

Aus der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums  
Augsburg

**Der prädiktive Wert des Spinal Instability  
Neoplastic Score bei Patienten mit  
potenziell instabilen  
Wirbelsäulenmetastasen**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

eingereicht an der

Medizinischen Fakultät der Universität Augsburg

von

**Maximilian-Niklas Bonk**

Augsburg, den 07.08.2024



## **Eidesstattliche Versicherung und Erklärung**

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt wurde. Zudem wurden keine anderen als die angegebenen Quellen verwendet. Außerdem versichere ich, dass die Dissertation keiner anderen Prüfungskommission vorgelegt wurde und ich mich nicht anderweitig einer Doktorprüfung ohne Erfolg unterzogen habe.

Augsburg, 07. August 2024

## **Statutory declaration and statement**

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources/resources. As well I declare that I have not submitted a dissertation without success and not passed the oral exam. The present dissertation (neither the entire dissertation nor parts) has not been presented to another examination board.

Augsburg, 07<sup>th</sup> August 2024

Dissertation eingereicht am: 07.08.2024

Erstgutachter: apl. Prof. Dr. med. habil. E. Shiban MHBA MSc.

Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. habil. Ch. Fraitzl

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.2025



Für Helmut Bonk

# Inhaltsverzeichnis

|  |               |
|--|---------------|
| <b>1. EINLEITUNG</b> .....   | <b>- 1 -</b>  |
| 1.1. POSITION DER NEUROCHIRURGIE IM RAHMEN DER ONKOLOGISCHEN THERAPIE..... | - 1 -         |
| 1.2. POSITION DER RADIOONKOLOGIE IN DER SPINALEN ONKOLOGIE .....           | - 1 -         |
| 1.3. MECHANISCHE ÜBERLEGUNGEN IM BEREICH DER SPINALEN METASTASEN.....      | - 3 -         |
| 1.4. TECHNISCHE ÜBERLEGUNGEN IN DER SPINALEN METASTASENTHERAPIE.....       | - 5 -         |
| 1.5. DER SPINAL INSTABILITY NEOPLASTIC SCORE (SINS) .....                  | - 6 -         |
| <b>2. ZIELSETZUNG</b> .....  | <b>- 8 -</b>  |
| <b>3. MATERIAL &amp; METHODEN</b> .....                                    | <b>- 10 -</b> |
| 3.1. RETROSPEKTIVE ANALYSE.....  | - 10 -        |
| 3.2. MATCHED-PAIR-ANALYSE .....  | - 10 -        |
| 3.3. DATENERHEBUNG.....  | - 11 -        |
| 3.4. EPIDURAL SPINAL CORD COMPRESSION (ESCC) SCORE.....                    | - 12 -        |
| 3.4.1. <i>Methodik der ESCC-Bewertung</i> .....                            | - 12 -        |
| 3.4.2. <i>Klassifizierung des ESCC-Scores</i> .....                        | - 12 -        |
| 3.4.3. <i>Relevanz und Anwendung des ESCC-Scores</i> .....                 | - 13 -        |
| 3.5. STATISTISCHE AUSWERTUNG .....   | - 13 -        |
| 3.5.1. NORMALVERTEILUNG UND STATISTISCHE TESTS .....                       | - 14 -        |
| 3.5.2. WEITERE STATISTISCHE MODELLE.....                                   | - 14 -        |
| 3.5.3. ÜBERLEBENSANALYSE.....  | - 14 -        |
| <b>4. ERGEBNIS</b> .....   | <b>- 15 -</b> |
| 4.1. RETROSPEKTIVE ANALYSE.....  | - 15 -        |
| 4.1.1. <i>Studienübersicht</i> .....                                       | - 15 -        |
| 4.1.2. <i>Demographie</i> .....  | - 16 -        |
| 4.1.3. <i>Onkologie</i> .....  | - 16 -        |
| 4.1.4. <i>Neurologie</i> .....   | - 18 -        |
| 4.1.5. <i>Spinal Instability Neoplastic Score</i> .....                    | - 19 -        |
| 4.1.6. <i>Stabile Wirbelsäulen</i> .....                                   | - 19 -        |
| 4.1.7. <i>Potenziell instabile Wirbelsäulen</i> .....                      | - 19 -        |
| 4.1.8. <i>Instabile Wirbelsäulen</i> .....                                 | - 19 -        |
| 4.1.9. <i>Management der pathologischen Wirbelkörperfrakturen</i> .....    | - 20 -        |
| 4.1.10. <i>Subgruppen-Analyse</i> .....                                    | - 22 -        |
| 4.1.11. <i>Überlebenszeit</i> .....  | - 23 -        |
| 4.2. MATCHED-PAIR-ANALYSE .....  | - 24 -        |
| <b>5. DISKUSSION</b> .....   | <b>- 25 -</b> |
| 5.1. EINFÜHRUNG .....  | - 25 -        |
| 5.2. METHODIK .....  | - 26 -        |
| 5.3. DEMOGRAPHIE .....   | - 27 -        |
| 5.4. ONKOLOGIE .....   | - 27 -        |
| 5.5. NEUROLOGIE .....  | - 29 -        |
| 5.6. SPINAL INSTABILITY NEOPLASTIC SCORE.....                              | - 30 -        |
| 5.7. STABILE WIRBELSÄULEN .....  | - 30 -        |
| 5.8. POTENZIELL INSTABILE WIRBELSÄULEN .....                               | - 31 -        |
| 5.9. INSTABILE WIRBELSÄULEN .....  | - 31 -        |
| 5.10. MANAGEMENT DER PATHOLOGISCHEN WIRBELKÖRPERFRAKTUREN .....            | - 32 -        |
| 5.11. SUBGRUPPEN-ANALYSE.....  | - 33 -        |
| 5.12. ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT .....                                   | - 34 -        |
| 5.13. MATCHED-PAIR-ANALYSE .....   | - 34 -        |

|             |                                   |               |
|-------------|-----------------------------------|---------------|
| <b>6.</b>   | <b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>       | <b>- 35 -</b> |
| <b>7.</b>   | <b>ENGLISH SUMMARY.....</b>       | <b>- 36 -</b> |
| <b>8.</b>   | <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b> | <b>- 37 -</b> |
| <br>        |                                   |               |
|             | <b>APPENDIX.....</b>              | <b>- 42 -</b> |
| <b>I.</b>   | <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b> | <b>- 42 -</b> |
| <b>II.</b>  | <b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b> | <b>- 43 -</b> |
| <b>III.</b> | <b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>   | <b>- 44 -</b> |
| <b>IV.</b>  | <b>DANKSAGUNG .....</b>           | <b>- 45 -</b> |
| <b>V.</b>   | <b>LEBENS LAUF.....</b>           | <b>- 46 -</b> |
| <b>VI.</b>  | <b>PUBLIKATIONS LISTE .....</b>   | <b>- 47 -</b> |

Um das Verständnis zu erleichtern, wird in der gesamten Arbeit für alle Personen die geschlechtsneutrale Form verwendet, wenngleich stets beide Geschlechter gemeint sind.

## 1. Einleitung

Die Neurochirurgie hat in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht und spielt eine entscheidende Rolle in der onkologischen Therapie, insbesondere bei der Behandlung spinaler Metastasen. Durch die Entwicklung minimal-invasiver Techniken konnten Komplikationen reduziert und die Radikalität von Tumoroperationen erhöht werden. Diese Dissertation beleuchtet die aktuellen Eckpfeiler der spinalen Onkologie und untersucht die Bedeutung neuer operativer und therapeutischer Ansätze im Kontext der neurochirurgischen Behandlung.

### 1.1. Position der Neurochirurgie im Rahmen der onkologischen Therapie

Die Neurochirurgie des 21. Jahrhunderts hat in den letzten Jahren einen bedeutenden Wandel erfahren. Im Bereich der Onkologie stellt sie aufgrund der Weiterentwicklung der chirurgischen Techniken zusammen mit der Radioonkologie und verbesserten Chemotherapie einen Eckpfeiler der Behandlung spinaler Metastasen dar. Die voranschreitende Entwicklung neuerer OP-Techniken, vor allem auf dem Gebiet der minimal-invasiven Neurochirurgie, führte zu einer Reduktion der Komplikationsrate und ermöglichte, dass die Radikalität bei Tumoroperationen zunehmen konnte <sup>1,3,4</sup>.

Im Folgenden sollen die aktuell vorherrschenden Eckpfeiler der spinalen Onkologie näher beleuchtet werden, um den gemeinsamen Stellenwert zu definieren.

### 1.2. Position der Radioonkologie in der spinalen Onkologie

Im Hinblick auf die Radioonkologie nimmt die stereotaktische Bestrahlung eine hohe Wertigkeit ein. Die Strahlentherapie stellt weiterhin die am wenigsten invasive Methode zur Tumormodulation dar. Aus diesem Grund ist die Reaktion des Tumorgewebes und des umgebenden Gewebes auf die perkutane Strahlentherapie (cBRT) nach wie vor die wichtigste Überlegung bei der Radiatio <sup>5</sup>.

Hierzu erarbeitete das „International Spine Oncology Consortium“ eine Übersichtsarbeit über den favorisierten Outcome nach cBRT. Die Ergebnisse des Konsortiums werden in Tabelle 2 (Seite 2) dargestellt. Es wird zwischen verschiedenen Abstufungen des Ansprechens auf die Radiotherapie unterschieden, von einem günstigen bis hin zu einem schlechten Ergebnis <sup>6</sup>.

|   | <b>Günstig</b>  | <b>Intermediär</b>   | <b>Ungünstig</b>   |
|---|---|--|--|
| <i>Lokale Tumorkontrolle (Radiosensitivität)</i>              | <i>radiosensitiv</i><br>hohe lokale Tumorkontrolle                            | <i>gemischt</i><br>moderat bis hohe lokale Tumorkontrolle    | <i>radioresistent</i><br>schlechte lokale Tumorkontrolle   |
| <i>Schnelle Reduktion der Tumorgroße (Radioresponsivität)</i> | <i>hoch</i><br>wahrscheinlich komplette radiologische Remission)              | <i>moderat</i><br>mögliche schnelle Reduktion der Tumorgroße | <i>niedrig</i><br>unwahrscheinliche schnelle Reduktion der Tumorgroße                              |
| <i>Beispiele</i>  | Chlorom, Lymphom, multiples Myelom, Seminom, Germinom, kleinzelliges Karzinom | Prostatakarzinom, Mammakarzinom                              | Sarkom, Melanom, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom, Gastrointestinalkarzinome |

*Tabelle 1 - Einfluss der Tumorphistologie auf die Ergebnisse nach der konventionellen perkutanen Strahlentherapie (cBRT) (nach Spratt et al. <sup>5</sup>)*

Bei Patienten mit Wirbelsäulenmetastasierung konnten durch moderne, stereotaktische Verfahren wie der Brachytherapie präzise Strahlen appliziert werden. Hierbei erreicht man eine hohe Strahlendosis am Tumor mit Schonung der umliegenden Strukturen (vgl. Abbildung 1 / Seite 3). Dies hat zur Folge, dass die Strahlendosis auf das Myelon deutlich reduziert wird und dadurch eine hohe primäre Tumorkontrolle erreicht werden kann <sup>2-9</sup>.

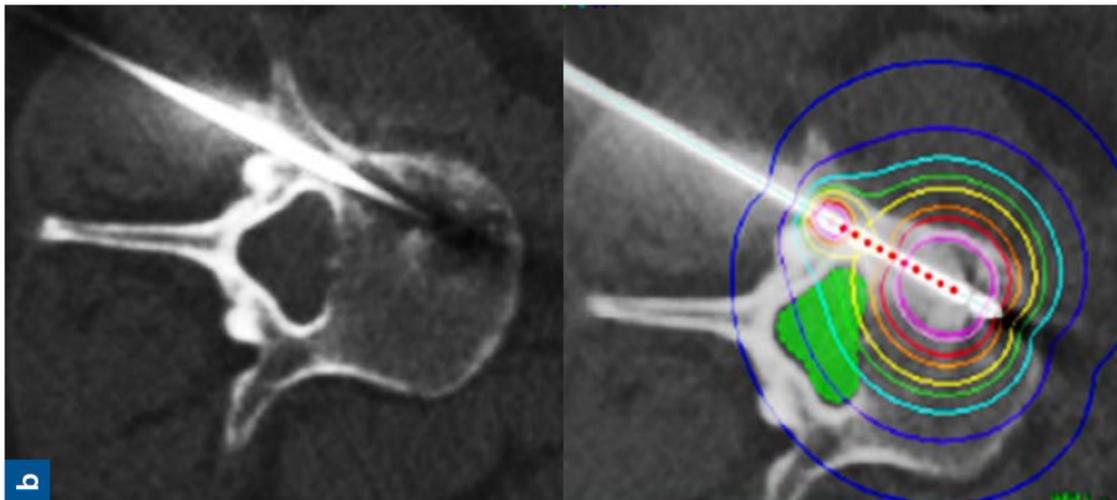


Abbildung 1- Illustration einer Brachytherapie und der damit verbundenen berechneten Strahlungsfelder. Entnommen aus Shibani, E. et al. Metastasen an der Wirbelsäule interdisziplinär angehen <sup>2</sup>.

Die Einführung der „individuellen, personalisierten Chemotherapie“ markiert einen bedeutenden Fortschritt in der onkologischen Behandlung systemischer Erkrankungen. Moderne, zielgerichtete Chemotherapien haben maßgeblich zur Verlängerung der Überlebenszeit und des progressionsfreien Überlebens beigetragen <sup>6</sup>. Durch intensive Forschung in der molekularen Tumorbologie verschiedener Malignome wurde die Therapie von Patienten mit metastasierten Krebserkrankungen grundlegend revolutioniert <sup>7-9</sup>.

### 1.3. Mechanische Überlegungen im Bereich der spinalen Metastasen

Neben den rein onkologischen Aspekten der Tumorthherapie gewinnen mechanische und neurologische Überlegungen zunehmend an Bedeutung in der Forschung. Es ist seit längerem bekannt, dass die Wirbelsäule das am häufigsten von Metastasen betroffene System im Körper ist <sup>10</sup>. Angesichts der verlängerten Überlebenszeit bei metastatischen Tumorerkrankungen rückt der Erhalt eines möglichst unabhängigen Lebens, also die Unabhängigkeit von Pflegediensten oder pflegenden Angehörigen, stärker in den Fokus der onkologischen Therapieplanung.

Der Konsens dieser Überlegungen wurde in dem am weitesten etablierten Behandlungsalgorithmus, dem „NOMS-Framework“, festgehalten <sup>3</sup>. Hierbei werden **neurologische**, **onkologische**, **mechanische** und **systemische** Überlegungen einbezogen (vgl. Abbildung 2 / Seite 4).

Die neurologischen Überlegungen basieren auf einer Kombination aus klinisch-neurologischen Untersuchungen und radiologischen Befunden. Zur radiologischen Bewertung wird das bewährte 6-Punkte-System der „Spine Oncology Study Group“ herangezogen, das den Grad der Myelonkompression quantifiziert <sup>1</sup>. In mehreren Arbeiten und Metaanalysen konnte das kritische Intervall in Bezug die Reversibilität bei neurologischen Ausfällen bei einer neu aufgetretenen Myelonkompression binnen von 48 Stunden abgeschätzt werden, wobei ein schnelleres Handeln auch eine bessere Chance auf eine Restitutio ad integrum vorhersagen ließ <sup>11</sup>.

Tab. 1: NOMS-Behandlungsalgorithmus (nach Laufer I et al. [1])

| Neurologisch   | Onkologisch    | Mechanisch | Systemisch     | Therapie                                    |
|--|----------------|------------|----------------|---|
| Niedriggradige epidurale Kompression<br><i>ohne</i> Myelopathie  | radiosensitiv  | stabil     |                | cEBRT                                       |
|  | radiosensitiv  | instabil   |                | Stabilisierung + adjuvante cEBRT            |
|  | radioresistent | stabil     |                | SRS   |
|  | radioresistent | instabil   |                | Stabilisierung + adjuvante SRS              |
| Hochgradige epidurale Kompression<br><i>mit/ohne</i> Myelopathie | radiosensitiv  | stabil     |                | cEBRT                                       |
|  | radiosensitiv  | instabil   |                | Stabilisierung+ adjuvante cEBRT             |
|  | radioresistent | stabil     | OP-fähig       | Dekompression/Stabilisierung+ adjuvante SRS |
|  | radioresistent | stabil     | nicht OP-fähig | cEBRT                                       |
|  | radioresistent | instabil   | OP-fähig       | Dekompression/Stabilisierung+adjuvante SRS  |
|  | radioresistent | instabil   | nicht OP-fähig | Stabilisierung + adjuvante cEBRT            |

cEBRT (conventional External Beam Radiation Therapy) = konventionelle perkutane Strahlentherapie; SRS (Stereotactic RadioSurgery) = stereotaktische Radiochirurgie

Abbildung 2 - NOMS Behandlungsalgorithmus - Entnommen aus Shibata, E. et al. Metastasen an der Wirbelsäule interdisziplinär angehen <sup>2</sup>. Ursprünglich: Laufer, I., et al. The NOMS Framework: Approach to the Treatment of Spinal Metastatic Tumors <sup>3,4</sup>.

Bereits im Jahre 2005 zeigte die Arbeitsgruppe von Byron Young den signifikanten Vorteil der operativen Versorgung von Wirbelsäulenmetastasen im beginnenden Querschnittssyndrom. In einer randomisierten multizentrischen Studie wurden Patienten mit einer epiduralen Myelonkompression bei einer Wirbelkörpermetastase entweder zur operativen Versorgung mit anschließender adjuvanter Radiotherapie oder zur alleinigen Radiatio randomisiert. Dekompressionen und dorsale Instrumentationen mit anschließender Radiatio führten zu Erhalt oder Wiederherstellung der Mobilität in 84% der Fälle im Vergleich zu 57% nach alleiniger Monotherapie mittels Radiatio <sup>11</sup>.

Diesbezüglich wurde 2016 von der Arbeitsgruppe von Liu eine retrospektive Analyse bei 43 Patienten mit Paraplegie durchgeführt. Hier konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine operative Versorgung bei Querschnittssyndromen mit ursächlichen spinalen Metastasen eine Wiederherstellung der Gehfähigkeit erreichen kann, wenn die Operation binnen 72 Stunden erfolgt <sup>12</sup>. Diese Studie zeigte somit auf, dass man das 48 Stunden-Zeitfenster auf 72 Stunden erweitern kann.

#### 1.4. Technische Überlegungen in der spinalen Metastasentherapie

Neben den Überlegungen, zu welchem Zeitpunkt eine Tumorstabilisierung erfolgen soll, spielt auch die Frage nach den verwendeten Materialien eine entscheidende Rolle. Lange Zeit war die gängige Meinung, dass die Titan-gestützte Osteosynthese im Hinblick auf die Stabilität das Mittel der Wahl sei. Hier kamen die postoperativen Problematiken wie Scattering-Effect in der Bildgebung nach der Operation zum Tragen. Aus diesem Grund wurden strahlendurchlässige Materialien aus Kunststoff bzw. Kohlefaserverbundmaterialien entwickelt. Beispielhaft können hier die spinalen Produkte der Firma IcoTec (CH) angeführt werden (vgl. Abbildung 3), wodurch artefaktarme Schnittbildgebungen möglich sind<sup>13,14</sup>. Dies konnte durch die Arbeitsgruppe von Rickert und Kollegen zuletzt 2020 in einem Übersichtsartikel gezeigt werden (vgl. Abbildung 4 / Seite 6)<sup>15</sup>.



Abbildung 3 - IcoTec Medical Pedikel Schraube aus Carbon/PEEK (Genehmigung durch icotec AG zur nicht-kommerziellen Nutzung)

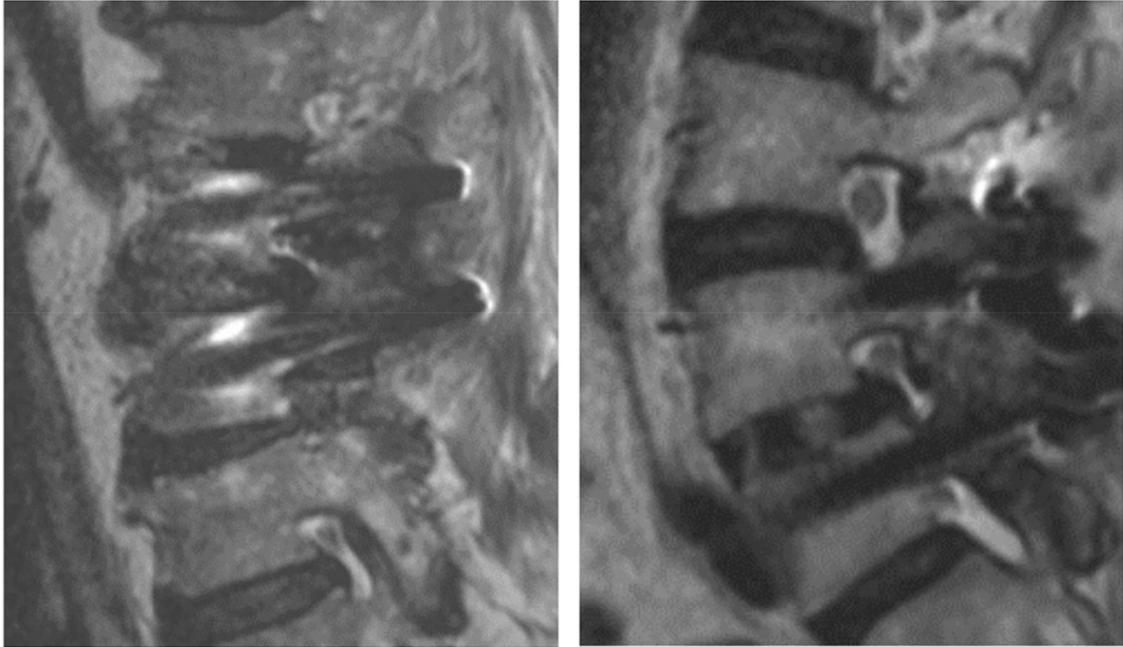


Abbildung 4 - Vergleich der Artefakte bei einer Titan-gestützten dorsalen Stabilisierung (links) gegenüber einer Stabilisierung mittels Carbons/PEEK (rechts) - entnommen aus Fleege, C., et al. Carbon fiber-reinforced pedicle screws reduce artifacts in magnetic resonance imaging of patients with lumbar spondylodesis <sup>15</sup>.

### 1.5. Der SPINAL INSTABILITY NEOPLASTIC SCORE (SINS)

Mittlerweile stellt der „Spinal Instability Neoplastic Score“ (SINS) den gängigsten Algorithmus zur Beurteilung der Wirbelsäulenstabilität dar <sup>16</sup>. Die initialen Gedanken beruhen auf den immer besser werdenden Operationstechniken und verwendeten Materialien, hierdurch sinkt das peri- und postoperative Risiko deutlich. Diese Ansätze ließen die spinale Chirurgie zu einem wichtigen Pfeiler bei der Überlegung der Behandlung des spinal metastasierten Tumorleidens werden <sup>17</sup>. In der systemischen Tumorthherapie stellt die Abwägung zwischen dem erwarteten Überleben und dem gesamten Risiko-Nutzen einen wichtigen Schritt in der Planung der möglichen Therapie dar. In Bezug auf die prognostische Abschätzung wurden verschiedenste Punktesysteme bereits in den letzten Jahren publiziert. Eine der aktuellsten Methoden stellt der modifizierte Tokuhashi Score dar <sup>18</sup>. Aufgrund der zunehmenden Weiterentwicklung der „targeted therapy“ wird das Überleben der Patienten weiter begünstigt, so dass die Bewahrung der Selbstständigkeit wie bei den Überlegungen des NOMS-Framework einen wichtigen Stellenwert einnimmt <sup>3</sup>. Dies kann nur durch den Erhalt der Integrität der Wirbelsäule erreicht werden. Die Notwendigkeit der Quantifizierbarkeit führte zur Entwicklung mehrerer Algorithmen, insbesondere des „Spinal Instability Neoplastic Score“ (SINS). Der SINS basiert auf klinischen Daten und

Expertenmeinungen, in den radiographische Parameter (Lokalisation, Alignment), spinale Metastasenbeschaffenheit (Osteolyse; Ausmaß und Infiltration in die Pedikel) und systemische Reaktion (Schmerz) einbezogen werden. Gemäß der additiv ermittelten Gesamtpunktzahl kann eine Therapieempfehlung ausgesprochen werden (Abbildung 5). Großer Vorteil dieser Methodik ist, dass auch Nicht-Wirbelsäulenexperten in der Lage sind, hierdurch eine Stabilitätsabschätzung durchzuführen.

| Location   | Osseous characteristics                       | Radiographic alignment                                 | Vertebral body collapse   | Involvement of posterior elements | Pain   |
|--|---|--|---|-----------------------------------|--|
| <b>Junctional spine</b><br>(occiput-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)<br>Score = 3 |   | <b>Subluxation</b><br>Score = 4                        | <b>&gt;50% collapse</b><br>Score = 3                            | <b>Bilateral</b><br>Score = 3     | <b>Yes</b><br>Score = 3                        |
| <b>Mobile spine</b><br>(C3-6, L2-4)<br>Score = 2                           | <b>Lytic</b><br>Score = 2                     | <b>Deformity</b><br>(kyphosis, scoliosis)<br>Score = 2 | <b>&lt; 50% collapse</b><br>Score = 2                           |                                   |  |
| <b>Semi-rigid spine</b><br>(T3-10)<br>Score = 1                            | <b>Mixed</b> (lytic and blastic)<br>Score = 1 |  | <b>No collapse</b><br><b>&gt;50% body involved</b><br>Score = 1 | <b>Unilateral</b><br>Score = 1    | <b>Occasional, not mechanical</b><br>Score = 1 |
| <b>Rigid spine</b><br>(S2-5)<br>Score = 0                                  | <b>Blastic</b><br>Score = 0                   | <b>Normal</b><br>Score = 0                             | <b>None</b><br>Score = 0  | <b>None</b><br>Score = 0          | <b>No</b><br>Score = 0                         |
| <b>Total score</b>   |   |  |   |                                   |  |
| <b>0-6 = Stable</b>  |   | <b>7-12 = Indeterminate</b>                            |   | <b>13-18 = Unstable</b>           |  |

**Spinal Instability Neoplastic Scale.** The scores for the five radiographic components and one clinical component are added together to yield a total SINS score ranging from 0 to 18.

Modified from Fisher CG, Spine 2010.

Abbildung 5 - Visualisierung der einzelnen SIN-Score Komponenten - Übernommen aus Wende N Gibbs, MD, Paul E Kim, MD, and Meng Law, MBBS, FRACR Department of Neuroradiology University of Southern California, Keck School of Medicine

Seither wird dieser Score regelhaft verwendet, aber valide Studieneinschätzungen diesbezüglich sind rar<sup>19-21</sup>. Die retrospektive Studie der Kollegen aus dem Klinikum Halifax (CAN) mit 285 Patienten kam zu dem Ergebnis, dass 30% aller potenziell instabilen Wirbelkörpermetastasen innerhalb eines Jahres vollständig instabil werden<sup>22</sup>. Im Jahre 2021 werteten Kollegen aus Seoul (KOR) insgesamt 14 Studien mit insgesamt 280 Patienten und 1269 Wirbelkörpern im Rahmen einer Metaanalyse aus. Im Rahmen dieser Analyse wurde dem SIN-Score eine moderate Vorhersagekraft attestiert<sup>23</sup>. Schlussendlich fehlt eine abschließende Einschätzung des SIN-Scores im Hinblick auf seine prädiktive Wirkung.

## 2. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Nützlichkeit und Wertigkeit des SIN-Scores anhand einer deutlich größeren Kohorte als die vorherigen Studien bzw. der vorhandenen Metaanalysen wissenschaftlich zu validieren.

Unter Berücksichtigung der hohen Inzidenz spinaler Metastasen und der steigenden Lebenserwartung von Tumorpatienten muss der Behandlung dieser Patienten eine immer größer werdende Bedeutung zugemessen werden<sup>24</sup>. Im Rahmen des meist palliativen Behandlungskonzeptes bestehen des Öfteren Kontroversen, in welchem Ausmaß therapiert werden soll und wann die Indikation für die chirurgische Behandlung zu treffen ist. Zwei Kernpunkte zur Entscheidungsfindung sind sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität des Tumorpatienten.

Obwohl zahlreiche Publikationen die Lebenserwartung von onkologischen Patienten thematisieren, wurde der Stellenwert der spinalen Chirurgie bislang nur selten kritisch beleuchtet. Die umfangreichste Evaluation fand im Rahmen des Reviews zum NOMS-Network statt<sup>3</sup>. Dennoch fehlt hier der Vergleich zwischen den Gruppen operativ vs. konservativ. In dieser Arbeit soll der quantitative Effekt der Chirurgie zwischen identischen Gruppen bemessen und kritisch gewürdigt werden, unter Berücksichtigung, ob eine „neoadjuvante“ Stabilisierung einen Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben bringt.

Ein wichtiger Aspekt in der onkologischen Behandlung stellt die Lebensqualität des Patienten dar. Die Wertigkeit der Teilhabe am täglichen Leben wurde bereits 1948 durch Prof. Dr. Karnofsky quantifiziert<sup>25</sup>. Mehrere Arbeiten haben bereits gezeigt, dass es eine direkte Korrelation zwischen Gehfähigkeit und medianen Überleben gibt<sup>3,26</sup>. Dies ist dahingehend nicht verwunderlich, da ein mobiler Patient in der Lage ist, sich deutlich besser zu versorgen als ein immobiler Patient. Des Weiteren konnte die Arbeitsgruppe von Yamaya (JPN) zeigen, dass bettlägerige Patienten bei gleicher Versorgung in deutlich erhöhtem Maße zu Harnwegsinfekten, Pneumonie und Anämie neigen<sup>27</sup>.

Aufgrund dieser Erkenntnisse soll in dieser Arbeit auch der Einfluss der Chirurgie auf die Lebensqualität, respektive die Gehfähigkeit des Patienten bemessen werden, da diese Parameter einfacher quantifiziert werden können.

Das Bindeglied zwischen Lebenserwartung und Erhalt der Gehfähigkeit bei spinal metastasierten Patienten stellt die Integrität der Wirbelsäule dar.

Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit, im ersten Schritt, der prädiktive Wert des Spinal Instability Neoplastic Scores ermittelt. Als Folge dieser Abschätzung soll eine Aussage getroffen werden, ob der SIN-Score außerhalb der Neurochirurgie zur biomechanischen Stabilitätseinschätzung eingesetzt werden kann<sup>3</sup>.

In einem zweiten Schritt soll anhand von zwei Kohorten überprüft werden, ob ein Unterschied im medianen Überleben und der Gehfähigkeit besteht. Die Unterteilung der Gruppen erfolgte anhand der gewählten Behandlungsart (SINS-basierende Chirurgie mit adjuvanter Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Radiochemotherapie). Die vorliegende Studie wurde an einem tertiären Wirbelsäulenzentrum durchgeführt, welches tagtäglich entsprechend der aktuellen Empfehlungen der gängigen Fachgesellschaften arbeitet. Beide Kohorten wurden anhand des Alters, des Geschlechts, des Karnofsky-Performance-Index und des SINS abgeglichen („matching“). Hier werden die Ergebnisse der Gruppenanalyse aus dem Jahre 2018 mit der gematchten Kohorte aus dem Jahre 2021 verglichen. Die entsprechenden Analyse Kriterien werden im folgenden Kapitel „3. Material & Methoden“ näher erörtert.

### 3. Material & Methoden

Dieser Abschnitt beschreibt die experimentellen Ansätze und die verwendeten Materialien, um die Forschungsfragen systematisch zu untersuchen. Dabei werden die spezifischen Methoden detailliert erläutert, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen. Zudem werden die Auswahlkriterien für die verwendeten Materialien und die angewandten Techniken begründet, um die Validität der Studienergebnisse zu gewährleisten.

#### 3.1. Retrospektive Analyse

Ein positives Ethikvotum liegt unter der Nummer LMU-22-0971 vor.

In einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von 604 Patienten gescreent. Diese Patienten wurden zwischen Januar und Dezember 2018 durch die Kollegen der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie (Universitätsklinikum Augsburg / bis 31.12.2018: Klinikum Augsburg) erstmalig an einer Wirbelsäulenmetastase bestrahlt. Eingeschlossen wurden alle Tumorentitäten mit sämtlichen TNM-Klassifikationen. Aufgrund der Vorselektion bestand bei allen Patienten ein TNM-Status von T<sub>x</sub>N<sub>x</sub>M<sub>1</sub>(oss). Als Einschlusskriterium wurden alle Patienten mit einem minimalen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten am damaligen Klinikum Augsburg (Übergang in die Trägerschaft des Freistaats Bayern zum 01.01.2019 als Universitätsklinikum Augsburg), die sich im Jahre 2018 einer Bestrahlung durch die Klinik für Radioonkologie unterzogen haben, ausgewählt. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen keine spezifische Schnittbildgebung zum Einschlusszeitpunkt vorlag oder zum Follow-up-Zeitpunkt „12 Monate oder später“ keine Dokumentation zur Neurologie, Schnittbildgebung oder zum Verlauf nach der Radiatio (intern und/oder extern) vorlag. Außerdem wurden alle Patienten ausgeschlossen, die zum Screening-Zeitpunkt oder im Nachbeobachtungszeitraum eine Metastasierung im Bereich der primären und sekundären motorischen Bahnen (motorischer Cortex; Pyramidenbahn) zeigten.

#### 3.2. Matched-Pair-Analyse

Parallel wurden alle Patienten, die im Jahre 2020 aufgrund einer spinalen Metastasierung versorgt wurden, gescreent. Patienten, die sich einer Operation aufgrund einer Wirbelkörpermetastase unterzogen, wurden weiterverfolgt. Entsprechend ihres SIN-Scores, Alters, Karnofsky-Index und Geschlechts wurden sie

mit dem am ehesten passenden Partner aus der retrospektiven Analyse gepaart. Zur Auswertung wurden nur Patienten eingeschlossen, die sich bezüglich der Wirbelsäulenmetastasierung einer onkologischen Therapie inklusive Radiatio unterzogen und zum Follow-up Zeitpunkt „12 Monate“ am Leben waren.

### 3.3. Datenerhebung

In die Datenerhebung gingen die Patientenakten (KIS und digitales Archiv), Operationsberichte, externe Arztbriefe, histopathologische Begutachtungen und alle vorhandenen Schnittbildgebungen inklusive radiologischer Befunde ein.

Hierzu erfolgte eine Recherche im Krankenhausinformationssystem, als auch in den extern behandelnden allgemeinmedizinischen, radiologischen und onkologischen Praxen.

Insgesamt konnten 332 Patienten in der Kohorte aus 2018 und 35 Patienten aus der Kohorte 2020 eingeschlossen werden.

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden folgende Daten erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Tumorentität
- Metastasierungsstatus (ZNS; thorakale Organe; abdominelle Organe; Wirbelsäule; Becken)
- Beginn Radiatio
- Follow-up Zeitpunkt
- Datum erste Schnittbildgebung im Jahre 2018
- Neurologischer Status zum Beginn Radiatio (gemessen via ASIA Motor Score)
- Datum letzte Schnittbildgebung
- Neurologischer Status am Follow-up Zeitpunkt (gemessen via ASIA Motor Score)
- SIN-Score bei Beginn Radiatio
- SIN-Score am Follow-up Zeitpunkt
- Neurochirurgische Beteiligung
  - Erstmalige Vorstellung (konsiliarisch / Tumorkonferenz)
  - Neurochirurgische OP inkl. Art der Operation
- Radiologische Parameter
  - Epidural Spinal Cord Compression (ESCC) Score
    - Beginn Radiatio
    - Follow up Zeitpunkt

### 3.4. Epidural Spinal Cord Compression (ESCC) Score

Der Epidural Spinal Cord Compression (ESCC) Score ist ein etabliertes Instrument zur Beurteilung des Ausmaßes der spinalen Kompression bei Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen<sup>1</sup>. Dieser Score basiert auf T2-gewichteten MRT-Bildern und bietet eine valide und zuverlässige Methode zur Klassifizierung der epiduralen Kompression<sup>28,29</sup>.

#### 3.4.1. Methodik der ESCC-Bewertung

Zur Ermittlung des ESCC-Scores werden T2-gewichtete sagittale und axiale MRT-Bilder der betroffenen Wirbelsäulensegmente analysiert<sup>1,30</sup>.

#### 3.4.2. Klassifizierung des ESCC-Scores

Der ESCC-Score umfasst sechs Grade, die das Ausmaß der Kompression des Rückenmarks beschreiben. Eine schematische Visualisierung erfolgte in Abbildung 6.

- Grad 0: Keine Kompression
- Grad 1: Verdrängung des Duralsacks ohne Kompression des Myelons
- Grad 1a: Verdrängung < 1/3 des Duralsacks
- Grad 1b: Verdrängung 1/3 bis 2/3 des Duralsacks
- Grad 1c: Verdrängung > 2/3 des Duralsacks
- Grad 2: Rückenmarkskontakt ohne Verdrängung
- Grad 3: Rückenmarkskompression

Gradeinteilung aus Originalpublikation übernommen: *Bilsky, M.H., et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. 13, 324 (2010)*<sup>1</sup>

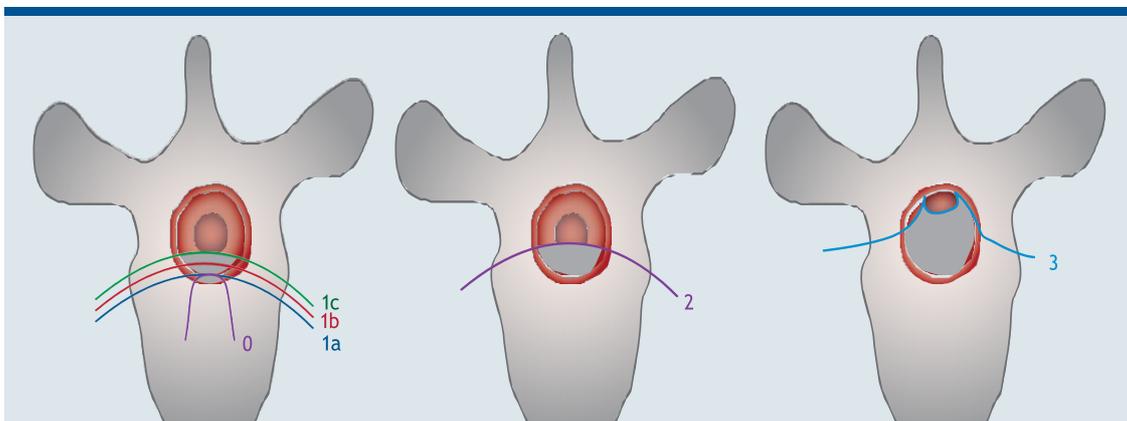


Abbildung 6 - Grad der Myelonkompression anhand des ESCC - Übernommen aus *Bilsky, M.H., et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. 13, 324 (2010)*<sup>1</sup>

### 3.4.3. Relevanz und Anwendung des ESCC-Scores

Die Anwendung des ESCC-Scores ist entscheidend für die klinische Praxis, da sie die Auswahl der optimalen Behandlungsstrategie unterstützt. Studien haben gezeigt, dass T2-gewichtete axiale MRT-Bilder besonders nützlich sind, um die Grade des ESCC-Scores zu unterscheiden und die inter- und intrarater Zuverlässigkeit zu verbessern<sup>30,31</sup>. Der ESCC-Score wird häufig in multizentrischen klinischen Studien und Outcome-Studien verwendet, um die Wirksamkeit verschiedener Behandlungsansätze zu bewerten<sup>30</sup>.

### 3.5. Statistische Auswertung

Ziel war es, eine Analyse der Kohorte in Hinblick auf die Progressionswahrscheinlichkeit der pathologischen Frakturen im Zusammenhang des erhobenen SIN-Scores durchzuführen. In einem weiteren Schritt wurden die weiteren Faktoren statistisch aufgearbeitet. Als wichtigstes Merkmal der Lebensqualität wurde die Gehfähigkeit herangezogen, da diese, am ehesten in der Lage ist, auch retrospektiv, die Lebensqualität zeitnah und vergleichbar abzubilden<sup>32</sup>.

Vorrangig wurden die Testverfahren: ANOVA, Chi-Square, Kaplan-Meier-Hypothese und Mann-Whitney-U verwendet.

Die Auswahl der entsprechenden Testverfahren erfolgte anhand der Analyse des Verteilungsmusters der Variablen. Sowohl die Tumorentitäten inklusive deren Häufigkeit als auch die Parameter des SIN-Scores entsprechen jeweils nicht der Gauß-Verteilung. Aus diesem Grund wurde die Varianzanalyse entsprechend mit der ANOVA Analyse durchgeführt.

Die Progress-Analyse der pathologischen Wirbelkörperfrakturen konnte stets über eine Vierfelder-Tafel gelöst werden, so dass die Signifikanz mittels Chi-Quadrat (Chi-Square) ermittelt werden konnte.

Im Hinblick auf die Sterblichkeit der Patienten wurde die Kaplan-Meier-Hypothese ausgewählt, die als einer der Goldstandards in Bezug auf die Sterblichkeitsanalyse anzusehen ist<sup>33</sup>.

Zur Analyse der nicht-parametrischen Daten im Vergleich der Subgruppen des SIN-Scores stellt der 1947 entwickelte Mann-Whitney-U Test eine sichere und praktikable Methode dar und wurde daher in dieser Arbeit verwendet<sup>34</sup>.

Das Signifikanzniveau lag für alle statistischen Tests bei  $\alpha=0,05$ .

Die statistische Analyse und grafische Darstellung der Datensätze wurden mit den Software-Tools Prism 9 (Graphpad, San Diego, CA, USA) und Microsoft Excel 365 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) durchgeführt. Für alle metrischen Variablen wurden der Median als Maß der zentralen Tendenz und die Standardabweichung (SD) als Maß der Streuung berechnet.

### 3.5.1. Normalverteilung und statistische Tests

Zur Überprüfung der Normalverteilung der Datensätze kamen der Shapiro-Wilk-Test, Histogramme sowie die Analyse der Kurtosis und Schiefe zum Einsatz. Der Shapiro-Wilk-Test wurde für jede Variable angewendet, um die Normalverteilung zu überprüfen. Bei Vorliegen einer Normalverteilung wurde der abhängige T-Test verwendet, um Unterschiede in den Mittelwerten abhängiger Stichproben zu analysieren. In Fällen, in denen keine Normalverteilung vorlag, wurde der nichtparametrische Vorzeichentest für den paarweisen Vergleich (Vorher/Nachher) von unabhängigen Variablen eingesetzt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0.05$  festgelegt.

### 3.5.2. Weitere statistische Modelle

Die Wahrscheinlichkeit der Frakturprogression wurde mittels eines Chi-Quadrat-Tests analysiert. Für die multifaktorielle Analyse der Varianz der einzelnen SINS-Parameter wurde eine ANOVA durchgeführt. Zur Beurteilung der Vorhersagekraft der SINS-Parameter wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Rangsummentest für nichtparametrische, ordinalskalierte Daten angewendet.

### 3.5.3. Überlebensanalyse

Die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.

## 4. Ergebnis

Die vorliegende Studie untersucht die Behandlungsergebnisse von Patienten mit metastasierten Wirbelkörperfrakturen und bietet einen umfassenden Überblick über die demografischen und klinischen Merkmale der betroffenen Patienten. Die Untersuchung legt einen besonderen Fokus auf die neurologischen Auswirkungen der Wirbelkörperfrakturen sowie auf das Management und den Verlauf der Erkrankung. Die Ergebnisse dieser Analyse sollen dazu beitragen, die Behandlungsstrategien für Patienten mit metastasierten Wirbelkörperfrakturen zu verbessern und die Entscheidungsfindung in der klinischen Praxis zu unterstützen.

### 4.1. Retrospektive Analyse

Nachfolgend erfolgt nun die kritische Aufarbeitung der Daten aus der retrospektiven Analyse.

#### 4.1.1. Studienübersicht

Der initiale Datensatz umfasste 604 Patienten. Diese wurden anhand des Studienprotokolls gescreent, was zum Ausschluss von insgesamt 272 Patienten führte. Gründe hierfür waren, dass einerseits eine reine Metastasierung des Beckens bestand, oder es konnte kein kompletter Datensatz ermittelt werden konnte (Abbildung 7).

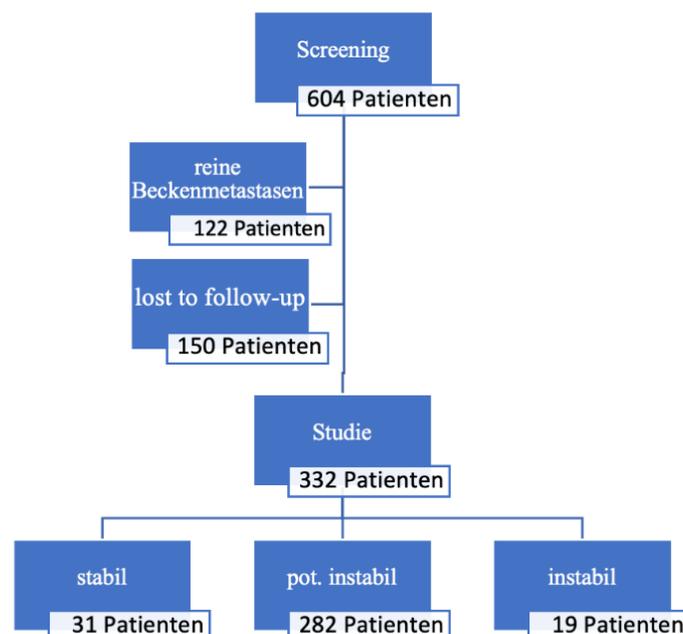


Abbildung 7 – Studiendiagramm – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse

#### 4.1.2. Demographie

Im Analysezeitraum konnten 332 Patienten eingeschlossen werden. Hier lag das mittlere Alter bei 68 Jahren (Median: 65 Jahre / Spannweite 19-88 Jahre) mit einer Standardabweichung von 10,08 Jahren. Das Geschlechterverhältnis betrug 38% weibliche und 62% männliche Patienten. In den Subgruppen zeigte sich die gleiche Altersverteilung. Das mittlere Follow-up betrug 25 Monate.

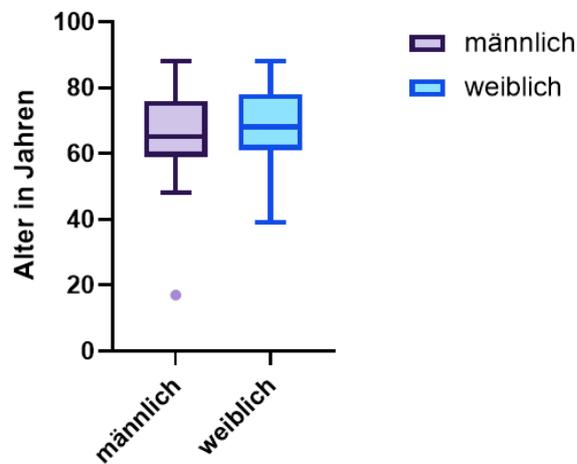


Abbildung 8- Alters- und Geschlechtsverteilung – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse

#### 4.1.3. Onkologie

Die häufigsten Tumore waren das Mamma-Karzinom (27%), das Multiple Myelom (21%) und das Prostata-Karzinom (20%).

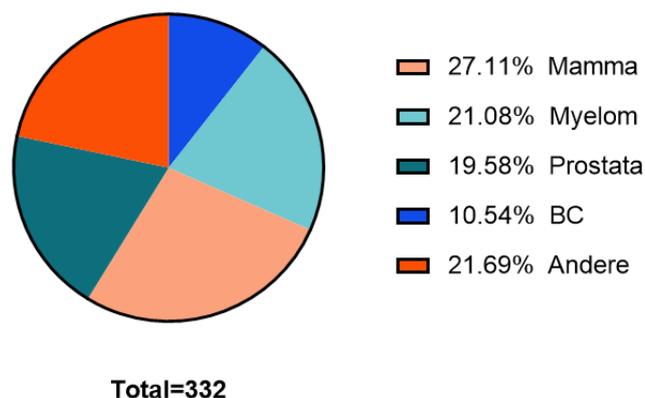


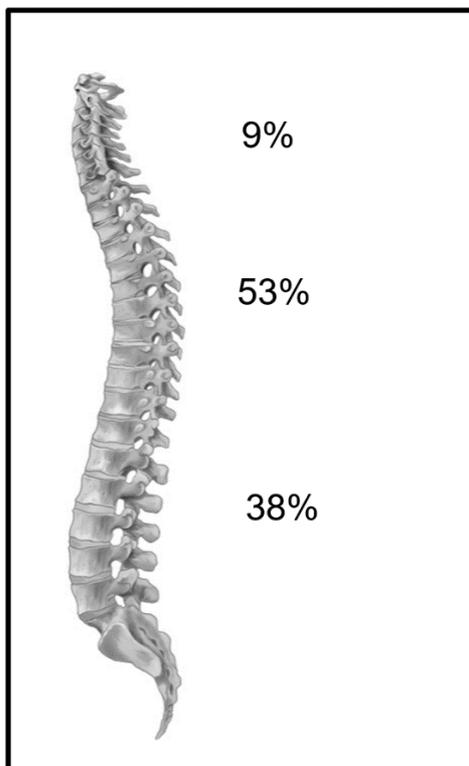
Abbildung 9 - Übersicht der häufigsten Tumorentitäten – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse

In 98,5% der Fälle lag eine multimetastasierte Situation zum Screening-Zeitpunkt vor. In 98% der Fälle waren Fernmetastasen im Bereich der thoraco-abdominellen Organe zu finden. Im Bereich der Extremitäten konnte bei keinem der eingeschlossenen Patienten eine Metastasierung festgestellt werden (vgl. Tabelle 2). Nur 1,5% der eingeschlossenen Patienten hatten Fernmetastasen singulär in der Wirbelsäule. Zum Screening-Zeitpunkt bestand im Durchschnitt seit rund 350 Tagen die Diagnose eines malignen Karzinoms (Range 0-2646 Tage). Rund 6% der Patienten hatten in allen Bereichen des Körpers eine Metastasierung (cerebral, spinal, thoraco-abdominell, pelvino-ossär).

|             | ZNS | Thorax /<br>Abdomen | Becken | Wirbelsäule                 |
|-------------|-----|---------------------|--------|-----------------------------|
| Prozentsatz | 12% | 98%                 | 51%    | per<br>definitionem<br>100% |

*Tabelle 2 - Grad der Metastasierung – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse*

In Bezug auf die betroffenen Wirbelsäulenabschnitte lag der Hauptfokus auf der BWS. Illustration des Verteilungsmuster ist in Abbildung 10 dargestellt.



*Abbildung 10 - Verteilung der Wirbelsäulenmetastasen-Lokalisation - Übernommen aus Bonk et al. Vortrag Global Spine Congress 2021 Paris*

#### 4.1.4. Neurologie

Zum Zeitpunkt des Screenings berichteten nahezu 90% der Patienten über Rückenschmerzen. Diese Schmerzen waren entweder temporär oder traten unter Belastung auf (22%) oder waren von dauerhafter Natur (78%). Bei 9% der Patienten war bereits eine signifikante Beeinträchtigung im Sinne eines (in-)kompletten Querschnittsyndroms aufgrund epiduraler oder intramedullärer Metastasen festzustellen. Zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung klagten hingegen nur noch 84% der Patienten über Rückenschmerzen, wobei bei 92% der betroffenen Patienten die Schmerzen dauerhaft waren. Im Rahmen der weiteren Behandlung kam es aufgrund der sekundären Zunahme der pathologischen Fraktur zu einer weiteren Verschlechterung der Neurologie, so dass 15% der Patienten eine Parese bis zur Plegie der Extremitäten aufwiesen. In der parallelen Betrachtung des „Epidural spinal cord compression“ (ESCC) scale, zeigten 64% der (in-)komplett querschnittsgelähmten Patienten keine höhergradige Myelonkompression durch intraspinale Tumormassen (detaillierte Darstellung als Tabelle 9). In der statistischen Untersuchung, die ausschließlich Patienten mit einem Querschnitt (ASIA C oder schlechter) betrachtete, zeigte der T-Test, dass ein Querschnitt signifikant mit einer Progredienz der pathologischen Fraktur assoziiert ist ( $p < 0,001$ ). Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen einer Zunahme der intraspinalen Tumormasse und einem Querschnitt festgestellt werden ( $p > 0,05$ ). Somit war allein der Frakturprogress ursächlich für die Verschlechterung der neurologischen Situation ( $p < 0,001$ ). Im Hinblick auf die Gesamtbeurteilbarkeit der motorischen Funktion wurde der ASIA Motor Score erhoben. Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer Gehfähigkeit sowohl zum Zeitpunkt des Screenings als auch zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung (Follow-up) klassifiziert. In der Auswertung zeigte sich eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Reduktion des gehfähigen Patientenkollektivs (Initial 21 Patienten mit ASIA Scale  $\leq C$  / Letztes Follow-up 46 Patienten mit ASIA Scale  $\leq C - R$  73.5881 mit  $p < 0.001$ ).

| 0              | ESCC am Follow-up-Zeitpunkt |              |              |             |              |
|----------------|-----------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
|                | 1a                          | 1b           | 1c           | 2           | 3            |
| 273<br>(82,2%) | 9<br>(2,7%)                 | 15<br>(4,6%) | 14<br>(4,3%) | 8<br>(2,4%) | 13<br>(3,9%) |

Tabelle 3 - ESCC am Follow-up Zeitpunkt – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse

#### 4.1.5. Spinal Instability Neoplastic Score

Am Screening-Zeitpunkt betrug der mittlere SIN-Score 8,5 Punkte (Median 8; SD +/- 2,12). Die Subgruppen gliederten sich entsprechend des SINS in 31 „stabile“ Wirbelsäulen, 282 „potenziell instabile“ Wirbelsäulen und 19 „instabile“ Wirbelsäulen auf. Die verschiedenen Subgruppen werden in den folgenden Abschnitten im Detail erläutert.

#### 4.1.6. Stabile Wirbelsäulen

Während des Follow-up Zeitraums kam es bei neun Patienten (29% - 9/31) zu einem sekundären Progress der pathologischen Wirbelkörperfraktur. Bei diesen Patienten zeigte sich durchgehend ein SINS von 6 Punkten, wobei die zugrunde liegende Erkrankung ein metastasiertes Nierenzellkarzinom war. Diese neun Patienten blieben ohne Verschlechterung der Neurologie und waren am Ende des Follow-ups weiterhin gehfähig. Eine sekundäre Verschlechterung konnte im weiteren Verlauf nicht mehr beobachtet werden. Der initiale Progress führte bei allen neun Patienten zu einem SIN-Scoring von 7-12 Punkten. Es kam somit zu einem Progress einer stabilen zu einer potenziell instabilen Fraktur.

#### 4.1.7. Potenziell instabile Wirbelsäulen

Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse konnte bei 84 der insgesamt 282 Patienten mit einer Wirbelkörpermetastase des SINS 7-12 ein Progress der Wirbelkörpermetastase beobachtet werden. Die Zunahme der pathologischen Fraktur war bei 17% der progressiven Wirbelkörpermetastasen mit einer neurologischen Verschlechterung im Sinne einer Paraparese bzw. einer Paraplegie vergesellschaftet. Insgesamt unterzogen sich 37% der Patienten einer neurochirurgischen Operation, hiervon entfiel der Großteil auf schmerztherapeutische Verfahren und nicht auf stabilisierende Instrumentationen (1% / 4 von 282). Im gesamten postoperativen Verlauf kam es zu keiner Verbesserung der neurologischen Situation. Die operative Therapie wurde entsprechend einer Einzelfallentscheidung durchgeführt. Zum Follow-up Zeitpunkt erfüllten aufgrund des Progresses insgesamt 16 Patienten die Voraussetzung für eine „instabile“ Wirbelsäule mit einem SINS > 12 Punkte. Von diesen 16 Patienten unterzogen sich nur zwei Patienten einer operativen Therapie (12,5%).

#### 4.1.8. Instabile Wirbelsäulen

Initial erfüllten 19 Patienten im Rahmen des Screenings einen SIN-Score >12 und somit die Kriterien für eine instabile Wirbelsäule. Während des Follow-ups kam es in acht

Fällen (42%) zu einer Zunahme der pathologischen Fraktur. Dies war in allen Fällen mit einer Paraplegie einhergehend. Die eine Hälfte dieser Patienten unterzog sich keiner operativen Therapie, die andere Hälfte wurde durch die Klinik für Neurochirurgie entweder laminectomiert (2 von 4 / 50%) oder laminectomiert mit Einlage einer dorsalen Instrumentierung (2 von 4 / 50%). Keiner dieser acht Patienten erholte sich von seiner Paraplegie. 11% der Patienten (2/19) erreichten am Follow-up-Endpunkt den maximalen SIN-Score von 18 Punkten. Diese waren durchweg paraplegisch.

#### 4.1.9. Management der pathologischen Wirbelkörperfrakturen

Keine der ausgewerteten pathologischen Wirbelkörperfrakturen wurde initial durch die Klinik für Neurochirurgie im interdisziplinären Notfallzentrum gesehen. 43% (144 Fälle) wurden der Klinik für Neurochirurgie konsiliarisch im Rahmen eines neurochirurgischen Konsils oder im interdisziplinären Tumorboard vorgestellt. In der Subgruppe der potenziell instabilen Wirbelsäulen wurden 40% aller Patienten vorgestellt. Die Differenz zwischen Kenntnisaufnahme einer pathologischen Fraktur und der erstmaligen neurochirurgischen Vorstellung betrug 27,3 Tage (Range 22 bis 254 Tage).

Patienten mit einer manifesten Neurologie (Paraparese / Paraplegie) wurden in 90% der Fälle konsiliarisch vorgestellt.

Insgesamt unterzogen sich 30 Patienten einer neurochirurgischen Operation. Keiner dieser Patienten zeigte eine Verbesserung des ASIA Motor Index infolge der Operation.

In den Abbildungen 11 und 12, auf der nachfolgenden Seite, sind jeweils die Verläufe der Patienten mit „potenziell instabilen“, beziehungsweise „instabilen“ Wirbelkörpermetastasen schematisch dargestellt.

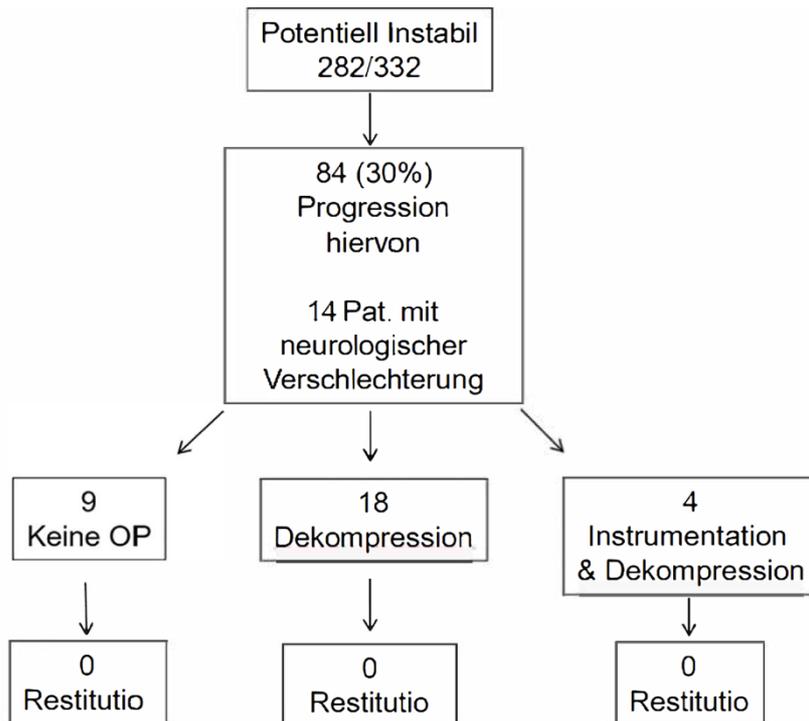


Abbildung 11 - Überblick über den Verlauf der potenziell instabilen WK-Metastasen - Übernommen aus Bonk et. al. Vortrag Global Spine Congress 2021 Paris (fehlend der Anteil der Kyphoplastie)

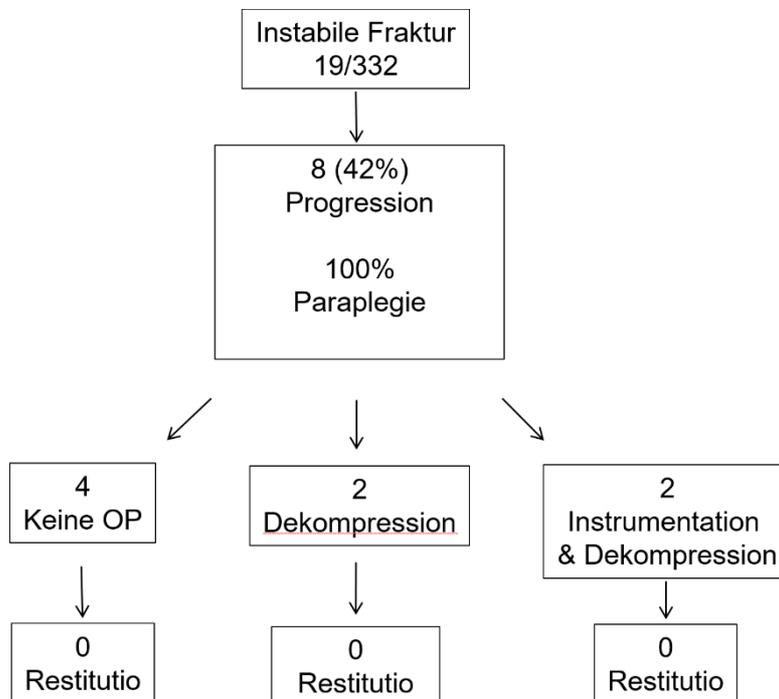


Abbildung 12- Überblick über den Verlauf der instabilen WK-Metastasen - Übernommen aus Bonk et. al. Vortrag Global Spine Congress 2021 Paris

#### 4.1.10. Subgruppen-Analyse

Es erfolgte eine Subgruppen-Analyse in Bezug auf die Entitäten mit der Frage der überproportionalen Progressionsrate.

Die einzelnen SINS-Faktoren (Lokalisation; Schmerz; Läsionsart; Alignment; Kollaps des Wirbelkörpers; Pedikelbefall) wurden im Hinblick auf Ihre Wertigkeit und Vorhersagekraft im Vergleich zur beobachteten Häufigkeit betrachtet. Hier zeigte sich ein hoch signifikantes ( $p < 0,001$ ) Ergebnis im Hinblick auf die Läsionsart und den bestehenden Kollaps des Wirbelkörpers. Die restlichen Faktoren zeigten kein signifikantes Ergebnis. Dies wurde schematisch in Abbildung 13 zur Darstellung gebracht.

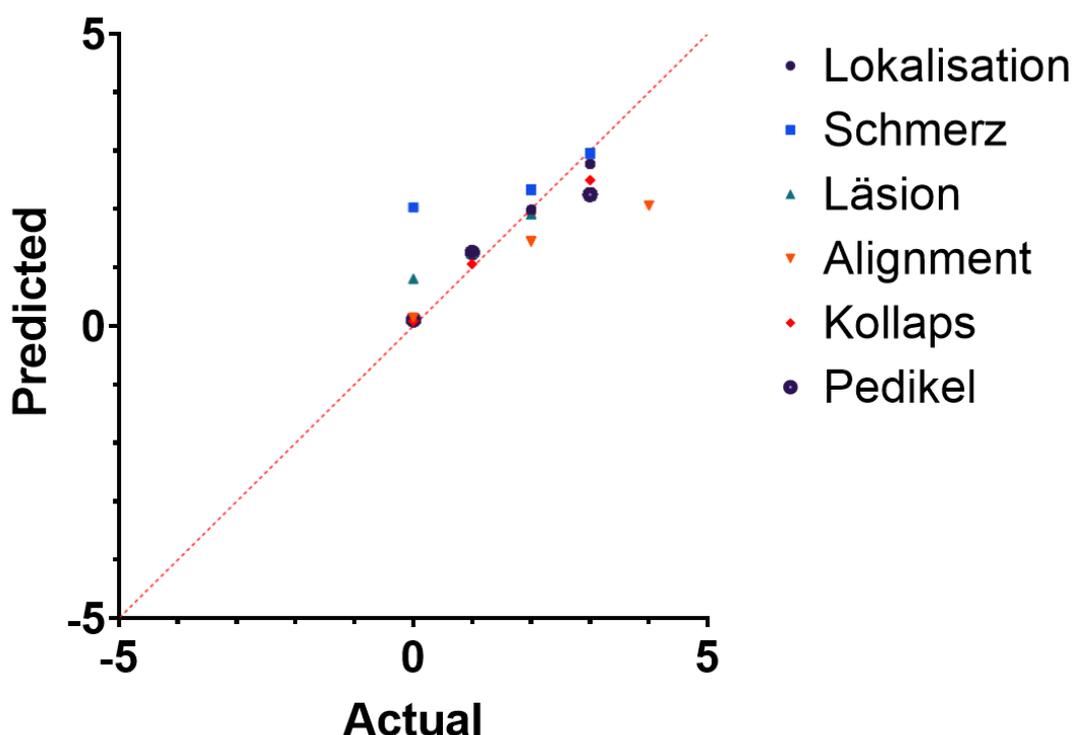


Abbildung 13 - multifaktorielle Analyse der einzelnen SINS-Komponenten – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse

Im Hinblick auf die Entitäten und die Wahrscheinlichkeit eines Tumorprogresses wurde eine Multi-Faktor-Analyse durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass der Progress der metastatischen Wirbelkörperfraktur unabhängig von der zugrundeliegenden Entität vorhergesagt werden konnte. Im Bereich der Randbereiche (sehr niedriger und sehr hoher SINS) war die Statistik nicht signifikant.

Im Bereich der „potentiellen Instabilität“ war die Vorhersagekraft am höchsten. Der graphische Plot dieser Analyse erfolgte unter Abbildung 14.

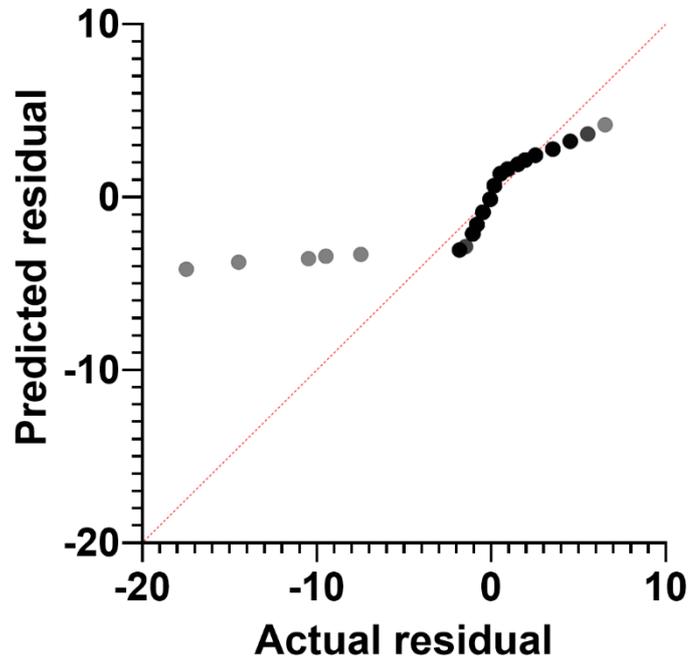


Abbildung 14 - Korrelation zwischen den erwarteten SIN-Scores (grau) und den gemessenen SIN-Scores (schwarz) – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse

#### 4.1.11. Überlebenszeit

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 15) wurde das Gesamtüberleben quantifiziert. Binnen 90-Tage nach Erreichen des Mindest-Follow-ups verstarben fast ein Viertel aller eingeschlossenen Patienten. 18 Monate nach initialem Einschluss waren rund 59% der Patienten noch am Leben. Die 50%-Grenze war nach 25 Monaten erreicht.

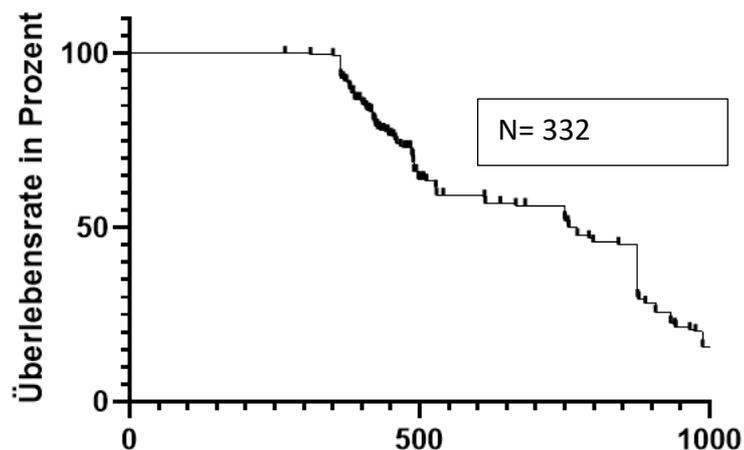


Abbildung 15 - Kaplan-Meier-Überlebensdiagramm – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse

## 4.2. Matched-pair-Analyse

Im Rahmen der "matched-pair" Analyse konnten jeweils 35 Patienten eingeschlossen werden. Hierbei betrug das mediane Alter 66 Jahre mit einer Standardabweichung von +/- 14 Jahren. 60% der eingeschlossenen Patienten waren weiblich. Dies führte zu einer anderen Verteilung der Karzinome als in der rein retrospektiven Analyse (vgl. 4.1.). Das Mammakarzinom war mit 38% am häufigsten vertreten, gefolgt vom Bronchialkarzinom mit 14%.

Im Hinblick auf die Stabilität war die Gruppenverteilung 74% potenziell instabile und 26% instabile Frakturen. In der vergleichenden Analyse bezüglich der Gehfähigkeit zum Follow-up-Zeitpunkt (12 Monate) waren 92% der Patienten der operativen Gruppe gehfähig. Im Kontrast hierzu, waren 80% der reinen Bestrahlungsgruppe gehfähig. Dieser Unterschied zeigt sich mit einem p-Wert <0,05.

In der erweiterten Analyse zeigten sich drei Patienten, die sich mit einer akuten Paraplegie (ASIA B) vorstellten. Diese erlangten alle, nach Abschluss der operativen Therapie, noch im Krankenhausaufenthalt die Gehfähigkeit. Im Hinblick auf die instabilen Frakturen, betraten selbstständig alle Patienten das Universitätsklinikum und waren nach Abschluss der neuro-onkologischen Therapie weiterhin selbstständig mobil (schlechtester ASIA-Score: D).

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Diskussion werden die komplexen Herausforderungen und Überlegungen in der onkologischen Wirbelsäulenchirurgie beleuchtet.

### 5.1. Einführung

Die Weiterentwicklung von Diagnostik und Therapie onkologischer Krankheitsbilder haben zu einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität und der Lebensdauer geführt. Im Zuge dessen wird die Neurochirurgie vor neue und anspruchsvolle Aufgaben gestellt. Speziell in der onkologischen Wirbelsäulenchirurgie ergibt sich hier die zentrale Frage, wann der richtige Zeitpunkt für einen operativen Eingriff ist<sup>35,36</sup>. Ein zu früher Eingriff kompromittiert an verschiedenen Punkten eine dringliche Radio-Chemotherapie. Üblicherweise kann frühestens nach 10-14 Tagen bei abgeschlossener Wundheilung eine Wiederaufnahme der Radio-Chemotherapie erfolgen. Dies bedeutet bei einem einzeitigen operativen Vorgehen eine Pause von rund vier Wochen. Ein zu später Eingriff bei bereits irreversibler Querschnittslähmung reduziert den Karnofsky Performance Score (KPS) deutlich. Durch die querschnittsbedingte Immobilität und Hilfsbedürftigkeit kann maximal ein KPS von 60% erreicht werden. Eine Einschränkung in der Mobilität und Selbstständigkeit reduziert den KPS um mindestens 30%.

Zusätzlich werden allgemeine Komplikationen durch die Immobilität und Verlust der Blasen-/Mastdarmfunktion erhöht. Insbesondere sind hier Katheter-assoziierte Harnwegsinfekte oder Thrombosen zu benennen. Das Ziel der Pathologie-adaptierten operativen Eingriffe, somit von singulärer Tumorlaminektomie bei führender intraspinaler Komponente bis hin zur komplexen 360° Fusion bei höchst instabilen metastatischen Frakturen, ist es, neurologische Funktionen aufrecht zu erhalten, Schmerzen zu reduzieren und somit die bestmöglichen Voraussetzungen für eine onkologische Therapie zu schaffen<sup>37</sup>. Hierdurch können auch die assoziierten Komplikationen durch die Behebung der Ursächlichkeit vermieden werden. Hier wären insbesondere Immobilitäts-vermittelte Thrombosen oder Opioid-bedingte Ileus zu nennen. Im Hinblick auf die Thrombose-Rate zeigt sich, trotz bestehender Prophylaxe mittels Niedermolekularen Heparinen, eine Risikorate von 19%<sup>38</sup>. Die Rate an Querschnitts-assoziierten Pneumonien wurde bereits 2007 umfangreich evaluiert. Im ersten Jahr nach einer traumatischen Querschnittslähmung verstarben 28% der Patienten aufgrund dieser<sup>39</sup>. Entsprechende Zahlen existieren leider nicht im Setting des tumorösen Querschnitts. Aufgrund dieser Erkenntnisse lässt sich für die vorliegende Studie

schlussfolgern, dass das Risikoprofil in der mobilen Gruppe niedriger anzusetzen ist, als in der paraplegischen Gruppe.

Es besteht bereits seit längerer Zeit der interdisziplinäre Konsens, dass die Lebenserwartung den entscheidenden Faktor im Bereich der Therapieplanung darstellt. Im Rahmen der Verbesserung der Therapieplanung wurden innerhalb der letzten Jahre verschiedenste Bewertungsskalen zur Beschreibung krankheitsbezogener oder patientenbezogener Parameter publiziert. Diese Bewertungsskalen haben gemein, dass hierdurch versucht wird, den Patienten mit seiner malignen Grunderkrankung in einem Zahlenwert zu beschreiben<sup>18,40,41</sup>. Alle diese Beschreibungen münden schlussendlich darin, die Lebenserwartung des Patienten vorherzusagen. Entgegen den gängigen onkologischen Bewertungen greift der SIN-Score die Frage der Stabilität und somit der Querschnittsgefährdung auf. Dementsprechend soll keine Überlebensprognose gestellt werden, sondern die Vorhersage, ob eine pathologische Wirbelkörperfraktur in den nächsten Monaten einen derartigen Progress durchlaufen wird, dass eine akute Querschnittslähmung auftreten kann.

## 5.2. Methodik

In Anlehnung an die spärliche Literaturlage wurde eine retrospektive Datenanalyse der Patienten am damaligen Klinikum Augsburg durchgeführt. Die führende Studie auf diesem Gebiet weist insgesamt 95 Patienten auf<sup>22</sup>. Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft ist die vorliegende Arbeit mit 332 Patienten die größte retrospektive Studie zu dem Themengebiet. Unter Berücksichtigung vergleichbarer Studien bzw. Metaanalysen besteht bei der hier vorliegenden Arbeit eine ähnliche Demographie wie bei den Referenzstudien<sup>42,43</sup>. Eine retrospektive Datenanalyse birgt den Vorteil, dass der Observer-based-Effect gänzlich ausgeschlossen werden kann. Die Behandlung der Patienten ist abgeschlossen und man kann somit „real-world-data“ analysieren. Eine Kohorte mit 332 Patienten ist weitaus größer als die vorliegenden Metaanalysen und somit sehr gut geeignet, um präzisere Schlüsse zu ziehen<sup>20</sup>. Das führende Ausschlusskriterium einer Metastasierung im Bereich der primären und sekundären motorischen Bahnen stellt eine wichtige Prämisse im Hinblick der Evaluation der motorischen Fähigkeiten dar<sup>29,44,45</sup>.

Das gewählte Follow-up mit mindestens 12 Monaten ermöglicht eine bessere Einschätzung der Brauchbarkeit des SIN-Score, da die Studie der Kollegen aus Halifax

einen mittleren Follow-up Zeitraum von 365 Tagen mit einer Streubreite von 120-608 Tagen wählten <sup>22</sup>.

Wir wählten die Patienten aus dem Jahr 2018 aus, um den bestmöglichen Kompromiss zwischen Follow-up und Aktualität der Chemotherapie zu erreichen. Die abgeschlossene Radiotherapie als Eingangsvoraussetzung reduziert einen möglichen Therapie-Bias um eine der Eckpfeiler der onkologischen Therapie.

### 5.3. Demographie

In der spezifischen demographischen Verteilung fällt sowohl die weite Spannweite der Altersverteilung mit 19-88 Jahren als auch die inhomogene Geschlechterverteilung mit einem Verhältnis vom weiblichen zum männlichen Geschlecht mit 1:2 auf.

Diese breite Altersverteilung bestätigt, aber gleichzeitig, dass eine spinale Metastasierung prinzipiell in allen Altersklassen auftreten kann <sup>42</sup>. Unter der Berücksichtigung der Standardabweichung von 10,08 Jahren besteht das häufigste Auftreten von spinaler Metastasierung im Zeitraum zwischen dem 59. Lebensjahr und dem 79. Lebensjahr. Hier kann ein direkter Zusammenhang einerseits mit dem allgemein größten Krebsrisiko zwischen 45 und 65 Jahren gesehen werden, aber auch dem verzögerten Auftreten von spinalen Metastasen <sup>18,40,42,43,46</sup>.

Die inhomogene Geschlechterverteilung ist mit hoher Wahrscheinlichkeit multifaktoriell bedingt. Bereits in früheren Studien zeigte sich ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts bei oligometastasierten Tumorleiden <sup>47</sup>. Einerseits kann das allgemein erhöhte Krebsrisiko beim männlichen Geschlecht angeführt werden. Andererseits besteht eine deutliche Diskrepanz in Bezug auf den Metastasierungsstatus im Geschlechtervergleich. In Arbeiten von Vaidya et al. konnte die höhere Akzeptanz von Vorsorgeuntersuchungen beim weiblichen Geschlecht gezeigt werden <sup>47</sup>. Dies bedingt mutmaßlich die „verspätete“ Diagnosestellung bei der männlichen Kohorte und damit eine überproportionale spinale Metastasierung.

### 5.4. Onkologie

Die Studienpopulation zeigte eine große Anzahl an verschiedenen Tumoren, dennoch machten mehr als Zweidrittel aller Tumore das Mamma-Karzinom (27%), das Multiple Myelom (21%) und das Prostata-Karzinom (20%) aus. Diese fast homogene Verteilung

lässt sich auch sehr gut mit den Tumorverteilungen und Tumorentitäten der wichtigsten Publikationen der letzten Jahre zur Deckung bringen (vgl. Tabelle 4).

| <i>Primarius</i> | <i>Eigene Studie</i>        | <i>Balain et al. <sup>46</sup></i> | <i>Tokuhashi et al. <sup>18</sup></i> | <i>Tomita et al. <sup>40</sup></i> | <i>Leithner et al. <sup>42</sup></i> | <i>Ulmar et al. <sup>43</sup></i> |
|------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| <i>Mamma</i>     | 90<br>(27,1%)               | 33<br>(16,6%)                      | 19<br>(14,8%)                         | 14<br>(21,0%)                      | 12<br>(17,4%)                        | 62<br>(28,6%)                     |
| <i>BC</i>        | 35<br>(10,5%)               | 20<br>(10,1%)                      | 26<br>(20,3%)                         | 10<br>(14,5%)                      | 6<br>(8,7%)                          | 22<br>(10,12%)                    |
| <i>Myelom</i>    | 70<br>(21,0%)               | 18<br>(9,0%)                       | --                                    | --                                 | 10<br>(14,5%)                        | --                                |
| <i>Prostata</i>  | 65<br>(19,6%)               | 31<br>(15,6%)                      | 8<br>(6,3%)                           | 4<br>(6,0%)                        | 7<br>(10,1%)                         | 18<br>(8,3%)                      |
| <b>Gesamt</b>    | <b>332</b><br><b>(100%)</b> | <b>199</b><br><b>(100%)</b>        | <b>128</b><br><b>(100%)</b>           | <b>67</b><br><b>(100%)</b>         | <b>69</b><br><b>(100%)</b>           | <b>217</b><br><b>(100%)</b>       |

Tabelle 4 - Vergleich der wichtigsten Studien zur spinalen Metastasierung: Eine Übersicht der Primärtumoren und deren Häufigkeit – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse

Für die drei Entitäten (Bronchialkarzinom, Mammakarzinom und Prostatakarzinom) lassen sich in der aktuellen statistischen Erhebung gleiche Werte wie in den vergleichenden Studien erheben. Nur Balain et al. und Leithner et al. untersuchten in ihren Studien auch das Multiple Myelom. Hier zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen den historischen Studien und der aktuellen Datenlage. Die „jüngste“ Studie und die aktuellen statistischen Erhebungen trennen über acht Jahre. In diesem Zeitraum haben, wie eingangs erwähnt (vgl. Kapitel 1.2), die Methoden der Radio-/Chemotherapie bedeutende Fortschritte gemacht, so dass diese Entität, entgegen der Auswertung der Arbeiten von Balain et al. an Häufigkeit deutlich zugenommen hat <sup>46</sup>.

Abschließend sollte überprüft werden, ob die Beobachtung im erwarteten Spektrum zur Darstellung kommt. Die Verteilung der Entitäten entspricht auch den Ergebnissen zu den individuellen Krankheitsverläufen der vorbekannten Entitäten <sup>48-50</sup>. Wenn man sich die größte Kohorte „Mamma-Karzinom“ ansieht und diese mit den Erkenntnissen aus der CONCORD-2-Studie und einer groß angelegten Studie aus den Vereinigten Arabischen Emiraten (VAE) vergleicht, sieht man, dass die Kohorte aus dem Universitätsklinikum Augsburg deckungsgleich mit der Kohorte aus den VAE zur Darstellung kommt. Die Augsburger Kohorte ist kränker als die Kohorte der CONCORD-2-Studie, zeigt aber ein

deutlich längeres Überleben<sup>51,52</sup>. Hier findet sich somit ein onkologisches Verteilungsmuster im Hinblick auf Metastasierung und Therapiemanagement, das vergleichbar mit großen onkologischen Studien ist<sup>48-50</sup>.

Unter der Berücksichtigung der Arbeit von North et al. besteht ein generelles schlechteres Überleben bei einem metastasierten Tumorleiden, wenn der Primarius nicht ein Mamma-Karzinom war. In Bezug auf das mediane Überleben zeigen die Studien, die zum Vergleich der vorliegenden Kohorte genommen wurden, ein divergentes Bild. Dies lässt sich am ehesten mit den unterschiedlichen Tumorstadien, variabler Komorbidität und Molekulargenetik der entsprechenden Tumore erklären. Dennoch stellt die stetig voranschreitende onkologische Forschung einen wichtigen Baustein zur Verlängerung des medianen Überlebens dar. Aufgrund der unterschiedlichen Therapie-Regime und der progredienten Weiterentwicklung der Schnittbildgebung, lassen sich die historischen Daten der metastatischen epiduralen Kompression nicht mit der aktuellen Kohorte vergleichen.

In dieser Arbeit wurde allein das Augenmerk auf den Stellenwert und den Einfluss der spinalen Chirurgie gelegt. Im Vergleich der Gruppen „operativ“ gegenüber „konservativ“ wurden die radioonkologischen Parameter als gleich angesehen und die spezifischen radiogenen Komplikationen unbewertet gelassen. Aufgrund der Tatsache, dass es zu keinen Major-Komplikationen während der Radioonkologie gekommen ist, ist diese Überlegung zu vernachlässigen, da sie keinen direkten Einfluss auf die Kernaspekte „Lebenserwartung“ und „Gefähigkeit“ nimmt.

## 5.5. Neurologie

Im Hinblick auf die führende Charakteristik zum Zeitpunkt des Screenings, dem Rückenschmerz, stellt sich hier ein aus der Literatur bekanntes Bild dar. In der onkologischen Nachsorge wird, bei einer spinalen Metastasierung, der Rückenschmerz als einschneidendstes Symptom beschrieben<sup>53</sup>. Das Screening für die hier vorliegende Studie wurde fast gänzlich am Zeitpunkt des Aufklärungsgesprächs für die Radiatio erhoben. Aus einer aktuellen Studie aus der Schweiz weiß man, dass die stereotaktische Bestrahlung (eSRBT) eine gute Schmerzkontrolle erreichen kann und somit auch die Reduktion der Rückenschmerzen am Follow-up-Zeitpunkt gut erklärbar ist<sup>53</sup>.

Sowohl die Berücksichtigung der Gehfähigkeit, als auch die Prävention einer Tetraplegie / Tetraparese bei cervikalen Metastasen, stellt sich unter der direkten Einflussnahme auf den Karnofsky-Index umso wichtiger dar. Zur Beurteilung des SIN-Score und der damit einhergehenden Stabilitätsüberlegung muss die Ätiologieüberlegung bei einem motorischen Defizit umso metikulöser betrachtet werden. Hier stellt der ESCC-Score (Epidural spinal cord compression) ein wichtiges Tool dar, welches auch in renommierten Studien validiert wurde <sup>21,28,29,54-56</sup>. Der ASIA Motor Score und der International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI) wurden primär für die Beurteilung von traumatischen Wirbelsäulenverletzungen entwickelt. Dennoch zeigt sich mit der Revision von 2019 im ISNCSCI ein wichtiger, strukturierter Fragebogen, um die spinalen Funktionen gut abbilden zu können <sup>57</sup>.

Weitere Überlegungen, wie die Quantifizierung der Schmerzen mittels VAS/NAS, stellen Ansätze zur weiteren Validierung des SINS dar. Auch Maßnahmen wie ein „6-Minuten-Gehtest“ können dazu beitragen, die neurologische Komponente bei der SINS-Evaluation zu verstärken.

#### 5.6. Spinal Instability Neoplastic Score

Bereits aus den Arbeiten der Kollegen aus Halifax ist bekannt, dass der Hauptteil der spinalen Metastasen mit einem moderaten SIN-Score zu klassifizieren ist. Dasselbe Verteilungsmuster findet man auch in der Augsburger Kohorte <sup>22</sup>.

#### 5.7. Stabile Wirbelsäulen

Ein Progress bei annähernd einem Drittel der als stabil klassifizierten Metastasen scheint initial ungewöhnlich. Bei näherer Betrachtung zeigt sich, dass alle Patienten am oberen Grenzwert zur potenziell instabilen Metastase eingeordnet werden und zusätzlich sich als Malignom ein Nierenzell-Karzinom feststellen lässt. In Bezug auf das spinal metastasierte Nierenzell-Karzinom finden sich nur ausgewählte Expertenmeinungen und keine randomisierten Studien. Größere Single-Center-Studien aus Japan empfehlen eine Metastasenektomie im Hinblick auf die Stabilität, dem „local control“ und das gute Ansprechen auf weitere Radiochemotherapie <sup>26</sup>. Die restlichen 71% mit unterschiedlichen Entitäten hingegen zeigten keinen weiteren Progress und blieben im Follow-up nach Radiatio stabil.

## 5.8. Potenziell instabile Wirbelsäulen

Bereits in den ersten Arbeiten, in Bezug auf die Allgemeingültigkeit des SIN-Scores, bestand eine Heterogenität zwischen den unabhängigen Experten vor allem im Bereich der potenziell instabilen Wirbelsäule<sup>58</sup>. In der vorliegenden Kohorte zeigt sich, dass es in rund 30% der Fälle zu einem Progress der Fraktur kommt. Von diesen 84 Patienten erlitten insgesamt 14 Patienten eine neurologische Verschlechterung im Sinne einer Paraparese oder sogar einer Paraplegie. Aus diesem Grund muss diese Gruppe als potenziell instabil eingestuft werden. In diesem Bereich sind nicht nur die meisten Patienten vertreten, sondern hier besteht das größte Potential der Schädigung, wenn der Progress nicht oder zu spät erkannt wird. Rechnet man die hier vorliegende Kohorte hoch, so ergeben sich für ganz Deutschland jährlich, allein durch den Tumorprogress, potenziell 500 bis 1000 (in)-komplette Querschnitte.

Bei Betrachtung der OP-Zahlen der Kohorte findet man eine überproportionale Häufigkeit von reinen Laminektomien. Auswirkend auf die, ohnehin potenziell instabilen, Frakturen, besteht hier sogar eine sekundäre Destruktion mit erhöhtem Instabilitätsrisiko. Klare Handlungsempfehlungen findet man, wie bereits eingangs erwähnt, nur spärlich, so dass dieses Faktum nur kritisch evaluiert werden kann. Auffallend ist zudem, dass nur 12,5% der sekundär instabilen Metastasen operativ versorgt wurden. Diese Tatsache spielt des Weiteren auch eine wichtige Rolle im Hinblick auf die Gesamtprognose des Patienten unter Berücksichtigung der Prämisse zur Teilhabe am täglichen Leben.

## 5.9. Instabile Wirbelsäulen

Trotz lokaler Radiatio und laufender Chemotherapie entwickeln Patienten weiter einen Progress der vorbekannten Metastasen. In dieser retrospektiven Gruppe kann somit das Risiko binnen 12 Monate einen Querschnitt bei Frakturprogression zu erleiden mit 50% angenommen werden. Schlussendlich muss in Fällen einer instabilen Fraktur nicht die Frage, ob operiert werden muss, sondern wann die Operation stattfinden soll, evaluiert werden. Anhand der postoperativen Verläufe mit fehlendem Erreichen des Ausgangsniveau, muss der OP-Zeitpunkt kritisch hinterfragt werden. Dies gelingt in einer retrospektiven Analyse nur spärlich.

## 5.10. Management der pathologischen Wirbelkörperfrakturen

Die Versorgung in der spinalen Onkologie wird im dritten Jahrtausend intensiv diskutiert. In dieser retrospektiven Analyse zeigt sich, dass weniger als die Hälfte der Patienten der Klinik für Neurochirurgie vorgestellt wurde. Dies ist besonders kritisch, da auch die besonders gefährdete Subgruppe mit instabilen Wirbelsäulen selten vorgestellt wurde. Zudem wurden wertvolle Ressourcen wie Tumorboards in dieser Kohorte kaum genutzt. Die Hürden für die Teilnahme an interdisziplinären Tumorboards sind heutzutage geringer, da zunehmend virtuelle, ortsunabhängige Tumorboards in Betracht gezogen werden <sup>59</sup>.

Hier zeigt sich in Summe eine unzureichende Nutzung der Ressourcen zum Nachteil der Patienten. Anhand der sehr weiten Range zwischen erstmaligem SIN-Scoring und neurochirurgischer Vorstellung, muss man davon ausgehen, dass das Konzept der instabilen Wirbelsäule nicht durch alle Beteiligten verinnerlicht wurde. Auffallend ist zudem, dass rund 10% der Patienten mit manifestem neurologischem Defizit nicht neurochirurgisch, beziehungsweise nicht im interdisziplinären Tumorboard vorgestellt wurden.

Die operative Therapie erwies sich, basierend auf den vorliegenden Daten, als reines Salvage-Manöver, da keiner der operierten Patienten davon profitierte. In Anlehnung an die Studien von Liu sollte bei allen diesen Patienten die Akutpathologie länger als 72 Stunden bestanden haben <sup>12</sup>. Die Ursächlichkeiten hierfür ließen sich retrospektiv nicht mehr eruieren.

In dieser Arbeit wird der Hauptfokus ausschließlich auf das chirurgische Management von pathologischen Wirbelkörperfrakturen gelegt. Eine vollständige Betrachtung dieser, würde auch die Analyse der additiven Chemo- bzw. Immuntherapie und der Radiatio erforderlich machen. In der betrachteten Kohorte erfolgte stets die Bestrahlung mit einer Zielvolumendosis kumulativ von 30 Gray. In passenden Fällen wurde diese, im Sinne einer Hyperfraktionierung, auf 50 Gray erhöht. Um die Behandlung von spinalen Metastasen und den konsekutiven pathologischen Frakturen zu optimieren, müssen die Patienten konsequent wissenschaftlich nachverfolgt werden. Allein im Hinblick auf die „ideale“ Strahlentherapie herrscht weiterhin eine kontroverse Meinung unter den Strahlentherapeuten <sup>60,61</sup>. Weiterhin werden weitere Arbeiten benötigt, um eine

Einschätzung treffen zu können, wie und in welchem Ausmaß Wirbelkörpermetastasen operativ zu behandeln sind <sup>62-64</sup>.

### 5.11. Subgruppen-Analyse

Die Ergebnisse der Untersuchung der Einzelfaktoren zeigten in der vorliegenden Arbeit das zu erwartende Spektrum. Insbesondere konnte bestätigt werden, dass lytische Metastasen eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Einbruch aufweisen als osteoblastische Metastasen. Diese Beobachtung stützt sich auf die bekannte Pathophysiologie von Knochenmetastasen, bei der lytische Läsionen durch die Zerstörung der Knochenmatrix zu einer Schwächung der Knochenstruktur führen, was das Risiko für pathologische Frakturen erhöht <sup>65,66</sup>. Diese Erkenntnisse untermauern die valide Vergabe der unterschiedlichen Punktwertigkeiten (0 / 1 / 2) im SIN-Score <sup>67,68</sup>. Das gleiche Ergebnis erbrachte auch die Bewertung der Osteodestruktion <sup>69,70</sup>. Die Tatsache, dass die übrigen Faktoren nicht so leicht statistisch greifbar sind, liegt mutmaßlich an der fehlenden Berücksichtigung der statischen Komponente. Erste Erkenntnisse hierzu, unter der Benutzung eines Finite-Elemente-Modells, wurden kürzlich publiziert. Hier wird der statischen Komponente mittels Finite-Elemente-Modell Rechnung getragen <sup>71,72</sup>.

Die Multifaktoranalyse in Bezug auf die Entitäten zeigt keine überproportionale Progressionsrate. Im Gegensatz zur deskriptiven Analyse im Punkt der stabilen Wirbelsäulenmetastase, wurde hier eine Analyse mit der Frage der Korrelation zwischen Entität und Progressionswahrscheinlichkeit durchgeführt. Diese Daten zeigen sich für die Hauptentitäten „Mamma“ / „Prostata“ / „colorektales Karzinom“ / „hämatopoetische Neoplasie – insbesondere Multiples Myelom“ als statistisch korrekt. In den Grenzbereichen findet sich, aufgrund der geringeren Fallzahl, eine gewisse Unschärfe. Dennoch muss hervorgehoben werden, dass, im onkologisch wichtigen Bereich der potenziell instabilen Wirbelsäule, eine reproduzierbare Vorhersage getroffen werden kann.

Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass die primäre Stabilität unabhängig von der eigentlichen Entität ist. Somit müssen, im Gegensatz zu anderen Scores, keine Entitäten und ihr radioonkologisches Verhalten berücksichtigt werden <sup>18,36</sup>.

### 5.12. Überlebenswahrscheinlichkeit

Binnen von 90 Tagen waren 25% der Patienten nach Erreichen des Follow-up-Zeitpunkts verstorben. Leider ließen sich nur in den seltensten Fällen die genaue Todesursache feststellen, da ein Großteil der Patienten nicht im Klinikum verstorben war, sondern das Ableben durch Mitteilung der behandelnden ambulanten Ärzte erfolgte oder erst im Rahmen dieser Analyse erhoben wurde. Dennoch zeigt sich der Benefit der modernen Radiochemotherapie bei einem mittleren Überleben nach Studieneinschluss von rund 25 Monaten.

### 5.13. Matched-Pair-Analyse

In dieser vergleichenden Analyse erfolgte erstmalig der Vergleich zwischen einem reinen konservativen Therapieregime und einem operativen, zeitnahen Vorgehen. Eine ähnliche vergleichende Arbeit lag bisher nicht vor. Durch diese patienten- und metastasenspezifische Chirurgie unter dem Einbezug des SINS konnten zeitnah Entscheidungen getroffen werden. Eine über neunzigprozentige Erhaltung der Gehfähigkeit ermöglicht es den Patienten, alle potenziellen Behandlungsmöglichkeiten weiter wahrnehmen zu können. Dies trägt zur Bewahrung ihrer Selbstständigkeit bei und führt zu einem hohen Performance-Index. Zudem wird dadurch eine erhöhte Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit erreicht.

## 6. Zusammenfassung

Die Wirbelsäule rückt durch die immer besseren und effizienteren Therapiemethoden bei einem malignen Grundleiden mehr und mehr in den Fokus der onkologischen Behandlung. Immer mehr Patienten leiden an einer spinalen Aussaat Ihres Karzinoms. Hierdurch werden durch das Behandlungsteam stets dieselben Fragen nach Stabilität und einer potenziellen Therapie aufgeworfen. Das Therapieziel muss stets unter der Prämisse stehen, möglichst einen unversehrten neurologischen Zustand zu bewahren oder gegebenenfalls eingetretene Defizite reversibel zu machen. Derartige Fragenstellungen können nicht durch einen einzelnen Behandler beantwortet werden. Die Onkologie gemäß aktuellem Stand der Wissenschaft sieht eher ein Team aus Spezialisten vor. Eine effiziente, simple und schnelle Kommunikation kann eine Optimierung der Behandlung darstellen. Im Rahmen dieser Studie wurde, im ersten Teil, die Nützlichkeit des SIN-Scores kritisch evaluiert und auch der prädiktive Faktor näher betrachtet. Anhand der vorliegenden Daten kann zusammengefasst werden, dass der SIN-Score ein einfaches und effizientes Tool ist, um eine pathologische Wirbelkörperfraktur zu klassifizieren. Diese Klassifikation kann unabhängig von einer Neurochirurgie erfolgen und die Frakturwahrscheinlichkeit effizienter denn je eingeschätzt werden. Hierdurch sind Radiologen / Strahlentherapeuten und Onkologen ad hoc in der Lage, die Gefährdung des Patienten entsprechend des SIN-Score einzuschätzen und diese umso schneller der spezifischen Therapie zuzuführen.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde auch die praktische Anwendung des SINS näher betrachtet. Patienten, die entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften im entsprechenden Zeitkorridor operiert wurden, zeigten am Follow-up Zeitpunkt eine höhere Rate der selbstständigen Beweglichkeit. Dies ermöglicht dem interdisziplinären Behandlungsteam weiterhin alle Therapieoptionen offen zu halten.

Zusammengefasst konnte mit dieser Studie deutlich gezeigt werden, dass der SIN-Score ein nützliches Tool im Behandlungspfad der spinalen Metastasen ist. Dennoch werden in Zukunft weitere Studien notwendig sein, die den kritischen Bereich der potenziell instabilen Wirbelsäule näher untersuchen müssen, um die Entscheidung für, beziehungsweise gegen eine Stabilisierung vor der Radiochemotherapie wissenschaftlich zu untermauern, um eine evidenzbasierte neuro-onkologische Wirbelsäulen Chirurgie zu ermöglichen.

## 7. English summary

The spinal column is increasingly becoming the focus of oncological treatment due to the continuous improvement and efficiency of therapy methods for malignant diseases. There is a growing number of patients suffering from spinal dissemination of their carcinoma. Consequently, the treatment team consistently faces questions about stability and potential therapy. The goal of therapy should always be to preserve an intact neurological state or, if deficits have occurred, to at least reverse them. Such questions cannot be answered by a single practitioner. The state of the art oncology rather envisions a team of specialists. Efficient, simple, and rapid communication can optimize treatment. In the first part of this study, the utility of the SIN score was critically evaluated, and its predictive factor was examined. Based on the available data, it can be summarized that the SIN score is a straightforward and efficient tool for classifying pathological vertebral fractures. This classification can be made independently of neurosurgery, allowing for a more efficient assessment of fracture probability than ever before. As a result, radiologists, radiation therapists, and oncologists can instantly assess the patient's risk according to the SIN score and expedite specific therapy.

In the second part of this work, the practical application of the SINS was examined. Operated within the professional societies recommended timeframe, patients showed a higher rate of independent mobility at the follow-up. This allows the interdisciplinary treatment team to maintain all therapeutic options.

In summary, this study clearly demonstrated that the SIN-Score is a useful tool in the treatment pathway of spinal metastases. However, further studies will be necessary in the future to closely examine the critical area of potentially unstable spines. These studies should aim to scientifically substantiate the decision for or against stabilization prior to radiochemotherapy, thereby enabling evidence-based neuro-oncological spinal surgery.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Bilsky, M.H., *et al.* Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine* **13**, 324-328 (2010).
2. Shibani, E., *et al.* Metastasen an der Wirbelsäule interdisziplinär angehen. *Orthopädie & Rheuma* **22**, 24-32 (2019).
3. Laufer, I., *et al.* The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist* **18**, 744-751 (2013).
4. Zuckerman, S.L., *et al.* When Less Is More: The indications for MIS Techniques and Separation Surgery in Metastatic Spine Disease. *Spine (Phila Pa 1976)* **41 Suppl 20**, S246-S253 (2016).
5. Bilsky, M.H., Laufer, I. & Burch, S. Shifting paradigms in the treatment of metastatic spine disease. *Spine (Phila Pa 1976)* **34**, S101-107 (2009).
6. Spratt, D.E., *et al.* An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol* **18**, e720-e730 (2017).
7. Tobin, N.P., Foukakis, T., De Petris, L. & Bergh, J. The importance of molecular markers for diagnosis and selection of targeted treatments in patients with cancer. *J Intern Med* **278**, 545-570 (2015).
8. Goodwin, C.R., *et al.* Molecular Markers and Targeted Therapeutics in Metastatic Tumors of the Spine: Changing the Treatment Paradigms. *Spine (Phila Pa 1976)* **41 Suppl 20**, S218-S223 (2016).
9. Margolin, K. The Promise of Molecularly Targeted and Immunotherapy for Advanced Melanoma. *Curr Treat Options Oncol* **17**, 48 (2016).
10. Ratanatharathorn, V. & Powers, W.E. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and guidelines for management. *Cancer Treat Rev* **18**, 55-71 (1991).
11. Patchell, R.A., *et al.* Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* **366**, 643-648 (2005).
12. Fan, Y., *et al.* The timing of surgical intervention in the treatment of complete motor paralysis in patients with spinal metastasis. *Eur Spine J* **25**, 4060-4066 (2016).
13. Ringel, F., *et al.* Radiolucent Carbon Fiber-Reinforced Pedicle Screws for Treatment of Spinal Tumors: Advantages for Radiation Planning and Follow-Up Imaging. *World Neurosurg* **105**, 294-301 (2017).
14. Hak, D.J., Mauffrey, C., Seligson, D. & Lindeque, B. Use of carbon-fiber-reinforced composite implants in orthopedic surgery. *Orthopedics* **37**, 825-830 (2014).
15. Fleege, C., *et al.* Carbon fiber-reinforced pedicle screws reduce artifacts in magnetic resonance imaging of patients with lumbar spondylodesis. *Sci Rep* **10**, 16094 (2020).
16. Fisher, C.G., *et al.* A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)* **35**, E1221-1229 (2010).

17. Barzilai, O., Fisher, C.G. & Bilsky, M.H. State of the Art Treatment of Spinal Metastatic Disease. *Neurosurgery* **82**, 757-769 (2018).
18. Tokuhashi, Y., Matsuzaki, H., Oda, H., Oshima, M. & Ryu, J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)* **30**, 2186-2191 (2005).
19. Wanman, J., *et al.* Predictive Value of the Spinal Instability Neoplastic Score for Survival and Ambulatory Function After Surgery for Metastatic Spinal Cord Compression in 110 Patients with Prostate Cancer. *Spine (Phila Pa 1976)* **46**, 550-558 (2021).
20. Lee, C.H., *et al.* Is the Spinal Instability Neoplastic Score Accurate and Reliable in Predicting Vertebral Compression Fractures for Spinal Metastasis? A Systematic Review and Qualitative Analysis. *J Korean Neurosurg Soc* **64**, 4-12 (2021).
21. Di Perna, G., *et al.* Separation surgery for metastatic epidural spinal cord compression: A qualitative review. *J Bone Oncol* **25**, 100320 (2020).
22. Dakson, A., Leck, E., Brandman, D.M. & Christie, S.D. The clinical utility of the Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) system in spinal epidural metastases: a retrospective study. *Spinal Cord* **58**, 892-899 (2020).
23. Kim, Y.R., *et al.* Accuracy and precision of the spinal instability neoplastic score (SINS) for predicting vertebral compression fractures after radiotherapy in spinal metastases: a meta-analysis. *Sci Rep* **11**, 5553 (2021).
24. Quraishi, N.A., *et al.* Effect of timing of surgery on neurological outcome and survival in metastatic spinal cord compression. *Eur Spine J* **22**, 1383-1388 (2013).
25. Karnofsky, D.A. Chemotherapy of neoplastic disease; methods of approach. *N Engl J Med* **239**, 226-231 (1948).
26. Kato, S., *et al.* Surgical Metastasectomy in the Spine: A Review Article. *Oncologist* **26**, e1833-e1843 (2021).
27. Matsusaka, K., *et al.* Pneumonia risks in bedridden patients receiving oral care and their screening tool: Malnutrition and urinary tract infection-induced inflammation. *Geriatr Gerontol Int* **18**, 714-722 (2018).
28. Uei, H., Tokuhashi, Y. & Maseda, M. Relationship Between Paralysis and the Epidural Spinal Cord Compression Scale in Spinal Metastasis. *Orthopedics* **43**, e567-e573 (2020).
29. Uei, H., Tokuhashi, Y. & Maseda, M. Analysis of the Relationship Between the Epidural Spinal Cord Compression (ESCC) Scale and Paralysis Caused by Metastatic Spine Tumors. *Spine (Phila Pa 1976)* **43**, E448-E455 (2018).
30. Tokuhashi, Y., Uei, H. & Oshima, M. Classification and scoring systems for metastatic spine tumors: a literature review. *Spine Surg Relat Res* **1**, 44-55 (2017).
31. Cao, X., *et al.* Development of a novel 12-point grading system for evaluating epidural spinal cord compression and its clinical implications. *The Spine Journal* **23**, 1858-1868 (2023).
32. Hong, E. Comparison of quality of life according to community walking in stroke patients. *J Phys Ther Sci* **27**, 2391-2393 (2015).

33. Ziegler, A., Lange, S. & Bender, R. [Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method]. *Dtsch Med Wochenschr* **132 Suppl 1**, e36-38 (2007).
34. Mann, H.B. & Whitney, D.R. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics* **18**, 50-60, 11 (1947).
35. Tokuhashi, Y., Matsuzaki, H., Toriyama, S., Kawano, H. & Ohsaka, S. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)* **15**, 1110-1113 (1990).
36. Choi, D., *et al.* Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: the consensus statement of the Global Spine Tumour Study Group. *Eur Spine J* **19**, 215-222 (2010).
37. Berger, A.C. Introduction: role of surgery in the diagnosis and management of metastatic cancer. *Semin Oncol* **35**, 98-99 (2008).
38. Mackiewicz-Milewska, M., *et al.* Deep venous thrombosis in patients with chronic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* **39**, 400-404 (2016).
39. Burns, S.P. Acute respiratory infections in persons with spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am* **18**, 203-216, v-vi (2007).
40. Tomita, K., *et al.* Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)* **26**, 298-306 (2001).
41. Hibberd, C.S. & Quan, G.M.Y. Accuracy of Preoperative Scoring Systems for the Prognostication and Treatment of Patients with Spinal Metastases. *Int Sch Res Notices* **2017**, 1320684 (2017).
42. Leithner, A., *et al.* Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *Eur Spine J* **17**, 1488-1495 (2008).
43. Ulmar, B., *et al.* Evaluation and modification of the Tomita score in 217 patients with vertebral metastases. *Onkologie* **30**, 414-418 (2007).
44. Lee, C.H., *et al.* Direct decompressive surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic epidural spinal cord compression: a meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* **39**, E587-592 (2014).
45. Wang, J.D., Liu, Y.S. & Liu, S.B. [Single factor analysis of motor dysfunction and imaging and clinical features in metastatic epidural spinal cord compression]. *Zhongguo Gu Shang* **24**, 943-947 (2011).
46. Balain, B., *et al.* The Oswestry Risk Index: an aid in the treatment of metastatic disease of the spine. *Bone Joint J* **95-B**, 210-216 (2013).
47. Vaidya, V., Partha, G. & Karmakar, M. Gender differences in utilization of preventive care services in the United States. *J Womens Health (Larchmt)* **21**, 140-145 (2012).
48. Bubendorf, L., *et al.* Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* **31**, 578-583 (2000).
49. Cossu, G., *et al.* Spinal metastases in multiple myeloma: A high-risk subgroup for ISS III patients. *Surg Oncol* **27**, 321-326 (2018).
50. Tahara, R.K., Brewer, T.M., Theriault, R.L. & Ueno, N.T. Bone Metastasis of Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol* **1152**, 105-129 (2019).

51. Allemani, C., *et al.* Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* **385**, 977-1010 (2015).
52. Elobaid, Y., *et al.* Breast cancer survival and its prognostic factors in the United Arab Emirates: A retrospective study. *PLoS One* **16**, e0251118 (2021).
53. Guckenberger, M., *et al.* Long-Term Results of Dose-Intensified Fractionated Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Painful Spinal Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **110**, 348-357 (2021).
54. Cole, J.S. & Patchell, R.A. Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol* **7**, 459-466 (2008).
55. Shah, A.A., Yang, H., Harris, M.B. & Schwab, J.H. A Classification System for Spinal Cord Compression and its Association With Neurological Deficit in Spinal Epidural Abscess. *Clin Spine Surg* **32**, E126-E132 (2019).
56. Taylor, J.W. & Schiff, D. Metastatic epidural spinal cord compression. *Semin Neurol* **30**, 245-253 (2010).
57. Asia & Committee, I.S.I.S. The 2019 revision of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI)-What's new? *Spinal Cord* **57**, 815-817 (2019).
58. Arana, E., *et al.* Spine Instability Neoplastic Score: agreement across different medical and surgical specialties. *Spine J* **16**, 591-599 (2016).
59. Sommer, B., *et al.* The need of a virtual tumor conference for neurooncological patients: results of a regional survey in Bavaria, Germany. *Journal of Neuroscience and Neurosurgery* **4**, 155 (2021).
60. Sahgal, A., *et al.* Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* **22**, 1023-1033 (2021).
61. Hoskin, P.J., *et al.* Effect of Single-Fraction vs Multifraction Radiotherapy on Ambulatory Status Among Patients With Spinal Canal Compression From Metastatic Cancer: The SCORAD Randomized Clinical Trial. *JAMA* **322**, 2084-2094 (2019).
62. Kieser, D.C., Parker, J. & Reynolds, J. En Bloc Resection of Isolated Spinal Metastasis: A Systematic Review Update. *Clin Spine Surg* **34**, 103-106 (2021).
63. Arrigo, R.T., *et al.* Charlson score is a robust predictor of 30-day complications following spinal metastasis surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* **36**, E1274-1280 (2011).
64. Zhu, X., *et al.* A Comparative Study Between Minimally Invasive Spine Surgery and Traditional Open Surgery for Patients With Spinal Metastasis. *Spine (Phila Pa 1976)* **46**, 62-68 (2021).
65. David Roodman, G. & Silbermann, R. Mechanisms of osteolytic and osteoblastic skeletal lesions. *Bonekey Rep* **4**, 753 (2015).
66. Macedo, F., *et al.* Bone Metastases: An Overview. *Oncol Rev* **11**, 321 (2017).
67. Fox, S., Spiess, M., Hnenny, L. & Fourny, D.R. Spinal Instability Neoplastic Score (SINS): Reliability Among Spine Fellows and Resident Physicians in Orthopedic Surgery and Neurosurgery. *Global Spine J* **7**, 744-748 (2017).

68. Murtaza, H. & Sullivan, C.W. Classifications in Brief: The Spinal Instability Neoplastic Score. *Clin Orthop Relat Res* **477**, 2798-2803 (2019).
69. D'Oronzo, S., Coleman, R., Brown, J. & Silvestris, F. Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options: Up-date on bone metastasis management. *J Bone Oncol* **15**, 004-004 (2019).
70. Käkönen, S.M. & Mundy, G.R. Mechanisms of osteolytic bone metastases in breast carcinoma. *Cancer* **97**, 834-839 (2003).
71. Biswas, J., Karmakar, S., Majumder, S. & Roychowdhury, A. A Finite Element study of Spinal Implant (pedicle screw) Design for Lumbar (L3–L5) Vertebra. *Indian Journal of Biomechanics*(ISSN : 0974-0783) **Volume 3**, 50-60 (2012).
72. Palanca, M., *et al.* Type, size, and position of metastatic lesions explain the deformation of the vertebrae under complex loading conditions. *Bone* **151**, 116028 (2021).

## Appendix

### I. Abkürzungsverzeichnis

|                  |   |
|------------------|---|
| (bra)            | Cerebrale Metastasierung  |
| (hep)            | Hepatische Metastasierung   |
| (oss)            | Ossäre Metastasierung   |
| (pul)            | Pulmonale Metastasierung  |
| (spine)          | Spinale Metastasierung  |
| ANOVA            | analysis of variance  |
| ASIA Motor Score | American Spinal Cord Injury Association Impairment Scale                      |
| BC               | Bronchialkarzinom   |
| BWS              | Brustwirbelsäule  |
| CAN              | Kanada  |
| cBRT             | concomitant boost radiotherapy  |
| CH               | Landeskürzel: Schweiz   |
| eBRT             | external boost radiotherapy   |
| (e)sBRT          | (external) Stereotactic Body Radiation Therapy                                |
| ESCC-Scale       | epidural spinal cord compression scale  |
| HWS              | Halswirbelsäule   |
| ISNCSCI          | International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury |
| JPN              | Landeskürzel: Japan   |
| KIS              | Krankenhaus-Informationen-System  |
| KOR              | Landeskürzel: Südkorea  |
| KPS              | Karnofsky Performance Score   |
| LWS              | Lendenwirbelsäule   |
| NAS              | Numerische Analog Skala   |
| PEEK             | Polyetheretherketon   |
| SIN-Score        | Spinal Instability Neoplastic Score   |
| SINS             | Spinal Instability Neoplastic Score   |
| VAE              | Landeskürzel: Vereinigte Arabische Emirate                                    |
| VAS              | Visuelle Analog Skala   |
| WKE              | Wirbelkörperersatz  |

## II. Abbildungsverzeichnis

|  |        |
|--|--------|
| Abbildung 1- Illustration einer Brachytherapie und der damit verbundenen berechneten Strahlungsfelder. Entnommen aus Shibam, E. et al. Metastasen an der Wirbelsäule interdisziplinär angehen <sup>2</sup> . .....   | - 3 -  |
| Abbildung 2 - NOMS Behandlungsalgorithmus - Entnommen aus Shibam, E. et al. Metastasen an der Wirbelsäule interdisziplinär angehen <sup>2</sup> . Ursprünglich: Laufer, I., et al. The NOMS Framework: Approach to the Treatment of Spinal Metastatic Tumors <sup>3,4</sup> . .....  | - 4 -  |
| Abbildung 3 - IcoTec Medical Pedikel Schraube aus Carbon/PEEK (Genehmigung durch icotec AG zur nicht-kommerziellen Nutzung).....   | - 5 -  |
| Abbildung 4 - Vergleich der Artefakte bei einer Titan-gestützten dorsalen Stabilisierung (links) gegenüber einer Stabilisierung mittels Carbons/PEEK (rechts) - entnommen aus Fleege, C., et al. Carbon fiber-reinforced pedicle screws reduce artifacts in magnetic resonance imaging of patients with lumbar spondylodesis <sup>15</sup> . ..... | - 6 -  |
| Abbildung 5 - Visualisierung der einzelnen SIN-Score Komponenten - Übernommen aus Wende N Gibbs, MD, Paul E Kim, MD, and Meng Law, MBBS, FRACR Department of Neuroradiology University of Southern California, Keck School of Medicine .....   | - 7 -  |
| Abbildung 6 - Grad der Myelonkompression anhand des ESCC - Übernommen aus Bilsky, M.H., et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. 13, 324 (2010) <sup>1</sup> .....   | - 12 - |
| Abbildung 7 – Studiendiagramm – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse .....  | - 15 - |
| Abbildung 8- Alters- und Geschlechtsverteilung – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse.....  | - 16 - |
| Abbildung 9 - Übersicht der häufigsten Tumorentitäten – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse.....   | - 16 - |
| Abbildung 10 - Verteilung der Wirbelsäulenmetastasen-Lokalisation - Übernommen aus Bonk et al. Vortrag Global Spine Congress 2021 Paris ...  | - 17 - |
| Abbildung 11 - Überblick über den Verlauf der potenziell instabilen WK-Metastasen - Übernommen aus Bonk et. al. Vortrag Global Spine Congress 2021 Paris (fehlend der Anteil der Kyphoplastie) .....   | - 21 - |
| Abbildung 12- Überblick über den Verlauf der instabilen WK-Metastasen - Übernommen aus Bonk et. al. Vortrag Global Spine Congress 2021 Paris ..  | - 21 - |
| Abbildung 13 - multifaktorielle Analyse der einzelnen SINS-Komponenten – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse .....   | - 22 - |
| Abbildung 14 - Korrelation zwischen den erwarteten SIN-Scores (grau) und den gemessenen SIN-Scores (schwarz) – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse .....   | - 23 - |
| Abbildung 15 - Kaplan-Meier-Überlebensdiagramm – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse.....  | - 23 - |

### III. Tabellenverzeichnis

|   |        |
|---|--------|
| Tabelle 1 - Einfluss der Tumorhistologie auf die Ergebnisse nach der konventionellen perkutanen Strahlentherapie (cBRT) (nach Spratt et al. <sup>5</sup> ) ....   | - 2 -  |
| Tabelle 2 - Grad der Metastasierung – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse .....   | - 17 - |
| Tabelle 3 - ESCC am Follow-up Zeitpunkt – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse .....   | - 18 - |
| Tabelle 4 - Vergleich der wichtigsten Studien zur spinalen Metastasierung: Eine Übersicht der Primärtumoren und deren Häufigkeit – erstellt für diese Arbeit anhand der vorliegenden Studienergebnisse..... | - 28 - |

#### IV. Danksagung

Aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## V. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## VI. Publikationsliste

1. Bonk, M., *et al.* P 13. The added benefit of intraoperative neuromonitoring for resection of motor eloquent brain lesions: A comparative study. *Clinical Neurophysiology* **132**, e6 (2021).
2. Bonk, M.-N., *et al.* Safety and feasibility of resection combined with intraoperative radiotherapy of brain metastases: a single center experience with 42 cases. *Brain and Spine* **1**, 100541 (2021).
3. Bonk, M.-N., *et al.* Utility of the Spinal Instability Score in patients with spinal metastases: a single center study with 332 patients. *Brain and Spine* **1**, 100430 (2021).
4. Krauss, P., *et al.* Comparison of sitting position vs. non sitting position the resection of brain metastases in the posterior fossa: surgical and functional outcome in a contemporary cohort [Abstract]. *Brain and Spine* **2**, 101545 (2022).
5. Motov, S., Bonk, M.N., Sommer, B. & Shiban, E. Neuromodulation bei chronischen Schmerzen. *Der Schmerzpatient* **4**, 114-119 (2021).
6. Motov, S., *et al.* Minimalinvasive Operationen an der Halswirbelsäule. *Orthopädie & Rheuma* **24**, 40-45 (2021).
7. Motov, S., *et al.* Sagittal deformity correction with expandable cages with large endplates for thoracolumbar vertebral body replacement. *Brain and Spine* **1**, 100421 (2021).
8. Motov, S., *et al.* Semi-sittig position is associated with worse outcome and longer hospitalisation than prone or supine position for resection of brain metastases located in the posterior fossa. *Brain and Spine* **1**, 100519 (2021).
9. Sommer, B., *et al.* Spondylodiszitis-Diagnostik und Therapiemöglichkeiten. *Orthopädie & Rheuma* **23**, 24-28 (2020).
10. Sommer, B., *et al.* Tumor-treating-fields therapy may influence the cerebrospinal fluid shunt valve settings in patients with high-grade glioma. *Brain and Spine* **1**, 100499 (2021).
11. Sommer, B., *et al.* Dural reconstruction with or without a bone graft of paranasal and anterior skullbase malignancies: retrospective single-center analysis of 11 cases and review of literature. *Brain and Spine* **4**, 102740 (2024)

Inhalte dieser Arbeit wurden auf folgenden Kongressen vorgestellt:

1. Jahrestagung der dt. Gesellschaft für Neurochirurgie in Erfurt Mai 2021
2. Jahrestagung der EANS in Hamburg Oktober 2021
3. EuroSpine Wien Oktober 2021
4. Global Spine Congress in Paris (FRA) November 2021
5. Jahrestagung der DWG in Münster Dezember 2021
6. Jahrestagung der dt. Gesellschaft für Neurochirurgie in Köln Mai 2022
7. Global Spine Congress in Las Vegas, NV (USA) Juni 2022
8. Jahrestagung der EANS in Belgrad (SRB) Oktober 2022
9. Jahrestagung der EuroSpine in Mailand (ITA) Oktober 2022