopädie: 20
- Patienten der Abteilung für Strahlentherapie: 278 (Ergebnis abzüglich der Patienten mit gleichzeitiger operativer Behandlung in den Kliniken für Orthopädie oder Neurochirurgie)

Eine weitere Selektion der Patienten wurde nach Ein-, beziehungsweise Ausschlusskriterien vorgenommen (→Studienprotokoll, Anhang I): Von eingangs 325 Datensätzen standen hiernach nur noch die Daten von 144 Patienten zur Auswertung zur

Verfügung. 181 Patienten-Datensätze mussten von der statistischen Analyse ausgeschlossen werden:

- Maligne Erkrankungen des hämatopoetischen Systems: 84 Fälle eines Hodgkin-Lymphoms und 72 Fälle eines Non-Hodgkin-Lymphoms (inkl. Plasmozytom)
- Mehrfache Tumorerkrankung, bei der nicht eindeutig auf den Ursprung der Wirbelsäulenmetastase geschlossen werden kann: 3 Patienten
- Daten in den Patientenakten nicht vollständig, um die Parameter des TOKUHASHI-Score zu erfassen bzw. den Score zu berechnen: 148 Patienten
- Überlebenszeit nicht bekannt: 18 Patienten. Durch Wegzug nach Diagnose (12 Patienten) oder Abbruch der ärztlichen Betreuung durch den Patienten (13 Patienten) waren bei 25 Patienten keine Angaben zum Todestag zu eruieren. Bei 7 dieser 25 Patienten waren jedoch alle zur Berechnung des TOKUHASHI-Score notwendigen Angaben vorhanden, weshalb bei diesen der Zeitpunkt des letzten dokumentierten Hausarztkontakts zur Errechnung von zensierten Überlebenszeiten herangezogen werden konnte. Somit gingen von insgesamt 25 Patienten mit unbekanntem Todes lediglich 18 für die Auswertung verloren.

3.2. Studienprotokoll

Vor Beginn der Datenerhebung wurde ein Studienprotokoll erstellt, um den genauen Verlauf der Studie festzulegen. In Anlehnung an NEUGEBAUER et al. (1989) wurden in diesem die wichtigen Eckpunkte der Studie aufgeführt. Das Studienprotokoll enthielt im Einzelnen

- die Beschreibung des klinischen Problems,
- die Fragestellung und Begründung der Notwendigkeit der geplanten Studie,
- die Beschreibung der angewandten Methoden,
- die Definition der untersuchten Patientengrundgesamtheit mit Formulierung von Ein- und Ausschlusskriterien,
- die zu messenden Daten, Verfahren der Datengewinnung und -auswertung sowie Sicherstellung des Datenschutzes,

- die Organisationsstruktur der Studie mit Aufzählung der Beteiligten und deren Aufgaben bei der Durchführung und
- die Konzeption des Datenerhebungsbogens.

Auf Einzelheiten der aufgelisteten Stichpunkte wird in den folgenden Kapiteln näher eingegangen (vollständiges Studienprotokoll →Anhang 1).

3.3. Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte in retrospektiver Form anhand von Patientenakten. Durchgesehen wurden zunächst alle Akten von Patienten, die laut Operationsbuch und EDV-System zwischen dem 01.01.1990 und 01.01.1998 wegen Wirbelsäulenmetastasen operiert oder erstmalig wegen Wirbelsäulenmetastasen bestrahlt worden waren. Die Akteneinsicht erfolgte in den Räumen des Zentralarchivs des Klinikums Lahnberge und des Archivs des Zentrums für Gynäkologie und Geburtshilfe. In einem Großteil der Fälle waren in den Patientenakten nicht alle erforderlichen Daten enthalten. Die Gewinnung fehlender Angaben geschah durch EDV-unterstützte Recherche im Archiv des medizinischen Zentrums für Pathologie sowie des medizinischen Zentrums für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Darüber hinaus wurden die Hausärzte der in Frage kommenden Patienten befragt, wenn die anderen Maßnahmen bis dahin nicht erfolgreich waren. Die Befragung geschah zumeist telefonisch oder aber schriftlich. Die endgültige Einteilung in die Studienpopulation erfolgte erst dann, wenn anhand der geschilderten Verfahren alle erforderlichen Daten erfaßt waren und somit das wichtigste Einschlußkriterium erfüllt war.

Diese Daten waren die sechs zur Berechnung des TOKUHASHI-Score notwendigen Parameter sowie Geburts- und Todesdatum oder der Vermerk, daß die Patienten zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch lebten. Zusätzlich wurde versucht, so vollständig wie möglich weitere klinische Parameter zu erheben. Auf sie soll näher im folgenden Kapitel eingegangen werden.

3.3.1. Untersuchte Parameter

Anhand des Datenerfassungsbogens wurden bei jedem Patienten, beziehungsweise jeder Patientin, 32 verschiedene Parameter untersucht. Nach handschriftlicher Übertragung

aus den Akten wurden sie in einen Zahlencode verschlüsselt und in eine Computerdatei eingegeben. Statistische Angaben zu Geschlecht, erreichtem Alter, Wohnort sowie Adresse und Name des Hausarztes wurden ebenso erfaßt wie Angaben zu Art und Verlauf der Tumorkrankheit und deren Therapie. Nachfolgend werden die erhobenen Parameter aufgeführt und, wo nötig, kurz erläutert.

1. Allgemeinzustand des (der) Patienten(-in) bei Aufnahme. Verwendung fand hier eine Skala nach KARNOFSKY (1967), die eine prozentuale Abstufung in drei Grade vornimmt:

- Allgemeinzustand zu 80 - 100 % Prozent erhalten: Normale Aktivität im täglichen Leben, kein Bedarf pflegerischer oder sozialer Hilfe
- Allgemeinzustand zu 50 - 70 % erhalten: Aufgehobene Arbeitsfähigkeit, teilweise erhaltene Eigenständigkeit, jedoch Bedarf pflegerischer oder sozialer Hilfe
- Allgemeinzustand zu 10 - 40 % erhalten: Unfähigkeit zur Selbstversorgung, Bedarf täglicher Pflege im Krankenhaus oder häuslichen Umfeld

(Ein Allgemeinzustand < 10 % bedeutet den Tod des Patienten)

2. Initialen des (der) Patienten(-in)
3. Geschlecht des (der) Patienten(-in)
4. PID-Nummer: Jeder Patientenakte zugeordnete Identifikationsnummer des medizinischen Zentralarchivs
5. Heimatgemeinde des (der) Patienten(-in)
6. Telefonnummer des Hausarztes
7. Adresse des Hausarztes
8. Geburtsdatum des (der) Patienten(-in)
9. Todesdatum des (der) Patienten(-in)
10. Alter des (der) Patienten (Patientin) zum Todeszeitpunkt: Zählung der vollendeten Lebensjahre
11. Lebensdauer vom Zeitpunkt der Diagnose von Wirbelsäulenmetastasen bis zum Tode: Zählung von gerundeten Monaten
12. Art und Lokalisation des Primärtumors

13. Grading des Primärtumors: Das kleinzellige Bronchialkarzinoms wurde als G3-Tumor gewertet. Obwohl diese Einteilung bei dieser Tumorentität nicht üblich ist, wurde sie vorgenommen, um alle untersuchten Primärtumorarten miteinander vergleichen zu können
14. Lokalisation und Anzahl der Organmetastasen
15. Anzahl der extraspinalen Knochenmetastasen
16. Anzahl der Wirbelsäulenmetastasen
17. Niveau der Wirbelsäulenmetastasen: Lokalisation in
 - HWS und/oder
 - BWS und/oder
 - LWS und/oder
 - Os sacrum
18. Kompressionsmechanismus: Einteilung in Anlehnung an CONSTANS et al. (1983), um den Mechanismus, der zu neurologischen Symptomen oder Schmerzen führt, zu erfassen:
 - Typ 1: Kompression durch Höhenminderung oder pathologische Fraktur; die Metastase bleibt auf den Knochen beschränkt.
 - Typ 2: Invasion und Kompression des Spinalkanals durch ein Foramen spinale hindurch
 - Typ 3: Rein intra- oder epidurale Metastase
 - Typ 4: Kombinierte Läsion mit Invasion vom Wirbelkörper aus nach dorsal in den Spinalkanal, durch das Foramen spinale hindurch oder vom paravertebralen Weichteilgewebe aus unter Einbeziehung des Knochens (→Illustration 2)
19. Nachweis einer Wirbelkörperfraktur: Radiologische Diagnose einer Fraktur; Wirbelkörpersinterungen wurden nicht als Fraktur gezählt
20. Neurologische Symptomatik bei Einlieferung des (der) Patienten(-in): Einteilung der Symptomatik nach FRANKEL (1969)
 - Frankel E: Kein Defizit

- Frankel D: Sensorisches Defizit
- Frankel C: Sensorisch und motorisch inkomplettes Defizit
- Frankel B: Sensorisch inkomplettes und motorisch komplettes Defizit
- Frankel A: Sensorisch und motorisch komplettes Defizit

21. Neurologische Symptomatik bei Entlassung des (der) Patienten(-in): Siehe oben

22. Zeitraum, in dem sich die Ausfälle entwickelt haben: Hier wurde unterschieden in

- keine Ausfälle und/oder Schmerzen
- Manifestation innerhalb weniger als 12, 24 und mehr als 24 Stunden

23. Latenzzeit zwischen Beginn der neurologischen Ausfallssymptomatik oder Schmerzen und Behandlungsbeginn: Hier wurde unterschieden in

- Keine Beschwerden
- Latenzzeit weniger als 12, 24 und mehr als 24 Stunden

24. Latenzzeit zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und Diagnose der Wirbelsäulenmetastase(n): Messung in Monaten

25. Therapieart: Unterteilung in

- Operation
- Bestrahlung
- Chemotherapie
- Kombination dieser Verfahren

26. Datum der Bestrahlung und/oder der Operation

27. Operationsverfahren: Unterteilung in

- Laminektomie oder Hemilaminektomie mit Dekompression
- Korporektomie und WK-Ersatz mit oder ohne zusätzliche Stabilisation
- ventrale Stabilisation
- dorsale Stabilisation
- ventraler und dorsaler Zugang

- zweizeitige Operation

28. Risikofaktoren: Erfasst wurden

- Diabetes mellitus
- arterieller Hypertonus
- Koronare oder sonstige Herzerkrankungen, arterielle Verschlusskrankheit
- Lungenerkrankungen
- Adipositas
- Kachexie
- Nikotinabusus
- Alkoholabusus
- Immunsuppression
- Zustand nach lokaler Radiatio
- Nierenerkrankungen
- Andere

29. Komplikationen im Verlauf der Therapie: Erfasst wurden

- Blutung
- Infektion
- Wundheilungsstörung oder –dehiszenz
- Stabilitätsverlust des betroffenen Wirbelsäulensegmentes
- tiefe Venenthrombose
- Embolie
- andere pulmonale Komplikationen (Pneumonie, Aspiration und andere)
- Herz- und Kreislaufkomplikationen
- Ileus oder Subileus
- Tod und
- andere

30. Anzahl der erforderlicher Nachoperationen

31. Art der Nachoperation: Unterteilung in

- Débridement
- erneute Stabilisierung durch Osteosynthese

32. Dauer des stationären Aufenthaltes im Akut-Krankenhaus nach der Operation bzw. Beendigung der Bestrahlung oder Chemotherapie: Zählung in Tagen ab Operationstag, beziehungsweise dem Tag der letzten Bestrahlung. Bei Operation mit anschließender Bestrahlung wurde nur der postoperative Aufenthalt gerechnet.

3.3.2. Kodierung und Datenerfassungsbogen

Zur weiteren Verarbeitung war die Kodierung des gewonnenen Datenmaterials notwendig. Auf diese Weise konnte die erforderliche statistische Auswertung anhand eines Computerprogramms erfolgen. Die einzelnen Merkmale der untersuchten Parameter wurden mit einem Zahlencode verschlüsselt und per Computer in eine elektronische Datei eingegeben. Diese bildete die Grundlage der rechnerischen Auswertung sämtlicher Daten. Ausgenommen von diesem Procedere waren lediglich Patienteninitialen,

-wohnort und Datumsangaben. Da die Adresse des Hausarztes lediglich der Gewinnung zusätzlicher Daten diene, wurde auch hier auf eine Verschlüsselung verzichtet.

Anlage 2 zeigt die verwendeten Abkürzungen und Kodierungszahlen, wie sie in der elektronischen Datei verwendet wurden.

Der Datenschutz wurde gewährleistet, indem die Patientendaten durch Verwendung von Initialen anonymisiert und Angaben zum Herkunftsort sowie zur kliniksinternen Patienten-ID nach erfolgter Datenauswertung gelöscht wurden.

3.3.3. Software

Die Erfassung und Auswertung der Patientendaten erfolgte computergestützt. Zur Erstellung der elektronischen Datei wurden das Tabellenkalkulationsprogramm EXCEL 97[®] und die Betriebssysteme Windows 95[®] und Windows XP[®] der Firma Microsoft[®] Corporation, 98052 Redmond (Washington), USA verwendet. Zur statistischen Auswertung diene das statistische Analysierungsprogramm SPSS[®] der Firma SPSS Inc., 60606 Chicago (Illinois), USA.

3.4. Statistik

Als statistische Lagemaße wurden Mittelwert, Standardabweichung und Median bestimmt.

Zu Schätzung der Überlebenskurven wurde die Methode nach KAPLAN und MEIER (1958) verwendet. Zur Ermittlung von p-Werten (deskriptiv) kam der Log-Rank-Test Anwendung.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

4.1.1. Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand

Bei der Unterteilung des Patientenkollektivs nach Geschlecht zeigt sich eine weitgehend ausgeglichene Verteilung.

Geschlecht	n_{Pat}	%
Männlich:	79	52,3
Weiblich:	72	47,7
Summe:	151	100,0

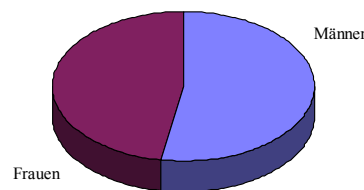


Tabelle 4

Die Patienten erreichten ein mittleres Alter von 61 Lebensjahren. Der jüngste Patient verstarb im Alter von 24 Jahren, wohingegen das höchste im Kollektiv erreichte Alter 87 Jahre betrug. Zu beachten ist, daß als Alter der 4 Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraumes noch lebten, dasjenige Alter verwendet wurde, das sie am Stichtag 01.01.1998 erreicht hatten (zensierte Überlebenszeiten). Bei 7 Patienten ging das Datum des letzten Arztkontaktes in die Errechnung der zensierten Überlebenszeit ein (→Kapitel 3.1.).

Erreichtes Lebensalter	Jahre
Mittelwert:	60,97
Standardabweichung:	12,35
Median:	64
Jüngster Patient:	24
Ältester Patient:	87

Tabelle 5

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns zeigte deutlich mehr als die Hälfte der Patienten eine Minderung des Allgemeinzustands, der sie hinderte, am täglichen Berufs- oder

Privatleben ohne soziale oder medizinische Hilfe teilzunehmen. Die Erfassung des Allgemeinzustandes nach KARNOFSKY (1967) wies folgendes Verteilungsmuster auf:

Allgemeinzustand nach KARNOFSKY	n_{Pat}	%
10 - 40 %:	7	4,6 %
50 - 70 %:	91	60,3 %
80 - 100 %:	53	35,1 %

Tabelle 6

Alle Patientenunterlagen wurden ebenfalls auf das Vorliegen internistischer Begleiterkrankungen und kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht. Ungefähr die Hälfte aller behandelten Patienten (52,1 %) wies keine derartige Belastung auf. Von 69 Patienten mit Risikofaktoren wiesen 18 mehr als einen Risikofaktor auf. Folgende Risikofaktoren waren vorhanden:

Risikofaktoren	n_{Pat}	%
Keine:	75	52,1 %
Diabetes mellitus:	7	4,9 %
Arterieller Hypertonus:	11	7,6 %
Kardiovaskuläre Erkrankungen:	14	9,7 %
Pulmonale Erkrankungen:	16	11,1 %
Adipositas:	2	1,4 %
Nierenerkrankungen:	18	12,5 %
Andere:	1	0,7 %

Tabelle 7

Neben kardiovaskulären Erkrankungen waren die zahlenmäßig überwiegenden Begleiterkrankungen pulmonalen und renalen Ursprungs.

4.1.2. Primärtumor und Wirbelsäulenmetastasen

Der häufigste den Wirbelsäulenmetastasen zugrundeliegende Primärtumor war das Mammakarzinom, gefolgt von bronchopulmonalen Malignomen, Karzinomen der Prostata sowie des Dickdarms und Rektums.

Primärtumorsitz	n _{Pat}	%
Hoden:	1	0,7 %
Kolon und Rektum:	16	10,6 %
Leber und Gallenwege:	3	2,0 %
Lunge und Bronchien:	31	20,5 %
Magen:	3	2,0 %
Mamma:	49	32,5 %
Nebennieren:	1	0,7 %
Niere:	14	9,3 %
Ösophagus:	4	2,6 %
Ovarien:	1	0,7 %
Prostata:	20	13,1 %
Sonstige:	8	5,3 %

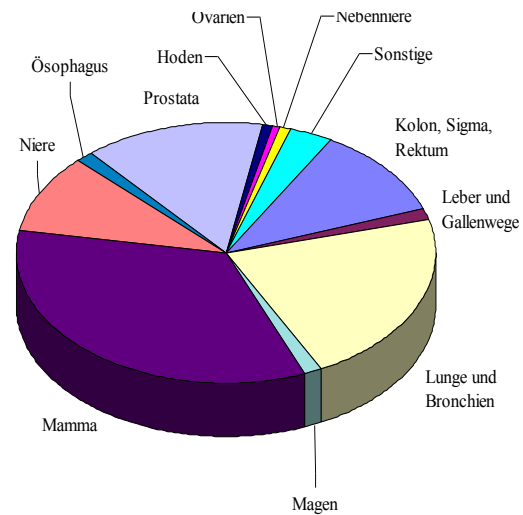


Tabelle 8

In der Gruppe der weiblichen Patienten stellte das Mammakarzinom mit einem relativen Anteil von 63,9 % den am häufigsten nachgewiesenen Primärtumor dar. In der Gruppe der männlichen Patienten waren dies mit 25 Fällen Tumoren der Lunge und der Bronchien, die 31,6 % der zugrunde liegenden Primärtumoren ausmachten.

Primärtumorsitz (m)	n _{Pat}	%
Kolon und Rektum:	6	7,6 %
Leber und Gallenwege:	2	2,5 %
Lunge und Bronchien:	25	31,6 %
Magen:	2	2,5 %
Mamma:	3	3,8 %
Nebennieren:	1	1,3 %

Primärtumorsitz (m)	n _{Pat}	%
Niere:	11	13,9 %
Ösophagus:	2	2,5 %
Prostata:	20	25,4 %
Ovarien:	0	0,0 %
Hoden:	1	1,3 %
Sonstige:	6	7,6 %

Primärtumorsitz (w)	n_{Pat}	%
Kolon und Rektum:	10	13,8 %
Leber und Gallenwege:	1	1,4 %
Lunge und Bronchien:	6	8,3 %
Magen:	1	1,4 %
Mamma:	46	63,9 %
Nebennieren:	0	0,0 %

Primärtumorsitz (w)	n_{Pat}	%
Niere:	3	4,2 %
Ösophagus:	2	2,8 %
Prostata:	0	0,0 %
Ovarien:	1	1,4 %
Hoden:	0	0,0 %
Sonstige:	2	2,8 %

Tabelle 9

In 125 Fällen, in denen eine histologische Untersuchung des Primärtumors per Biopsie oder intraoperativem Schnellschnitt erfolgt war, wurde der Differenzierungsgrad des Primärtumors erfaßt. Angesichts seines hohen Entdifferenzierungsgrads wurde auch das kleinzellige Bronchialkarzinom als G3-Tumor gewertet. Diese Einteilung ist in der Klassifikation des kleinzelligen Bronchialkarzinoms zwar nicht üblich, erfolgte aber, um eine bessere Vergleichbarkeit mit den übrigen Tumoren zu erhalten.

Grading	n_{Pat}	%
Nicht bekannt:	26	17,2 %
G1:	6	4,0 %
G2:	52	34,4 %
G3:	67	44,4 %

Tabelle 10

Die Prävalenz extraspinaler Knochenmetastasen ist in den Tabellen 11 und 12 erfaßt. Die Klassifikation erfolgte zunächst nach der absoluten Anzahl der Metastasen und dann nach den Kriterien des Scores von TOKUHASHI et al. (1990), bei dem in 0, 1 bis 2 und mehr als 2 Metastasen unterschieden wird.

Anzahl Knochenmetastasen	n_{Met}
Mittelwert:	3,18
Standardabweichung:	4,82

Median:	2
Minimum:	0
Maximum:	30

Tabelle 11

Relative Häufigkeit ossärer Metastasen	n_{Pat}	%
>2 Metastasen	59	39,1 %
1 - 2 Metastasen	33	21,8 %
Keine Metastasen	59	39,1 %

Tabelle 12

Die gleiche Einteilung erfolgte zur Erfassung der Wirbelsäulenmetastasen:

Wirbelsäulenmetastasen (1)	n_{Met}
Mittelwert:	4,38
Standardabweichung:	5,54
Median:	2
Minimum:	1
Maximum:	29

Tabelle 13

Wirbelsäulenmetastasen (2)	n_{Pat}	%
1 Metastase	46	30,5 %
2 Metastasen	23	15,2 %
>2 Metastasen	82	54,3 %

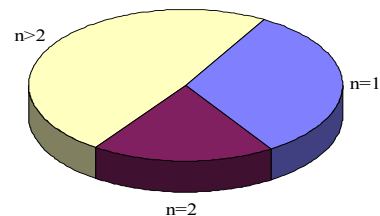


Tabelle 14

Aus Tabelle 15 ist die Verteilung dieser Metastasen in den einzelnen Abschnitten der Wirbelsäule ersichtlich. Am häufigsten waren ausschließlich Wirbel der Brustwirbelsäule betroffen, gefolgt vom isolierten Befall der Lendenwirbelsäule sowie dem Befall der Brust- und Lendenwirbelsäulensegmente.

Metastasenlokalisation	n_{Pat}	%
HWS:	7	4,6 %
BWS:	46	30,4 %
LWS:	31	20,5 %
Sacrum:	3	2,0 %
HWS und BWS:	6	4,0 %
HWS und LWS:	1	0,7 %
BWS und LWS:	25	16,6 %
BWS und Os sacrum:	2	1,4 %
LWS und Os sacrum:	5	3,3 %
BWS, LWS und Os sacrum:	10	6,6 %
HWS, BWS und LWS:	5	3,3 %
Gesamte WS:	10	6,6 %

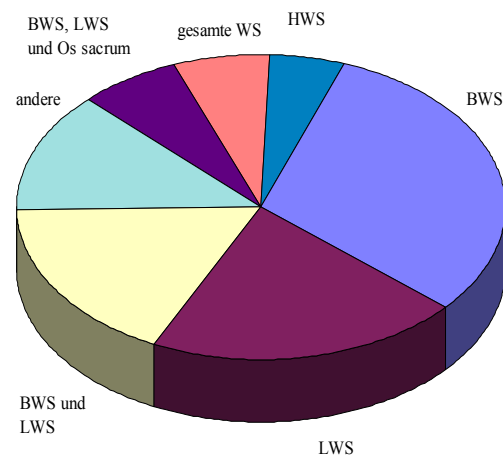


Tabelle 15

Nur bei 149 von 151 Patienten konnte der Zeitraum von der Diagnose des Primärtumors bis zur Erstdiagnose der Wirbelsäulenmetastasen ausgewertet werden. Im Mittel vergehen bis zur Diagnosestellung 29,1 Monate:

Latenzzeit Primärtumor – Spinalmetastasen	Monate
Mittelwert:	29,3
Standardabweichung:	49,1
Median:	11
Längstes Intervall:	336
Kürzestes Intervall:	0

Tabelle 16

Bei Therapiebeginn wiesen 44,4 % dieser Patienten zudem Metastasen in den parenchymatösen Organen auf. In allen Fällen wurden diese als nicht operabel eingestuft.

Organmetastasen	n_{Pat}	%
Nicht vorhanden:	84	55,6
Vorhanden:	67	44,4

Tabelle 17

Lunge und Leber stellten die am häufigsten betroffenen Organe dar. Die Organmetastasen verteilten sich wie folgt:

Sitz der Organmetastasen	n_{Pat}	%
Lunge:	31	46,2 %
Gehirn:	4	6,0 %
Dickdarm:	1	1,5 %
Leber:	27	40,3 %
Sonstige:	4	6,0 %
Summe:	67	100,0 %

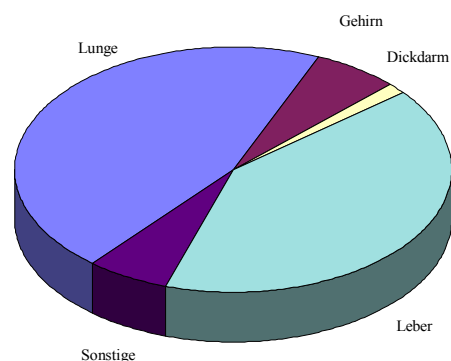


Tabelle 18

4.1.3. Neurologischer Status

Die Klassifikation des neurologischen Status bei Aufnahme und Entlassung erfolgte anhand des Score nach FRANKEL (1969). Etwa drei Viertel der Patienten zeigten keine neurologischen Ausfälle des sensiblen oder motorischen Nervensystems bei Aufnahme. Die Hauptsymptomatik waren Schmerzen unterschiedlicher Ausprägung.

Neurologischer Status nach FRANKEL bei Aufnahme	n_{Pat}	%
Frankel E:	114	75,5 %
Frankel D:	4	2,6 %
Frankel C:	31	20,5 %
Frankel B:	1	0,7 %
Frankel A:	1	0,7 %

Tabelle 19

Der neurologische Entlassungsbefund war bei 150 der 151 untersuchten Patienten auswertbar. Die Verteilung gemäß Score von FRANKEL (1969) glich dem neurologischen Befund bei Aufnahme.

Neurologischer Status nach FRANKEL bei Entlassung	n_{Pat}	%
Frankel E:	116	77,3 %
Frankel D:	5	3,3 %
Frankel C:	25	16,6 %
Frankel B:	1	0,7 %
Frankel A:	3	2,1 %

Tabelle 20

Betrachtet man den neurologischen Status dieser 150 Patienten bei Entlassung unter dem Gesichtspunkt der Verbesserung/Verschlechterung der Symptome, ergibt sich nachstehend abgebildete Situation:

Neurologischer Status bei Entlassung	n_{Pat}	%
Unverändert:	136	90,7 %
Verbessert:	8	5,3 %
Verschlechtert:	6	4,0 %

Tabelle 21

Bei den meisten Patienten lag das Auftreten von Schmerzen oder neurologischen Ausfällen zu Behandlungsbeginn bereits mehr als 24 Stunden zurück. Bei einem Patienten lagen hierzu keine Angaben vor, so daß nur die Daten von 150 Patienten ausgewertet werden konnten.

Zeit zwischen Symptomenauftritt und Therapie	n_{Pat}	%
Keine Ausfälle und Schmerzen:	1	0,7 %
<12h	5	3,3 %
<24h	2	1,3 %
>24h	142	94,7 %

Tabelle 22

Bei 145 Patienten lagen Angaben zur Lokalisation, beziehungsweise zum Kompressionsmechanismus der Metastase vor:

Kompressionsmechanismus	n_{Pat}	%
Metastase auf den Knochen beschränkt:	85	58,6 %
Invasion durch das Foramen spinale:	0	0,0 %
Intra- oder epidurale Metastase:	3	2,1 %
Kombinierter Mechanismus:	57	39,3 %

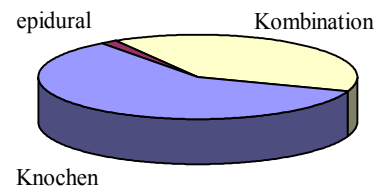


Tabelle 23

Bei 145 Patienten lagen Befunde radiologischer Untersuchungen der Wirbelsäule in Form von Nativröntgen-, CT- oder MRT- Aufnahmen vor, aus denen auf das Vorliegen einer Wirbelkörperfraktur zu schließen war. Nachgewiesene Sinterungen des Wirbelkörpers wurden nicht als Fraktur gezählt.

Wirbelkörperfraktur	n_{Pat}	%
Vorhanden:	44	30,3 %
Nicht vorhanden:	101	69,7 %

Tabelle 24

4.1.4. Therapie, Therapieerfolg und Komplikationen

Die an den insgesamt 151 Patienten durchgeführten Behandlungen teilten sich auf wie folgt:

Therapieart	n_{Pat}	%
Chirurgie:	8	5,3
Radiatio:	58	38,4
Chemo-/Immuntherapie und Chirurgie:	3	2,0
Radiatio und Chirurgie:	6	4,0
Radiatio und Chemo-/Immuntherapie:	69	45,7
Chemo-/Immuntherapie und Chirurgie und Radiatio:	7	4,6

Tabelle 25

Bei den 24 operativ behandelten Patienten wurde das gewählte Operationsverfahren näher untersucht. Keiner der Patienten wurde zweizeitig operiert.

Operationsart	n_{Pat}	%
Laminektomie/Dekompression:	9	37,5 %
Wirbelkörperersatz:	10	41,6 %
Ventrale Stabilisation:	3	12,5 %
Dorsale Stabilisation:	1	4,2 %
Ventraler und dorsaler Zugang:	1	4,2 %
Zweizeitige Operation:	0	0,0 %

Tabelle 26

In den nachfolgenden zwei Tabellen ist der Therapierfolg, definiert als Verbesserung des neurologischen Status bei Entlassung aus der stationären Behandlung, aufgeschlüsselt. Es standen die Daten von 150 Patienten zur Verfügung, da bei einem Patienten des Gesamtkollektivs kein Entlassungsstatus dokumentiert war. In Tabelle 27 sind alle Patienten untersucht worden, in Tabelle 28 die insgesamt 37 Patienten, die bei Aufnahme neben Schmerzen auch neurologische Ausfälle aufwiesen (entsprechend den Stadien FRANKEL A - D):

Therapieart	unverändert	%	verbessert	%	verschlechtert	%
Radiotherapie mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie:	119	93,3 %	3	2,5 %	5	4,2 %
Chirurgie und Radiotherapie mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie:	10	76,9 %	2	15,4 %	1	7,7 %
Chirurgie mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie:	9	81,8 %	2	18,2 %	0	0,0 %

Tabelle 27

Therapieart	unverändert	%	verbessert	%	verschlechtert	%
Radiotherapie mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie:	16	80,0 %	3	15,0 %	1	5,0 %
Chirurgie und Radiotherapie mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie:	6	75,0 %	1	12,5 %	1	12,5 %
Chirurgie mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie:	7	77,8 %	2	22,2 %	0	0,0 %

Tabelle 28

Die Tabellen 29 und 30 listen die Anzahl und Art der unter Therapie aufgetretenen Komplikationen auf:

Komplikationen insgesamt	n_{Pat}	%
Summe:	35	24,3 %

Tabelle 29

Art der Komplikation	n_{Pat}	%
Infektion:	1	2,9 %
Stabilitätsverlust der Osteosynthese:	1	2,9 %
Pulmonale Komplikationen:	1	2,9 %
Herz- und Kreislaufkomplikationen:	1	2,9 %
Ileus oder Subileus:	3	8,5 %
Andere:	16	45,6 %
Tod:	12	34,3 %
Summe:	35	100,0 %

Tabelle 30

Die einzige registrierte Infektion trat in der Gruppe der operierten Patienten auf. Die Gesamtmortalität unter Therapie betrug 8,3 % und machte 34,3 % der insgesamt aufgetretenen Komplikationen aus. Zu beachten ist, daß in Tabelle 30 nicht unterschieden wird, ob der Tod unmittelbar therapiebedingt oder unabhängig davon als Folge des Tumorleidens während der Therapie eintrat.

Komplikationen in der operativen Gruppe (n=24)	n_{Pat}	%
Stabilitätsverlust der Osteosynthese:	1	4,2 %
Pulmonale Komplikationen:	1	4,2 %
Herz- und Kreislaufkomplikationen:	1	4,2 %
Ileus oder Subileus:	1	4,2 %
Andere:	2	8,3 %
Tod:	2	8,3 %
Summe:	8	33,3 %

Tabelle 31

Die genannten Komplikationen beziehen sich auf sowohl chirurgisch als auch kombiniert chirurgisch und strahlen- oder immuntherapeutisch behandelte Patienten. In diesem Kollektiv traten in 33,3 % der Fälle Komplikationen auf. Bei einem der Patienten wurde im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine Re-Operation durchgeführt, in deren Anschluß er verstarb. Die nachstehende Tabelle stellt die Mortalität in Abhängigkeit von der gewählten Therapieform dar:

Mortalität in Abhängigkeit der gewählten Therapie	n_{Pat}	%
Chirurgie mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie (n=11):	2	18,2 %
Radiatio mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie (n=120):	10	8,3 %
Radiatio und Chirurgie mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie (n=13):	0	0,0 %

Tabelle 32

Tabelle 32 berücksichtigt keine Todesfälle in kurzem zeitlichen Abstand nach Entlassung aus stationärer Behandlung. Nach Entlassung und innert 30 Tagen nach Behandlungsbeginn starben weitere 3 Patienten:

30-Tages-Mortalität in Abhängigkeit der gewählten Therapie	n_{Pat}	%
Chirurgie mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie (n=11):	2	18,2 %
Radiatio mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie (n=120):	12	10,0 %
Radiatio und Chirurgie mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie (n=13):	1	7,7 %

Tabelle 33

4.1.5. Stationärer Aufenthalt

Bei 146 Patienten lagen Angaben zum stationären Aufenthalt nach Therapieende vor:

Stationärer Aufenthalt nach Therapie	Tage
Mittelwert:	3,3
Standardabweichung:	7,3
Median:	0

Tabelle 34

Die Tabellen 35 bis 37 differenzieren diese Ergebnisse in Abhängigkeit der gewählten Therapie weiter:

Stationärer Aufenthalt nach Operation	Tage
Mittelwert:	8,3
Standardabweichung:	1,0
Median:	8

Tabelle 35

Stationärer Aufenthalt nach Bestrahlungsende	Tage
Mittelwert:	1,5
Standardabweichung:	3,9
Median:	0

Tabelle 36

Stationärer Aufenthalt nach Bestrahlung und Operation	Tage
Mittelwert:	17,6
Standardabweichung:	7,8
Median:	17

Tabelle 37

4.2. TOKUHASHI-Score und Überlebenszeit

Die untersuchten Patienten wiesen einen TOKUHASHI-Score von 2 bis 12 auf. Die relative Häufigkeit der einzelnen Werte ist aus den folgenden Tabellen ersichtlich:

TOKUHASHI-Score (1)	n_{Pat}	%
1 Punkt:	0	0,0 %
2 Punkte:	1	0,7 %
3 Punkte:	3	2,0 %
4 Punkte:	3	2,0 %
5 Punkte:	22	14,6 %
6 Punkte:	21	13,9 %

TOKUHASHI-Score (1)	n_{Pat}	%
7 Punkte:	30	19,9 %
8 Punkte:	25	16,6 %
9 Punkte:	25	16,6 %
10 Punkte:	13	8,6 %
11 Punkte:	6	4,0 %
12 Punkte:	2	1,3 %

TOKUHASHI-Score (2)	
Mittelwert:	7
Standardabweichung:	1,95
Median:	7
Minimum:	2
Maximum:	12

Tabelle 38

Prognose nach TOKUHASHI-Score	n_{Pat}	%
Schlechte Prognose (0 - 4 Punkte):	7	4,6 %
Mittelmäßige Prognose (5 - 8 Punkte):	98	64,9 %
Gute Prognose (9 - 12 Punkte):	46	30,5 %

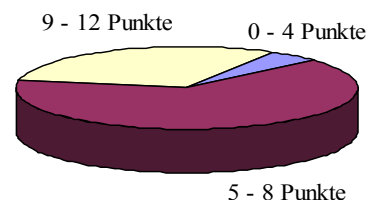


Tabelle 39

Überlebenszeit (ÜLZ) zensiert	Monate
Mittelwert	11,4
Standardabweichung:	14,2

Median:	5
Kürzeste ÜLZ:	0
Längste ÜLZ:	83

Tabelle 40

Nach Unterteilung in Gruppen mit gleichem Primärtumor ergaben sich die nachstehenden tumorspezifischen Überlebenszeiten, deren Mediane in Tabelle 41 angegeben sind. Bei insgesamt 11 Patienten wurde aus eingangs genannten Gründen eine zensierte Überlebenszeit verwendet (→Erläuterungen zu Tabelle 4, Seite 43).

Tumorspezifische Überlebenszeit in Monaten (zensiert)	Mittelwert	Median
Colon und Rektum:	3,7	4
Hoden:	0,0	0
Leber:	15,1	15
Lunge/Bronchien:	5,0	4
Magen:	31,0	31
Mamma:	18,2	14
Nebennieren:	1,0	1
Niere:	9,5	6
Ösophagus:	2,5	3
Ovarien:	5,0	5
Prostata:	13,6	6

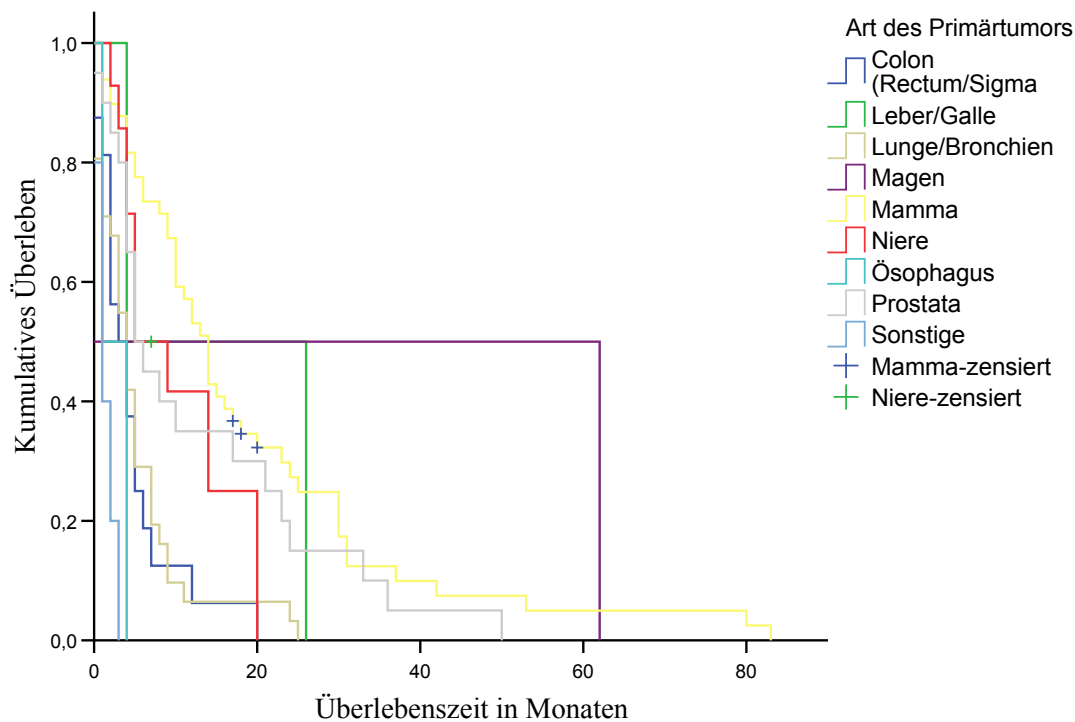
Tabelle 41

Weitere Berechnungen und Angaben zur Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Score nach TOKUHASHI (1990) finden sich im folgenden Kapitel.



4.3. KAPLAN-MEIER-Kurven

Zur Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit von verschiedenen Kofaktoren wie TOKUHASHI-Score, KARNOFSKY-Index, Primärtumorart, Risikofaktoren, Lokalisation der Metastasen und anderen wurde die graphische Darstellung mittels Überlebenskurven nach KAPLAN und MEIER (1958) gewählt, da diese Darstellung geeignet ist, auch die (zensierten) Überlebenszeiten der vier Patienten, die zum Ende des Beobachtungsintervalls noch lebten, mit darzustellen. Das zum Stichtag 01.01.1998 erreichte Alter dieser Patienten ist als verschiedenfarbiges Kreuz in den Kurven markiert. Drei der genannten Patientinnen waren an einem Mammakarzinom, ein Patient an einem Nierentumor erkrankt.

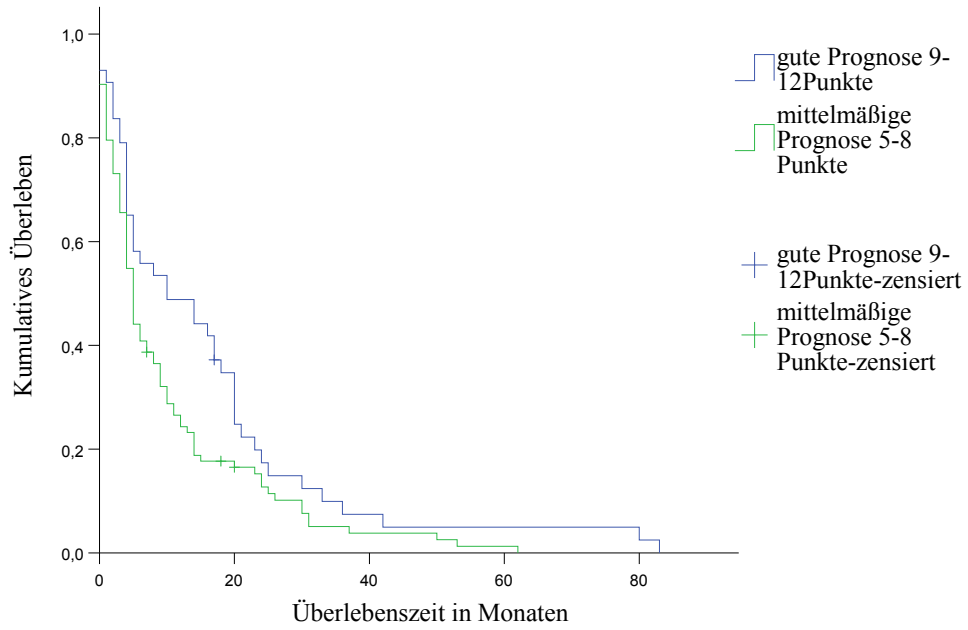


Kurve 1

In obiger Kurve wird die Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit vom Primärtumor der Wirbelsäulenmetastasen dargestellt.

Die Kurven 2 a bis 2c zeigen das Überleben in Abhängigkeit von der gemäß TOKUHASHI-Score vorhergesagten Prognose:

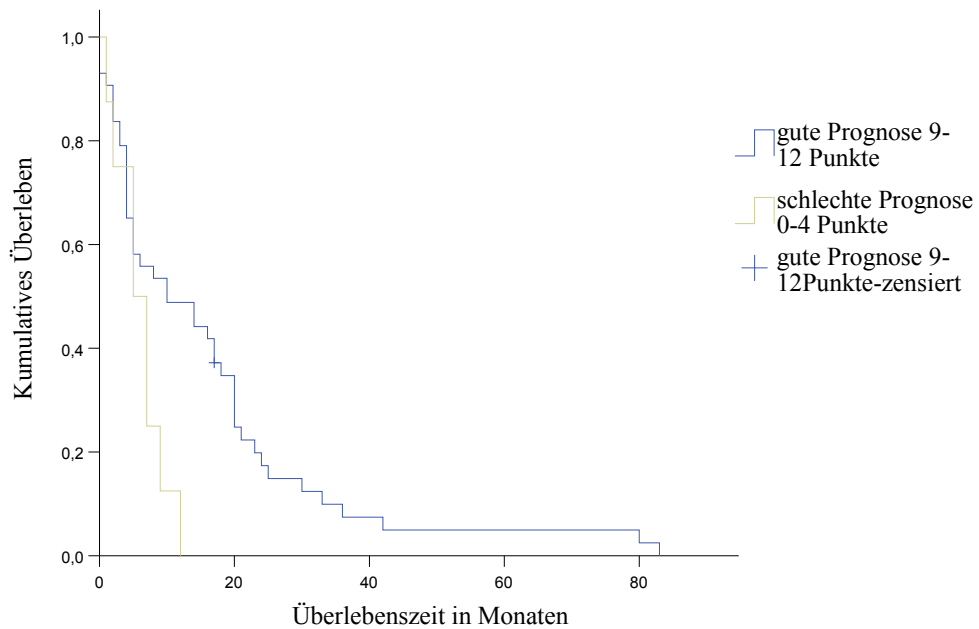




Kurve 2a

Statist. Testverfahren	P
Log-Rank-Test:	0,024

Tabelle 42

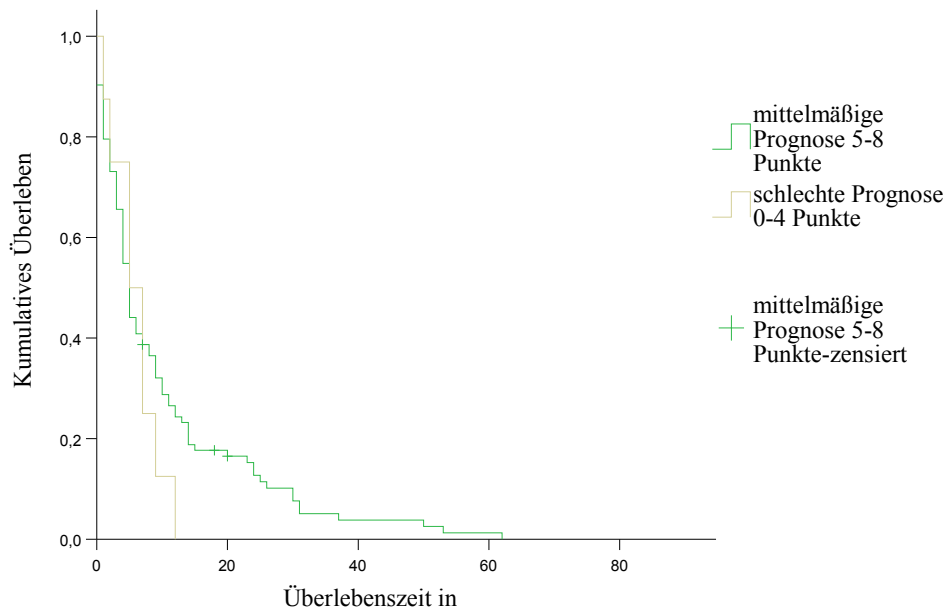


Kurve 2b



Statist. Testverfahren	P
Log-Rank-Test:	0,001

Tabelle 43



Kurve 2c

Statist. Testverfahren	P
Log-Rank-Test:	0,015

Tabelle 44

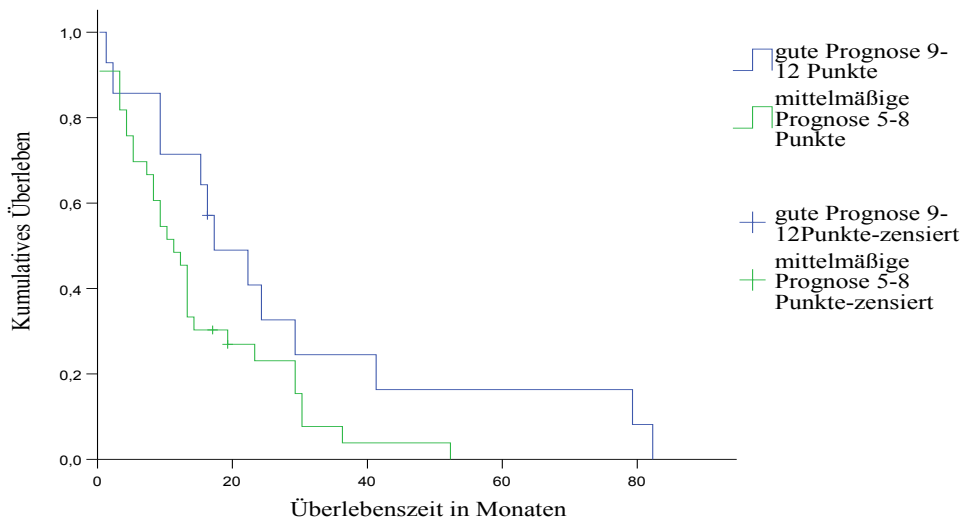
Überlebenszeit nach TOKUHASHI-Score in Monaten	Mittelwert	Median
Score von 0 - 4 Punkten (schlechte Prognose):	6	6
Score von 5 - 9 Punkten (mittelmäßige Prognose):	11	10
Score von 10 - 12 Punkten (gute Prognose):	16	16

Tabelle 45



Aus den Kurven 2a bis 2c ist das Überleben in Abhängigkeit vom TOKUHASHI-Score ersichtlich. Es zeigten sich signifikante Unterschiede für die einzelnen Untergruppen mit schlechter, mittelmäßiger und guter Prognose hinsichtlich des Mittelwerts der Überlebenszeit, beziehungsweise des Verlaufs der Überlebenskurven (Signifikanzniveau 0,05).

Exemplarisch wurde die Analyse der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom TOKUHASHI-Score auch für die Untergruppe der Patienten mit Mammatumoren (Kurven 3a bis 3c) und Prostata Tumoren (Kurve 4) durchgeführt.

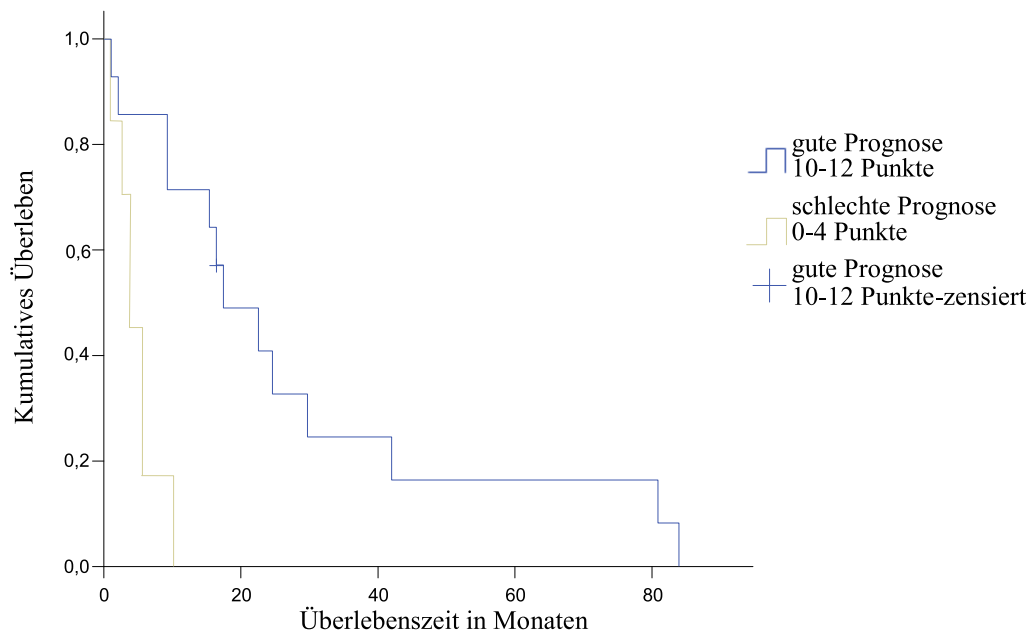


Kurve 3a

Statist. Testverfahren	P
Log-Rank-Test:	0,025

Tabelle 46

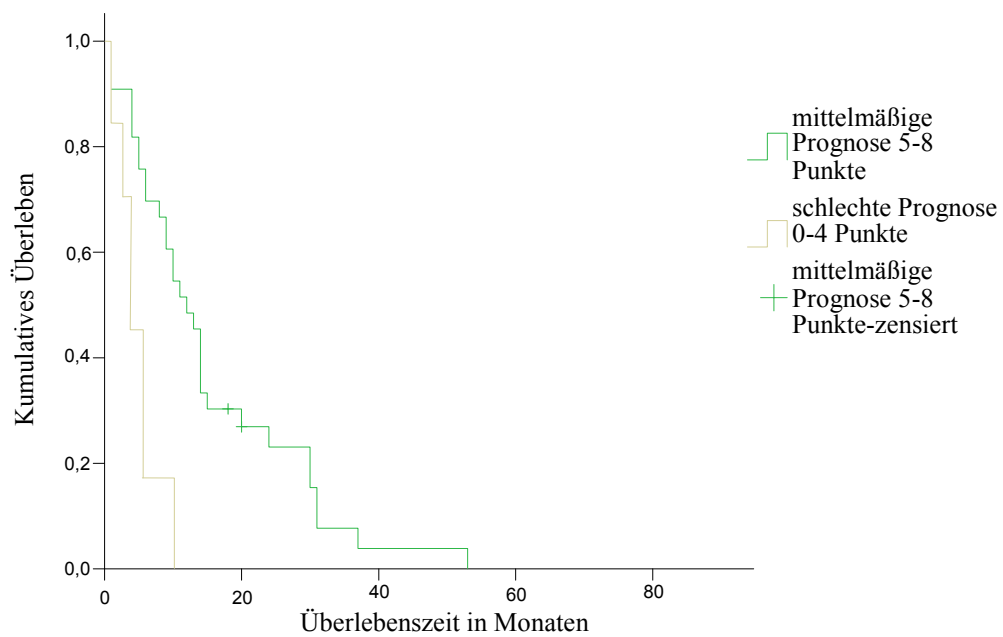




Kurve 3b

Statist. Testverfahren	P
Log-Rank-Test:	0,015

Tabelle 47



Kurve 3c

Statist. Testverfahren	P
Log-Rank-Test:	0,015

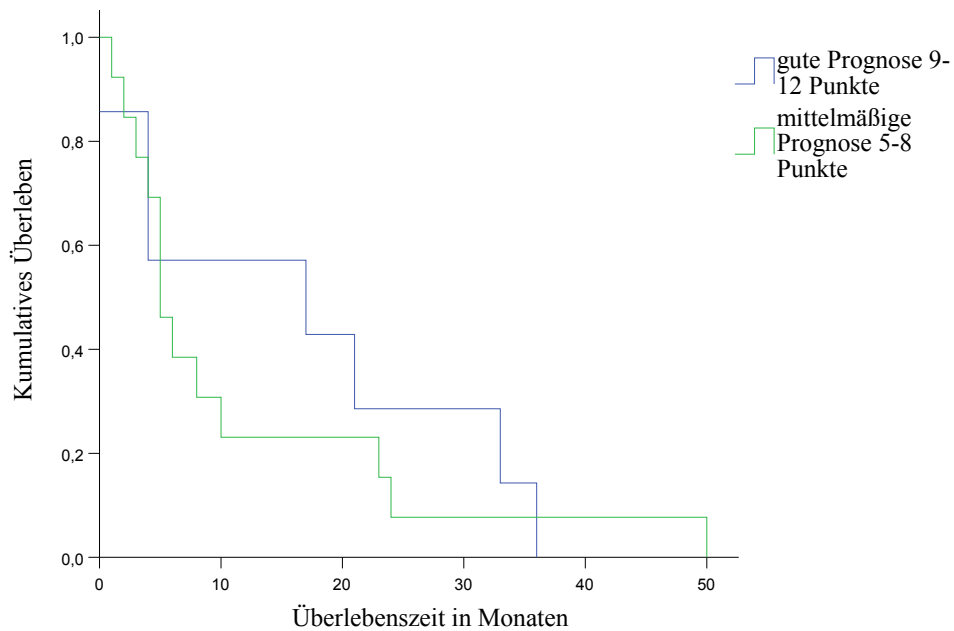
Tabelle 48

Überlebenszeit nach TOKUHASHI-Score in Monaten (Karzinom der Mamma)	Median
Score von 0 - 4 Punkten (schlechte Prognose):	5
Score von 5 - 9 Punkten (mittelmäßige Prognose):	14
Score von 10 - 12 Punkten (gute Prognose):	10

Tabelle 49

Für die Untergruppen der Patienten mit Malignomen der Mamma ergaben sich signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten in Abhängigkeit von vorhergesagter schlechter, mittelmäßiger und guter Prognose (Signifikanzniveau 0,05).





Kurve 4

Aus Kurve 4 ist das Überleben der Patienten mit Prostatakarzinom als Primärtumor in Abhängigkeit vom TOKUHASHI-Score ersichtlich. In dieser Untergruppe war kein Patient mit einem Score unter 5 Punkten, beziehungsweise vorhergesagt schlechter Prognose enthalten.

Statist. Testverfahren	P
Log-Rank-Test:	0,668

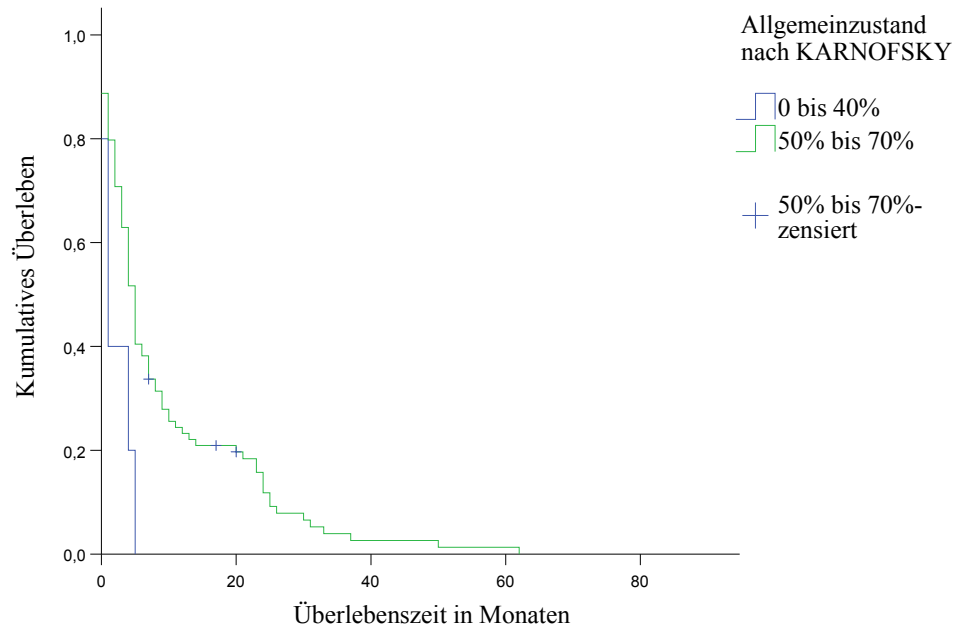
Tabelle 50

Überlebenszeit nach TOKUHASHI-Score in Monaten (Karzinom der Prostata)	Median
Score von 5 – 9 Punkten (mittelmäßige Prognose):	5
Score von 10 – 12 Punkten (gute Prognose):	19

Tabelle 51



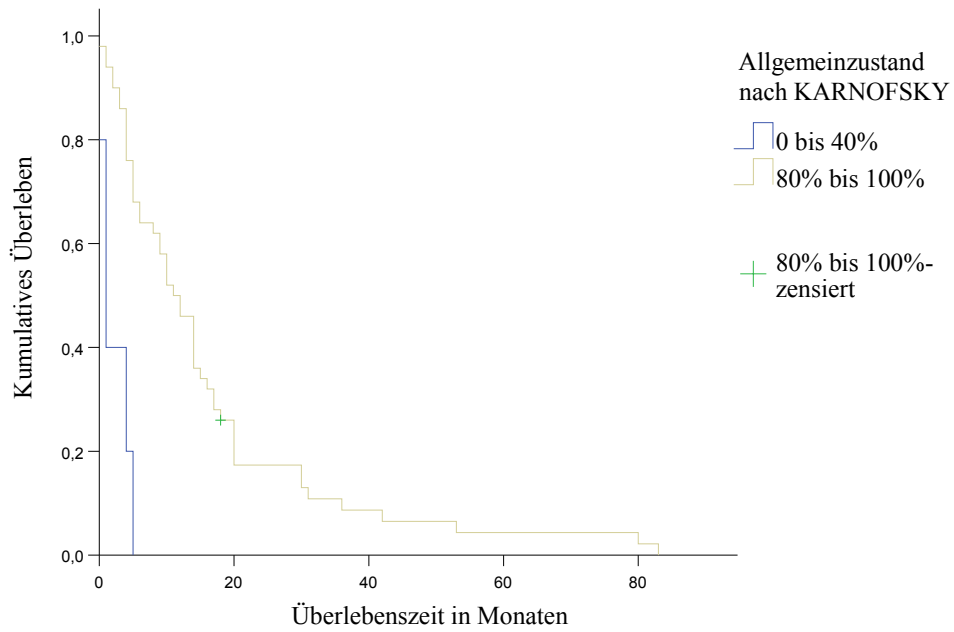
Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit zwischen Patienten mit vorhergesagt guter und vorhergesagt mittelmäßiger Prognose war in der Untergruppe der Prostatakarzinom-Patienten nicht nachweisbar (Signifikanzniveau 0,05).



Kurve 5a

Statist. Testverfahren	P
Log-Rank-Test:	0,001

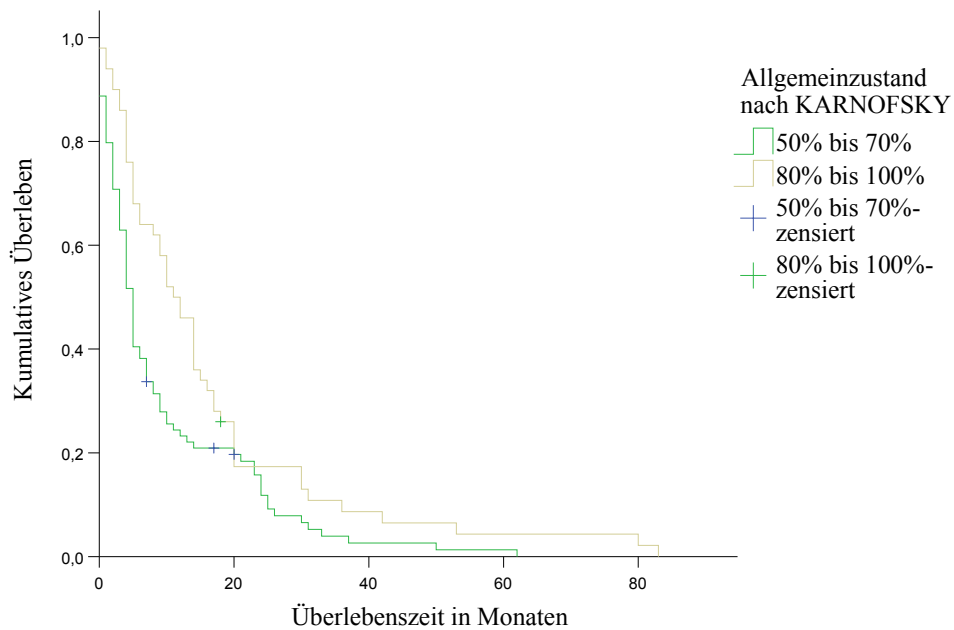
Tabelle 52



Kurve 5b

Statist. Testverfahren	P
Log-Rank-Test:	0,001

Tabelle 53



Kurve 5c

Statist. Testverfahren	P
Log-Rank-Test:	0,001

Tabelle 54

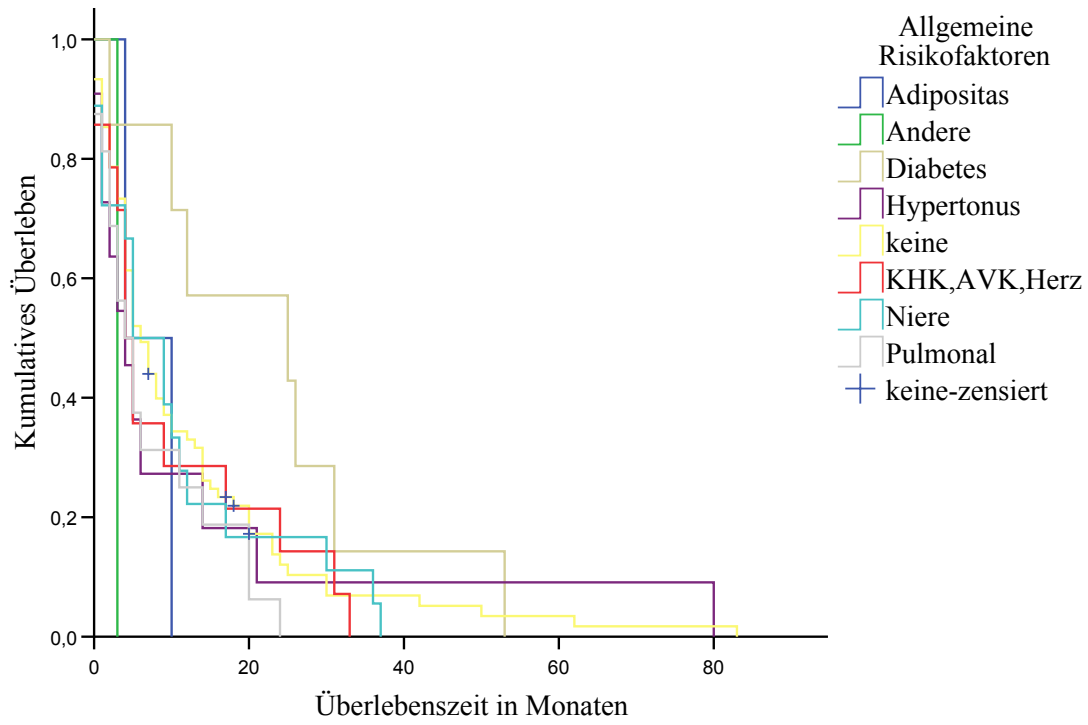
Überleben nach Allgemeinzustand in Monaten	Median
Allgemeinzustand nach KARNOFSKY 0-40 %:	1
Allgemeinzustand nach KARNOFSKY 50-70 %:	5
Allgemeinzustand nach KARNOFSKY 80-100 %:	11

Tabelle 55

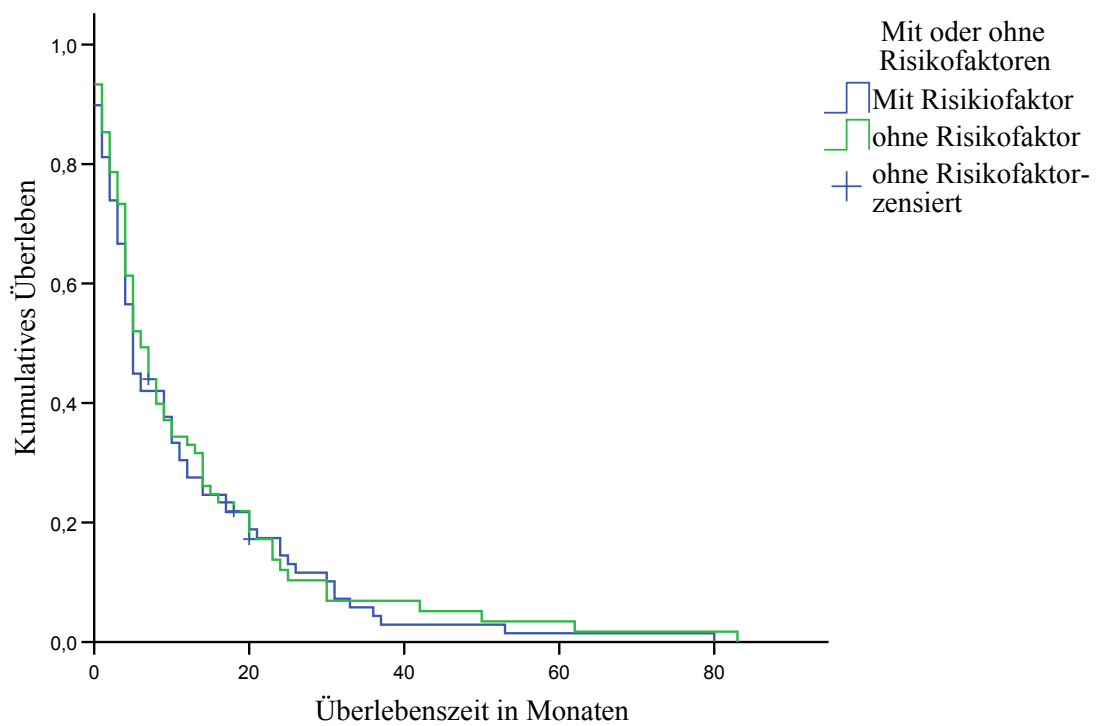
Anhand der Kurven 5a bis 5c wurde die Überlebenszeit in den einzelnen Untergruppen mit schlechtem, mittelmäßigem und gutem Allgemeinzustand gemäß der Einteilung nach KARNOFSKY (1967) analysiert. Der Unterschied der Überlebenszeit zwischen den drei Gruppen war signifikant (Signifikanzniveau 0,05): Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand lebten kürzer als Patienten mit einem mittelmäßigen Allgemeinzustand; diese wiederum lebten kürzer als Patienten mit einem guten Allgemeinzustand.

Weiterhin wurde untersucht, ob das Vorliegen von gesundheitlichen Risikofaktoren einen möglichen Einfluß auf das Überleben hatte. Kurve 6 zeigt die Überlebenszeit in Abhängigkeit der verschiedenen Risikofaktoren.





Kurve 6



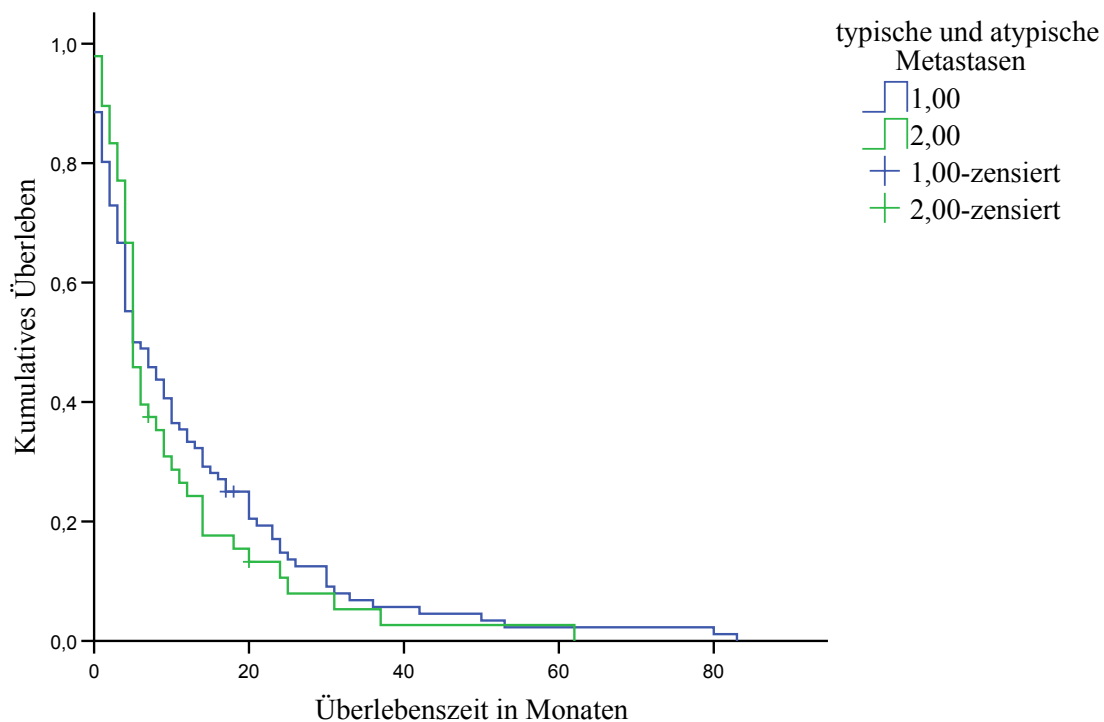
Kurve 7



Statist. Testverfahren	p
Log-Rank-Test:	0,666

Tabelle 56

Anhand Kurve 7 wurde untersucht, ob Patienten mit einem oder mehreren der genannten Risikofaktoren eine andere Überlebenszeit aufwiesen als Vergleichspatienten ohne diese Risikofaktoren. Die Einteilung in die Vergleichsgruppen erfolgte unabhängig von der Art des Primärtumors. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten war nicht nachweisbar (Signifikanzniveau 0,05). Es ist anzumerken, daß sich die Diagnose Adipositas in nur zwei Patientenakten fand. Über die wahre Verteilung des Merkmals Adipositas im untersuchten Kollektiv liegen keine Angaben vor, da Körpergewicht und Körpergröße nur vereinzelt in den Patientenakten dokumentiert waren.



Kurve 8

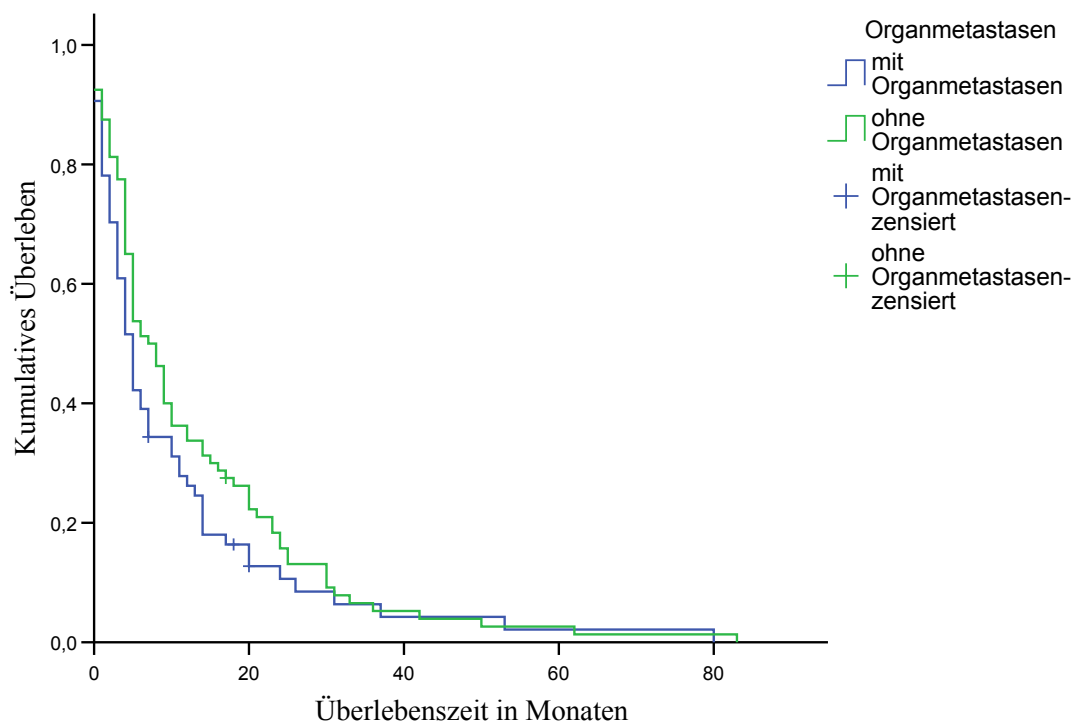


Statist. Testverfahren	p
Log-Rank-Test:	0,575

Tabelle 57

Weiterhin wurde untersucht, ob ein Zusammenhang der Überlebenszeit mit der Lokalisation der Wirbelsäulenmetastasen bestand. Das häufigste Befallsmuster stellte die Metastasierung in BWS und/oder LWS dar, seltener war die Beteiligung der HWS und/oder des Os sacrum. Es wurde somit eine Unterteilung des Metastasierungsmusters in atypische und typische Metastasen vorgenommen, wobei das typische Verteilungsmuster den Befall der BWS und/oder LWS bezeichnet. Die Überlebenszeiten von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen mit, beziehungsweise ohne Beteiligung der HWS und/oder des Os sacrum unterschieden sich nicht, da keiner der beiden durchgeführten statistischen Tests signifikant ausfiel (Signifikanzniveau 0,05).

In Kurve 9 wurde die Überlebenszeit der Patienten mit und ohne nachgewiesene Organmetastasen näher untersucht.



Kurve 9

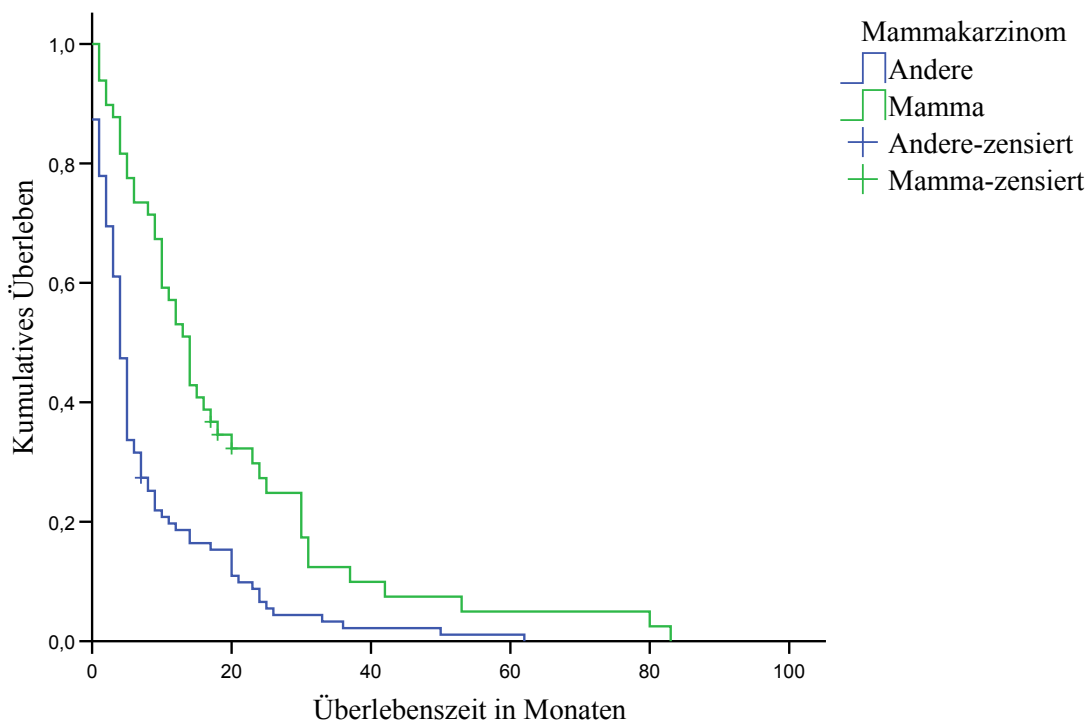


Statist. Testverfahren	p
Log-Rank-Test:	0,158

Tabelle 58

Es konnte kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit von Tumorpatienten mit Organmetastasen und ohne Organmetastasen nachgewiesen werden (Signifikanzniveau 0,05).

Von Interesse war weiterhin, welchen Einfluß verschiedene Tumorarten auf die Überlebenszeiten hatten. Die Untergruppen mit den meisten Patienten (Mammakarzinom: 49, Lungen- oder Bronchialtumoren: 31, Prostatakarzinom: 20, Colon- oder Rektumkarzinom: 16 und Nierentumoren: 14) wurden deshalb einzeln mit dem übrigen Kollektiv verglichen und auf längere, kürzere oder gleiche Überlebenszeit hin untersucht.



Kurve 10



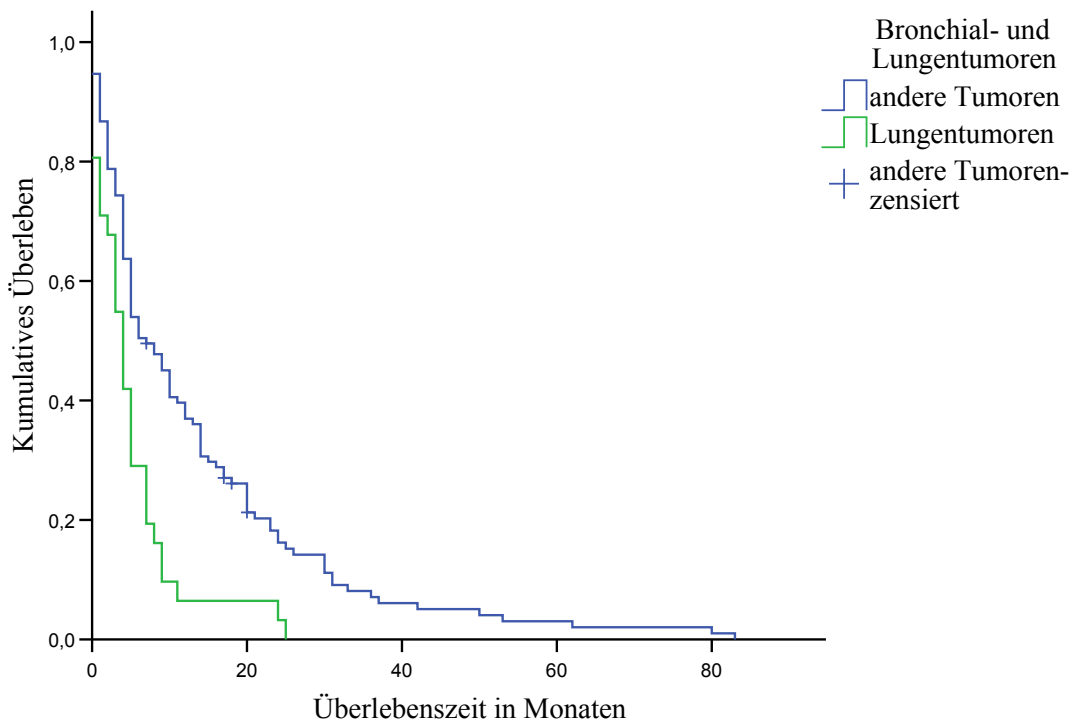
Statist. Testverfahren	p
Log-Rank-Test:	< 0,001

Tabelle 59

Überlebenszeit nach Tumorart in Monaten	Median
Mammakarzinom:	14
Andere Primärtumoren:	4

Tabelle 60

Patienten mit Mammakarzinom überlebten ihre Wirbelsäulenmetastasen signifikant länger als Patienten der Gruppe mit anderen Primärtumoren (Signifikanzniveau 0,05).



Kurve 11

Statist. Testverfahren	p
Log-Rank-Test:	< 0,001

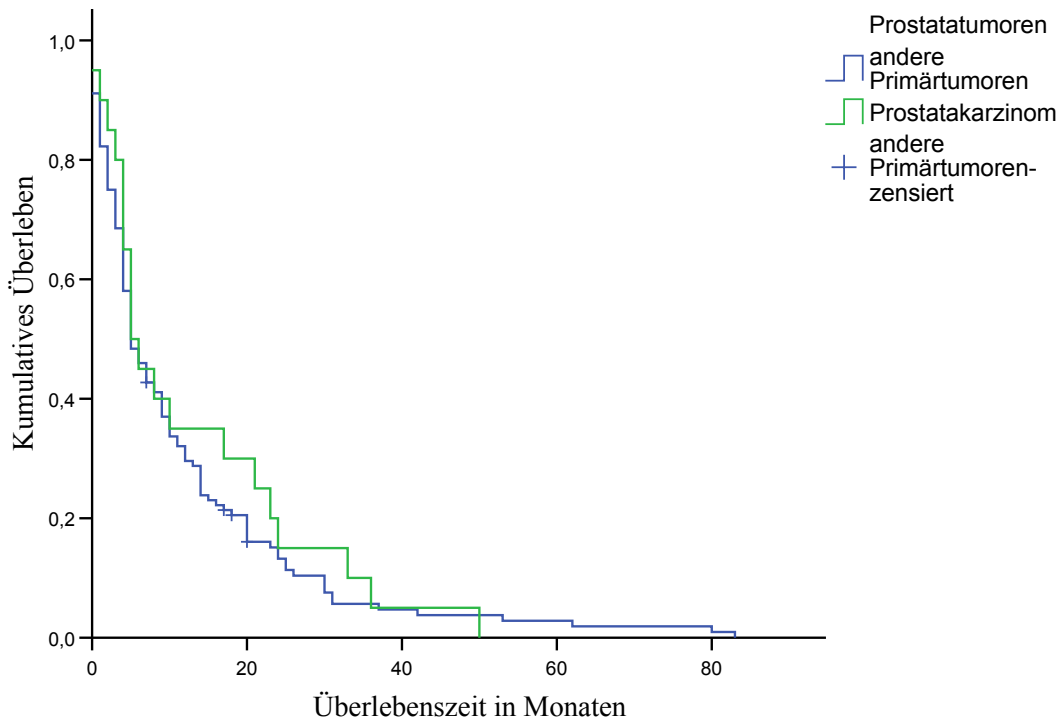
Tabelle 61



Überlebenszeit nach Tumorart in Monaten	Median
Lungen- und Bronchialtumoren:	4
Andere Primärtumoren:	7

Tabelle 62

Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen eines malignen Tumors der Bronchien oder Lunge wiesen nach Diagnose von Wirbelsäulenmetastasen eine signifikant kürzere Überlebenszeit auf als das Kollektiv der übrigen untersuchten Patienten (Signifikanzniveau 0,05).



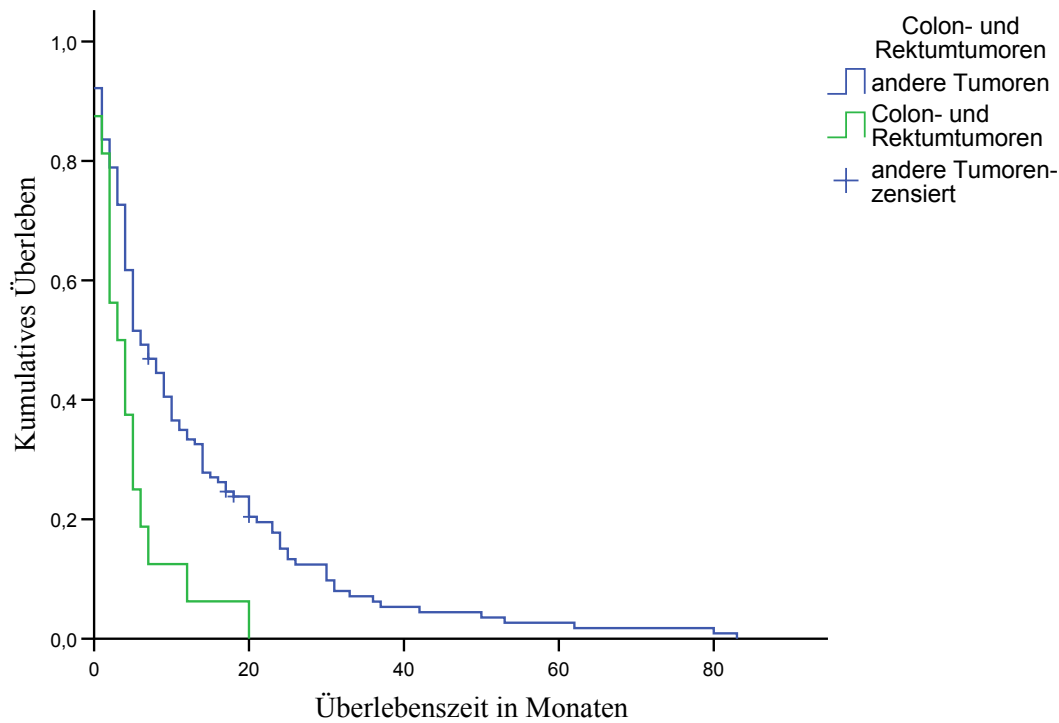
Kurve 12

Statist. Testverfahren	p
Log-Rank-Test:	0,589

Tabelle 63

Die Überlebenszeit der Patienten mit einem Prostatakarzinom unterschied sich nicht signifikant von der Überlebenszeit derjenigen Patienten, die andere Tumoren als Ursache ihrer Wirbelsäulenmetastasen aufwiesen (Signifikanzniveau 0,05).

Anhand Kurve 13 wird die Untergruppe der Patienten mit Colon- oder Rektumkarzinom mit denjenigen Patienten verglichen, die wegen spinalen Metastasen anderer Primärtumoren behandelt wurden:



Kurve 13

Statist. Testverfahren	p
Log-Rank-Test:	0,003

Tabelle 64

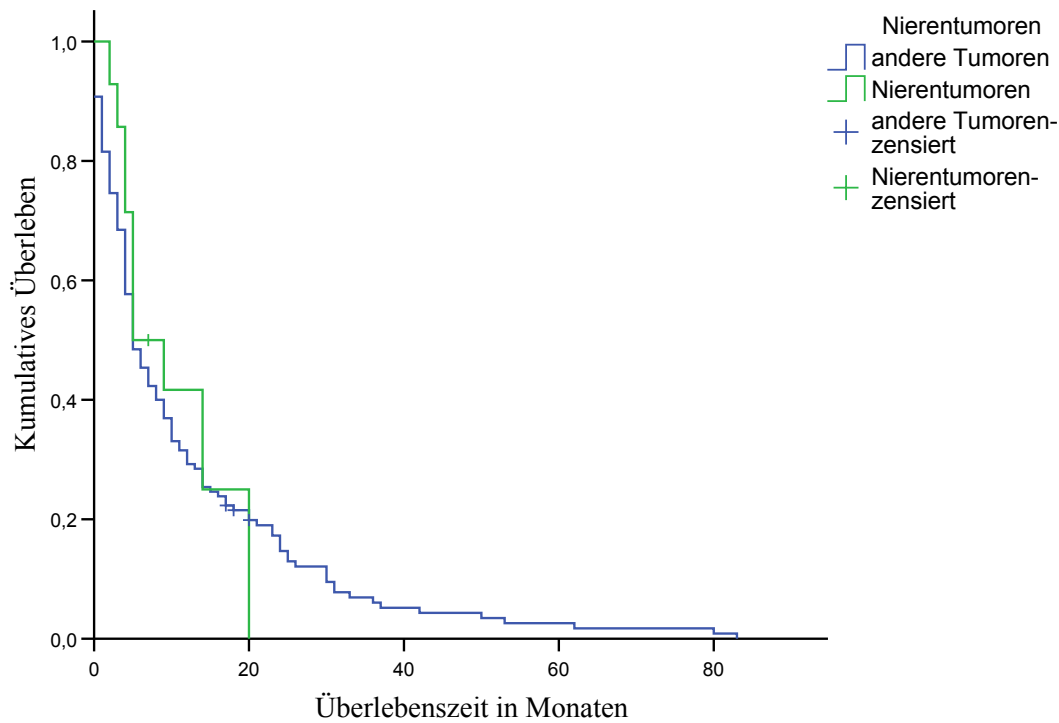
Überlebenszeit nach Tumorart in Monaten	Median
Colon- und Rektumtumoren:	4
Andere Primärtumoren:	6

Tabelle 65



Beim Vergleich der Patienten mit Primärtumoren in Colon oder Rektum zeigte sich, daß diese Gruppe eine signifikant kürzere Überlebenszeit als die Gesamtheit der übrigen Patienten mit anderen Primärtumoren aufwies (Signifikanzniveau 0,05).

Die Überlebenszeit der Patienten mit Nierentumoren und Spinalmetastasen im Vergleich zum Gesamtkollektiv ist in Kurve 14 dargestellt:



Kurve 14

Statist. Testverfahren	p
Log-Rank-Test:	0,942

Tabelle 66

Beim Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten mit Nierentumoren als Ursache der spinalen Metastasierung konnte kein signifikanter Unterschied zum Kollektiv der übrigen untersuchten Patienten nachgewiesen werden (Signifikanzniveau 0,05).



5. Diskussion

5.1. Statistische Aussagekraft des Patientenkollektivs

Vor Interpretation und Diskussion der in Kapitel 4 dargestellten Ergebnisse soll zunächst auf die Aussagekraft der untersuchten Parameter eingegangen werden.

Da die Erhebung der Daten retrospektiv erfolgte, war die Dokumentation des Krankenverlaufs in den Patientenakten nicht standardisiert. Bei nicht allen Patienten wurden die gleichen diagnostischen Maßnahmen, wie zum Beispiel ein Computertomogramm der Wirbelsäule, durchgeführt. Angaben zum Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten waren nicht einheitlich dokumentiert. So variierte etwa die Ausführlichkeit der neurologischen Untersuchung bei Aufnahme und Entlassung erheblich. Dies führte im Einzelfall zu Schwierigkeiten in der Interpretation der Patientenunterlagen:

- Der Allgemeinzustand nach KARNOFSKY (1967) des einzelnen Patienten wurde nicht gesondert in den Krankenakten vermerkt. Die Bewertung des Allgemeinzustands erfolgte anhand der Dokumentation des körperlichen Untersuchungsbefundes und Angaben zur Mobilität sowie zum Ausmaß der pflegerischen Leistungen beim einzelnen Patienten. Über den Grad der Pflegebedürftigkeit zu Hause fanden sich keine Informationen. Obwohl in der Regel eine Unterteilung in guten, mäßigen und schlechten Allgemeinzustand dennoch möglich war, lagen in 20 - 30 % der Fälle so wenige Angaben vor, daß nicht auszuschließen ist, daß die körperliche Verfassung dieser Patienten in Ermangelung weitergehender Informationen zu gut oder schlecht bewertet wurde.
- Die genaue Anzahl der ossären Metastasen wurde in der Gruppe der Patienten mit primär nicht operativer Therapie in keinem der Fälle in den vorliegenden Unterlagen vermerkt. Die Lokalisation der Mehranreicherungen und deren Interpretation als Metastasen war zwar in den Befunden der Skelettszintigraphien vermerkt, eine Zählung der Metastasen jedoch nicht erfolgt. Diese geschah deshalb mittels Nachbefundung der vorliegenden Szintigraphien. Da der Untersucher in der



Auswertung derartiger Befunde nicht zusätzlich geschult war, besteht somit die Möglichkeit einer falsch bewerteten Anzahl von Knochenmetastasen in der Untergruppe der nicht operierten Patienten. Im Kollektiv der operierten Patienten hingegen war die genaue Dokumentation aller Metastasen präoperativ im Rahmen der Indikationsstellung mittels Schnittbildverfahren (MRT, CT) weitgehend komplett erfolgt. Dieses Manko zeigt die Nachteile einer retrospektiven Datenerfassung und liesse sich nur durch eine standardisierte und prospektive Datenerfassung beseitigen. Als Beispiel einer guten Datenqualität und standardisierter Durchführung von MRT-, CT-, Szintigraphie- und Röntgenaufnahmen bei Studienpatienten mit Wirbelsäulenmetastasen mag hier die Arbeit von TOMITA et al. (2000) dienen.

- Gleiches gilt für die Angabe des Kompressionsmechanismus in Anlehnung an CONSTANS et al. (1983). Da auch hier nur begrenzt aussagekräftige radiologische Untersuchungsergebnisse vorhanden waren, konnten nur 130 von 143 Patienten ausgewertet werden. Zudem waren bei vielen Patienten nur Befunde von Nativröntgenaufnahmen der Wirbelsäule vorhanden, so daß eine Wirbelfraktur bei fehlenden Befunden einer weitergehenden tomographischen Diagnostik (MRT, CT) nicht sicher auszuschließen war (→vorheriger Absatz).
- Eine pathologische Wirbelfraktur wurde anhand der vorliegenden Röntgenuntersuchungsbefunde erfaßt. In der Untergruppe der radiotherapeutisch behandelten Tumorpatienten kann es deshalb in Ermangelung weiterführender Schnittbilddiagnostik zu einer falsch niedrigen Häufigkeitsangabe von Wirbelfrakturen gekommen sein (→vorheriger Absatz).
- Auch wenn die Erfassung der Risikofaktoren für Therapiekomplicationen vollständig erfolgte, ist deren Interpretation nur bedingt möglich. Wie eingangs bereits genannt, liegt die Ursache hierfür in der uneinheitlichen Dokumentation der untersuchten Parameter. Beispielsweise fanden sich in der vorliegenden Serie von 144 Patienten lediglich zwei Fälle mit dem Risikofaktor Adipositas. Berücksichtigt man, daß die Prävalenz des Übergewichts in Westeuropa wesentlich höher liegt, muß davon ausgegangen werden, daß es sich um eine falsch niedrige



Häufigkeitsangabe handelt. Eine nachträgliche Einstufung der Patienten in Untergruppen mit und ohne Adipositas war wegen meist unvollständiger Angabe von Körpergröße und -gewicht in den Patientenakten nicht möglich. Beim Vergleich der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Vorliegen von Risikofaktoren konnte zudem nicht sichergestellt werden, daß in beiden Gruppen eine vergleichbare Verteilung von Primärtumorarten vorlag. Beispielsweise wiesen Patienten mit Lungen- oder Bronchialtumoren in einem höheren Prozentsatz einen Risikofaktor auf als Patienten mit Mammatumoren (18 von 31 Patienten mit Lungen- oder Bronchialtumoren versus 18 von 49 Patienten mit Mammatumoren). Dies könnte dazu geführt haben, daß tatsächliche Unterschiede zwischen dem Kollektiv der Patienten mit, beziehungsweise ohne Risikofaktoren in einer der beiden Gruppen durch das Überwiegen von Tumorarten mit längerer, beziehungsweise kürzerer Überlebenszeit in den beiden untersuchten Gruppen ausgeglichen wurden.

- Auch die Latenzzeit zwischen Therapie und Beginn der neurologischen Symptomatik, beziehungsweise der Zeitraum, in dem sich die Beschwerden entwickelten, war nur ungenau in den zur Verfügung stehenden Akten vermerkt. In den wenigen Fällen, bei denen es sich um jeweils weniger als 12 oder 24 Stunden handelte, war er allerdings ausreichend genau dokumentiert. In den übrigen Fällen lagen keine absoluten Stunden- sondern nur Tagesangaben vor. Diese Patienten wurden in die Gruppe mit Latenzzeiten von mehr als 24 Stunden eingeteilt.

Von ursprünglich 325 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1990 bis zum 01.01.1998 an der Universitätsklinik Marburg erstmalig eine Therapie ihrer Wirbelsäulenmetastasen erhielten, erfüllten 151 die Einschlußkriterien für die Aufnahme in die vorliegende retrospektive Studie. Somit standen lediglich 46,5% aller Patienten zur Auswertung zur Verfügung. Die ausgeschlossenen Patienten (174) waren ausnahmslos Patienten, die einer Bestrahlung mit oder ohne Chemotherapie zugeführt worden waren. Ob und in welchem Umfang die Qualität der Dokumentation in den unterschiedlichen Abteilungen bzw. ein kurzer stationärer Aufenthalt einen Einfluß auf die Vollständigkeit der gesuchten Daten und somit auf die Anzahl der eingeschlossenen Patienten hatte, ist nicht bekannt. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu bedenken, daß der genannte Ausschluß von Patienten wegen fehlender Daten (in diesem Fall beispielsweise der für



die Erhebung des TOKUHASHI-Scores notwendige Minimaldatensatz), eine Patientenselektion bedeutet und für die statistische Qualität der vorliegenden Arbeit ein erhebliches Manko darstellt. Zu Recht geben SIMON und ALTMANN (1994) zu bedenken, daß das Fehlen von Daten bei der Auswertung von Patientenakten ein generelles Problem retrospektiver Studien darstellt und nur durch ein anderes Studiendesign (prospektiv) behoben werden kann. Auch SCHÄFER et al. (1999) gehen in Ihren Empfehlungen zur Erstellung von Studienprotokollen für klinische Studien auf diesen Schwachpunkt ein.

Eine Verfälschung der Ergebnisse läge nur dann nicht vor, wenn die erhobenen Parameter wie beispielsweise Überlebenszeit, Metastasenzahl und Lokalisation im nicht ausgewerteten Patientenkollektiv die gleiche statistische Verteilung aufweisen wie im ausgewerteten Kollektiv. Tatsächlich ist jedoch nicht auszuschließen, daß sich die Gruppe der ausgeschlossenen Patienten hinsichtlich der Überlebenszeiten, der Verteilung der untersuchten Parameter sowie hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen beiden systematisch von den einbezogenen Patienten unterscheidet. Grundsätzlich könnte man Hinweise darauf, ob eine Verfälschung durch die ausgeschlossenen Patienten zu erwarten ist, erhalten, indem man KAPLAN-MEIER-Kurven der eingeschlossenen Patienten mit denjenigen der ausgeschlossenen vergleicht. Dem gleichen Ziel kann ein Vergleich der Verteilung der untersuchten Parameter – sofern erfaßt – zwischen ein- und ausgeschlossenen Patienten dienen. Bei der Festlegung der Auswertungsmodalitäten zu Studienbeginn wurde diese Möglichkeit leider nicht in Betracht gezogen. Dieses Manko kann zum Zeitpunkt der Niederschrift dieser Arbeit nicht mehr ausgeglichen werden, da die initial erfaßten Rohdaten, außer in Form des elektronischen Datensatzes, auf dem die vorliegende Arbeit basiert, nach Abschluß der Auswertung gemäß den zu Studienbeginn gewählten Datenschutzmodalitäten (s. Seite 42) vernichtet oder gelöscht wurden.

Weiterhin kann die Reduktion der Fallzahl dazu geführt haben, daß ein signifikanter Zusammenhang zwischen analysierten Patientenmerkmalen und der Überlebenszeit nicht mehr nachweisbar war: Je kleiner ein Kollektiv, desto empfindlicher ist es gegenüber Ausreißern, die das zu den Meßwerten gehörige Konfidenzintervall breiter werden lassen – schließt das Konfidenzintervall den Wert 0 mit ein, ist das Testergebnis nicht mehr signifikant.



Aus den genannten Gründen ist es schwer, aus den Analyseergebnissen der Untergruppen immer zuverlässige Aussagen abzuleiten. Nachfolgend soll nun auf die im Einzelnen gefundenen Ergebnisse eingegangen werden.

Für die spezifischen Überlebenszeiten der zahlenmäßig größten Tumoruntergruppen im Marburger Patientengut wurden die nachstehend genannten Werte errechnet:

Mittlere Überlebenszeit (zensiert) Marburger Patienten	Monate
Mammakarzinom:	18,2
Prostatakarzinom:	13,6
Nierenzellkarzinom:	9,5
Lungentumore und Bronchialkarzinom:	5,0
Colon-, Sigma- und Rektumkarzinom:	3,7

Tabelle 67 (→Tabelle 41)

Median der Überlebenszeit (zensiert) Marburger Patienten	Monate
Mammakarzinom:	14
Prostatakarzinom:	6
Nierenzellkarzinom:	6
Lungentumore und Bronchialkarzinom:	4
Colon-, Sigma- und Rektumkarzinom:	4

Tabelle 68 (→Tabelle 41)

Vergleicht man diese Werte mit verschiedenen, in der Literatur beschriebenen Kollektiven, finden sich je nach Autor deutlich differierende Angaben zur Überlebenszeit nach Therapie in den einzelnen Tumorkategorien. SIOUTOS et al. (1995) beispielsweise errechneten anhand von 109 Patienten mittlere Überlebenszeiten von 22,5 Monaten für Tumoren der Mamma, 15,8 Monate für Tumoren des Dickdarms, 9,5 Monate für Tumoren der Lunge, 20,9 Monate für Tumoren der Niere und 16,0 Monate für Tumoren der Prostata. MUTSCHLER et al. (1990) hingegen beziffern die mittlere Überlebenszeit beim Nierenzellkarzinom mit 9,1 Monaten.

Die insgesamt schlechte Vergleichbarkeit der verschiedenen Angaben zur tumorspezifischen Überlebenszeit beruht unter anderem auf der niedrigen Fallzahl sowohl im



eigenen, als auch im fremden Patientengut: Bei SIOUTOS et al. (1995) liegt die Größe der einzelnen Untergruppen zwischen 9 und 45, die oben aufgeführten eigenen Zahlen beziehen sich auf 16 bis 46 Patienten.

Besonders deutlich wird der Einfluß der Gruppengröße und der interindividuellen Streuung der Ergebnisse auf die Aussagekraft der Überlebenszeit im Fall des Magenkarzinoms: Mit 31,0 Monaten durchschnittlicher Überlebenszeit stellt es in der vorliegenden Studie den Tumor mit der günstigsten Prognose bei Wirbelsäulenmetastasen dar. Berücksichtigt man jedoch die niedrige Fallzahl von $n=2$, kann keine statistisch verwertbare Aussage zur zu erwartenden Überlebenszeit in einem größeren Patientengut getroffen werden. Ähnliches gilt in der vorliegenden Untersuchung für die Überlebenszeit der Patienten mit Leberzellkarzinom als Primärtumor.

Auf das Mammakarzinom soll an dieser Stelle noch einmal gesondert eingegangen werden, da es den zahlenmäßig größten Anteil der untersuchten Primärtumoren darstellt. CONSTANS et al. (1983) geben bei 153 Patienten als mittlere Überlebenszeit nach Therapie 4 Monate an, MUTSCHLER et al. (1995) wiederum 15,1 Monate. Auffällig ist die niedrige Überlebenszeit in der von CONSTANS et al. (1983) untersuchten Gruppe. Dieser Autor gibt auch für andere Tumorentitäten Überlebenszeiten an, die deutlich unter den Ergebnissen anderer Publikationen liegen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist der Zeitraum der Datenerhebung, der sich von 1963 bis 1980 erstreckte: Der zu Beginn des Beobachtungszeitraums noch begrenzte onkologische Kenntnisstand und andere Standards bei der Therapie des Mammakarzinoms könnten eine Verzerrung der Ergebnisse mit insgesamt schlechterer Prognose im Vergleich zu den Ergebnissen aus den Jahren 1980 bis 1990 erklären.

Auffallend ist weiterhin der fehlende Anteil von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen unbekannter Primärtumoren. In der Literatur (NANASSIS, 1997; NAZARIAN, 1996; CONROY et al., 1988) wird deren Anteil mit 10,9 - 16,0% angegeben, während sich kein (auswertbarer) Fall im vom Autor der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientengut fand. Als mögliche Erklärung muß die Selektion der untersuchten Patienten in Erwägung gezogen werden.

Im Gegensatz zu den divergierenden Angaben über die Verteilung der verschiedenen Primärtumorarten liegen die publizierten mittleren Überlebenszeiten in einem relativ engen Intervall zwischen 10 und 15 Monaten (BOLAND et al., 1982; GALASKO,



1986; HARRINGTON, 1984; KOSTUIK et al., 1988; ONIMUS et al., 1986). Auch der anhand der Marburger Patienten errechnete Wert liegt im angegebenen Intervall:

Mittlere Überlebenszeit	n_{Pat}	Monate
Marburger Patienten (zensiert)	151	11,4
MUTSCHLER et al. (1990):	128	12,1
NAZARIAN et al. (1996):	721	11,0
SIOUTOS et al. (1995):	109	15,1

Tabelle 69

Zu den Ergebnissen, aus denen wegen geringer Fallzahl nur unzuverlässige Schlußfolgerungen gezogen werden können, gehören außerdem:

- Die Evaluation des Behandlungserfolges in Abhängigkeit von der gewählten Therapie und
- Die Evaluation der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der gewählten Therapie.

Im Rahmen der Diskussion der Therapieergebnisse wird in Kapitel 5.4. noch näher auf diese Punkte eingegangen.

5.2. TOKUHASHI-Score

Die untersuchten 151 Patienten wiesen einen mittleren TOKUHASHI-Score von 7 auf. 4,6% aller Patienten gehörten in die Gruppe mit schlechter Prognose, 64,9% in die Gruppe mit mittelmäßiger Prognose und 30,5% Patienten in die Gruppe mit guter Prognose. Der Median der Überlebenszeit der Angehörigen der genannten drei Gruppen beträgt 6, 10 und 16 Monate nach Therapiebeginn (→Tabelle 45). Zum Vergleich mit anderen Studien sei hier eine bereits zitierte Arbeit von NAZARIAN et al. (1996) über 721 Patienten vorgestellt. Sie gibt folgende Werte für die TOKUHASHI-Score-abhängigen mittleren Überlebenszeiten an:

TOKUHASHI-Score	Monate
------------------------	---------------



0 - 4 Punkte (schlechte Prognose):	5,0
5 - 8 Punkte (mittelmäßige Prognose):	10,5
9 - 12 Punkte (gute Prognose):	28,0

Tabelle 70

Die Mittelwerte der Überlebenszeiten sind hier zwar größer, jedoch finden sich ebenso wie im Marburger Patientengut deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen.

Die statistische Überprüfung dieser Beobachtung mittels Log-Rank-Test ergab für den Zusammenhang zwischen TOKUHASHI-Score und den mittleren Überlebenszeiten in den drei Untergruppen eine Fehlerwahrscheinlichkeit $p=0,024$, $p=0,001$, beziehungsweise $p=0,015$ (→Tabellen 42 bis 44 und Kurven 2a bis 2c). Im Marburger Patientengut konnte somit ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Score-Ergebnis nachgewiesen werden: Je größer die im Score erreichte Punktzahl, beziehungsweise vorhergesagte Prognose, desto länger war die durchschnittliche Überlebenszeit.

Diese Beobachtung wird neben oben genannter Studie von NAZARIAN et al. (1996) durch eine Veröffentlichung von ENKAOUA et al. (1997) bestätigt, die die Bedeutung des TOKUHASHI-Scores retrospektiv anhand von 71 Tumorpatienten prüften und ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenszeiten der Gruppen mit guter, mäßiger und schlechter Prognose nachwiesen.

Hierzu muß jedoch kritisch angemerkt werden, daß für die statistisch zuverlässige Bestätigung des von TOKUHASHI et al. vorgestellten Scoringsystems eine retrospektive Datenanalyse, wie sie in der vorliegenden Arbeit und den eben genannten Studien vorgenommen wurde, nicht ausreichend ist. Nur eine prospektive Studie mit ausreichender Fallzahl ist hierfür geeignet. Eine derartige Studie könnte zudem auch über die adäquate Wertung der in den Score eingehenden Parameter Auskunft geben:

Beispielsweise erscheint die Wertung eines unbekanntem Primärtumors mit 2 Punkten fraglich. Anhand eigener Untersuchung empfehlen ENKAOUA et al. (1997) eine Wertung mit 0 Punkten. Unterstützt wird dieser Vorschlag durch eine Publikation von NOTTEBAERT et al. (1989), der in 33 Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen eines unbekanntem Primärtumors bei Autopsie in 17 Fällen (68% der Patienten) einen Lun-



gentumor nachweisen konnte. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Lungen- oder Bronchialtumors liegt somit über 50% und legt eine Neubewertung mit 0 oder 1 Punkt angesichts der schlechten Prognose dieser Tumorentität (→Tabelle 41) nahe. Auch OBERNDORFER et al. (2000) haben eine Modifikation der Primärtumoreinteilung vorgeschlagen, da sie anhand der retrospektiven Analyse eigener Patienten eine Korrelation der Überlebenszeit vor allem mit der Art des Primärtumors festgestellt haben. Diesen methodischen Einwänden Rechnung tragend, hat TOKUHASHI (2000) den ursprünglichen Score modifiziert und bewertet nun Primärtumoren mit 0 bis 5 Punkten; die maximal erreichbare Punktzahl beträgt somit 15 statt ursprünglich 12 Punkte. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß die von TOKUHASHI et al. (1990) und später von ENKAOUA et al. (1997) vorgenommene Einteilung der Primärtumorarten in Gruppen mit 0, 1 oder 2 Punkten maximal 13, beziehungsweise 34 Patienten umfaßte. Die Wahrscheinlichkeit zufallsbedingter Schwankungen ist somit recht hoch.

Um dieser Kritik gerecht zu werden, überprüften TOKUHASHI et al. (2005) in einem weiteren Schritt zunächst retrospektiv an 246 Patienten und danach prospektiv an 118 Patienten eine Modifikation des ursprünglich publizierten Scores. In 2009 analysierten TOKUHASHI et al. ihren Score erneut in einer rein prospektiven Studie bei 183 Patienten, um neben der Korrelation des Score mit der tatsächlichen Überlebenszeit auch den Einfluss der gewählten Therapie (operativ versus nicht operativ) auf das funktionelle Outcome zu prüfen. Alle Patienten waren wiederum operativ oder nicht operativ versorgt worden. Die Autoren empfehlen nun ein gering modifiziertes Vorgehen:

- Bei einem Score von 8 oder weniger erfolgt eine konservative Therapie mit Radiatio, Chemo- oder Immuntherapie, eventuell kombiniert mit einem palliativen operativen Eingriff wie Laminektomie, Tumorteilresektion und dorsale Instrumentierung zur Stabilisierung der Wirbelsäulensegmente.
- Bei einem Score von mehr als 8, aber multiplen Wirbelsäulenmetastasen, wird das gleiche Vorgehen gewählt.
- Bei einem Score von 12 oder mehr Punkten erfolgt der Versuch der Metastasenexzision in toto.



- Bei einem Score von 9 bis 11 Punkten, aber singularer Wirbelsäulenmetastase wird das gleiche Vorgehen gewählt.

Weitere, prospektive Analysen des ursprünglichen oder überarbeiteten TOKUHASHI-Scores sind nicht publiziert. ULMAR et al. (2007) haben ergänzend zur vorliegenden Arbeit die Anwendbarkeit beider Score-Versionen jedoch mit der retrospektiven Auswertung eines Kollektivs von 217 Tumorpatienten bestätigt.

Auch TOMITA et al. (2000) haben eine weitere Abwandlung des TOKUHASHI-Scores erarbeitet und einen Algorithmus zur Wirbelsäulenmetastasentherapie publiziert. Analog zum Vorgehen von TOKUHASHI et al. (2005) wurde das Scoringsystem anhand retrospektiv gewonnener Daten von 67 Patienten erstellt und später prospektiv auf seine Anwendbarkeit überprüft. Es handelt sich hierbei um einen auf drei Faktoren beschränkten Score mit einer maximal erreichbaren Punktzahl von 10, in den das Vorhandensein von viszeralen Metastasen, Knochenmetastasen und die Schnelligkeit des Primärtumorwachstums eingehen. Im Gegensatz zu TOKUHASHI et al. (1990) differenzieren die Autoren in Abhängigkeit vom Score-Wert nicht nur zwischen kurativem und palliativem Operationsziel, sondern nehmen eine Unterteilung in nicht operative Therapie, Palliativoperation ohne vollständige Exzision der Metastasen als auch vollständige Resektion vor. Der methodische Mangel dieser Studie liegt jedoch – wie schon bei der ursprünglichen Version des TOKUHASHI-Scores – in einer kleinen Fallzahl von ca. 70 retrospektiv und 61 prospektiv untersuchten Patienten. ULMAR et al. schreiben dem Score von TOMITA et al. (2000) nach Überprüfung im eingangs bereits zitierten Kollektiv von 217 Spinalmetastasenpatienten zudem eine geringe Reliabilität, beziehungsweise Korrelation zwischen vorhergesagter und beobachteter Überlebenszeit zu.

Zusammenfassend wurde die Anwendbarkeit des TOKUHASHI-Scores retrospektiv sowohl am Marburger Patientengut als auch durch Folgearbeiten von ULMAR et al. bestätigt. Die methodisch verlässlichste Bewertung der Anwendbarkeit des ursprünglichen, in dieser Arbeit analysierten TOKUHASHI-Scores wäre jedoch eine prospektive Studie mit großer Fallzahl. Obgleich diese noch nicht realisiert wurde, haben zwischenzeitlich verschiedene Autoren Modifikationen des Scores inklusive einer Neubewertung der Primärtumorentitäten vorgeschlagen. TOKUHASHI selbst hat mit



seiner Arbeitsgruppe seinen 2005 modifizierten Score an 116, beziehungsweise 183 Patienten prospektiv geprüft und veröffentlicht.

5.3. Weitere Parameter

Bei der statistischen Überprüfung der erfaßten Parameter wiesen der Allgemeinzustand nach KARNOFSKY (1967) und der Score nach TOKUHASHI et al. (1990) eine statistisch signifikante Korrelation mit der Überlebenszeit nach Therapie auf.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, daß Patienten mit Mammakarzinom als Primärtumor eine signifikant längere Überlebenszeit als andere Patienten aufwiesen. Bei Patienten mit kolorektalen oder bronchopulmonalen Tumoren war die Überlebenszeit wiederum signifikant verkürzt.

Andere Parameter, wie beispielsweise das Vorhandensein von Risikofaktoren, zeigten diesen Zusammenhang nicht. Eine Ursache hierfür könnte die im Kapitel 5.1. bereits diskutierte Qualität der Daten sein. Allerdings zeigten auch TOKUHASHI et al. (1990) bei Veröffentlichung ihres Scores, daß keiner der Einzelparameter mit der Überlebenszeit korrelierte, sondern erst eine Kombination aller erfaßten Parameter.

5.4. Therapieergebnisse

Bei der Analyse des Erfolgs der einzelnen Behandlungsverfahren fällt die große Anzahl der Patienten ohne neurologische Ausfälle in der Gruppe der radiotherapierten Patienten auf. Das Ziel der Strahlentherapie war hier die Schmerzreduktion und Förderung der Reossifikation von Osteolysen. Eine Erfassung und Dokumentation der Schmerzintensität vor und nach Bestrahlung anhand standardisierter Skalen war in den vorhandenen Unterlagen nicht nachweisbar. Berücksichtigt man zudem, daß die analgetische Wirkung nach Bestrahlung mit einer Verzögerung von mehreren Wochen auftreten kann (→Kapitel 2.3.1.), ist es schwierig, über die Dokumentation fehlender motorischer oder sensibler Ausfälle hinaus den Erfolg der Strahlentherapie zu beurteilen. Zwar war bei einem Großteil dieser Patienten vermerkt, daß sich eine Schmerzbesserung nach Ende der Bestrahlungszyklen eingestellt habe, für eine objektive und vergleichbare Interpretation reichen diese Angaben jedoch nicht aus. Es



läßt sich lediglich feststellen, daß keiner der Patienten bei Entlassung subjektiv stärkere Schmerzen als vor Therapiebeginn verspürte.

Bei der Differenzierung der Studienergebnisse nach Behandlungserfolg, gemessen an der Anzahl der Verbesserungen des neurologischen Untersuchungsbefundes, ergaben sich folgende Verhältnisse:

Die Relation zwischen Verschlechterung und Verbesserung des neurologischen Status (→Tabelle 27) betrug in

- der Gruppe Radiotherapie mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie 4,2% zu 2,5%. 93,3% blieben unverändert.
- der Gruppe Chirurgie und Radiatio mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie 15,4% zu 7,7%. 76,9 % blieben unverändert.
- der Gruppe Chirurgie mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie 0,0% zu 18,2%. 81,8% blieben unverändert.

Somit schloß das Kollektiv der chirurgisch, jedoch nicht radiotherapeutisch behandelten Patienten am besten ab; in dieser Gruppe trat kein Fall von posttherapeutischer neurologischer Verschlechterung auf. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muß jedoch berücksichtigt werden, daß die drei beschriebenen Gruppen zum Teil nur wenige Patienten umfaßten und die neurologische Verschlechterung nur eines Patienten in einer der Gruppen die Verhältnisse bereits deutlich geändert hätte. Auch hier gilt: Eine endgültige Entscheidung über den Stellenwert der einzelnen Therapiemöglichkeiten kann anhand der Ergebnisse dieser Studie nicht getroffen werden, da

- keine ausreichende Fallzahlen in den untersuchten Gruppen vorliegen,
- keine standardisierten Bedingungen in der Durchführung der einzelnen Therapieformen nachzuweisen sind und
- keine Randomisierung bei der Zuteilung der Therapieformen erfolgt ist.

Aufgrund der retrospektiven Datenerfassung war eine Randomisierung, die auf dem Zufallprinzip basierend über Einteilung in einen der Therapiearme (Chirurgie, Radiotherapie oder Chirurgie und Radiotherapie, jeweils mit oder ohne Chemo-/Immuntherapie) entschieden hätte, nicht möglich.



Die erhobenen Daten können lediglich der Darstellung der Situation des Zeitraumes 01.01.1990 bis 01.01.1998 dienen. Übertragbare Folgerungen bezüglich der Vergleichbarkeit oder Erfolgsquote der Behandlungsschemata sind daraus nicht abzuleiten.

Auch in der Literatur findet sich zur Frage, welche der oben angeführten Methoden die erfolgversprechendste bei der Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen sei, keine zuverlässige Antwort. Retrospektive Studien (WAGNER et al., 1996; PATTERSON, 1980) geben zwar die Wirksamkeit aller Verfahren an, eine valide prospektive und randomisierte Studie zur endgültigen Klärung der Fragestellung ist jedoch noch nicht veröffentlicht worden. YOUNG et al. publizierten zwar 1980 eine prospektive, randomisierte Studie zur Vergleichbarkeit des Therapieerfolges von Laminektomie und Radiatio mit alleiniger Radiatio, bei der sie keinen Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit und des Therapieerfolges zwischen beiden Behandlungsarten feststellen konnten. Die Autoren selbst werteten ihre Ergebnisse allerdings wegen der geringen Patientenzahl als nicht aussagekräftig genug, um Schlußfolgerungen für zukünftige Therapierichtlinien ziehen zu können.



6. Zusammenfassung

Im Verlauf metastasierender Tumorerkrankungen spielt die Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen eine große Rolle in Neurochirurgie, Orthopädie und Radiotherapie. Die Schwierigkeit in der Wahl einer adäquaten Therapie liegt in der unklaren Prognose und Überlebenszeit des einzelnen Patienten zu Therapiebeginn. TOKUHASHI et al. veröffentlichten 1990 ein Scoringsystem mit sechs klinischen Parametern, das helfen soll, die Prognose von Wirbelsäulenmetastasenpatienten besser abzuschätzen und die Radikalität der chirurgischen Therapie in Abhängigkeit von der errechneten wahrscheinlichen Überlebenszeit dieser Patienten zu wählen. Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist die Überprüfung des Scores nach TOKUHASHI und die Suche nach weiteren Parametern, die mit der gemessenen Überlebenszeit der Patienten korrelieren, um ein modifiziertes Scoringsystem mit besserer Aussagekraft zu schaffen. Nach Auswertung der Krankenakten von 151 an der Universitätsklinik Marburg behandelten Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen konnte die Signifikanz der Prognoseabschätzung nach TOKUHASHI et al. (1990) bestätigt werden. Weitere Faktoren mit Einfluß auf die Überlebenszeit fanden sich jedoch nicht.

Neben dem retrospektiven Charakter der Studie kann für den fehlenden Nachweis derartiger Parameter das durch begrenzten Datenumfang stark selektierte Patientengut und eine zu kleine Fallzahl in den einzelnen Primärtumoruntergruppen gewesen sein. Diese Studie ist als retrospektive Überprüfung des Marburger Patientenguts zu verstehen. Die Interpretation, respektive Übertragung der Ergebnisse auf andere Patientenkollektive ist nur bedingt möglich. Auch wenn eine überarbeitete Fassung des in der vorliegenden Arbeit überprüften Scores an einem maximal 183 Patienten umfassenden Kollektiv bereits prospektiv überprüft wurde, ist - wie bei anderen Scores auch - die Evaluation nur im Rahmen einer multizentrischen und prospektiven Studie möglich, um statistisch valide Aussagen anhand adäquater Patientenzahlen zu treffen.



7. Literaturverzeichnis

1. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crinò L, Dirix L, Gnant M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thürlimann B. "Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel." *Ann Oncol* 2007 Sep (Epub ahead of print)
2. Aaronson S. "Growth factors and cancer." *Science* 1991; 254: 1146-53
3. Adler CP. "Knochenkrankheiten." Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1983
4. Alberico RA. "Balloon kyphoplasty for multilevel spinal metastases from breast cancer." *J Support Oncol* 2007 May; 5(5): 243-6
5. Algra PR, Heimans JJ, Valk J, Nauta JJ, Lachniet M, Van Kooten B. "Do metastases in vertebrae begin in the body or in the pedicles?" *AJR Am J Roentgenol* 1992 Jun; 158(6): 1275-79
6. Allen K, Johnson T, Hibbs G. "Effective bone radiation as related to various treatment regimens." *Cancer* 1976; 37: 984-87
7. Barron KD, Hirano A, Araki S, Terry RD. "Experiences with metastatic neoplasms involving the spinal cord." *Neurology (Minneapolis)* 1959; 9: 91-106
8. Bates T. "A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression." *Int J Radiat Biol Phys* 1992; 23: 217-21
9. Batley F. "Radiotherapy of tumors of the spinal cord." in: Youmans (Hrsg.) "Neurological surgery." W. M. Saunders, Philadelphia 1973
10. Batson OV. "The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases." *Arch Surg* 1940; 112: 138-49



11. Batson OV. "The vertebral vein system." *Ann Surg Roentgen* 1957; 78: 195-212
12. Bauer H. Letter to the editor. *Spine* 2002; 27(10): 1124-26
13. Bernhard M, Gries A, Kremer P, Böttiger BW. "Spinal cord injury (SCI) - prehospital management." *Resuscitation* 2005 Aug; 66(2): 127-39
14. Biancone L, Araki M, Araki P, Vassalli P, Stamenkovic I. "Redirection of tumor metastasis by expression of E-Selectin in vivo." *Journal of Experimental Medicine* 1996; 183 (2): 581-87
15. Boland P, Lane JM, Sundaresan N. "Metastatic disease of the spine." *Clin Orthop* 1982; 95-102
16. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, Fehlings M, Herr DL, Hitchon PW, Marshall LF, Nockels RP, Pascale V, Perot PL Jr, Piepmeier J, Sonntag VK, Wagner F, Wilberger JE, Winn HR, Young W. "Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study." *JAMA* 1997 May; 277(20): 1597-604.
17. Breschet G. "Recherches anatomiques, physiologiques et pathologiques sur le système veineux." Paris 1832
18. Buchelt M, Windhager R, Kiss H, Schneider B, Lack W, Kotz R. "Surgical treatment of spinal metastases. Chirurgische Behandlung von Metastasen der Wirbelsäule." *Z Orthop Grenzgeb* 1996; 134: 263-68
19. Chade HO. "Metastatic tumors of the spine and the spinal cord." in: Vinken PJ, Bruyn GW (Hrsg.). "Handbook of clinical neurology" North Holland Publishing, Amsterdam, Oxford 1976



20. Chason JL, Walker FB, Landers JW. "Metastatic carcinoma in the central nervous system and dorsal root ganglia." *Cancer* 1963; 16: 781-87
21. Chataigner H, Onimus M. "Surgery in spinal metastasis without spinal compression: Indications and strategy related to the risk of recurrence." *Eur Spin J* 2000 Dec; 9(6): 523-27
22. Coleman, RE. "Skeletal complications of malignancy." *Cancer* 1997 Oct; 80(8 Suppl.): 1589-94
23. Conroy T, Malissard L, Dartois D, Luporsi E, Stines J, Chardot C. "Natural history and development of bone metastasis." *Bull Cancer* 1988; 75(9): 845-57
24. Constans, J P. "Spinal Metastases with neurological manifestations. Review of 600 cases." *J Neurosurg* 1983; 59: 111-18
25. Cotten, A. Dewatre F. Cortet B., Assaker R, Leblond D, Duquesnoy B, Chastanet P, Clarisse J. "Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: Effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methacrylate at clinical follow-up." *Radiology* 1996; 200: 525-30
26. Couinaud C. "Une méconnaissance en physiopathologie viscérale: Le système veineux vertébral." *J Chir* 1973; 10: 125-42
27. Coventry MB, Ghormley RK, Kernohan KW. "The intervertebral disc; its microscopic anatomy and pathology. Part III. Pathological changes in the intervertebral disc." *J Bone Joint Surg* 1945; 27: 233-47
28. Crock HV, Yoshizawa H, Kame SK. "Observation on the venous drainage of the human vertebral body." *J Bone Joint Surg (Br)* 1973; 54: 528-33
29. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. "Cetuximab



monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer." *N Engl J Med* 2004 Jul; 351(4): 337-45

30. Danen EH, Marcinkewicz C, Cornelissen IM, van Kraats AA, Pachter JA, Ruiter DJ, Niewarowski S, van Muijen GN. "The disintegrin Eristostatin interferes with Integrin alpha 4 beta 1 function and with experimental metastasis of human melanoma cells." *Exp Cell Res* 1998 Jan; 238(1): 188-96
31. De Wald RL, Bridewell KH, Prodromas C, Rodts MF. "Reconstructive spinal surgery as palliation for metastatic malignancies of the spine." *Spine* 1985; 10: 21-26
32. Denis F. "The three column spine and its significance in the classification of acute spinal injuries." *Spine* 1983; 8: 817-31
33. Di Chiro G, Herdt JR. "Angiographic demonstration of spinal cord arterial occlusion in postradiation myelomalacia." *Radiology* 1973; 106: 317-19
34. Dold U, Sack H. "Praktische Tumorthherapie." Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1985
35. Dominkus M, Krepler P, Schwameis E, Kotz R. "Operative Therapie von Wirbelsäulenmetastasen." *Orthopäde* 1998; 5: 282-86
36. Enkaoua EA, Doursounian L, Chatellieri G, Mabesoone F, Aimard T, Saillant G. "Vertebral metastases: A critical appreciation of the preoperative prognostic Tokuhashi score in a series of 71 cases." *Spine* 1997 Oct; 22(199): 2293-98
37. Ernestus RI, Wilcke O. "Spinal metastases of intracranial ependymomas. Four case reports and review of the literature." *Neurosurg Rev* 1990; 13(2): 147-54
38. Ewing J. "Metastasis in neoplastic disease. A textbook on tumors." W. M. Saunders, Philadelphia 1928



39. Ferrara N, Bunting S. "Vascular endothelial growth factor, a specific regulator of angiogenesis," *Curr Opin Hypertens* 1996 Jan; 5(1): 35-44
40. Folkman J. "Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases." *Nature Medicine* 1995; 1: 27-31
41. Folkman J. "Ausschaltung der Blutversorgung von Tumoren." in: "Spektrum der Wissenschaft Spezial 5: Krebsmedizin" Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg 1996
42. Fornasier VL, Horne JG. "Metastases to the vertebral column." *Cancer* 1975; 36(2): 590-94
43. Fourney DR, Schomer DF, Nader R, Chlan-Fourney J, Suki D, Ahrar K, Rhines LD, Gokaslan ZL. "Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients." *J Neurosurg* 2003 Jan; 98(1 Suppl.): 21-30
44. Frankel BM, Monroe T, Wang C. "Percutaneous vertebral augmentation: An elevation in adjacent-level fracture risk in kyphoplasty as compared with vertebroplasty." *Spine J* 2007 Sep-Oct; 7(5): 575-82
45. Frankel HL, Hancock D, Hyslop G et al. "The value of postural reduction in the initial management of closed injuries to the spine with paraplegia and tetraplegia." *Paraplegia* 1969; 7: 179-92
46. Frassica FJ, Sim FH. "Pathogenesis and Prognosis. Pathophysiology in diagnosis and management of metastatic bone disease. A multidisciplinary approach." Raven Press, New York 1988
47. Fujita T, Ueda Y, Kawahara N, Baba H, Tomita K. "Local spread of metastatic vertebral tumors. A histologic study." *Spine* 1997 Aug; 22(16): 1905-12



48. Galasko CSB. "Skeletal metastases." Butterworths, London 1986
49. Galibert P, Déramont H. "Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty." Neurochirurgie 1987; 33(2): 166-68
50. Gall SA. "Immunotherapy for gynecologic malignancies." Raven Press, New York 1978
51. Gilbert RW, Kim J-H, Posner JB. "Epidural cord compression from metastatic tumor: Diagnosis and treatment." Ann Neurol 1978; 3: 40-51
52. Gowin W. "Significance of the venous system of the spine in the formation of metastases." Strahlentherapie 1983 Nov; 159(11): 682-89
53. Griss P. "Osteosynthesen und Wirbelkörperersatz bei Wirbelsäulentumoren." Orthopäde 1987; 16: 415-21
54. Hahn JM. "Checkliste Innere Medizin." Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1997
55. Harrington KD. "Anterior cord decompression and spinal stabilization for patients with metastatic lesions of the spine." J Neurosurg 1984; 61: 107-17
56. Harrison KM, Muss HB, Ball M, McWorther M, Case D. "Spinal cord compression in breast cancer." Cancer 1985; 55: 2839-44
57. Healey J, Brown H. "Complications of Bone Metastases. Surgical management." Cancer 2000 (88 Suppl.): 2940-51
58. Herlihy WF. "Revision of the venous system: The role of vertebral veins." Med J Australia 1947; 1: 661-72
59. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, Yee G, Biermann JS, Chlebowksi RT, Pfister DG. "American Society of Clinical



Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel." J Clin Oncol 2000 Mar; 18(6): 1378-91

60. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD. "Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group." N Engl J Med 1996 Dec; 335(24): 1785-91
61. Hoskins PJ. "Scientific and clinical aspects of radiotherapy in the relief of bone pain." Cancer Surveys 1988; 7: 70-86
62. Ikeda H, Ushio Y, Shimizu K, Mogami H, Hayakawa T. "Experimental spinal cord compression by epidural neoplasms." Neurol Surg (Tokyo) 1978; 6: 891-98
63. Jouanneau J, Plouet J, Moens G, Thiery JP. "FGF-2 and FGF-1 expressed in rat bladder carcinoma cells have similar angiogenic potential but different tumorigenic properties in vivo." Oncogene 1997 Feb; 14(6): 671-76
64. Kagan AR. "Radiation therapy in palliative cancer management." in: Perez CA, Brady LW (Hrsg.). "Principles and practice of radiation oncology." Lippincott, Philadelphia 1992
65. Kanis JA, Powles T, Paterson AH, McCloskey EV, Ashley S. "Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer." Bone 1996 Dec; 19(6): 663-67
66. Kaplan EL, Meier P. "Nonparametric estimation from incomplete observations." J Amer Stat Ass 1958; 53: 457-81
67. Karnofsky DA. "Clinical evaluation of anticancer drugs. Cancer chemotherapy." GANN Monograph 1967; 2: 223-31



68. Karpatkin S, Pearlstein E, Ambrogio C, Collier BS. "Role of adhesive proteins in platelet tumor interaction in vitro and metastasis formation in vivo." *J Clin Invest* 1988 Apr; 81(4): 1012-19
69. Katoh M, Unakami M, Hara M, Fukuchi S. "Bone metastasis from colorectal cancer in autopsy cases." *J Gastroenterol* 1995 Oct; 30(5): 615-18
70. Kerdiles N. "Le système veineux rachidien." Mémoire D.U. Anatomie de l'Appareil Locomoteur, Bordeaux 1993
71. Kim RY. "Extradural spinal cord compression from metastatic tumor." *Ala Med* 1990 Jul/Aug; 69(1-2): 10-15
72. Kim YJ, Borsig L, Han HL, Varki NM, Varki A. "Distinct selectin ligands on colon carcinoma mucins can mediate pathological interactions among platelets, leukocytes and endothelium." *Am J Pathol* 1999 Aug; 155(2): 461-72
73. Kostuik JP, Errico TJ, Gleasow TF, Errico CC. "Spinal stabilization of vertebral column tumors." *Spine* 1988; 13: 250-56
74. Lapresle P, Roy-Camille R, Lazenec JY, Mariembourg G. "Traitement chirurgical des métastases vertébrales." *Chirurgie* 1991; 117: 49-58
75. Larédo JD. "La vertébroplastie." Symposium der Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFECOT) "La place de la chirurgie dans le traitement des métastases rachidiennes" 1996
76. Livingston KE, Perrin RG. "The neurosurgical management of spinal metastases causing cord and cauda equina compression." *J Neurosurg* 1978; 49: 839-43
77. Malcom A, Sarraf C. "Understanding cancer. From basic science to clinical practice." Cambridge University Press, London 1997



78. Maranzano E, Latini P. "Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: Final results from a prospective trial." *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995; 32: 959-67
79. Martin JB, Jean B, Sugi K, San Millan Ruiz D, Piotin M, Murphy K, Rufenacht B, Muster M, Rufenacht DA. "Vertebroplasty: Clinical experience and follow-up results." *Bone* 1999 Aug; 25(2 Suppl.): 11-15
80. Mike S, Harrison C, Coles B, Staffurth J, Wilt TJ, Mason MD. "Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer." *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct; 18(4): CD005247
81. Morton AR, Lipton A. "Hypercalcaemia." in: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE. "Clinical oncology." Churchill Livingstone, New York 1995
82. Mutschler W, Dopfer HP, Kreibich M. "Chirurgische Therapie von Wirbelsäulenmetastasen." *Zent Bl Chir* 1990; 115: 1281-91
83. Nanassis K, Alexiadou-Rudolf C, Rudolf J, Frowein RA. "Surgical indications and prognosis in spinal metastases." *Neurosurg Rev* 1997; 20(2): 99-103
84. Nazarian S. "La chirurgie des métastases vertébrales." Symposium der Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT) "La place de la chirurgie dans le traitement des métastases rachidiennes" 1996
85. Nazarian S, Guigui P, Gouvernet J. "Résultats." Symposium der Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT) "La place de la chirurgie dans le traitement des métastases rachidiennes" 1996
86. Neugebauer E, Rothmund M, Lorenz W. "Konzept, Struktur und Praxis prospektiver klinischer Studien." *Chirurg* 1989; 60: 203-13



87. Nottebaert M, Exner GU, von Hochstetter AR, Schreiber A. "Metastatic bone disease from occult carcinoma: A profile." *International Orthopedics* 1989; 13: 119-23
88. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen C, Folkman J. "Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice." *Nature Medicine* 1996 Jun; 2(6): 689-92
89. Oberndorfer S, Grisold W. Letter to the editor. *Spine* 2000 Mar; 25(5): 653-54
90. Oleksowicz L, Dutcher JP. "Adhesive receptors expressed by tumor cells and platelets: novel targets for therapeutic anti-metastatic strategies." *Med Oncol* 1995 Jun; 12(2): 95-102
91. Olerud C, Jónsson H, Löfberg AL, Lörelius LE, Sjöström L. "Embolization of spinal metastases reduces peroperative blood loss. 21 patients operated for renal cell carcinoma." *Acta Orthop Scand* 1993; 64: 9-12
92. Onimus M, Schraub S, Vertin D, Bosget JF, Guidet M. "Surgical treatment of vertebral metastasis." *Spine* 1986; 11: 883-91
93. Ortiz Gomez JA. "The incidence of vertebral body metastases." *Int Orthop* 1995; 19(5): 309-11
94. Paget S. "The distribution of secondary growths in cancer of the breast." *Lancet*, 1889; 4:571-73
95. Paterson AH. "The potential role of bisphosphonates as adjuvant therapy in the prevention of bone metastases." *Cancer* 2000 Jun; 88(12 Suppl.): 3038-46
96. Patterson RH. "Metastatic disease of the spine: Surgical risk versus radiation therapy." *Clin Neurosurg* 1980; 27: 641-44



97. Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. "Bisphosphonates for breast cancer." *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jul; 20(3): CD003474
98. Podd TJ, Carpenter DS, Baughan CA, Percival D, Dyson P. "Spinal cord compression. Prognosis and implications from treatment fractionation." *Clin Oncol* 1992; 4: 341-44
99. Priestman TJ, Bullmore JA, Godden TP et al. "The Royal College of Radiologists fractionation survey." *J Clin Oncol* 1989; 1: 39-46
100. Rate WR, Solin LH, Turrisi AT. "Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: Brain metastases, bone metastases and spinal cord compression." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 859-64
101. Rengarachy S, Lee SH, Watanabe I. "Spinal epidural radiation necrosis is stimulating metastatic neoplasm." *Surg Neurol* 1978; 10: 101-3
102. Resbeut M, Alzieu C, Hannoun-Levi JM, Noirclerc M, Cowen D. "Radiothérapie des métastases vertébrales." *Symposium der Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFECOT) "La place de la chirurgie dans le traitement des métastases rachidiennes"* 1996
103. Resnick D, Niwayama G. "Intervertebral disc abnormalities associated with vertebral metastasis: Observations in patients with prostatic cancer." *Invest Radiol* 1978; 13: 182-90
104. Rosen EM, Lamszus K, Laterra J, Polverini PJ, Rubin JS, Goldberg ID. "HGF/SF in angiogenesis." *Ciba Found Symp* 1997; 212: 215-26
105. Rowe DM, Becker GJ, Rabe FE, Holden RW, Richmond BD, Wass JL, Sequeira FW. "Osseous metastases from renal cell carcinoma: Embolization and surgery for restoration of function." *Radiology* 1984; 150: 673-76



106. Ruoslathi E. " Wie Krebs sich ausbreitet." in: "Spektrum der Wissenschaft Spezial 5: Krebsmedizin" Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg 1996
107. Rubin P, Mayer E, Coulter C. "Extradural spinal cord compression by tumor: Part II. High daily dose experience without laminectomy." Radiology 1969; 93: 1248-60
108. Saillant G, Enkaoua EA, Aimard T Roy-Camille R. "Métastases rachidiennes d'origine thyroïdienne. A propos d'une série de 37 cas." Rev Chir Orthop 1995; 81: 672-81
109. Schaberg J, Gainor B. "A profile of metastatic carcinoma of the spine." Spine 1985; 10(1): 19-20
110. Schäfer H, Berger J, Biebler KE et al.: Empfehlungen für die Erstellung von Studienprotokollen (Studienplänen) für klinische Studien. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 1999; 30: 141–54.
111. Schmorl G, Junghans H. "The human spine in health and disease." Translated by Beseman EF. Grune & Stratton, New York, London 1971
112. Schultheiss TE. "Radiation response of the nervous system." Int J Oncol Biol Phys 1995; 31: 1093-131
113. Sharma DN, Gairola M, Mohanti BK, Rath GK. "Radiation therapy in skeletal metastases." Med J Malaysia 1999 Jun; 54(2): 210-15
114. Simon R, Altmann DG. "Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology." Br J Cancer 1994 Jun; 69(6): 979-85
115. Sioutos PJ, Arbit E, Meshulam CF, Galicich, JH. "Spinal metastasis from solid tumors. Analysis of factors affecting survival." Cancer 1995 Oct; 76(8): 1453-59



116. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. "Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2." *N Engl J Med* 2001 Mar; 344(11): 783-92
117. Suzuki T, Shimizu T, Kurokawa K, Jimbo H, Sato J, Yamanaka H. "Pattern of prostate cancer metastasis to the vertebral column." *Prostate* 1994 Sep; 25(3): 141-46
118. Takeuchi K, Yamaguchi A, Urano T, Goi T, Nakagawara G, Shiku H. "Expression of CD 44 variant exons 8-10 in colorectal cancer and its relationship to metastasis." *Jpn Cancer Res* 1995 Mar; 86(3): 292-97
119. Taylor RS, Taylor RJ, Fritzell P. "Balloon kyphoplasty and vertebroplasty for vertebral compression fractures: A comparative systematic review of efficacy and safety." *Spine* 2006 Nov ; 31(23): 2747-55
120. Törmä, T. "Malignant tumors of the spine and the spinal extradural space: A study based on 250 histologically verified cases." *Acta Chir Scand (Suppl.)* 1957; 225: 1-176
121. Tokuhashi Y. Letter to the editor. *Spine* 2000 Mar; 25(5): 654
122. Tokuhashi Y, Ajiro Y, Umezawa N. "Outcome of treatment for spinal metastases using scoring system for preoperative evaluation of prognosis." *Spine* 2009 Jan; 34(1): 69-73
123. Tokuhashi Y, Hiromi M, Sadayoshi T, Hisashi K, Shunzo O. "Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis." *Spine* 1990 Nov; 15: 1110-13
124. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. "A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis." *Spine* 2005 Oct; 30(19): 2186-91.



125. Tombolini V, Zurlo A, Montagna A, Notarianni E, Osti MF, Enrici RM, Pirolli C. "Radiation therapy of spinal metastases: Results with different fractionations." *Tumori* 1994 Oct; 80(5): 353-56
126. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. "Surgical strategy for spinal metastases." *Spine* 2001 Feb; 26(3): 298-306
127. Tomita Y, Saito T, Saito K, Oite T, Shimizu F, Sato S. "Possible significance of VLA-4 (alpha 4 beta 1) for hematogenous metastasis of renal-cell cancer." *Int J Cancer* 1995 Mar; 60(6): 753-58
128. Uchiyama H, Barut BA, Mohrbacher AF, Chauhan D, Anderson KC. "Adhesion of human myeloma-derived cell lines to bone marrow stromal cells stimulates interleukin-6 secretion." *Blood* 1993 Dec; 82(12): 3712-20
129. Ulmar B, Huch K, Naumann U, Catalkaya S, Cakir B, Gerstner S, Reichel H. "Evaluation of the Tokuhashi prognosis score and its modifications in 217 patients with vertebral metastases." *European Journal of Surgical Oncology* 2007; 33(7): 914-19
130. Ulmar B, Naumann U, Catalkaya S, Mucche R, Cakir B, Schmidt R, Reichel H, Huch K. "Prognosis scores of Tokuhashi and Tomita for patients with spinal metastases of renal cancer." *Annals of Surgical Oncology* 2006; 14(2): 998-1004
131. Ulmar B, Reichel H, Catalkaya S, Naumann U, Schmidt R, Gerstner S, Huch K. "Evaluation and modification of the Tomita score in 217 patients with vertebral metastases." *Onkologie* 2007; 30: 414-18
132. Usuki K, Heldin NE, Miyazono K, Ishikawa F, Takaku F, Westermark B, Heldin CH. "Production of platelet-derived endothelial cell growth factor by normal and transformed human cells in culture." *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 Oct; 86(19): 7427-31

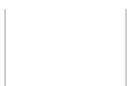


133. Vital JM, Mousselard H, Pointillart V, Bouchain J, S negas J. "Physiopathologie des métastases vertebrales: Conséquences cliniques et critères d'évaluation." Symposium der Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT) "La place de la chirurgie dans le traitement des métastases rachidiennes" 1996
134. Vose JM, Wahl RL, Saleh M, Rohatiner AZ, Knox SJ, Radford JA, Zelenetz AD, Tidmarsh GF, Stagg RJ, Kaminski MS. "Multicenter phase II study of iodine-131 Tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas." *J Clin Oncol.* 2000 Mar; 18(6):1316-23
135. Wagner W, Prott FJ, R be C, Willich N. "Strahlentherapie epiduraler Metastasen mit Rückenmarkskompression." *Strahlenther Onkol* 1996; 172(11): 604-9
136. Waneck R, Jantsch HS, Karnel F, Lechner G. "Embolisationen von Knochenmetastasen." *H mostaseologie* 1989; 9: 37-41
137. Wara WM, Phillips TL, Sheline GE, Schwade JG. "Radiation tolerance of the spinal cord." *Cancer* 1975; 35: 1558-62
138. Weigel B, Maghsudi M, Neumann C, Kretschmer R, M ller FJ, Nerlich M. "Surgical management of symptomatic spinal metastases. Postoperative outcome and quality of life." *Spine* 1999 Nov; 24(21): 2240-46
139. Weiss L. "The hemodynamic destruction of circulating cancer cells." *Biorheology* 1987; 24(2):105-15
140. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, Pohlman BL, Bartlett NL, Wiseman GA, Padre N, Grillo-López AJ, Multani P, White CA. "Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with



relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma." J Clin Oncol. 2002 May; 20(10): 2453-63

141. Wong DA, Fornasier VL, McNab I. "Spinal metastases: The obvious, the occult and the impostors." Spine 1990; 15: 1-4
142. Wright RL. "Malignant tumors in the spinal extradural space. Results of surgical treatment." Ann Surg 1963; 157: 227-31
143. Yang JC, Haworth M, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Steinberg SM, Topalian SL, Chen HX, Rosenberg SA. "A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer." N Engl J Med 2003 Jul; 349(5): 427-34
144. Yasuma T, Yamauchi Y, Arai K, Makino E. "Histopathologic study on tumor infiltration into the intervertebral disc." Spine 1989; 14: 1245-48
145. Young RF, Post EM, King GA. "Treatment of epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy." J Neurosurg 1980 Dec; 53(6): 741-48
146. Yuh WT, Quets JP, Lee HJ, Simonson TM, Michalson LS, Nguyen PT, Sato Y, Mayr NA, Berbaum KS. "Anatomic distribution of metastases in the vertebral body and modes of hematogenous spread." Spine 1996 Oct; 21(19): 2243-50
147. Zielke K, Berthet A. "VDS – ventral derotation spondylodesis - preliminary report on 58 cases." Beitr Orthop Traumat 1987 Feb; 25(2): 85-103



Anhang 1: Studienprotokoll

Zusammenstellung gemäß Empfehlungen von NEUGEBAUER et al. (1989).

1. Einleitung, Beschreibung des klinischen Problems:

Die Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen ist nach wie vor schwierig und von interdisziplinärem Interesse. Insbesondere unter dem Gesichtspunkt, die richtige therapeutische Option für den einzelnen Patienten zu treffen, ist die Einschätzung der Prognose für die operative Indikationsstellung nicht unerheblich. Ziel der geplanten Studie ist es, ein Scoringsystem zu finden und zu überprüfen, welches klinisch leicht anwendbar ist und es erlaubt, die Prognose der Wirbelsäulenmetastasenpatienten besser einzuschätzen. Nach Recherche der Literatur der letzten Jahre erscheint das von TOKUHASHI et al. 1990 publizierte System geeignet, anhand eigener Patientendaten evaluiert zu werden. Bei diesem Scoringsystem werden sechs klinische Parameter mit 0 bis 2 Punkten gewertet, wobei 0 Punkte als prognostisch ungünstig und 2 Punkte als prognostisch günstig festgelegt werden. Im von TOKUHASHI et al. (1990) untersuchten Patientengut beträgt die Überlebensdauer bei einem Score größer als 8 mehr als 12 Monate und eine Entfernung des metastatisch befallenen Wirbelkörpers mit Wirbelkörperersatz erscheint somit gerechtfertigt. Im Gegensatz dazu liegt bei einem Score kleiner als 5 die mittlere Überlebenszeit unter 3 Monaten. Hier werden palliative Operationen, beziehungsweise nichtoperative Behandlungsmethoden empfohlen.

2. Fragestellung der geplanten Studie:

- Wie genau sagt der TOKUHASHI-Score beim Marburger Patientengut die wahrscheinliche Überlebensdauer voraus?
- Welche, im TOKUHASHI-Score nicht aufgeführten Prädiktoren sind für die Prognose von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen weiterhin von Bedeutung?

3. Begründung der Notwendigkeit:



Die Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen schließt sowohl konservative, als auch operative Behandlungsmöglichkeiten ein, die mit sehr unterschiedlichen Risiken für den Patienten verbunden sind. Neben einem von TOKUHASHI 1997 erarbeiteten Scoringsystem finden sich in der Literatur nur einzelne Hinweise auf eine Entscheidungshilfe für den behandelnden Arzt, die auf relativ einfach durchführbaren Mitteln oder meßbaren Parametern beruht. Wir sehen daher die Notwendigkeit, durch eine Überprüfung dieses Scores die Therapieentscheidung bei Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen zu validieren.

4. Methodik:

- Retrospektive Gewinnung der Patientendaten in den Archiven der Universitätskliniken Marburg
- Überprüfung des TOKUHASHI-Scores und dessen Vorhersagegenauigkeit bezüglich der Überlebenszeit
- Überprüfung des Zusammenhanges von weiteren, im Score nicht aufgeführten, Parametern mit der Überlebenszeit

5. Definition der Auswahlgrundgesamtheit:

Einschlußkriterien:

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, müssen die Patientendaten folgende Bedingungen erfüllen, beziehungsweise Angaben enthalten:

- Tumorleiden als Grunderkrankung und diagnostisch dokumentierte Wirbelsäulenmetastasen,
- Erstbehandlung der Wirbelsäulenmetastasen im Zeitraum 01.01.1990 bis 01.01.1998,
- Die Therapie muß entweder im Zentrum für operative Medizin (Klinik für Orthopädie, Klinik für Neurochirurgie) oder der Abteilung für Strahlentherapie erfolgt sein,
- Vollständige Dokumentation der sechs Parameter zur Berechnung des TOKUHASHI-Scores aus den Patientenunterlagen.



Ausschlußkriterien:

- Patientendaten, die oben aufgeführte Bedingungen nicht, oder nur teilweise erfüllen und
- Patienten mit malignen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (Lymphom, Plasmozytom und andere) sowie mehrfacher Tumorerkrankung, bei der nicht eindeutig auf den Ursprung der Wirbelsäulenmetastase geschlossen werden kann.

6. Daten der Studie:

Definition von Basisdaten der Patienten:

- Adresse des Hausarztes,
- Alter bei Tod bzw. Ende des Beobachtungszeitraumes,
- Anzahl der extraspinalen Knochenmetastasen,
- Anzahl, beziehungsweise Lokalisation der Organmetastasen,
- Anzahl der Wirbelsäulenmetastasen,
- Art des Primärtumors,
- Allgemeinzustand nach KARNOFSKY und ergänzende Bemerkungen dazu,
- Begleiterkrankungen/Risikofaktoren,
- Geburtsdatum, Todesdatum,
- Geschlecht,
- Grading des Primärtumors,
- Heimatort des Patienten,
- Initialen,
- Latenzzeit zwischen Therapiebeginn und Auftreten von neurologischen Symptomen,
- Latenzzeit zwischen Diagnose des Primärtumors und der Wirbelsäulenmetastasen,
- Lokalisation der Metastasen in der Wirbelsäule,
- Morbidität/Mortalität im Therapieverlauf,
- Neurologischer Status nach FRANKEL et al. (1969) bei Aufnahme und nach Therapieende,
- PID-Nummer des Zentralarchivs,
- Therapieart; wenn chirurgisch: Art des Eingriffes,



- Vorhandensein pathologischer Frakturen/Höhenminderungen von Wirbelkörpern und
- Zeitraum der Entwicklung von neurologischen Symptomen.

Definition der Zielvariablen (Endpunkte) der Studie:

Überlebenswahrscheinlichkeit des einzelnen Patienten gemäß TOKUHASHI-Score im Vergleich zur tatsächlichen Überlebensdauer

Gewinnung der Daten, Qualitätssicherung und Kontrolle:

Retrospektive Datenerhebung durch Archivsuche. Gegebenenfalls in den Patiententakten nicht aufgeführte Daten (Todestag, histologische Befunde etc.) sollen durch Anfrage bei öffentlichen Ämtern, Hausärzten der Patienten und Instituten/Abteilungen der Universitätsklinik Marburg erhoben werden.

Geplante Datenanalyse (Statistik):

Unter freundlicher Mithilfe von PD Dr. rer. phys. H. Sitter, Abt. für Theoretische Chirurgie.

Datenschutz:

- Vernichtung der Datenerfassungsbögen nach Übertrag in die EDV,
- Löschung von nicht krankheits- und adressbezogenen Daten (Wohnort, Hausarztadresse etc.) nach Abschluß der Datenerhebung und
- Anonymisierung der Patientennamen durch Vergabe von Initialen.

7. Organisationsstruktur der Studie:

Beteiligt sind die folgenden Institute und Mitarbeiter:

- Klinik für Neurochirurgie (Direktor: Prof. Dr. med. H. Bertalanffy),
- Abt. für Strahlentherapie: Dr. med. M. Gross (Direktor: Prof. Dr. med. R. Engenhardt-Kabilic),



- Abt. für Theoretische Chirurgie: PD Dr. rer. phys. H. Sitter (Direktor: Prof. Dr. med. W. Lorenz),
- Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Bertalanffy,
- Betreuer: Dr. med. T. Riegel und
- Doktorand: T. Schilling



Anhang 2: Kodierung der Datenerfassungstabelle

<i>In:</i>		<i>tLeb:</i>	
Initialen des Patientennamen; zum		Überlebenszeitraum nach Operation	
Beispiel h.d. (Nachname zuerst)		oder Bestrahlung in Monaten (gerundet)	
<i>Sex:</i>		<i>AZKar:</i>	
Geschlecht des Patienten		Allgemeinzustand gemäß Index nach	
Männlich	0	KARNOFSKY (1967)	
Weiblich	1	0 bis 40%	1
		50 bis 70%	2
<i>PID:</i>		80 bis 100%	3
PID-Nummer der Patientenakte			
		<i>AZText:</i>	
<i>HeimG:</i>		Ergänzenden Bemerkungen zum	
Heimatgemeinde des Patienten		Allgemeinzustand	
<i>TelHA:</i>		<i>TuArt:</i>	
Telefonnummer des Hausarztes		Art des Primärtumors der	
		Wirbelsäulenmetastase	
<i>AdrHA:</i>		Lunge/Bronchien	1
Adresse des Hausarztes		Cervix/Corpus uteri	2
		ZNS/Gehirn/Meningen	3
<i>GebDat:</i>		Colon, Rektum und Sigma	4
Geburtsdatum des Patienten		Leber	5
		Magen	6
<i>TodDat:</i>		Mamma	7
Todesdatum des Patienten		Melanom	8
		Nebennieren	9
<i>Alter:</i>		Niere	10
Alter des Patienten in vollen Kalen-		Ösophagus	11
derjahren		Prostata	12



Sarkom	13	Sacrum	4
Schilddrüse	14	HWS und BWS	5
Sonstige	15	HWS und LWS	6
Ovarien	16	HWS und Sacrum	7
Hoden	17	BWS und LWS	8
Unbekannter Primärtumor	18	BWS und Os sacrum	9
		LWS und Os sacrum	10
<i>Grad:</i>		BWS, LWS und Os sacrum	12
Grading des Primärtumors		HWS und BWS und LWS	13
G1, gut differenziert	1	Gesamte Wirbelsäule	11
G2, mäßig differenziert	2		
G3, wenig differenziert	3		
<i>TuEDxText:</i>		<i>KompM:</i>	
Ausformulierte, histologische		Kompressionsmechanismus, der zu den	
Klassifikation des Primärtumors		neurologischen Symptomen oder	
		Schmerzen führt:	0
		Kompression durch Höhenminderung	
		oder pathologische Fraktur (Metastase	
		auf Knochen beschränkt):	1
<i>Omet 1, 2 und 3:</i>		Invasion des Spinalkanals durch ein	
Lokalisation der Organmetastasen		Foramen spinale hindurch:	2
(→ <i>TuArt</i>) Tumorart; Ausnahme:		Intra- oder epidurale Metastase:	3
Keine Organmetastasen	0	Kombinierte Läsion (Invasion vom	
		Wirbelkörper aus nach dorsal in den	
<i>nKMet:</i>		Spinalkanal, durch das Foramen spinale	
Anzahl ossärer Metastasen von 0 bis n		hindurch oder von paravertebralem	
		Weichteilgewebe aus unter	
<i>nWMet:</i>		Einbeziehung des Knochens):	4
Anzahl der WS-Metastasen von 1 bis n			
<i>NivMet:</i>		<i>WKFx:</i>	
Niveau der WS-Metastasen:		Dokumentation von Wirbelfrakturen	
HWS	1	Keine Wirbelkörperfraktur	0
BWS	2	Pathologische Wirbelkörperfraktur	1
LWS	3		



NeurA:

Einteilung der neurologischen Ausfallssymptomatik nach FRANKEL et al. (1969) bei Aufnahme in die Klinik

Kein Defizit	1
Sensorisches Defizit	2
Sens. und motor. inkomplett	3
Motor. kompl., sens. inkompl.	4
Komplett	5

NeurE:

Neurologischer Befund bei Entlassung (→*NeurA*)

tNeur:

Zeitraum, in dem sich die Ausfälle entwickelt haben

Keine Ausfälle	0
<12 h	1
<24 h	2
>24 h	3

tTxNeur:

Latenzzeit Beginn neurol. Ausfallssymptomatik/Schmerzsymptomatik (falls keine Ausfälle) und Behandlungsbeginn	
Keine Beschwerden	0
<12 h	1
<24 h	2
>24 h	3

tLat:

Latenzzeit zwischen Erstdiagnose des Tumors und Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen in Monaten; 0 Monate bei Erstmanifestation des Primärtumors durch Metastasen der Wirbelsäule.

TxArt:

Angewendetes Therapieregime

Chirurgie	1
Radiatio	3
Radiatio/Chirurgie	6
Radiatio/Chemo	7
Chemo/Chirurgie	8
Chemo/Chirurgie/Radiatio	9

RadDat:

Datum des Bestrahlungsbeginns

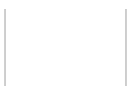
OpDat:

Datum der Operation

OpArt:

Op-Zugang, Art der Stabilisierung, verwendetes Material

Laminektomie/Dekompression:	1
Korporektomie und WK-Ersatz:	2
Ventrale Stabilisation:	3
Dorsale Stabilisation:	4
Ventraler und dorsaler Zugang:	5
Zweizeitige OP:	6
Keine OP:	0



		Stabilitätsverlust	5
<i>RisFak 1 und 2:</i>		Tiefe Venenthrombose	6
Allgemeine Risikofaktoren		Lungenembolie	7
Keine	0	Andere pulmonale Komplikation	8
Diabetes mellitus	1	Herz und Kreislaufkomplikation	9
Arterieller Hypertonus	2	Ileus oder Subileus	10
KHK, AVK, Herz	3	Andere	11
Pulmonal	4	Tod	12
Adipositas	5		
Kachexie	6	<i>nReOp:</i>	
Nikotinabusus	7	Anzahl der Reoperationen	
Alkoholabusus	8	Zahlen von 0 bis n	
Immunsuppression	9		
Z.n. lokaler Radiatio	10	<i>ReOpArt:</i>	
Niere	12	Art der Reoperation (Kodierung	
Andere	11	→ <i>OpArt</i>)	
		Débridement	9
<i>OpMorb:</i>			
Morbidität nach Therapiebeginn,		<i>tpostOp:</i>	
beziehungsweise Therapieende		Dauer des stationären Aufenthaltes im	
Komplikationslos	0	Akut-Krankenhaus in Tagen nach der	
Blutung	1	Operation, beziehungsweise	
Infektion	2	Beendigung der Bestrahlung oder	
Dehiszenz	4	Chemotherapie	



Lebenslauf

Am 8. April 1974 wurden mein Zwillingsbruder und ich als Kinder der Eheleute Manfred Richard Schilling und Elisabeth Schilling-Küng in Singapur geboren.

Nach Besuch von Grundschule und Gymnasium in den Jahren 1980 bis 1984, beziehungsweise 1984 bis 1993, legte ich im Juni 1993 meine Reifeprüfung ab und trat als Sanitätsoffiziersanwärter in die Bundeswehr ein.

Von April 1994 bis Juni 2000 absolvierte ich das Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg. Das Praktische Jahr verbrachte ich in der Schweiz, den USA und am Städtischen Klinikum Fulda, wo ich im Juni 2000 das 3. Staatsexamen ablegte.

Von Juli 2000 bis November 2002 arbeitete ich zunächst als Arzt im Praktikum und später als Assistenzarzt in der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie (Chefarzt Prof. Dr. Weinhold) am Bundeswehrzentralkrankenhauses in Koblenz.

Von Dezember 2002 bis September 2006 war ich als Truppen- und Fliegerarzt an den Standorten Volkach und Cochem/Büchel tätig.

Von Oktober 2006 bis Dezember 2008 setzte ich meine chirurgische Facharztausbildung als Assistenzarzt in der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Hand- und Wiederherstellungschirurgie und Verbrennungsmedizin (Chefarzt PD Dr. Kollig) des Bundeswehrzentralkrankenhauses in Koblenz fort.

Von Januar 2009 bis Juli 2009 war ich als Assistenzarzt der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Ammerlandklinik Westerstede (Chefarzt Dr. Probst) tätig.

Dieser Verwendung schloß sich ein Aufenthalt in der visceral- und thoraxchirurgischen Abteilung des Hôpital d'instruction des armées Percy in Paris an, der bis Januar 2010 dauerte.

Im Februar 2010 kehrte ich nach Deutschland zurück, wo ich am Bundeswehrzentralkrankenhauses Koblenz bis Juli 2011 als Assistenzarzt in der in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie (Chefarzt Prof. Dr. Becker) tätig



war. Im August 2011 wechselte ich zurück in die Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Hand-, Wiederherstellungschirurgie und Verbrennungsmedizin (Chefarzt PD Dr. Kollig), legte im Dezember 2011 meine Prüfung zum Facharzt für Chirurgie ab und befinde mich seither in der Weiterbildung zum Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie.



Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Achenbach	Klenk	Schreiber
Arnold	Klose	Schüffel
Aumüller	König	Schulz
Barth	Koolman	Seifart
Basler	Krause	Seitz
Baum	Kretschmer	Seyberth
Bertalanffy	Krieg	Slenczka
Bien	Kroll	Steiniger
Daut	Kuhn	Steinmetz
Doss	Kuni	von Wichert
Effendy	Lang	Voigt
Engenhardt-Cabillic	Lennartz	Walter
Fedderson	Leppek	Weihe
Feuser	Lorenz	Werner
Fruhstorfer	Maisch	Westermann
Fuhrmann	Mennel	
Gemsa	Moll	
Geus	Moosdorf	
Gotzen	Müller	
Griss	Mutters	
Happle	Oertel	
Hasilik	Radsak	
Hesse	Ramaswamy	
Heufelder	Remschmidt	
Hoffmann	Röhm	
Joseph	Rothmund	
Jungclas	Schachtschabel	
Kaffarnik	Schäfer	
Kalbfleisch	Schmidt	
Kern	Schnabel	



Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H. Bertalanffy und Herrn Dr. med. Th. Riegel für die Überlassung der Themenstellung der vorliegenden Arbeit. Herrn Dr. med. Th. Riegel gilt ferner auch mein besonderer Dank für seine freundliche, unermüdliche Beratung und das geduldige, regelmäßige Anspornen während der Durchführung und Niederschrift dieser Doktorarbeit.

Herrn PD Dr. rer. phys. H. Sitter danke ich für die kompetente statistische Beratung und Betreuung sowie für seine Hilfe zur Durchführung der erforderlichen Berechnungen und Auswertungen.

Frau Dr. med. A. Ramaswamy war mit ihren fachlichen Informationen aus dem Gebiet der Pathologie eine wertvolle Unterstützung.

Weiterhin danke ich meinem Bruder, Herrn Dipl.-Ing. Ch. Schilling für seine wertvollen Tipps zur Niederschrift, der graphischen Gestaltung und der dafür verwendeten Software sowie auch den steten Ansporn.

Das Korrekturlesen des Manuskripts der vorliegenden Arbeit durch Frau S. Nagel stellte eine große Unterstützung für mich dar, ebenso wie die Unterstützung bei der statistischen Überarbeitung der Ergebnisse durch Frau Dr. med. F. Rommel.

Schlußendlich möchte ich auch die unermüdliche Motivation durch meine Frau und das geduldige Warten meiner Eltern auf die Fertigstellung dieser Arbeit gebührend verdanken.



Erklärung zum Inhalt dieser Arbeit

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Überprüfung eines Scoringsystems zur präoperativen Evaluation der Prognose von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen“ in der Klinik für Neurochirurgie unter Leitung von Prof. Dr. med. Ch. Nimsky mit Unterstützung durch Dr. med. Th. Riegel und PD Dr. rer. Nat. H. Sitter ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe an keinem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt. Die vorliegende Arbeit wurde auszugsweise in den folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Strahlentherapie und Onkologie 2000; 176: Sondernummer 1: 166

Zentralblatt für Neurochirurgie 2002; 63(1): 2-6

Koblenz, den 21.08.2013

