Aus der Klinik für Strahlentherapie
der Universität zu Lübeck
Leiter: Prof. Dr. med. Dirk Rades

Die Behandlung motorischer Defizite durch Strahlentherapie bei metastatisch bedingter Rückenmarkskompression

Kurzzeit-Bestrahlung mit 1 x 8 Gray/5 x 4 Gray versus
Langzeit-Bestrahlung mit 10 x 3 Gray/20 x 2 Gray

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von
Marisa Klaus
aus Hamburg

Lübeck 2011

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dirk Rades

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jan Gliemroth

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2012

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.05.2012

ABBILDUNGVERZEICHNIS ..... **V**

TABELLENVERZEICHNIS ..... **X**

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ..... **XIV**

1. EINLEITUNG **1**

1.1. GEGENSTAND DER UNTERSUCHUNG 1

1.2. DIE METASTATISCH BEDINGTE RÜCKENMARKSKOMPRESSION 1

1.3 SYMPTOME DER METASTATISCH BEDINGTEN RÜCKENMARKS-KOMPRESSION 5

1.4 THERAPIEANSÄTZE 5

1.4.1 Strahlentherapie 5

1.4.2 Chirurgische Intervention 6

1.4.3 Glukokortikosteroide 7

1.4.4 Bisphosphonate 7

1.5 KURZZEIT-RT VERSUS LANGZEIT-RT 8

1.6 IN-FIELD-REZIDIVE 9

1.7 ZIEL DER ARBEIT 10

2. MATERIAL UND METHODEN **11**

2.1 AUSWAHL DER PATIENTEN 11

2.1.1 Einschlusskriterien 11

2.1.2 Ausschlusskriterien 11

2.2 VORGEHEN BEI STUDIENBEGINN 12

2.3 GRADING DER MOTORISCHEN FUNKTION 12

2.4 BEHANDLUNG 13

2.4.1 Strahlentherapie 13

2.4.2 Begleittherapie 13

2.5 STUDIENARME 14

2.6 UNTERSUCHUNGEN 14

2.6.1 In-field-Rezidive 14

2.6.2 Motorische Funktion 14

2.6.3 Der ECOG-Allgemeinzustand 15

2.6.4 Out-field-Rezidive 15

2.6.5 Gesamtüberleben 15

2.6.6 Toxizität 16
2.7 STATISTIK 17
2.7.1 Fallzahl 17
2.7.2 Endpunkte 17
2.7.3 Statistische Analyse 18

3. ERGEBNISSE 19

3.1. LOKALE KONTROLLE IM BESTRAHLUNGSFELD 19
3.1.1 Univariate Analyse für die lokale Kontrolle im Bestrahlungsfeld 19
3.1.2 Multivariate Analyse für die lokale Kontrolle 32
3.2. PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN 33
3.2.1 Univariate Analyse für das progressionsfreie Überleben 33
3.2.2 Multivariate Analyse für das progressionsfreie Überleben 46
3.3 GESAMTÜBERLEBEN 47
3.3.1 Univariate Analyse für das Gesamtüberleben 47
3.3.2 Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben 60
3.4. DIE MOTORISCHE FUNKTION NACH STRAHLENTHERAPIE 61
3.4.1 Univariate Analyse für die motorische Funktion nach der Bestrahlung 61
3.4.2 Multivariate Analyse für die motorische Funktion nach Strahlentherapie 63
3.5 TOXIZITÄT 63

4. DISKUSSION 64

4.1. LOKALE KONTROLLE IM BESTRAHLUNGSFELD 64
4.2 PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN 65
4.3 GESAMTÜBERLEBEN 66
4.4 MOTORISCHE FUNKTION NACH STRAHLENTHERAPIE 68

5. ZUSAMMENFASSUNG 72

5.1 HINTERGRUND 72
5.2 MATERIAL UND METHODEN 72
5.3 ERGEBNISSE 72
5.4 FAZIT 73

6. LITERATURVERZEICHNIS 74

7. ANHANG 81

7.1 MUSTER DES DOKUMENTATIONSBOGENS **81**

7.2 VOTUM DER ETHIKKOMMISSION 83

8. DANKSAGUNG 84

9. LEBENSLAUF 85

10. PUBLIKATIONSLISTE 86

ABBILDUNGVERZEICHNIS

Abb. 1: Dargestellt ist ein Lendenwirbelkörper. Das Rückenmark ist grün eingefärbt.

Abb. 2: Dargestellt ist das Modell eines Halswirbels, abfotografiert von einem Modell im Institut für Anatomie, Lübeck.

Abb. 3: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich des Bestrahlungsschemas (Langzeit-RT = die Patienten erhielten eine Langzeit-Bestrahlung; Kurzzeit-RT = die Patienten erhielten eine Kurzzeit-Bestrahlung) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 4: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich des ECOG-Allgemeinzustands (ECOG 1-2 = Patienten mit einem ECOG-Allgemeinzustand 1 bis 2; ECOG 3-4 = Patienten mit einem ECOG-Allgemeinzustand 3 bis 4) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 5: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich der Anzahl betroffener Wirbelkörper (1 - 3 Wirbelkörper = Patienten mit 1 bis 3 betroffenen Wirbelkörpern; ≥ 4 Wirbelkörper = Patienten mit mindestens 4 betroffenen Wirbelkörpern) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 6: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich der Gehfähigkeit vor Bestrahlung (ja = die Patienten konnten zu Bestrahlungsbeginn noch gehen; nein = die Patienten konnten zu Bestrahlungsbeginn nicht mehr gehen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 7: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich der Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelten (> 7 d = Entwicklung der Defizite über einen Zeitraum von über 7 Tagen; 1-7 d = Entwicklung der Defizite innerhalb von 7 Tagen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 8: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich des Geschlechts (♀ = weibliche Patienten; ♂ = männliche Patienten) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 9: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich der Art des Primärtumors (Myelom/NHL = Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom; Brust = Brustkrebs, Prostata = Prostata-Krebs, Lunge = Lungenkrebs, andere = andere Primärtumoren) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 10: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich weiterer Knochenmetastasen (ohne = die Patienten hatten keine weiteren Knochenmetastasen; mit = die Patienten hatten weitere Knochenmetastasen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 11: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich Organmetastasen (ohne = die Patienten hatten keine Organmetastasen; mit = die Patienten hatten Organmetastasen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 12: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich der Zeit zwischen der Erstdiagnose der Tumorerkrankung und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression (≥ 12 Monate = Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression mindestens 12 Monate; < 12 Monate = Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression kürzer als 12 Monate) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 13: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich des Alters der Patienten (≤ 66 Jahre = Patienten höchstens 66 Jahre alt; ≥ 67 Jahre = Patienten mindestens 67 Jahre alt) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 14: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich der Therapie mit Bisphosphonaten (mit = die Patienten erhielten Bisphosphonate; ohne = die Patienten erhielten keine Bisphosphonate) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 15: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich des Bestrahlungsschemas (Langzeit-RT = die Patienten erhielten eine Langzeit-Bestrahlung; Kurzzeit-RT = die Patienten erhielten Kurzzeit-Bestrahlung) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 16: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich Organmetastasen (ja = Patienten mit Organmetastasen; nein = Patienten ohne Organmetastasen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 17: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich der Art des Primärtumors (Myelom/NHL = Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom; Brust = Brustkrebs, Prostata = Prostata-Krebs, Lunge = Lungenkrebs, andere = andere Primärtumoren) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 18: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich der Anzahl der betroffenen Wirbelkörper (1 - 3 Wirbelkörper = 1 - 3 Wirbelkörper betroffen; ≥4 Wirbelkörper = mindestens 4 betroffene Wirbelkörper) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 19: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich des ECOG-Allgemeinzustands (ECOG 1 - 2 = Patienten mit ECOG-Allgemeinzustand 1 - 2; ECOG 3 - 4 = Patienten mit ECOG-Allgemeinzustand 3 - 4) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 20: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich der Gehfähigkeit vor Bestrahlung (ja = die Patienten waren gehfähig zu Beginn der Bestrahlung; nein = die Patienten waren zu Beginn der Bestrahlung nicht mehr gehfähig) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 21: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich der Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelten (> 7 Tage = Entwicklung über einen Zeitraum länger als 7 Tage; 1 - 7 Tage = Entwicklung über einen Zeitraum von 1 bis 7 Tagen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 22: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich der Therapie mit Bisphosphonaten (mit = Patienten unter Bisphosphonattherapie; ohne = Patienten ohne Bisphosphonatmedikation) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 23: Vergleich des progressionsfreien Überlebens hinsichtlich des Alters der Patienten (≤ 66 Jahre = Patienten höchstens 66 Jahre alt; ≥ 67 Jahre = Patienten mindestens 67 Jahre alt) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 24: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich der Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression (≥ 12 Monate = Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression mindestens 12 Monate; < 12 Monate = Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression kürzer als 12 Monate) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 25: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich weiterer Knochenmetastasen (nein = die Patienten hatten keine weiteren Knochenmetastasen; ja = die Patienten hatten weitere Knochenmetastasen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 26: Vergleich des progressionsfreien Überlebens hinsichtlich des Geschlechts (♀ = weibliche Patienten; ♂ = männliche Patienten) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 27: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Bestrahlungsschemas (Langzeit-RT = die Patienten erhielten eine Langzeit-Bestrahlung; Kurzzeit-RT = die Patienten erhielten eine Kurzzeit-Bestrahlung) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 28: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des ECOG-Allgemeinzustands (ECOG 1 - 2 = Patienten in einem ECOG-Allgemeinzustand 1 - 2; ECOG 3 - 4 = Patienten in einem ECOG-Allgemeinzustand 3 - 4) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 29: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Art des Primärtumors (Myelom/NHL = Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom; Brust = Brustkrebs, Prostata = Prostata-Krebs, Lunge = Lungenkrebs, andere = andere Primärtumoren) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 30: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Anzahl betroffener Wirbelkörper (1 - 3 Wirbelkörper = Patienten mit 1 bis 3 betroffenen Wirbelkörpern; ≥ 4 Wirbelkörper = Patienten mit mindestens 4 betroffenen Wirbelkörpern) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 31: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich Organmetastasen (ohne = die Patienten hatten keine Organmetastasen; mit = die Patienten hatten Organmetastasen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 32: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Gehfähigkeit vor Bestrahlung (ja = die Patienten konnten zu Bestrahlungsbeginn noch gehen; nein = die Patienten konnten zu Bestrahlungsbeginn nicht mehr gehen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 33: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelten (> 7 d = Entwicklung der Defizite über einen Zeitraum von über 7 Tagen; 1-7 d = Entwicklung der Defizite innerhalb von 7 Tagen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 34: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Therapie mit Bisphosphonaten (mit = die Patienten erhielten Bisphosphonate; ohne = die Patienten erhielten keine Bisphosphonate) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 35: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Geschlechts (♀ = weibliche Patienten; ♂ = männliche Patienten) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 36: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Alters der Patienten (≤ 66 Jahre = Patienten höchstens 66 Jahre alt; ≥ 67 Jahre = Patienten mindestens 67 Jahre alt) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 37: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Zeit zwischen der Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression (≥ 12 Monate = Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression mindestens 12 Monate; < 12 Monate = Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression kürzer als 12 Monate) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Abb. 38: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich weiterer Knochenmetastasen (ohne = die Patienten hatten keine weiteren Knochenmetastasen; mit = die Patienten hatten weitere Knochenmetastasen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Der ECOG-Allgemeinzustand

Tab. 2: Das Bestrahlungsschema hatte einen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

Tab. 3: Der ECOG-Allgemeinzustand hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

Tab. 4: Die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

Tab. 5: Die Gehfähigkeit vor der Bestrahlung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

Tab. 6: Die Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelten, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

Tab. 7: Das Geschlecht der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

Tab. 8: Für die Histologie des Primärtumors zeigte sich ein deutlicher Trend für einen Einfluss auf die lokale Kontrolle.

Tab. 9: Das Fehlen bzw. das Vorhandensein weiterer Knochenmetastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

Tab. 10: Das Fehlen bzw. das Vorhandensein von Organmetastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

Tab. 11: Die Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

Tab. 12: Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

Tab. 13: Für die Gabe von Bisphosphonaten zeigte sich ein deutlicher Trend für einen Einfluss auf die lokale Kontrolle.

Tab. 14: In der multivariaten Analyse erwies sich nur das Bestrahlungsschema als signifikanter Prognosefaktor für die lokale Kontrolle im ehemaligen Bestrahlungsfeld.

Tab. 15: Für das Bestrahlungsschema zeigte sich ein deutlicher Trend für einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Tab. 16: Das Fehlen bzw. das Vorhandensein von Organmetastasen hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Tab. 17: Das Fehlen bzw. das Vorhandensein von Organmetastasen hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Tab. 18: Die Histologie des Primärtumors hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Tab. 19: Die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Tab. 20: Der ECOG-Allgemeinzustand hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Tab. 21: Die Gehfähigkeit vor der Bestrahlung hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Tab. 22: Die Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelten, hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Tab. 23: Die Gabe von Bisphosphonaten hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Tab. 24: Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Tab. 25: Die Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression hatte keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Tab. 26: Das Fehlen bzw. das Vorhandensein weiterer Knochenmetastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Tab. 27: Das Geschlecht der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Tab. 28: In der Multivarianzanalyse war nur die Gabe von Bisphosphonaten signifikant mit einem besseren progressionsfreien Überleben assoziiert.

Tab. 29: Das Bestrahlungsschema hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Tab. 30: der ECOG-Allgemeinzustand hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Tab. 31: Die Histologie des Primärtumors hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Tab. 32: Die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Tab. 33: Das Fehlen bzw. das Vorhandensein von Organmetastasen hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Tab. 34: Die Gehfähigkeit vor der Bestrahlung hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Tab. 35: Die Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelten, hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Tab. 36: Die Gabe von Bisphosphonaten hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Tab. 37: Das Geschlecht der Patienten hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Tab. 38: Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P = 0,38).

Tab. 39: Die Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Tab. 40: Das Fehlen bzw. das Vorhandensein weiterer Knochenmetastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Tab. 41: In der Multivarianzanalyse waren der Allgemeinzustand, die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper, Organmetastasen, die Gehfähigkeit vor Bestrahlung und die Gabe von Bisphosphonaten signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert.

Tab. 42: Ergebnisse der univariaten Analyse für das funktionelle Ergebnis. Signifikant waren der ECOG-Allgemeinzustand, die Art des Primärtumors, die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper, das Vorhandensein von Organmetastasen und die Gehfähigkeit vor der Bestrahlung.

Tab. 43: der ECOG-Allgemeinzustand und die Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelt hatten, waren signifikant mit dem funktionellen Ergebnis assoziiert.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
d. h.	das heißt
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
Gy	Gray
h	Stunde
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCC	metastatic spinal cord compression = metastatisch bedingte Rückenmarkskompression
p	Signifikanzniveau
RR	Risk ratio
RT	radiation therapy = Bestrahlung
RTOG	*Radiation Therapy Oncology Group*
s.	siehe
s. o.	siehe oben
s. u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
v. a.	vor allem
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

1. EINLEITUNG

1.1. GEGENSTAND DER UNTERSUCHUNG

Bei der vorliegenden prospektiven, nicht-randomisierten Arbeit handelt es sich um einen Beitrag zur Klärung der Effektivität der Kurzzeit-Bestrahlung (Kurzzeit-RT, 1 x 8 Gy an einem Tag/5 x 4 Gy in einer Woche) und der Langzeit-Bestrahlung (Langzeit-RT, 10 x 3 Gy in zwei Wochen/20 x 2 Gy in vier Wochen) im Hinblick auf die lokale Kontrolle der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression.

Für die Patienten, die eine Überlebensprognose von nur noch wenigen Monaten haben, ist es wichtig, dass sie eine für ihre Situation angemessene, d. h. wenig belastende Therapie erhalten. Trotz früherer Studien, die dazu beigetragen haben, die Behandlung der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression zu verbessern, muss weiter danach gestrebt werden, die Therapie dieser Patienten zu optimieren und die bestehenden Beschwerden zu lindern. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass durch die sehr begrenzte Überlebenszeit der Krankenhausaufenthalt bzw. die Therapiedauer (verbunden mit täglichen Behandlungen und Transporten zur Strahlentherapie) so kurz wie möglich gehalten werden sollte, ohne allerdings dabei die Qualität der Ergebnisse nach der Therapie zu beeinträchtigen.

Diese Arbeit soll dazu beitragen, die angemessene Therapie für den individuellen Patienten auszuwählen. Sie vergleicht die beiden international üblichen Bestrahlungsschemata der Kurzzeit-Bestrahlung (ein Tag bis eine Woche Behandlungsdauer, v. a. in den Niederlanden üblich) und der Langzeit-Bestrahlung (zwei bis vier Wochen Behandlungsdauer, in Deutschland vorherrschend) hinsichtlich ihrer Effektivität bei der lokalen Kontrolle (Vermeiden von In-field-Rezidiven, d. h. ein Wiederauftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression im initialen Bestrahlungsfeld). Des Weiteren wurden die motorische Funktion nach der Strahlentherapie, das Gesamtüberleben, die Toxizität und Out-field-Rezidive (d. h. ein Wiederauftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression außerhalb des initialen Bestrahlungsfeldes) untersucht.

1.2. DIE METASTATISCH BEDINGTE RÜCKENMARKSKOMPRESSION

Die metastatisch bedingte Rückenmarkskompression wurde erstmals 1925 durch Spiller beschrieben und kann definiert werden als komprimierender Einschnitt, Verdrängung oder Einhüllung des

Durasacks, welcher das Rückenmark und die Cauda equina (das ist die Fortsetzung des Rückenmarks in Form von Nervenfaserbündeln im unteren Teil der Wirbelsäule) umgibt, durch spinale epidurale Metastasen (Zitat: „comprehensive indentation, displacement, or encasement of the thecal sac that surrounds spinal cord or cauda equina by spinal epidural metastases“, Spiller, 1925).

Einen epidural metastasierten Tumor, der das Rückenmark berührt ohne dabei neurologische Ausfälle zu verursachen, definiert man als drohende metastatisch bedingte Rückenmarkskompression.

Bei Krebspatienten wird eine Rückenmarkskompression häufig durch Knochenmetastasen hervorgerufen. Lymphome, Leukämien und Myelome können allerdings in der Wirbelsäule selbst entstehen und müssen daher nicht unbedingt Metastasen darstellen, wenn sie zu einer Rückenmarkskompression führen.

Bei 50 - 70 % aller Tumorpatienten liegen zum Todeszeitpunkt Beschwerden vor, die durch Metastasen hervorgerufen wurden. Die meisten dieser Patienten haben Knochenmetastasen (Harrington, 1993), wobei die Wirbelsäule der am häufigsten betroffene Bereich ist (Wong et al., 1990; Bohm und Huber, 2002).

Insgesamt treten metastatisch bedingte Rückenmarkskompressionen bei 5 - 10 % aller Krebspatienten im Laufe ihrer Erkrankung auf (Bach et al., 1990; Loblaw et al., 2003). Dabei ist die Inzidenz vom Typ des Primärtumors abhängig. Sie liegt zwischen 0,2 % beim Bauchspeicheldrüsenkrebs und 7,9 % beim Myelom und nimmt mit dem Alter ab (4,4 % bei Patienten zwischen 40 und 50 Jahren und 0,5 % bei Patienten zwischen 70 und 80 Jahren) (Loblaw et al., 2003).

Die häufigsten Tumore, die metastatisch bedingte Rückenmarkskompressionen auslösen, sind Brustkrebs, Prostatakrebs und Lungenkrebs (mit einem Anteil von jeweils 20 %), gefolgt von Myelomen, die etwas mehr als 10 % ausmachen (Rades et al., 2006).

Eine Rückenmarkskompression kann durch Ausdehnung von Tumorgewebe im dorsalen Anteil des Wirbelkörpers oder durch Gewebe, das von den hinteren Elementen der Wirbelsäule nach ventral wächst, entstehen (Prasad und Schiff, 2005). Das Gewebe kann dabei auf den Durasack, das Rückenmark und den epiduralen Venenplexus drücken und dabei zu neurologischen Ausfällen, insbesondere zu motorischen Defiziten, führen (s. Abb. 1 und 2). Darüber hinaus kann es zu pathologischen Frakturen von Wirbelkörpern, die metastatisch durchsetzt sind, kommen, wobei auch die Gefahr der Dislokation von Knochenfragmenten in den Epiduralraum hinein besteht.

Ferner kann es selten zu einer metastatisch bedingten Rückenmarkskompression kommen, indem wachsendes Tumorgewebe der paraspinalen Region durch das Foramen intervertebrale in den Spinalkanal einwächst. Auch Metastasen des Epiduralraums können in seltenen Fällen eine Rückenmarkskompression verursachen.

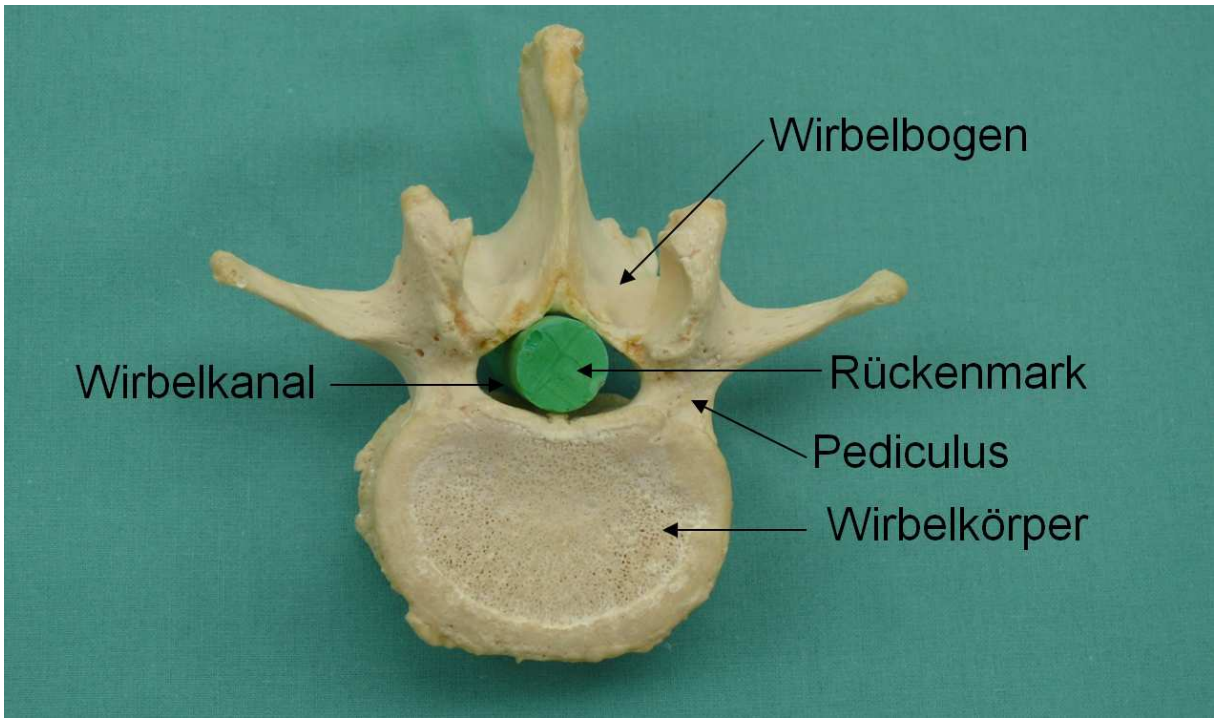

Abb. 1: Dargestellt ist ein Lendenwirbelkörper. Das Rückenmark ist grün eingefärbt.

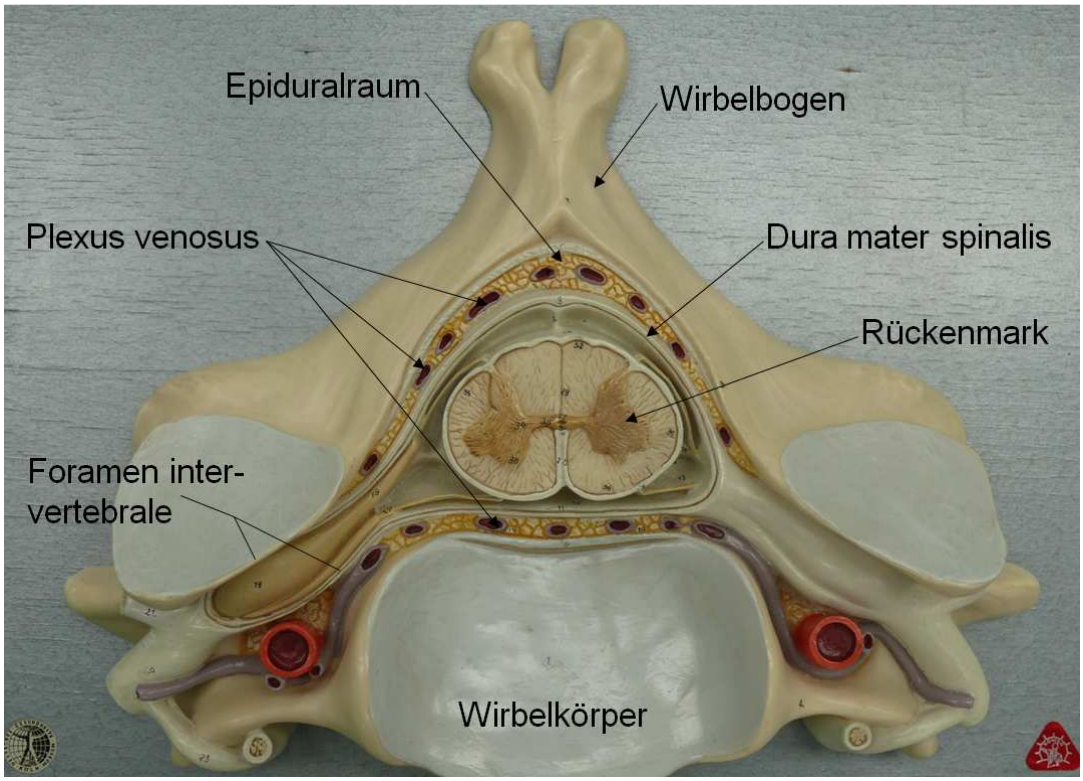

Abb. 2: Dargestellt ist das Modell eines Halswirbels, abfotografiert von einem Modell im Institut für Anatomie, Lübeck.

Tierversuche haben gezeigt, dass metastatisch bedingte Rückenmarkskompressionen mit Ödemen und Axonschwellungen einhergehen, was zu Nekrosen und Gliose führen kann (Ushio et al., 1977; Kato et al., 1985; Manabe et al., 1989). Es wurden dabei auch Unterbrechungen des Blutflusses sowohl im arteriellen als auch im venösen Kreislauf beobachtet. Die Ödeme verändern sich mit der Geschwindigkeit, mit der sich die Rückenmarkskompression entwickelt. Eine langsame Entwicklung geht in der Regel mit einem venösen Stau einher, was meistens reversible neurologische Ausfälle nach sich zieht. Eine schnellere Entwicklung kann zur Unterbrechung des arteriellen Blutflusses führen, gefolgt von Ischämie, Rückenmarksinfarkten und irreversiblen neurologischen Ausfällen. Der Einfluss der Zeit bei der Entwicklung metastatisch bedingter Rückenmarkskompressionen wurde bereits vor über 50 Jahren bei Hunden festgestellt (Tarlov et al., 1953; Tarlov und Klinger, 1954).

Eine prospektive Studie zeigte außerdem, dass es bei signifikant mehr Patienten zu einer Verbesserung der motorischen Funktion kam, wenn eine langsamere Entwicklung der motorischen Ausfälle vor der Strahlentherapie (über mehr als 14 Tage) vorlag, verglichen mit Patienten, bei denen eine schnellere Entwicklung der motorischen Ausfälle beobachtet wurde (86 % gegenüber 19,5 %, $P < 0{,}001$; Rades et al., 2002).

1.3 SYMPTOME DER METASTATISCH BEDINGTEN RÜCKENMARKS-KOMPRESSION

Klinisch zeigt sich eine metastatisch bedingte Rückenmarkskompression mit Rückenschmerzen (70-96%), motorischen Ausfällen (61-91%), sensorischen Ausfällen (46-90%) und autonomen Dysfunktionen, d. h. Blasen- und Mastdarmstörungen (40-57%) (Gilbert et al., 1978; Bach et al., 1990; Kovner et al., 1999; Helweg-Larsen et al., 2000). Das erste Symptom ist bei den meisten Patienten der Schmerz. Wenn motorische Ausfälle auftreten, leiden die Patienten oft bereits seit mehreren Wochen oder sogar Monaten unter Schmerzen. Der Rückenschmerz nimmt mit der Zeit immer weiter zu und es kann sich auch aus einem lokalisierten ein auf das zugehörige Dermatom ausgeweiteter Schmerz entwickeln. Wenn außer Schmerzen keine anderen Symptome, wie z. B. motorische oder sensible Ausfälle auftreten, spricht man von einer „drohenden" metastatisch bedingten Rückenmarkskompression.

Motorische Ausfälle sind ein Kennzeichen für die „wahre" metastatisch bedingte Rückenmarkskompression. In so einem Fall ist das Hauptziel einer Behandlung, die Gehfähigkeit zurück zu gewinnen bzw. zu erhalten. Sensorische Ausfälle sind etwas seltener als motorische, sie sind den Patienten zumeist weniger bewusst, da sie weniger beeinträchtigend sind als motorische Ausfälle oder starke Schmerzen. Eine autonome Dysfunktion (der Blasen- und Darmkontrolle) tritt erst relativ spät auf verglichen mit anderen Symptomen (Prasad und Schiff, 2005). Ihr Auftreten ist aber mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis nach der Behandlung assoziiert.

1.4 THERAPIEANSÄTZE

1.4.1 Strahlentherapie

Die alleinige Strahlentherapie stellt die häufigste Behandlung bei der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression dar.

Im Fall neurologischer Ausfälle sollte die erste Bestrahlungsfraktion so schnell wie möglich verabreicht werden, und zwar nicht später als 24 h ab der Entdeckung der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression, da sich die motorische Funktion schnell weiter verschlechtern kann und die motorische Funktion vor der Bestrahlung ein wichtiger Prognosefaktor für den Erfolg der Behandlung ist.

In einer multivariaten Analyse einer retrospektiven Studie mit 1304 Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression waren Geschlecht und Bestrahlungsregime (1 x 8 Gy an einem Tag versus 5 x 4 Gy in einer Woche versus 10 x 3 Gy in zwei Wochen versus 15 x 2,5 Gy in drei Wochen versus 20 x 2 Gy in vier Wochen) ohne signifikanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Dem gegenüber war eine verbesserte motorische Funktion nach der Behandlung mit jüngerem Alter (< 63 Jahre versus > 64 Jahre), besserem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group performance status 1 - 2 versus 3 – 4, s. auch Kapitel 2.6.3), Befall von nur 1 - 2 Wirbelkörpern (versus ≥ 3 Wirbelkörpern), besserem Mobilitätsstatus (Gehfähigkeit versus keine Gehfähigkeit), einem längeren Zeitintervall von der Erstdiagnose bis zur Rückenmarkskompression (≥ 24 Monaten versus < 24 Monaten), und einer langsameren Entwicklung der motorischen Ausfälle vor der Bestrahlung (> 14 Tage versus 8 - 14 Tage und 1 - 7 Tage) assoziiert (Kim et al., 1993; Maranzano und Latini, 1995; Helweg-Larsen et al., 2000; Rades et al., 2002).

1.4.2 Chirurgische Intervention

Die Indikation für einen chirurgischen Eingriff ist normalerweise beschränkt auf Patienten, die in einem günstigen Allgemeinzustand sind, eine mittlere Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten haben, bei denen nur ein Wirbelsäulenbereich betroffen ist und deren Tumor nicht sehr strahlenempfindlich ist (z. B. Lymphome, Keimzelltumore und Myelome) (Patchell et al., 2005). Gemäß diesen Kriterien kommen für eine Operation nur 10 - 15 % aller Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression in Frage. Da für viele Patienten diese Indikation nicht gestellt werden kann, wird die Strahlentherapie bei den meisten Fällen von metastatisch bedingter Rückenmarkskompression als alleinige Behandlung durchgeführt.

Die größten Vorteile eines chirurgischen Eingriffs gegenüber der Bestrahlung bestehen in der sofortigen Entlastung des Rückenmarks und der Möglichkeit der direkten mechanischen Stabilisierung der Wirbelsäule. Bei intraspinalen Knochenfragmenten, Instabilität der Wirbel, drohender oder bestehender Sphinkterdysfunktion, fehlendem Ansprechen auf eine Bestrahlung und einem Rückfall von metastatisch bedingter Rückenmarkskompression nach einer Langzeit-RT mit hoher Gesamtdosis und hoher biologischer Wirksamkeit ist der chirurgische Eingriff die Behandlung der Wahl. Allerdings darf eine Laminektomie (d. h. ein Aufsägen des Wirbelbogens am Pediculus) nur bei Gewebe, das sich von den dorsalen Elementen der Wirbelsäule nach ventral ausdehnt, erfolgen. Eine Laminektomie wäre kontraindiziert bei den häufiger auftretenden Kompressionen, bei denen sich Tumormasse von der Rückseite der Wirbelkörper nach dorsal ausdehnt, da hier Laminae und

Processus spinosi die letzten Pfeiler darstellen, die die Stabilität des betroffenen Wirbelsegments garantieren. Hier ist nur die Resektion des Wirbelkörpers und der Tumormasse, gefolgt von Rekonstruktion und Stabilisierung sinnvoll (Findley, 1987; Pigott et al., 1994; Yen et al., 2002; Klimo et al., 2004).

1.4.3 Glukokortikosteroide

Es gibt Hinweise darauf, dass Glukokortikosteroide bei der Behandlung von metastatisch bedingter Rückenmarkskompression zu einer Verbesserung oder zumindest zur Erhaltung des Funktionsstatus führen. Glukokortikosteroide unterstützen den zellulären Energiemetabolismus und reduzieren darüber hinaus vasogenetische Ödeme, Lipidperoxidation, Lipidhydrolyse, Ischämie und intrazelluläre Kalziumakkumulation (Amar und Levy, 1999).

Eine randomisierte Studie, die die Gabe von Hochdosis-Dexamethason (96 mg täglich) während der Bestrahlung mit der Durchführung ohne Glukokortikosteroidgaben verglich, kam zu dem Ergebnis, dass die Gehfähigkeit nach der Bestrahlung bei 81 % der Patienten erhalten war, die das Hochdosis-Dexamethason bekommen hatten, verglichen mit nur 63 % bei den Patienten ohne Steroide (Sørensen et al., 1994).

Eine andere prospektive Studie verglich die Gabe von initial 100 mg Dexamethason, gefolgt von täglich 16 mg, mit der initialen Gabe von nur 10 mg Dexamethason, gefolgt von ebenfalls täglich 16 mg. Die Verbesserung der motorischen Funktion erfolgte bei 25 % (initial 100 mg) und 8 % (initial 10 mg) der Patienten (Heimdal et al., 1992). Betrachtet man sowohl den positiven Effekt auf die motorische Funktion als auch die akute Toxizität der Glukokortikosteroide (Magen-/ Duodenalulzerationen, Blutungen, Perforationen im Magen-Darm-Trakt), erscheint ein Beginn der Dexamethason-Behandlung bei einem mittleren Dosislevel (24 - 40 mg täglich) angemessen, wobei ein Ausschleichen der Glukokortikosteroide langsam, unter Umständen über mehrere Wochen, erfolgen sollte.

1.4.4 Bisphosphonate

Viele prospektive Studien haben bei Tumorpatienten mit Knochenmetastasen gezeigt, dass Bisphosphonate, wie z. B. Ibandronat, Pramidronat und Zoledronat, einen signifikanten Effekt haben hinsichtlich der Prävention von skelettbezogenen Ereignissen, wie z. B. pathologischen

Frakturen (Saad et al., 2002; Rosen et al., 2003; Rosen et al., 2004). Daher sollten alle Patienten, die eine Überlebenserwartung von mindestens 6 Monaten haben, zur Senkung der Frakturgefahr mit Bisphosphonaten behandelt werden.

Gegenstand aktueller Untersuchungen ist auch Denosumab, ein RANK-Ligand-Inhibitor. Denosumab hemmt Zytokine, die für die Differenzierung, Aktivierung und das Überleben von Osteoklasten benötigt werden (Orminsky et al., 2011). Body beschrieb dabei in einer Studie vom April 2011, dass bei Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure bei Brust- und Prostatakrebs weniger so genannte skelettbezogene Ereignisse, wie z. B. pathologische Frakturen oder metastatisch bedingte Rückenmarkskompressionen, auftraten. In einer anderen Studie (Barton, 2011) wurde bei Patientinnen mit ossär metastasiertem Brustkrebs die Wirksamkeit von Denosumab mit Zoledronsäure verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Zeit bis zum Auftreten von so genannten skelettbezogenen Ereignissen bei der Gabe von Denosumab signifikant länger war (P = 0,001) als unter der Therapie mit Zoledronsäure. Diese Ergebnisse sollten bei der Therapieentscheidung zur Senkung der Frakturgefahr berücksichtigt werden.

1.5 KURZZEIT-RT VERSUS LANGZEIT-RT

Bei der Behandlung durch alleinige Bestrahlung wird das geeignete Therapieschema für die jeweiligen Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression noch kontrovers diskutiert. Die meisten dieser Patienten haben eine deutlich reduzierte Lebenserwartung (Prasad und Schiff, 2005). Hinsichtlich des Transports zur Strahlentherapie und der Lagerung auf dem Behandlungstisch kann jede Strahlentherapiesitzung eine Belastung für diese oft schwer beeinträchtigten Patienten darstellen. Für sie ist eine Strahlentherapie mit einer kurzen Gesamtbehandlungszeit (Kurzzeit-RT, Behandlungszeit nur 1 - 5 Tage) gegenüber einer Standard-Strahlentherapie mit 10 x 3 Gy (Behandlungszeit zwei Wochen) zu bevorzugen, damit sie weniger ihrer begrenzten Lebenszeit mit der für sie anstrengenden Behandlung verbringen müssen. Dennoch kann eine Kurzzeit-RT nur empfohlen werden, wenn sie ähnlich effektiv ist wie eine Langzeitbehandlung mit z. B. 10 x 3 Gy.

Die Langzeit-RT mit 10 x 3 Gy erzielt bessere Ergebnisse hinsichtlich der Rekalzifizierung von osteolytischen Knochen/Wirbelkörpern, verglichen mit einer Kurzzeit-RT mit 1 x 8 Gy (Koswig und Budach, 1999). In einer Studie mit Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen wurde eine niedrigere Rate an pathologischen Frakturen nach 6 x 4 Gy beobachtetet gegenüber 1 x 8 Gy (Steenland et al., 1999). Mit einer relevanten Rekalzifizierung ist allerdings erst mehrere Monate

nach Ende der Bestrahlung zu rechnen. Die Mehrzahl der Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression würde nicht von einer Rekalzifizierung nach Langzeit-RT profitieren können, weil ihre mittlere Lebenserwartung normalerweise nur wenige Monate beträgt und damit zu kurz ist (Sørensen et al., 1990; Kim et al., 1993; Helweg-Larsen et al., 1995; Maranzano und Latini, 1995; Maranzano et al., 1997; Rades et al., 2001; Hoskin et al., 2003; Maranzano et al., 2005). Da es aber bei einer besseren Überlebensprognose zu pathologischen Frakturen kommen könnte, wäre bei diesen Patienten eine Langzeit-RT zu erwägen.

1.6 IN-FIELD-REZIDIVE

Retrospektive Studien haben ergeben, dass unter der Kurzzeit-Therapie mehr In-field-Rezidive auftreten als unter der Langzeit-Therapie. Unter In-field-Rezidiv ist die erneute Rückenmarkskompression im initialen Bestrahlungsfeld zu verstehen.

Man könnte mutmaßen, dass bei der Langzeit-Bestrahlung mehr In-field-Rezidive auftreten als in den bisher vorliegenden retrospektiven Analysen erfasst wurden; denn Patienten, die bereits mit 30 - 40 Gy vorbelastet sind, werden im Falle eines Rezidivs seltener wieder zur Strahlentherapie vorgestellt, weil bei ihnen im Fall einer erneuten Bestrahlung die Gefahr besteht, dass die Toleranzdosis des Rückenmarks überschritten wird und es zu einer radiogenen Myelopathie (also Rückenmarksschädigung durch die Bestrahlung) mit neurologischen Symptomen bis hin zur Querschnittssymptomatik kommt.

Es stellt sich die Frage, ob die Rate an In-field-Rezidiven nach einer Kurzzeit-RT im Vergleich zur Langzeit-RT also wirklich höher ist, oder ob ein Selektionsbias vorliegt.

Wenn In-field-Rezidive auftreten, dann zumeist erst sechs Monate oder später nach Ende der Bestrahlung. Deswegen werden Patienten mit einer Überlebensprognose von mehr als sechs Monaten bisher vorwiegend mit Langzeit-Therapieschemata behandelt, weil sie aufgrund der besseren Prognose eher der Gefahr ausgesetzt sind, ein solches Rezidiv zu entwickeln.

1.7 ZIEL DER ARBEIT

Das Ziel dieser prospektiven nicht-randomisierten Untersuchung ist es, die Effektivität der Kurzzeit-RT (1 x 8 Gy/5 x 4 Gy) und der Langzeit-RT (10 x 3 Gy/20 x 2 Gy) im Hinblick auf die lokale Kontrolle der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression zu untersuchen, und zwar durch die Erfassung von auftretenden In-field-Rezidiven bis zwölf Monate nach Ende der Strahlentherapie. Ferner wurden die motorische Funktion nach der Bestrahlung, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Toxizität der Bestrahlung evaluiert.

Das Risiko des oben beschriebenen Selektionsbias ist in dieser Studie durch das prospektive Design und geplante Kontrolluntersuchungen deutlich reduziert.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 AUSWAHL DER PATIENTEN

Die Patienten wurden nur nach Erfüllung aller Einschlusskriterien und dem Fehlen aller Ausschlusskriterien eingeschlossen.

2.1.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien waren

- motorische Defizite der unteren Extremitäten bei metastatisch bedingter Rückenmarks-Kompression im Bereich von Brust- oder Lendenwirbelsäule,
- Bestätigung der Diagnose mittels MRT.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien waren

- zuvor erfolgte Strahlentherapie oder Operation in der betroffenen Wirbelsäulenregion,
- Hirntumoren oder Hirnmetastasen,
- andere Erkrankungen, die mit motorischen Defiziten einhergehen können,
- Schwangerschaft.

2.2 VORGEHEN BEI STUDIENBEGINN

Bei Studienbeginn wurden folgende Parameter erfasst (Dokumentationsbogen, s. Anhang):

- Alter

- Geschlecht

- Allgemeinzustand (nach ECOG, s. u.)

- Art des Primärtumors

- Intervall von der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zur Rückenmarkskompression

- die Anzahl befallener Wirbelkörper

- die Entstehungszeit der motorischen Defizite vor Bestrahlung

- chirurgisches Konsil bei möglicher Indikation für eine chirurgische Intervention

- Dexamethason-Dosis

Es folgten eine neurologische Untersuchung und ein Grading der motorischen Funktion (s. u.).

2.3 GRADING DER MOTORISCHEN FUNKTION

Die motorische Funktion der unteren Extremitäten wurde mit einer 5-Punkte-Skala evaluiert, wobei folgende Einteilung zu Grunde lag:

0 = normale Kraft

1 = gehfähig ohne Hilfe

2 = gehfähig mit Hilfe

3 = nicht gehfähig (Paraparese)

4 = Paraplegie (vollständige Lähmung beider Beine)

2.4 BEHANDLUNG

2.4.1 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie der Wirbelkörper-Metastasen erfolgte nach entsprechender Bestrahlungsplanung (konventionelle Simulation oder CT-Planung) mit hochenergetischen Photonen am Linearbeschleuniger. Die Dosierung der Bestrahlung erfolgte dabei auf die Wirbelkörperhinterkante (Tiefenbestimmung anhand von MRT oder Planungs-CT).

Das Zielvolumen der Bestrahlung umfasste die befallenen Wirbelkörper und je einen Wirbelkörper weiter kranial und kaudal.

Die Bestrahlungstechnik sowie die Bestrahlungsenergie hingen von der Dosierungstiefe wie folgt ab:

- Dosierungstiefe bis 5 cm: dorsales Stehfeld, 6 MV-Photonen

- Dosierungstiefe 5,5 - 10 cm: ventro-dorsale Gegenfelder, 10-18 MV Photonen von ventral,

  6 MV-Photonen von dorsal

- Dosierungstiefe mehr als 10 cm: ventro-dorsale Gegenfelder, jeweils 10-18 MV Photonen

2.4.2 Begleittherapie

Die Patienten erhielten ab dem ersten Bestrahlungstag 12 - 32 mg Dexamethason pro Tag für mindestens eine Woche. Außerdem bekamen einige Patienten eine Bisphosphonatbehandlung nach Abschluss der Strahlentherapie. Die Entscheidung hinsichtlich einer Bisphosphonattherapie wurde von den die Patienten onkologisch betreuenden Ärzten getroffen.

2.5 STUDIENARME

Die Patienten wurden in zwei Studienarmen untersucht:

- Arm A: Patienten, die in den Niederlanden behandelt wurden und eine Kurzzeit-Bestrahlung mit 1 x 8 Gy oder 5 x 4 Gy erhielten
- Arm B: Patienten, die in Deutschland behandelt wurden und eine Langzeit-Bestrahlung mit 10 x 3 Gy, 15 x 2,5 Gy oder 20 x 2 Gy erhielten

2.6 UNTERSUCHUNGEN

2.6.1 In-field-Rezidive

Die Diagnose einer erneuten Rückenmarkskompression mit motorischen Defiziten im initial bestrahlten Wirbelsäulenbereich wurde mit MRT gestellt.

2.6.2 Motorische Funktion

Die motorische Funktion/Gehfähigkeit wurde mit der oben beschriebenen 5-Punkte-Skala evaluiert (s. o., Tomita et al., 1983).

2.6.3 Der ECOG-Allgemeinzustand

Die *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* hat eine Einteilung zur Abschätzung des Allgemeinzustandes von Patienten entwickelt, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde (s. Tab. 1). Dabei liegt eine Einteilung in Grad 0 bis Grad 5 vor, abhängig von der Hilfs- und Pflegebedürftigkeit der einzuteilenden Patienten.

Tab. 1: Der ECOG-Allgemeinzustand

Grad 0	Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität
Grad 1	Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit Nicht bettlägerig
Grad 2	Arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig Weniger als 50 % bettlägerig
Grad 3	Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens Mehr als 50 % bettlägerig
Grad 4	100 % bettlägerig, völlig pflegebedürftig

Quelle: www.onkologie2010.de/arbeitshilfen/allgemeinzustand.htm am 15.01.2010 um 11:04 Uhr

2.6.4 Out-field-Rezidive

Bei einem Out-field-Rezidiv tritt eine erneute Rückenmarkskompression mit motorischen Defiziten im initial nicht bestrahlten Wirbelsäulenbereich auf. Die Verifizierung erfolgte mittels CT und/oder MRT.

2.6.5 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben der Patienten nach Abschluss der Bestrahlung wurde in Monaten festgehalten. Die Patienten wurden bis zu ihrem Tod oder mindestens 12 Monate nachbeobachtet.

2.6.6 Toxizität

Die Akuttoxizität unter RT sowie einen Monat nach RT wurde gemäß CTCAE 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) erfasst und die Spättoxizität drei, sechs und zwölf Monate nach Bestrahlung gemäß RTOG-Kriterien.

2.7 STATISTIK

2.7.1 Fallzahl

Nach aktuellen Daten beträgt der potentielle Unterschied zwischen Kurzzeit-RT und Langzeit-RT hinsichtlich der Rate an In-field-Rezidiven nach einem Jahr 14 % (Rades et al., 2005). Demnach ist für eine statistische Aussagekraft von 90 % (Signifikanzlevel 5 %) bezüglich der In-field-Rezidive eine Gesamtzahl von mindestens 218 Patienten erforderlich, um einen Unterschied in dieser Größenordnung zu erkennen. Es wurden insgesamt 265 Patienten berücksichtigt, wobei davon 131 Patienten mit einem Kurzzeit-Bestrahlungsschema behandelt (1 x 8 Gy, N = 24; 5 x 4 Gy, N = 107) und 134 Patienten mit einem Langzeit-Bestrahlungsschema (10 x 3 Gy, N = 111; 15 x 2,5 Gy, N = 6; 20 x 2 Gy, N = 17) bestrahlt wurden.

2.7.2 Endpunkte

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Arbeit war die lokale Kontrolle im Bestrahlungsfeld.

Die lokale Kontrolle war definiert als das Fehlen eines Wiederauftretens einer metastatisch bedingten Rückenmarkskompression nach Abschluss der Bestrahlung im alten Bestrahlungsfeld (In-field-Rezidiv). Ein In-field-Rezidiv lag vor bei Wiederauftreten motorischer Defizite, wenn die Bestrahlung zu einer Verbesserung der Funktion geführt hatte, oder bei einer weiteren Verschlechterung der motorischen Defizite bei Status idem unter Strahlentherapie.

Von der Analyse der lokalen Kontrolle ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen es unter Bestrahlung zu einer Verschlechterung der motorischen Funktion gekommen war oder bei denen sich eine komplette Paraplegie nicht gebessert hatte. Somit gingen 224 der 265 Patienten in die Analyse der lokalen Kontrolle ein.

Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben, die Gesamtüberlebenszeit und die motorische Funktion nach Strahlentherapie. Das progressionsfreie Überleben war definiert als eine Verschlechterung der motorischen Funktion unter der Bestrahlung bzw. nach Abschluss der Strahlentherapie.

2.7.3 Statistische Analyse

Die Patienten wurden entweder bis zu ihrem Tod oder für mindestens 12 Monate nachbeobachtet.

Die univariaten Analysen für die lokale Kontrolle, für das progressionsfreie Überleben und für das Gesamtüberleben erfolgten mit der Kaplan-Meier-Analyse (Kaplan und Meier, 1958) und dem log-rank-Test. Neben dem Fraktionierungsschema wurden folgende Variablen untersucht:

- Alter,

- Geschlecht,

- ECOG-Allgemeinzustand,

- die Art des Primärtumors,

- das Intervall von der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zur Rückenmarkskompression,

- die Anzahl befallener Wirbelkörper,

- das Intervall vom Auftreten der motorischen Defizite bis zur Bestrahlung,

- die Dexamethason-Dosis,

- und Bisphosphonattherapie.

Die Prognosefaktoren, die in der univariaten Analyse signifikant erschienen, wurden in eine multivariate Analyse mit eingeschlossen, die mit dem Cox-proportional hazards model durchgeführt wurde. Die potentiellen Prognosefaktoren für die motorische Funktion nach Bestrahlung wurden sowohl in univariaten als auch in multivariaten Analysen untersucht, die jeweils mit dem ordered-logit-Modell durchgeführt wurden. Dieses Modell wurde gewählt, da die Daten für das funktionelle Ergebnis ordinal waren (1 = Verschlechterung, 0 = status idem, -1 = Verbesserung): Eine Verbesserung oder Verschlechterung der motorischen Funktion wurde als Veränderung um mindestens einen Punkt auf der 5-Punkte-Skala (s. o.) definiert.

3. ERGEBNISSE

3.1. LOKALE KONTROLLE IM BESTRAHLUNGSFELD

3.1.1 Univariate Analyse für die lokale Kontrolle im Bestrahlungsfeld

In der Patientenkohorte der 224 für diesen Endpunkt untersuchten Patienten lagen die Raten für die lokale Kontrolle nach 6 Monaten bei 86 % und nach 12 Monaten bei 71 %.

Eine bessere lokale Kontrolle war in der univariaten Analyse signifikant mit der Langzeitbestrahlung assoziiert (P = 0,005; siehe Abb. 3; Tab. 2).

Ein deutlicher Trend zeigte sich für einen günstigeren Primärtumortyp (Myelom/Lymphom und Brustkrebs; P = 0,050). Für die Gabe von Bisphosphonaten zeigte sich ein Trend (P = 0,07). Alle anderen potentiellen Prognosefaktoren erwiesen sich als nicht signifikant.

Von den Patienten, die mit einer Kurzzeitbestrahlung behandelt worden waren, entwickelten 20 Patienten (18 %) ein Rezidiv im bestrahlten Rückenmarksabschnitt, und zwar nach median 5 Monaten (Spannweite 2 - 15 Monate).

Von den Patienten, die mit einer Langzeitbestrahlung behandelt worden waren, entwickelten 10 Patienten (9 %) ein Rezidiv im Bestrahlungsfeld, und zwar nach median 7,5 Monaten (Spannweite 2 - 15 Monate).

In den Abbildungen 3 - 14 und den Tabellen 2 - 13 ist der Einfluss der potentiellen Prognosefaktoren auf die lokale Kontrolle dargestellt.

Das Bestrahlungsschema hatte einen signifikanten Einfluss (P = 0,005) auf die lokale Kontrolle, wobei die Langzeittherapie mit signifikant weniger Lokalrezidiven assoziiert war (s. Abb. 3 und Tab. 2).

Unter den Patienten, die mit einem Kurzzeitbestrahlungsschema behandelt wurden, waren nach 6 Monaten mit 76,8 % über drei Viertel rezidivfrei und nach 12 Monaten noch 61,1 %, während bei den Patienten, die eine Langzeitbestrahlung erhielten, nach 6 Monaten 93,3 % und nach 12 Monaten mit 80,7 % noch deutlich über drei Viertel der Patienten rezidivfrei waren (also unter Langzeitbestrahlung nach 12 Monaten immer noch mehr Patienten als unter Kurzzeitbestrahlung nach 6 Monaten).

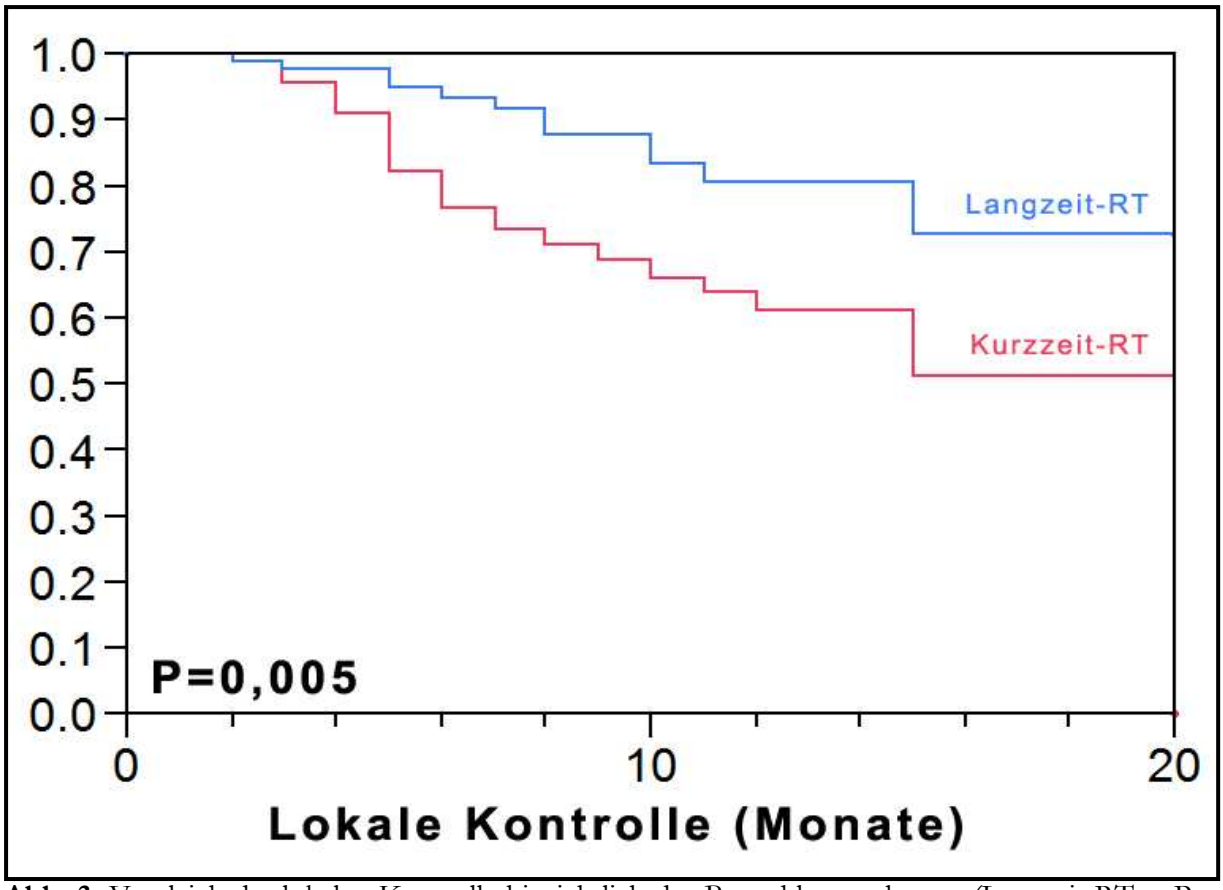

Abb. 3: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich des Bestrahlungsschemas (Langzeit-RT = Patienten erhielten eine Langzeit-Bestrahlung; Kurzzeit-RT = Patienten erhielten eine Kurzzeit-Bestrahlung) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 2: Das Bestrahlungsschema hatte einen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,005).

Prognosefaktor	**Rezidivfrei nach 6 Monaten (%)**	**Rezidivfrei nach 12 Monaten (%)**
Patienten mit Langzeit-Bestrahlung	93,3	80,7
Patienten mit Kurzzeit-Bestrahlung	76,8	61,1

Der ECOG-Allgemeinzustand hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,12; s. Abb. 4 und Tab. 3).

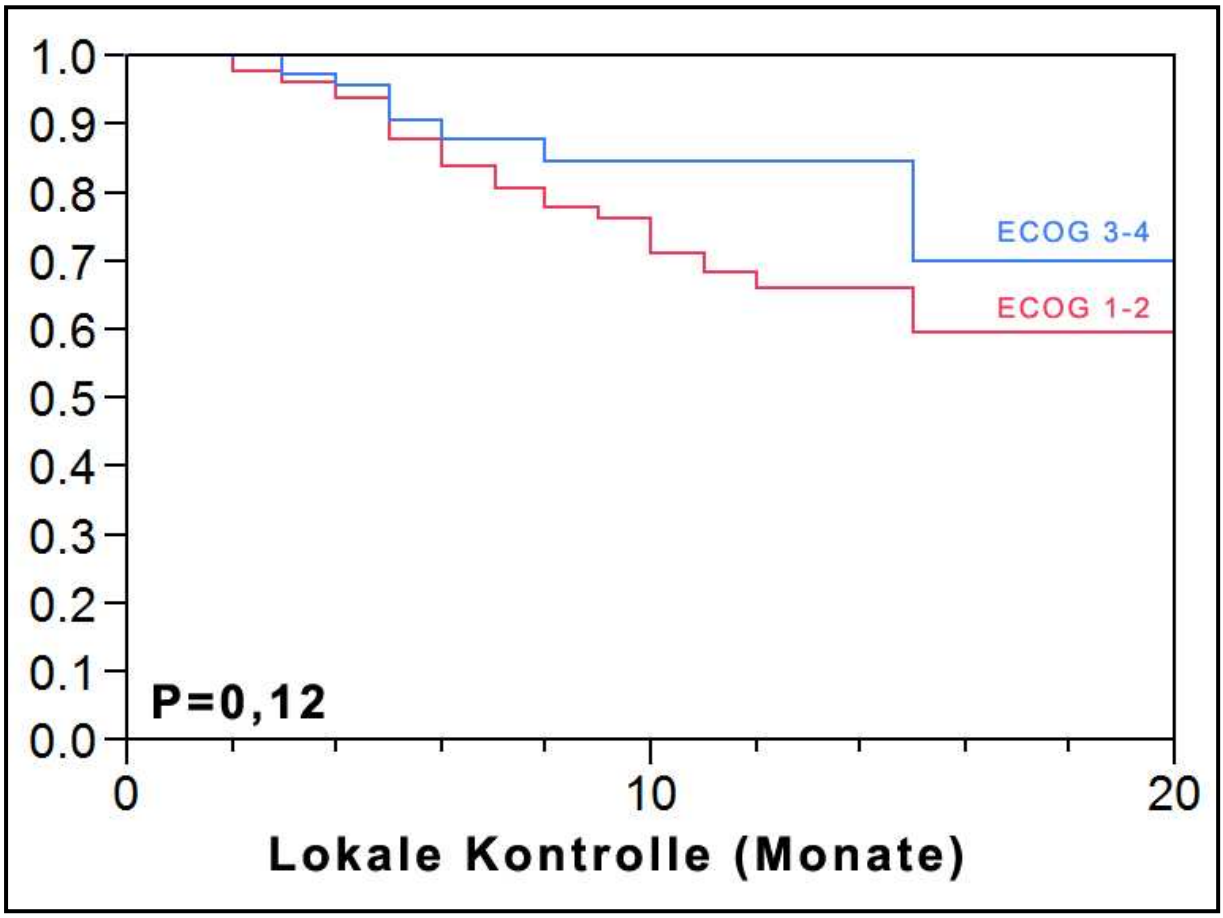

Abb. 4: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich des ECOG-Allgemeinzustands (ECOG 1-2 = Patienten mit einem ECOG-Allgemeinzustand 1 bis 2; ECOG 3-4 = Patienten mit einem ECOG-Allgemeinzustand 3 bis 4) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 3: Der ECOG-Allgemeinzustand hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,12).

Variable	**Rezidivfrei nach 6 Monaten (%)**	**Rezidivfrei nach 12 Monaten (%)**
ECOG-Allgemeinzustand 1-2	84,1	66,3
ECOG-Allgemeinzustand 3-4	87,8	84,3

Die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,35; s. Abb. 5 und Tab. 4).

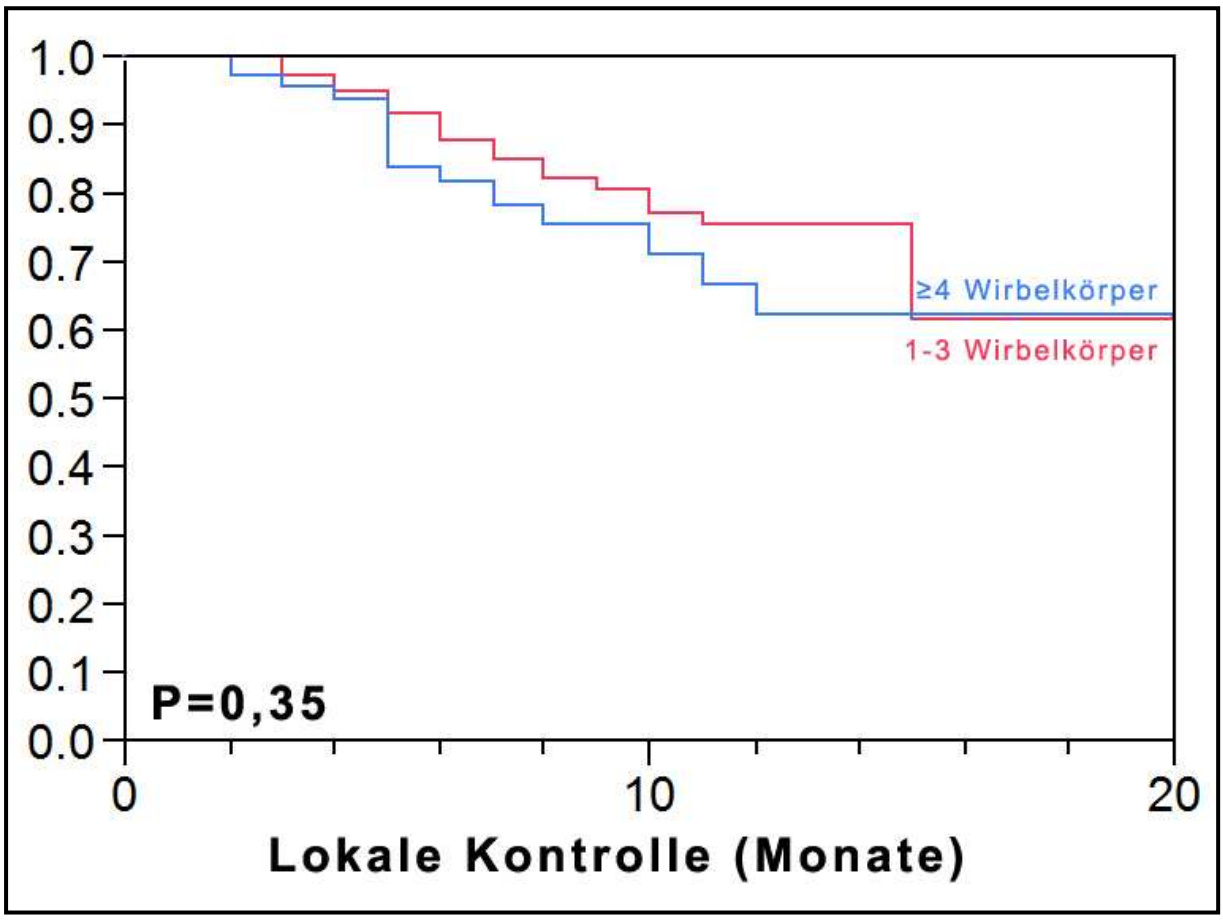

Abb. 5: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich der Anzahl betroffener Wirbelkörper (1 - 3 Wirbelkörper = Patienten mit 1 bis 3 betroffenen Wirbelkörpern; ≥ 4 Wirbelkörper = Patienten mit mindestens 4 betroffenen Wirbelkörpern) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 4: Die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0.35).

Variable	Rezidivfrei nach 6 Monaten (%)	Rezidivfrei nach 12 Monaten (%)
1 - 3 betroffene Wirbelkörper	87,7	75,5
≥ 4 betroffene Wirbelkörper	81,6	62,5

Die Gehfähigkeit vor der Bestrahlung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,16; s. Abb. 6 und Tab. 5).

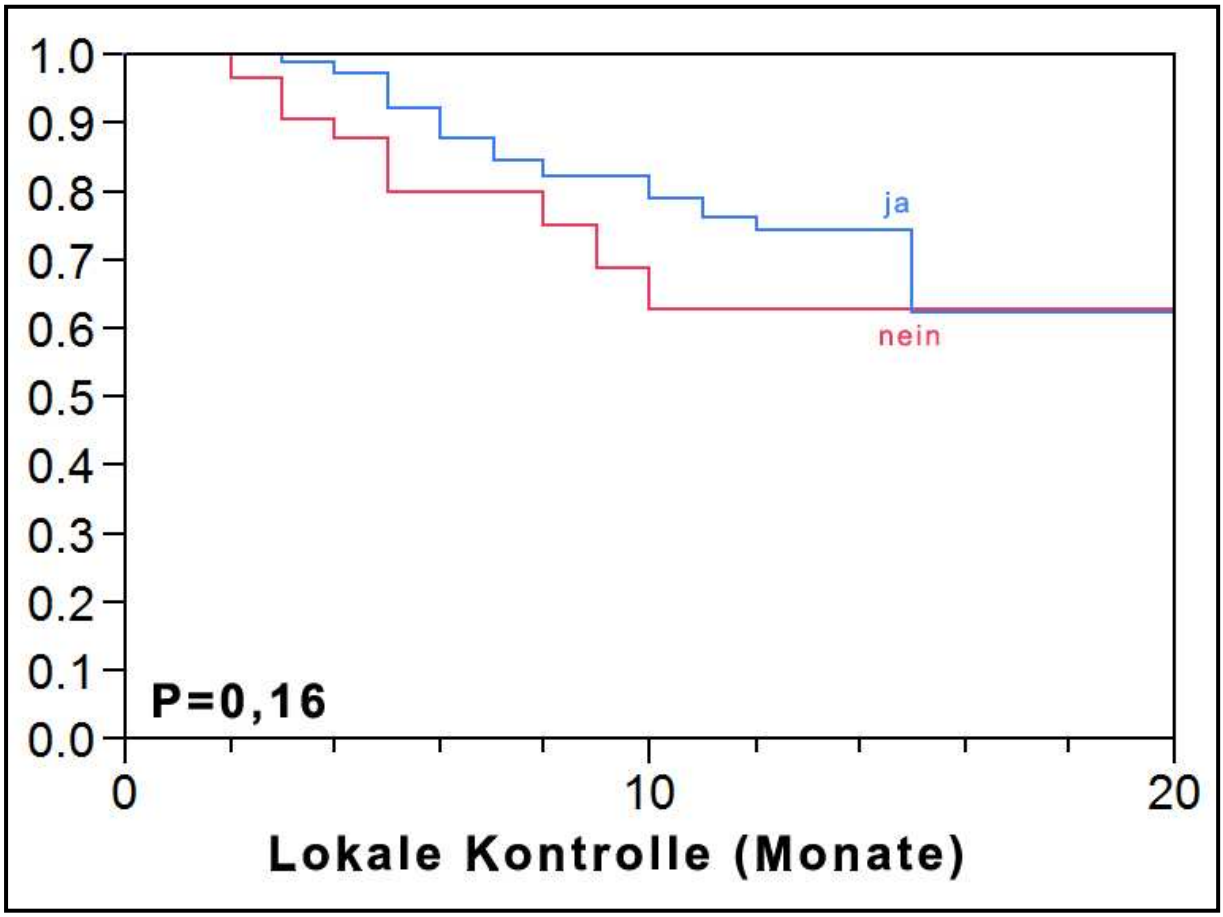

Abb. 6: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich der Gehfähigkeit vor Bestrahlung (ja = Patienten konnten zu Bestrahlungsbeginn noch gehen; nein = Patienten konnten zu Bestrahlungsbeginn nicht mehr gehen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 5: Die Gehfähigkeit vor der Bestrahlung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,16).

Variable	**Rezidivfrei nach 6 Monaten (%)**	**Rezidivfrei nach 12 Monaten (%)**
Gehfähig vor Bestrahlung	88,0	74,4
Nicht gehfähig vor Bestrahlung	79,9	62,9

Die Zeit, in der sich die motorischen Defizite vor Bestrahlungsbeginn entwickelten, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,83; s. Abb. 7 und Tab. 6).

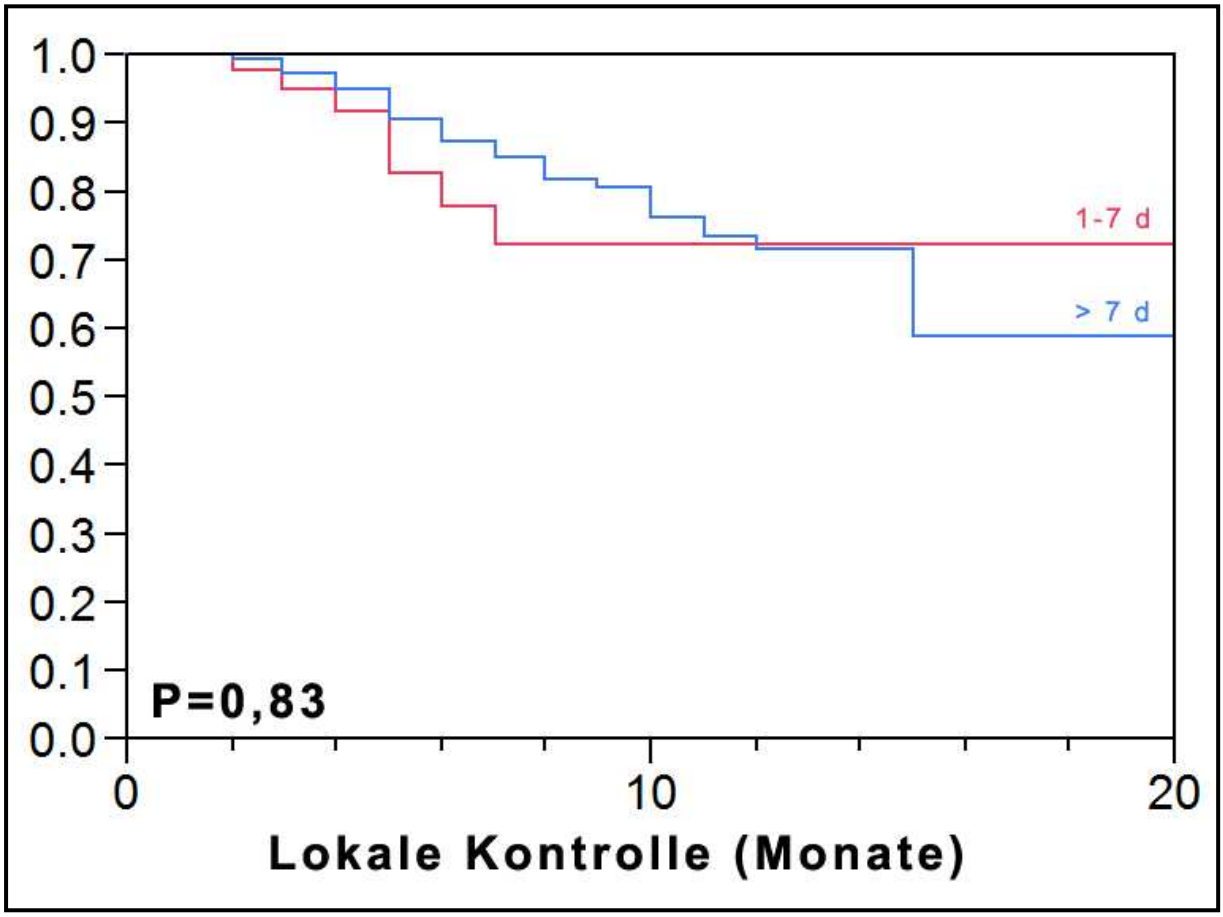

Abb. 7: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich der Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelten (> 7 d = Entwicklung der Defizite über einen Zeitraum von über 7 Tagen; 1-7 d = Entwicklung der Defizite innerhalb von 7 Tagen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 6: Die Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelten, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,83).

Variable	**Rezidivfrei nach 6 Monaten (%)**	**Rezidivfrei nach 12 Monaten (%)**
Zeitraum länger als 7 Tage	87,4	71,8
Zeitraum 1 bis 7 Tage	77,1	72,2

Das Geschlecht der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,82; s. Abb. 8 und Tab. 7).

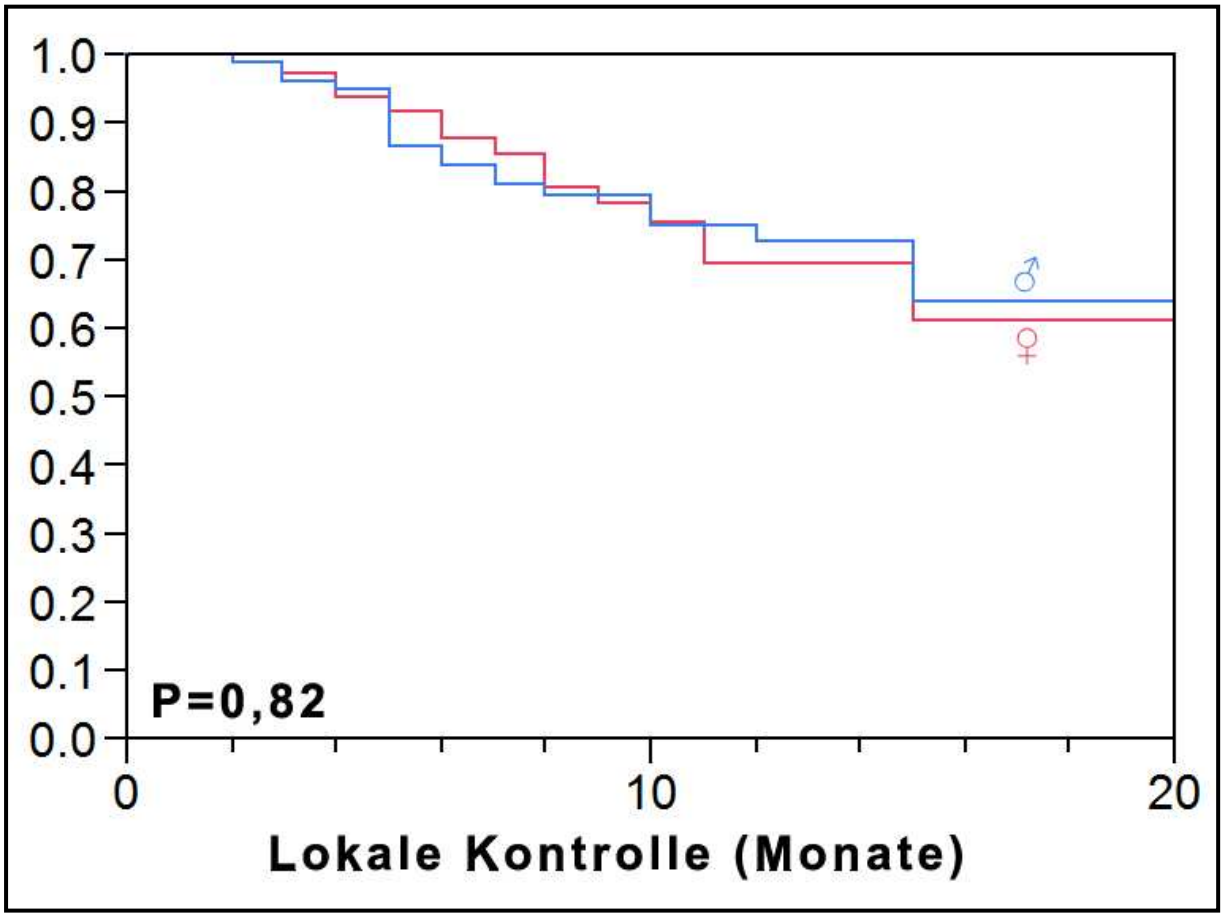

Abb. 8: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich des Geschlechts (♀ = weibliche Patienten; ♂ = männliche Patienten) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 7: Das Geschlecht der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,82).

Variable	**Rezidivfrei nach 6 Monaten (%)**	**Rezidivfrei nach 12 Monaten (%)**
Weibliche Patienten	87,6	69,7
Männliche Patienten	84,1	72,9

Ein deutlicher Trend (P = 0,05) zeigte sich für einen Einfluss der Art des Primärtumors auf die lokale Kontrolle (s. Abb. 9 und Tab. 8).

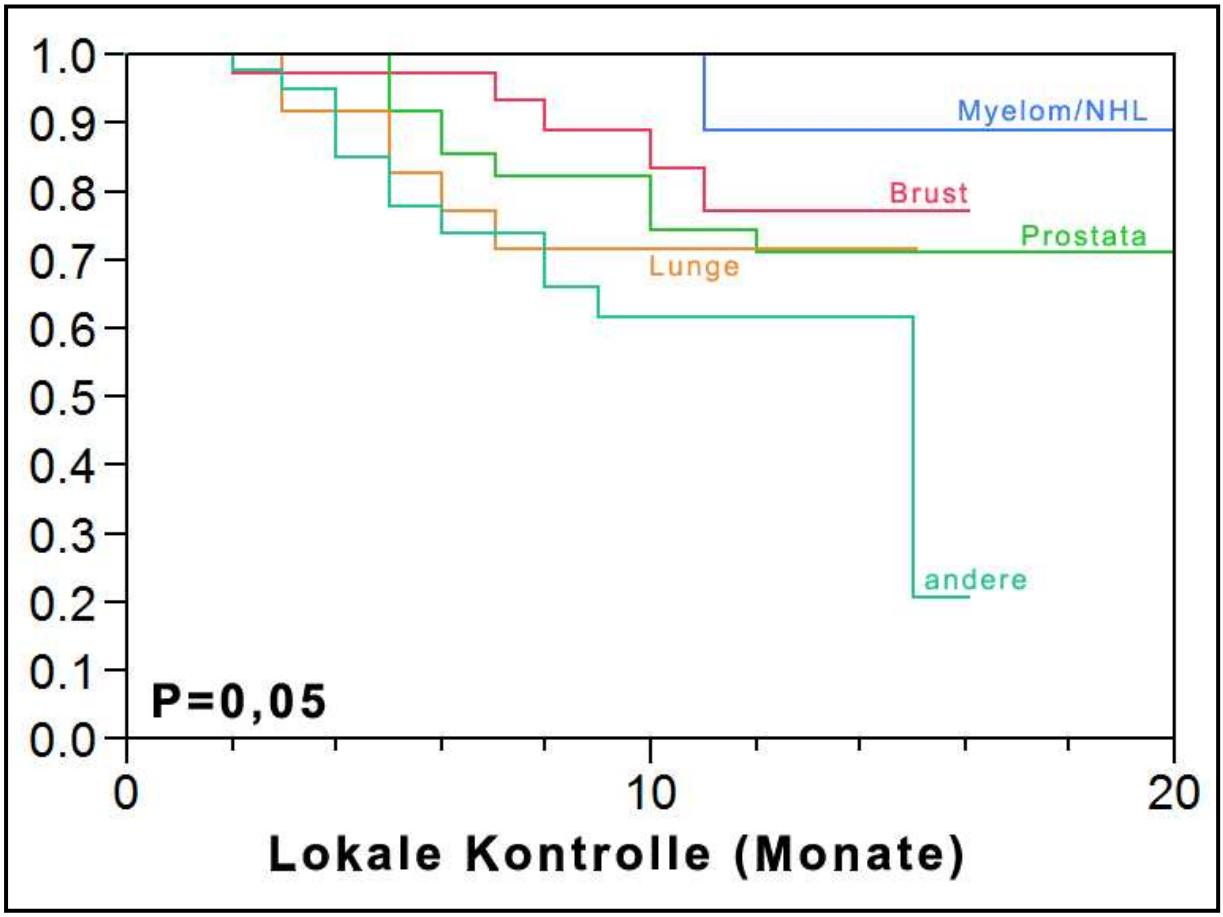

Abb. 9: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich der Art des Primärtumors (Myelom/NHL = Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom; Brust = Brustkrebs, Prostata = Prostata-Krebs, Lunge = Lungenkrebs, andere = andere Primärtumoren) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 8: Für die Histologie des Primärtumors zeigte sich ein deutlicher Trend für einen Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,05).

Variable	**Rezidivfrei nach 6 Monaten (%)**	**Rezidivfrei nach 12 Monaten (%)**
Brustkrebs	97,3	77,3
Prostata-Krebs	85,3	71,0
Myelom/Non-Hodgkin-Lymphom	100	88,9
Lungenkrebs	77,4	71,5
Andere Primärtumoren	74,1	61,6

Das Vorhandensein weiterer Knochenmetastase hatten keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,36; s. Abb. 10 und Tab. 9).

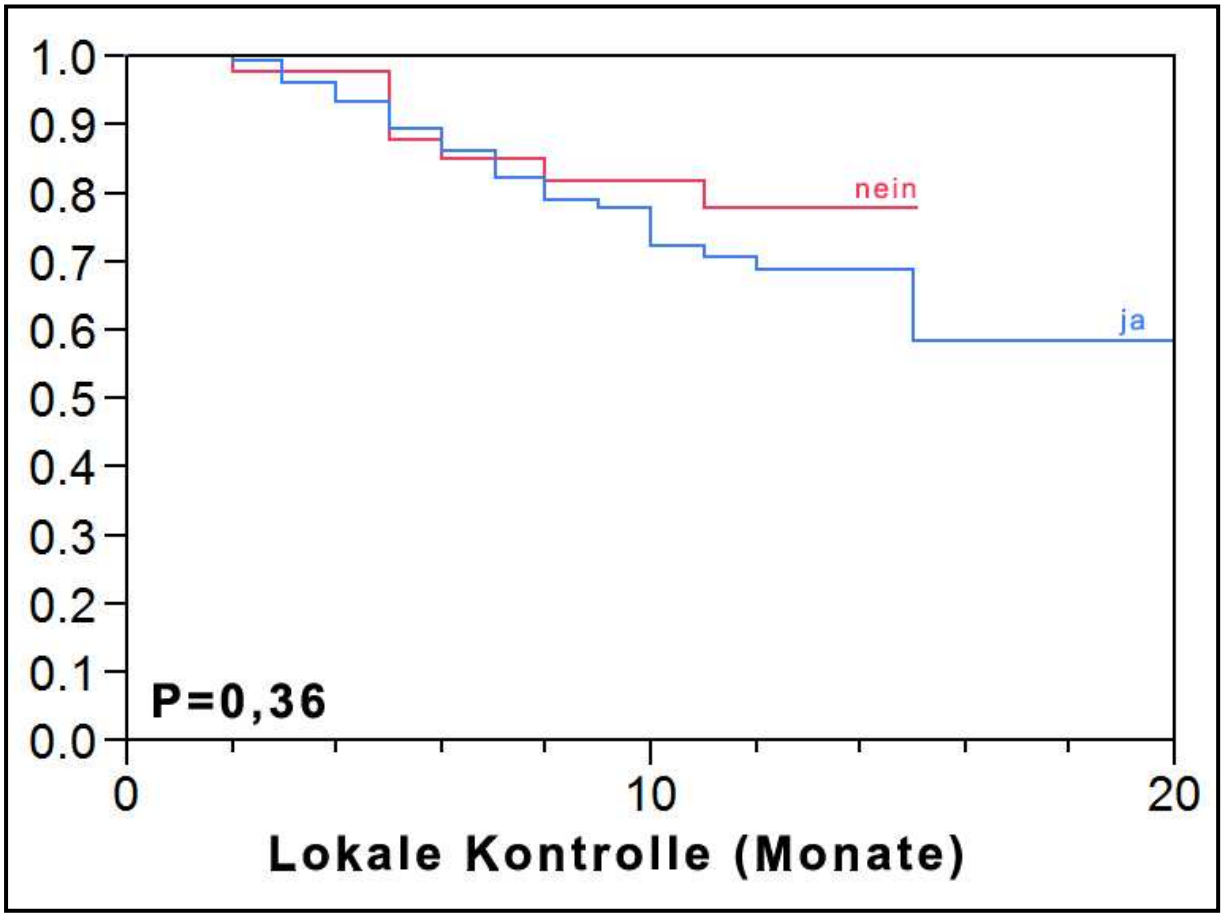

Abb. 10: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich weiterer Knochenmetastasen (nein = die Patienten hatten keine weiteren Knochenmetastasen; ja = die Patienten hatten weitere Knochenmetastasen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 9: Das Fehlen bzw. das Vorhandensein weiterer Knochenmetastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,36).

Variable	Rezidivfrei nach 6 Monaten (%)	Rezidivfrei nach 12 Monaten (%)
Mit weiteren Knochenmetastasen	86	68,8
Ohne weitere Knochenmetastasen	85,1	77,8

Das Vorhandensein von Organmetastasen zum Zeitpunkt der Strahlentherapie hatten keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,24; s. Abb. 11 und Tab. 10).

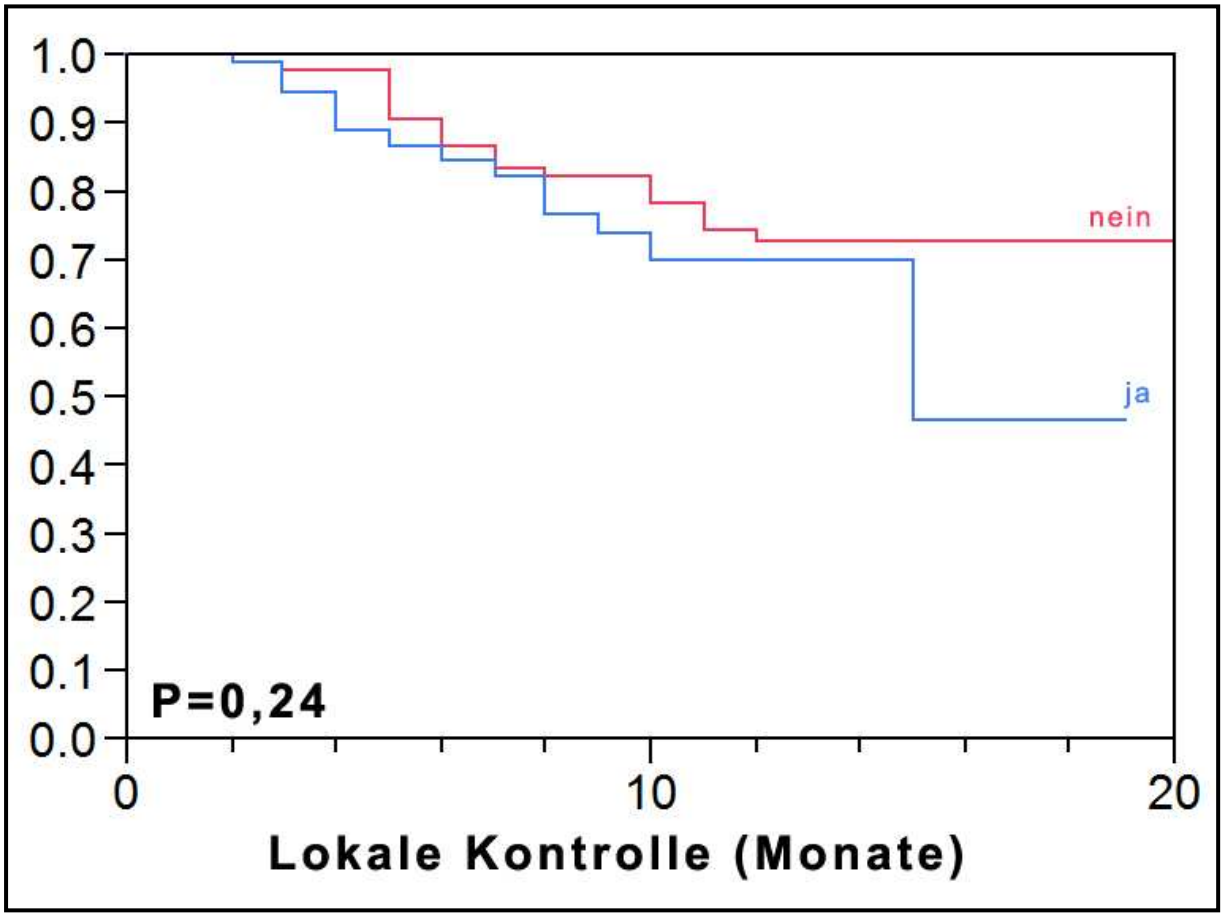

Abb. 11: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich Organmetastasen (nein = die Patienten hatten keine Organmetastasen; ja = die Patienten hatten Organmetastasen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 10: Das Fehlen bzw. das Vorhandensein von Organmetastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,24).

Variable	Rezidivfrei nach 6 Monaten (%)	Rezidivfrei nach 12 Monaten (%)
Keine Organmetastasen	86,4	72,8
Mit Organmetastasen	84,6	70,0

Das Intervall zwischen der Erstdiagnose der malignen Erkrankung und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,29; s. Abb. 12 und Tab. 11).

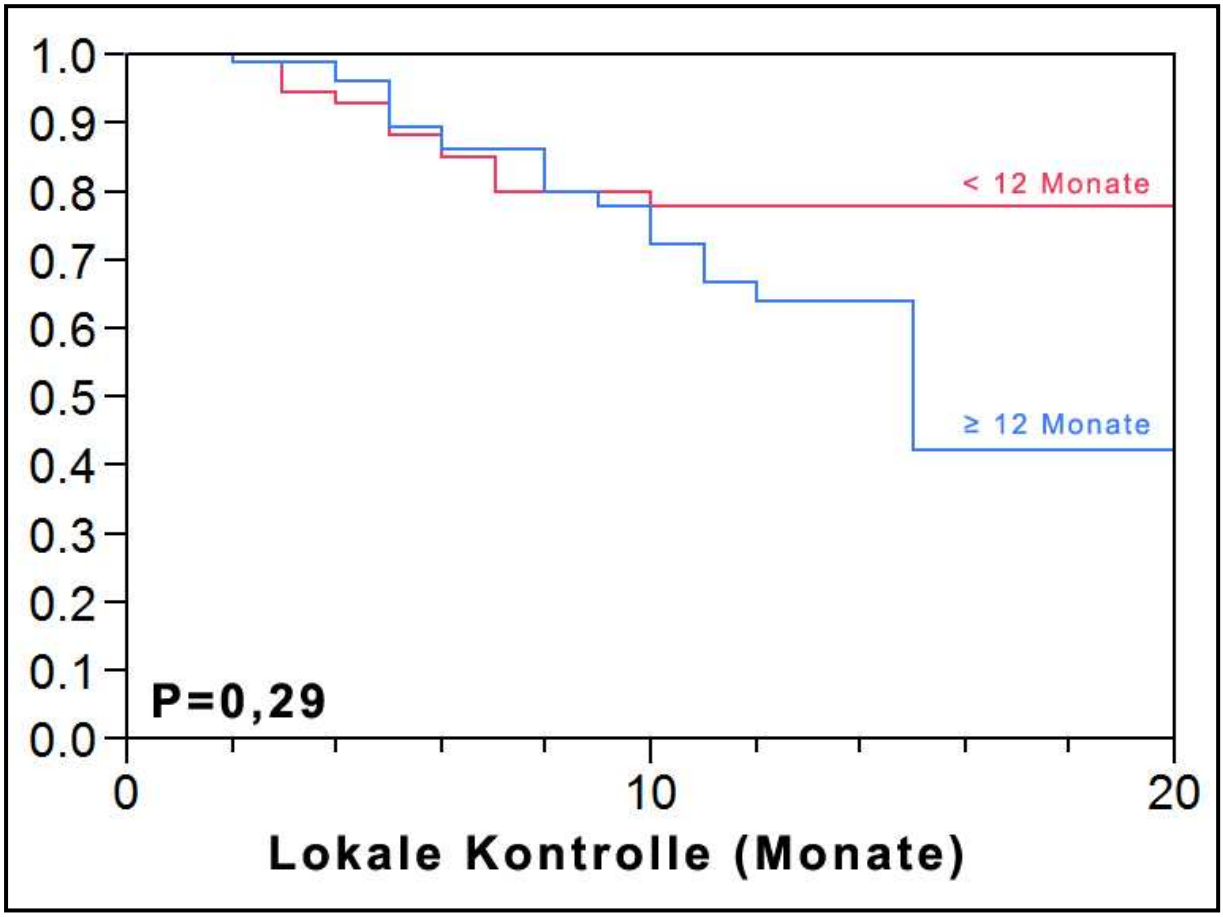

Abb. 12: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich des Zeitintervalls zwischen der Erstdiagnose der Tumorerkrankung und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression (MSCC ≥ 12 Monate = Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression mindestens 12 Monate; MSCC < 12 Monate = Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression kürzer als 12 Monate) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 11: Das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,29).

Variable	**Rezidivfrei nach 6 Monaten (%)**	**Rezidivfrei nach 12 Monaten (%)**
Zeit mindestens 12 Monate	86,1	63,6
Zeit kürzer als 12 Monate	85,0	77,7

Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,14; s. Abb. 13 und Tab. 12).

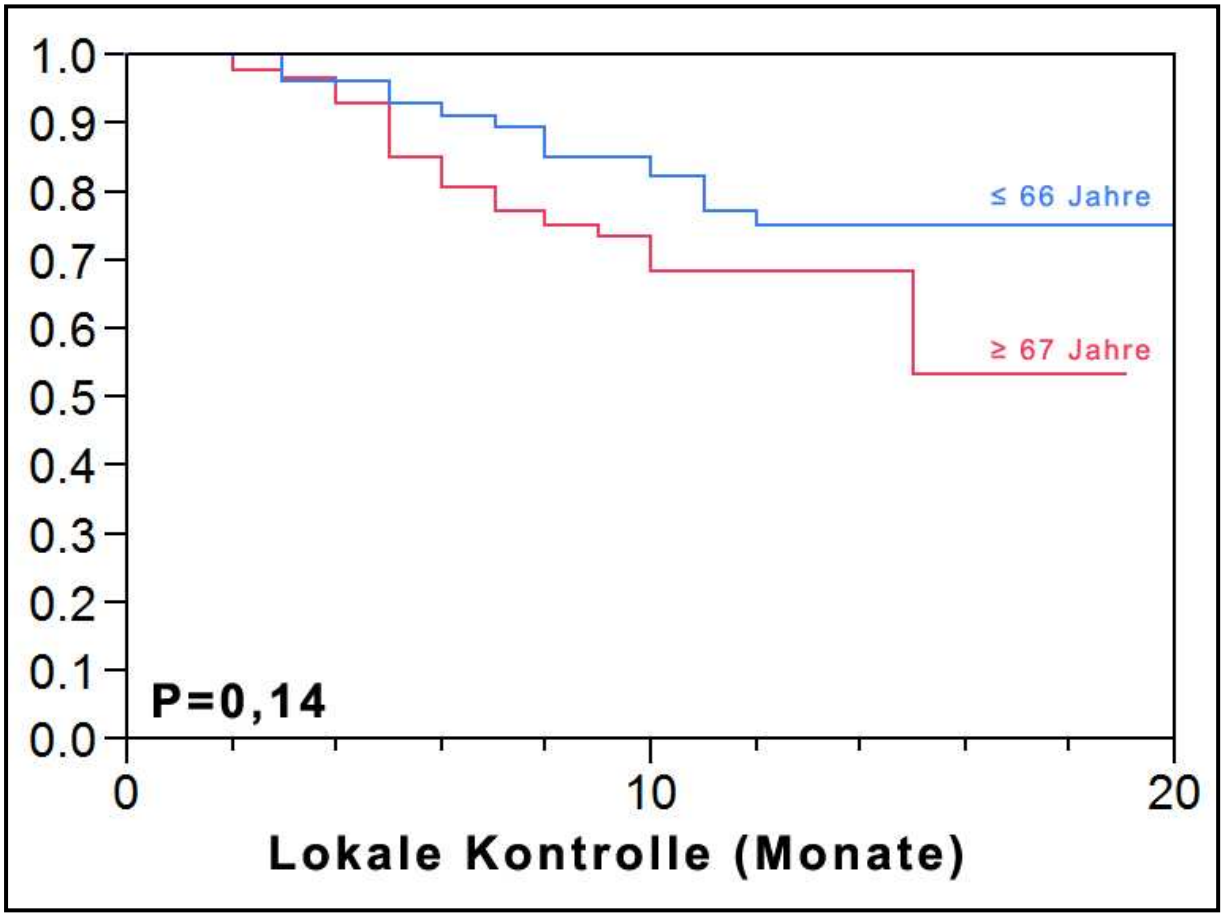

Abb. 13: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich des Alters der Patienten (≤ 66 Jahre = Patienten höchstens 66 Jahre alt; ≥ 67 Jahre = Patienten mindestens 67 Jahre alt) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 12: Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,14).

Variable	**Rezidivfrei nach 6 Monaten (%)**	**Rezidivfrei nach 12 Monaten (%)**
Patienten ≤ 66 Jahre	91,2	74,9
Patienten ≥ 67 Jahre	80,4	68,6

Es zeigte sich für die Gabe von Bisphosphonaten ein deutlicher Trend (P = 0,07) für einen Einfluss auf die lokale Kontrolle (s. Abb. 14 und Tab. 13).

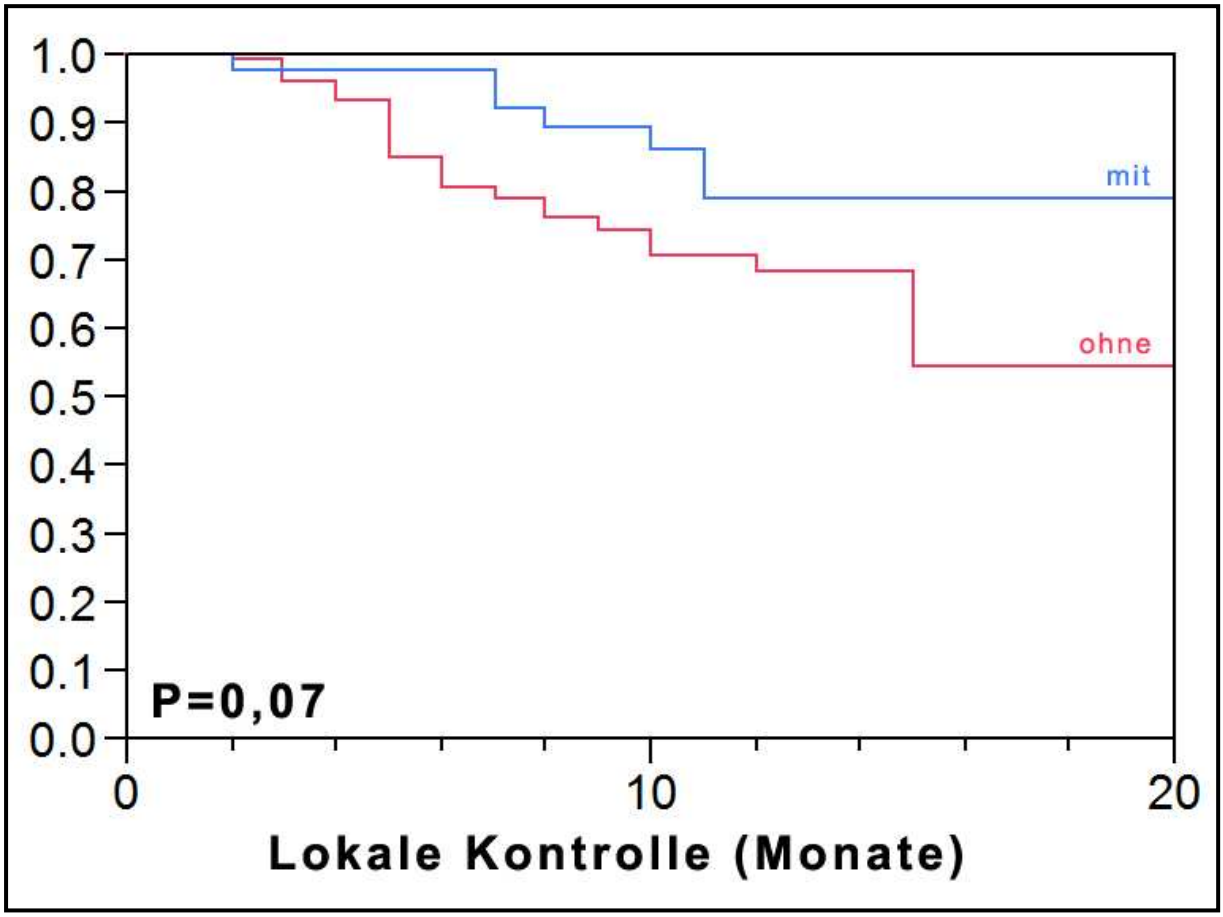

Abb. 14: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich der Therapie mit Bisphosphonaten (mit = die Patienten erhielten Bisphosphonate; ohne = die Patienten erhielten keine Bisphosphonate) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 13: Für die Gabe von Bisphosphonaten zeigte sich ein deutlicher Trend für einen Einfluss auf die lokale Kontrolle (P = 0,07).

Variable	Rezidivfrei nach 6 Monaten (%)	Rezidivfrei nach 12 Monaten (%)
Mit Bisphosphonaten	97,9	68,4
Ohne Bisphosphonate	80,3	79,1

3.1.2 Multivariate Analyse für die lokale Kontrolle

Die Prognosefaktoren, die in der univariaten Analyse signifikant waren, wurden in einer multivariaten Analyse überprüft. Dabei war die lokale Kontrolle nur signifikant mit dem Bestrahlungsschema verknüpft (P = 0,018; s. Tab. 14). Die Art des Primärtumors hatte keinen signifikanten Einfluss.

Tab. 14: In der multivariaten Analyse erwies sich nur das Bestrahlungsschema als signifikanter Prognosefaktor für die lokale Kontrolle im ehemaligen Bestrahlungsfeld (P = 0,018).

Endpunkt: lokale Kontrolle	**Risk ratio**	**95%-Konfidenz-Intervall**	**P**
Bestrahlungsschema	2,27	(1,15 – 4,76)	**0,018**
Art des Primärtumors	1,25	(0,99 – 1,59)	0,059

3.2. PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN

3.2.1 Univariate Analyse für das progressionsfreie Überleben

Im gesamten Patientenkollektiv lagen die Raten für das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten bei 77 % und nach 12 Monaten bei 64 %.

In der univariaten Analyse war ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben assoziiert mit

- dem Nichtvorhandensein von Organmetastasen (P = 0,008)

- einem günstigeren Primärtumor (P = 0,01)

- der Anzahl der betroffenen Wirbelkörper (P = 0,035)

- einem besseren ECOG-Allgemeinzustand (P 0,028)

- der Gehfähigkeit vor Bestrahlung (P < 0,0001)

- einer langsameren Entwicklung der motorische Defizite vor Beginn der Bestrahlung (P < 0,0001)

- der Gabe von Bisphosphonaten nach Strahlentherapie (P = 0,001)

Ein deutlicher Trend zeigte sich für einen Einfluss des Bestrahlungsschemas (P < 0,06).

Keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben hatten das Alter (P = 0,94), das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose der malignen Erkrankung und der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression (P = 0,88), das Vorhandensein bzw. das Fehlen anderer Knochenmetastasen (P = 0,96) sowie das Geschlecht der Patienten (P = 0,61).

In den Abbildungen 15 - 27 und den Tabellen 15 - 27 ist der Einfluss der potentiellen Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben dargestellt.

Für das Bestrahlungsschema zeigte sich ein deutlicher Trend für einen Einfluss (P = 0,057) auf das progressionsfreie Überleben (s. Abb. 15 und Tab. 15). Unter den Patienten, die eine Langzeitbestrahlung erhielten, waren nach 6 Monaten 78,7 % und nach 12 Monaten 68,1 % progressionsfrei, während es bei den Patienten, die eine Kurzzeitbestrahlung erhielten, nach 6 Monaten 65,1 % und nach 12 Monaten 51,8 % der Patienten waren.

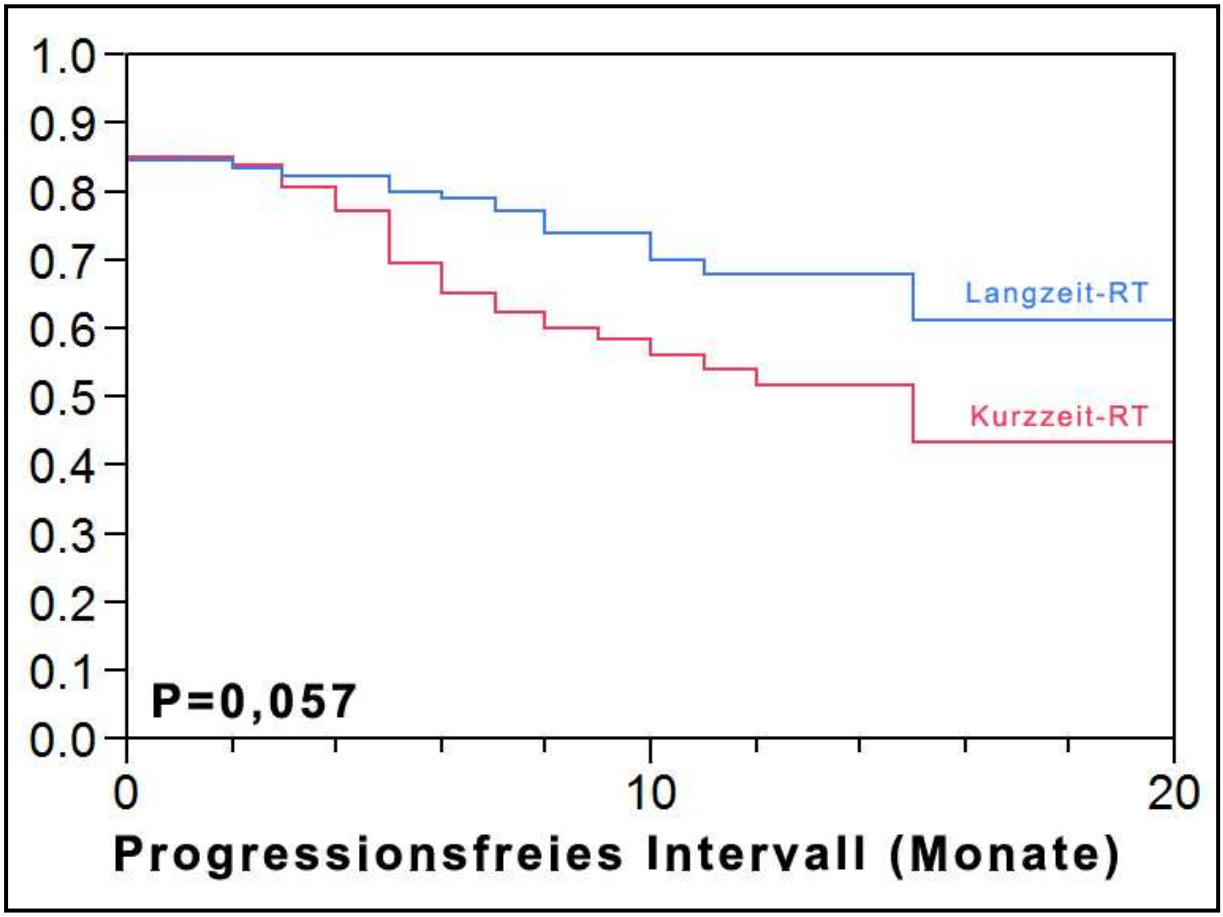

Abb. 15: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich des Bestrahlungsschemas (Langzeit-RT = die Patienten erhielten eine Langzeit-Bestrahlung; Kurzzeit-RT = die Patienten erhielten Kurzzeit-Bestrahlung) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 15: Für das Bestrahlungsschema zeigte sich ein deutlicher Trend für einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (P = 0,057).

Variable	Ohne Progress nach 6 Monaten (%)	Ohne Progress nach 12 Monaten (%)
Patienten mit Langzeit-Bestrahlung	78,7	68,1
Patienten mit Kurzzeit-Bestrahlung	65,1	51,8

Die Progressionsfreiheit war signifikant (P = 0,008) assoziiert mit dem Nichtvorhandensein von Organmetastasen (s. Abb. 17 und Tab. 17) zum Zeitpunkt der Strahlentherapie: Bei den Patienten mit Organmetastasen waren nach 6 Monaten noch 67,0 % ohne Progress und nach 12 Monaten noch 55,4 %, während es bei den Patienten ohne Organmetastasen nach 6 Monaten noch 78,2 % und nach 12 Monaten noch 65,8 % waren.

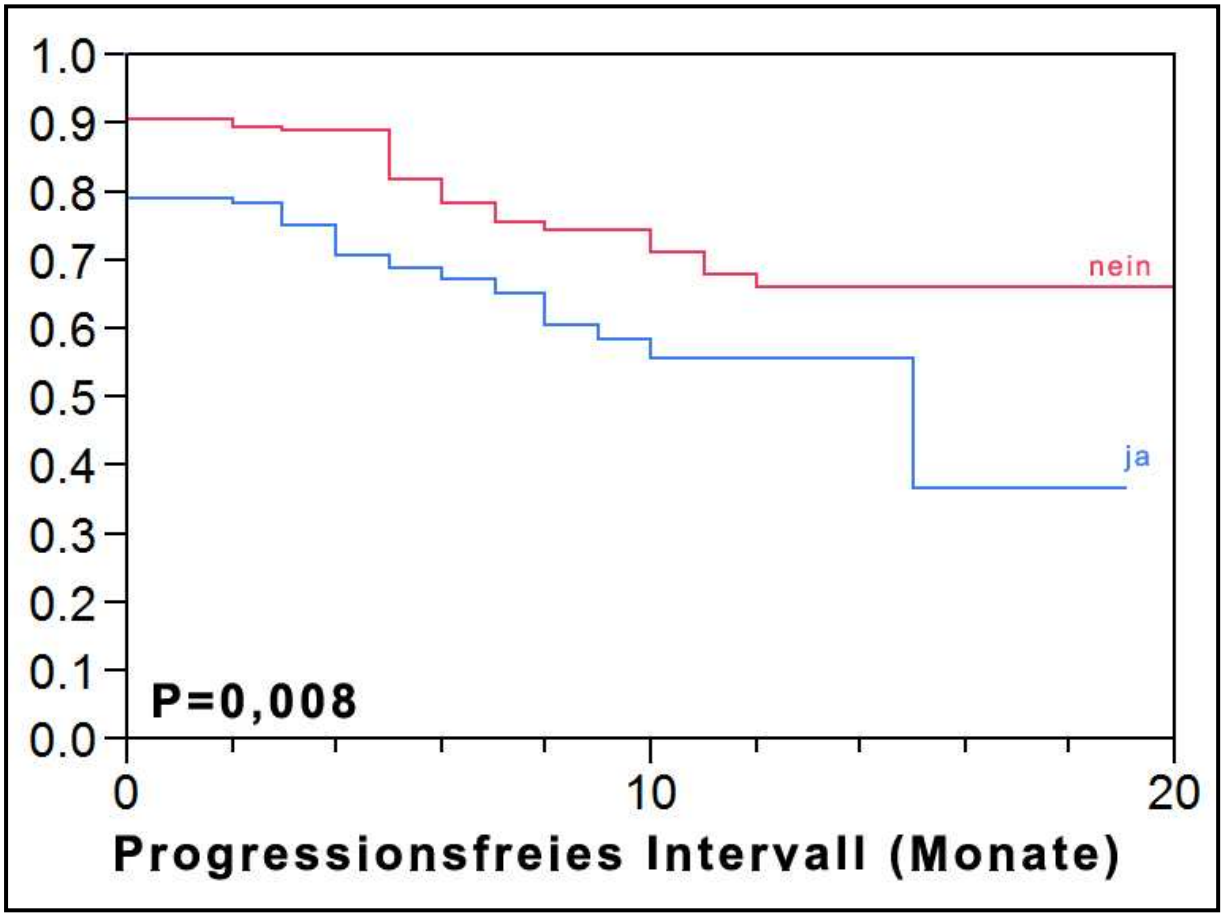

Abb. 17: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich Organmetastasen (ja = Patienten mit Organmetastasen; nein = Patienten ohne Organmetastasen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 17: Das Fehlen bzw. das Vorhandensein von Organmetastasen hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (P = 0,008).

Prognosefaktor	Ohne Progress nach 6 Monaten (%)	Ohne Progress nach 12 Monaten (%)
Keine Organmetastasen	78,2	65,8
Mit Organmetastasen	67,0	55,4

Die Art des Primärtumors hatte einen signifikanten Einfluss (P = 0,01) auf das progressionsfreie Überleben (s. Abb. 18 und Tab. 18): Brustkrebs, Prostatakrebs und Myelom/Non-Hodgkin-Lymphom waren mit einer signifikant besseren Progressionsfreiheit assoziiert als Lungenkrebs und andere Tumoren.

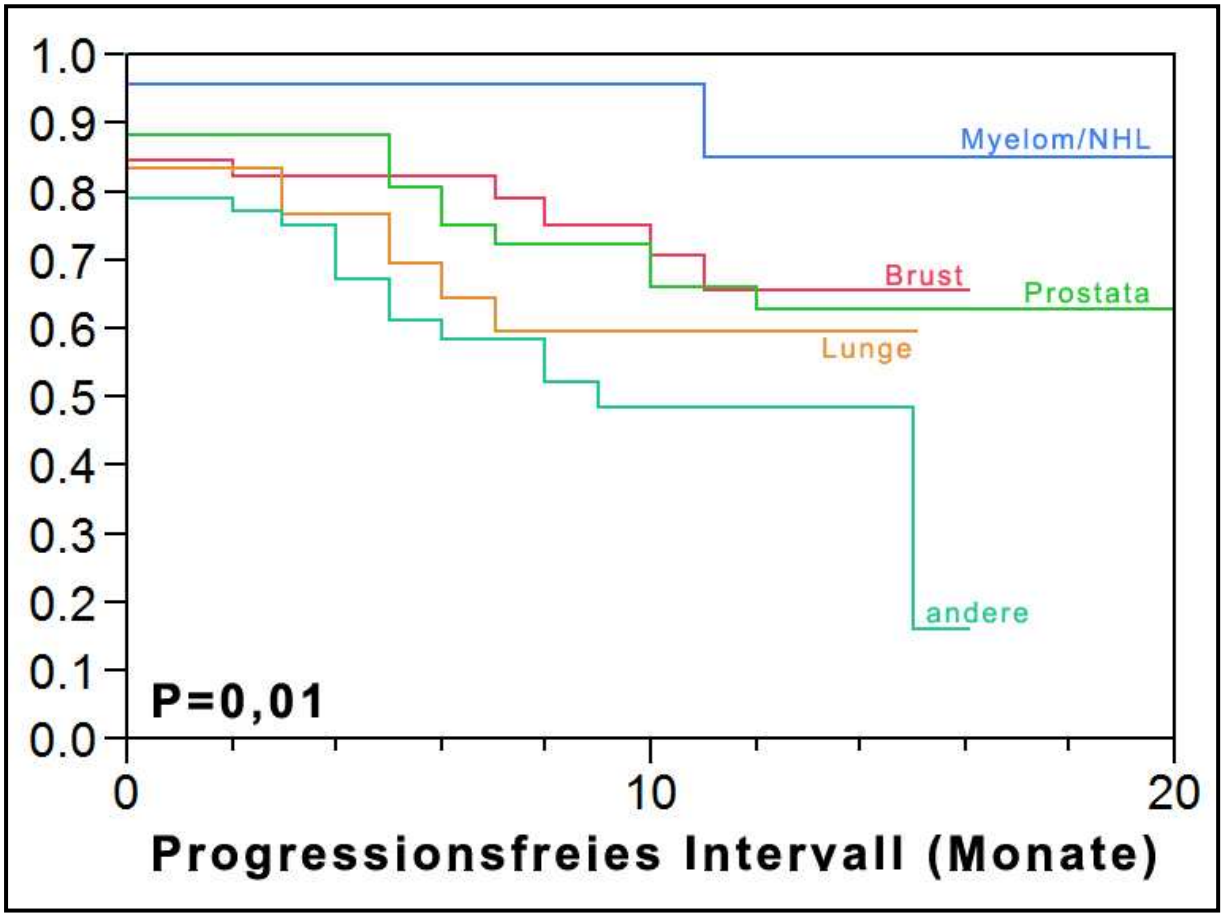

Abb. 18: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich der Art des Primärtumors (Myelom/NHL = Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom; Brust = Brustkrebs, Prostata = Prostata-Krebs, Lunge = Lungenkrebs, andere = andere Primärtumoren) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 18: Die Histologie des Primärtumors hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (P = 0,01).

Prognosefaktor	**Ohne Progress nach 6 Monaten (%)**	**Ohne Progress nach 12 Monaten (%)**
Brustkrebs	82,2	65,3
Prostata-Krebs	75,2	62,6
Myelom/Non-Hodgkin-Lymphom	95,7	85,0
Lungenkrebs	64,7	59,7
Andere Primärtumoren	58,5	48,6

Die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper war signifikant (P = 0,035) mit der Progressionsfreiheit assoziiert (s. Abb. 19 und Tab. 19), wobei ein Befall von weniger als 4 Wirbelkörpern sich als günstiger erwies gegenüber 4 oder mehr befallenen Wirbelkörpern. Bei den Patienten, bei denen nur 1 - 3 Wirbelkörper betroffen waren, waren nach 6 Monaten mit 77,6 % noch über drei Viertel und nach 12 Monaten noch 66,9 % ohne Progress, während es bei den Patienten, bei denen mindestens 4 Wirbelkörper betroffen waren, nach 6 Monaten mit 64,9 % deutlich weniger als drei Viertel und nach 12 Monaten mit 49,7 % weniger als die Hälfte der Patienten waren.

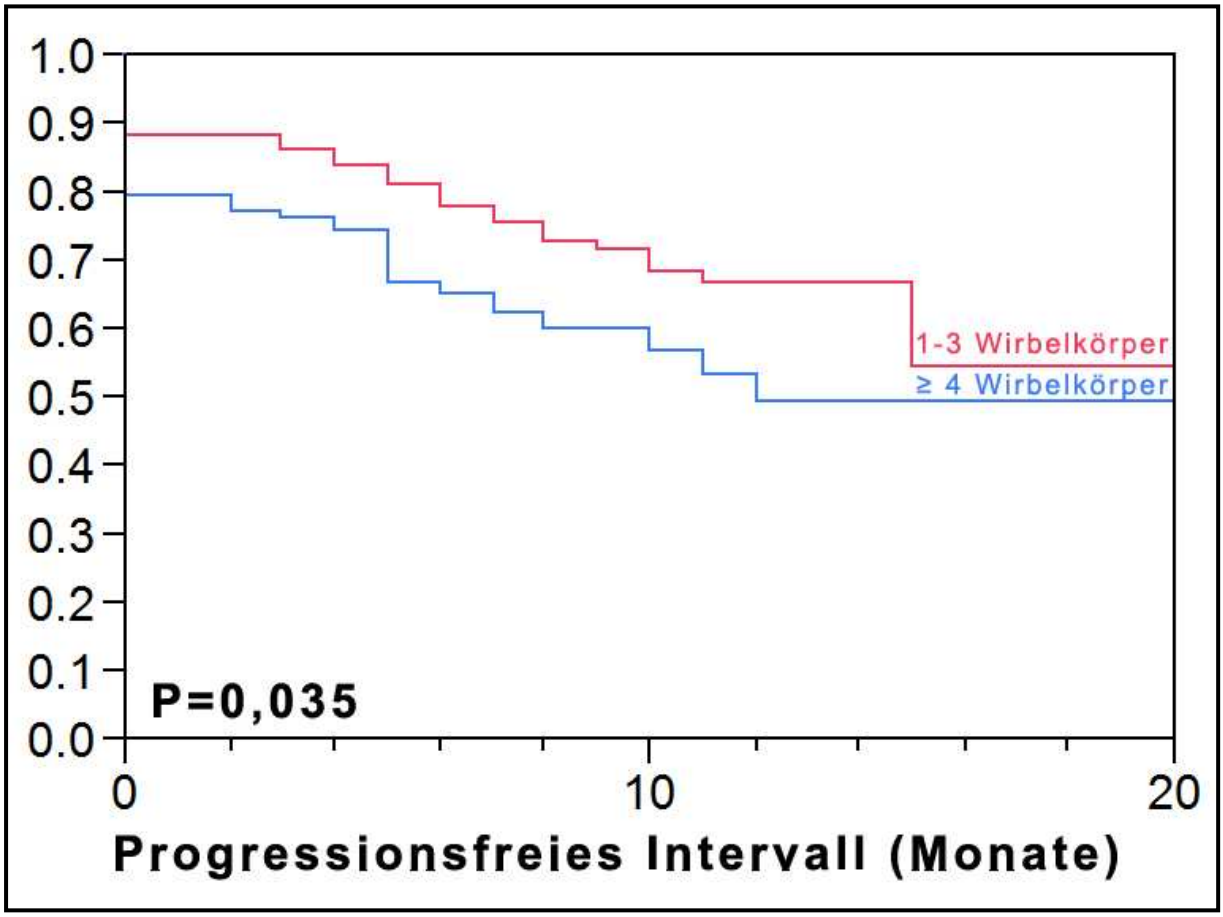

Abb. 19: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich der Anzahl der betroffenen Wirbelkörper (1 - 3 Wirbelkörper = 1 - 3 Wirbelkörper betroffen; ≥4 Wirbelkörper = mindestens 4 betroffene Wirbelkörper) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 19: Die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (P = 0,035).

Prognosefaktor	**Ohne Progress nach 6 Monaten (%)**	**Ohne Progress nach 12 Monaten (%)**
1-3 betroffene Wirbelkörper	77,6	66,9
≥ 4 betroffene Wirbelkörper	64,9	49,7

Der ECOG-Allgemeinzustand hatte einen signifikanten Einfluss (P = 0,028) auf das progressionsfreie Überleben (s. Abb. 20 und Tab. 20): Bei Patienten mit einem besseren ECOG-Allgemeinzustand von 1 bis 2 waren nach 6 Monaten 81,1 % der Patienten ohne Progress und nach 12 Monaten 63,9 %, während es bei den Patienten mit einem ECOG-Allgemeinzustand von 3 bis 4 nach 6 Monaten 66,7 % und nach 12 Monaten 64,1 % progressionsfreie Patienten waren.

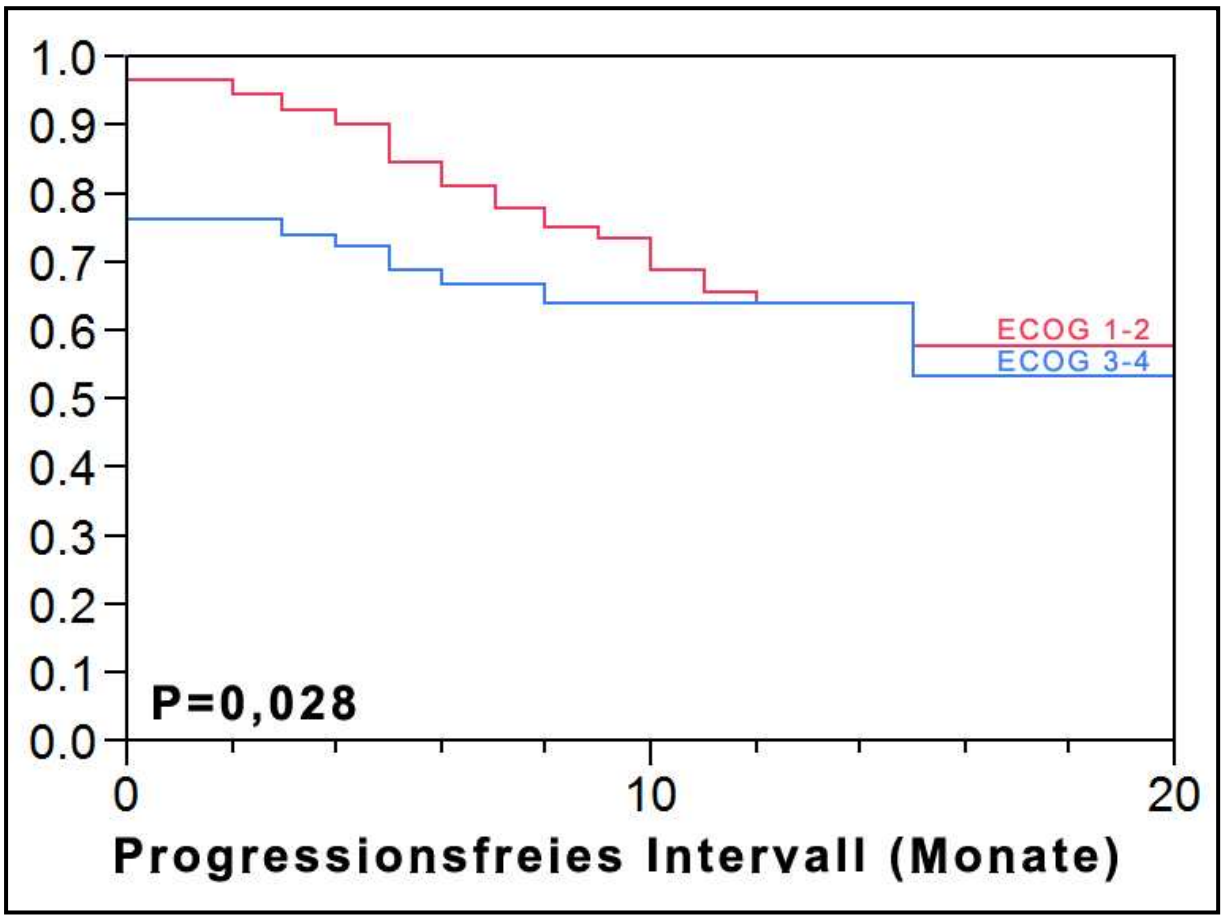

Abb. 20: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich des ECOG-Allgemeinzustands (ECOG 1-2 = Patienten mit ECOG-Allgemeinzustand 1 - 2; ECOG 3 - 4 = Patienten mit ECOG-Allgemeinzustand 3 - 4) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 20: Der ECOG-Allgemeinzustand hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (P = 0,028).

Prognosefaktor	**Ohne Progress nach 6 Monaten (%)**	**Ohne Progress nach 12 Monaten (%)**
ECOG-Allgemeinzustand 1 - 2	81,1	63,9
ECOG-Allgemeinzustand 3 - 4	66,7	64,1

Die Gehfähigkeit vor Bestrahlung der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression hatte einen günstigen, signifikanten Einfluss (P < 0,0001) auf das progressionsfreie Überleben (s. Abb. 21 und Abb. 21): Von den Patienten, die vor ihrer Bestrahlung gehfähig waren, waren nach 6 Monaten 80,5 % ohne Progress und nach 12 Monaten 68,0 %. Bei den Patienten, die vor der Bestrahlung nicht mehr gehen konnten, waren nach 6 Monaten 58,8 % und nach 12 Monaten mit 46,2 % weniger als die Hälfte der Patienten progressionsfrei.

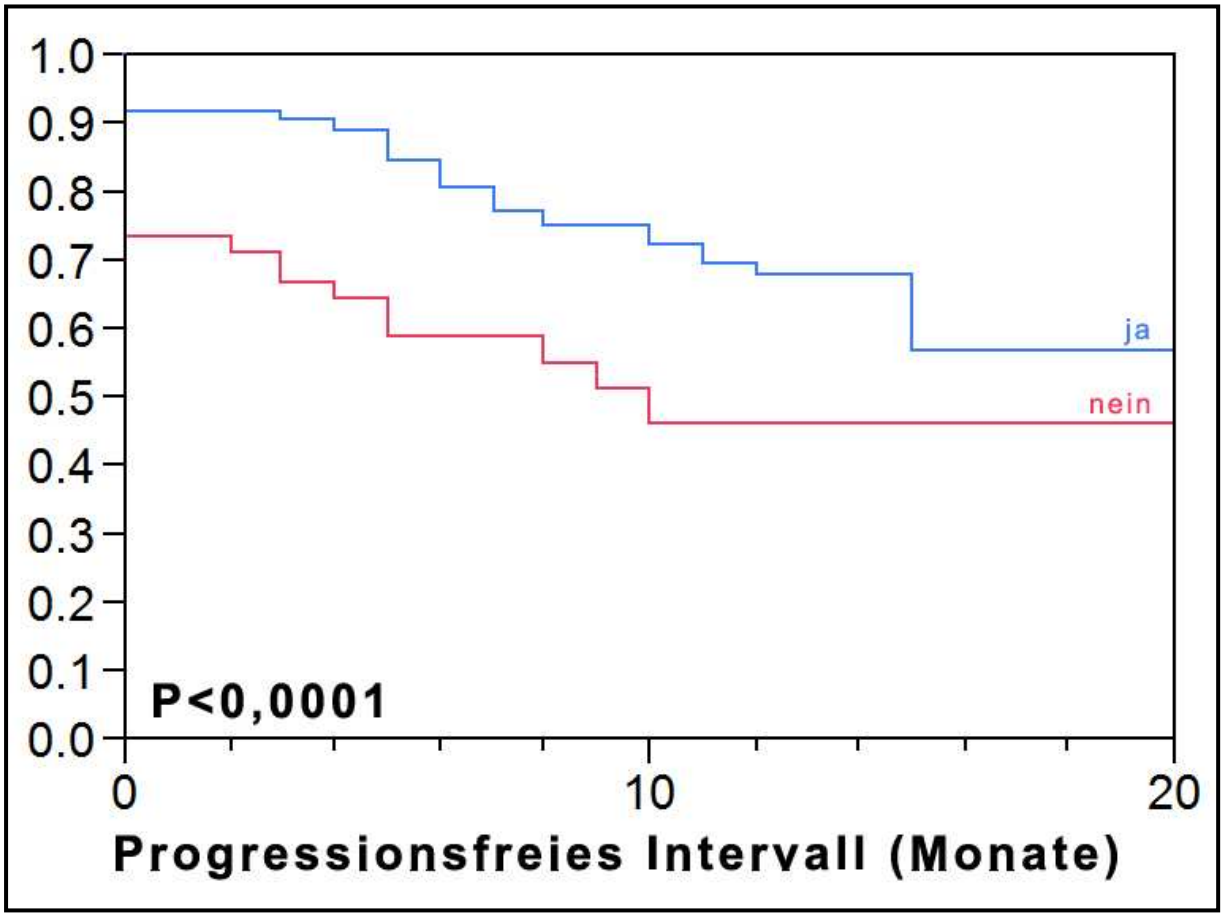

Abb. 21: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich der Gehfähigkeit vor Bestrahlung (ja = Patienten waren gehfähig zu Beginn der Bestrahlung; nein = Patienten waren zu Beginn der Bestrahlung nicht mehr gehfähig) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 21: Die Gehfähigkeit vor der Bestrahlung hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (P < 0,0001).

Prognosefaktor	Ohne Progress nach 6 Monaten (%)	Ohne Progress nach 12 Monaten (%)
Gehfähig vor Bestrahlung	80,5	68,0
Nicht gehfähig vor Bestrahlung	58,8	46,2

Die Zeit, in der sich die motorischen Defizite vor der Bestrahlung entwickelt hatten, hatte einen signifikanten Einfluss (P < 0,0001) auf die Progressionsfreiheit, wobei eine langsamere Entwicklung einen günstigeren Einfluss hatte (s. Abb. 22 und Tab. 22). Bei den Patienten, die innerhalb von 7 Tagen die motorischen Defizite entwickelt hatten, waren nach 6 Monaten noch 50,3 % und nach 12 Monaten noch 46,8 % progressionsfrei, während es bei denjenigen, bei denen sich die Defizite über einen längeren Zeitraum als 7 Tage entwickelt hatten, nach 6 Monaten noch 82,5 % und nach 12 Monaten mit 67,8 % noch über die Hälfte der Patienten ohne Progress waren.

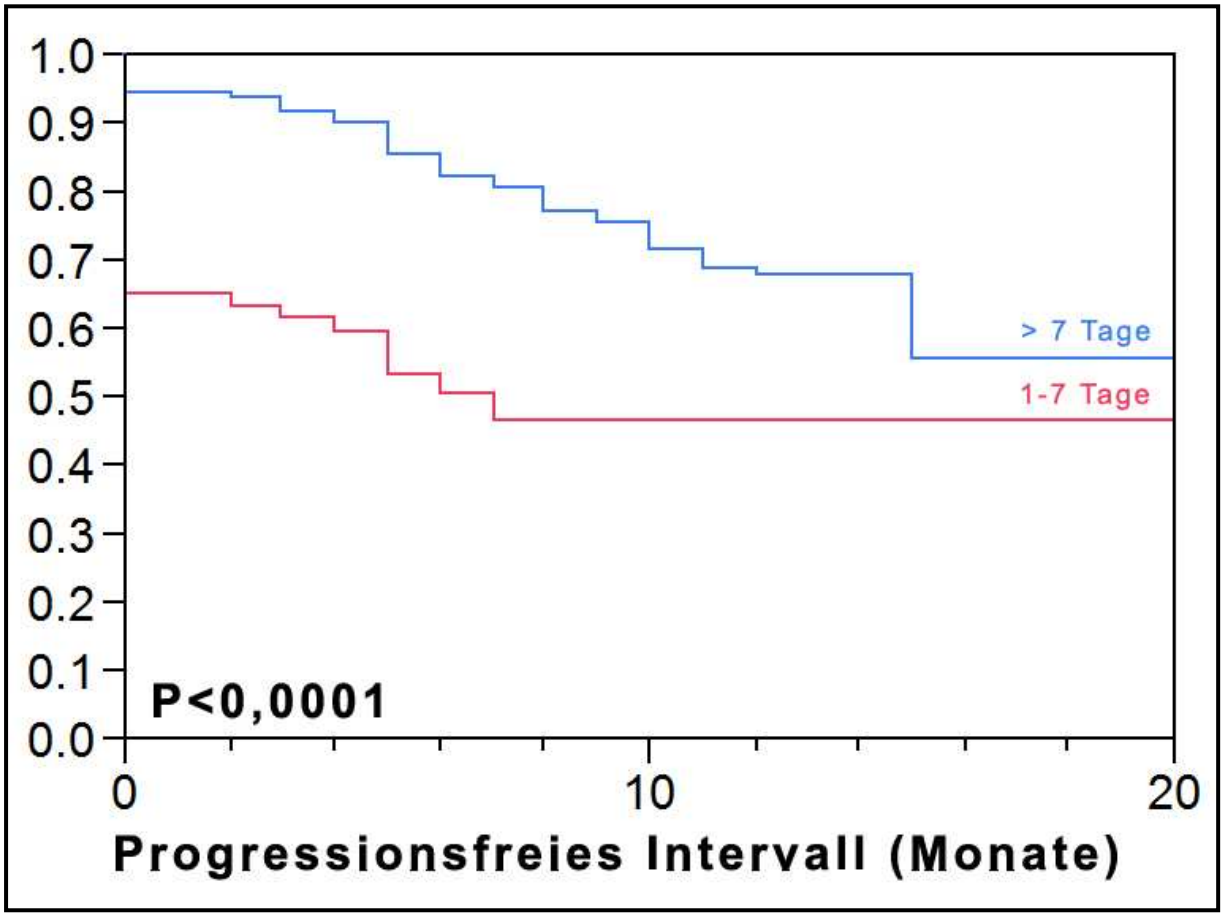

Abb. 22: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich der Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelten (> 7 Tage = Entwicklung über einen Zeitraum länger als 7 Tage; 1 - 7 Tage = Entwicklung über einen Zeitraum von 1 bis 7 Tagen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 22: Die Zeit, in der sich die motorischen Defizite vor Beginn der Strahlentherapie entwickelten, hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (P < 0,0001).

Prognosefaktor	**Ohne Progress nach 6 Monaten (%)**	**Ohne Progress nach 12 Monaten (%)**
Zeitraum länger als 7 Tage	82,5	67,8
Zeitraum über 1 bis 7 Tage	50,3	46,8

Die Gabe von Bisphosphonaten hatte einen signifikanten Einfluss (P = 0,001) auf das progressionsfreie Überleben (s. Abb. 23 und Tab. 23): Bei den Patienten, die Bisphosphonate erhielten, waren nach 6 Monaten 95,9 % und nach 12 Monaten mit 77,5 % noch über drei Viertel der Patienten progressionsfrei, während es bei den Patienten, die keine Bisphosphonate erhielten, nach 6 Monaten mit 65,4 % schon deutlich weniger als drei Viertel und nach 12 Monaten nur 55,7 % der Patienten waren.

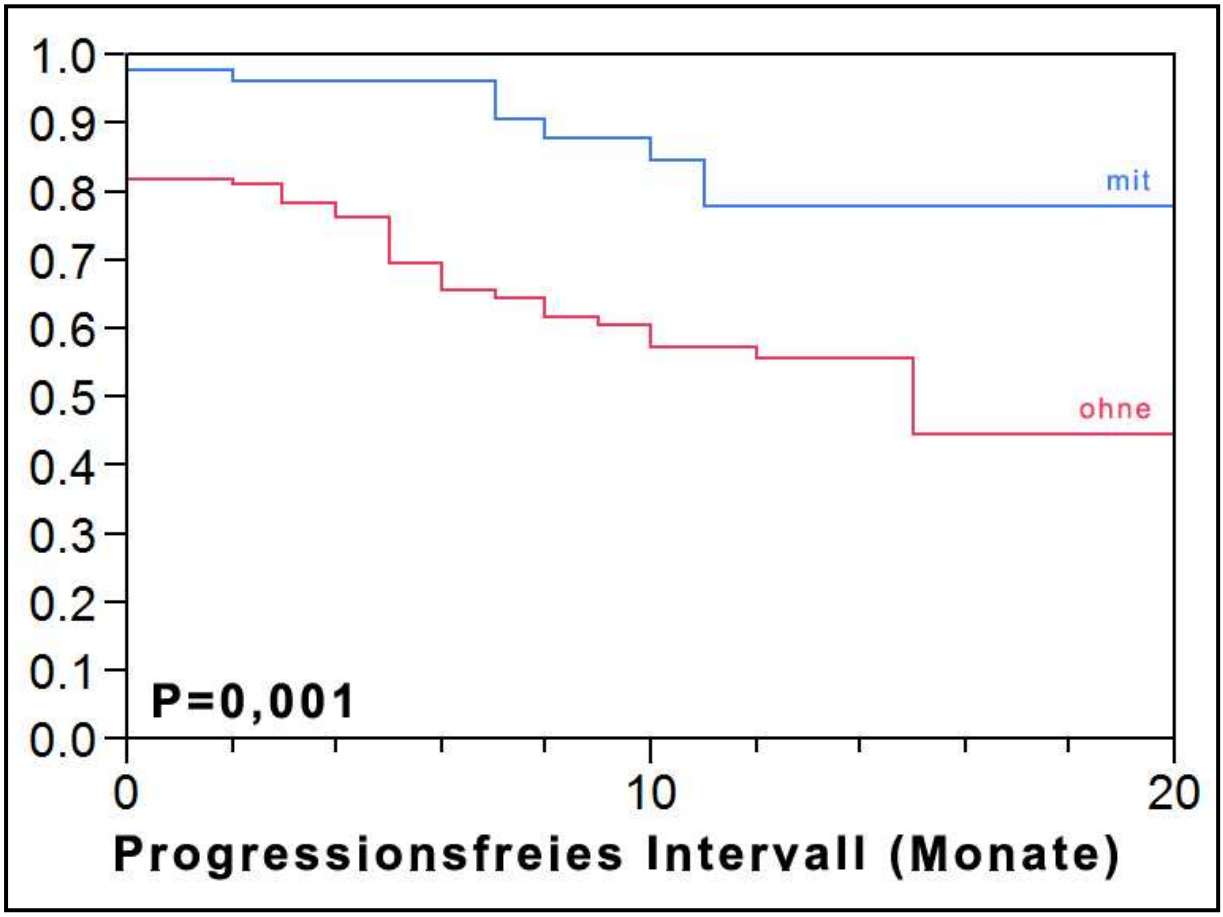

Abb. 23: Vergleich der Progressionsfreiheit hinsichtlich der Therapie mit Bisphosphonaten (mit = Patienten unter Bisphosphonattherapie; ohne = Patienten ohne Bisphosphonatmedikation) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 23: Die Gabe von Bisphosphonaten hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (P = 0,001).

Prognosefaktor	Ohne Progress nach 6 Monaten (%)	Ohne Progress nach 12 Monaten (%)
Mit Bisphosphonaten	95,9	77,5
Ohne Bisphosphonate	65,4	55,7

Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (P = 0,94; s. Abb. 24 und Tab. 24).

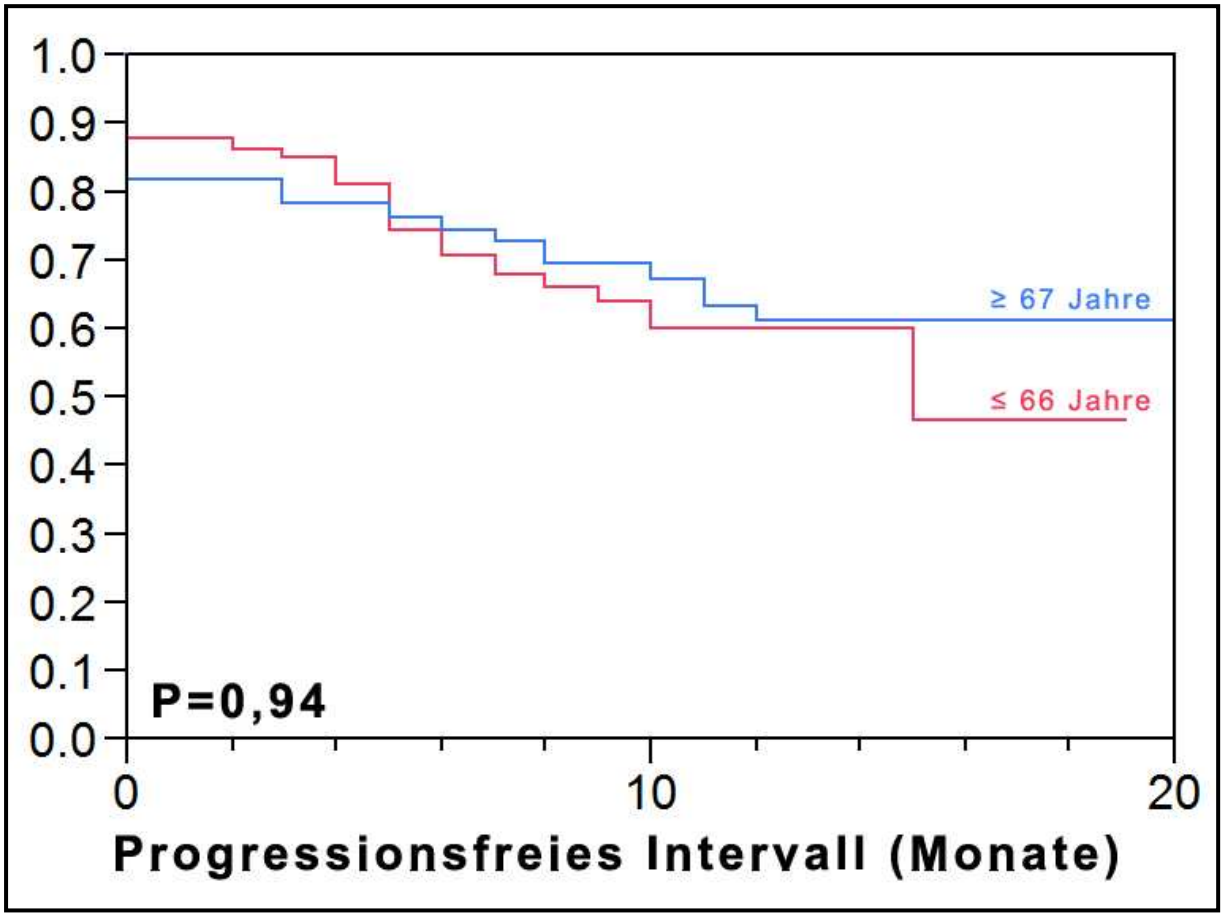

Abb. 24: Vergleich des progressionsfreien Überlebens hinsichtlich des Alters der Patienten (≤ 66 Jahre = Patienten höchstens 66 Jahre alt; ≥ 67 Jahre = Patienten mindestens 67 Jahre alt) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 24: Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (P = 0,94).

Variable	**Ohne Progress nach 6 Monaten (%)**	**Ohne Progress nach 12 Monaten (%)**
Patienten ≤ 66 Jahre	70,5	60,1
Patienten ≥ 67 Jahre	74,5	61,1

Das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose der malignen Erkrankung und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression hatte keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (P = 0,88; s. Abb. 25 und Tab. 25).

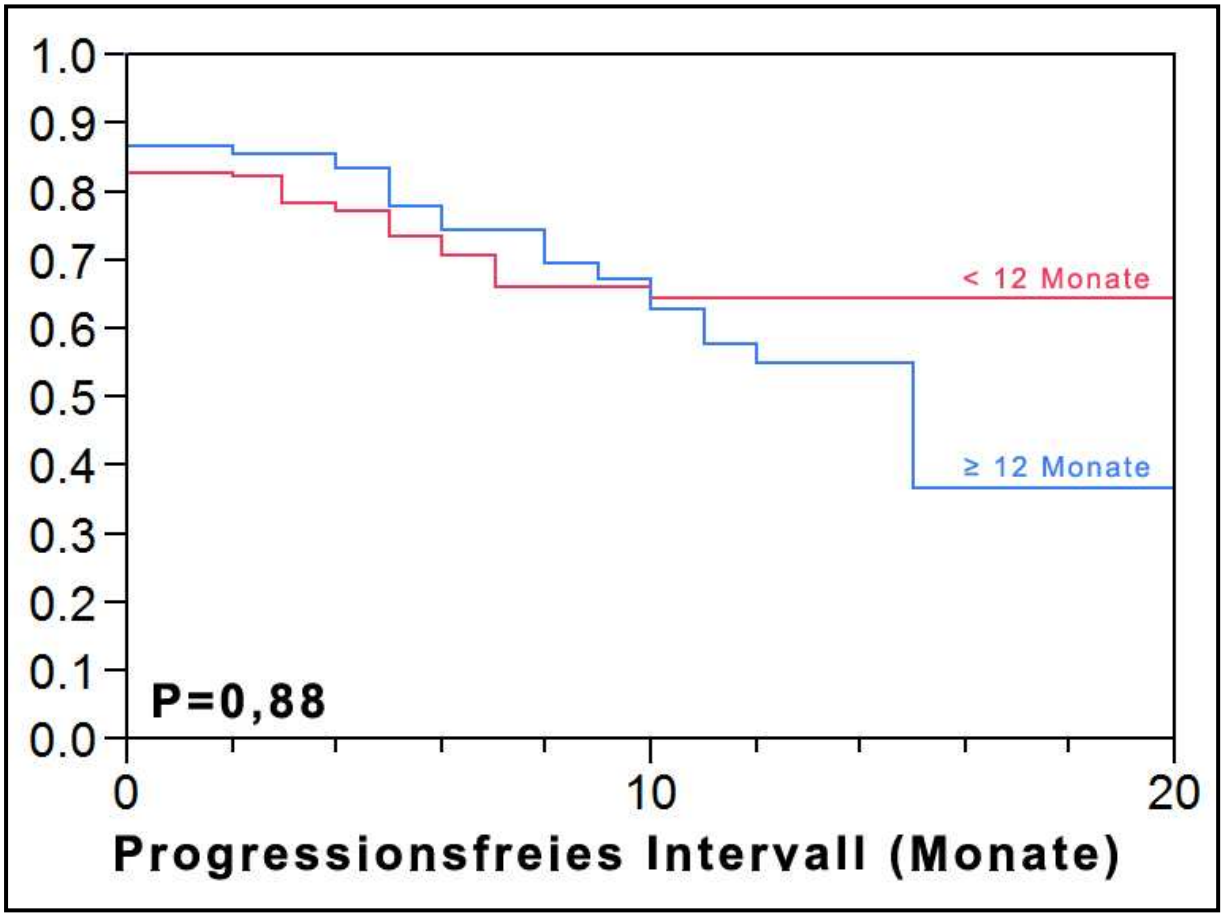

Abb. 25: Vergleich der lokalen Kontrolle hinsichtlich des Zeitintervalls zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression (MSCC ≥ 12 Monate = Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression mindestens 12 Monate; MSCC < 12 Monate = Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression kürzer als 12 Monate) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 25: Das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression hatte keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (P = 0,88).

Variable	Ohne Progress nach 6 Monaten (%)	Ohne Progress nach 12 Monaten (%)
Zeit mindestens 12 Monate	74,7	55,7
Zeit kürzer als 12 Monate	70,5	64,4

Das Fehlen bzw. das Vorhandensein anderer Knochenmetastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (P = 0,96; s. Abb. 26 und Tab. 26).

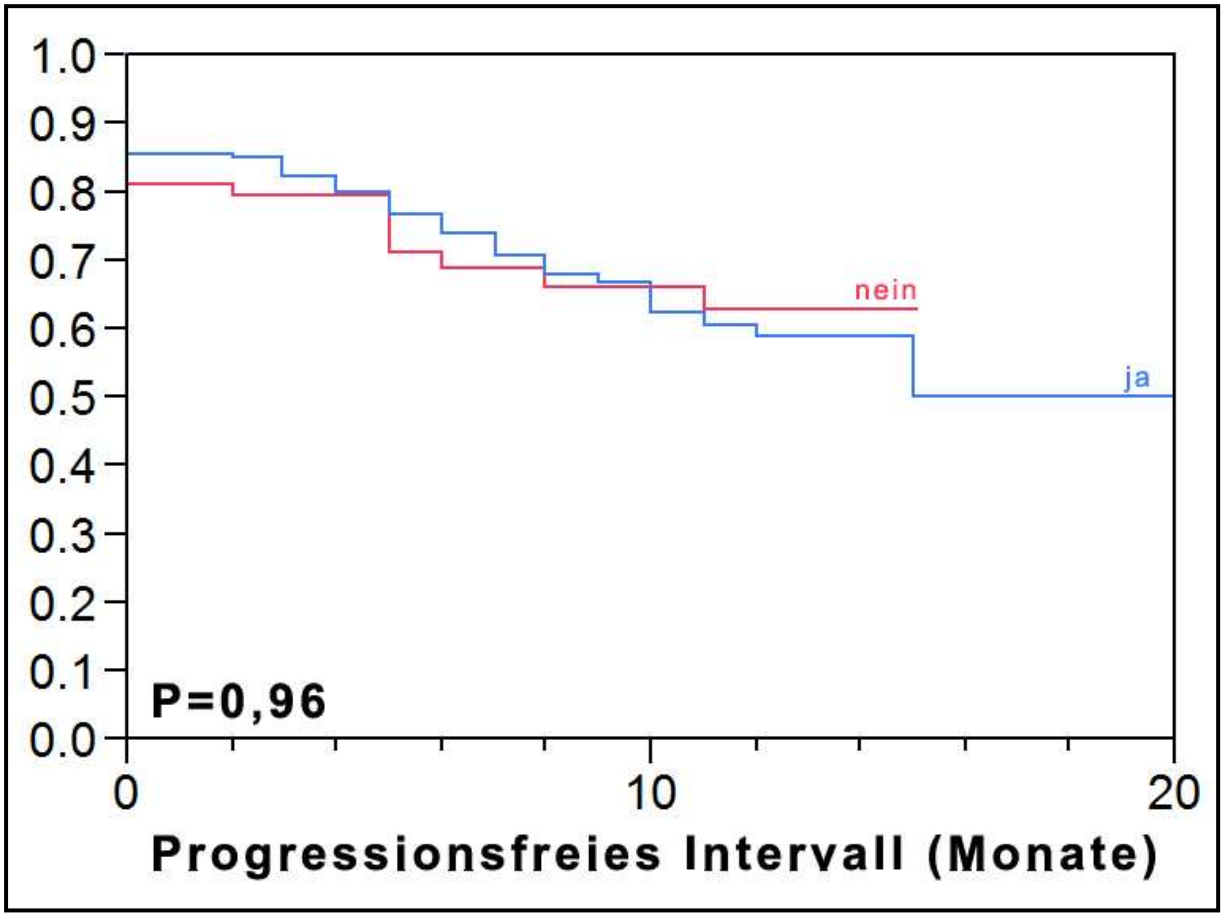

Abb. 26: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich weiterer Knochenmetastasen (nein = die Patienten hatten keine weiteren Knochenmetastasen; ja = die Patienten hatten weitere Knochenmetastasen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 26: Das Fehlen bzw. das Vorhandensein weiterer Knochenmetastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P = 0,96).

Variable	Ohne Progress nach 6 Monaten (%)	Ohne Progress nach 12 Monaten (%)
Mit weiteren Knochenmetastasen	73,7	58,9
Ohne weitere Knochenmetastasen	68,9	63,0

Das Geschlecht der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P = 0,61; s. Abb. 27 und Tab. 27).

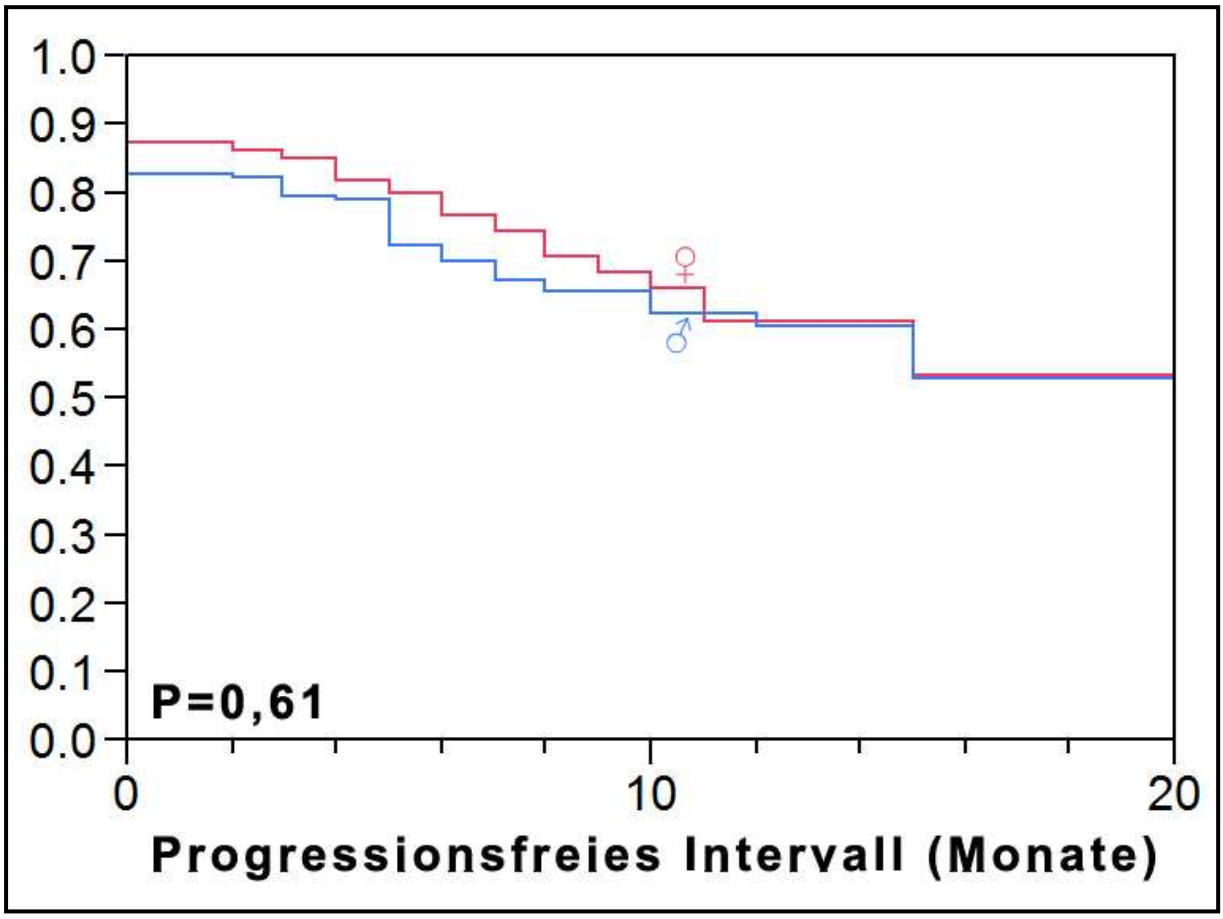

Abb. 27: Vergleich des progressionsfreien Überlebens hinsichtlich des Geschlechts (♀ = weibliche Patienten; ♂ = männliche Patienten) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 27: Das Geschlecht der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (P = 0,61).

Variable	Ohne Progress nach 6 Monaten (%)	Ohne Progress nach 12 Monaten (%)
Weibliche Patienten	76,6	60,9
Männliche Patienten	69,7	60,5

3.2.2 Multivariate Analyse für das progressionsfreie Überleben

In der multivariaten Analyse wurden die Faktoren untersucht, die sich in der univariaten Analyse als signifikant herausgestellt hatten. Dabei zeigte sich, dass die Gabe von Bisphosphonaten (P < 0,01) und die Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelt hatten (P = 0,02), als einzige Prognosefaktoren auch in der Multivarianzanalyse signifikant mit dem progressionsfreien Überleben assoziiert waren (s. Tab. 28).

Tab. 28: In der multivariaten Analyse waren nur die Gabe von Bisphosphonaten (P < 0,01) sowie das Zeitintervall, in dem sich die motorischen Defizite entwickelt hatten (P = 0,02) signifikant mit einem besseren progressionsfreien Überleben assoziiert.

Endpunkt: progressionsfreies Überleben	**Risk Ratio**	**95%-Konfidenz-Intervall**	**P**
Gabe von Bisphosphonaten	2,61	(1,25 – 6,13)	**< 0,01**
Zeit, in der sich die Defizite entwickelten	1,43	(1,06 – 1,94)	**0,02**
Gehfähigkeit vor Bestrahlung	1,80	(1,07 – 3,01)	0,26
ECOG-Allgemeinzustand	1,16	(0,64 – 2,1)	0,63
Organmetastasen	0,69	(0,42 – 1,12)	0,13
Art des Primärtumors	0,93	(0,78 – 1,10)	0,41
Anzahl betroffener Wirbelkörper	0,92	(0,8 – 1,06)	0,25
Bestrahlungsschema	1,49	(0,93 – 2,40)	0,095

3.3 GESAMTÜBERLEBEN

3.3.1 Univariate Analyse für das Gesamtüberleben

Die Patienten wurden bis zu ihrem Tod nachbeobachtet. Bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung noch lebten, betrug die Nachbeobachtungszeit mindestens 12 Monate.

Das mediane Gesamtüberleben betrug für die gesamte Kohorte von 265 Patienten 5 Monate.

In der univariaten Analyse war ein signifikant besseres Gesamtüberleben assoziiert mit

- einem besseren ECOG-Allgemeinzustand ($P < 0{,}0001$),
- einem günstigeren Primärtumor ($P < 0{,}0001$),
- weniger als 4 betroffenen Wirbelkörpern ($P = 0{,}0002$),
- dem Nichtvorhandensein von Organmetastasen ($P < 0{,}0001$),
- der Gehfähigkeit vor Bestrahlung ($P < 0{,}001$),
- einer langsameren Entwicklung der motorische Defizite ($P < 0{,}0001$),
- der Gabe von Bisphosphonaten ($P < 0{,}0001$),
- dem Geschlecht der Patienten ($P = 0{,}04$).

Das Bestrahlungsschema (Langzeit- vs. Kurzzeit-Bestrahlung) hatte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($P = 0{,}28$), ebenso wie das Alter ($P = 0{,}38$), die Zeit zwischen der Erstdiagnose der malignen Erkrankung und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression ($P = 0{,}28$), andere Knochenmetastasen ($P = 0{,}12$) sowie das Bestrahlungsschema ($P = 0{,}28$).

In den Abbildungen 28 - 38 und den Tabellen 29 - 40 ist der Einfluss der potentiellen Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben dargestellt.

Das Bestrahlungsschema hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P = 0,28; s. Abb. 28 und Tab. 29).

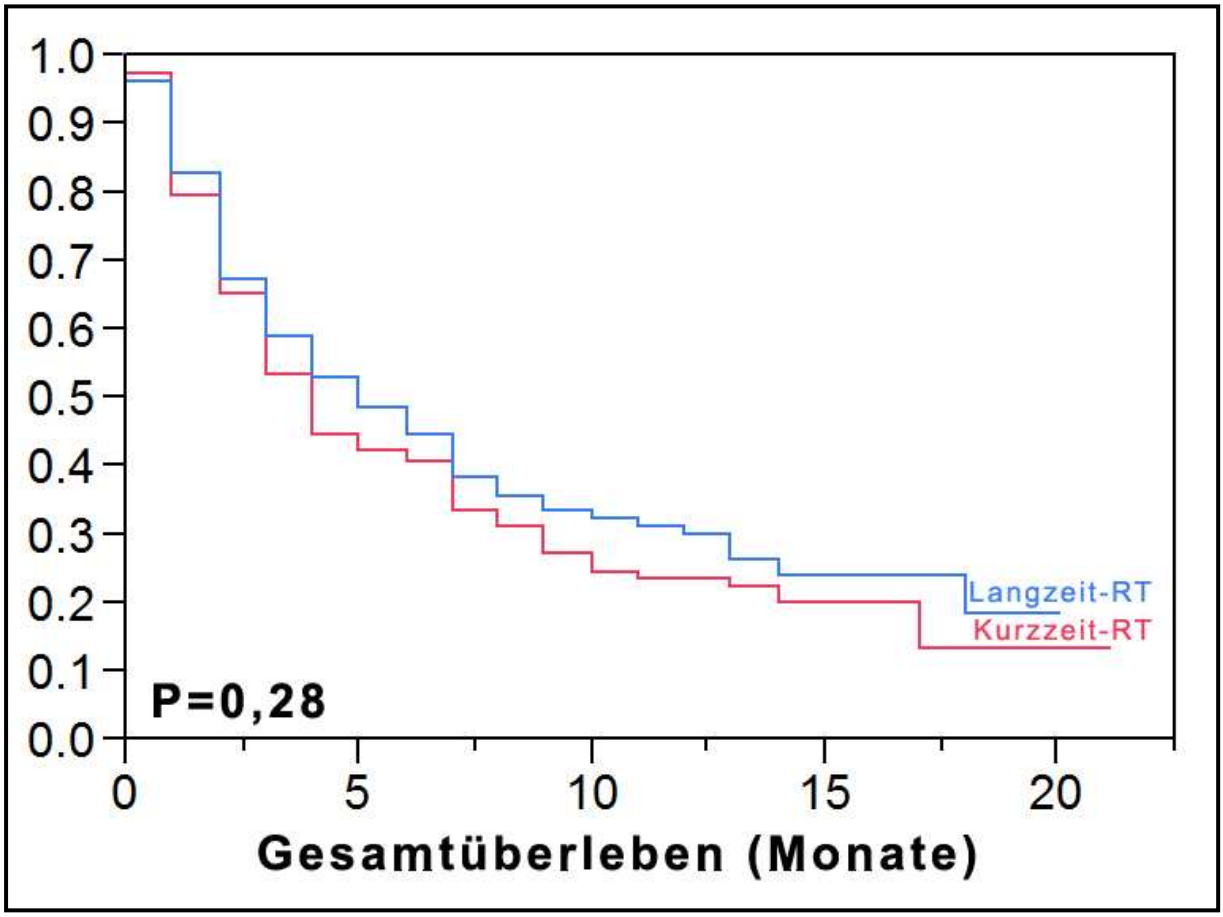

Abb. 28: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Bestrahlungsschemas (Langzeit-RT = die Patienten erhielten eine Langzeit-Bestrahlung; Kurzzeit-RT = die Patienten erhielten eine Kurzzeit-Bestrahlung) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 29: Das Bestrahlungsschema hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P = 0,28).

Variable	**Gesamtüberleben nach 6 Monaten (%)**	**Gesamtüberleben nach 12 Monaten (%)**
Patienten mit einer Langzeit-Bestrahlung	44,6	30,1
Patienten mit einer Kurzzeit-Bestrahlung	40,4	23,1

Einen signifikanten Einfluss (P < 0,0001) auf das Gesamtüberleben hatte der Allgemeinzustand der Patienten, wobei sich ein ECOG-Status von 1 bis 2 als günstiger erwies als ein ECOG-Status von 3 bis 4 (s. Abb. 29 und Tab. 30): Von den Patienten mit ECOG-Status von 1 bis 2 lebten nach 6 Monaten noch 71,1 % und nach 12 Monaten noch 46,2 %, während es bei den Patienten mit ECOG-Status von 3 bis 4 nach 6 Monaten nur 21,8 % und nach 12 Monaten nur noch 12,5 % waren.

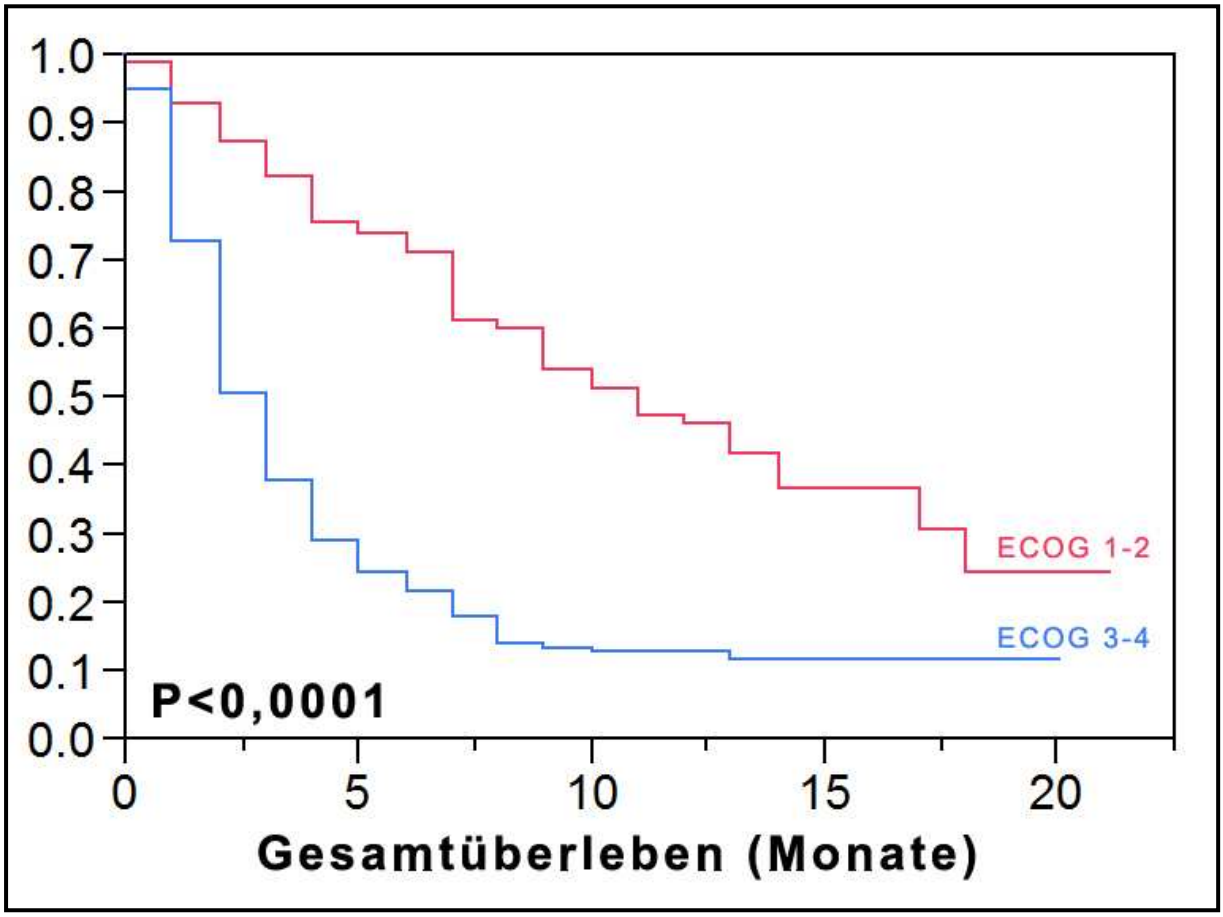

Abb. 29: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des ECOG-Allgemeinzustands (ECOG 1 - 2 = Patienten in einem ECOG-Allgemeinzustand 1 - 2; ECOG 3 - 4 = Patienten in einem ECOG-Allgemeinzustand 3 - 4) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 30: Der ECOG-Allgemeinzustand hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P < 0,0001).

Prognosefaktor	**Gesamtüberleben nach 6 Monaten (%)**	**Gesamtüberleben nach 12 Monaten (%)**
ECOG-Allgemeinzustand 1 - 2	71,1	46,2
ECOG-Allgemeinzustand 3 - 4	21,8	12,5

Ebenfalls einen signifikanten Einfluss (P < 0,0001) auf das Gesamtüberleben hatte die Art des Primärtumors (s. Abb. 30 und Tab. 31): Dabei stellten sich Brustkrebs, Prostatakrebs und Myelom/Non-Hodgkin-Lymphom als eher günstig heraus, während das Gesamtüberleben bei Lungenkrebs und anderen Primärtumoren signifikant schlechter war.

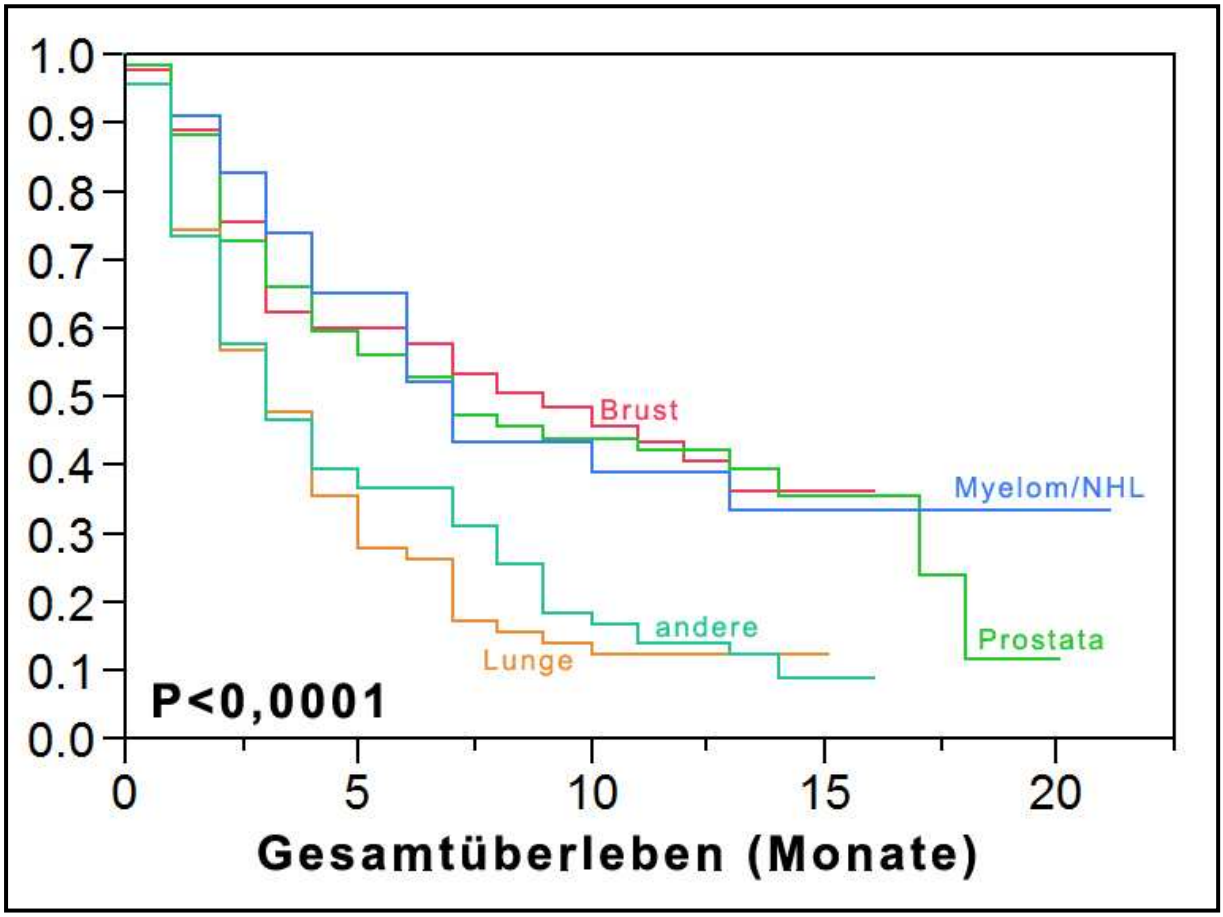

Abb. 30: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Art des Primärtumors (Myelom/NHL = Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom; Brust = Brustkrebs, Prostata = Prostata-Krebs, Lunge = Lungenkrebs, andere = andere Primärtumoren) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 31: Die Histologie des Primärtumors hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P < 0,0001).

Prognosefaktor	Gesamtüberleben nach 6 Monaten (%)	Gesamtüberleben nach 12 Monaten (%)
Brustkrebs	57,7	40,4
Prostata-Krebs	52,2	42,4
Myelom/Non-Hodgkin-Lymphom	52,2	39,1
Lungenkrebs	26,2	12,3
Andere Primärtumoren	36,6	14,1

Die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper hatte einen signifikanten Einfluss (P = 0,0002; s. Abb. 31 und Tab. 32) auf das Gesamtüberleben, wobei Patienten, bei denen nur 1 bis 3 Wirbelkörper betroffen waren, signifikant länger lebten (nach 6 Monaten mit 53,4 % noch über die Hälfte, nach 12 Monaten mit 32,9 % noch über ein Viertel) als Patienten, bei denen mindestens 4 Wirbelkörper betroffen waren (nach 6 Monaten lebten noch 28,3 %, nach 12 Monaten nur noch 18,5 %).

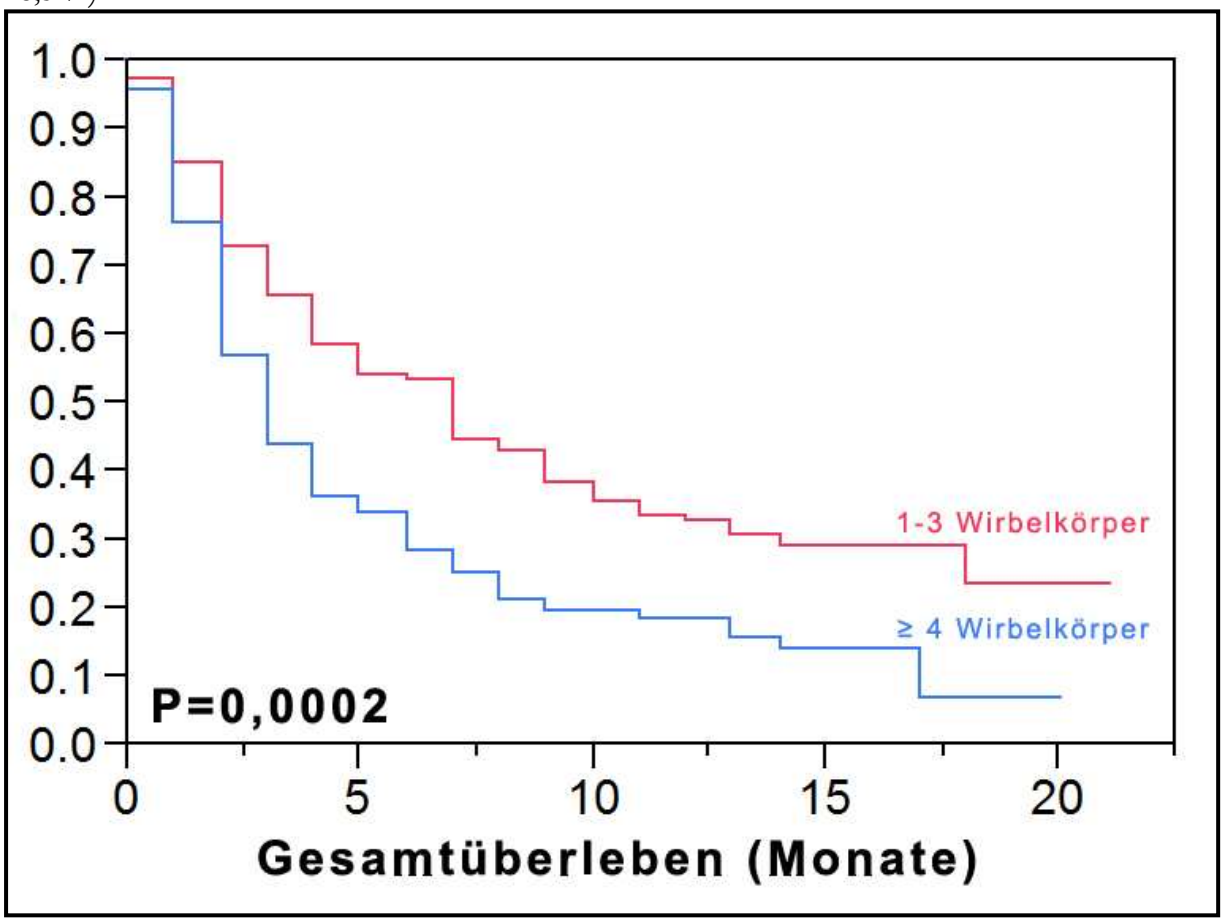

Abb. 31: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Anzahl betroffener Wirbelkörper (1 - 3 Wirbelkörper = Patienten mit 1 bis 3 betroffenen Wirbelkörpern; ≥ 4 Wirbelkörper = Patienten mit mindestens 4 betroffenen Wirbelkörpern) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 32: Die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P = 0,0002).

Prognosefaktor	Gesamtüberleben nach 6 Monaten (%)	Gesamtüberleben nach 12 Monaten (%)
1-3 betroffene Wirbelkörper	53,4	32,9
≥ 4 betroffene Wirbelkörper	28,3	18,5

Das Nichtvorhandensein von Organmetastasen war signifikant (P < 0,0001) mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert (s. Abb. 32 und Tab. 33): Während von den Patienten mit Organmetastasen nach 6 Monaten noch 28,5 % und nach 12 Monaten nur noch 15,2 % lebten, waren es unter den Patienten ohne Organmetastasen nach 6 Monaten mit 57,9 % noch über die Hälfte und nach 12 Monaten noch 39,3 %.

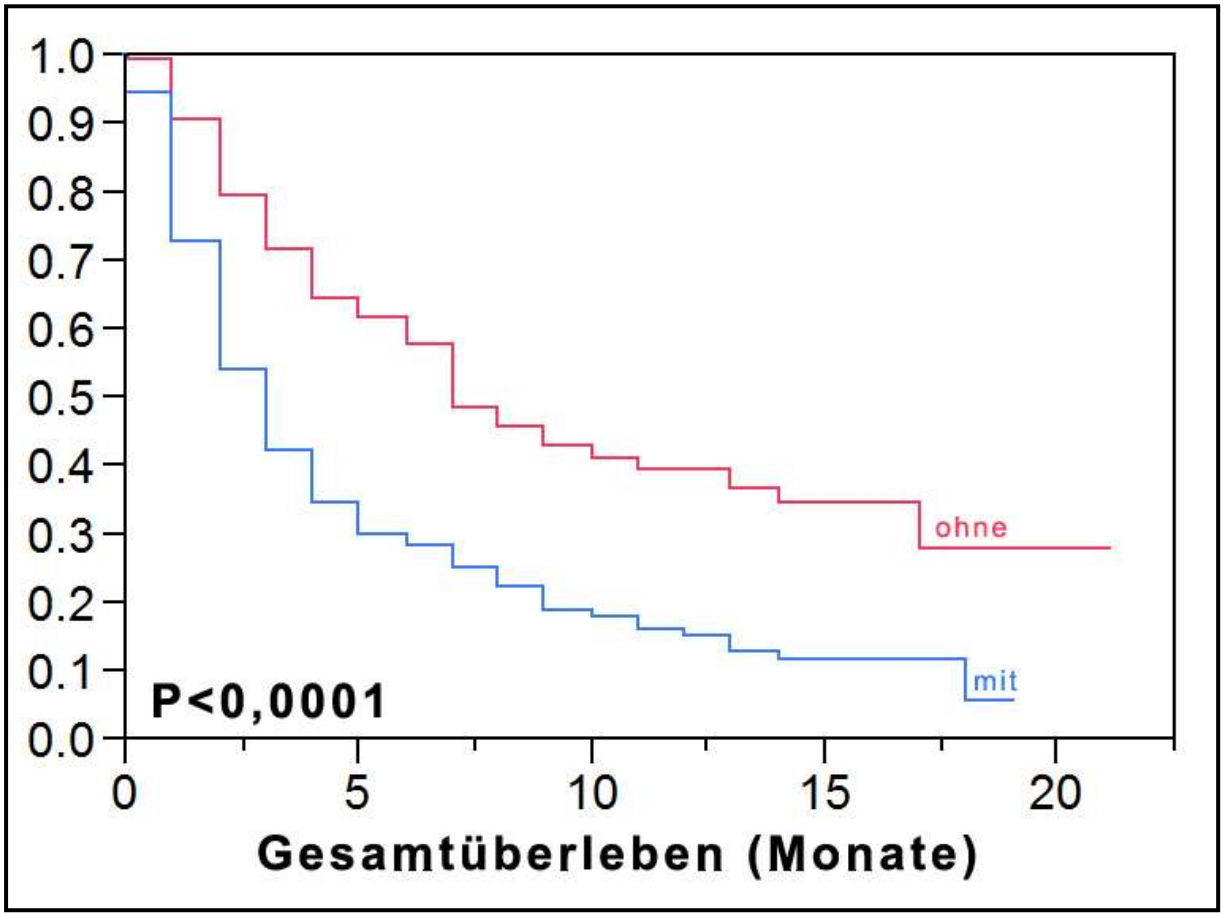

Abb. 32: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich Organmetastasen (ohne = die Patienten hatten keine Organmetastasen; mit = die Patienten hatten Organmetastasen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 33: Das Fehlen bzw. das Vorhandensein von Organmetastasen hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P < 0,0001).

Prognosefaktor	**Gesamtüberleben nach 6 Monaten (%)**	**Gesamtüberleben nach 12 Monaten (%)**
Keine Organmetastasen	57,9	39,3
Mit Organmetastasen	28,5	15,2

Einen signifikanten Einfluss (P < 0,0001; s. Abb. 33 und Tab. 34) auf das Gesamtüberleben hatte außerdem die Gehfähigkeit vor der Bestrahlung, wobei Patienten, die vor Strahlentherapie gehfähig waren, signifikant länger überlebten (nach 6 Monaten 55,6 %, nach 12 Monaten 36,8 %) als Patienten, die vorher nicht gehfähig waren (nach 6 Monaten 21,5 %, nach 12 Monaten nur noch 10,2 %).

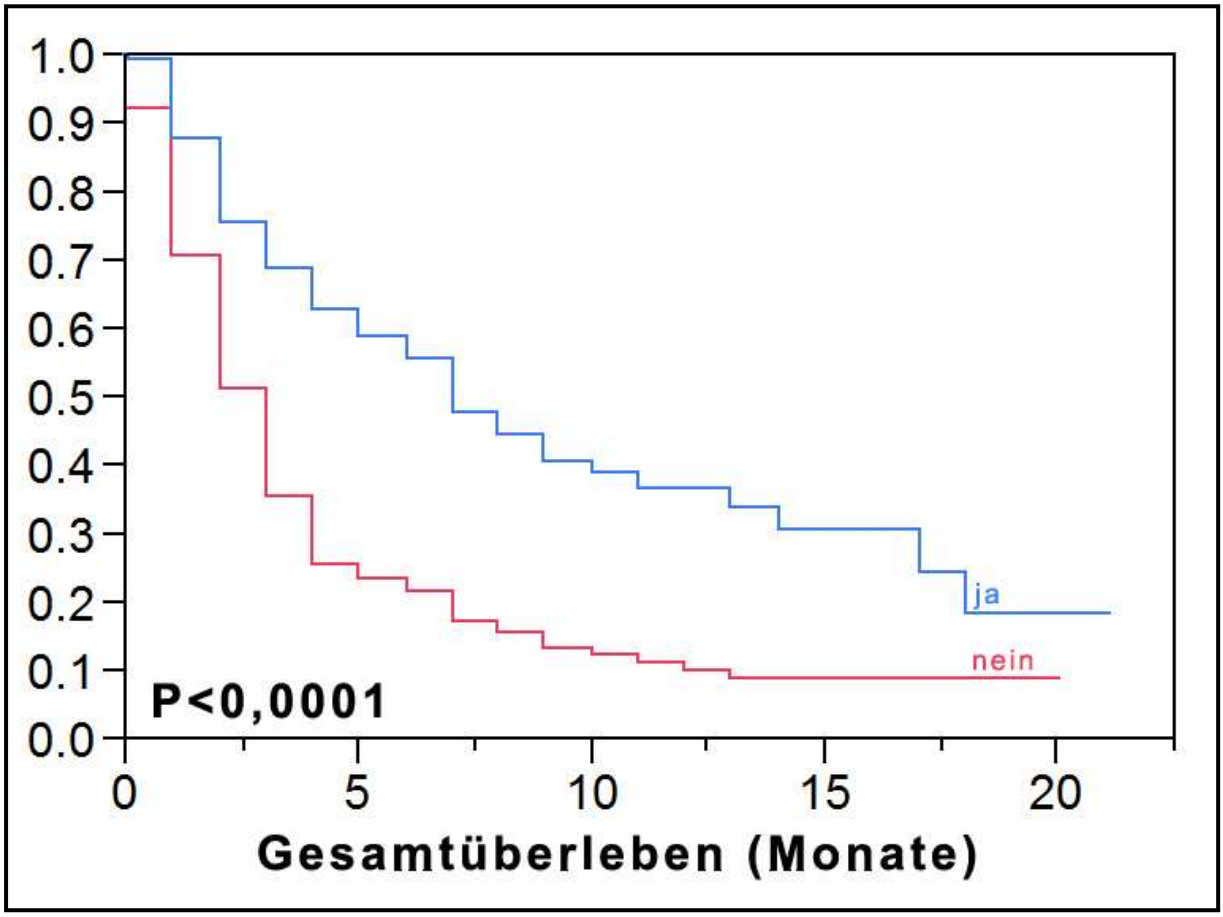

Abb. 33: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Gehfähigkeit vor Bestrahlung (ja = die Patienten konnten zu Bestrahlungsbeginn noch gehen; nein = die Patienten konnten zu Bestrahlungsbeginn nicht mehr gehen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 34: Die Gehfähigkeit vor der Bestrahlung hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P < 0,0001).

Prognosefaktor	**Gesamtüberleben nach 6 Monaten (%)**	**Gesamtüberleben nach 12 Monaten (%)**
Gehfähig vor Bestrahlung	55,6	36,8
Nicht gehfähig vor Bestrahlung	21,5	10,2

Die Zeit, in der sich die motorischen Defizite vor der Bestrahlung entwickelt hatten, hatte einen signifikanten Einfluss (P < 0,0001) auf das Gesamtüberleben, wobei sich eine langsamere Entwicklung (mehr als 7 Tage) als günstiger erwies (s. Abb. 34 und Tab. 35).

Von den Patienten, bei denen sich die motorischen Defizite innerhalb von 1 bis 7 Tagen entwickelt hatten, lebten nach 6 Monaten noch 22,7 % und nach 12 Monaten nur noch 10,2 %, während bei den Patienten, bei denen sich die motorischen Defizite langsamer entwickelt hatten (> 7 Tage), nach 6 Monaten mit 52,2 % noch über die Hälfte und nach 12 Monaten noch 34,8 % lebten.

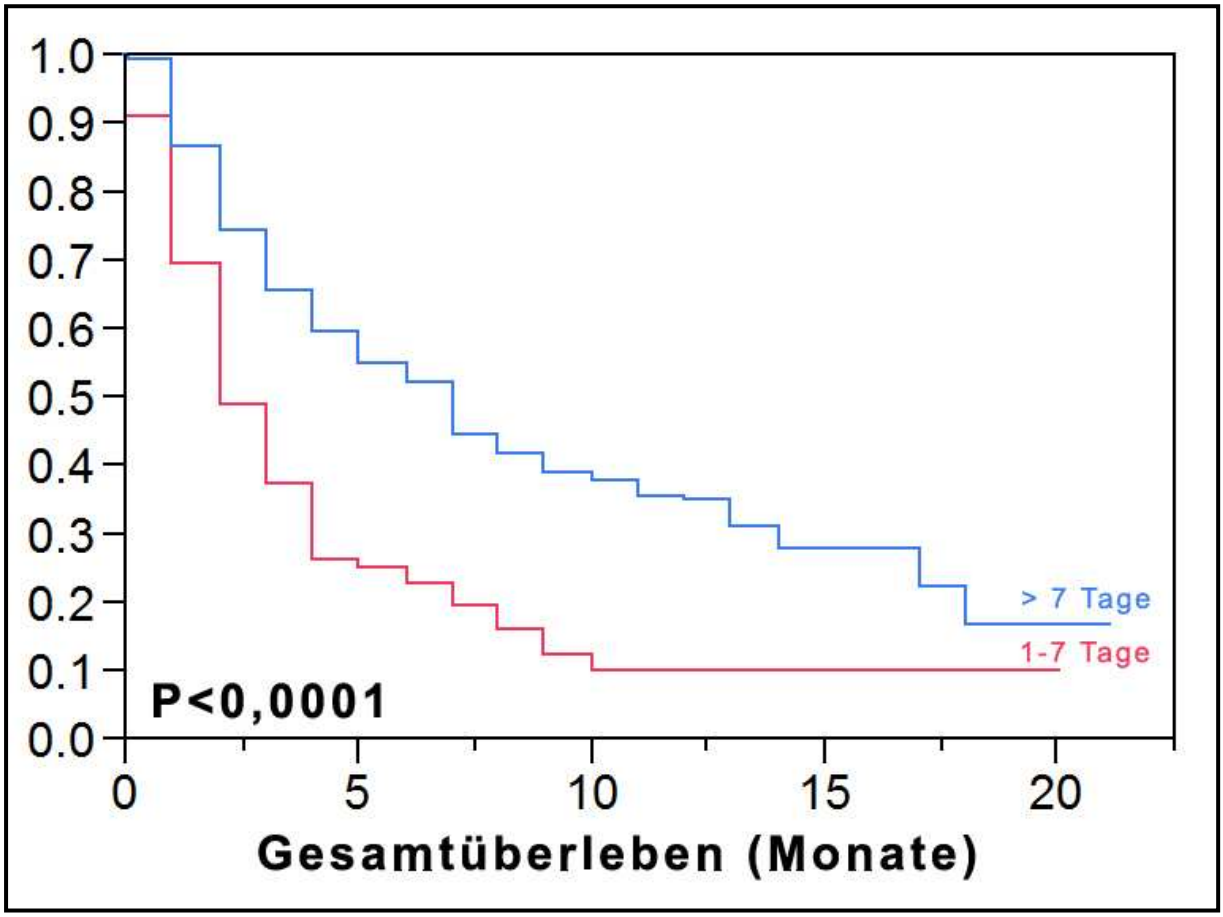

Abb. 34: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelten (> 7 d = Entwicklung der Defizite über einen Zeitraum von über 7 Tagen; 1-7 d = Entwicklung der Defizite innerhalb von 7 Tagen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 35: Die Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelten, hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P < 0,0001).

Prognosefaktor	**Gesamtüberleben nach 6 Monaten (%)**	**Gesamtüberleben nach 12 Monaten (%)**
Zeitraum länger als 7 Tage	52,2	34,8
Zeitraum 1 bis 7 Tage	22,7	10,2

Patienten, die eine Bisphosphonattherapie erhalten hatten, lebten signifikant länger (P < 0,0001; s. Abb. 35 und Tab. 36): während bei Patienten ohne Behandlung mit Bisphosphonaten nach 6 Monaten 34,6 % und nach 12 Monaten nur noch 18,6 % lebten, waren es unter den Patienten mit Bisphosphonatbehandlung nach 6 Monaten noch 77,5 % und nach 12 Monaten 62,6 % der Patienten.

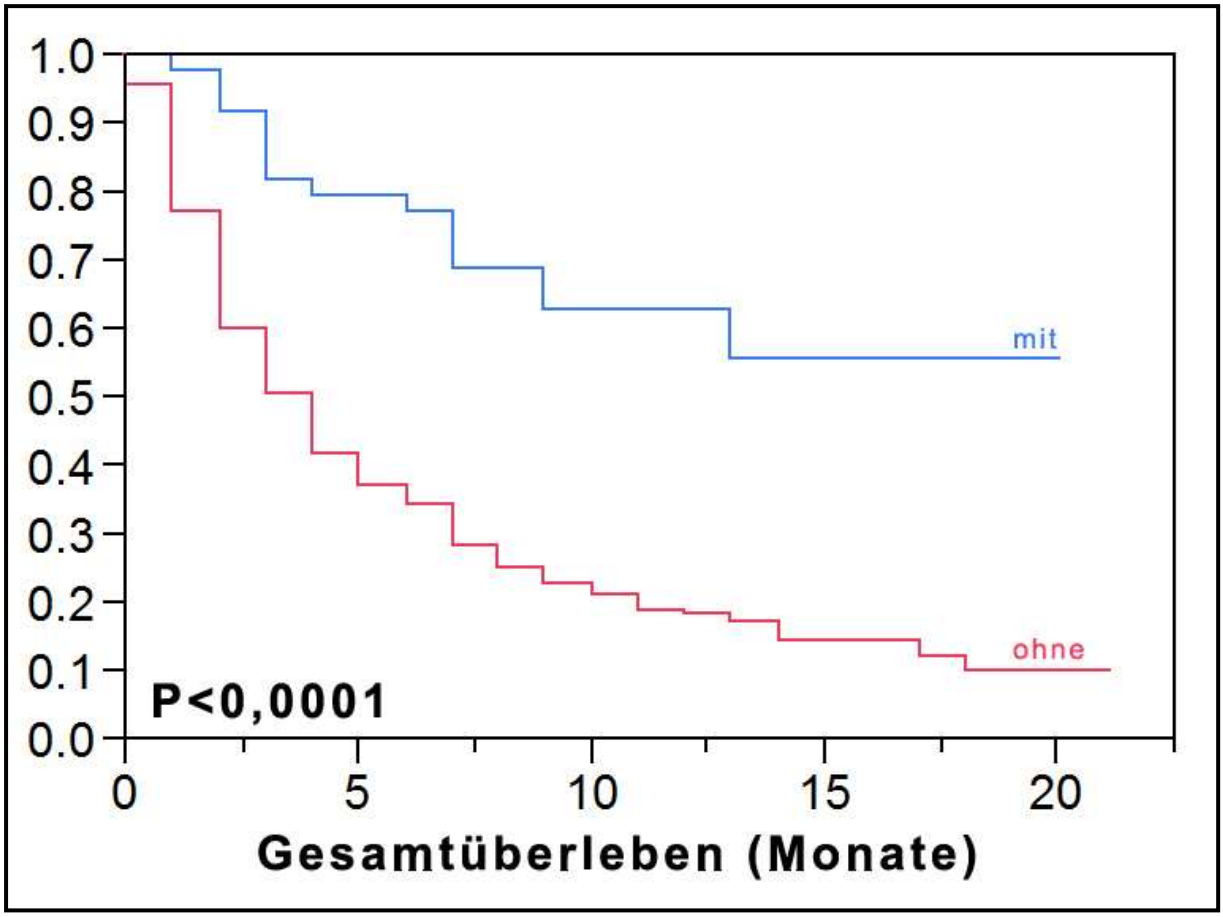

Abb. 35: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Therapie mit Bisphosphonaten (mit = die Patienten erhielten Bisphosphonate; ohne = die Patienten erhielten keine Bisphosphonate) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 36: Die Gabe von Bisphosphonaten hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P = 0,0001).

Prognosefaktor	**Gesamtüberleben nach 6 Monaten (%)**	**Gesamtüberleben nach 12 Monaten (%)**
Mit Bisphosphonaten	77,5	62,6
Ohne Bisphosphonate	34,6	18,6

Das Geschlecht der Patienten hatte einen signifikanten Einfluss (P = 0,04) auf das Gesamtüberleben (s. Abb. 36 und Tab. 37): Dabei war das weibliche Geschlecht mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. Während unter den Männern nach 6 Monaten noch 39,3 % und nach 12 Monaten nur noch 23,2 % lebten, waren es unter den Frauen nach 6 Monaten mit 48,4 % noch knapp die Hälfte und nach 12 Monaten mit 32,9 % noch fast ein Drittel.

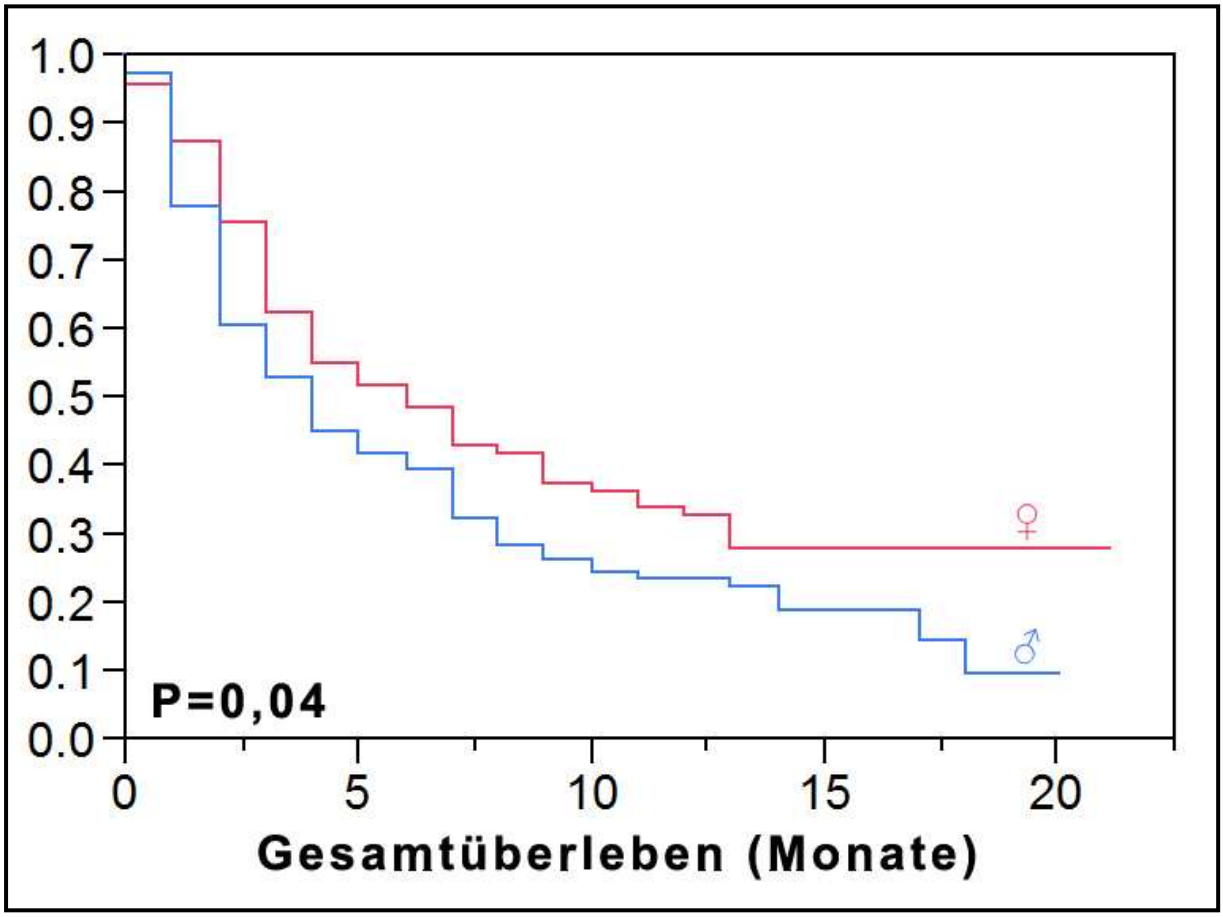

Abb. 36: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Geschlechts (♀ = weibliche Patienten; ♂ = männliche Patienten) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 37: Das Geschlecht der Patienten hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P = 0,04).

Prognosefaktor	**Gesamtüberleben nach 6 Monaten (%)**	**Gesamtüberleben nach 12 Monaten (%)**
Weibliche Patienten	48,4	32,9
Männliche Patienten	39,3	23,2

Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P = 0,38; s. Abb. 37 und Tab. 38).

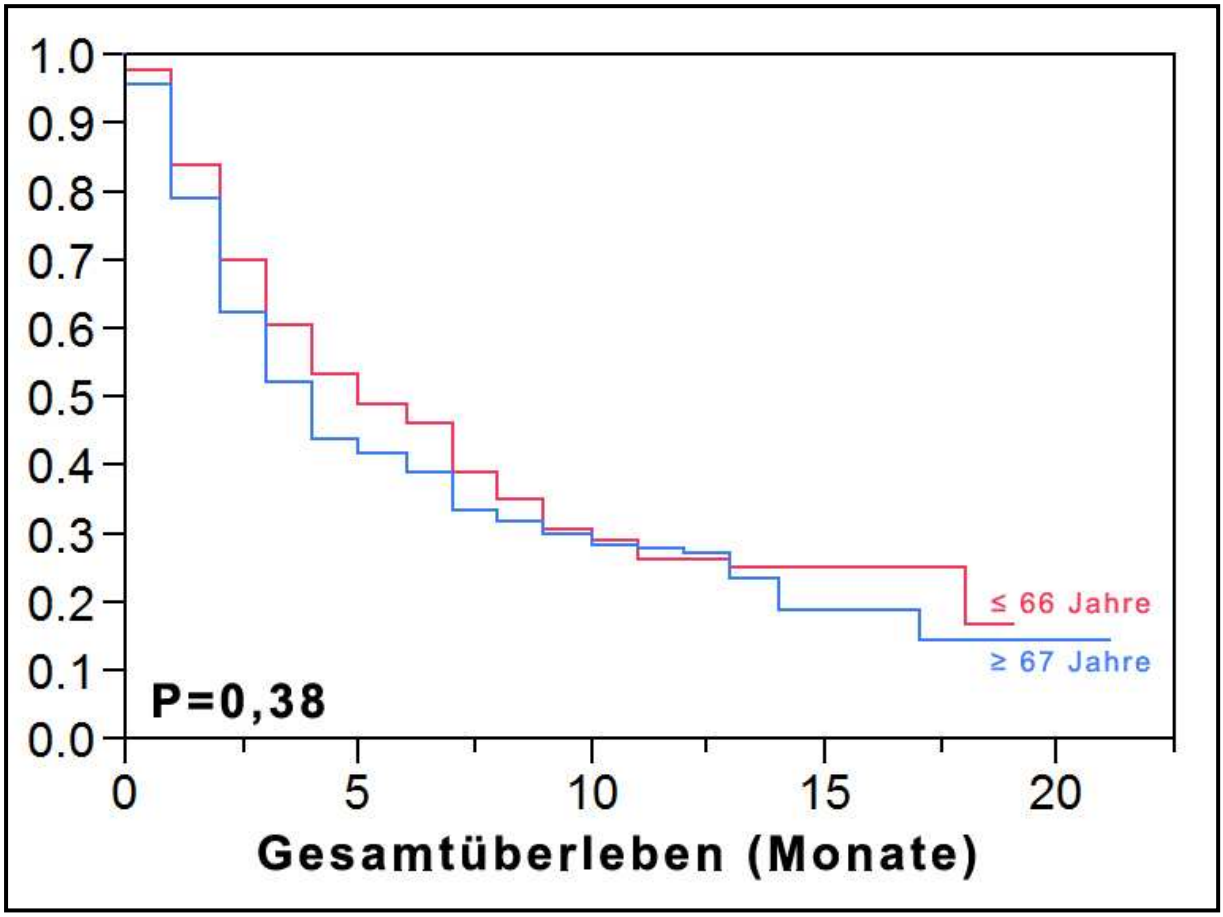

Abb. 37: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Alters der Patienten (≤ 66 Jahre = Patienten höchstens 66 Jahre alt; ≥ 67 Jahre = Patienten mindestens 67 Jahre alt) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 38: Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P = 0,38).

Variable	Gesamtüberleben nach 6 Monaten (%)	Gesamtüberleben nach 12 Monaten (%)
Patienten ≤ 66 Jahre	46,23	26,3
Patienten ≥ 67 Jahre	39,0	27,0

Die Zeit zwischen der Erstdiagnose der malignen Erkrankung und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression war nicht signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert (P = 0,28; s. Abb. 38 und Tab. 39).

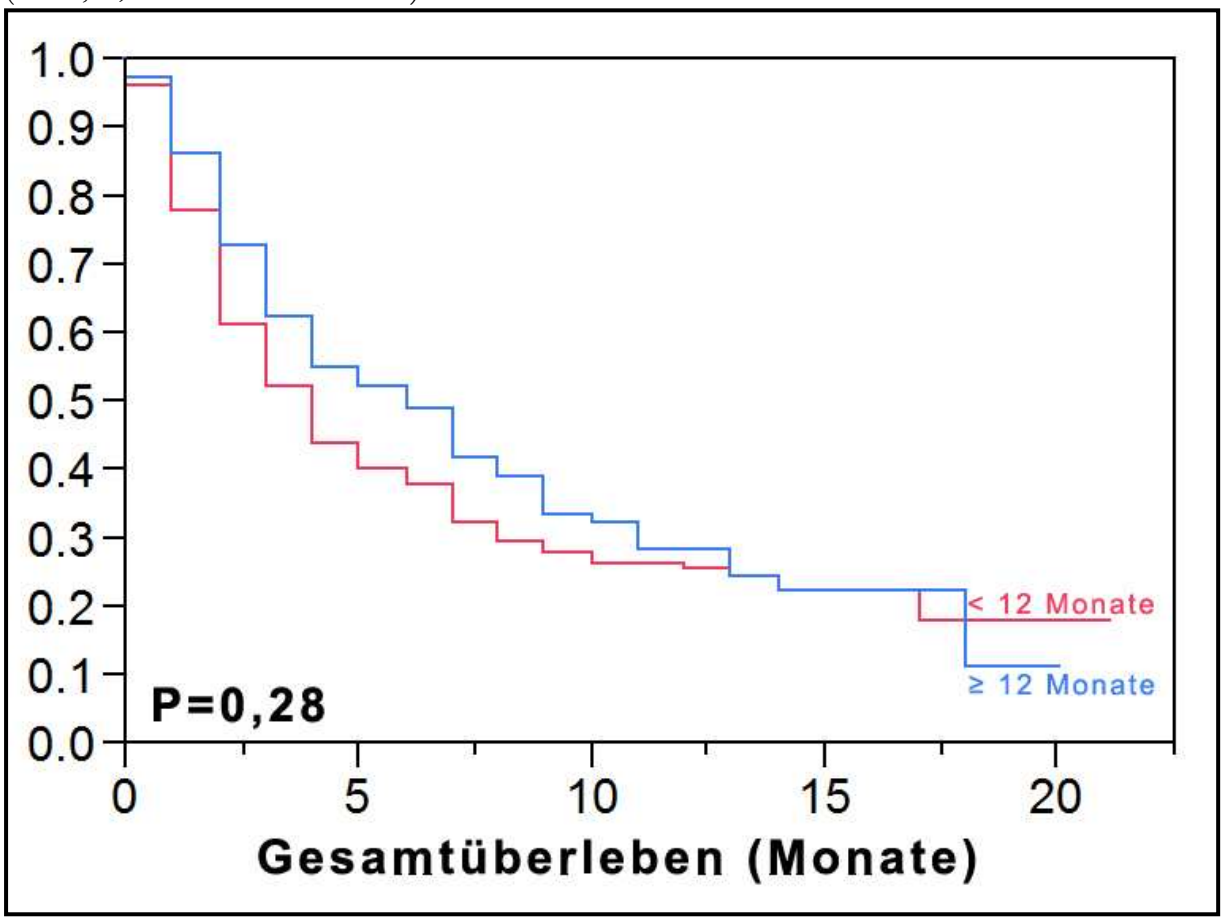

Abb. 38: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Zeit zwischen der Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression (≥ 12 Monate = Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression mindestens 12 Monate; < 12 Monate = Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression kürzer als 12 Monate) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 39: Die Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben(P = 0,28).

Variable	Gesamtüberleben nach 6 Monaten (%)	Gesamtüberleben nach 12 Monaten (%)
Zeit mindestens 12 Monate	38,0	25,3
Zeit kürzer als 12 Monate	48,6	28,3

Das Fehlen bzw. das Vorhandensein anderer Knochenmetastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P = 0,12; s. Abb. 39 und Tab. 40).

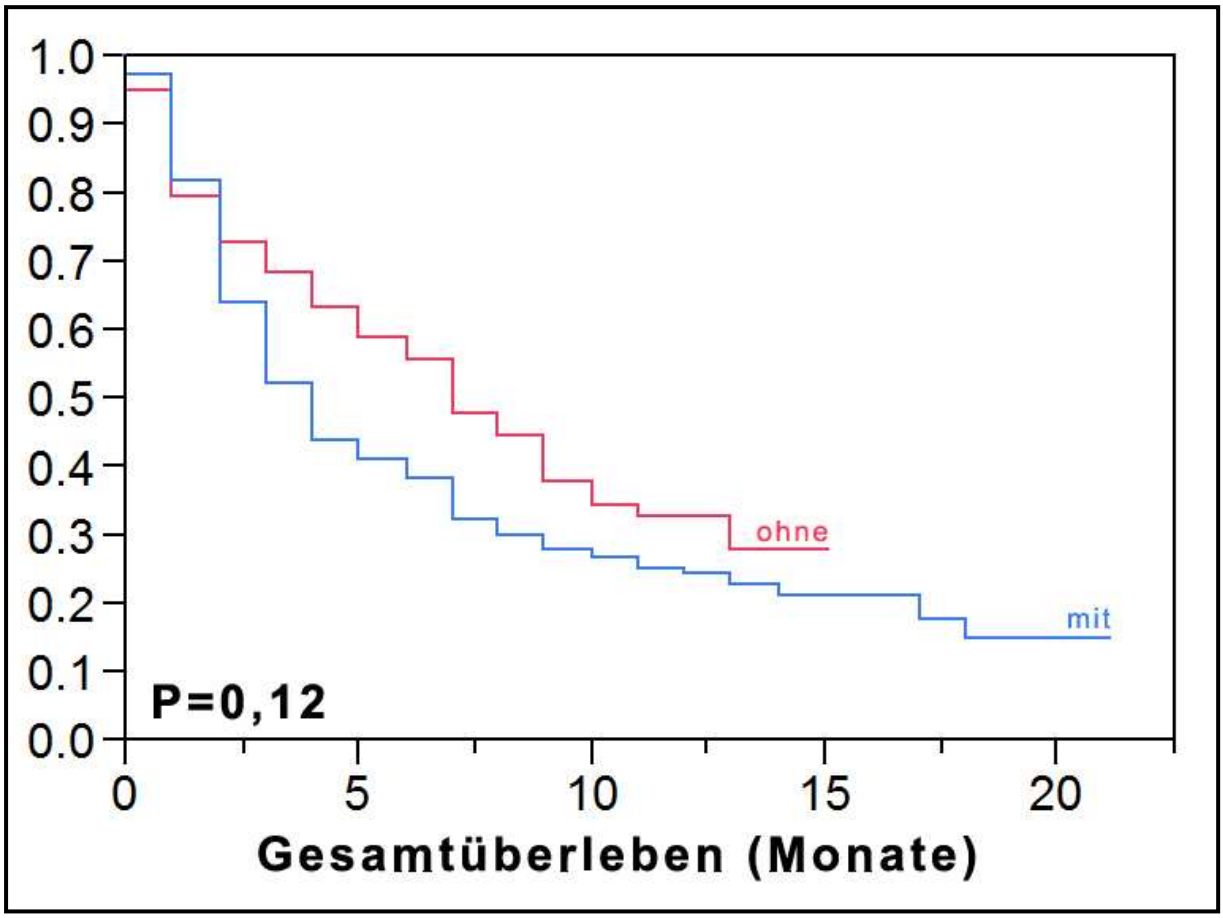

Abb. 39: Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich weiterer Knochenmetastasen (ohne = die Patienten hatten keine weiteren Knochenmetastasen; mit = die Patienten hatten weitere Knochenmetastasen) in der Kaplan-Meier-Darstellung.

Tab. 40: Das Fehlen bzw. das Vorhandensein weiterer Knochenmetastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (P = 0,12).

Variable	Gesamtüberleben nach 6 Monaten (%)	Gesamtüberleben nach 12 Monaten (%)
Mit weiteren Knochenmetastasen	38,5	24,7
Ohne weitere Knochenmetastasen	55,6	32,9

3.3.2 Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben

In der Multivarianzanalyse wurden die Faktoren untersucht, die sich in der univariaten Analyse als signifikant herausgestellt hatten. Dabei zeigte sich, dass der ECOG-Allgemeinzustand (P < 0,001), die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper (P = 0,04), Organmetastasen (P < 0,001), die Gehfähigkeit vor Bestrahlung (P = 0,038) und die Gabe von Bisphosphonaten (P < 0,001) signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert waren (s. Tab. 41).

Tab. 41: In der Multivarianzanalyse waren der Allgemeinzustand, die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper, Organmetastasen, die Gehfähigkeit vor Bestrahlung und die Gabe von Bisphosphonaten signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert.

Endpunkt: Gesamtüberleben	**Risk Ratio**	**95%-Konfidenz-Intervall**	**P**
ECOG-Allgemeinzustand	2,09	(1,47 – 2,99)	**< 0,001**
Anzahl betroffener Wirbelkörper	1,11	(1,01 – 1,23)	**0,04**
Organmetastasen	1,66	(1,23 – 2,24)	**< 0,001**
Gehfähigkeit vor Bestrahlung	1,41	(1,02 – 1,92)	**0,038**
Bisphosphonatgaben	2,86	(1,82 – 4,76)	**< 0,001**
Geschlecht	1,00	(0,74 – 1,38)	0,98
Art des Primärtumors	1,08	(0,98 – 1,20)	0,14
Zeit, in der sich die Defizite entwickelten	1,24	(0,9 – 1,69)	0,18

3.4. DIE MOTORISCHE FUNKTION NACH STRAHLENTHERAPIE

3.4.1 Univariate Analyse für die motorische Funktion nach der Bestrahlung

In der univariaten Analyse für das funktionelle Ergebnis war die motorische Funktion nach Ende der Bestrahlung signifikant

- mit dem ECOG-Allgemeinzustand (P < 0,001),
- mit der Art des Primärtumors (P = 0,001),
- mit der Anzahl der betroffenen Wirbelkörper (P = 0,001),
- mit Organmetastasen (P = 0,001),
- mit der Gehfähigkeit vor Beginn der Bestrahlung (P = 0,004) und
- mit der Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelten (P < 0,001), assoziiert.

Das Bestrahlungsschema hatte keinen signifikanten Einfluss (P = 0,95; s. Tab. 42) auf die motorische Funktion.

Tab. 42: Ergebnisse der univariaten Analyse für die motorische Funktion nach Strahlentherapie, signifikant waren der ECOG-Allgemeinzustand, die Art des Primärtumors, die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper, das Vorhandensein von Organmetastasen und die Gehfähigkeit vor der Bestrahlung.

	Verbesserung [N (%)]	**Keine Veränderung [N (%)]**	**Verschlechterung [N (%)]**	**P**
Alter				
≤ 66 Jahre (N = 129)	42 (33)	71 (55)	16 (12)	0,09
≥ 67 Jahre (N = 136)	34 (25)	77 (57)	25 (18)	
Geschlecht				
Weiblich (N = 95)	31 (33)	52 (55)	12 (13)	0,21
Männlich (N = 170)	45 (26)	96 (56)	29 (17)	
ECOG-Allgemeinzustand				
1-2 (N = 111)	46 (41)	61 (55)	4 (4)	**< 0,001**
3-4 (N = 154)	30 (19)	87 (57)	37 (24)	
Art des Primärtumors				
Brustkrebs (N = 45)	13 (29)	25 (56)	7 (16)	**< 0,001**
Prostatakrebs (N = 59)	20 (34)	32 (54)	7 (12)	
Myelom/Lymphom (N = 23)	14 (61)	8 (35)	1 (4)	
Lungenkrebs (N = 67)	15 (22)	41 (61)	11 (16)	
Andere Tumoren (N = 71)	14 (20)	42 (59)	15 (21)	
Anzahl betroffener Wirbelkörper				**0,001**
1-3 (N = 148)	24 (36)	77 (52)	17 (11)	
≥ 4 (N = 117)	22 (19)	71 (61)	24 (21)	
Andere Knochenmetastasen				
Nein (N = 63)	19 (39)	32 (51)	12 (19)	0,81
Ja (N = 202)	57 (28)	116 (57)	29 (14)	
Organmetastasen bei Bestrahlungsbeginn				**0,001**
Nein (N = 126)	46 (37)	68 (54)	12 (10)	
Ja (N = 139)	30 (22)	80 (58)	29 (21)	
Intervall von Erstdiagnose bis MSCC				0,25
< 12 Monate (N = 152)	40 (26)	86 (57)	26 (17)	
≥ 12 Monate (N = 113)	36 (32)	62 (55)	15 (13)	
Gehfähigkeit vor Bestrahlung				**0,004**
Nicht gehfähig (N = 102)	27 (26)	50 (49)	27 (26)	
Gehfähig (N = 163)	49 (30)	98 (60)	14 (9)	
Zeit, in der sich die Defizite vor Bestrahlung entwickelten				**< 0,001**
1-7 Tage (N = 88)	11 (13)	46 (52)	31 (35)	
> 7 Tage (N = 177)	65 (37)	102 (58)	10 (6)	
Bestrahlungsschema				
Kurzzeit-RT (N = 131)	37 (28)	74 (56)	20 (15)	0,95
Langzeit-RT (N = 134)	39 (29)	74 (55)	21 (16)	

3.4.2 Multivariate Analyse für die motorische Funktion nach Strahlentherapie

In der multivariaten Analyse für das funktionelle Ergebnis waren nur der ECOG-Allgemeinzustand, die Art des Primärtumors und die Zeit, in der sich vor Bestrahlung die motorischen Defizite entwickelt hatten, signifikant (s. Tab. 43).

Tab. 43: Der ECOG-Allgemeinzustand (P = 0,015), die Art des Primärtumors (P = 0,034) und die Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelt hatten (P < 0,001) waren signifikant mit der motorischen Funktion assoziiert.

Endpunkt: funktionelles Ergebnis	**Schätzwert**	**95%-Konfidenz-Intervall**	**P**
ECOG-Allgemeinzustand	- 0,78	((-1,41) – (-0,15))	**0,015**
Art des Primärtumors	-1,16	((-2,23) – (-0,09))	**0,034**
Zeit, in der sich die motorischen Defizite vor Bestrahlung entwickelten	1,52	(0,88 – 2,17)	**< 0,001**

3.5 TOXIZITÄT

Die akute Toxizität durch die Bestrahlung, wie z. B. Übelkeit, Durchfall und Hautreaktionen, überstieg bei keinem Patienten Grad 1 gemäß CTCAE 3.0.

Es traten keine späten Strahlenschäden, wie z. B. Myelopathien auf.

4. DISKUSSION

4.1. LOKALE KONTROLLE IM BESTRAHLUNGSFELD

Eine bedeutende Anzahl von Krebspatienten, die an einer metastatisch bedingten Rückenmarkskompression leiden, lebt trotz schlechter Prognose lange genug, um nach Abschluss der Bestrahlung im ehemaligen Bestrahlungsfeld ein Rezidiv der Rückenmarkskompression zu entwickeln (Rades et al., 2006).

Für die Bestimmung der lokalen Kontrolle im Bestrahlungsfeld wurden die 224 Patienten nach Abschluss der Bestrahlung nachbeobachtet, deren motorische Funktion sich unter der Bestrahlung verbessert hatte oder zumindest gleich geblieben, also nicht schlechter geworden, war.

Ältere Daten wiesen darauf hin, dass ein Langzeitbestrahlungsschema mit einer höheren Gesamtdosis, im Vergleich zu einer Kurzzeitbestrahlung, mit einer besseren lokalen Kontrolle einhergeht (Rades et al., 2006; $P < 0{,}001$). Die vorliegende prospektive Arbeit kommt in der multivariaten Analyse ebenfalls zu diesem Ergebnis: Die Langzeitbestrahlung war mit einer signifikant besseren lokalen Kontrolle assoziiert als die Kurzzeitbestrahlung ($P = 0{,}005$).

Das könnte dadurch erklärt werden, dass die biologisch effektive Dosis bei einer Langzeitbestrahlung höher ist als bei einer Kurzzeitbestrahlung (32,5 bis 40 Gy gegenüber 12 bis 23,3 Gy, berechnet mit einem α/β-Quotienten von 10 Gy für die Abtötung von Tumorzellen) (Barendsen, 1982; Joiner und Van der Kogel, 1997).

Die lokale Kontrolle war in der vorliegenden Arbeit sowohl für die Kurzzeit- als auch für die Langzeitbestrahlung niedriger als in vorhergegangenen retrospektiven Analysen (Rades et al., 2006). Das stützt die anfängliche Überlegung, dass auf Grund des Studiendesigns bei retrospektiven Studien nicht alle Lokalrezidive von metastatisch bedingten Rückenmarkskompressionen nach Bestrahlung detektiert werden können. Denn bei retrospektiven Studien werden die Patienten nicht in spezifischen, im Vorfeld entwickelten Programmen nachbeobachtet und daher oft im Falle eines Rezidivs nicht zur Wiederbestrahlung vorgestellt, also auch in den Studien nicht berücksichtigt.

Es ist auch möglich, dass viele Physiker und Radiologen glauben, dass es aufgrund von möglichen strahleninduzierten Rückenmarkschädigungen (Myelopathie) zu gefährlich sein könnte, einen Patienten mit Rezidiv einer metastatisch bedingten Rückenmarkskompression erneut zu bestrahlen. Dieses Vorurteil könnte dazu führen, dass sie seltener ein sehr wohl vorhandenes Lokalrezidiv diagnostizieren. Hierin könnte ebenfalls ein Grund dafür liegen, dass in retrospektiven Analysen weniger Lokalrezidive nach einer Langzeitbestrahlung diagnostiziert wurden.

Um also sicherstellen zu können, dass bei einem Patientenkollektiv möglichst alle Rezidive registriert werden, sollten die Patienten mindestens ein Jahr prospektiv nachbeobachtet werden.
In einer retrospektiven Studie von Rades et al. von 2006 wurden 1852 Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass eine bessere lokale Kontrolle in der multivariaten Analyse signifikant mit einer Langzeit-Bestrahlung ($P < 0{,}001$) assoziiert war. Die vorliegende Arbeit kommt zum selben Ergebnis ($P = 0{,}018$). Die Signifikanz des Fehlens von Organmetastasen, die sich in der oben genannten Studie zeigte ($P < 0{,}001$), konnte dagegen in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden ($P = 0{,}24$).
In der univariaten Analyse zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein deutlicher Trend für einen Einfluss des Primärtumors auf die lokale Kontrolle ($P = 0{,}05$). In der oben genannten Studie von Rades et al. (2006) war in der univariaten Analyse die Art des Primärtumors signifikant mit der lokalen Kontrolle assoziiert ($P <0{,}001$), was in der multivariaten Analyse allerdings nicht bestätigt werden konnte ($P = 0{,}14$). Bei einem aggressiven Primärtumor kommt es durch das schnelle Wachstum früher zu einem Lokalrezidiv als bei einem langsamer wachsenden Primärtumor, so dass ein Einfluss auf die lokale Kontrolle vorstellbar ist. Da sich in der vorliegenden Studie ein Trend für den Einfluss des Primärtumors zeigte, sollte dieser potentielle Prognosefaktor in zukünftigen Studien weiter berücksichtigt werden.

4.2 PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN

Der Progress der Erkrankung wurde in der vorliegenden Arbeit definiert als eine Verschlechterung der motorischen Funktion der Patienten unter der Bestrahlung bzw. nach Abschluss der Strahlentherapie. Dabei stellte sich in der multivariaten Analyse heraus, dass ein längeres progressionsfreies Überleben signifikant mit der Gabe von Bisphosphonaten ($P < 0{,}01$) und mit der langsameren Entwicklung der motorischen Defizite ($P = 0{,}02$) assoziiert war.
Die Gabe von Bisphosphonaten verringert die Wahrscheinlichkeit von pathologischen Frakturen und anderen so genannten skelettbezogenen Ereignissen (skeletal related events) und therapeutischen Interventionen. Sie werden vor allem Patienten mit einer besseren Prognose verabreicht. Wenn man davon ausgeht, dass pathologische Wirbelkörperfrakturen zu einer metastatisch bedingten Rückenmarkskompression mit Verschlechterung von motorischer Funktion bzw. Sensibilität führen können, ist es einleuchtend, dass sich unter der Gabe von Bisphosphonaten, bei der weniger Wirbelkörperfrakturen auftreten, das progressionsfreie Intervall hinsichtlich der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression verlängert.

Bei einer schnelleren Entwicklung der motorischen Defizite kann man davon ausgehen, dass der Tumor aggressiver ist. Von daher ist es nicht verwunderlich, dass das progressionsfreie Überleben bei einer langsameren Entwicklung der motorischen Defizite (durch das Wachstum eines weniger aggressiven Tumors) länger war.

In der univariaten Analyse für das progressionsfreie Überleben erwies sich die Art des Primärtumors als signifikant (P = 0,01). Diese Signifikanz ließ sich in der multivariaten Analyse nicht bestätigen (P = 0,41).

In einer Studie von Maranzano und Latini aus dem Jahre 1995, in der 275 Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression untersucht worden waren, zeigte sich aber, dass die Art des Primärtumors auch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss (P < 0,001) auf das progressionsfreie Überleben hatte: Bei Patienten mit Brust-, Prostatakrebs, Myelom oder Lymphom betrug das progressionsfreie Überleben im Mittel 11 Monate gegenüber 3 Monaten bei anderen Primärtumoren. Daher sollte dieser potentielle Prognosefaktor in weiteren Studien berücksichtigt werden.

Im Jahre 1998 veröffentlichten Maranzano et al. Daten von 44 Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression bei Prostatakrebs. Es wurden zwei Bestrahlungsschemata verglichen, wobei in einem Studienarm die Patienten 2 x 8 Gy erhielten mit 7 Tagen Pause und in dem anderen Studienarm 3 x 5 Gy und nach 4 bestrahlungsfreien Tagen noch einmal 5 x 3 Gy gegeben wurden. Weder andere Metastasen noch das Bestrahlungsschema hatten einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Dies deckt sich mit den Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit, wo ebenfalls weder das Bestrahlungsschema (P = 0,095) noch andere Knochen- oder Organmetastasen (P = 0,13) einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben hatten.

In einer anderen Arbeit von Maranzano et al. aus dem Jahre 2005, in der 300 Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression untersucht wurden, verglich man ein Kurzzeitregime mit 2 x 8 Gy mit einem so genannten Split-course-Regime (3 x 5 Gy gefolgt von einer Woche Pause, danach 5 x 3 Gy). Wie auch in der vorliegenden Arbeit (P = 0,057) konnte gezeigt werden, dass das Bestrahlungsschema keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben hatte (das progressionsfreie Intervall hielt in der Studie von Maranzano in beiden Armen im Mittel 3,5 Monate an).

4.3 GESAMTÜBERLEBEN

In der multivariaten Analyse war in der vorliegenden Arbeit das Gesamtüberleben signifikant mit dem ECOG-Allgemeinzustand (P < 0,001), mit der Anzahl betroffener Wirbelkörper (P = 0,04),

mit Organmetastasen (P < 0,001), mit der Gehfähigkeit vor der Bestrahlung (P = 0,038) und mit der Gabe von Bisphosphonaten (P < 0,001) assoziiert. Dies deckt sich mit den Angaben aus der Literatur. Besonders die Gehfähigkeit vor der Bestrahlung wurde bereits als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben von Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression erkannt.

In einer Arbeit von Hoskin et al. aus dem Jahre 2003, in die 102 Patienten eingeschlossen wurden, konnte gezeigt werden, dass Patienten, die bereits paraplegisch zum Zeitpunkt der Bestrahlung waren, also wegen einer Lähmung gar nicht mehr laufen konnten, nur sehr kurze Zeit überlebten (nach 6 Monaten lebten noch etwa 33 %) im Vergleich zu Patienten, die noch gehfähig waren (nach 6 Monaten lebten noch etwa 50 %; P < 0,0001).

Helweg-Larsen et al. veröffentlichten im Jahre 2000 eine Studie, in der 153 Patienten untersucht wurden. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben direkt mit der Gehfähigkeit vor der Bestrahlung assoziiert war (P = 0,001; im Vergleich dazu in der vorliegenden Studie P = 0,038). Während die mittlere Überlebenszeit für Patienten, die vor der Bestrahlung noch gehfähig waren, bei 7 Monaten lag, betrug die mittlere Überlebenszeit für die Patienten, die nicht mehr gehfähig waren, in der Studie von Helwig-Larsen nur 1,5 Monate.

In einer Arbeit von Brown et al. aus dem Jahre 1999, in der 34 Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression und Darmkrebs untersucht wurden, zeigte sich ebenfalls ein Trend für einen signifikanten Einfluss der Gehfähigkeit auf das Gesamtüberleben (P = 0,05; im Vergleich dazu in der vorliegenden Arbeit P = 0,038).

In der bereits oben angesprochenen Studie von Rades et al. aus dem Jahr 2006 war in der multivariaten Analyse ein besseres Gesamtüberleben ebenfalls signifikant mit dem Fehlen von Organmetastasen assoziiert (P < 0,001; von den Patienten mit Organmetastasen lebten nach 12 Monaten nur noch 8 %, während von den Patienten ohne Organmetastasen nach 12 Monaten noch 65 % lebten; im Vergleich dazu in der vorliegenden Studie P < 0,001). Es konnte gezeigt werden, dass ein besseres Gesamtüberleben außerdem signifikant mit der Gehfähigkeit vor Bestrahlung assoziiert war (P < 0,001; von den Patienten, die vor der Bestrahlung gehfähig waren, lebten nach 12 Monaten 56 %, während es unter den Patienten, die nicht gehfähig waren, nach 12 Monaten nur 21 % waren; im Vergleich dazu in der vorliegenden Studie P = 0,038).

Im Jahre 1997 veröffentlichten Maranzano et al. eine Untersuchung, in der die Wirkung von Kurzzeitbestrahlung bei 53 Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression evaluiert wurde. Es zeigte sich in dieser Studie, dass die Überlebenszeit signifikant länger war bei Patienten, die vor der Strahlentherapie (P < 0,02; von den Patienten, die vor der Bestrahlung nicht gehfähig waren, lebten nach 12 Monaten noch 11 %, während von den Patienten, die vor der Bestrahlung gehfähig waren, nach 12 Monaten noch 36 % lebten) oder nach der Bestrahlung laufen konnten (P = 0,02; von den Patienten, die nach der Bestrahlung gehfähig waren, lebten nach 12 Monaten noch

36 %, während die Patienten, die auch nach der Bestrahlung nicht gehfähig waren, nach 12 Monaten alle verstorben waren). In der vorliegenden Arbeit war die Überlebenszeit ebenfalls signifikant (P = 0,038) mit der Gehfähigkeit vor der Strahlentherapie assoziiert.
Die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper weist auf ein fortgeschrittenes Stadium der Krebserkrankung hin und ist für gewöhnlich mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert. Daher ist die Signifikanz dieses Prognosefaktors (P = 0,04) für das Gesamtüberleben nicht verwunderlich.
Der negative Einfluss des Vorhandenseins von Organmetastasen auf das Überleben wurde in früheren Studien ebenfalls herausgearbeitet (s. o. Rades et al., 2006: P < 0,001; unter den Patienten mit Organmetastasen lebten nach einem Jahr noch 8 %, während es bei den Patienten ohne Organmetastasen nach einem Jahr noch 65 % waren) und weist genau wie die Knochenmetastasen an der Wirbelsäule auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium hin. Je fortgeschrittener das Tumorstadium ist, desto kürzer ist die Überlebenszeit der Patienten. In der Studie von Rades et al. aus dem Jahr 2006 lebten Patienten ohne weitere Knochenmetastasen signifikant länger (nach einem Jahr 49 %) als Patienten mit weiteren Knochenmetastasen (nach einem Jahr 38 %, P < 0,001).
Die Gehfähigkeit ist eng mit dem ECOG-Allgemeinzustand verknüpft. Je besser der Allgemeinzustand und die Gehfähigkeit eines Patienten ist, desto weniger bettlägerig ist er und desto weniger Komplikationen wie Thrombosen und Lungenembolie, Lungenentzündung etc., die das Leben zusätzlich verkürzen können, treten dadurch bei ihm auf. Dabei muss beachtet werden, dass sich natürlich der Allgemeinzustand und die Gehfähigkeit eines Patienten gegenseitig beeinflussen können: Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand können weniger gut laufen. Nicht gehfähige Patienten weisen üblicherweise einen ECOG-Score von 3 oder 4 auf, gehfähige Patienten einen Score von 0 bis 2.
Der positive Einfluss der Bisphosphonatgaben auf das Gesamtüberleben könnte darauf zurückgehen, dass Bisphosphonate generell eher Patienten mit einer relativ günstigen Überlebenserwartung gegeben werden, vor allem Patienten mit Brustkrebs, Prostatakrebs und Myelom. Die Gabe von Bisphosphonaten ist mit weniger nachfolgenden klinischen Zwischenfällen, wie z. B. Frakturen, und der Notwendigkeit von Wiederbestrahlungen bei Patienten mit Metastasen verknüpft (Saad et al., 2002; Rosen et al., 2003).

4.4 MOTORISCHE FUNKTION NACH STRAHLENTHERAPIE

In der vorliegenden Arbeit war die motorische Funktion nach Strahlentherapie in der multivariaten Analyse signifikant mit dem ECOG-Allgemeinzustand (P = 0,015), der Art des Primärtumors (P = 0,034) und der Zeit, in der sich die motorischen Defizite vor der Bestrahlung entwickelt hatten

(P < 0,001), assoziiert. Die motorische Funktion nach Strahlentherapie war für die beiden Bestrahlungsregime vergleichbar (P = 0,95). Das deckt sich mit den Daten aus der Literatur.

In einer Studie von Rades et al. aus dem Jahre 2005, bei der 1304 Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression untersucht wurden, zeigte sich, dass die motorische Funktion nach Strahlentherapie ebenfalls signifikant mit dem ECOG-Allgemeinzustand (P < 0,001), der Art des Primärtumors (P < 0,001) und der Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelt hatten (P < 0,001), verbunden war. Rades et al. fanden vergleichbare Effekte für die Bestrahlungsschemata von 1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 15 x 2,5 Gy und 20 x 2 Gy auf die motorische Funktion. Hier wurde eine Verbesserung der motorischen Funktion in 26 %, 28 %, 27 %, 31 % und 28 % beobachtet (P = 0,90).

In einer Arbeit von Hoskin et al. aus dem Jahre 2003, in der 102 Patienten mit verschiedenen Bestrahlungsschemata (nur eine Bestrahlungssitzung gegenüber 20 Gy in 5 Fraktionen, s. o.) behandelt wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verglichenen Bestrahlungsregimen hinsichtlich der motorischen Funktion: von den Patienten, die in nur einer Bestrahlungssitzung behandelt worden waren, waren nach 2 - 6 Monaten 67 % gehfähig, während es unter den Patienten, die 5 Bestrahlungsfraktionen erhielten, nach 2 - 6 Monaten noch 78 % waren. In der vorliegenden Studie war das Bestrahlungsregime ebenfalls nicht signifikant (P = 0,95) mit der motorischen Funktion assoziiert.

Maranzano et al. verglichen in einer retrospektiven Analyse mit 44 Patienten und in einer randomisierten Arbeit mit 276 Patienten jeweils eine Kurzzeitbestrahlung (2 x 8 Gy in 2 Wochen) mit einem Split-course-Regime (3 x 5 Gy gefolgt von 4 bestrahlungsfreien Tagen, danach noch einmal 5 x 3 Gy; Maranzano et al., 1998; Maranzano et al., 2005). In den beiden Studien wurden bezüglich der motorischen Funktion nach Strahlentherapie keine signifikanten Vorteile für ein längeres Bestrahlungsschema festgestellt. In der Studie aus dem Jahr 2005 waren von den Patienten, die mit einem Kurzzeit-Schema bestrahlt worden waren, nach der Behandlung 56 % gehfähig, während es unter den Patienten, die ein so genanntes Split-course-Regime erhalten hatten, 59 % waren. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, bei der das Bestrahlungsschema ebenfalls nicht signifikant (P = 0,95) mit der motorischen Funktion verknüpft war.

In einer neueren randomisierten Studie von Maranzano et al. aus dem Jahre 2009 mit 327 Patienten, wurden zwei Kurzzeit-Bestrahlungsschemata verglichen (eine 8 Gy-Einzeldosis gegenüber 2 x 8 Gy). Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der motorischen Funktion nach Strahlentherapie: 62 % der Patienten, die eine 8 Gy-Einzeldosis erhielten, zeigten eine Verbesserung der motorischen Funktion gegenüber 69 % der Patienten, die 2 x 8 Gy erhielten. Allerdings wurden bei der Studie im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit nur Patienten eingeschlossen, bei de-

nen man, basierend auf negativen klinischen Faktoren, mit einer schlechten motorischen Funktion nach Strahlentherapie rechnete.

Im Jahre 1995 veröffentlichten Maranzano und Latini Daten (s. o.) von 275 untersuchten Patienten. Es wurde die Effektivität von Bestrahlung und chirurgischer Intervention bei metastatisch bedingter Rückenmarkskompression verglichen. Als wichtige Prognosefaktoren stellten sich die Art des Primärtumors und die Zeit, nach der die Rückenmarkskompression behandelt wurde, heraus: Die Mehrheit der Patienten, die zum Zeitpunkt der Bestrahlung gehfähig waren, zeigten keine Verschlechterung der motorischen Funktion. Unter den Patienten, die paretisch oder plegisch waren, konnte bei günstigem Tumortyp (Brust-, Prostatakrebs, Myelom oder Lymphom) eine höhere Ansprechrate verzeichnet werden als bei anderen Primärtumoren: 69 % der nicht gehfähigen und 100 % der paraplegischen Patienten, die durch die Behandlung ihre Gehfähigkeit zurück erlangten, hatten einen günstigen Primärtumortyp. Im Vergleich dazu war die motorische Funktion in der vorliegenden Studie ebenfalls signifikant ($P = 0{,}034$) mit der Art des Primärtumors assoziiert.

In einer Arbeit von Sørensen et al. aus dem Jahre 1990, in der 345 Patienten untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass der Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Diagnose der Rückenmarkskompression die ausschlaggebenden Faktoren für eine gute motorische Funktion nach Ende der Bestrahlung darstellten. Dabei wurde der Allgemeinzustand an der Gehfähigkeit der Patienten festgemacht: 79 % der Patienten, die vor Beginn der Bestrahlung laufen konnten, blieben gehfähig, während nur 21 % der paraplegischen und nur 6 % der paralytischen Patienten, die zu Beginn der Behandlung nicht mehr laufen konnten, ihre Gehfähigkeit wiedererlangten. In der vorliegenden Arbeit war der ECOG-Allgemeinzustand ebenfalls signifikant ($P = 0{,}015$) mit der motorischen Funktion assoziiert.

In einer Publikation von Rades et al. aus dem Jahre 2002, in der 98 Patienten untersucht wurden, erwies sich die Zeit, in der sich die motorischen Defizite vor der Bestrahlung entwickelt hatten, als wichtigster Prognosefaktor für die motorische Funktion ($P < 0{,}001$). Dies entspricht dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit, in der die Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelten, ebenfalls als Prognosefaktor erkannt wurde ($P < 0{,}001$).

In der multivariaten Analyse der vorliegenden Arbeit war die motorische Funktion nach Strahlentherapie vorrangig mit dem ECOG-Allgemeinzustand ($P = 0{,}015$), mit der Art des Primärtumors ($P = 0{,}034$) und der Zeit, in der sich die motorischen Defizite entwickelten ($P < 0{,}001$), assoziiert (s. o.). Für das Bestrahlungsschema zeigte sich lediglich ein Trend ($P = 0{,}95$). Diese drei Prognosefaktoren (Allgemeinzustand, Art des Primärtumors und Entwicklungszeit motorischer Defizite) wurden in anderen Studien ebenfalls als signifikante Einflusswerte für die motorische Funktion nach der Bestrahlung einer metastatisch bedingten Rückenmarkskompression beschrieben.

Bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit einer vergleichsweise günstigen Überlebensprognose könnten die Ergebnisse der Bestrahlung mit einem vorausgehenden chirurgischen Eingriff zur Entlastung des Rückenmarks verbessert werden. Eine kleine randomisierte Studie zeigte, dass entlastende chirurgische Eingriffe gefolgt von einer Langzeitbestrahlung mit 10 x 3 Gy bessere funktionelle Ergebnisse erzielten als die alleinige Bestrahlung mit 10 x 3 Gy (Patchell et al., 2005). Signifikant (P = 0,001) mehr Patienten in dem Arm mit Operation und Bestrahlung konnten nach der Behandlung wieder gehen (42 von 50 Patienten, das sind 84 %). In dem Arm mit alleiniger Bestrahlung waren nur 29 von 51 Patienten wieder gehfähig, das sind 57 %. Darüber hinaus konnte durch die vorausgehenden Operationen der Bedarf an Glukokortikosteroiden und Opioid-Schmerzmitteln signifikant reduziert werden.

Allerdings galten für diese randomisierte Studie strenge Einschlusskriterien. So wurden nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand, einer Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten, Befall von nur einem Rückenmarkssegment, ein solider Tumor und Bestehen einer Paraplegie < 48 Stunden berücksichtigt. Diese Patienten entsprechen 10 – 15 % aller Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression und sind somit für dieses Krankheitsbild nicht repräsentativ. Nach wie vor ist die alleinige Strahlentherapie die Standardbehandlung für die große Mehrzahl von Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression.

5. ZUSAMMENFASSUNG

5.1 HINTERGRUND

Viele Krebspatienten, die eine metastatisch bedingte Rückenmarkskompression entwickeln, leben lange genug, um nach der Bestrahlung im bestrahlten Feld ein Rezidiv zu erleiden. Bei dieser ersten prospektiven Studie wurden verschiedene Bestrahlungsschemata hinsichtlich der lokalen Kontrolle wie der Behandlung metastatisch bedingter Rückenmarkskompression verglichen.

5.2 MATERIAL UND METHODEN

In diese prospektive, nicht randomisierte Studie wurden 265 Patienten, die ausschließlich bestrahlt wurden, eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war die lokale Kontrolle der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression. Verglichen wurden die Kurzzeit- (1 x 8 Gy/5 x 4 Gy, N = 131) und die Langzeit-Bestrahlung (10 x 3 Gy/15 x 2,5 Gy/20 x 2 Gy, N = 134). Sekundäre Endpunkte waren die motorische Funktion nach Bestrahlung, das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben.

Für die Analyse der lokalen Kontrolle (d. h. kein Rezidiv einer metastatisch bedingten Rückenmarkskompression im ehemaligen Bestrahlungsfeld) wurden 224 Patienten mit verbesserter bzw. unveränderter motorischer Funktion unter Bestrahlung eingeschlossen.

Neben dem Bestrahlungsschema wurden 11 weitere potentielle Prognosefaktoren für die genannten Endpunkte untersucht.

5.3 ERGEBNISSE

Die Rate der lokalen Kontrolle betrug nach einem Jahr 61 % nach Kurzzeit-Bestrahlung und 81 % nach Langzeit-Bestrahlung (P = 0,005). In einer multivariaten Analyse war eine verbesserte lokale Kontrolle signifikant mit der Langzeitbestrahlung (P = 0,018) assoziiert.

Die motorische Funktion verbesserte sich in 37 % der Fälle nach Kurzzeit- und in 39 % der Fälle nach Langzeitbestrahlung.

Eine Verbesserung der motorischen Funktion war assoziiert mit einem besseren Allgemeinzustand (P = 0,015), einem günstigeren Primärtumor (P = 0,034) und einer langsameren Entwicklung der motorischen Defizite (P < 0,001).

Im gesamten Patientenkollektiv lagen die Raten für das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten bei 77 % und nach 12 Monaten bei 64 %. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass das progressionsfreie Überleben signifikant assoziiert war mit der Gabe von Bisphosphonaten (P < 0,01) und der Zeit, in der sich die motorischen Defizite vor der Bestrahlung entwickelt hatten (P = 0,02).

Die 1-Jahres-Überlebensraten lagen bei 23 % nach Kurzzeit- und bei 30 % nach Langzeitbestrahlung (P = 0,28). In der multivariaten Analyse war ein besseres Gesamtüberleben mit einem besseren Allgemeinzustand (P < 0,001), mit dem Fehlen von Organmetastasen (P < 0,001), mit Befall von nur 1 - 3 Wirbelkörpern (P = 0,04), der Gehfähigkeit vor Strahlentherapie (P = 0,038) und mit der Gabe von Bisphosphonaten nach Ende der Bestrahlung (P < 0,001) assoziiert.

Die akute Toxizität durch die Bestrahlung überstieg bei keinem Patienten Grad 1 nach CTCAE 3.0. Es traten keine Spätschäden durch die Strahlentherapie, wie z. B. Myelopathie, auf.

5.4 FAZIT

Die Langzeit-Bestrahlung führte zu einer signifikant besseren lokalen Kontrolle im Vergleich zur Kurzzeit-Bestrahlung. Das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die motorische Funktion nach Strahlentherapie waren nach beiden Strahlentherapieschemata nicht signifikant unterschiedlich.
Patienten, die eine vergleichsweise gute Lebenserwartung haben und somit lange genug leben können, um ein Rezidiv der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression in der vorbestrahlten Region zu entwickeln, sollten eine Langzeitbestrahlung erhalten.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Amar A P, Levy M L:** Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury.
   Neurosurgery, 44, 1027-1040 (1999)

2. **Bach F, Larsen B H, Rohde K, et al.:** Metastatic spinal cord compression. Occurrence, symptoms, clinical presentations, and prognosis in 398 patients with spinal cord compression.
   Acta Neurochir, 107, 37-43 (1990)

3. **Barendsen G W:** Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue response.
   Int J Radiat Oncol Biol Phys, 8, 1981-1997 (1982)

4. **Barton MK:** Denosumab an option for Patients With Bone Metastasis From Breast Cancer.
   http://caonline.amcancersoc.org/cgi/reprint/61/3/135 am 31.05.2011 um 14:00

5. **Body JJ:** New developments for treatment and prevention of bone metastases.
   Curr Opin Oncol, 2011 Apr 23. [Epub ahead of print]

6. **Bohm P, Huber J:** The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs.
   J Bone Joint Surg Br, 84, 521-529 (2002)

7. **Brown P D, Stafford S L, Schild S E, et al.:** Metastatic spinal cord compression in patients with colorectal cancer.
   J Neurooncol, 44, 175-180 (1999)

8. **Findley G F:** The role of vertebral body collapse in the management of malignant spinal cord compression.
   J Neurol Neurosurg Psychiatry, 50, 151-154 (1987)

9. **Gilbert R W, Kim J H, Posner R B:** Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment.
Ann Neurol, 3, 40-51 (1978)

10. **Harrington K D:** Metastatic tumors of the spine: diagnosis and treatment.
J Am Acad Orthop Surg, 1, 76-86 (1993)

11. **Heimdal K, Hirschberg H, SlettebØ H, Watne K, Nome O:** High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression.
J Neurooncol, 12,141-4 (1992)

12. **Helweg-Larsen S, Sørensen P S, Kreiner S:** Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 46, 1163-1169 (2000)

13. **Helweg-Larsen S, Hansen S W, Sørensen P S:** Second occurrence of symptomatic metastatic spinal cord compression and findings of multiple spinal epidural metastases.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 33, 595-598 (1995)

14. **Hoskin P J, Grover A, Bhana R:** Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation.
Radiother Oncol, 68, 175-180 (2003)

15. **Joiner M C, Van der Kogel A J:** The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships, in **Steel G G** (ed): Basic clinical radiobiology.
New York, Oxford University Press, 106-112 (1997)

16. **Kaplan E L, Meier P:** Non parametric estimation from incomplete observations.
J Am Stat Assoc, 53, 457-481 (1958)

17. **Kato A, Ushio Y, Hayakawa T, Ikeda H, Mogami H:** Circulatory disturbance of the spinal cord with epidural neoplasms in rats.
J Neurosurg, 63, 260-265 (1985)

18. **Kim R Y, Smith J W, Spencer S A, Meredith R F, Salter M M:** Malignant epidural spinal cord compression associated with a paravertebral mass: its radiotherapeutic outcome on radiosensitivity.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 27, 1079-1083 (1993)

19. **Klimo P Jr, Dailey A T, Fessler R G:** Posterior surgical approaches and outcomes in metastatic spine-disease.
Neurosurg Clin N Am, 15, 425-435 (2001)

20. **Koswig S, Budach V:** Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study.
Strahlenther Onkol, 175, 500-508 (1999)

21. **Kovner F, Spigel S, Rider I, et al.:** Radiation therapy of metastatic spinal cord compression. Multidisciplinary team diagnosis and treatment.
J Neurooncol, 42, 85-92 (1999)

22. **Loblaw D A, Laperriere N J, Mackillop W J:** A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario.
Clin Oncol, 15, 211-217 (2003)

23. **Manabe S, Tanaka H, Hogo Y, Park P, Ohno T, Tateishi A:** Experimental analysis of the spinal cord compressed by spinal metastasis.
Spine, 14, 1308-1315 (1989)

24. **Maranzano E, Trippa F, Casale M, Costantini S, Lupattelli M, Bellavita R, Marafioti L, Pergolizzi S, Santacaterina A, Mignogna M, Silvano G, Fusco V:** 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial.
Radiother Oncol. 2009 Nov;93(2):174-9. Epub 2009 Jun 10

25. **Maranzano E, Bellevita R, Rossi R, et al:** Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial.
J Clin Oncol, 23, 3358-3365 (2005)

26. **Maranzano E, Latini P, Beneventi S, et al.:** Comparison of two different radiotherapy schedules for spinal cord compression in prostate cancer.
Tumori, 84, 472-477 (1998)

27. **Maranzano E, Latini P, Perrucci E, Beneventi S, Lupattelli M, Corgna E:** Short-course radiotherapy (8 Gy x 2) in metastatic spinal cord compression: an effective and feasible treatment.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 38, 1037-1044 (1997)

28. **Maranzano E, Latini P:** Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 32, 959-967 (1995)

29. **Ominsky MS, Stouch B, Schroeder J, Pyrah I, Stolina M, Smith SY, Kostenuik PJ:** Denosumab, a fully human RANKL antibody, reduced bone turnover markers and increased trabecular and cortical bone mass, density, and strength in ovariectomized cynomolgus monkeys.
Bone. 2011 Apr 9. [Epub ahead of print]

30. **Patchell R, Tibbs P A, Regine W F, 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)

31. **Pigott K H, Baddeley H, Maher E J:** Pattern of disease in spinal cord compression on MRI scan and implications for treatment.
Clin Oncol, 6, 7-10 (1994)

32. **Prasad D, Schiff D**: Malignant spinal-cord compression.
Lancet Oncol, 6, 14-24 (2005)

33. **Rades D, Dunst J, Schild S E:** The first score predicting overall survival in patients with metastatic spinal cord compression.
Cancer, 112 (1), 157-161 (2008)

34. **Rades D, Fehlauer F, Schulte R, et al.:** Prognostic factors for the local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression.
J Clin Oncol, 24, 3388-3393 (2006)

35. **Rades, D, Stalpers L J A, Veninga T, et al.:** Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression in a series of 1304 patients.
J Clin Oncol, 15, 3366-3375 (2005)

36. **Rades D, Heidenreich F, Karstens J H:** Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression.
Int J Radat Oncol Biol Phys, 53, 975-979 (2002)

37. **Rades D, Heidenreich F, Bremer M, Karstens J H:** Time of developing motor deficits before radiotherapy as a new and relevant prognostic factor in metastatic spinal cord compression: final results of a retrospective analysis.
Eur Neurol, 45, 266-269 (2001)

38. **Rosen L S, Gordon D H, Dugan W, et al.:** Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion.
Cancer, 100, 36-43 (2004)

39. **Rosen L S, Gordon D, Tchekmedyian S, et al.:** Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase II, double-blind, randomised trial – The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. Rosen.
J Clin Oncol, 21, 3150-3157 (2003)

40. **Saad F, Gleason D M, Murrey R, et al.:** A randomised, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma.
J Natl Cancer Inst, 94, 1458-1468 (2002)

41. **Sørensen P S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen H H:** Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial.

Eur J Cancer, 30A, 22-27 (1994)

42. **Sørensen P S, Børgesen S E, Rohde K, et al.:** Metastatic epidural spinal cord compression.

Cancer, 65, 1502-1509 (1990)

43. **Spiller W G:** Rapidly progressive paralysis associated with carcinoma.

AMA Arch Neurol Psychiatry, 13, 471-477 (1925)

44. **Steenland E, Leer J W, van Houwelingen H, et al.:** The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study.

Radiother Oncol, 52, 101-109 (1999)

45. **Tarlov I, Klinger H:** Spinal cord compression studies. II. Time limits for recovery after acute compression in dogs.

AMA Arch Neurol Psychiatry, 71, 271-290 (1954)

46. **Tarlov I, Klinger H, Vitale S:** Spinal cord compression studies. I. Experimental techniques to produce acute and gradual compression.

AMA Arch Neurol Psychiatry, 70, 813-819 (1953)

47. **Tomita T, Galicich J H, Sundaresan N:** Radiation therapy for spinal epidural metastases with complete block.

Acta Radiol Oncol, 22, 135-143 (1983)

48. **Ushio Y, Posner R, Posner J B, Shapiro W R:** Experimental spinal cord compression by epidural neoplasms.

Neurology, 27, 422-429 (1977)

49. **Wong D A, Fornasier V L, MacNab I:** Spinal metastases: the obvious, the occult, and the impostors.

Spine, 15, 1-4 (1990)

50. **Yen D, Kuriachan V, Yach J, Howard A:** Long-term outcome of anterior decompression and spinal fixation after placement of the Welesley Wedge for thoracic and lumbar spinal metastasis.

J Neurosurg, 96 (suppl 1), 6-9 (2002)

51. http://www.onkologie2010.de/arbeitshilfen/allgemeinzustand.htm

am 15.01.2010 um 11:04 Uhr

7. ANHANG

7.1 MUSTER DES DOKUMENTATIONSBOGENS

Zentrum |__|__|__| Geb.-Datum |__|__|__|__|__|__| Geschlecht: m ☐ w ☐

Zeitpunkt der Untersuchung: |__|__|__|__|__|__| RT: 1 x 8 Gy |__| 5 x 4 Gy |__| 10 x 3 Gy |__| 20 x 2 Gy |__|

vor RT |__| 1 Monat nach RT |__| 3 Monate nach RT |__| 6 Monate nach RT |__| 12 Monate nach RT |__|

Tag der Erstvorstellung zur RT: Mo |__| Di |__| Mi |__| Do |__| Fr |__| Sa |__| So |__|

Zeit: Beginn motor. Defizite bis zur RT: |__|__| Tage Bildgebung: CT |__| MRT |__|

Zeit: Erstdiagnose d. Tumorerkrankung bis RM-Kompression: |__|__|__| Monate

Dexamethason: _____mg/die (Neuro)-Chirurgisches Konsil: ja |__| nein |__|

Lokalisation befallener Wirbelkörper (z.B. Th10-L2):_____

Lokalisation bestrahlterWK:_____

Art des Primärtumors: _____

andere Metastasen vor RT: _____

Performance-Status ECOG: 0 |__| 1 |__| 2 |__| 3 |__| 4 |__|

Motorische Funktion:
normale Kraft |__|
gehfähig ohne Hilfe |__|
gehfähig mit Hilfe |__|
nicht gehfähig (Paraparese) |__|
Paraplegie |__|

In-field-Rezidiv: ja |__| nein |__|
Zeitpunkt In-field-Rezidiv: |__|__|__| Monate nach RT

Out-field-Rezidiv: **ja** |__| **nein** |__|
Zeitpunkt In-field-Rezidiv: |__|__|__| Monate nach RT

Neue Metastasen (Lok. und Zeitpkt.): _____

Tod:

ja |__| **nein** |__|
Zeitpunkt In-field-Rezidiv: |__|__|__| Monate nach RT

Toxizität (CTCAE bzw. RTOG):
Übelkeit/Erbrechen; Grad |__|
Diarrhoe; Grad |__|
Dysphagie; Grad |__|
Anämie; Grad |__|
Leukopenie; Grad |__|
Thrombopenie; Grad |__|
RT-Myelopathie; Grad |__|
Sonstige_____; Grad |__|

Anzahl der Bisphosphonatgaben bis heute: _____

7.2 VOTUM DER ETHIKKOMMISSION

Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

Dekanat der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Herrn
PD Dr. D. Rades
Klinik für Strahlentherapie

im Hause

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. Dunst, Direktor der Klinik für Strahlentherapie

Bearbeiter: Frau Erdmann
Telefon: (0451) 500- 4639
Fax: (0451) 500- 3026
email: erdmann@zuv.uni-luebeck.de

Datum: 12.09.06
Aktenzeichen: **06-147**
(immer angeben !)

Ihr Antrag an die Ethik-Kommission vom 25. August 2006
Antragsteller: Herr Dr. Rades / Herr Prof. Dunst
Titel: Strahlentherapie motorischer Defizite bei metastatisch bedingter Rückenmarkskompression (10 x 3 GY versus 1 x 8 GY)

Sehr geehrter Herr Dr. Rades,

die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck hat sich auf ihrer Sitzung vom 10. Oktober 2006 mit der o.g. Studie befasst.

Die Prüfung bezieht sich auf folgende Unterlagen:

- Ihr Anschreiben vom 25. August 2006
- Votum der Ärztekammer Hamburg vom 23. August 2006
- Antrag, Studienprotokoll, Synopse, Patienteninformation, Einwilligung und Lebenslauf.

Sie schließt sich dem positiven Votum der Ärztekammer Hamburg an.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und besten Wünschen
für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich
Ihr

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Vorsitzender

8. DANKSAGUNG

Im Nachfolgenden möchte ich mich bei allen aufgeführten Personen und Gruppen für ihre Unterstützung während meiner Doktoranden-Zeit bedanken. Ohne sie wäre diese Doktorarbeit in der vorliegenden Form nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rades für die Überlassung dieses wichtigen Themas und die exzellente, umfassende Betreuung während der gesamten Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Schild für die Hilfe bei den vielen statistischen Analysen sowie den Kollegen in den Niederlanden, Dr. Theo Veninga und Dr. Bernard vom Institut Verbeeten in Tilburg sowie Dr. Lukas Stalpers vom Academic Medical Center in Amsterdam, für die konstruktive Zusammenarbeit im Rahmen der Studie.

9. LEBENSLAUF

Name:	Marisa Katrin Klaus, geb. Lange
Geburtsdatum:	10. April 1985 in Hamburg
Familienstand:	verheiratet
Eltern:	Werner Lange, Studiendirektor
	Brigitte Lange, geb. Roggon, Lehrerin
Schulausbildung:	1991 – 1993 Grundschule Schönningstedt, Reinbek
	1993 – 1995 Grundschule Fürstin-Ann-Marie-von-Bismarck-Schule, Aumühle
	1995 – 2004 Hansa-Gymnasium Bergedorf, Hamburg
Studium der Medizin:	2004 bis 2011 Universität zu Lübeck
Facharztausbildung:	seit 2011 in der Klinik für Allgemein-, Gefäß- und Viszeralchirurgie am Klinikum Itzehoe

10. PUBLIKATIONSLISTE

1. **Rades D, Lange M, Veninga T, Rudat V, Bajrovic A, Stalpers LJ, Dunst J, Schild SE:** Preliminary results of spinal cord compression recurrence evaluation (score-1) study comparing short-course versus long-course radiotherapy for local control of malignant epidural spinal cord compression.

   Int J Radiat Oncol Biol Phys, 73, 228-234 (2009)

   [Impact Factor 2008 = 4,639]

2. **Rades D, Lange M, Veninga T, Stalpers LJ, Bajrovic A, Adamietz IA, Rudat V, Schild SE:** Final results of a study comparing short-coruse and long-course radiotherapy (RT) for local control of metastatic spinal cord compression (MSCC).

   J Clin Oncol, 27, No 15 Supplement, 9522 (2009)

3. **Rades D, Lange M, Veninga T, Stalpers LJ, Bajrovic A, Adamietz IA, Rudat V, Schild SE:** Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression.

   Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Feb 1;79(2):524-30. Epub 2010 May 6.

   [Impact Factor 2008 = 4,639]

4. „Querschnittslähmung aufgrund von Metastasen – durch Bestrahlung wieder gehen können“

   Posterausstellung auf dem Lübecker Doktorandentag 2009