

Europäisches CyberKnife-Zentrum München-Großhadern

Vorstand: Prof. Dr. Alexander Muacevic



***Lokale Kontrolle und Toxizität nach radiochirurgischer  
Bestrahlung von spinalen Metastasen mit einem  
Roboter-geführten Bestrahlungssystem  
(CyberKnife®)***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-  
Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Lucas Mose

aus  
Bad Homburg v.d. Höhe

Jahr  
2022

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Berichterstatter: Prof. Dr. Alexander Muacevic

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Maximilian Niyazi

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Markus Kufeld

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2022

## Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract (English):</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Theorie</b> .....	<b>12</b>
1.1 Epidemiologie spinaler Metastasen .....	12
1.2 Entstehung von Knochenmetastasen und Histologie .....	13
1.3 Radiologische Klassifikation .....	15
1.4 Klinische Einschätzung der Metastase und des Patienten .....	16
1.5 Klinische Bedeutung von spinalen Metastasen .....	18
1.6 Therapeutisches Vorgehen bei spinalen Metastasen .....	18
1.7 Systemische Medikation .....	19
1.8 Lokale operative Verfahren .....	21
1.9 Strahlentherapie .....	22
1.10 Best supportive Care .....	26
<b>2. Zielsetzung</b> .....	<b>27</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>28</b>
3.1 Patientenkollektiv und Therapie .....	28
3.2 Das CyberKnife-System .....	33
<b>3.3 Nachuntersuchungen und Datenerhebung</b> .....	<b>39</b>
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>40</b>
4.1 Lokale Kontrolle .....	40
4.2 Distanze Kontrolle .....	52
4.3 Überleben .....	54
4.4 Multivariatanalyse der lokalen Kontrolle .....	58
4.5 Schmerzkontrolle .....	60
4.6 Wirbelkörpersinterungen nach Behandlung mit dem CyberKnife-System .....	61
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>62</b>
5.1 Patientenkollektiv .....	62
5.2 Lokale Kontrolle und Nebenwirkungen .....	62
5.3 Schmerzreduktion .....	66
5.4 Distanze Kontrolle und Gesamtüberleben .....	67
<b>6. Schlussfolgerung</b> .....	<b>68</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>69</b>

<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>Affidavit.....</b>	<b>75</b>
<b>Publikationsliste: .....</b>	<b>76</b>

## Zusammenfassung

Aufgrund der längeren Überlebenszeiten wird die Behandlung von spinalen Metastasen zunehmend relevanter. Metastasen in der Wirbelsäule führen zu lokalen Schmerzen und neurologischen Ausfällen. Wegen der therapeutischen Effizienz und dem niedrigen Nebenwirkungsprofil stellt die Radiochirurgie eine zunehmend wichtigere Therapieoption dar. In dieser Dissertation werden die Langzeitergebnisse und die prognostischen Faktoren der Behandlung spinaler Metastasen mit dem CyberKnife-System dargestellt.

Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen in der Zusammenschau mit der Literatur, dass die Radiochirurgie eine effektive und nebenwirkungsarme Therapiemöglichkeit zur lokalen Kontrolle sowohl von de novo, als auch von rezidierten Metastasen darstellt (lokale Kontrolle nach 1 Jahr: 92%). Besonders lange lokale Kontrollraten werden bei Metastasen von Mamma- und Prostata-Karzinomen sowie nach Applikation von hohen Strahlendosen erreicht (multivariate p-Werte: Mamma-Karzinom: 0,027; Prostata-Karzinom: 0,004; Strahlendosis  $\geq 20$  Gy: 0,007). Rezidive, die initial radiochirurgisch behandelt wurden, zeigen bei der Rebestrahlung mit Radiochirurgie in der lokalen Kontrolle keinen signifikanten Unterschied verglichen mit neu aufgetretenen Metastasen. Hingegen weisen zuvor konventionell bestrahlte, spinale Metastasen eine schlechtere lokale Kontrolle in der Rebestrahlung mit Radiochirurgie auf (multivariater p-Wert: 0,044).

Das Planning Target Volume und die Lokalisation der Metastasen haben keinen Effekt auf die therapeutische Effizienz der Radiochirurgie. Die hier erhobenen Daten zeigen eine wirksame Schmerzreduktion durch die Radiochirurgie.

Die zentrale Zielsetzung besteht in der langfristigen Ausschaltung der Metastase. Die Radiochirurgie bietet sich hierbei für einen Großteil der spinalen Metastasen als eine sichere und nachhaltige Therapieoption an.

## Abstract (English):

The treatment of spinal metastases is becoming increasingly relevant due to longer overall survival. Spinal metastases lead to local pain and neurological deficits. Because of its therapeutic efficiency and low side effect profile, radiosurgery is an increasingly important treatment option. In this dissertation, the long-term results and prognostic factors of the treatment of spinal metastases with the CyberKnife-System are presented.

The outcome of this analysis together with the literature show that radiosurgery is an effective and safe therapy option for local control of both de novo and recurrent metastases (local tumor control after one year: 92%). Particularly long local control rates are achieved in metastases of breast and prostate carcinomas and after application of high radiation doses (multivariate p-values: breast carcinoma: 0,027; prostate carcinoma: 0,004; radiation dose  $\geq 20$  Gy: 0,007). Recurrences that were initially treated with radiosurgery show no significant difference in the local control rates of radiosurgical treatment compared to de novo metastases. In contrast, previously conventionally irradiated spinal metastases show a significantly poorer local control in the case of reirradiation with radiosurgery (multivariate p-value: 0,044).

The Planning Target Volume and the localization of metastases have no effect on the therapeutic efficiency of radiosurgery. The data collected here show effective pain reduction with radiosurgery.

The central objective is the long-term elimination of the metastasis. In this regard, radiosurgery offers itself as a safe and sustainable therapeutic option for the majority of spinal metastases.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1: Computertomographische Darstellung einer osteoblastischen Metastase eines Prostata-Karzinoms in dem vierten Halswirbelkörper (CyberKnife-Zentrum München Großhadern) .....</b>	<b>14</b>
<b>Abbildung 2: Computertomographische Darstellung einer osteolytischen Metastase eines Nierenzell-Karzinoms in dem gesinterten, ersten Lendenwirbelkörper (CyberKnife-Zentrum München Großhadern) .....</b>	<b>14</b>
<b>Abbildung 3: Schematische Darstellung der Gradeinteilung zur Metastasenausdehnung nach dem „Bilsky-Score“ .....</b>	<b>15</b>
<b>Abbildung 4: Gesamtüberleben von Patienten ab Behandlung spinaler Metastasen durch SBRT - unterteilt nach „Zeit zwischen Erstdiagnose und SBRT spinaler Metastase“ und „Karnofsky-Status“ [5].....</b>	<b>17</b>
<b>Abbildung 5: Behandlung spinaler Metastasen nach dem NOMS-Schema.....</b>	<b>19</b>
<b>Abbildung 7: Bestrahlungsplan einer osteoblastischen, spinalen Metastase eines Prostata-Karzinoms im Halswirbelkörper 4 (Cyber-Knife Zentrum München Großhadern).....</b>	<b>37</b>
<b>Abbildung 8: Bestrahlungsplan einer osteolytischen, spinalen Metastase eines Nierenzell-Karzinoms im Brustwirbelkörper 7 (Cyber-Knife Zentrum München Großhadern) .....</b>	<b>37</b>
<b>Abbildung 9: Allgemeine lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT .....</b>	<b>40</b>
<b>Abbildung 10: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt in die häufigsten Primärtumore .....</b>	<b>42</b>
<b>Abbildung 11: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt nach der lokalen Vorbestrahlung .....</b>	<b>44</b>
<b>Abbildung 12: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt nach der Lokalisation der Metastase in der Wirbelsäule .....</b>	<b>46</b>
<b>Abbildung 13: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt in ein PTV "&lt; 22ccm" und "≥ 22ccm" .....</b>	<b>48</b>
<b>Abbildung 14: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt in SBRT mit einer Dosis von „&lt;20 Gy“ und „≥20 Gy“ .....</b>	<b>50</b>
<b>Abbildung 14: Allgemeine distante Kontrolle der Patienten ab dem Zeitpunkt der SBRT der spinalen Metastase .....</b>	<b>52</b>
<b>Abbildung 15: Gesamtüberleben der Patienten ab dem Zeitpunkt der SBRT der spinalen Metastase .....</b>	<b>54</b>
<b>Abbildung 16: Überleben der Patienten ab dem Zeitpunkt der SBRT der spinalen Metastase - unterteilt in die häufigsten Primärtumore .....</b>	<b>56</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wertesystem der SINS-Berechnung [7].....	16
Tabelle 2: Übersicht zur Indikationsstellung zur SBRT bei spinalen Metastasen.....	24
Tabelle 3: Maximale Toleranzdosis des Myelons in Gy bei 1-5 Fraktionssitzungen mit einem Myelopathierisiko zwischen 1-5% [58].....	25
Tabelle 4: Lokale Kontrolle von spinalen Metastasen nach SBRT.....	25
Tabelle 5: Merkmale des Patientenkollektivs .....	29
Tabelle 6: Verteilung der Lokalisation spinaler Metastasen in der Wirbelsäule .....	30
Tabelle 7: Häufigkeit der Primärtumore bei spinalen Metastasen in dem Patientenkollektiv .....	30
Tabelle 8: Übersicht über die lokale radiotherapeutische Vorbehandlung der spinalen Metastasen .....	31
Tabelle 9: Dosis- und PTV-Parameter aufgeteilt in die häufigsten Primärtumore .....	31
Tabelle 10: Übersicht über die Therapieparameter der SBRT .....	32
Tabelle 11: Allgemeine lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT .....	41
Tabelle 12: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt in die häufigsten Primärtumore mit Cox-Regression-Univariatanalyse .....	43
Tabelle 13: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt nach der lokalen Vorbestrahlung mit Cox-Regression-Univariatanalyse.....	45
Tabelle 14: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt nach der Lokalisation der Metastase in der Wirbelsäule mit Cox-Regression-Univariatanalyse.....	47
Tabelle 15: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt in ein PTV "<22 cm" und "≥22 ccm" mit Cox-Regression-Univariatanalyse .....	49
Tabelle 16: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt in SBRT mit einer Dosis von „<20 Gy“ und „≥20 Gy“ mit Cox-Regression-Univariatanalyse.....	51
Tabelle 17: Allgemeine distante Kontrolle der Patienten ab dem Zeitpunkt der SBRT der spinalen Metastase .....	53
Tabelle 18: Gesamtüberleben der Patienten ab dem Zeitpunkt der SBRT der spinalen Metastase .....	55
Tabelle 19: Überleben der Patienten ab dem Zeitpunkt der SBRT- unterteilt in die häufigsten Primärtumore mit Cox-Regression-Univariatanalyse.....	57
Tabelle 20: Cox-Regression-Multivariatanalyse der lokalen Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT .....	59
Tabelle 21: VAS-Score-Vergleich durch den Wilcoxon Signed Rank Test vor und nach SBRT ..	61
Tabelle 22: Vertebrale Kompressionsfrakturen nach Behandlung mit dem CyberKnife-System	61

## Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Oncology
cEBRT	Conventional external body radiation therapy (= konventionelle fraktionierte Radiotherapie)
ccm	Kubikzentimeter
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
CK	CyberKnife-System
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume
DRR	Digital reconstructed radiographs
ESCC	Epidural spinal cord compression
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenz-Intervall
KPS	Karnofsky performance status scale
MLC	Micro-multileaf collimator
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
NAR	Numbers at risk
NOMS	Neurologic, Oncologic, Mechanical Instability, Systemic Disease
OARs	Organs at risk
PET	Positronenemissionstomographie
PMMA	Polymethylmethacrylat
PTV	Planning Target Volume
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RANKL	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand
SA	Standardabweichung
SBRT	Stereotactic body radiation therapy
SINS	Spine instability neoplastic score
SRE	Skeletal related event
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie
VAS	Visuelle Analog Skala
Vergl.	Verglichen
VKF	Vertebrale Kompressionsfraktur



***Lokale Kontrolle und Toxizität nach radiochirurgischer  
Bestrahlung von spinalen Metastasen mit einem  
Roboter-geführten Bestrahlungssystem (CyberKnife®)***

## 1. Theorie

### 1.1 Epidemiologie spinaler Metastasen

Die Prävalenz von Krebsneuerkrankungen nimmt in Deutschland zu. Das liegt unter anderem an der steigenden Anzahl älterer Menschen, die in der Regel häufiger betroffen sind. Die absolute Zahl der Krebsneuerkrankungen hat von 2004 bis 2014 bei Männern um 6% und bei Frauen um 9% zugenommen. Im Jahre 2014 waren dies insgesamt 476.000 neudiagnostizierte Krebserkrankungen [1].

Die häufigsten Karzinome in Deutschland sind Mamma-Karzinome, Darm-Karzinome, Prostata-Karzinome und Bronchial-Karzinome. Geschlechtsspezifisch treten bei Männern am häufigsten Prostata-Karzinome, Bronchial-Karzinome und Darm-Karzinome auf. Bei Frauen sind es Karzinome der Mamma, des Darms und der Lunge [1].

Die Inzidenz von vertebrealen Filiae bei allen Tumorpatienten beträgt zwischen 5-40% [2-4], wobei spinale Metastasen 60-70% der ossären Filiae darstellen [2, 5-7]. Post-mortem weisen bis zu 90% aller Krebspatienten mikroskopische spinale Metastasen auf [8]. Spinale Metastasen entwickeln sich häufig im Krankheitsverlauf von Mamma-Karzinomen (19,6-22% aller spinalen Metastasen), Prostata-Karzinomen (7,5-20,3% aller spinalen Metastasen) und Bronchial-Karzinomen (15-20,7% aller spinalen Metastasen), seltener bei Nierenzell-Karzinomen (5% aller spinalen Metastasen) und anderen Tumoren [3, 9-14]. Ihre Behandlung sowie Prävention wird zunehmend relevanter, da Tumorpatienten aufgrund der Fortschritte in der Systemtherapie Knochenmetastasen und ihre Symptome häufiger erleben [2, 10, 13].

## 1.2 Entstehung von Knochenmetastasen und Histologie

Ossäre Metastasen können nach histologischen Kriterien in osteolytische, osteoblastische und gemischte Läsionen eingeteilt werden, die durch radiologische Charakteristika zu unterscheiden sind [15-17]. Die Entstehung der ossären Metastase ist multikausal bedingt. Eine übergeordnete Rolle spielen die vom Metastasengewebe produzierten stimulierenden bzw. inhibierenden Faktoren sowie die Reaktionen des Knochengewebes auf diese Stoffwechselprodukte [16, 18, 19].

Osteolytische Knochenmetastasen entstehen vorwiegend bei Mamma-Karzinomen [16] sowie bei Multiplen Myelomen [15, 17, 19], Melanomen, Schilddrüsen-Karzinomen, Nierenzell-Karzinomen und Karzinomen des Gastrointestinaltrakts [15]. Dabei überwiegt der Knochenabbau durch aktivierte Osteoklasten gegenüber dem Knochenaufbau durch die Osteoblasten [16-18].

Wenn die Osteoblastenaktivität jedoch überwiegt, entstehen osteoblastische Metastasen [16, 17, 20]. Diese treten vor allem bei Prostata-Karzinomen [16, 17, 20] sowie bei Bronchial-Karzinomen und Karzinoiden auf [15].

Gemischte Knochenmetastasen sind vorwiegend bei Mamma-Karzinomen [17] zu beobachten. Es liegen sowohl osteoblastische, als auch osteolytische Bereiche in der gleichen Metastase vor [15].

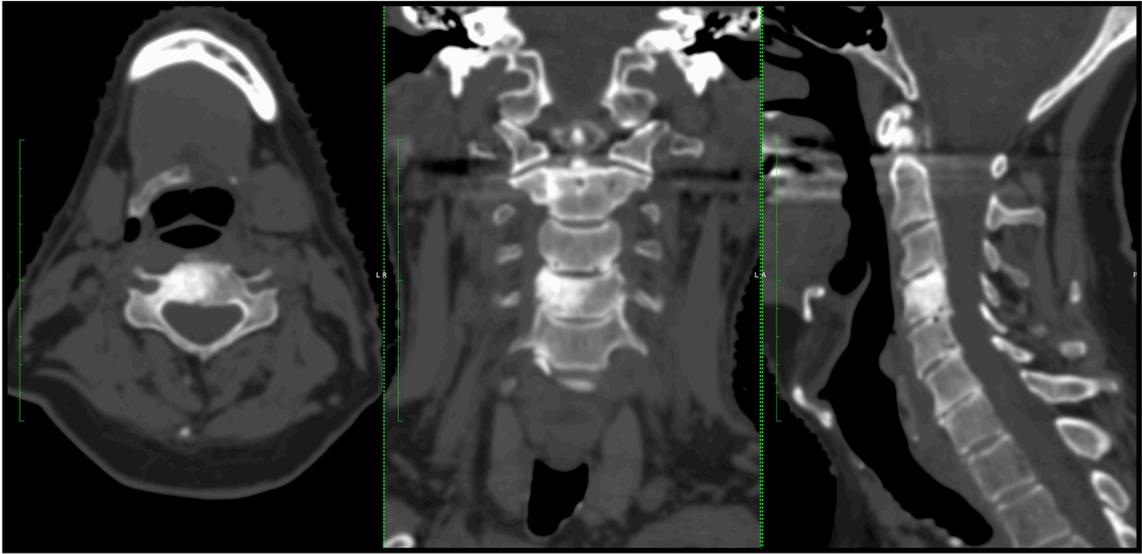


Abbildung 1: Computertomographische Darstellung einer osteoblastischen Metastase eines Prostata-Karzinoms in dem vierten Halswirbelkörper (CyberKnife-Zentrum München Großhadern)

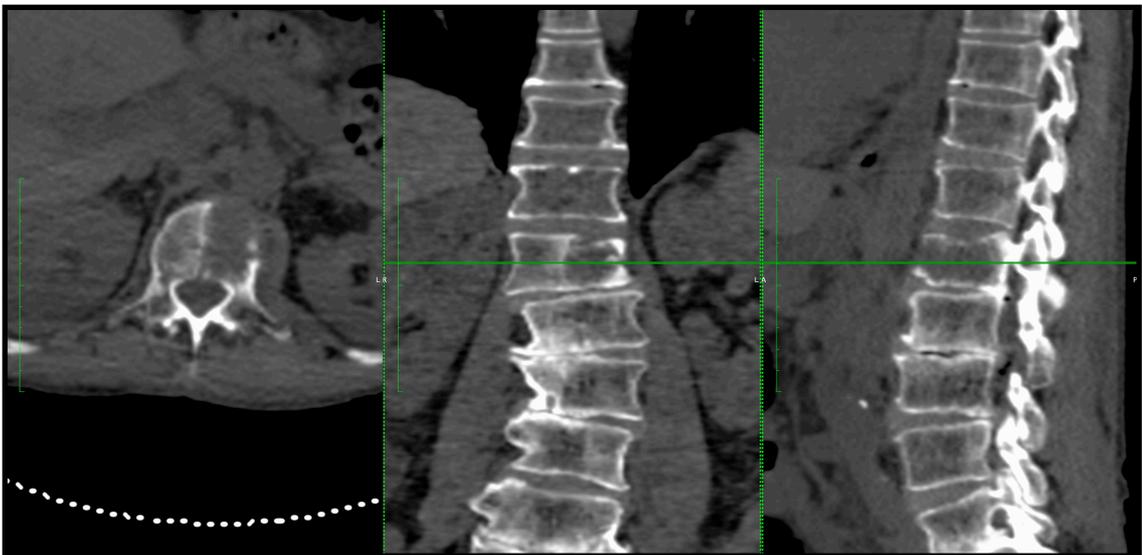


Abbildung 2: Computertomographische Darstellung einer osteolytischen Metastase eines Nierenzell-Karzinoms in dem gesinterten, ersten Lendenwirbelkörper (CyberKnife-Zentrum München Großhadern)

### 1.3 Radiologische Klassifikation

Spinale Metastasen treten zu 51-70% in der thorakalen, zu 20 % in der lumbalen und zu 10% in der zervikalen Wirbelsäule auf [13, 21]. In der Bildgebung können sie in Bezug auf ihre anatomische Lage und Ausdehnung in epidural (95%), intradural-extramedullär (5%) und intramedullär (<1%) klassifiziert werden [3].

Zur radiologischen Beurteilung der epiduralen Rückenmarkskompression (ESCC; epidural spinal cord compression) kann der sog. „Bilsky-Score“ verwendet werden. Dabei wird die Ausdehnung der Metastase anhand der Magnetresonanztomographie (MRT) beurteilt und in drei Grade unterteilt [22]:

- Grad 0: auf den Knochen beschränkt
- Grad 1: a epidurale Beteiligung ohne Deformierung der Dura  
b Beteiligung der Dura ohne Affektion des Rückenmarks  
c Beteiligung der Dura und des Rückenmarks ohne Rückenmarkskompression
- Grad 2: Rückenmarkskompression mit Nachweis von Liquorsaum
- Grad 3: Rückenmarkskompression ohne erkennbaren Liquorsaum

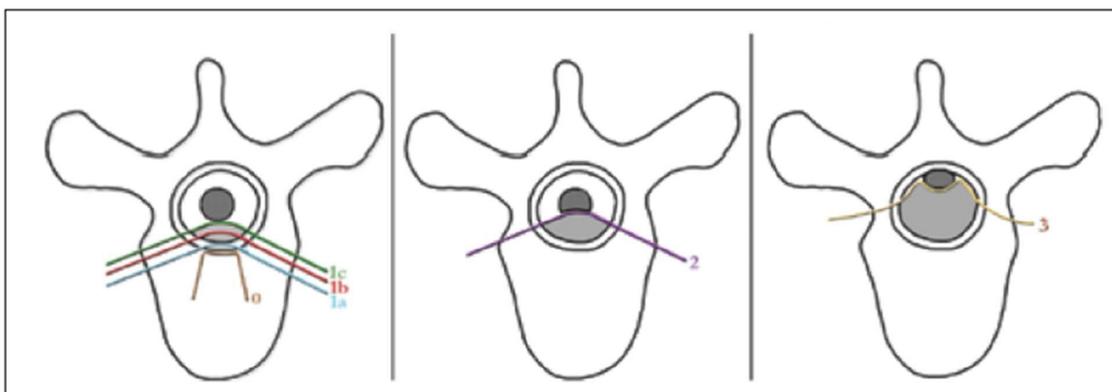


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Gradeinteilung zur Metastasenausdehnung nach dem „Bilsky-Score“ [22]

## 1.4 Klinische Einschätzung der Metastase und des Patienten

### Spine Instability Neoplastic Score

Der spine instability neoplastic score (SINS) dient zur Einschätzung der Stabilität des betroffenen Wirbelsäulensegmentes, wobei bestimmte Einflussfaktoren mittels eines Punktesystems gewichtet werden [7]. Der Score weist für die korrekte Einschätzung "potentiell instabiler" oder „instabiler“ Läsionen eine Spezifität von 79,5% und eine Sensitivität von 95,7% auf [23]. Dazu werden sechs radiologische und klinische Kategorien bewertet: Lokalisation, Schmerz, Art der Metastase (osteolytisch, osteoblastisch, gemischt), Ausrichtung/Deformität des Wirbels im Verhältnis zur Wirbelsäule, Sinterung des Wirbelkörpers und postero-laterale Beteiligung. Die Stabilität wird anhand der Gesamtpunktzahl von 0-18 bewertet, wobei 0-6 Punkte einer stabilen Läsion, 7-12 Punkte einer potentiell instabilen Läsion und 13-18 Punkte einer instabilen Läsion entsprechen [7] (siehe Tabelle 1).

SINS Component	Score
<b>Location</b>	
Junctional (occiput-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
Mobile spine (C3-C6, L2-L4)	2
Semirigid (T3-T10)	1
Rigid (S2-S5)	0
<b>Pain*</b>	
Yes	3
Occasional pain but not mechanical	1
Pain-free lesion	0
<b>Bone lesion</b>	
Lytic	2
Mixed (lytic/blastic)	1
Blastic	0
<b>Radiographic spinal alignment</b>	
Subluxation/translation present	4
De novo deformity (kyphosis/scoliosis)	2
Normal alignment	0
<b>Vertebral body collapse</b>	
> 50% collapse	3
< 50% collapse	2
No collapse with > 50% body involved	1
None of the above	0
<b>Posterolateral involvement of spinal elements†</b>	
Bilateral	3
Unilateral	1
None of the above	0
NOTE. Data adapted. <sup>14</sup>	
Abbreviation: SINS, Spinal Instability Neoplastic Score.	
*Pain improvement with recumbency and/or pain with movement/loading of spine.	
†Facet, pedicle, or costovertebral joint fracture or replacement with tumor.	

Tabelle 1: Wertesystem der SINS-Berechnung [7]

### Visuelle Analog-Skala

Zur semi-quantitativen Erfassung der Schmerzstärke vor und nach der radiotherapeutischen Behandlung wird die visuelle Analog-Skala (VAS) eingesetzt. Sie soll, insbesondere im zeitlichen Verlauf, eine objektive Einschätzung der Besserung bzw. Verschlechterung der Schmerzen ermöglichen [24]. Bei der Messung wird dem Patienten eine 100 mm (Millimeter) lange horizontale Linie vorgelegt, an deren Endpunkte „kein Schmerz“ bzw. „maximal vorstellbarer Schmerz“ notiert sind. Der Rest der Linie bleibt unbeschriftet. Der Patient kann die subjektive Einschätzung seiner Schmerzen auf der Skala durch eine Markierung angeben. Anschließend können die Abstände auf der Markierung über Millimeterpapier bemessen und somit der Schmerz quantifiziert werden [25].

### Überlebenseinschätzung in Abhängigkeit von Karnofsky-Status, Alter und Zeitpunkt der Primärdiagnose

Ein längeres Überleben nach stereotaktischer Bestrahlung (stereotactic body radiation therapy; SBRT) zeigen insbesondere Patienten, deren Karnofsky-Status (KPS)  $\geq 70$  beträgt und deren Primärdiagnose mehr als 30 Monate zurückliegt. Patienten älter als 70 Jahre und einer Zeitspanne von  $< 30$  Monate seit der Primärdiagnose, überleben nach einer SBRT tendenziell weniger lange (siehe Abbildung 3). Dennoch können sie von einer SBRT profitieren [5].

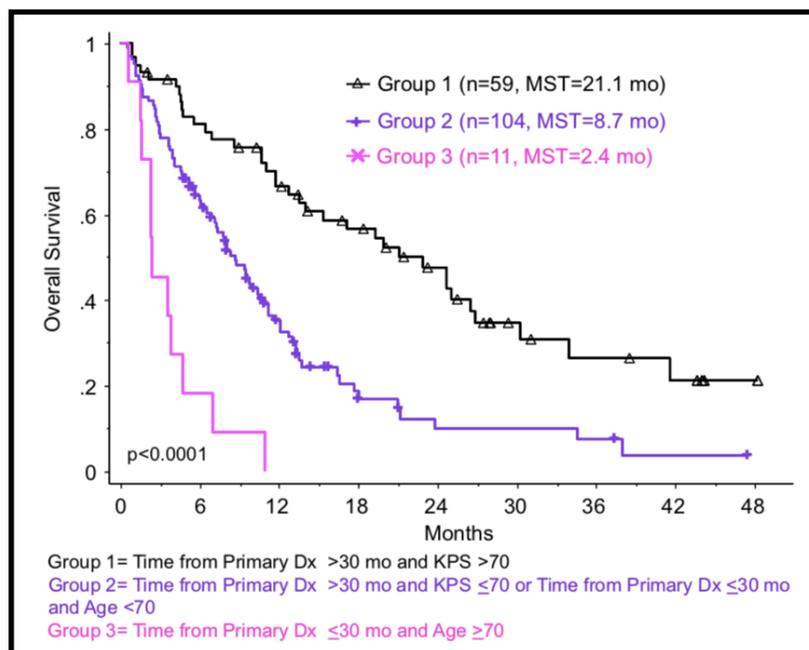


Abbildung 4: Gesamtüberleben von Patienten ab Behandlung spinaler Metastasen durch SBRT - unterteilt nach „Zeit zwischen Erstdiagnose und SBRT spinaler Metastase“ und „Karnofsky-Status“ [5]

## 1.5 Klinische Bedeutung von spinalen Metastasen

Die führende Symptomatik spinaler Metastasen sind anfangs meist progrediente Rückenschmerzen [2, 14], die auf inflammatorischen Prozessen [26], intraossären Druckveränderungen [2], Knochendestruktion- und -deformitäten beruhen [9, 12, 13, 17, 26]. Durch die Destruktion sind pathologische Brüche der betroffenen Wirbelkörper möglich [27]. Im weiteren Verlauf kann es zu einer Nervenwurzelkompression [13, 18] und damit zu radikulären neurologischen Symptomen [27] kommen. In 10-20% liegt eine metastasenbedingte Kompression des Myelons vor [2, 14]. Bei ausgeprägten Befunden manifestiert sich ein Querschnitt-Syndrom [9].

## 1.6 Therapeutisches Vorgehen bei spinalen Metastasen

Bei Patienten mit spinalen Metastasen wird ein interdisziplinärer Therapieansatz empfohlen [7, 26]. Einen solchen Ansatz spiegelt das NOMS-Schema wieder (Neurologic, Oncologic, Mechanical Instability, Systemic Disease- Schema) (Abbildung 4).

Es hilft bei der Entscheidungsfindung der Therapie von spinalen Metastasen für den individuellen Patienten und orientiert sich an der neurologischen, onkologischen, mechanischen und systemischen Darstellung der Tumorerkrankung bzw. der Metastasen. Die **neurologische Einschätzung** beinhaltet zum einen die ESCC nach dem oben erklärten „Bilsky-Score“ sowie die Symptomatik einer Myelopathie und/oder einer Radikulopathie. Wenn ein „Bilsky-Score“ von Grad 2 oder mehr gemessen wird, ist eine „separation surgery“, d.h. chirurgische Dekompression des Rückenmarks, mit anschließender Radiotherapie einer alleinigen Radiotherapie vorzuziehen. In der **onkologischen Einschätzung** wird die Empfindlichkeit von spinalen Metastasen auf Radiotherapie in radioresistente und radiosensitive Metastasen eingeteilt. Bei radiosensitiven Metastasen wird - unabhängig von der neurologischen Einschätzung - zur konventionellen Radiotherapie (cEBRT; conventional external beam radiation) geraten. Bei radioresistenten Entitäten wird eine stereotaktische Therapie (stereotaktische Radiochirurgie [SRS]/SBRT) bevorzugt. Zusätzlich wird auch die **mechanische Einschätzung** der Metastasen mit Hilfe des SIN-Scores bemessen. Läsionen mit einer Punktzahl von  $\geq 13$  gelten als instabile Metastasen, die primär chirurgisch durch eine offene oder perkutane Interven-

tion zu stabilisieren sind. Bei einem Score von 7 bis 12 werden die Metastasen als potentiell instabil eingestuft und die Entscheidung einer chirurgische Stabilisierung sollte multidisziplinär besprochen werden. Weiterhin wird in der **Systemischen Einschätzung** der Allgemeinzustand, beeinträchtigt durch Tumorleiden und Komorbidität, im Hinblick auf die Operabilität bewertet. Wenn der Patient einen Nutzen aus einer chirurgischen Intervention ziehen kann und sein Allgemeinzustand sowie die Lebenserwartung keine Kontraindikation zur Operation darstellen, kann ein chirurgischer Eingriff erfolgen. Andernfalls wird eine Radiotherapie als Behandlung der spinalen Metastasen präferiert [28].

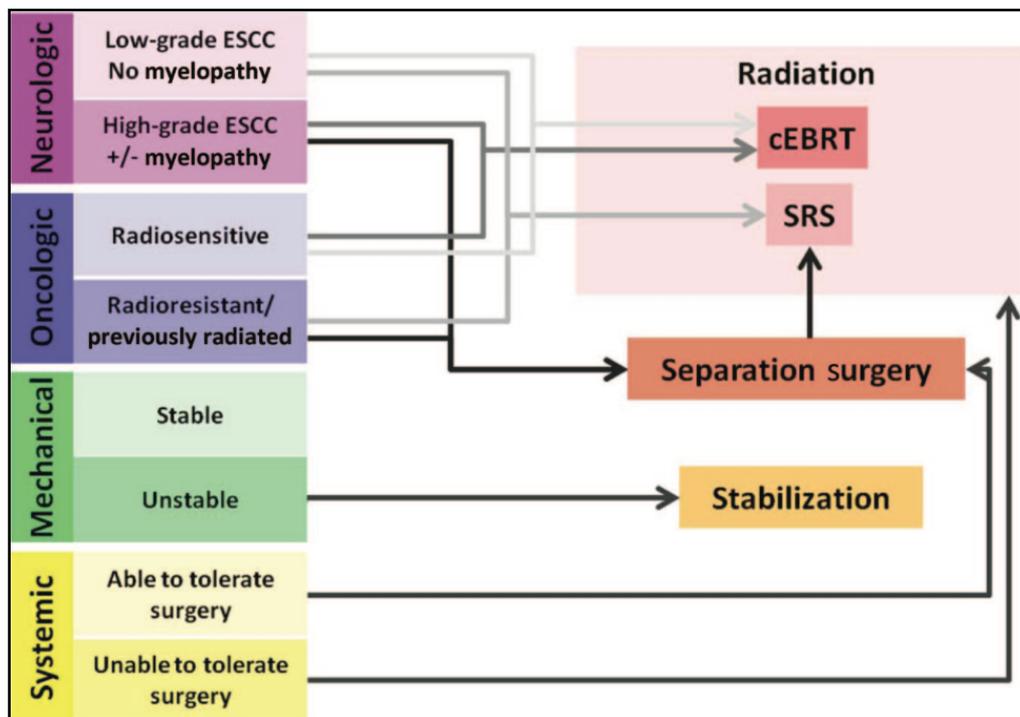


Abbildung 5: Behandlung spinaler Metastasen nach dem NOMS-Schema  
 ESCC= Epidural spinal cord compression; cEBRT= conventional external beam radiation;  
 SRS= stereotactic radiosurgery [28]

## 1.7 Systemische Medikation

### Osteoklasteninhibitoren: Bisphosphonate und Denosumab

Bisphosphonate hemmen Osteoklasten [29] und damit die Knochenresorption [19]. Das führt zu einer verstärkten Mineralisierung des betroffenen Knochens [19]. Durch die Gabe von Bisphosphonaten wird die Zeit bis zum ersten skeletal-related event (SRE) verlängert [11, 29, 30] und die Frequenz der SRE [26] sowie die Morbidität von Knochenmetastasen reduziert [29]. Sie weisen eine lindernde Wirkung auf Knochenmetasta-

sen-bedingten Schmerz auf [30]. Auch bei einer Tumor-induzierten Hypercalcämie können sie eingesetzt werden [29, 31]. Die Wirkung von Bisphosphonaten wird in Kombinationstherapie mit Radiotherapie potenziert [26]. Laut ASCO-Guidelines (American society of clinical oncology) wird die Bisphosphonatgabe ab dem Nachweis erster Knochenmetastasen empfohlen [26]. Ein Einfluss auf das Überleben der Patienten konnte nicht nachgewiesen werden [19, 29, 30]. Ein klinisch oft eingesetzter Vertreter ist die Zoledronsäure [19].

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G2-Antikörper [19]. Er bindet an RANKL (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand) [19, 32] und hemmt dadurch die Osteoklastengnese [32]. In Folge dessen wird die Osteoklastenaktivität [19] sowie die Knochenresorption [19, 32] reduziert und die Knochendichte erhöht [19]. Denosumab verlängert die Zeit bis zum ersten SRE und senkt zudem das Risiko eines SRE [33]. Wie Bisphosphonate kann es auch bei Tumor-induzierter Hypercalcämie eingesetzt werden [34]. In Studien wurde für Denosumab im Vergleich mit Bisphosphonaten hinsichtlich der Zeit zum ersten SRE und der Minimierung des Risikos eines SRE eine äquivalente bis potentere Wirkung gefunden [11, 19, 33].

### Radium-223 Dichloride

Radium-223 ist ein intravenös verabreichtes Radionukleotid, das Alphastrahlung emittiert. Es akkumuliert in stoffwechselaktiven Knochenbereichen. Die ionisierende Strahlung besitzt einen zytotoxischen Effekt auf die Tumorzellen sowie eine destruktive Wirkung auf das Gewebe, das sich in unter 0,1 mm Entfernung befindet. Die Indikation wird zumeist bei ossären Metastasen des hormonrefraktären Prostata-Karzinoms gestellt, sofern keine viszerale Metastasen vorliegen. Es bewirkt eine Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten von SRE und eine Verlängerung der Überlebenszeit [30] [35].

### Chemo- und Immuntherapie

Die Chemo- bzw. Immuntherapie kann zur Behandlung von spinalen Manifestationen in bestimmten Tumorentitäten die präferierte Therapie sein, wie zum Beispiel bei spinalen Manifestationen des Malignen Myeloms oder Non-Hodgkin Lymphomen [7, 36]. Hierbei wird sich an der Histologie des Primärtumors und an dem allgemeinen Nutzen der Therapie für den individuellen Patienten orientiert. Sobald die Manifestation bestrahlt

werden soll, muss die systematische Therapie meist unterbrochen werden. Das liegt daran, dass das Myelon durch die systematische Therapie radiosensitiver werden und so mehr Schaden durch die Bestrahlung nehmen könnte [7].

## 1.8 Lokale operative Verfahren

### Offen-invasiv

Bei der Behandlung von spinalen Metastasen erreicht die alleinige „en-bloc-resection“ nur eine geringe lokale Kontrolle [7]. Bei dem chirurgischen Eingriff stehen heute die Stabilisation der Wirbelsäule, die Dekompression von neurologischen Strukturen und die Schmerzlinderung im Vordergrund. Das operative Vorgehen wird bei gemäß SIN-Score instabilen Metastasen oder akuter Rückenmarkskompression als Methode der Wahl angesehen [7, 26].

Ein weiteres operatives Verfahren ist die „separation surgery“. Hierbei wird durch eine partielle Tumorsektion Abstand zwischen dem Rückenmark und dem Tumor geschaffen. Zum einen wird das Rückenmark dekomprimiert, zum anderen wird in der folgenden Bestrahlung die Strahlenbelastung des Rückenmarks durch den Abstand zum Resttumor vermindert [7, 12, 37].

### Minimal-invasiv

Wenn Stabilisation und Schmerzminderung ohne Dekompression als Ziel einer Intervention gesetzt werden, kann dies durch eine Vertebroplastie oder Kyphoplastie als minimal-invasiver Eingriff erfolgen [7, 26, 38].

Bei der Vertebroplastie wird sogenannter Knochen-Zement, in der Regel PMMA (Polymethylmethacrylat) direkt in den instabilen Wirbelkörper injiziert. Dies geschieht unter Druck über einen perkutanen Zugang bei gleichzeitiger Röntgenkontrolle [7, 37, 38]. Über eine exotherme Reaktion des Zements wird ein Gewebsuntergang bis im Umkreis von 3 mm hervorgerufen [7].

Bei der Kyphoplastie wird der Wirbelkörper mit einem Ballon aufgerichtet. Anschließend wird Knochenzement analog zur Vertebroplastie injiziert. Gegebenenfalls kann ein gesinterter Wirbelkörper anteilig remodeliert werden [12, 38].

Es wurde gezeigt, dass sowohl durch die Kypho- als auch durch die Vertebroplastie nach 6 Monaten eine signifikante Schmerzreduktion erreicht werden kann [38]. Beide

Methoden erzielen dabei eine äquivalente Schmerzreduktion [12].

Bei ausgeprägter Instabilität kann zusätzlich eine perkutane Fixierung mit Pedikelschrauben mit den eben dargestellten Therapiemöglichkeiten kombiniert werden [12]. Durch das minimal-invasive Vorgehen werden Komplikationen wie kollaterale Gewebeschäden, intraoperativer Blutverlust und postoperative Schmerzen minimiert [39].

Aufgrund der kurzen Rekonvaleszenz kann eine systemische Therapie bereits eine Woche nach dem Eingriff fortgesetzt werden. Bei einer offenen Operation hingegen wird die systemische Therapie in der Regel für einen Monat bis zum Abschluss der Wundheilung ausgesetzt [7].

### 1.9 Strahlentherapie

Die perkutane Bestrahlung wird bei spinalen Metastasen zur Schmerztherapie, Vermeidung von Rezidiven, SRE und Kompressionssyndromen eingesetzt [2, 7]. Als Therapie kann sie sowohl primär als auch adjuvant nach operativen oder interventionellen Verfahren eingesetzt werden [7]. Je nach Fraktionierung wird zwischen normofraktionierter und hypofraktionierter Strahlentherapie unterschieden. Die normofraktionierte Strahlentherapie wird normalerweise in Sitzungen mit je 1,5- 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 7- 10 Gy pro Woche durchgeführt. Bei der hypofraktionierten Strahlentherapie werden höhere Einzeldosen (>2 Gy pro Fraktion) in weniger Sitzungen appliziert. Letztere findet besonders häufig in der palliativen Situation mit beispielsweise 10-mal 3 Gy in zwei Wochen oder 4-mal 5 Gy in einer Woche Anwendung [40].

Die Bestrahlung wird typischerweise als konventionelle Strahlentherapie oder als stereotaktische Bestrahlung mit speziell ausgestatteten Linearbeschleunigern durchgeführt. [7]. Hierbei hebt sich das CyberKnife-System als besonders spezialisiertes Instrument der SBRT hervor. Es ermöglicht eine höchstpräzise Bestrahlung von komplexen Volumina [41].

#### Radiobiologischer Hintergrund

Verschiedene Wirkmechanismen führen nach Bestrahlung zum Tumorzerfall. Radiogen-induzierte DNS-Schäden (Desoxyribonukleinsäure) können zum Zelltod führen. Des Weiteren lösen hohe Bestrahlungsdosen molekulare Apoptose-Kaskaden aus (Bsp: Ceramid-aktivierte Apoptose) und unterbinden die vaskuläre Versorgung des Tumors durch

Strahlungs-induzierte Apoptose der Endothelzellen. Durch Radiotherapie kann es auch zu einer dauerhaften Teilungsinaktivierung, der sog. Seneszenz, kommen. Weitere molekulare Mechanismen stehen im Fokus der strahlenbiologischen Forschung, sind jedoch noch nicht hinreichend verstanden [42-45].

### Konventionelle EBRT (cEBRT)

Verbreitete Fraktionsmuster zur Behandlung spinaler Metastasen sind 1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy oder 10 x 3 Gy [7, 26]. Oftmals werden die angrenzenden Wirbel bei der konventionellen Bestrahlung kranial und kaudal mitbestrahlt, um bei diagnostischer bzw. lageungstechnischer Unsicherheit eine unzureichende Abdeckung des Tumorareals zu vermeiden [26]. Die lokale Kontrolle wird in der Literatur mit 61- 89 % angegeben [46, 47]. Bei 50-80% konnte eine Schmerzminderung und bei 25-49% eine komplette Schmerzremission der Patienten erreicht werden [7, 12, 26]. Bezüglich der Schmerzreduktion sind die eben genannten Fraktionierungsschemata vergleichbar. Jedoch ist die Bestrahlung mit einer Sitzung der mehrfach fraktionierten Bestrahlung in der lokalen Kontrolle unterlegen und es kommt bei ihr häufiger zu Rebestrahlungen [7, 26, 48].

### SBRT (stereotactic body radiation therapy)

Stereotaktische Bestrahlung definiert sich als eine spezielle Form der Radiotherapie, bei der in einer oder wenigen Fraktionen hohe Bestrahlungsdosen mit Hilfe stereotaktischer Bildführung mit hoher Präzision appliziert werden [49]. Bei hoher Konformalität können anatomisch naheliegende Risikostrukturen geschont werden [50]. Verbreitete SBRT Fraktionierungsschemata sind 1 x 18 Gy, 3 x 8 Gy und 5 x 6 Gy [51]. Wenn eine SBRT in nur einer Sitzung durchgeführt wird, wird sie in dieser Dissertation als stereotaktische Radiochirurgie (SRS) bezeichnet.

### Indikationsstellung SBRT

Die Indikationsstellung ist komplex und nur in interdisziplinärer Abstimmung sinnvoll. Der ideale Kandidat für eine Radiochirurgie ist ein Patient, der eine geringe neurologische Symptomatik (Bilsky 0-1b) und eine eher radioresistente Histologie ohne mechanische Instabilität aufweist [52].

Relative Kontraindikationen sind unter anderem eine begrenzte Überlebenszeit, ein unzureichend kontrollierter, systemischer Progress, ein schlechter Allgemeinzustand

(KPS<40-60) sowie diffuse spinale Metastasen. Instabilität der Wirbelsäule und Myelonkompression stellen ebenfalls relative Kontraindikationen zur SBRT dar. Eine wiederholte SBRT im gleichen Areal ist diskussionswürdig [41]. Eine Übersicht der Indikationsstellungen zur SBRT ist in Tabelle 2 dargestellt.

<b>Gute Indikation</b>	<b>Relative Kontraindikation</b>
Lange Lebenserwartung	Geringe Lebenserwartung
KPS $\geq$ 70	KPS 40-60
Gering radiosensitive Histologie	Radiosensitive Histologie
$\geq$ 3-5 mm Entfernung vom Rückenmark	Rückenmark-Kompression Grad IV-V
Vorherige normofraktionierte cEBRT	Vorherige SBRT im selben Bereich
Limitierte ossäre Metastasierung	Multiple ossäre Metastasierung
Oligometastasierung	Mechanische Instabilität
Gut kontrollierte Systemerkrankung	Extraossär schlecht kontrollierte Metastasierung
Postoperative Situation	Aktiver Weichteil-Prozess

Tabelle 2: Übersicht zur Indikationsstellung zur SBRT bei spinalen Metastasen [41]

### Nebenwirkungen

Eine reaktive Schmerzverstärkung kann bei bis zu 15 - 68,3% der stereotaktisch bestrahlten Patienten vorkommen. Davon treten bis zu 29% direkt am ersten Tag nach der Behandlung auf. Diese Symptomatik kann in der Regel mit einer kurzzeitigen Dexamethason-Medikation behandelt werden [41]. Vertebrale Kompressionsfrakturen (VKF) können, von Dosis und Fraktion abhängig, in 11 - 39% der Fälle nach Behandlung auftreten [41, 53, 54]. Ein erhöhtes Risiko für eine vertebrale Kompressionsfraktur findet sich bei osteolytischen Metastasen, bei Metastasen, die über 40% des Wirbelkörpers infiltriert haben, sowie bei Metastasen, die sich in der lumbalen Wirbelsäule befinden [55].

Eine Strahlen-induzierte Myelopathie wird mit einem Risiko von unter einem Prozent beschrieben. Voraussetzung ist, dass die SBRT die maximale Dosistoleranz des Myelons nicht überschreitet [56]. Diese variiert nach Institut [57] und ist unter Berücksichtigung der vorherigen Bestrahlung auf jeweils andere Dosen einzuschätzen [41]. Es besteht ein

Zusammenhang zwischen maximaler Dosis und Anzahl der Fraktionen (*siehe Tabelle 3*) [58].

<b>Maximale Bestrahlungsdosen in Gray für 1 bis 5 fraktionierte SBRT, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 1%-5% zu einer Strahlenmyelopathie führen</b>					
<b><u>Wahrscheinlichkeit einer Strahlen-induzierten Myelopathie:</u></b>	<b><u>Maximale Dosis auf das Myelon appliziert bei</u></b>				
	<b>Radiochirurgie</b>	<b>2-fach fraktionierte Bestrahlung</b>	<b>3-fach fraktionierte Bestrahlung</b>	<b>4-fach fraktionierte Bestrahlung</b>	<b>5-fach fraktionierte Bestrahlung</b>
	[Gy]	[Gy]	[Gy]	[Gy]	[Gy]
1 % Risiko	9.2	12.5	14.8	16.7	18.2
2 % Risiko	10.7	14.6	17.4	19.6	21.5
3 % Risiko	11.5	15.7	18.8	21.2	23.1
4 % Risiko	12.0	16.4	19.6	22.2	24.4
5% Risiko	12.4	17.0	20.3	23.0	25.3

Tabelle 3: Maximale Toleranzdosis des Myelons in Gy bei 1-5 Fraktionssitzungen mit einem Myelopathierisiko zwischen 1-5% [58]

### Outcome

Bei Patienten, deren spinale Metastasen mit SBRT behandelt wurden, zeigten 94% bereits 72 Stunden nach der Bestrahlung eine Schmerzreduktion und 63% wiesen rückgängige neurologische Defizite auf [59]. Gerszten et al. [60] beschreiben in 94% eine Schmerzreduktion einen Monat nach Behandlung. In einer nachfolgenden Studie von Gerszten et al. wird eine neurologische Symptomverbesserung in 84%, Schmerzkontrolle in 86% mit einer lokalen Kontrolle von 90% ein Jahr nach Bestrahlung berichtet [41, 61]. In Tabelle 4 ist eine Übersicht bezüglich der lokale Kontrolle zu finden.

<b>Lokale Kontrolle nach SBRT</b>		
	<b>Lokale Kontrolle 12 Monate [%]</b>	<b>Lokale Kontrolle 24 Monate [%]</b>
SBRT	80,6- 92,7	69- 75,8
SBRT postoperativ	83,6- 90,5	79

Tabelle 4: Lokale Kontrolle von spinalen Metastasen nach SBRT

SBRT: [4, 62-66]; SBRT postoperativ: [67-69]

Eine höhere Strahlendosis (>23-24 Gy) bewirkt im Vergleich zu einer Bestrahlung mit geringerer Dosis (<23-24 Gy) eine längere lokale Tumorkontrolle [63]. Allerdings treten vertebrale Kompressionsfrakturen mit zunehmender Dosis häufiger auf [41]. Ob die Histologie der Metastase einen Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle hat, ist noch umstritten [4, 41].

### **1.10 Best supportive Care**

Das 2-Jahres-Überleben beträgt bei der Diagnose von spinalen Metastasen 9- 44% [2, 3, 70]. Bei Patienten mit kurzer Lebenserwartung überwiegen bei den klinischen Therapieansätzen teilweise die Nachteile und Einschränkungen der Lebensqualität den Nutzen durch die Behandlung [7]. Bei diesen Patienten kann eine „Best Supportive Care“ als Hauptziel der Behandlung angesehen werden. Additiv zur Optimierung der Schmerztherapie nach World Health Organisation-Stufenplan [2, 12] können Orthesen oder Physiotherapie zur Schmerzprävention und Funktionserhaltung eingesetzt werden [7, 26].

## 2. Zielsetzung

Nach Etablierung der Radiochirurgie für Metastasen im Kopfbereich wurde mit der Roboter-geführten Radiochirurgie die Möglichkeit eröffnet, das radiochirurgische Behandlungsprinzip auf die Wirbelsäule zu übertragen. Aufgrund der Indikationen und Epidemiologie von spinalen Metastasen wird eine Therapie durch die Radiochirurgie wahrscheinlich zunehmend Anwendung finden. In der vorliegenden retrospektiven Analyse soll die Effektivität sowie das Nebenwirkungsrisiko der radiochirurgischen Bestrahlung von spinalen Knochenmetastasen untersucht werden. Dabei werden vom Knochen ausgehende Metastasen der Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule unter Ausschluss des Kreuzbeins und Beckenknochens einbezogen. Genaue Zielsetzung der Analyse ist die Evaluation der lokalen Kontrolle und akuten Toxizität nach Radiochirurgie von spinalen Metastasen mit dem CyberKnife-System. Als sekundäre Kriterien werden sowohl der Einfluss durch Faktoren wie die Dosishöhe, das Planning Target Volume (PTV), die Tumorhistologie und die Lokalisation innerhalb der Wirbelsäule als auch die vorherige Bestrahlung der Metastase evaluiert. Weitere Endpunkte der Untersuchung sind der distante Tumorprogress und das Gesamtüberleben.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Patientenkollektiv und Therapie

Im Zeitraum vom 08.08.2005 bis 19.10.2017 wurden am CyberKnife-Zentrum München Großhadern 242 Patienten mit insgesamt 304 spinalen Metastasen in 318 Sitzungen behandelt, wobei 98,9% (300) der Behandlungen mittels Radiochirurgie durchgeführt wurden. 69% (167) der Patienten waren chemotherapeutisch vorbehandelt. Das mediane Alter betrug zum Zeitpunkt der Behandlung 63 Jahre (Minimum 16 Jahre und 4 Monate, Maximum 88 Jahre und 4 Monate). Die genaueren Merkmale des Patientenkollektivs sind in Tabelle 5 dargestellt.

<b>Merkmale des Patientenkollektivs</b>		
	<b>Absolut</b>	<b>Relativ [%]</b>
Anzahl Patienten insgesamt	242	100
mit Chemotherapie vorbehandelt	167	69,0
<b>Vorherige Radiotherapie</b> (nicht auf die spinalen Metastasen bezogen)		
nicht vorbestrahlt	172	71,1
vorbestrahlt	70	28,9
<b>Weitere begleitende Behandlungen</b>		
Hormontherapie	35	14,4
Immuntherapie	8	3,3
Radionuklidtherapie	4	1,7
Hyperthermie	3	1,2
Chemoembolisation	3	1,2
Embolisation	1	0,4
Radiofrequenzablation	1	0,4

<b>Zeitlicher Abstand zwischen Erstdiagnose und SBRT</b>		
Anzahl der bekannten Zeitabstände		242
Medianer Zeitabstand		3 Jahre, 4 Monate
Mittlerer Zeitabstand		5 Jahre, 5 Monate
Maximaler Zeitabstand		32 Jahre, 8 Monate
Minimaler Zeitabstand		7 Tage
<b>Behandlungen durch das CK an der Wirbelsäule pro Patient</b>	<b>Absolut</b>	<b>Relativ [%]</b>
Insgesamt	242	100
Mit einer Behandlung	194	80,2
Mit zwei Behandlungen	37	15,3
Mit drei Behandlungen	10	4,1
Mit vier Behandlungen	0	0
Mit fünf Behandlungen	0	0
Mit sechs Behandlungen	1	0,41
<b>Fraktionssitzungen pro Behandlung</b>	<b>Absolut</b>	<b>Relativ [%]</b>
Behandlungen insgesamt	304	100
In einer Fraktionssitzung	300	98,9
In drei Fraktionssitzungen	1	0,3
In fünf Fraktionssitzungen	3	1
<b>Alter bei Bestrahlung durch das CK</b>		
Medianes Alter		63 Jahre, 0 Monate
Mittleres Alter		61 Jahre, 5 Monate
Maximales Alter		88 Jahre, 4 Monate
Minimales Alter		16 Jahre, 4 Monate

Tabelle 5: Merkmale des Patientenkollektivs

Weitere Informationen finden sich in Tabelle 6 und Tabelle 7.

<b>Verteilung der Lokalisation der spinalen Metastasen in der Wirbelsäule</b>		
<b>Lokalisation</b>	<b>Absolut</b>	<b>Relativ [%]</b>
Insgesamt	304	100
Zervikal	44	14,5
Thorakal	149	49,0
Lumbal	111	36,5

Tabelle 6: Verteilung der Lokalisation spinaler Metastasen in der Wirbelsäule

<b>Häufigkeit von Primärtumoren bei spinalen Metastasen</b>		
<b>Primarius</b>	<b>Absolut</b>	<b>Relativ [%]</b>
Insgesamt	304	100
Niere	80	26,3
Mamma	58	19,1
Prostata	53	17,4
Bronchial	27	8,9
Endokrine	11	3,6
Kolorektal	10	3,3
Genital	6	2,0
Sarkom	6	2,0
Pharynx	6	2,0
Urothel	5	1,6
Melanom	5	1,6
Gastrointestinal	5	1,6
Leber	4	1,3
Pancreas	4	1,3
MPNST	3	1,0
Andere Hauttumore	2	0,7
Hämangioperizytom	2	0,7
Medulloblastom	1	0,3
Ohne Ursprung/Unbekannt	16	5,3

Tabelle 7: Häufigkeit der Primärtumore bei spinalen Metastasen in dem Patientenkollektiv

Insgesamt waren 16,1% der spinalen Metastasen zum Zeitpunkt der Patientenvorstellung vorbestrahlt. 3,6% wurden mit Radiochirurgie durch das CyberKnife-System und 12,5% mit konventioneller Strahlentherapie vorbehandelt (*siehe Tabelle 8*).

<b>Übersicht über die lokale radiotherapeutische Vorbehandlung</b>		
	<b>Absolut</b>	<b>Relativ [%]</b>
spinale Metastasen insgesamt	304	100
nicht mit Radiotherapie vorbehandelte Metastasen	255	83,9
radiotherapeutisch vorbehandelt:	49	16,1
- konventionell bestrahlt	38	12,5
- durch das CyberKnife-System bestrahlt	11	3,6

Tabelle 8: Übersicht über die lokale radiotherapeutische Vorbehandlung der spinalen Metastasen

Das mediane PTV beträgt 21,45 Kubikzentimeter (ccm) und wurde mit einer medianen Dosis von 20 Gy und einer medianen Isodosis von 70% bestrahlt. Für weitere Informationen siehe Tabelle 9 und 10.

<b>Therapie-Parameter aufgeteilt in die häufigsten Primären</b>					
	<b>Mamma</b>	<b>Prostata</b>	<b>Niere</b>	<b>Bronchial</b>	<b>Restliche</b>
Mediane Dosis [Gy]	19,5	21	20	20	20
Spannweite Dosis [Gy]	16-22	16,5-22	12-27	16-22	15-23
Mediane PTV [ccm]	14,2	11,59	32,67	24,7	24,66

Tabelle 9: Dosis- und PTV-Parameter aufgeteilt in die häufigsten Primärtumore (ccm= Kubikzentimeter)

<b>Übersicht über die Therapieparameter der SBRT</b>	
<b>Planning Target Volume</b>	<b>[ccm]</b>
Median	21,45
Mittelwert	29,13
Minimalwert	0,18
Maximalwert	153,56
<b>Prescription Dose</b>	<b>[Gy]</b>
Median	20,0
Mittelwert	19,6
Minimalwert	12,0
Maximalwert	27
<b>Prescription Isodose</b>	<b>Angaben [%]</b>
Median	70,0
Mittelwert	68,4
Minimalwert	40,0
Maximalwert	75,0

Tabelle 10: Übersicht über die Therapieparameter der SBRT

Die Vorstellung der Patienten zur Radiochirurgie erfolgte nach interdisziplinärem Tumorboard-Beschluss, wobei die Indikation zur Radiochirurgie von zwei erfahrenen Ärzten am CyberKnife-Zentrum bestätigt werden musste. Die dabei entscheidenden Indikationsstellungen wurden bereits in „1.9 Strahlentherapie“ im Unterpunkt „Indikationsstellung SBRT“ beschrieben. Vor der Behandlung wurde von allen Patienten nach ausführlicher Aufklärung die schriftliche Einwilligung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorgeuntersuchungen (Follow-Up) gegeben. Das mittlere Follow-Up in dieser Studie betrug 2 Jahre und vier Monate (863 Tage).

## 3.2 Das CyberKnife-System

### Aufbau

Das CyberKnife System ist ein modernes Radiochirurgie-System, das eine perkutane Bestrahlung von komplexen Strukturen mit hoher Dosis ermöglicht und durch eine integrierte Positionskontrolleinheit mittels Bildgebung selbst bei atembeweglichen Zielstrukturen eine hohe Präzision gewährleistet. Die zu bestrahlenden Läsionen können intrakraniell sowie extrakraniell lokalisiert sein [41].

Das System (siehe Abbildung 5) besteht aus einem 6MV (Megavolt) Linearbeschleuniger (A) mit einer Dosisrate bis zu 10 Gy/ Minute. Er ist auf einem beweglichem Roboterarm (B) (Kuka Roboter GmbH, Augsburg, Germany) befestigt. Durch ihn können Strahlen aus verschiedensten Winkeln rund um den Patienten appliziert werden. Das ermöglicht eine non-koplanare, non-isozentrische Bestrahlung von komplexeren Strukturen mit hoher Konformalität und hohen Dosen. Außerhalb des Zielareals fällt die Dosis steil ab, sodass umliegende Strukturen maximal geschont werden [41]. Bei dem Bestrahlungsroboter des europäischen CyberKnife-Zentrums München Großhadern handelt es sich um das CyberKnife-System M6 FIM. Dies ermöglicht die Kollimation der Strahlen wahlweise über drei Aperturen:

1. eine von zwölf fixen Rundblenden (C),
2. der Iris TM-Kollimator (Accuray Inc., Sunnyvale, California) und
3. der Micromultileafkollimator (MLC).

Bei den herkömmlichen zwölf Rundblenden kann der Durchmesser des Strahls durch manuelles Einsetzen einer entsprechenden Blende auf 5 bis 60 mm eingestellt werden. Der Iris<sup>TM</sup>-Kollimator erzeugt Rundfelder von variabler Größe, ohne manuelles Wechseln der Blende. Die Besonderheit des MLC besteht darin, irreguläre Feldformen bis zu einer maximalen Größe von 10 x 10 cm<sup>2</sup> über die konventionellen, rundlichen Strahlenmuster hinaus zu generieren. Unter Einsatz des MLC kann die Behandlungszeit unter gleichbleibender Qualität verkürzt werden [41].

Zwei zueinander orthogonale Röntgenröhren (D) und digitale Siliziumdetektoren (E) bewerkstelligen eine zeitechte Bildgebung des Patienten. Durch Vergleich dieser Röntgen-Bildgebung mit aus einem bestehenden Computertomographie-Scans (CT) des Patienten berechnet, sogenannten „digital reconstructed radiographs“ (DRRs), wird die

Lokalisation der Zielstruktur bestimmt. Durch eine spezielle 3D-Kamera (Synchrony camera array) (G) wird die atemabhängige Bewegung von Zielstrukturen während der Bestrahlung berücksichtigt. Die bis zu fünf Grad bewegliche Behandlungsliege (F) befindet sich im Zentrum des Systems.

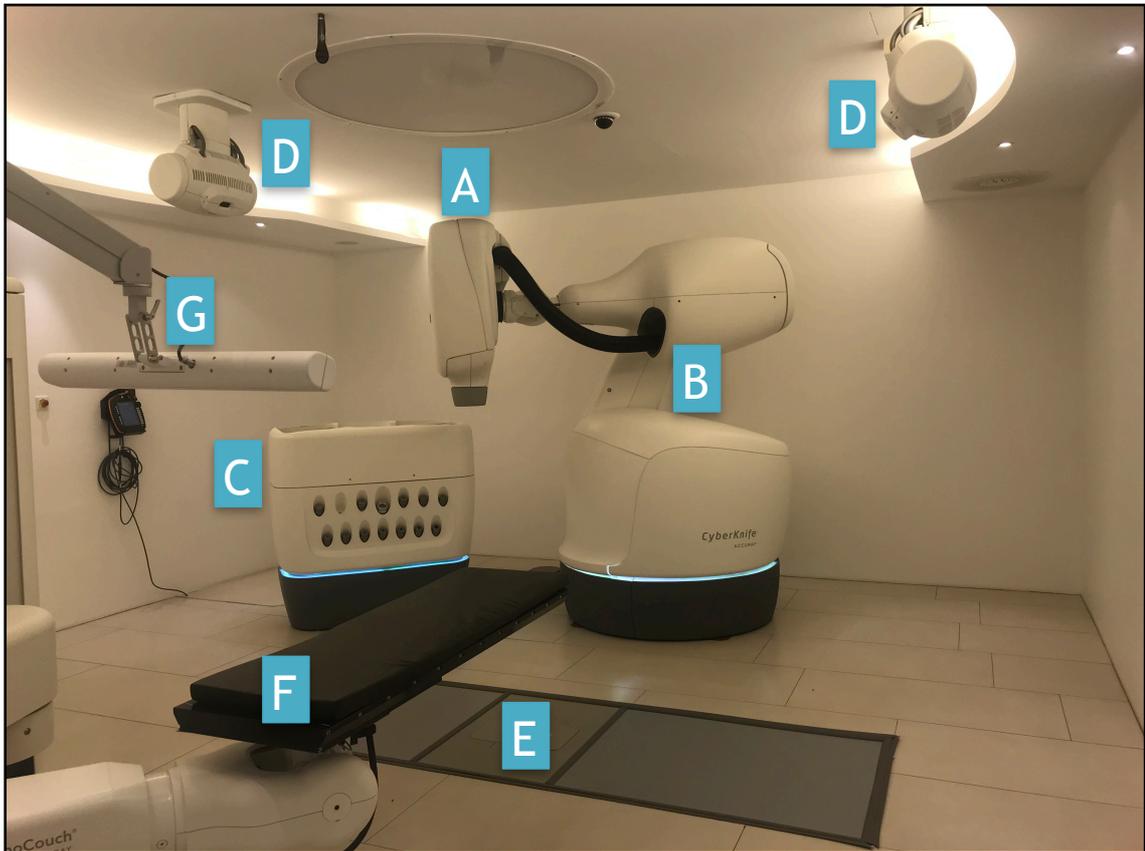


Abbildung 6: Behandlungsraum mit CyberKnife-System (CyberKnife-Zentrum München Großhadern)

Bewegungen des Patienten werden durch die beschriebenen Systeme erfasst und bei geringeren Abweichungen durch eine adaptierte Bewegung des Roboterarms kompensiert, ohne dass die Behandlung unterbrochen werden muss. Bei größeren Abweichungen kann eine entsprechende Korrektur durch die Behandlungsliege erfolgen. Die Fixierung des Patienten durch starre Immobilisationshilfen ist aufgrund dieser Systeme nicht nötig. Durch das Zusammenspiel dieser Komponenten kann das Zielareal mit einer Präzision von unter einem Millimeter bestrahlt werden [41].

### Planungs-CT/ MRT

Für die Bestrahlungsplanung ist eine hochauflösende Mehrschicht-Computertomographie (CT) erforderlich. Diese muss auf dem praxisinternen CT-Gerät erfolgen, welches auf die Spezifikationen des CyberKnife-Systems abgestimmt ist. Die Schichtdicke eines Planungs-CT beträgt üblicherweise 1 bis 2 mm [41, 57]. In dieser Analyse wurde der CT-Scan mit einer Schichtdicke von 1 mm durchgeführt. Die Bildgebung sollte den Bereich 10 bis 15 cm über und unter dem Zielvolumen, alle organs at risk (OAR) sowie jedes von Strahlung getroffene Gewebe darstellen [41]. Für die genaue Tumorlokalisation wird ein MRT mit folgenden Sequenzen zur differenzierten Gewebedarstellung durchgeführt: eine native T1-Serie, eine weitere T1-Serie mit Kontrastmittel, eine T2-Serie und gegebenenfalls eine FLAIR-Serie (fluid attenuated inversion recovery). Die Schichtdicke sollte 1 bis 2 mm betragen [41, 57]. Im Gegensatz zum Planungs-CT können die MRT-Untersuchungen auch in externen medizinischen Einrichtungen durchgeführt werden. Beide Bildmodalitäten werden in der Planungssoftware „Multiplan Treatment Planning System“ (Accuray) zusammengefügt. Fusioniert dienen sie als Grundlage zur Zielvolumendefinition und Bestrahlungsplanung.

### Festlegung von zu bestrahlenden Strukturen

Die zu bestrahlenden Strukturen wird an Hand des CT- und MRT-Scans mit der CyberKnife-spezifischen Bestrahlungsplanungs-Software „Multiplan Treatment Planning System“ durch den behandelnden Arzt festgelegt. Weitere Bildmodalitäten sowie z.B. PET (Positronen-Emissions-Tomographie) oder weitere MRT- oder CT-Scans können additiv miteinbezogen werden.

Neben dem GTV (Gross tumor volume) der spinalen Metastase wird umliegendes Knochengewebe sowie auffällige Knochenmarksareale in das klinischen Zielvolumen (Clinical Target Volume; CTV) miteinbezogen. Das GTV kann um null bis zwei Millimeter zum PTV (Planning Target Volume) erweitert werden. Die Dosis wird auf das PTV mit möglichst steilem Dosisabfall appliziert, um umliegende Strukturen zu schonen. Das International Spine Radiosurgery Consortium schlägt bei bestimmter Ausdehnung des GTV den Einschluss zusätzlicher Anteile des Wirbelkörpers in das CTV vor [41, 71]. Diese Erweiterung des CTV wurde in der vorliegenden Analyse nicht vorgenommen.

### Festlegung der Organs at Risk (OARs)

OARs sind Organe oder anatomische Strukturen, die besonders vor der Strahlung geschont werden sollten. Bei der Bestrahlung von spinalen Metastasen können dies unter anderem der Spinalkanal sowie das Myelon selbst, Nervenplexus, Ureter, die Lunge, Ösophagus und Nervenwurzeln sein [41]. Für Bestrahlungen am Myelon wird zwischen dem Myelon und dem Zielvolumen ein Sicherheitsabstand von zwei Millimeter empfohlen [41]. Dies beruht unter anderem darauf, dass sich das Myelon durch kardiale Pulsationen um 0,5 bis 0,6 mm in axialer Richtung verschieben kann [41]. Die jeweils maximale Toleranzdosis der entsprechenden OARs wird im Bestrahlungsplan berücksichtigt und nicht überschritten.

### Planung der Bestrahlung und Dosis-Berechnung

Der Bestrahlungsplan wird durch das System errechnet, sobald Strahlendosis, Zielvolumen und die OARs mit deren maximaler Toleranzdosis festgelegt sind. Hierbei werden die Faktoren so angepasst, dass die erwünschte Strahlendosis im Zielvolumen bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Gewebes appliziert wird. Die dabei variablen Faktoren sind die Eintrittswinkel und räumliche Orientierung der Strahlvektoren, die durch Kollimatoren beeinflusste Form, die Anzahl der Strahlvektoren und die Dosis der einzelnen Strahlen (siehe Abbildung 7 und 8).

Die applizierten Strahlendosen für vertebrale Metastasen hängen stark von der Anzahl der Sitzungen ab [51]. Das vorliegenden Patientenkollektiv wurde überwiegend mittels Radiochirurgie behandelt (300 von 304 spinalen Metastasen). Die Dosis lag im Mittelwert bei 19,6 Gy (zwischen 12 und 27 Gy) mit einem Median von 20 Gy. Die Spannweite der Isodosen betrug zwischen 40% und 75% mit einem medianen Wert von 70%. Eine Metastase wurde mit drei Fraktionen (15 Gy, 70%-Isodose) behandelt. Drei weitere Metastasen wurden mit fünf Fraktionen und einer Dosis von 30 bis 40 Gy (70-75%-Isodose) bestrahlt.

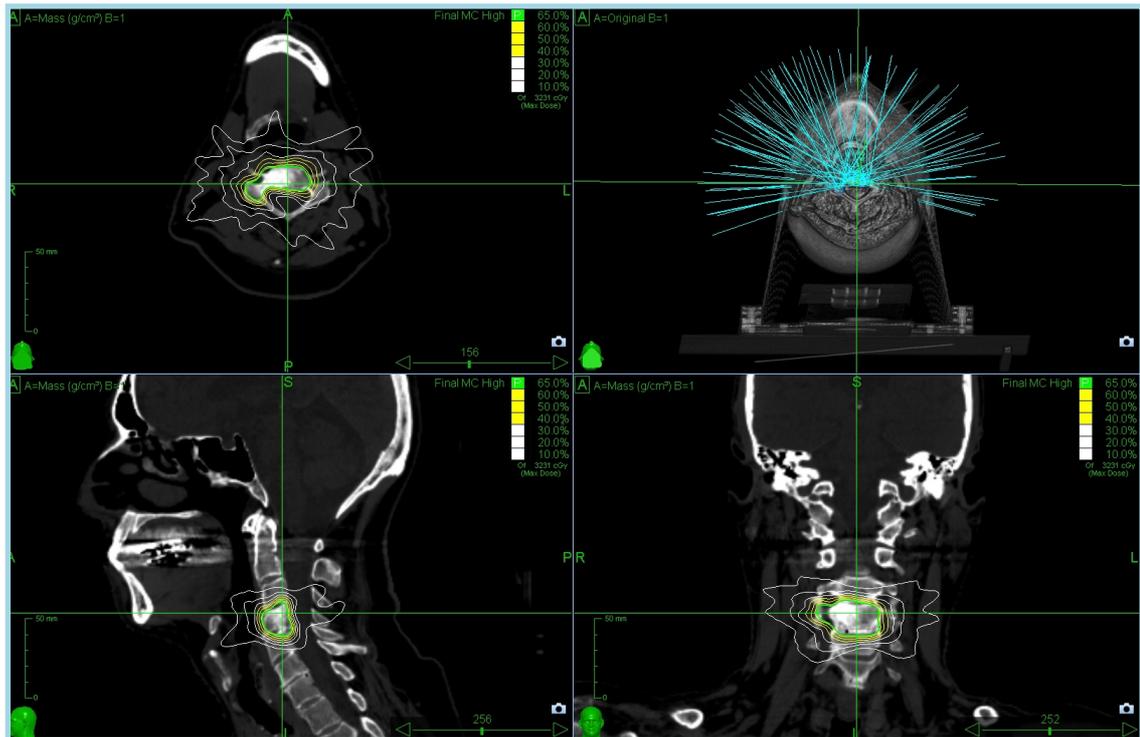


Abbildung 7: Bestrahlungsplan einer osteoblastischen, spinalen Metastase eines Prostata-Karzinoms im Halswirbelkörper 4 (Cyber-Knife Zentrum München Großhadern)

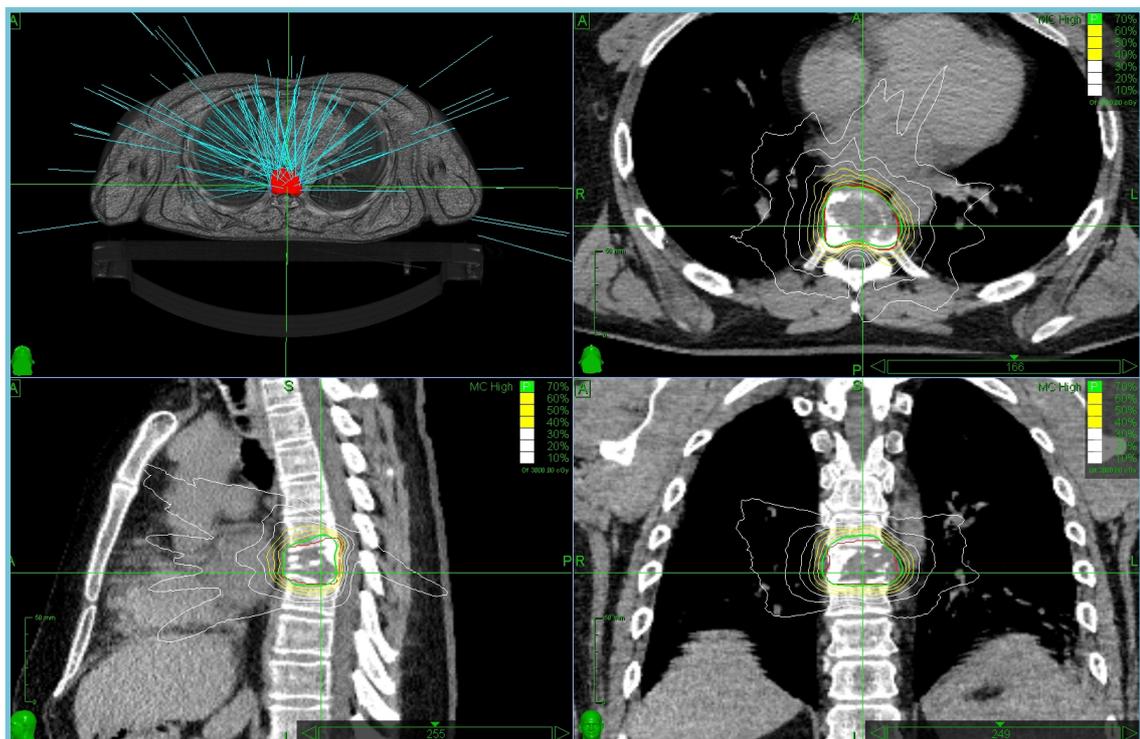


Abbildung 8: Bestrahlungsplan einer ostlytischen, spinalen Metastase eines Nierenzell-Karzinoms im Brustwirbelkörper 7 (Cyber-Knife Zentrum München Großhadern)

### Applikation der Bestrahlung

Die Applikation der Bestrahlung erfolgt ambulant, wobei für den Patienten keine Einschränkungen in Hinblick auf Nahrungs- oder Medikamenteneinnahme bestehen. Zusätzliche Medikation sowie eine Narkotisierung des Patienten sind aufgrund der schmerzlos verlaufenden Bestrahlung nicht notwendig. Der Patient nimmt eine zuvor festgelegte, für ihn angenehme Haltung auf der Behandlungsliege ein, die er während der ungefähr 45 minütigen Behandlung beibehält. Auf eine Fixierung des Patienten kann verzichtet werden. Durch Röntgenbilder aus zwei Ebenen wird die eingenommene Position des Patienten mit dem Planungs-CT verglichen und angepasst. Das dabei verwendete Programm „Xsight Spine Tracking“ (Accuray) orientiert sich an prominenten skeletalen anatomischen Strukturen als Ausrichtungspunkte. Dabei befindet sich die Wirbelsäule im Zentrum der Bildgebung. Die räumliche Position der Wirbelkörperstrukturen wird über ein Koordinatensystem mit der Bildgebung der DRR und der Röntgenbilder abgeglichen und bestimmt. Diese Lokalisationskontrollen können individuell alle fünfzehn bis hundertfünfzig Sekunden wiederholt und abgeglichen werden. Die Genauigkeit des Systems wird dabei auf 0,61 mm bemessen. So werden kleinere unvermeidbare Bewegungen des Patienten vom CyberKnife-System bemerkt und ausgeglichen [41].

Während der Behandlung wird der Patient mittels Videokameras beobachtet. Er kann durch die gesamte Behandlung hinweg mit dem medizinischen Personal über ein Mikrofon Kontakt aufnehmen. Im Falle von Komplikationen kann die Bestrahlung jederzeit unterbrochen und zu späterem Zeitpunkt fortgesetzt werden.

### 3.3 Nachuntersuchungen und Datenerhebung

Alle Patienten wurden gemäß Behandlungsprotokoll zu regelmäßigen Intervallen nachuntersucht. Das behandelte Wirbelsäulensegment wurde mittels CT oder MRT dargestellt und evaluiert. Auf der Basis des radiologischen Befundes wurden die Metastasen gemäß RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) klassifiziert. Weitere Parameter, die zu diesem Zeitpunkt erhoben wurden, waren: Tumorprogress (ja/nein), Lokalrezidiv (ja/nein), klinische Beschwerden, der Karnofsky-Score (KPS: 0-100), Schmerzen gemäß VAS und Tod des Patienten.

Die ersten zwei Nachuntersuchungen wurden nach einem jeweiligem Zeitintervall von drei bis vier Monaten durchgeführt. Weitere Nachsorgeuntersuchungen erfolgten alle sechs bis zwölf Monate. Bei unschlüssiger Bildgebung waren kurzfristigere Kontrollen indiziert. Falls ein Patient nicht zum geplanten Nachuntersuchungstermin erschienen ist, erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme mit dem Patienten oder mit dem behandelnden Arzt, um die entsprechenden Informationen zum Follow-Up zu ergänzen.

Alle patientenbezogenen Daten wurden in Form einer elektronischen Patientenakte als Datenbank mit der Software „FileMarker Pro“ (Claris International Inc.) erfasst. Aus diesem Datensatz wurden alle Behandlungen von ossären spinalen Metastasen über den Zeitraum vom 08.08.2005 bis 19.10.2017 extrahiert.

Endpunkte der Studie waren die lokale Tumorresponse, die distante Tumorkontrolle, das Gesamtüberleben und die Toxizität. Als sekundäre Kriterien wurden bei der lokalen Kontrolle der Einfluss des Primariushistologie, der lokalen Vorbestrahlung, die Lokalisation der Metastase innerhalb der Wirbelsäule, die Größe des zu bestrahlenden PTV und der Einfluss der Dosis überprüft.

Bei der Auswertung des Überlebens wurde das Gesamtüberleben und das Überleben unter Einfluss der Tumorphistologie untersucht. Zusätzlich wurde der VAS bei den Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach der Therapie quantifiziert und verglichen. Die statistische Analyse erfolgt im nächsten Abschnitt mit dem Analytik-Programm „IBM SPSS Statistics“ (IBM).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Lokale Kontrolle

#### 4.1.1 Allgemeine lokale Kontrolle

Von den 304 spinalen Metastasen traten in 34 Fällen (11,2%) Rezidive auf. 270 spinale Metastasen werden im Verlauf zensiert (88,8%). Die lokale Kontrolle beträgt nach sechs Monaten 94,6% (Standardabweichung [SA]: 1,5%; Numbers at risk [NAR]: 206), nach einem Jahr 92,9% (SA: 1,8%; NAR: 135) und nach zwei Jahren 83% (SA: 3,2%; NAR: 70). Für weitere Informationen siehe Abbildung 9 und Tabelle 11.

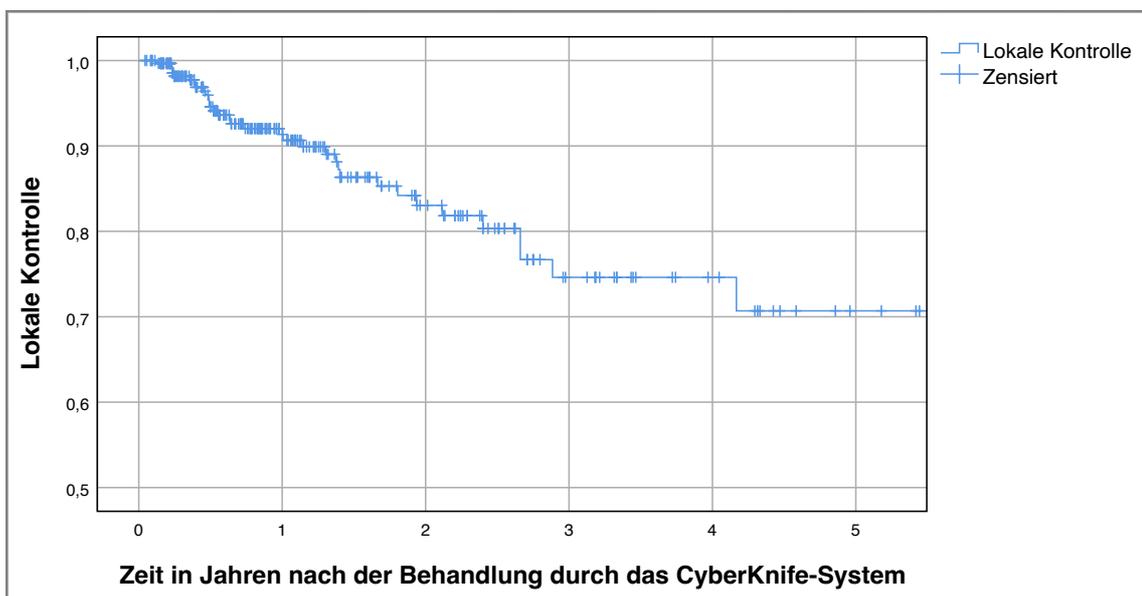


Abbildung 9: Allgemeine lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT

<b>Allgemeine lokale Kontrolle</b>			
	<b>Absolut</b>	<b>Relativ [%]</b>	
Anzahl spinale Metastasen insgesamt		304	100
davon Ereignisse		34	11,2
davon Zensierte		270	88,8
<b>Lokale Kontrolle Zum Zeitpunkt</b>	<b>Lokal kontrollierte [%]</b>		
0 Jahre			100
1/2 Jahre			94,6
1 Jahr			92,0
2 Jahre			83,0
3 Jahre			74,6
4 Jahre			74,6
5 Jahre			70,7
<b>Numbers at Risk zum Zeitpunkt</b>	<b>Numbers at risk - absolut</b>	<b>Numbers at risk - relativ [%]</b>	<b>Anzahl kumulativer Rezidive</b>
0 Jahre	304	100	0
1/2 Jahre	206	67,8	13
1 Jahre	135	44,4	18
2 Jahre	70	23,0	28
3 Jahre	34	11,2	33
4 Jahre	20	6,6	33
5 Jahre	10	3,3	34

Tabelle 11: Allgemeine lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT

#### 4.1.2 Lokale Kontrolle - Primarius-abhängig

Die Abhängigkeit der lokalen Kontrolle von der Tumorentität wurde durch die univariate Cox-Regression miteinander verglichen. Klassifiziert wurde nach Primarius der Mamma (58; 19,1%), der Niere (80; 26,3%), der Prostata (53; 17,4%) und Bronchial-Karzinome (27; 8,9%). Alle weiteren Primärtumore sind unter der Beschreibung „sonstige Primärtumore“ (86; 28,3%) zusammengefasst. Im Vergleich zur Referenzgruppe „Sonstige Primärtumore“ weisen spinale Metastasen ausgehend von Mamma- und Prostata-Karzinomen eine signifikant bessere lokale Kontrolle auf (Mamma: Hazard-Ratio [HR]: 0,129, 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,03-0,559; p-Wert: 0,006; Prostata: HR: 0,074, 95%-KI: 0,01-0,555, p-Wert: 0,011). Für weitere Informationen siehe Abbildung 10 und Tabelle 12.

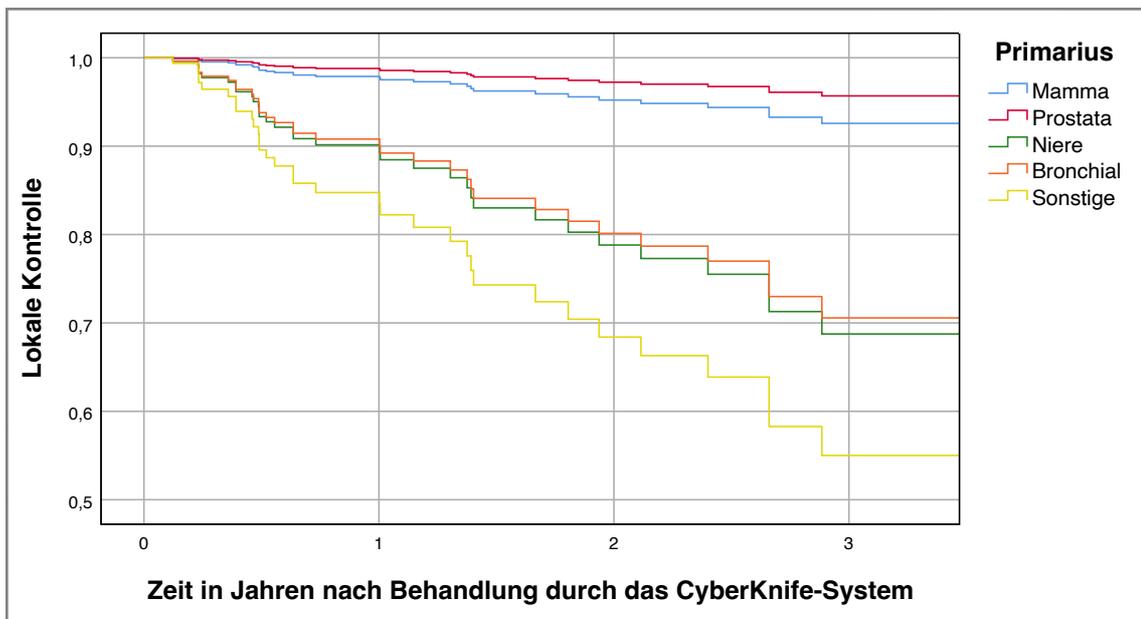


Abbildung 10: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt in die häufigsten Primärtumore

<b>Lokale Kontrolle - unterteilt in die häufigsten Primärtumore</b>				
<b>Häufigkeit der Primärtumore</b>	<b>Absolut</b>	<b>Relativ [%]</b>		
Spinale Metastasen insgesamt	304	100		
Nieren-Karzinom	80	26,3		
Mamma-Karzinom	58	19,1		
Prostata-Karzinom	53	17,4		
Bronchial-Karzinom	27	8,9		
sonstige Primärtumore	86	28,3		
<b>Cox-Regression-Univariatanalyse</b>	<b>p-Wert:</b>	<b>Hazard-Ratio</b>	<b>Unteres 95 %-KI für Hazard-Ratio</b>	<b>Oberes 95 %-KI für Hazard-Ratio</b>
<b><u>Sonstige Primärtumore vergl. mit:</u></b>				
Nieren-Karzinom	0,228	0,627	0,293	1,339
Mamma-Karzinom	<b>0,006</b>	0,129	0,030	0,559
Prostata-Karzinom	<b>0,011</b>	0,074	0,010	0,555
Bronchial-Karzinom	0,390	0,583	0,171	1,994

Tabelle 12: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt in die häufigsten Primärtumore mit Cox-Regression-Univariatanalyse (vergl.= verglichen)

#### 4.1.3 Lokale Kontrolle - Lokale Vorbestrahlung

Mittels der univariaten Cox-Regression wurde der Einfluss der Vorbehandlung durch Strahlentherapie auf die lokale Kontrolle untersucht. Es wurde in „nicht vorbestrahlt“ (255; 83,9%), „konventionell vorbestrahlt“ (38, 12,5%) und „durch das CyberKnife-System vorbestrahlt“ (11; 3,6%) unterteilt. Referenzgruppe sind die nicht vorbestrahlten Metastasen. Hier stellt sich ein signifikanter Unterschied zu den konventionell vorbestrahlten Metastasen dar (HR: 4,07, 95%-KI: 1,902-8,733, p-Wert: 0,000). Durch das CyberKnife-System vorbestrahlte Metastasen weisen keinen signifikanten Unterschied zur Referenzgruppe auf. Für weitere Informationen siehe Abbildung 8 und Tabelle 13.

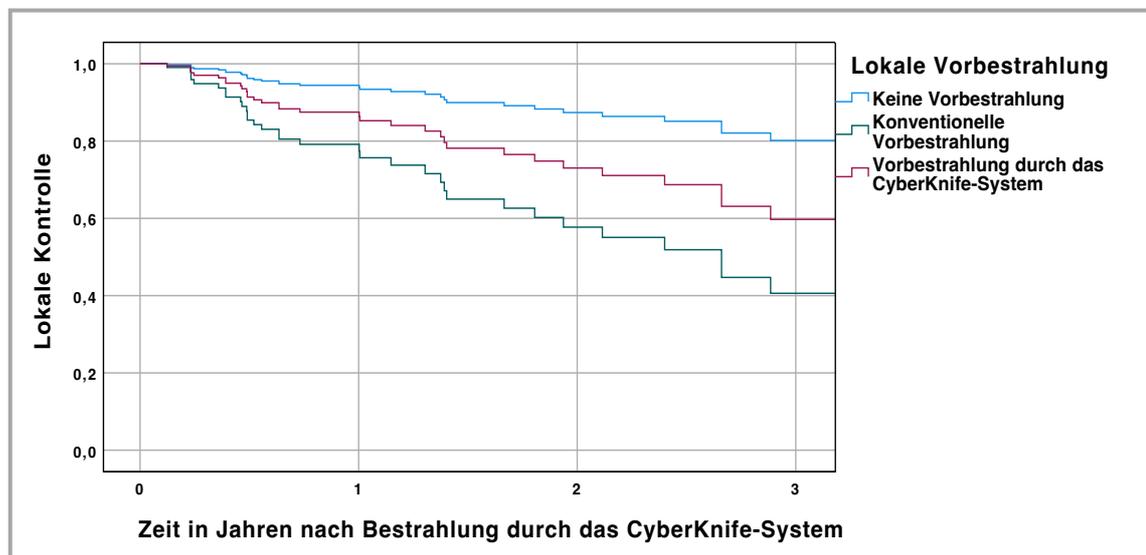


Abbildung 11: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt nach der lokalen Vorbestrahlung

<b>Lokale Kontrolle - unterteilt nach der lokalen Vorbestrahlung</b>				
<b>Häufigkeit der lokalen Vorbestrahlung</b>	<b>Absolut</b>	<b>Relativ [%]</b>		
spinale Metastasen insgesamt		304	100	
keine Vorbestrahlung		255	83,9	
konventionelle Vorbestrahlung		38	12,5	
Vorbestrahlung durch das CyberKnife-System		11	3,6	
<b>Cox-Regression - Univariatanalyse</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Hazard-Ratio</b>	<b>Unteres 95%-KI der Hazard-Ratio</b>	<b>Oberes 95%-KI der Hazard-Ratio</b>
<b><u>keine Vorbestrahlung</u></b> <b><u>vergl. mit:</u></b>				
konventionelle Vorbestrahlung	<b>0,000</b>	4,076	1,902	8,733
Vorbestrahlung durch das CyberKnife-System	0,171	2,331	0,694	7,824

Tabelle 13: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt nach der lokalen Vorbestrahlung mit Cox-Regression-Univariatanalyse

#### 4.1.4 Lokale Kontrolle - Lokalisations-abhängig

Der Einfluss der Lokalisation der Metastase innerhalb der Wirbelsäule auf die lokale Kontrolle wurde ebenfalls durch die univariate Cox-Regression untersucht. Dabei wurde die Wirbelsäule in folgende Segmente eingeteilt: „zervikal“ (44; 14,5%), „thorakal“ (149; 49%) und „lumbal“ (111; 36,5%). Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Für weitere Informationen siehe Abbildung 12 und Tabelle 14.

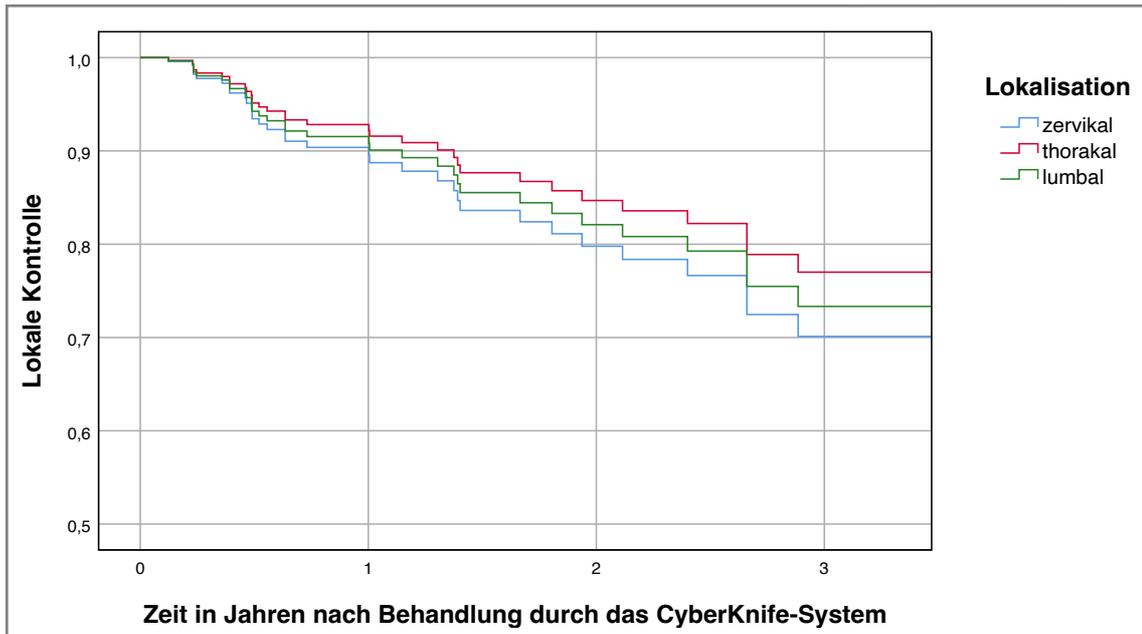


Abbildung 12: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt nach der Lokalisation der Metastase in der Wirbelsäule

<b>Lokale Kontrolle - unterteilt nach der Lokalisation der Metastase in der Wirbelsäule</b>				
	<b>Absolut</b>	<b>Relativ [%]</b>		
<b>Anzahl spinaler Metastasen</b>		304	100	
zervikal		44	14,5	
thorakal		149	49,0	
lumbal		111	36,5	
<b>Cox-Regression - Univariatanalyse</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Hazard-Ratio</b>	<b>Unteres 95%-KI der Hazard-Ratio</b>	<b>Oberes 95%-KI der Hazard-Ratio</b>
<b><u>zervikal vergl. mit:</u></b>				
thorakal	0,527	0,736	0,285	1,902
lumbal	0,785	0,874	331	2,303

Tabelle 14: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt nach der Lokalisation der Metastase in der Wirbelsäule mit Cox-Regression-Univariatanalyse

#### 4.1.5 Lokale Kontrolle - PTV („ $< 22\text{ccm}^3$ “/ „ $\geq 22\text{ccm}^3$ “)

Zum Erhalt zweier zahlenmäßig äquivalenter Subgruppen wird die Kohorte nahe dem Median in Metastasen mit  $\text{PTV} \geq 22\text{ccm}^3$  (150; 49,3%) und  $< 22\text{ccm}^3$  (154; 50,7%) unterteilt. Diese Gruppen werden bezüglich der lokalen Kontrolle durch die univariate Cox-Regression verglichen. Bei der Gegenüberstellung lässt sich keine Signifikanz feststellen (p-Wert: 0,365; HR: 0,731; 95%-KI der HR: 0,371-1,440). Für weitere Informationen siehe Abbildung 13 und Tabelle 15.

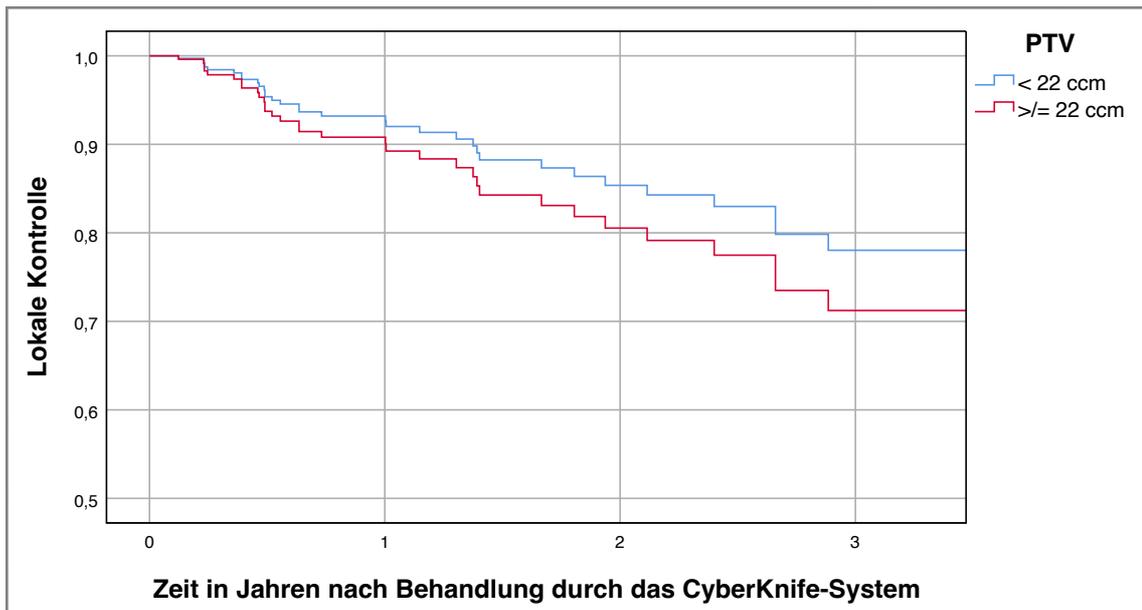


Abbildung 13: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt in ein  $\text{PTV} < 22\text{ccm}^3$  und  $\geq 22\text{ccm}^3$

<b>Lokale Kontrolle - unterteilt in ein PTV "&lt;22 cm" und "≥22 cm"</b>				
<b>PTV</b>	<b>Absolut</b>	<b>Relativ [%]</b>		
Spinale Metastasen insgesamt		304	100	
PTV < 22ccm		154	50,7	
PTV ≥ 22ccm		150	49,3	
<b>Cox-Regression - Univariatanalyse</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Hazard-Ratio</b>	<b>Unteres 95%-KI der Hazard-Ratio</b>	<b>Oberes 95%-KI der Hazard-Ratio</b>
PTV < 22ccm vergl. mit PTV ≥ 22ccm	0,365	0,731	0,371	1,440

Tabelle 15: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt in ein PTV "<22 cm" und "≥22 cm" mit Cox-Regression-Univariatanalyse

#### 4.1.6 Lokale Kontrolle - Dosis-abhängig

Zum Erhalt zweier äquivalenter Subgruppen wird das Kollektiv gemäß dem Median der Bestrahlungsdosis  $\geq 20$  Gy (178; 58,6%) und  $< 20$  Gy (126, 41,4%) unterteilt. Diese Gruppen werden durch die univariate Cox-Regression verglichen. Die mit  $\geq 20$  Gy bestrahlten Metastasen weisen eine deutlich bessere lokale Kontrolle auf als die mit  $< 20$  Gy bestrahlten Metastasen (p-Wert=  $<0,000$ ; HR: 4,203; 95%-KI: 2,042-8,653). Für weitere Informationen siehe Abbildung 14 und Tabelle 16.

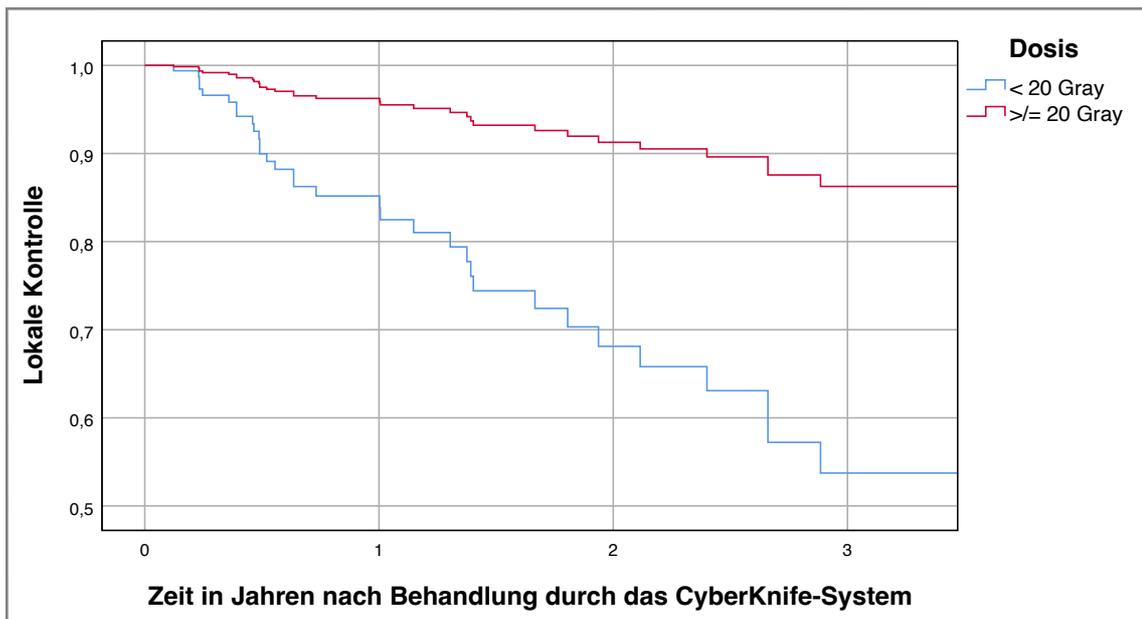


Abbildung 14: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt in SBRT mit einer Dosis von „ $<20$  Gy“ und „ $\geq 20$  Gy“

<b>Lokale Kontrolle - unterteilt in SBRT mit einer Dosis von „&lt;20 Gy“ und „≥20 Gy“</b>				
<b>Dosis</b>	<b>Absolut</b>	<b>Relativ [%]</b>		
Spinale Metastasen insgesamt		304	100	
Bestrahlungsdosis < 20 Gy		126	41,4	
Bestrahlungsdosis ≥ 20 Gy		178	58,6	
<b>Cox- Regression- Univariatanalyse</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Hazard-Ratio</b>	<b>Unteres 95%-KI der Hazard-Ratio</b>	<b>Oberes 95%-KI der Hazard-Ratio</b>
Dosis < 20 Gy vergl. mit Dosis ≥ 20 Gy	<b>&lt; 0,000</b>	4,203	2,042	8,653

Tabelle 16: Lokale Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT - unterteilt in SBRT mit einer Dosis von „<20 Gy“ und „≥20 Gy“ mit Cox-Regression-Univariatanalyse

## 4.2 Distanze Kontrolle

Bei den 260 bekannten distanten Verläufen zeigte sich bei 74 (28,5%) ein progressiver Verlauf. 186 (71,5%) mussten zensiert werden. Nach sechs Monaten sind 88,1% (SA: 2,2%; NAR: 154) distant kontrolliert. Nach einem Jahr sind 76,6% (SA: 3,3%; NAR: 91) distant kontrolliert und nach zwei Jahren 62,3% (SA: 4,5%; NAR: 41). Für weitere Informationen siehe Abbildung 14 und Tabelle 17.

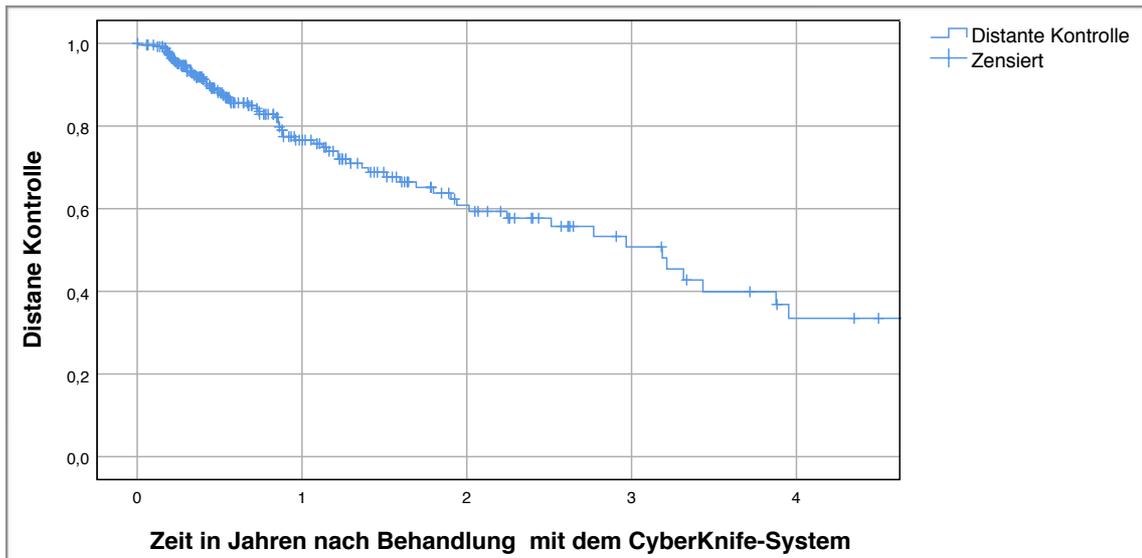


Abbildung 14: Allgemeine distanz Kontrolle der Patienten ab dem Zeitpunkt der SBRT der spinalen Metastase

<b>Distante Kontrolle</b>				
	<b>Absolut</b>	<b>Relativ [%]</b>		
Anzahl der bekannten Verläufe zur distanten Kontrolle		260		100
davon distanter Progress		74		28,5
davon Zensierte		186		71,5
<b>Distante Kontrolle zum Zeitpunkt</b>	<b>Lokal Kontrollierte [%]</b>			
0 Jahre				100
1/2 Jahre				88,1
1 Jahr				76,6
2 Jahre				62,3
3 Jahre				53,3
4 Jahre				33,5
5 Jahre				28,7
<b>Numbers at risk zum Zeitpunkt</b>	<b>Numbers at risk - absolut</b>	<b>Numbers at risk - relativ [%]</b>	<b>Anzahl kumulativer Rezidive</b>	
0 Jahre	260	100		0
1/2 Jahre	154	59,2		26
1 Jahr	91	35,0		42
2 Jahre	41	15,8		56
3 Jahre	20	5,5		61
4 Jahre	10	3,8		67
5 Jahre	6	2,3		68

Tabelle 17: Allgemeine distante Kontrolle der Patienten ab dem Zeitpunkt der SBRT der spinalen Metastase

## 4.3 Überleben

### 4.3.1 Gesamtüberleben

Von den 242 Patienten verstarben im Verlauf 109 (45%) und 133 (55%) wurden zensiert. Das Gesamtüberleben nach 6 Monaten beträgt 85,9% (SA: 2,3%; NAR: 192). Nach einem Jahr sind es 74,7% (SA: 2,9%; NAR: 150) und nach zwei Jahren 59,9% (SA: 3,5%; NAR: 101). Für weitere Informationen Abbildung 15 und Tabelle 18.

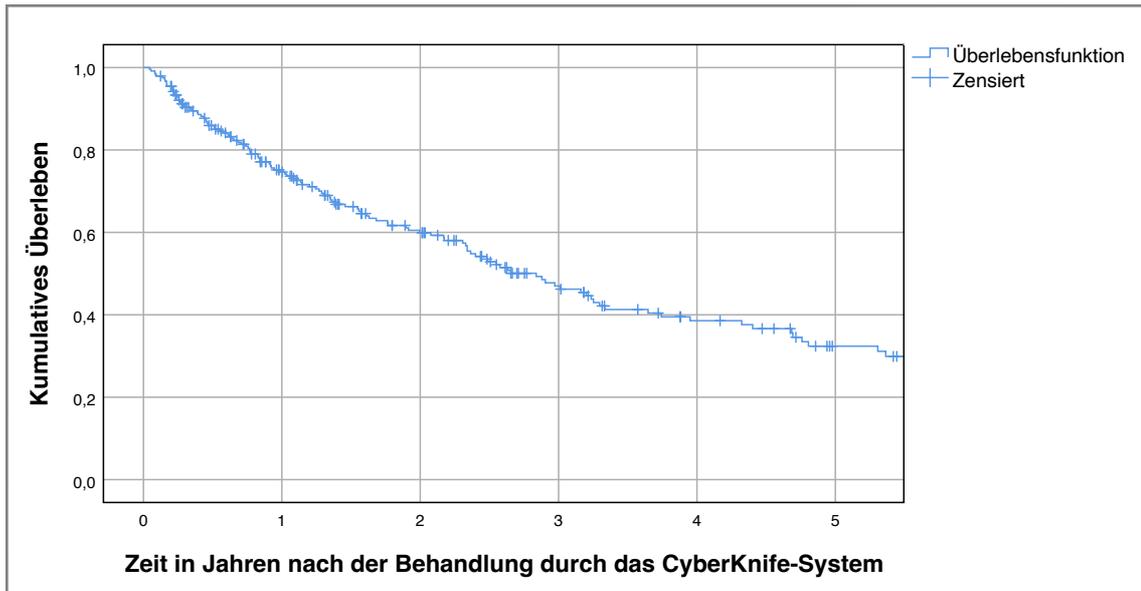


Abbildung 15: Gesamtüberleben der Patienten ab dem Zeitpunkt der SBRT der spinalen Metastase

<b>Gesamtüberleben</b>			
	<b>Absolut</b>	<b>Relativ [%]</b>	
Anzahl Patienten		242	100
Zensiert		133	55,0
Tot		109	45,0
<b>Kumulatives Überleben zum Zeitpunkt</b>	<b>Kumulatives Überleben [%]</b>		
0 Jahre			100
1/2 Jahre			85,9
1 Jahr			74,7
2 Jahre			59,9
3 Jahre			47,0
4 Jahre			38,6
5 Jahre			32,4
<b>Numbers at risk zum Zeitpunkt</b>	<b>Numbers at risk - absolut</b>	<b>Numbers at risk - relativ [%]</b>	<b>Anzahl kumulativer Todesfälle</b>
0 Jahre	242	100	0
1/2 Jahre	192	79,3	33
1 Jahr	150	62,0	57
2 Jahre	101	41,7	84
3 Jahre	61	25,2	103
4 Jahre	41	16,9	113
5 Jahre	30	12,4	119

Tabelle 18: Gesamtüberleben der Patienten ab dem Zeitpunkt der SBRT der spinalen Metastase

#### 4.3.2 Überleben - Primarius-abhängig

Der Einfluss des Primarius auf das Überleben wurde mittels der univariaten Cox-Regression untersucht. Einbezogen wurden die vier häufigsten Primärtumore Mamma-Karzinom (58; 19,1%), Nieren-Karzinom (80; 26,3%), Prostata-Karzinom (53; 17,4%) und Bronchial-Karzinom (27; 8,9%). Die restlichen Primärtumore dienen dabei als Referenzgruppe („sonstige Primärtumore“) (86; 28,3%). Spinale Metastasen ausgehend von Mamma- und Prostata-Karzinomen weisen ein signifikant besseres Überleben auf als die Referenzgruppe (Mamma: HR: 0,129, 95%-KI: 0,03-0,559; p-Wert: 0,006; Prostata: HR: 0,074, 95%-KI: 0,01-0,555, p-Wert: 0,011). Die Dosis war dabei in allen Gruppen ähnlich verteilt. Für weitere Informationen siehe Abbildung 16 und Tabelle 19.

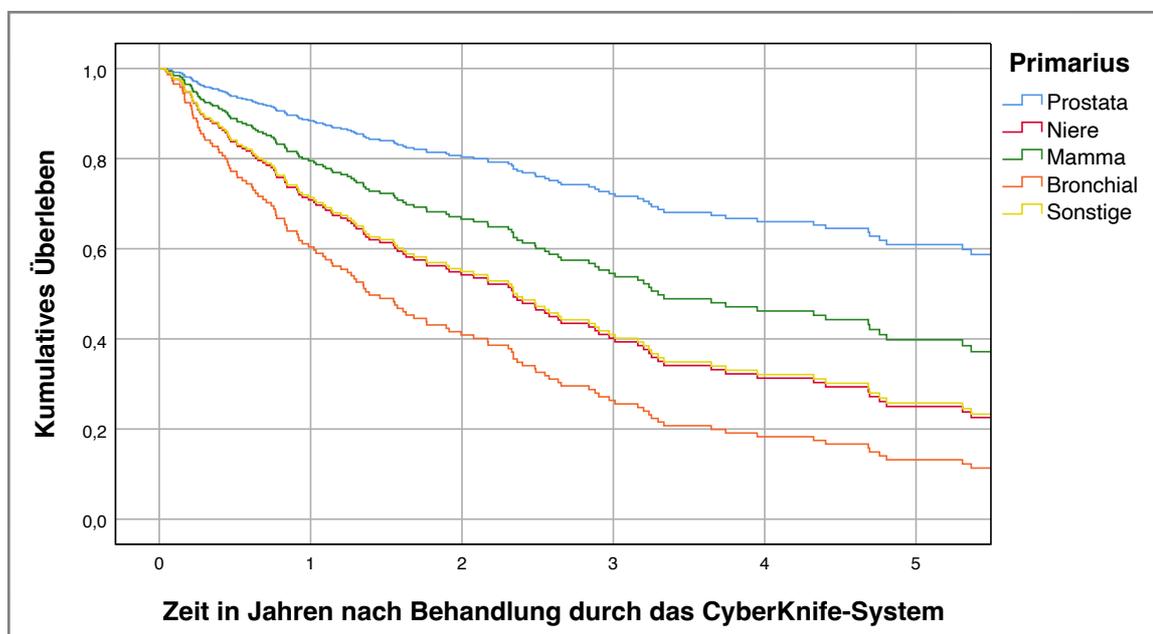


Abbildung 16: Überleben der Patienten ab dem Zeitpunkt der SBRT der spinalen Metastase - unterteilt in die häufigsten Primärtumore

<b>Überleben ab dem Zeitpunkt der SBRT unterteilt in die häufigsten Primärtumore</b>				
		<b>Absolut</b>	<b>Relativ [%]</b>	
<b>Anzahl spinale Metastasen</b>		242	100	
Nieren-Karzinom		63	26,0	
Mamma-Karzinom		45	18,6	
Prostata-Karzinom		41	16,9	
Bronchial-Karzinom		25	10,3	
sonstige Primärtumore		68	28,1	
<b>Cox-Regression - Univariatanalyse</b>	<b>p-Wert:</b>	<b>Hazard-Ratio</b>	<b>Unteres 95 %-KI der Hazard-Ratio</b>	<b>Oberes 95 %-KI der Hazard-Ratio</b>
<b><u>Sonstige Primärtumore vergl. mit:</u></b>				
Nieren-Karzinom	0,923	1,022	0,654	1,597
Mamma-Karzinom	0,132	0,680	0,411	1,123
Prostata-Karzinom	0,002	0,365	0,192	0,696
Bronchial-Karzinom	0,169	1,494	0,843	2,649

Tabelle 19: Überleben der Patienten ab dem Zeitpunkt der SBRT- unterteilt in die häufigsten Primärtumore mit Cox-Regression-Univariatanalyse

#### 4.4 Multivariatanalyse der lokalen Kontrolle

Mit der multivariaten Cox-Regression wurde der Einfluss folgender Faktoren auf die lokale Kontrolle überprüft: Primarius, lokale Vorbestrahlung, die Bestrahlungsdosis, das PTV und die Lokalisation innerhalb der Wirbelsäule. Mamma- und Prostata-Karzinome stellen sich im Vergleich zu „sonstigen Primärtumore“ als signifikante prognostisch günstige Faktoren für die lokale Kontrolle dar (Mamma-Karzinom: HR: 0,111; 95%-KI: 0,109-0,484; p-Wert: 0,004; Prostata-Karzinom: HR: 0,101; 95%-KI: 0,013-0,768; p-Wert: 0,027). Des Weiteren weisen Metastasen, die mit mindestens 20 Gy bestrahlt wurden, eine deutlich bessere lokale Kontrolle auf als die Vergleichsgruppe (HR: 2,816; 95%-KI: 1,243-6,378; p-Wert: 0,013). Eine lokale konventionelle Vorbestrahlung zeigt sich im Vergleich zu keiner Vorbestrahlung als prognostisch ungünstiger Faktor (HR: 3,065; 95%-KI: 1,356-6,928; p-Wert: 0,007). Darüber hinaus finden sich keine weiteren signifikanten Einflussfaktoren in der Multivariatanalyse. Für weitere Informationen zur Multivariatanalyse der lokalen Kontrolle siehe Tabelle 20.

Cox-Regression - Multivariatanalyse						
	Anzahl absolut	Anzahl relativ [%]	p-Wert	Hazard-Ratio	Unteres 95%-KI der Hazard-Ratio	Oberes 95%-KI der Hazard-Ratio
<b>Gesamt</b>	304	100				
<b>Primarius</b>						
<u>Sonstige Primärtumore vergl. mit:</u>	86	28,3				
Mamma-Karzinom	58	19,1	<b>0,004</b>	0,111	0,109	0,484
Prostata-Karzinom	53	17,4	<b>0,027</b>	0,101	0,013	0,768
Nieren-Karzinom	80	26,3	0,249	0,629	0,286	1,382
Bronchial-Karzinom	27	8,9	0,553	0,680	0,191	2,425

	Anzahl absolut	Anzahl relativ [%]	p-Wert	Hazard-Ratio (HR)	Unteres 95%-Konfidenzintervall der HR	Oberes 95%-Konfidenzintervall der HR
<b>Lokale Vorbestrahlung</b>						
<u>nicht vorbestrahlt</u> <u>vergl. mit:</u>	255	83,9				
konventionell vobestrahlt	38	12,5	<b>0,044</b>	2,500	1,027	6,090
durch das CK vorbestrahlt	11	3,6	0,347	1,857	0,511	6,753
<b>Dosis</b>						
<20 Gray zu ≥ 20 Gray	126	41,4	<b>0,007</b>	3,065	1,356	6,928
	178	58,6				
<b>PTV</b>						
<22 ccm zu ≥22 ccm	154	50,7	0,568	1,275	0,554	2,935
	150	49,3				
<b>Lokalisation</b>						
<u>Zervikal</u> <u>vergl. mit:</u>	44	14,5				
Thorakal	149	49,0	0,558	0,730	0,255	2,092
Lumbal	111	36,5	0,683	0,797	0,268	2,368

Tabelle 20: Cox-Regression-Multivariatanalyse der lokalen Kontrolle spinaler Metastasen nach SBRT

## 4.5 Schmerzkontrolle

### Vergleich prä- und posttherapeutisch durch den Wilcoxon Signed-Rank Test

Die durch den VAS-Score quantifizierten Schmerzen wurden vor der Therapie durch das CyberKnife-System mit den Schmerzen zu diversen Zeitpunkten nach der Therapie verglichen. Zum Vergleichen der Werte wurde der Wilcoxon Signed-Rank Test angewandt. Der VAS-Score weist in allen Nachuntersuchungen ein signifikant verringertes Schmerzniveau auf. Für weitere Informationen siehe Tabelle 21.

<b>VAS-Score-Vergleich durch den Wilcoxon Signed-Rank Test</b>			
<b>Zum Zeitpunkt vor der Behandlung durch das CyberKnife-System und bis zu 30 Tage nach der Therapie (n=7)</b>			
	VAS-Score Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
vor Therapie	5,43	3,5	0,02
bis 30 Tage nach Therapie	1,71	2,1	
<b>Zum Zeitpunkt vor der Behandlung durch das CyberKnife-System und bis zu 40 Tage nach der Therapie (n=10)</b>			
	VAS-Score Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
vor Therapie	5,50	3,0	0,013
bis 40 Tage nach Therapie	1,90	1,7	
<b>Zum Zeitpunkt vor der Behandlung durch das CyberKnife-System und bis zu 70 Tage nach der Therapie (n=16)</b>			
	VAS-Score Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
vor Therapie	5,56	3,0	0,005
bis 70 Tage nach Therapie	2,50	2,5	

<b>Zum Zeitpunkt vor der Behandlung durch das CyberKnife-System und bis zu 90 Tage nach der Therapie (n=23)</b>			
	VAS-Score Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
vor Therapie	5,46	3,0	0,002
bis 90 Tage nach Therapie	2,54	2,7	
<b>Zum Zeitpunkt vor der Behandlung durch das CyberKnife-System und bis zu 100 Tage nach der Therapie (n=26)</b>			
	VAS-Score Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
vor Therapie	5,46	3,0	0,000
bis 100 Tage nach Therapie	2,54	2,7	

Tabelle 21: VAS-Score-Vergleich durch den Wilcoxon Signed Rank Test vor und nach SBRT

#### 4.6 Wirbelkörpersinterungen nach Behandlung mit dem CyberKnife-System

Es kam zu 11 Wirbelkörpersinterungen bzw. -frakturen bei 304 bestrahlten Metastasen (3,62%). Metastasen, bei denen Sinterungen aufgetreten sind, wiesen ein deutlich erhöhtes mediales PTV auf im Vergleich zu Metastasen ohne Wirbelkörpersinterung oder -fraktur (*siehe Tabelle 22*).

<b>Vertebrale Kompressionsfrakturen nach SBRT</b>			
	Absolut	Relativ [%]	Medianes PTV [ccm]
Insgesamt bekannt	304	100	21,45
Mit Wirbelkörpersinterungen und/oder Fraktur	11	3,62	32,85
Ohne Wirbelkörpersinterung oder Fraktur	293	96,38	20,74

Tabelle 22: Vertebrale Kompressionsfrakturen nach Behandlung mit dem CyberKnife-System

## 5. Diskussion

### 5.1 Patientenkollektiv

In der retrospektiven Analyse stellt sich die Radiochirurgie mit dem CyberKnife-System als effiziente Behandlungsoption spinaler Metastasen dar. Aufgrund der lokalen Langzeitkontrolle und der effizienten Schmerzreduktion gewinnt die Radiochirurgie zunehmend an Bedeutung. Die in dieser Dissertation untersuchten 242 Patienten mit insgesamt 304 spinalen Metastasen waren den Patientenkollektiven von anderen Studien zu spinalen Metastasen in ihrem Alter und der Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und radiochirurgischer Behandlung vergleichbar [4, 5, 54, 63, 70, 72]. Bei dem Kollektiv ist jedoch auffällig, dass Nieren-Karzinome deutlich stärker und Bronchial-Karzinome deutlich schwächer vertreten sind [3, 12, 13, 73]. Dies könnte mit der besonderen Zuweisungsstruktur der Patienten und der Kooperation mit der urologischen Klinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität begründet werden. Hingegen konnte der geringere Anteil an Bronchial-Karzinomen im Kollektiv nicht erklärt werden. Das Auftreten der Metastasen in den Wirbelsäulenabschnitten zeigt dabei ein typisches Verteilungsmuster [21, 54, 74]. Im Kollektiv sind 16,1% der Patienten lokal vorbestrahlt. Wie aus einer Übersicht von Hall et al. [64] deutlich wird, variiert dieser Anteil bei anderen Kollektiven jedoch stark. Diese Variabilität lässt sich auch in weiteren Analysen zur SBRT bei spinalen Metastasen feststellen [61, 69, 75-77]. 300 (98,9%) der insgesamt 304 Behandlungen wurden mittels Radiochirurgie durchgeführt. Die Behandlungsparameter waren folgende: mediane Dosis: 20 Gy, Spannweite: 12-27 Gy, mediane Isodosis: 70%. Diese folgen damit gängigen Behandlungsparametern der Radiochirurgie [41]. Auffällig ist jedoch, dass die behandelten, spinalen Metastasen klein-volumigere Planning Target Volume (PTV) aufweisen als die, die bei Gerszten et al. [61] und weiteren Studien beschrieben wurden [47, 63, 64, 75, 78-80].

### 5.2 Lokale Kontrolle und Nebenwirkungen

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse wird erschwert durch die nur bedingt vergleichbaren Bestrahlungsschemata sowie voneinander abweichende Definitionen der lokalen Kontrolle. Zudem haben jüngere Studien den Vorteil einer verbesserten Diagnostik und optimierten Behandlungstechniken. Daher ist abschließend noch kein ideales Bestrah-

lungsschema zur Behandlung spinaler Metastasen bekannt [81]. In einem besonders umfassenden Reviewartikel [66] mit über 3754 Patienten und 4731 Läsionen sowie in weiteren Analysen wird die lokale Kontrolle ein Jahr nach SBRT mit 80- 92,7% angegeben [4, 62, 64, 65]. Die lokale Kontrollrate von SBRT im postoperativen Rahmen beträgt nach einem Jahr zwischen 83,6% und 90,5% (nach 2 Jahren 79%) [67-69]. Zu diesem Zeitpunkt sind beim vorliegenden Kollektiv 92% der Metastasen lokal kontrolliert. Somit scheint die SBRT eine effizientere Methode zur Ausschaltung von spinalen Metastasen zu sein.

Besonders wirksam erweist sich die Radiochirurgie bei Metastasen, die von Mamma- und Prostata-Karzinomen ausgehen. Diese zeigen im vorliegenden Kollektiv über den Zeitraum von drei Jahren eine signifikant bessere lokale Kontrolle als die Referenzgruppe (Mamma/Prostata gegen sonstige Primärtumore: univariat: p-Wert: 0,006/0,011 HR: 0,126/0,074; multivariat: p-Wert: 0,004/0,034; HR: 0,111/0,11). Dabei wurde allen Tumorgruppen unabhängig von ihrem Primarius eine annähernd gleiche Dosis appliziert. In der Literatur wurden ähnliche lokale Kontrollraten für Metastasen der untersuchten Tumorentitäten festgestellt [4, 81]. Fraglich bleibt jedoch, ob die in der vorliegenden Uni- und Multivariatanalyse gesetzte Referenzgruppe (sonstige Primärtumore) mit einer Anzahl von 86 spinalen Metastasen stellvertretend für alle anderen Tumorentitäten stehen kann. Es gibt sowohl Studien, die für [4, 69, 82], als auch gegen einen Zusammenhang der Histologie und lokalen Kontrolle sprechen [63, 79, 83]. Möglicherweise nimmt der Einfluss der Histologie auf die lokale Kontrolle mit steigendem Dosisniveau pro Sitzung ab: Yamada et al. [83] behandelten 811 spinale Metastasen mit 24 Gy mit Radiochirurgie, darunter 71 Metastasen von kolorektalen Karzinomen. Sie berichten von einer Histologie-unabhängigen lokalen Kontrolle. Im Gegensatz dazu wurden von Ito et al. [82] 134 spinale Metastasen mit 24 Gy in zwei Fraktionen behandelt und der Primarius Kolorektal-Karzinom wurde als ein signifikanter Prädiktor für eine schlechtere lokale Kontrolle beschrieben (univariat: p-Wert: <0,01 / multivariat: p-Wert <0,01, HR: 3,35, 95%-KI: 1,49-7,51). In anderen Studien wurde ebenso eine schlechtere lokale Kontrolle unter SBRT bei Kolorektal-Karzinomen, wie auch bei nicht-kleinzelligen Bronchial-Karzinomen [4] und Sarkomen [69] beschrieben. Es können daher keine universell geltenden Aussagen zum Zusammenhang von Histologie und lokaler Kontrolle gemacht werden.

Ein ebenfalls zu diskutierender prognostischer Faktor der lokalen Kontrolle ist die vorherige Bestrahlung der spinalen Metastase. In anderen Studien weisen die Metastasen - mit Hinblick auf die vorangehende Bestrahlung - ähnliche lokale Kontrollraten wie in der vorliegenden Analyse auf (de novo Metastasen: [47, 61, 81, 84], lokal vorbestrahlt mit cEBRT: [85], lokal vorbestrahlt mit SBRT [41, 65, 75, 79, 85]). Auffällig ist, dass die de novo Metastasen in dieser Dissertation besser kontrolliert waren als die mit cEBRT-vorbehandelte Metastasen (*de novo vs. cEBRT: univariat/ multivariat: p-Wert: <0,000/0,041; HR: 4,09/2,538*). Auch Ito et al. [82] und Ahmed et al. [75] stellten bei vorbestrahlten Metastasen eine schlechtere lokale Kontrolle fest (Ito et al.: p-Wert: univariat/multivariat: 0,02/ 0,03) (Ahmed et al.: p-Wert univariat: 0,05). Hingegen sind in der vorliegenden Analyse die SBRT-vorbestrahlten Metastasen im Vergleich zu den de novo Metastasen nicht signifikant schlechter lokal kontrolliert. Sie zeigen jedoch sowohl in dieser Analyse wie auch bei Ahmed et al. [75] die Tendenz zu häufigeren Rezidiven. Weitere Daten weisen ebenfalls auf geringere lokale Kontrollraten bei Rebestrahlung von spinalen Metastasen hin [41, 85]. Ein Grund für die häufigeren Rezidive bei Rebestrahlung nach cEBRT könnte die geringere Dosis sein, die den cEBRT-vorbehandelten Metastasen in der vorliegenden Analyse appliziert wurde. Die mediane Dosis betrug bei nicht vorbestrahlten sowie bei den mit SBRT vorbestrahlten spinalen Metastasen 20 Gy. Im Gegensatz dazu liegt dieser Wert bei den mit cEBRT vorbestrahlten spinalen Metastasen bei 18 Gy. Hintergrund ist, dass durch vorherige cEBRT-Behandlungen größere Wirbelsäulen- sowie umliegende Gewebsareale bestrahlt wurden. Daher muss bei einer erneuten Bestrahlung und erhöhtem Nebenwirkungsrisiko eine geringere Dosis appliziert werden. Hingegen kann bei SBRT-vorbehandelten Metastasen wegen einer geringeren Volumen-Belastung erneut mit normaler Dosis bestrahlt werden. Zudem vermuteten Ahmed et al. [75], dass bereits bestrahlte, rezidivierende Tumore radioresistenter sind. So könnte man die geringere lokale Kontrolle bei SBRT-vorbehandelten Metastasen durch den radioresistenten Charakter der Rezidive erklären. Die Differenz der lokalen Kontrolle zwischen radiochirurgisch vorbestrahlten und nicht vorbestrahlten Metastasen zeigt sich in der vorliegenden Analyse jedoch nur als Trend (de novo vs. durch das CK vorbestrahlt) univariat/multivariat: p= 0,201/0,371). Im Kontrast dazu beschreiben Sahgal et al. [86] eine von der Vorbestrahlung unabhängige lokale Kontrolle (lokale Kontrolle für rezidivierende, zuvor bestrahlte Metastasen vs. nicht zuvor be-

strahlte Metastasen, p-Wert: 0,08). Sahgal et al. weisen jedoch darauf hin, dass ihre Analyse durch eine höhere Konzentration an radiosensitiven Entitäten unter den vorbestrahlten Metastasen beeinflusst worden sein könnte. Zusammenfassend legen die Daten nahe, dass aufgrund der verbesserten Ausgangssituation für eine spätere Rebestrahlung die SBRT der cEBRT vorzuziehen ist.

Hierbei nehmen weder die Lokalisation der Metastase innerhalb der Wirbelsäulenabschnitte - wie auch bei Choi et al. beschrieben [79] - noch das PTV der spinalen Metastase für die lokale Kontrolle eine relevante Position ein [79, 83, 87, 88]. Es wurde von Ahmed et al. [75] lediglich eine nicht-signifikante Beziehung von größeren PTV zu höheren, marginalen Rezidivraten festgestellt. Einzig Tao et al. [69] beschreiben einen Einfluss auf die lokale Kontrolle von präoperativen Metastasenvolumina mit nachfolgender „separation surgery“ und SBRT. Größere Volumina resultierten hierbei in einer höheren Rezidivrate (p-Wert: 0,006). Diese Studie ist jedoch nur für einen geringen Anteil der spinalen Metastasen relevant, da von diesem speziellen operativen Eingriff („separation surgery“) seltener Gebrauch gemacht wird [89].

Von Bedeutung für die lokale Kontrolle ist laut der vorliegenden Auswertung (univariat/multivariat: p-Wert: <0,000/ 0,013) wie auch laut Yamada et al. [63, 83] jedoch die Strahlendosis. Besonders bei radioresistenteren Metastasen ist ein Vorteil durch eine Dosisescalation pro Fraktion zu verzeichnen [5, 6]. Das wird auch im Vergleich der lokalen Kontrollraten ersichtlich, bei dem radioresistentere Metastasen nach Radiochirurgie deutlich besser kontrolliert sind als nach cEBRT [90]. Eine Dosis von 15-20 Gy ist dabei in den meisten Fällen sicher applizierbar [64]. Ein limitierender Faktor bei Radiochirurgie stellt in der Regel die maximale Toleranzdosis des Rückenmarkes mit 10-13 Gy dar [56-58]. Hierbei steigt das Myelopathierisiko mit der Dosishöhe [91]. Bei Einhalten einer maximalen Myelondosis von 13 Gy misst das Risiko einer Myelopathie unter 1% [56]. Für risikobehaftete Fälle favorisieren Hall et al. [64] die Behandlung mit zwei bis vier Fraktionen bis zu 18-24 Gy. Grundsätzlich lässt sich eine optimale Dosis-Fraktionsanzahl nicht definieren [81]. In der Zusammenschau dieser Analyse mit der Literatur scheint eine höhere Dosisapplikation ein günstiger prognostischer Faktor für die Langzeitkontrolle spinaler Metastasen zu sein.

Dem gegenüber stehen die mit der Dosis steigenden Nebenwirkungen. Cunha et al. [92] bestätigten einen Zusammenhang zwischen höheren Bestrahlungsdosen ( $\geq 20$  Gy) und

steigendem VKF-Risiko. Trotz der hohen Dosisapplikation im vorliegenden Kollektiv ist das Auftreten von VKF mit 3,6% (11/304) selten. Im Reviewartikel von Sahgal et al. [53] wurde die Häufigkeit von VKF nach SBRT mit 11-39% angegeben. In weitere Studien wurde eine ähnliche VKF-Rate beschrieben [81, 93-95]. Die VKF-Häufigkeit im vorliegenden Kollektiv (3,7%) ähnelt hingegen der VKF-Rate nach cEBRT (3-5%) [53][81]. Ursächlich können verschiedene Gründe angeführt werden: Zum einen tritt das für VKF als Risikofaktor geltende Bronchial-Karzinom seltener auf [92], zum anderen assoziierten Rose et al. [82] eine stärkere vertebrale Tumordinfiltration (>41-60% des Wirbelkörpers) mit höheren VKF-Raten. Somit scheint das hier vergleichsweise kleine PTV der untersuchten Metastasen ein weiterer Faktor zu sein. Dazu passend ist das mediane PTV der Wirbelkörper mit VKF (32,85 ccm) größer als das der nicht frakturierten Metastasen (21,45ccm).

Folglich könnte die frühere Diagnostik von kleinvolumigeren Metastasen zu einer cEBRT-äquivalenten VKF-Rate unter SBRT führen.

### 5.3 Schmerzreduktion

Im vorliegenden Kollektiv konnte eine signifikante Schmerzlinderung bis zu 100 Tage nach der Behandlung festgestellt werden (*30-100 Tage nach Bhd. n=7-26, Reduktion des VAS-Scores: 2,92-3,62, p-Wert: <0,000-0,02*). Der Nachteil dieser Studie liegt in der sehr kleinen Stichprobengröße und darin, dass die Erhebung der Daten unabhängig von der medikamentösen Schmerzeinstellung der Patienten stattfand. Dennoch ähnelt die Schmerzreduktion von ungefähr 3 Punkten im VAS-Score den Ergebnissen von Degen et al. [78]. Einer der maßgeblichen Unterschiede zwischen diesen Analysen ist, dass Degen et al. [78] eine stereotaktische Bestrahlung mit 21 Gy in durchschnittlich 3,6 Fraktionen durchgeführt haben und im untersuchten Kollektiv eine ähnliche Dosis fast ausschließlich mittels Radiochirurgie appliziert wurde. Somit könnte die Radiochirurgie in Bezug auf die Schmerzreduktion eine zeitsparende und damit Lebensqualität-steigernde Methode sein.

Zudem ist die Schmerzreduktion bei SBRT unabhängig von der Tumorhistologie [96] und der vorherigen Bestrahlung [97]. Zwar können ähnliche Schmerzreduktionen mit der cEBRT erreicht werden [97], der dabei analgesierende Effekt tritt jedoch erst zu einem späteren Zeitpunkt ein [57].

Aufgrund dieser Aspekte sowie den Langzeitergebnisse der Schmerzkontrolle erweist sich die SBRT als eine effiziente und sichere Methode für die Schmerzkontrolle bei spinalen Metastasen.

#### **5.4 Distanze Kontrolle und Gesamtüberleben**

Da der Therapieansatz bei spinalen Metastasen nach kurz- oder langfristigen Zielen differenziert, sollte die erwartete Lebenszeit bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden [5]. Zur Einschätzung der Überlebenszeit von Patienten mit spinalen Metastasen bieten sich folgende Parameter an: Alter (<70 Jahre vs. >70 Jahre), Zeitspanne seit der Erstdiagnose, Karnofsky Performance Status, vorherige Bestrahlung anderer ossären Metastasen, vorherige Chemotherapie, viszerale Metastasen, Anzahl der ossären Metastasen, Serum-Calcium-Level (erhöht vs. nicht erhöht), Tumorhistologie (günstig vs. ungünstig) [5, 69, 70, 75]. In diesem Zusammenhang werden Mamma-Karzinome, Prostata-Karzinome, Lymphome, Myelome, und Schilddrüsen-Karzinome (ausgenommen anaplastische Schilddrüsen-Karzinome) zu den günstigen Tumorhistologien gezählt.

Die Arbeitsgruppe Mizumoto et al. [70] beschreibt in ihrem Review über prognostische Faktoren bei Radiotherapie von spinalen Metastasen bei Patienten mit Prostata-Karzinom oder Mamma-Karzinom ein überdurchschnittlich langes Überleben (medianes Überleben >24 Monate). Passend dazu zeigten Patienten des analysierten Kollektivs mit Mamma- und Prostata-Karzinomen ein längeres Überleben, obgleich eine Signifikanz nur bei Patienten mit Prostata-Karzinomen besteht (Patienten mit Prostata-/Mamma-Karzinomen vs. Patienten der Referenzgruppe: p-Wert: 0,002/ 0,132). Demnach sollte besonders bei Metastasen dieser beiden Primärtumoren eine Langzeitkontrolle angestrebt werden.

Bei den hohen Überlebensraten ist der primäre Zweck der Behandlung spinaler Metastasen nicht einzig in der Schmerzreduktion und Vorbeugung von neurologischen Schäden zu sehen. Additiv wird auch die langfristige Ausschaltung der Metastase im Sinne einer lokal kurativen Absicht zu einer zentralen Zielsetzung.

## 6. Schlussfolgerung

Die Einzelbestrahlung mit dem CyberKnife-System weist eine exzellente lokale Kontrolle und eine niedrige Toxizität auf. Sie stellt eine erfolgsversprechende Therapiemöglichkeit für de novo Metastasen sowie für Rezidive von zuvor bestrahlten spinalen Metastasen dar. Der dabei entscheidende prognostische Faktor für die lokale Kontrolle ist die Bestrahlungsdosis. Besonders gute Ergebnisse in der Langzeitkontrolle wurden bei spinalen Metastasen von Prostata- und Mamma-Karzinomen erzielt. Darüber hinaus zeigen die Daten der Dissertation eine Schmerzreduktion nach Bestrahlung.

## Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. Alexander Muacevic bedanke ich mich ganz herzlich für die Übergabe dieses interessanten Themas, für das Vertrauen und die freundliche Unterstützung, die mir von ihm entgegengebracht wurde. Die Zusammenarbeit war von Anfang an sehr angenehm und zielführend.

Herrn Dr. med. Markus Kufeld sowie Herrn Dr. med. Felix Ehret danke ich für die viele Zeit der Besprechungen und die hilfreiche sowie geduldige Unterstützung bei der Aufbereitung der Daten.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. techn. Christoph Fürweger für dessen schnelle und kompetente Beantwortung meiner Fragen, besonders mit Hinblick auf die Datenbank der Patientendaten. Des Weiteren möchte ich dem gesamten Team des Europäischen CyberKnife-Zentrums München Großhadern danken, das mich bei der Akquirierung der Daten tatkräftig unterstützt hat. Die freundliche und offene Art hat sehr dazu beigetragen, dass ich mich im CyberKnife-Zentrum immer sehr gut aufgehoben gefühlt habe.

Meinen Eltern und meiner Schwester Tabea möchte ich von ganzem Herzen für Ihre Unterstützung während dieser Zeit, während des Studiums und für Vieles darüber hinaus danken.

## 7. Literaturverzeichnis

1. *Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe.* 2017, (Hrsg). Berlin, 2017: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
2. Delank, K.S., et al., The treatment of spinal metastases. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. **108**(5): p. 71-9; quiz 80.
3. Joaquim, A.F., et al., An update in the management of spinal metastases. *Arq Neuropsiquiatr*, 2015. **73**(9): p. 795-802.
4. Bernard, V., et al., Heterogeneity in Treatment Response of Spine Metastases to Spine Stereotactic Radiosurgery Within "Radiosensitive" Subtypes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. **99**(5): p. 1207-1215.
5. Chao, S.T., et al., Recursive partitioning analysis index is predictive for overall survival in patients undergoing spine stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **82**(5): p. 1738-43.
6. Guckenberger, M., et al., Fractionated radiosurgery for painful spinal metastases: DOSIS - a phase II trial. *BMC Cancer*, 2012. **12**: p. 530.
7. Spratt, D.E., et al., An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(12): p. e720-e730.
8. Redmond, K.J., et al., Postoperative Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Spine Metastases: A Critical Review to Guide Practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. **95**(5): p. 1414-1428.
9. Schackert, G. and H. Schmidberger, Spinale Metastasen und Meningeosis neoplastica. *Der Onkologe*, 2016. **22**(5): p. 296-298.
10. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2016*. *CA Cancer J Clin*, 2016. **66**(1): p. 7-30.
11. Brodowicz, T., et al., Early identification and intervention matters: A comprehensive review of current evidence and recommendations for the monitoring of bone health in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*, 2017. **61**: p. 23-34.
12. Hariri, O., et al., Minimally Invasive Surgical Techniques for Management of Painful Metastatic and Primary Spinal Tumors. *Cureus*, 2017. **9**(3): p. e1114.
13. Bollen, L., et al., A systematic review of prognostic factors predicting survival in patients with spinal bone metastases. *Eur Spine J*, 2018. **27**(4): p. 799-805.
14. Ziu, E., V.K. Viswanathan, and F.B. Mesfin, *Spinal Metastasis*, in *StatPearls*. 2020, StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
15. Coleman, R.E., Skeletal complications of malignancy. *Cancer*, 1997. **80**(8 Suppl): p. 1588-94.
16. Guise, T.A., et al., Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. *Clin Cancer Res*, 2006. **12**(20 Pt 2): p. 6213s-6216s.
17. David Roodman, G. and R. Silbermann, Mechanisms of osteolytic and osteoblastic skeletal lesions. *Bonekey Rep*, 2015. **4**: p. 753.
18. Chirgwin, J.M. and T.A. Guise, Molecular mechanisms of tumor-bone interactions in osteolytic metastases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2000. **10**(2): p. 159-78.
19. Loftus, L.S., S. Edwards-Bennett, and G.H. Sokol, *Systemic therapy for bone metastases*. *Cancer Control*, 2012. **19**(2): p. 145-53.
20. Ibrahim, T., et al., Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer*, 2010. **116**(6): p. 1406-18.
21. Barzilai, O., et al., Integrating Evidence-Based Medicine for Treatment of Spinal Metastases Into a Decision Framework: Neurologic, Oncologic, Mechanical Stability, and Systemic Disease. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(21): p. 2419-2427.
22. Bilsky, M.H., et al., Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine*, 2010. **13**(3): p. 324-8.
23. Fourney, D.R., et al., Spinal instability neoplastic score: an analysis of reliability and validity from the spine oncology study group. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(22): p. 3072-7.

24. Klimek, L., et al., Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J Int*, 2017. **26**(1): p. 16-24.
25. Williamson, A. and B. Hoggart, Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*, 2005. **14**(7): p. 798-804.
26. Curtin, M., et al., Spinal Metastatic Disease: A Review of the Role of the Multidisciplinary Team. *Orthop Surg*, 2017. **9**(2): p. 145-151.
27. Hibberd, C.S. and G.M.Y. Quan, Risk Factors for Pathological Fracture and Metastatic Epidural Spinal Cord Compression in Patients With Spinal Metastases. *Orthopedics*, 2018. **41**(1): p. e38-e45.
28. Laufer, I., et al., The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist*, 2013. **18**(6): p. 744-51.
29. Ross, J.R., et al., A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess*, 2004. **8**(4): p. 1-176.
30. Pavlakakis, N., R. Schmidt, and M. Stockler, *Bisphosphonates for breast cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. Cd003474.
31. Lumachi, F., et al., Cancer-induced hypercalcemia. *Anticancer Res*, 2009. **29**(5): p. 1551-5.
32. So, A., et al., Management of skeletal-related events in patients with advanced prostate cancer and bone metastases: Incorporating new agents into clinical practice. *Can Urol Assoc J*, 2012. **6**(6): p. 465-70.
33. Lipton, A., et al., Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. *Eur J Cancer*, 2016. **53**: p. 75-83.
34. Hu, M.I., et al., Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(9): p. 3144-52.
35. Gupta, N., et al., Usefulness of radium-223 in patients with bone metastases. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2017. **30**(4): p. 424-426.
36. Bollen, L., et al., Clinical management of spinal metastases-The Dutch national guideline. *Eur J Cancer*, 2018. **104**: p. 81-90.
37. Choi, D., et al., Spine Oncology-Metastatic Spine Tumors. *Neurosurgery*, 2017. **80**(3s): p. S131-s137.
38. Armsen, N. and B. Boszczyk, Vertebro-/Kyphoplasty History, Development, Results. *European Journal of Trauma*, 2005. **31**(5): p. 433-441.
39. Mobbs, R.J., P. Sivabalan, and J. Li, Technique, challenges and indications for percutaneous pedicle screw fixation. *J Clin Neurosci*, 2011. **18**(6): p. 741-9.
40. Pötter, R., et al., *Strahlentherapie*, in *Die Onkologie*, W. Hiddemann and C.R. Bartram, Editors. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 437-468.
41. Sahgal, A., et al., *Image-Guided Hypofractionated Stereotactic Radiosurgery: A Practical Approach to Guide Treatment of Brain and Spine Tumors*. 2016: CRC Press.
42. Lomax, M.E., L.K. Folkes, and P. O'Neill, Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2013. **25**(10): p. 578-85.
43. Brown, J.M., D.J. Carlson, and D.J. Brenner, The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2014. **88**(2): p. 254-262.
44. Nivet, A., et al., [Effects of high-dose irradiation on vascularization: Physiopathology and clinical consequences]. *Cancer Radiother*, 2019. **23**(2): p. 161-167.
45. Tabasso, A.F.S., et al., Radiotherapy-Induced Senescence and its Effects on Responses to Treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019. **31**(5): p. 283-289.
46. Gerszten, P.C., E. Mendel, and Y. Yamada, Radiotherapy and Radiosurgery for Metastatic Spine Disease: What Are the Options, Indications, and Outcomes? *Spine*, 2009. **34**(22S).

47. Gill, B., et al., Fiducial-free CyberKnife stereotactic body radiation therapy (SBRT) for single vertebral body metastases: acceptable local control and normal tissue tolerance with 5 fraction approach. *Front Oncol*, 2012. **2**: p. 39.
48. Sze, W.M., et al., Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2004. **2002**(2): p. CD004721-CD004721.
49. Guckenberger, M., et al., Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol*, 2020. **196**(5): p. 417-420.
50. Greco, C., et al., Spinal metastases: From conventional fractionated radiotherapy to single-dose SBRT. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2015. **20**(6): p. 454-63.
51. Pan, H., et al., A survey of stereotactic body radiotherapy use in the United States. *Cancer*, 2011. **117**(19): p. 4566-4572.
52. Katsoulakis, E., et al., Stereotactic Body Radiotherapy in the Treatment of Spinal Metastases. *Semin Radiat Oncol*, 2017. **27**(3): p. 209-217.
53. Sahgal, A., et al., Vertebral compression fracture after stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *Lancet Oncol*, 2013. **14**(8): p. e310-20.
54. Jawad, M.S., et al., Vertebral compression fractures after stereotactic body radiation therapy: a large, multi-institutional, multinational evaluation. *J Neurosurg Spine*, 2016. **24**(6): p. 928-36.
55. Rose, P.S., et al., Risk of fracture after single fraction image-guided intensity-modulated radiation therapy to spinal metastases. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(30): p. 5075-9.
56. Kirkpatrick, J.P., A.J. van der Kogel, and T.E. Schultheiss, *Radiation dose-volume effects in the spinal cord*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(3 Suppl): p. S42-9.
57. Guckenberger, M., et al., Clinical practice of image-guided spine radiosurgery--results from an international research consortium. *Radiat Oncol*, 2011. **6**: p. 172.
58. Sahgal, A., et al., Probabilities of radiation myelopathy specific to stereotactic body radiation therapy to guide safe practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. **85**(2): p. 341-7.
59. Benzil, D.L., et al., Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for tumors of the spine. 2004. **101**(Supplement3): p. 413.
60. Gerszten, P.C., et al., CyberKnife Frameless Stereotactic Radiosurgery for Spinal Lesions: Clinical Experience in 125 Cases. *Neurosurgery*, 2004. **55**(1): p. 89-99.
61. Gerszten, P.C., et al., Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007. **32**(2): p. 193-9.
62. Sahgal, A., D.A. Larson, and E.L. Chang, Stereotactic body radiosurgery for spinal metastases: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **71**(3): p. 652-65.
63. Yamada, Y., et al., High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **71**(2): p. 484-90.
64. Hall, W.A., et al., Stereotactic body radiosurgery for spinal metastatic disease: an evidence-based review. *Int J Surg Oncol*, 2011. **2011**: p. 979214.
65. Yu, H.H. and S.E. Hoffe, Beyond the conventional role of external-beam radiation therapy for skeletal metastases: new technologies and stereotactic directions. *Cancer Control*, 2012. **19**(2): p. 129-36.
66. Gong, Y., et al., Efficacy and safety of different fractions in stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: A systematic review. *Cancer Med*, 2019. **8**(14): p. 6176-6184.
67. Moulding, H.D., et al., Local disease control after decompressive surgery and adjuvant high-dose single-fraction radiosurgery for spine metastases. 2010. **13**(1): p. 87.
68. Laufer, I., et al., Local disease control for spinal metastases following "separation surgery" and adjuvant hypofractionated or high-dose single-fraction stereotactic

- radiosurgery: outcome analysis in 186 patients. *J Neurosurg Spine*, 2013. **18**(3): p. 207-14.
69. Tao, R., et al., Stereotactic Body Radiation Therapy for Spinal Metastases in the Postoperative Setting: A Secondary Analysis of Mature Phase 1-2 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. **95**(5): p. 1405-1413.
70. Mizumoto, M., et al., Prognostic factors and a scoring system for survival after radiotherapy for metastases to the spinal column: a review of 544 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital. *Cancer*, 2008. **113**(10): p. 2816-22.
71. Becker, G., A. Muacevic, and M. Ruge, Robotergeführte Radiochirurgie: Cranielle und Spinale Indikationen, Page 261. 2020: De Gruyter.
72. Ryu, S., et al., Patterns of failure after single-dose radiosurgery for spinal metastasis. *J Neurosurg*, 2004. **101 Suppl 3**: p. 402-5.
73. Anner, R.M. and B. Drewinko, Frequency and significance of bone marrow involvement by metastatic solid tumors. *Cancer*, 1977. **39**(3): p. 1337-44.
74. Goodwin, C.R., et al., The Challenges of Renal Cell Carcinoma Metastatic to the Spine: A Systematic Review of Survival and Treatment. *Global Spine J*, 2018. **8**(5): p. 517-526.
75. Ahmed, K.A., et al., Stereotactic body radiation therapy in spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **82**(5): p. e803-9.
76. Heron, D.E., et al., Single-session and multisession CyberKnife radiosurgery for spine metastases-University of Pittsburgh and Georgetown University experience. *J Neurosurg Spine*, 2012. **17**(1): p. 11-8.
77. Thibault, I., et al., Salvage Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Following In-Field Failure of Initial SBRT for Spinal Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. **93**(2): p. 353-60.
78. Degen, J.W., et al., CyberKnife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. *J Neurosurg Spine*, 2005. **2**(5): p. 540-9.
79. Choi, C.Y., et al., Stereotactic radiosurgery for treatment of spinal metastases recurring in close proximity to previously irradiated spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **78**(2): p. 499-506.
80. Mahadevan, A., et al., Stereotactic body radiotherapy reirradiation for recurrent epidural spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **81**(5): p. 1500-5.
81. Zeng, K.L., et al., Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Oligometastatic Spine Metastases: An Overview. *Front Oncol*, 2019. **9**: p. 337.
82. Ito, K., et al., Stereotactic Body Radiotherapy for Spinal Metastases: Clinical Experience in 134 Cases From a Single Japanese Institution. *Technol Cancer Res Treat*, 2018. **17**: p. 1533033818806472.
83. Yamada, Y., et al., The impact of histology and delivered dose on local control of spinal metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurg Focus*, 2017. **42**(1): p. E6.
84. Garg A.K., A.S.S., J.Yang, X.Wang, P.Allen, M.F.McAleer, S.Azeem, P.D.Brown, L.D.Rhines, E.L.Chang, Phase I/II Trial of Single Fraction Stereotactic Body Radiotherapy for Previously Un-irradiated Spinal or Paraspinal Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **81**(2): p. 131.
85. Myrehaug, S., et al., Reirradiation spine stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: systematic review. *J Neurosurg Spine*, 2017. **27**(4): p. 428-435.
86. Sahgal, A., et al., Stereotactic body radiotherapy is effective salvage therapy for patients with prior radiation of spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **74**(3): p. 723-31.
87. Balagamwala, E.H., et al., Stereotactic body radiotherapy for the treatment of spinal metastases. *Journal of Radiation Oncology*, 2012. **1**(3): p. 255-265.
88. Garg, A.K., et al., Phase 1/2 trial of single-session stereotactic body radiotherapy for previously unirradiated spinal metastases. *Cancer*, 2012. **118**(20): p. 5069-77.
89. Moussazadeh, N., et al., Separation surgery for spinal metastases: effect of spinal radiosurgery on surgical treatment goals. *Cancer Control*, 2014. **21**(2): p. 168-74.

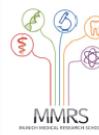
90. Bilsky, M.H., et al., Spinal radiosurgery: a neurosurgical perspective. *J Radio-surg SBRT*, 2011. **1**(1): p. 47-54.
91. Huo, M., et al., Stereotactic spine radiosurgery: Review of safety and efficacy with respect to dose and fractionation. *Surg Neurol Int*, 2017. **8**: p. 30.
92. Cunha, M.V., et al., Vertebral compression fracture (VCF) after spine stereotactic body radiation therapy (SBRT): analysis of predictive factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **84**(3): p. e343-9.
93. Boehling, N.S., et al., Vertebral compression fracture risk after stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. 2012. **16**(4): p. 379.
94. Al-Omair, A., et al., Radiation-induced vertebral compression fracture following spine stereotactic radiosurgery: clinicopathological correlation. *J Neurosurg Spine*, 2013. **18**(5): p. 430-5.
95. Faruqi, S., et al., Vertebral Compression Fracture After Spine Stereotactic Body Radiation Therapy: A Review of the Pathophysiology and Risk Factors. *Neurosurgery*, 2018. **83**(3): p. 314-322.
96. Ryu, S., et al., Pain Control by Image-Guided Radiosurgery for Solitary Spinal Metastasis. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2008. **35**(3): p. 292-298.
97. Sohn, S. and C.K. Chung, The role of stereotactic radiosurgery in metastasis to the spine. *J Korean Neurosurg Soc*, 2012. **51**(1): p. 1-7.

## Affidavit



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



### Eidesstattliche Versicherung

<sup>Mose</sup>  
Mose, Lucas

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Lokale Kontrolle und Toxizität nach radiochirurgischer Bestrahlung von spinalen Metastasen mit einem roboter-geführtem Bestrahlungssystem (CyberKnife®)“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Bern, der 03.03.2023

Lucas Mose

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

**Publikationsliste:**

Ehret F, Mose L, Kufeld M, Fürweger C, Windisch P, Haidenberger A, Schichor C, Tonn JC, Muacevic A.

Image-Guided Robotic Radiosurgery for the Treatment of Same Site Spinal Metastasis Recurrences.

Front Oncol. 2021 May 28;11:642314.

doi: 10.3389/fonc.2021.642314. PMID: 34123794; PMCID: PMC8193921.