

Universitätsklinikum Tübingen

Klinik für Radioonkologie mit Poliklinik

**Retrospektive Analyse prognostischer Parameter für
die lokale Kontrolle und das Überleben nach
Bestrahlung stabilisierter Knochenmetastasen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wahl, Dominik Michael

2023

Dekan: Professor Dr. med. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professorin Dr. med. F. Eckert
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. A. Daigeler

Tag der Disputation: 14. März 2023

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Epidemiologie	1
1.2 Physiologie des Knochenauf- und Abbaus	1
1.3 Pathophysiologie der Metastasierung	2
1.4 Operative Versorgung	7
1.5 Strahlentherapie	8
1.6 Ziel und Fragestellung	11
2 Material und Methoden	13
2.1 Studiendesign	13
2.2 Ethikvotum	13
2.3 Patientenkollektiv	13
2.3.1 Einschlusskriterien	13
2.3.2 Ausschlusskriterien	13
2.4 Untersuchte Parameter	13
2.5 Statistische Auswertung	15
3 Ergebnisse	16
3.1 Überblick über das Gesamtkollektiv und den Auswahlprozess	16
3.2 Demographische Merkmale der Patienten	17
3.2.1 Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs	17
3.2.2 Alter vor Operation der Metastase und im Bezug zur Bestrahlung	17
3.2.3 Kurativer oder palliativer Behandlungsansatz des Primärtumors	18
3.2.4 ECOG-Status vor Operation der Metastase	18
3.2.5 Status einer radiogenen Vorbelastung und Durchführung einer postoperativen Bestrahlung	19
3.2.6 Anzahl der Patienten die nicht bestrahlt wurden	20
3.2.7 Gründe für nicht erfolgte postoperative Bestrahlung	20

3.3	Tumorspezifische Parameter _____	21
3.3.1	Tumorentitäten der Primärtumoren _____	21
3.3.2	Lokalisation der Knochenmetastasen _____	21
3.3.3	Strahlensensibilität der Metastasen _____	22
3.3.4	Operatives Management der Metastasen _____	22
3.4	Überlebensanalysen _____	24
3.4.1	Gesamtüberleben _____	24
3.4.2	Lokales progressionsfreies Überleben _____	25
3.5	Univariate Analyse prognostischer Parameter _____	26
3.5.1	Radiogene Vorbelastung als negativ prognostischer Parameter ____	26
3.5.2	Postoperative Bestrahlung als positiv prognostischer Parameter _	27
3.5.3	Strahlensensibilität _____	29
3.5.4	Bestrahlungsdosis nach unterschiedlicher Strahlensensibilität ____	30
3.5.5	Vergleich des Geschlechts _____	31
3.5.6	Lokalisation der Metastase _____	32
3.5.7	Wirbelsäulenmetastasen als negativ prognostischer Parameter ____	32
3.5.8	Einnahme von Bisphosphonat oder Denosumab als positiv prognostischer Parameter _____	33
3.5.9	ECOG Status bei OP als prognostischer Parameter _____	36
3.5.10	Status bei Erstdiagnose in kurativem oder palliativem Stadium _	37
3.5.11	Vorliegen einer pathologischen Fraktur bei Operation als negativ prognostischer Parameter _____	38
3.5.12	Vorliegen von postoperativen Komplikationen _____	39
3.5.13	Resektionsstatus nach Metastasen Operation _____	39
3.6	Multivariate Analyse prognostischer Parameter _____	41
3.6.1	Gesamtüberleben (OS) _____	41
3.6.2	Lokales progressionsfreies Überleben (LPFS) _____	42
3.7	Zusammenfassung signifikanter prognostischer Parameter _____	43
4	Diskussion _____	45
4.1	Beantwortung und Diskussion der Fragen und Ergebnisse _____	45
4.1.1	Frage 1: Kann bei radiogener Vorbelastung gegenüber radionativen Patienten ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben festgestellt werden? _____	45

4.1.2	Frage 2: Zeigt sich nach erfolgter postoperativer Strahlentherapie ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber einer nicht erfolgten Strahlentherapie? _____	46
4.1.3	Frage 3: Hat die unterschiedliche Strahlensensibilität der Primärtumoren einen signifikanten Einfluss in Bezug auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben? _____	46
4.1.4	Frage 4: Kann bei unterschiedlicher Lokalisation der Metastasen ein signifikanter Unterschied in der lokalen Kontrolle oder in Bezug auf das Gesamtüberleben festgestellt werden? _____	48
4.1.5	Frage 5: Korreliert die Einnahme von Bisphosphonaten oder Denosumab mit einem signifikanten Überlebensvorteil? _____	48
4.1.6	Frage 6: Zeigt sich bei niedrigem ECOG-Performance Status ein signifikanter Unterschied bezogen auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben? _____	49
4.1.7	Frage 7: Kann bei Vorliegen einer pathologischen Fraktur gegenüber einer nicht stattgehabten Fraktur ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben festgestellt werden? _____	50
4.1.8	Frage 8: Korreliert ein radikaler Resektionsstatus mit einem signifikanten Unterschied in Bezug auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben? _____	51
4.2	Schlussfolgerung, Klinische Relevanz und Ausblick _____	52
5	Zusammenfassung _____	54
6	Literaturverzeichnis _____	56
7	Erklärung zum Eigenanteil _____	65
8	Danksagung _____	66
9	Anhang _____	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auswahlprozess des Gesamtkollektivs.....	16
Abbildung 2: Overall Survival (OS) des Gesamtkollektivs für den Beobachtungszeitraum (n=173)	24
Abbildung 3: Lokale Progressionsfreiheit im Gesamtkollektiv über den Beobachtungszeitraum (n=173)	25
Abbildung 4: Vergleich des Status einer radiogenen Vorbelastung in der betroffenen Metastasenregion bezogen auf das kumulative lokale progressionsfreie Überleben. Es zeigte sich eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle nach bereits erfolgter radiogener Vorbelastung ($p=0,002$). Eine radiogene Vorbelastung konnte daher als negativ prognostischer Parameter für das kumulative LPFS gewertet werden.	26
Abbildung 5: Vergleich der erfolgten postoperativen Bestrahlung gegenüber nicht erfolgter postoperativer Bestrahlung in Bezug auf das lokale progressionsfreie Überleben. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das LPFS ($p=0,086$).....	28
Abbildung 6: Vergleich der erfolgten postoperativen Bestrahlung gegenüber nicht erfolgter postoperativer Bestrahlung in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS). Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für das OS nach erfolgter postoperativer Bestrahlung ($p=0,021$). Eine postoperative Bestrahlung konnte daher als positiv prognostischer Parameter für das OS gewertet werden.....	28
Abbildung 7: Subgruppenvergleich der Zusammenfassung der Strahlensensibilitäten „Sensibel“ und „intermediär“ mit der Gruppe der „resistenten“ Metastasen bezogen auf das kumulative Gesamtüberleben (OS) über den Beobachtungszeitraum. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das OS bei resistenten Metastasen im Vergleich mit den zusammengefassten anderen Subgruppen zugunsten der Gruppe „resistent“ ($p=0,046$).....	29
Abbildung 8: Vergleich der Metastasenregionen in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) der Gesamtkohorte über den Beobachtungszeitraum. Es	

zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezogen auf das OS ($p=0,085$)..... 32

Abbildung 9: Vergleich der Lokalisation von Wirbelsäulenmetastasen zu anderen Lokalisationen bezogen auf das kumulative lokale progressionsfreie Überleben (LPFS). Es zeigte sich eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle für Wirbelsäulenmetastasen gegenüber anderen Lokalisationen ($p=0,030$). Wirbelsäulenmetastasen konnten folglich als negativ prognostischer Parameter für das LPFS gewertet werden. 33

Abbildung 10: Vergleich der Einnahme eines Bisphosphonat-Präparats oder Denosumab gegenüber einer nicht erfolgten Einnahme in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS). Es zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil für das OS nach Einnahme eines Bisphosphonat-Präparates beziehungsweise Denosumab ($p=0,001$). Eine BP-Einnahme beziehungsweise Denosumab-Einnahme konnte daher als positiv prognostischer Parameter für das OS gewertet werden. 35

Abbildung 11: Vergleich des ECOG-Status zum Zeitpunkt der operativen Versorgung bezogen auf das kumulative Gesamtüberleben (OS). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,002$). Auch im Subgruppenvergleich des ECOG-Status 1 gegenüber der Zusammenfassung der Gruppen mit Status 2 bis 4 zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil für den ECOG-Status 1 in Bezug auf das OS ($p=0,002$). Der ECOG-Performance Status 1 konnte daher als positiv prognostischer Parameter für das OS gewertet werden. 36

Abbildung 12: Vergleich des kurativen und palliativen Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Bezug auf das kumulative Gesamtüberleben (OS). Es zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil für das OS bei kurativem Therapieansatz zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ($p=0,001$). Ein kurativer Therapieansatz bei Erstdiagnose (ED) konnte daher folglich als positiv prognostischer Parameter für das OS gewertet werden. Gleichzeitig konnte ein palliativer Therapieansatz bei ED als negativ prognostischer Parameter für das OS gewertet werden. 37

Abbildung 13: Vergleich des Vorliegens einer pathologischen Fraktur bei operativer Versorgung der Metastase bezogen auf das Gesamtüberleben im Beobachtungszeitraum. Es zeigte sich ein signifikant schlechteres OS in der

Gruppe einer stattgehabten pathologischen Fraktur ($p=0,02$). Das Vorliegen einer pathologischen Fraktur konnte daher als negativ prognostischer Parameter für das OS gewertet werden..... 38

Abbildung 14: Vergleich des Resektionsstatus (R) der Metastasen-Operation bezogen auf das kumulative Gesamtüberleben (OS) im Beobachtungszeitraum. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das OS ($p=0,03$). In der Subgruppenanalyse, in der der Resektionsstatus „R0“ und „R1“ zusammengefasst gegenüber dem Status „R2“ verglichen wurde, zeigte sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil für die Gruppe R0 und R1 ($p= 0,007$). Der Resektionsstatus R0 und R1 konnten daher als positiv prognostischer Parameter für das OS gewertet werden. Gleichzeitig konnte der Resektionsstatus R2 als negativ prognostischer Parameter für das OS gewertet werden. 40

*Aus Gründen der vereinfachten Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertationsschrift das generische Maskulinum bei personenbezogenen Pronomen sowie Substantiven verwendet. Hiermit wird ausdrücklich keine Benachteiligung oder Herabwürdigung des weiblichen Geschlechts oder inter- sowie transsexueller Identitäten beabsichtigt. Dies dient einzig dem Sinne der sprachlichen Vereinfachung und ist ausdrücklich als geschlechtsneutral zu verstehen.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erfasste Patienten-, Tumor- und Therapiespezifische Parameter für die Analyse_____	14
Tabelle 2: Geschlechterverteilung anteilig am Gesamtkollektiv_____	17
Tabelle 3: Alter vor Operation der Metastase _____	18
Tabelle 4: ECOG-Status zum Zeitpunkt vor Operation der Metastase _____	19
Tabelle 5: Postoperativer Bestrahlungsstatus der Metastasenregion _____	19
Tabelle 6: Vorbestrahlungsstatus der Metastasenregion_____	20
Tabelle 7: Gründe für eine nicht erfolgte postoperative Bestrahlung _____	20
Tabelle 8: Lokalisation der Primärtumoren _____	21
Tabelle 9: Lokalisation der Knochenmetastasen _____	22
Tabelle 10: Strahlensensibilität der Metastasen _____	22
Tabelle 11: Vorliegen einer pathologischen Fraktur zum Zeitpunkt der operativen Versorgung_____	23
Tabelle 12: Resektionsstatus nach Metastasen Operation _____	23
Tabelle 13: Vergleich der gesamten applizierten Bestrahlungsdosis sowie der Äquivalenzdosis in Bezug auf die Strahlensensibilität der Metastasen _____	31
Tabelle 14: Einnahme eines Bisphosphonats oder Denosumab _____	34
Tabelle 15: Auswahl relevanter Faktoren der univariaten Analyse zur differenzierten multivariaten Analyse in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) mit Angabe der Hazard Ratio für kursiv dargestellte Subparameter_____	42
Tabelle 16: Auswahl relevanter Faktoren der univariaten Analyse zur differenzierten multivariaten Analyse in Bezug auf das lokale progressionsfreie Überleben (LPFS) mit Angabe der Hazard Ratio für kursiv dargestellte Subparameter_____	43
Tabelle 17: Zusammenfassung signifikanter prognostischer Parameter für die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben im Beobachtungszeitraum aufgeteilt nach univariater und multivariater Analyse sowie Subgruppen mit Angabe der Hazard Ratio _____	44
Tabelle 18: ECOG Performance Status nach Oken et al. (1982). _____	67
Tabelle 19: Modifizierter Tokuhashi-Score zur Beurteilung des Frakturrisikos von Wirbelsäulenmetastasen nach Tokuhashi et al. (2005)._____	68

Tabelle 20: Tomita Score zur Bestimmung des Frakturrisikos von Röhrenknochenmetastasen nach Tomita et al. (1976). _____ 69

Tabelle 21: Mirels Score: Klassifikation des Frakturrisikos Metastasen befallener Röhrenknochen nach Mirels (2003). _____ 70

Abkürzungsverzeichnis

BMU	bone multicellular units
BP	Bisphosphonat-Präparat
CUP	Cancer of unknown primary
CXCL-12	CXC-Motiv-Chemokin 12
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
DDR	DNA-Damage-Response
DNA	deoxyribonucleic acid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
EMT	epithelial mesenchymal transition
EQD2	Äquivalenzdosis
EZM	Extrazellulärmatrix
FAK	fokaler Adhäsions-Kinase-Komplex
Gy	Gray
HIF1	hypoxia induced factor 1
HIF2	hypoxia induced factor 2
HR	Hazard Ratio
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
NF-kB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cell
OPG	Osteoprotegerin
OS	Overall survival
R0-Resektion	Entfernung des Tumors im Gesunden
RANK	receptor activator of nuclear factor-kB
RANK-L	ligand of receptor activator of nuclear factor-kB
ROS	reactive oxygen species
TrkB	Tropomyosinrezeptorkinase B
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	vascular endothelial growth factor
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
α	Signifikanzniveau Alpha

1 Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie

Krebs ist weiterhin eine der häufigsten Todesursachen weltweit.

2019 starben allein in Deutschland circa 231 000 Menschen in Folge einer Krebserkrankung. Dies entspricht in etwa einem Viertel aller Todesfälle in Deutschland dieses Jahres. Entgegen der allgemeinen Erwartung und angesichts vielseitiger moderner und innovativer Therapiekonzepte zeigt sich jedoch kaum eine Veränderung dieses Anteils innerhalb der letzten 20 Jahre, trotz einer circa zehnpromzentigen Zunahme der Krebstoten seit dem Jahr 1999. (Statistisches Bundesamt 2021)

Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) wurden in Deutschland im Jahr 2016 circa 492 000 Erstdiagnosen einer Krebserkrankung gestellt. Die Geschlechterverteilung ergab eine Erkrankungshäufigkeit von circa 258 500 Männern und etwa 233 600 Frauen. In circa 58 000 Fällen wurde die Diagnose eines Prostatakarzinoms gestellt. Etwa 48 900 Erstdiagnosen wurden im Bereich der Brustdrüse diagnostiziert. Bei etwa 57 500 Fällen fand sich der Primarius im Bereich der Lunge und bei 58 300 Fällen im Dickdarm. (Robert Koch-Institut)

Ein ossäres Metastasierungsmuster lässt sich am häufigsten bei Tumorentitäten wie dem Prostata-, Mamma-, Bronchial- sowie dem Nierenzellkarzinom feststellen. (C. Galasko 1981; Coleman 2006)

1.2 Physiologie des Knochenauf- und Abbaus

Die Aufrechterhaltung der Knochensubstanz unterliegt einem stetigen Auf- und Abbauprozess, welcher auf mikroskopischer Ebene im Bereich multizellulärer Knocheneinheiten (englisch bone multicellular units – BMU) stattfindet. Dies sind temporäre Verbände von Knochensubstanz aufbauenden Osteoblasten sowie -resorbierenden Osteoklasten, welche in gesundem Knochengewebe in einem stetigen Equilibrium stehen. Ein weiterer Bestandteil hiervon sind Osteozyten, die, entgegen der lange vertretenen Lehrmeinung, nicht funktionslos gealterte Osteoblasten sind, sondern eine entscheidende Rolle in der Regulation und der

Kontrolle des Knochenumsatzes spielen. (Robling et al. 2008; Tu et al. 2012) Diese nehmen sie mittels eines Netzwerks aus dendritischen Ausläufern ein, welches unter anderem in der Lage dazu ist, biochemisch wirksame Mediatoren beziehungsweise Cytokine an ihren Wirkort zu befördern. (Martin 2000) Hervorzuheben ist hier vor allem Sclerostin, welches Osteoblasten direkt stimuliert und gleichzeitig eine inhibitorische Funktion auf den Wnt- β -Catenin-Pathway hat. (Leupin et al. 2011)

Beta-Catenin spielt eine entscheidende Rolle für das Cytoskelett und interzelluläre Adhärenskontakte. Ferner ist es dazu in der Lage, in den Zellkern zu gelangen und dort die Rolle eines Transkriptionsfaktors einzunehmen.

Der Wnt- β -Catenin-Pathway führt im Knochen zu einer Reifung der Osteoblasten und sichert folglich das Überleben von Osteozyten. Zudem inhibiert er direkt die Osteoklastogenese, indem er die Expression von Osteoprotegerin (OPG) induziert, welches von Osteozyten ausgeschüttet wird.

Die Osteoklastogenese findet in osteoklastischen Vorläuferzellen statt und wird durch die Aktivierung eines nukleären Rezeptors (englisch nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cell - NF- κ B) induziert. Dies geschieht durch Interaktion des Rezeptor Aktivators des nukleären Faktors- κ B (englisch receptor activator of nuclear factor- κ B – RANK) mit seinem Ligand RANK-L, welcher von Osteozyten produziert wird. (Delgado-Calle und Bellido 2015) RANK-L kann durch Bindung von OPG inhibiert werden, was in Folge zu einer Inhibition der Differenzierung von Vorläuferzellen zu Osteoklasten führen kann. Das Verhältnis aus RANK-L und OPG ist somit entscheidend für die Regulation des Knochenstoffwechsels beziehungsweise der Knochenresorption. (Teitelbaum 2000; Khosla 2001)

1.3 Pathophysiologie der Metastasierung

Metastasierung im Allgemeinen stellt eine der größten Herausforderungen in der effektiven Behandlung von Krebserkrankungen dar. Gleichzeitig gilt diese als häufigste Ursache für den Tod an und mit der Erkrankung. (Eccles und Welch 2007) Der exakte Mechanismus ist weiterhin Gegenstand intensiver Forschung und noch nicht vollständig verstanden. Die aktuelle Datenlage unterstützt jedoch

die These, dass eine Metastasierung auf einen, teils synchron verlaufenden, mehrschrittigen Prozess fußt:

1. *Bildung einer „prämetastatischen Nische“ – (englisch premetastatic niche)*

Kaplan et al konnten zeigen, dass tumorferne Zellverbände dazu in der Lage sind, in Abhängigkeit der Anwesenheit des Rezeptors auf ihrer Oberfläche für den vaskulären Wachstumsfaktor – vascular endothelial growth factor 1 (VEGFR1 beziehungsweise VEGF1) bestimmte zelluläre Formationen zu bilden, die im Verlauf die Einnistung von Tumorzellen ermöglichen können. Ausschließlich VEGFR1–positive Zellen konnten Integrin $\alpha 4\beta 1$ – auch very late antigen-4 (VLA4) genannt – auf ihrer Oberfläche exprimieren. Dieses dient als Zielstruktur für den Liganden Fibronectin, welcher unter anderem durch tumorspezifische Wachstumsfaktoren in den ortsgebundenen Fibroblasten heraufreguliert wird und in der Folge eine permissive Nische für einwandernde Tumorzellen ermöglichen kann. (Kaplan et al. 2005)

2. *Epithelial–Mesenchymaler Übergang (englisch epithelial mesenchymal transition - EMT)*

Einen weiteren Schritt stellt der epithelial-mesenchymale Übergang (EMT) dar. Etwa 90% der soliden Tumoren sind entwicklungsbedingt epithelialen Ursprungs. Diese bereits hoch differenzierten Zellen sind jedoch einerseits nach Induktion durch verschiedene Wachstumsfaktoren dazu in der Lage mittels verschiedener Umbauprozesse an ihrer Zelloberfläche erneut mesenchymale Oberflächenstrukturen, wie Vimentin oder N-Cadherin zu exprimieren. (Lillie 1908) Andererseits können sie eine Umverteilung beziehungsweise Herunterregulation der apikalen sowie basolateralen epithelspezifischen Tight Junctions sowie weiterer Adhärens-Proteine vornehmen, wie beispielsweise E-Cadherin und Cytokeratin. Dies führt in der Folge zu einer vermehrten Durchlässigkeit der Basallamina, kann die Zellmotilität erhöhen und stellt folglich eine Eintrittspforte für die Invasion der Tumorzellen dar. (Thiery 2002; Grünert et al. 2003) Die endgültige Rolle von EMT in Bezug auf die Tumorprogression ist jedoch nicht abschließend geklärt. Ein vollumfänglicher Verlust epithelialer Oberflächenproteine mit dem gleichzeitigen Nachweis von mesenchymalen

Oberflächenstrukturen kann in den seltensten Fällen beobachtet werden. Bestimmte Oberflächenproteine, wie beispielsweise Cytokeratine, werden sogar in der Routinediagnostik von histopathologischen Proben zur Differenzierung der jeweiligen Tumorentität herangezogen. (Christofori 2006)

3. Migration und Invasion der Zelle

Um Gefäße sowie Gewebe infiltrieren zu können, benötigen Tumorzellen die Fähigkeit zu migrieren. (Lauffenburger und Horwitz 1996; Friedl und Wolf 2003) Der zugrundeliegende Mechanismus beruht auf einem kontinuierlichen Zyklus von Ausstülpungen der Zellmembran durch eine Aktin-Polymerisation sowie Depolymerisation. Mittels Integrin-, eines fokalen-Adhäsions-Kinase-Komplexes (FAK) und einer Aktin-Myosin-vermittelten Zellkontraktion sowie anschließender Lösung dieser Adhäsion können die Zellen in Bewegung geraten. (Condeelis und Segall 2003; Ghosh et al. 2004)

Anschließend können die Zellen durch Remodellierung ihrer eigenen Zelleigenschaften sowie durch Proteasen vermittelte Veränderung der umliegenden Extrazellulärmatrix (EZM) im Bereich der Zielzellstrukturen einen Eintritt in die Zielzelle erreichen und diese infiltrieren. (Bates 2000; Friedl und Wolf 2003; Sahai und Marshall 2003; Wicki et al. 2006)

4. Suppression von Anoikis

Der Begriff Anoikis (griechisch heimatlos) beschreibt einen Vorgang, welcher unter physiologischen Normalbedingungen bei Verlust von Zell-Zell-Kontakten einer Zelle zu einer Initiierung von Apoptose führt. (Meredith et al. 1993; Frisch und Francis 1994) Dies geschieht durch den Verlust der Verbindung von Integrinen zur EZM und der Aktivierung von FAK und weiteren Kinasen sowie Proteasen. (Frisch und Ruoslahti 1997) Tumorzellen sind dazu in der Lage, diesen Vorgang zu supprimieren und sich somit dem Zelluntergang durch Apoptose zu entziehen. Durch eine Integrin-Aktivierung wird die Zelle vor Anoikis geschützt. (Meredith et al. 1993) Diese Aktivierung kann zeitgleich außerdem zu einer Induktion von EMT führen, was eine Metastasierung begünstigen kann. (Gimond et al. 1999)

Der Zusammenhang zwischen einer Induktion von EMT und der Suppression von Anoikis konnte bereits bei einigen Tumorentitäten, wie beispielsweise dem malignen Melanom und dem Mammakarzinom festgestellt werden. (Li et al. 2001; Grossmann 2002) Als verantwortlicher Signalmechanismus für diese Suppression konnte die Tropomyosinrezeptorkinase B (TrkB) ausgemacht werden. (Douma et al. 2004)

Ferner konnte der Nachweis erbracht werden, dass die Aktivierung von TrkB ebenfalls zu einer Induktion von EMT führen kann, weshalb dieser Mechanismus als mögliche Schlüsselstelle einer zukünftigen Tumorthherapie weiterhin Gegenstand aktueller Forschung ist. (Ruggeri et al. 1999; Desmet und Peeper 2006; Smit et al. 2009; Yuan et al. 2018)

5. Angiogenese, Transport durch Gefäße und Wachstum sekundärer Tumoren

Ein weiterer entscheidender Grundstein der Metastasierung ist die Fähigkeit der Tumorzellen, durch Ausschüttung von Wachstumsfaktoren, wie beispielsweise vascular endothelial growth factor (VEGF), eine Neubildung von vaskulären Strukturen im zu infiltrierenden Gewebe zu induzieren und damit eine adäquate Sauer- und Nährstoffversorgung zu gewährleisten. Avaskuläre Tumoren sind nicht dazu in der Lage ein effektives Größenwachstum betreiben zu können, da diese ausschließlich über Diffusion ernährt werden können. Als limitierender Faktor hierfür zeigt sich vor allem die Sauer- und Nährstoffversorgung auf Grund einer verlängerten Diffusionsstrecke. (Gimbrone et al. 1972)

Um eine adäquate Versorgung gewährleisten zu können sowie eine Größenzunahme zu ermöglichen, wird deshalb zunächst unter hypoxischen Bedingungen innerhalb des Tumorgewebes die Aktivierung Hypoxie-induzierter Faktoren (englisch hypoxia induced factors 1 and 2 - HIF1 und HIF2) erzielt, welche in der Folge im Zellkern die Rolle von Transkriptionsfaktoren einnehmen und somit die Angiogenese steigern. Eine übermäßige Aktivierung kann jedoch in Tumorzellen auch ohne das Vorliegen einer Hypoxie aufrechterhalten werden. (Harris 2002; Semenza 2003; Sullivan und Graham 2007)

Ferner konnte in vitro nachgewiesen werden, dass eine HIF1A-vermittelte Heraufregulation von CXCR4, eines G-Protein-gekoppelten Oberflächenrezeptors von Vorläuferzellen verschiedener Zellreihen, die Migration von Tumorzellen beispielsweise des Nierenzellkarzinoms unterstützen kann. CXCR4 wird durch Chemotaxis von CXCL-12, eines chemotaktisch wirksamen Cytokins, angezogen. Dieses wird vermehrt von bestimmten gesunden Gewebestrukturen, wie beispielsweise der Lunge oder des Knochenmarks, produziert und ausgeschüttet und kann folglich durch Chemotaxis eine Fernmetastasierung begünstigen. (Staller et al. 2003; Yang et al. 2008) Eine hohe Abundanz von CXCR4 korreliert zudem mit einer schlechteren Prognose für die Erkrankung. (Erler et al. 2006)

Unter Zuhilfenahme ähnlicher Vorgänge, wie der oben beschriebenen Angiogenese, können Tumorzellen außerdem Lymphangiogenese betreiben, Anschluss an Lymphgefäße erhalten und sich hierdurch ebenfalls im Körper verbreiten. (Stacker et al. 2002; Cao 2005)

Der Eintritt sowie Transport von Tumorzellen durch die Gefäßwand und der anschließende Austritt wird durch Lücken im Endothel der Lymphgefäße ermöglicht. (Carr 1983)

Die Extravasation ist, wie bereits vorherig beschriebene Vorgänge, ebenfalls von Integrinen abhängig. (Felding-Habermann et al. 2001; Wang et al. 2004)

Eine weitere wichtige Rolle für die Extravasation spielt außerdem eine Interaktion der Tumorzellen mit Thrombozyten. Diese führen in Verbindung mit Leukozyten zu einer Aggregation und Bildung eines Zellverbandes, welcher gegenüber Anoikis sowie intravasal vorherrschenden Scherkräften geschützt sein kann. (Felding-Habermann et al. 2001; Im et al. 2004)

Nachdem die Zellen oben genannte Mechanismen sowie epigenetische Veränderungen durchlaufen haben, können sich zirkulierende Tumorzellen nach einem Transport durch das Gefäßsystem Orts fern niederlassen und dort zu sekundären Tumoren auswachsen.

1.4 Operative Versorgung

Bei Vorliegen einer ossären Metastasierung und damit verbundenen drohenden beziehungsweise bereits erfolgten pathologischen Fraktur sollte eine zeitnahe operative Versorgung angestrebt werden.

Abhängig vom Stadium der Erkrankung, des Allgemeinzustandes des Patienten sowie der voraussichtlichen Lebenserwartung wird eine Entscheidung über das Ausmaß der Operation getroffen. Zu den grundlegenden patientenspezifischen Voraussetzungen einer operativen Versorgung zählt eine prognostizierte Lebenserwartung von mindestens ein bis drei Monaten im Falle einer Fraktur des Körpergewicht-tragenden Skeletts, beispielsweise der unteren Extremität. Bei Frakturen der oberen Extremitäten wird eine Lebenserwartung von mindestens drei Monaten vorausgesetzt. (Healey und Brown 2000)

Das vorrangige Ziel ist stets, durch die Stabilisierung der Fraktur eine Schmerzlinderung und, falls möglich, den Erhalt der Funktion der jeweiligen Lokalisation, beispielsweise einer Extremität, zu gewährleisten beziehungsweise aufrecht zu erhalten. (Dijkstra 1994; van Geffen et al. 1997)

Eine Metastase im Gesunden zu reseziieren, sodass kein Tumorrand mehr mikroskopisch darstellbar ist (R0-Resektion), wird in den meisten Fällen nicht als primäres Ziel festgelegt. Bei gutem individuellem Allgemeinzustand und limitierter Tumorerkrankung kann jedoch ein erweitertes operatives Verfahren verfolgt werden. (Piccioli et al. 2010; Piccioli et al. 2013)

Die operative Stabilisation von drohenden oder erfolgten pathologischen Frakturen kann im Falle von frakturierten Röhrenknochen in Form einer Marknagelung, Plattenosteosynthese oder Implantation einer Teil- bis Vollprothese erreicht werden. Diese kann zudem unter Zuhilfenahme von Knochenzement erfolgen. (Harrington et al. 1976; Harrington 1986)

Im Falle von Wirbelsäulenmetastasen zählt zu den häufigsten empfohlenen Operationen entweder ein Wirbelkörperersatz, eine Cage-Implantation oder die Entlastung des Rückenmarks durch eine Laminektomie oder dorsale Spondylodese. (Hosono et al. 1995; Ryken et al. 2003)

Die Entscheidung, ob eine bislang nicht frakturierte Knochenmetastase stabilitätsgefährdend ist und einer operativen Stabilisation beziehungsweise Resektion bedarf, wird mit Unterstützung verschiedener Scoring-Systeme getroffen. Hierzu zählt zur Einschätzung einer Stabilitätsgefährdung von Röhrenknochen unter anderem das Scoring-System nach Mirels (2003). Für Wirbelsäulenmetastasen werden beispielsweise die Scores nach Tomita et al. (1976) und Tokuhashi et al. (2005) unterstützend zur Entscheidungsfindung herangezogen.

Nach primärer operativer Versorgung kann eine ergänzende postoperative Strahlentherapie durchgeführt werden. Bei initialer Ablehnung einer operativen Versorgung durch den Patienten ist eine alleinige Durchführung einer Strahlentherapie ebenfalls möglich. Tritt jedoch im Verlauf oder im Anschluss an diese eine pathologische Fraktur auf, ändert sich häufig das Vorgehen zu einem operativen Ansatz, ungeachtet der bereits erfolgten Strahlentherapie. (Jacofsky und Haidukewych 2004)

1.5 Strahlentherapie

Strahlung wirkt in menschlichen Zellen auf viele verschiedene Arten. Diese vollständig im Detail auf molekularer Ebene zu beschreiben, würde jedoch den Rahmen dieser Dissertation überschreiten, weshalb sie im Weiteren auf eine vereinfachte Form beschränkt wird.

Als physikalische Grundlage einer Strahlentherapie wird die Übertragung von Energie auf ein bestrahltes Gewebe verstanden.

Biochemisch wird grundsätzlich eine direkte sowie indirekte Strahlenwirkung unterschieden. Zu den direkten Wirkungen zählt in erster Linie die Ionisierung von Molekülen im bestrahlten Gewebe, was in der Folge zur Schädigung verschiedener intrazellulärer Strukturen sowie des Erbgutes führt. Dieses liegt als Desoxyribonukleinsäure (DNS, englisch DNA) in Form eines DNA-Doppelstranges im Zellkern vor und gilt als die wichtigste Zielstruktur für eine Strahlentherapie.

Die Wirkung eines Gray (1 Gy) absorbiertes Strahlung führt in der Folge zu geschätzten 2000 Einzelstrang- beziehungsweise 40 Doppelstrangbrüchen der DNA in einer Zelle. (Prise et al. 2005) Diese können jedoch unter Normalbedingungen mittels verschiedener enzymatischer DNA-Reparaturmechanismen, auch DNA-Damage-Response (DDR) genannt, schnell korrigiert werden. Bei ausgeprägtem Schaden ist DDR außerdem dazu in der Lage, mittels verschiedener zellulärer Signalwege einen programmierten Zelltod einzuleiten.

Zu den indirekten beziehungsweise sekundären Strahlenwirkungen zählt die Induktion von hochreaktiven freien Sauerstoffspezies (englisch reactive oxygen species - ROS), die durch die strahlungsinduzierte Radiolyse von Wassermolekülen entstehen und einen molekularen Schaden mittels freier Sauerstoffradikale auslösen können. Oben genannte Reparaturmechanismen können hierdurch in ihrer Funktion beeinträchtigt beziehungsweise vollständig in dieser ausgesetzt werden. Dies kann in Folge eine Stabilisation des biochemisch manifestierten Schadens bedingen. Hieraus resultierende irreversible DNA-Doppelstrangbrüche führen mittels verschiedener zellulärer Signalwege außerdem zu einer Aktivierung des DDR, welches zudem dazu in der Lage ist, einen programmierten Zelluntergang einzuleiten. Dieser kann neben den gemeinhin bekannten Arten, wie beispielsweise der Nekrose, Apoptose, Seneszenz sowie Autophagie auch über einen weiteren zellulären Mechanismus eingeleitet werden, welcher die mitotische Katastrophe (englisch mitotic catastrophe) genannt wird. Hierbei kommt es in der Folge zu einer Unfähigkeit der Zelle, die Mitose zu vollenden, was dann ebenfalls unweigerlich zum Zelluntergang führt. (Okada und Mak 2004; Joiner und van der Kogel 2009)

Withers beschrieb zudem bereits 1975 vier Faktoren, die den Effekt einer Strahlentherapie auf Tumoren beeinflussen. Hierzu zählen die Reparatur eines sublethalen zellulären Schadens, die Repopulation der Zellen nach erfolgtem Schaden, die Redistribution innerhalb des Zellzyklus sowie eine Reoxygenierung der überlebenden Zellen. Verschiedene Folgestudien konnten diese Faktoren untersuchen und belegen. (Marks et al. 1990; Pawlik und Keyomarsi 2004; Pajonk et al. 2010; Maffei et al. 2011)

Im weiteren Verlauf konnten diese auf Grundlage der Forschungsergebnisse von Steel et al. 1989 um einen fünften Faktor, die intrinsische Strahlensensitivität der Tumoren, erweitert werden.

In der Gesamtheit stellen diese die Grundlage für die Durchführung einer Fraktionierung der Strahlendosis in der gängigen Praxis einer perkutanen Strahlentherapie dar, welche heutzutage mittels eines Linearbeschleunigers durchgeführt wird. Dessen Grundprinzip fußt auf der Nutzbarmachung von Elektronen beziehungsweise Photonen, welche durch Bremsstrahlung in Folge einer Ablenkung von Elektronen auf eine Schwermetallanode entstehen.

Der Unterschied zwischen Elektronen und Photonen wird unter anderem durch ihren Verlauf in der Tiefendosis deutlich. Photonen zeigen hier einen weniger steilen Abfall der Dosis in der Tiefe als Elektronen.

In der Strahlentherapie wird zwischen einer einmaligen Bestrahlung mit einer hohen Strahlenenergie sowie einer Fraktionierung unterschieden. Das Prinzip der Fraktionierung umfasst eine Aufteilung der gesamten zu applizierenden Strahlendosis auf mehrere Einzelsitzungen. Dies soll eine Optimierung des von Holthusen beschriebenen therapeutischen Verhältnisses ermöglichen.

Holthusen beschrieb 1936 das "therapeutische Fenster" der Strahlentherapie, eine Strahlendosis oder Fraktionierung, durch die eine langfristige Tumorwirkung erreicht werden kann, ohne schwerwiegende Nebenwirkungen auszulösen.

Hierdurch können folglich sowohl positive Auswirkungen in Bezug auf Schonung des umliegenden Gewebes erreicht werden als auch die von Withers beschriebenen Faktoren verstärkt beziehungsweise nutzbar gemacht werden. Andererseits kann durch eine Fraktionierung auch ein erneutes Wachstum von Tumorzellen herbeigeführt werden, da diese zum Zeitpunkt der Bestrahlung, je nach Abschnitt im Zellzyklus, unterschiedlich strahlenempfindlich sind und durch verschiedene biochemische Vorgänge in ihrem Wachstum gefördert werden können. (Brown et al. 2014)

Im klinischen Alltag wird auf Grund der Vielfalt der verschiedenen Primärtumorentitäten sowie deren Histologie und Biochemie eine Einteilung in

drei verschiedene Gruppen in Bezug auf deren Strahlensensibilität vorgenommen. Einerseits die Gruppe der strahlensensitiven, andererseits eine intermediäre Gruppe sowie die Gruppe der strahlenresistenten Tumoren. (Wannenmacher et al. 2013)

1.6 Ziel und Fragestellung

Abhängig von der jeweiligen Entität, der lokalen Tumorausbreitung sowie einer möglichen Fernmetastasierung wird, nach Durchführung verschiedener bildgebender Untersuchungen, eine Einteilung im Sinne eines Stagings nach der jeweils gültigen Fassung der TNM-Klassifikation vorgenommen. Diese dient in Verbindung mit den aktuell gültigen Klassifikationssystemen der Union internationale contre le cancer (UICC) sowie dem von Oken et al. (1982) veröffentlichten Performance Index der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) als prognostisches Mittel, welches als Grundlage zur Planung und Durchführung der weiteren Therapie in Form eines multimodalen Konzeptes herangezogen wird. Ein mögliches Therapieregime umfasst meist mehrere Säulen. Einerseits eine systemisch applizierte Chemo- beziehungsweise Immuntherapie, operative Resektion und gegebenenfalls einen radioonkologischen Therapieansatz. Die Entscheidung über den individuellen Umfang wird im Universitätsklinikum Tübingen in Form einer interdisziplinären Tumorkonferenz getroffen.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der Analyse retrospektiver Daten prognostische Parameter zu identifizieren, die einen Einfluss auf die lokale Kontrolle und das Überleben nach Bestrahlung von operativ behandelten Knochenmetastasen haben könnten. Hierfür werden folgende Fragen beantwortet:

Frage 1: Kann bei radiogener Vorbelastung gegenüber radionaiven Patienten ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben festgestellt werden?

Frage 2: Zeigt sich nach erfolgter postoperativer Strahlentherapie ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber einer nicht erfolgten Strahlentherapie?

Frage 3: Hat die unterschiedliche Strahlensensibilität der Primärtumoren einen signifikanten Einfluss in Bezug auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben?

Frage 4: Kann bei unterschiedlicher Lokalisation der Metastasen ein signifikanter Unterschied in der lokalen Kontrolle oder in Bezug auf das Gesamtüberleben festgestellt werden?

Frage 5: Korreliert die Einnahme von Bisphosphonaten oder Denosumab mit einem signifikanten Überlebensvorteil?

Frage 6: Zeigt sich bei niedrigem ECOG-Performance Status ein signifikanter Unterschied bezogen auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben?

Frage 7: Kann bei Vorliegen einer pathologischen Fraktur gegenüber einer nicht stattgehabten Fraktur ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben festgestellt werden?

Frage 8: Korreliert ein radikaler Resektionsstatus mit einem signifikanten Unterschied in Bezug auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Ausgewertet wurden die Daten von 173 gemeinsamen Patienten der Klinik für Radioonkologie und der Klinik für Orthopädie des Universitätsklinikums Tübingen über einen Zeitraum von zehn Jahren, beginnend im Januar 2008 bis einschließlich Dezember 2017 in Form einer retrospektiven Studie.

2.2 Ethikvotum

Die Genehmigung zur Durchführung der Studie mit der Projektnummer 344/2018BO2 erfolgte am 22.05.2018 durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.

2.3 Patientenkollektiv

2.3.1 *Einschlusskriterien*

Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen Knochenmetastasen eines malignen Tumors operativ behandelt wurden. Zusätzlich wurden detaillierte Informationen zu zusätzlicher Strahlentherapie ausgewertet.

2.3.2 *Ausschlusskriterien*

Ausschlusskriterien waren ein Alter bei Therapie unter 18 Jahren sowie eine kurative Behandlung von ossären Primärtumoren.

2.4 Untersuchte Parameter

Die nachfolgende Tabelle 1 stellt die im Rahmen der Datenbankabfrage erhobenen Parameter dar. Diese umfassten sowohl Patientendaten als auch Tumor- sowie Therapiespezifische Parameter, welche anschließend differenziert ausgewertet wurden.

Tabelle 1: Erfasste Patienten-, Tumor- und Therapiespezifische Parameter für die Analyse

Erfasste Parameter	
Patientendaten	
• Alter	• Geschlecht
Spezifische Daten	
• Diagnose des Primarius	• Datum der Erstdiagnose
• Lokalisation des Primarius	• Lokalisation der Metastase
• UICC-Stadium	• Datum der Metastasendiagnose
• Primäre Metastasierung	• Gehirn- / Lungen- / Lebermetastasen
• Anzahl der Metastasen:	• Bei Röhrenknochenmetastasen:
- Einzel / Oligo (<4) / multipel (>4)	- Epi- / Meta- / Diaphysäre Lokalisation
Operations-assoziierte Daten	
• Datum der Metastasenresektion	• Vorliegen einer pathologischen Fraktur
• ECOG-Status bei OP	• Drohende pathologische Fraktur
• Operationsprozedur	• Alter zum Operationszeitpunkt
• Resektionsstatus (R0 / -1 / -2)	• Stationäre Verweildauer
• Komplikationen nach OP	• Anzahl der Revisions-OPs
• Datum der ersten und letzten Revision	
Strahlen- / Chemo- und Immuntherapierelevante Daten	
Strahlentherapie	
• Strahlensensibilität:	• Bestrahlungsplanungsmodus:
- Sensitiv / intermediär / resistent	- Konventionell oder IMRT
• Radiogene Vorbelastung	• Erfolgte postoperative Bestrahlung
• Fraktionierte Dosis in Gray	• Gesamtdosis in Gray
• Anzahl der Bestrahlungen	• Bestrahlungsfeldgrenzen
• Äquivalenzdosis (EQD2)	• Kurativer / palliativer Therapieansatz
Chemo- / Targeted- und Immuntherapie	
• Postoperative Chemotherapie	• Bis zur Resektion erfolgte Chemotherapie
• Anzahl Linien Chemotherapie	• Postoperative Targeted Therapie
• Postoperative Immuntherapie	• Erhalt von Bisphosphonaten oder Denosumab
Follow up und lokaler Progress	
• Zeitpunkt des letzten Follow-Up	• Überlebensstatus
• Vorliegen lokaler Progress	• Diagnosezeitpunkt lokaler Progress

2.5 Statistische Auswertung

Die Datenerhebung erfolgte mittels des Datenbankprogrammes i.s.h.med® von Cerner. Die hieraus entstandenen Daten wurden mittels Microsoft Excel in der Version 2110 in einer Tabelle festgehalten. Diese Arbeit wurde anschließend mittels Microsoft Word in der Version 2111 verfasst.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS® in der Version 25.0.0.1, 26 sowie ergänzend mit der Version 28. Die in dieser Arbeit befindlichen Diagramme und Abbildungen wurden ebenfalls hiermit erstellt.

Das empirische Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$, also $\alpha=5\%$ festgelegt, was folglich die Festlegung eines Konfidenzintervalls von 95% nach sich zog.

Zur Analyse und Darstellung der Überlebenszeiten wurde die Methode nach Kaplan und Meier verwendet. (Kaplan und Meier 1958).

Um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen festzustellen wurde der Log-Rank-Test durchgeführt, welcher auch bekannt als Mantel-Cox-Test ist. (Mantel 1966)

Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Überlebenszeiten herstellen zu können wurde die Hazard-Ratio (HR) berechnet, welche ähnlich einem relativen Risiko aus dem Quotienten der Hazards gebildet wird. (Spruance et al. 2004)

Die Cox-Regression wurde angewandt, um den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Variablen auf die Überlebenszeit zu untersuchen. Diese setzt jedoch voraus, dass die Hazard Ratio über die Zeit konstant ist, weshalb sie auch „proportional hazards regression“ genannt wird. (Cox 1972)

3 Ergebnisse

3.1 Überblick über das Gesamtkollektiv und den Auswahlprozess

Von den ursprünglich 204 Patienten der erfolgten Datenbankabfrage konnten nach Anwendung der Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien insgesamt 173 Patienten in der Analyse berücksichtigt werden. Während des Auswahlprozesses erfüllten 20 Patienten die Einschlusskriterien nicht. Die Daten von 11 weiteren Patienten konnten ebenfalls nicht ausgewertet werden, da der Überlebensstatus nicht bekannt war oder keine Daten für den Nachbeobachtungszeitraum vorhanden waren.

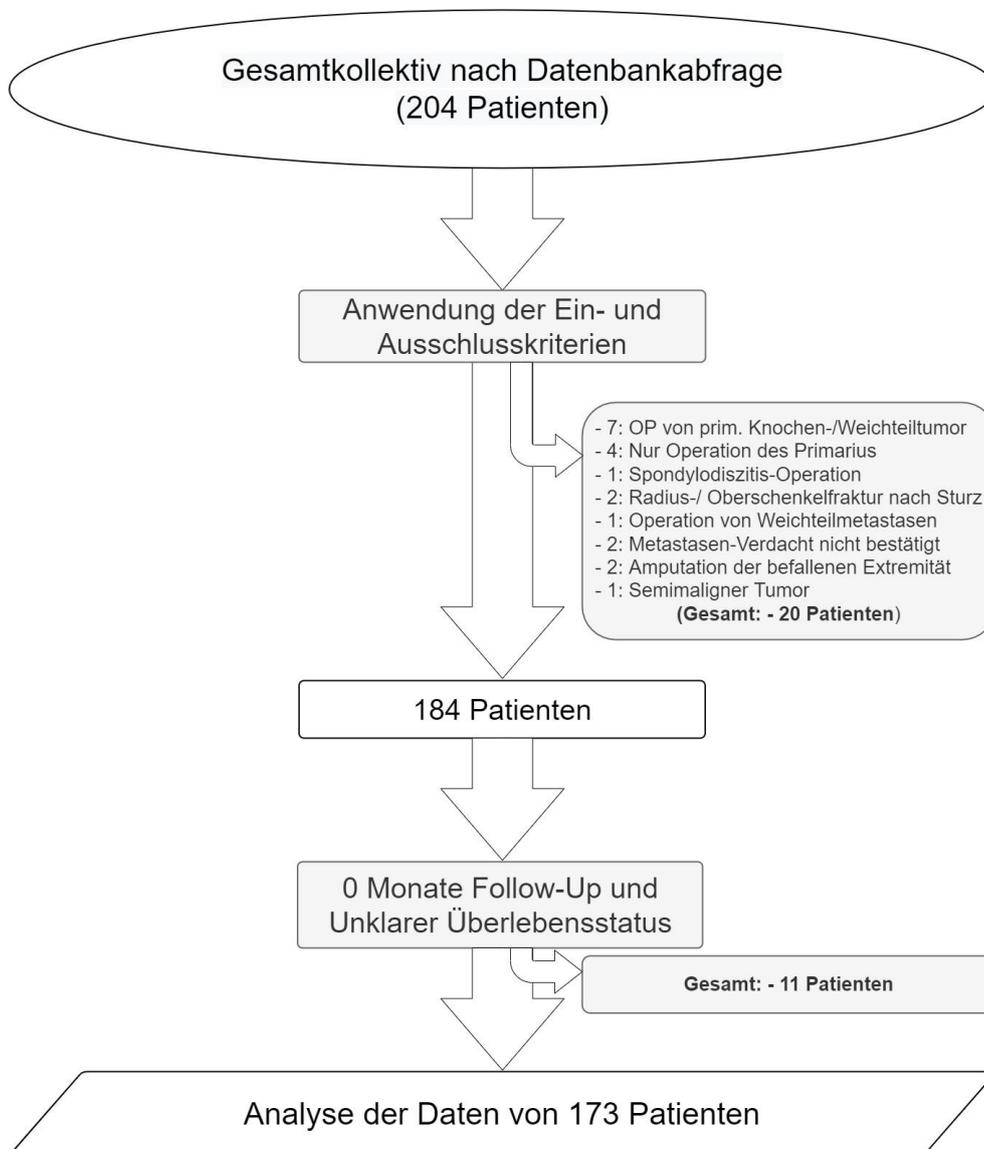


Abbildung 1: Auswahlprozess des Gesamtkollektivs

3.2 Demographische Merkmale der Patienten

3.2.1 Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs

Die Verteilung des Gesamtkollektivs (n=173) bezogen auf das Geschlecht war beinahe ausgeglichen. Hierbei waren 53,18 % (n=92) männlich und 46,82 % (n=81) weiblich. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung.

Tabelle 2: Geschlechterverteilung anteilig am Gesamtkollektiv

Geschlecht	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
Männlich	92	53,18 %
Weiblich	81	46,82 %
Gesamt	173	100,0 %

Bezüglich der Geschlechterverteilung bei erfolgter Vorbestrahlung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,93$). Dies konnte ebenso in Anbetracht einer postoperativen Bestrahlung ($p=0,46$) festgestellt werden.

3.2.2 Alter vor Operation der Metastase und im Bezug zur Bestrahlung

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Metastasen-Operation lag bei 64 Jahren. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Metastasen-Operation 27 Jahre alt. Das höchste Alter war mit 91 Jahren dem männlichen Patientenkollektiv zuzuordnen. Der geschlechtsunabhängige Mittelwert betrug 64,81 Jahre. Die geschlechtsspezifische Analyse des Alters zum Zeitpunkt der operativen Versorgung der Metastase ergab für das männliche Geschlecht (n=92) ein medianes Alter von 64,17 Jahren, für das weibliche Geschlecht (n=81) ein medianes Alter von 64,82 Jahren.

Tabelle 3: Alter vor Operation der Metastase

	Männlich	Weiblich	Gesamtkollektiv
Median	64,17	64,82	64,46
(IQR)	(57,16; 74,56)	(55,3; 71,88)	(57,06; 73,36)
Mittelwert	65,95	63,52	64,81
(+/- SD)	(+/- 11,72)	(+/- 11,65)	(+/- 11,72)
Minimum	29,55	27,27	27,27
Maximum	91,82	85,16	91,82

Zur besseren Auswertung wurde eine Einteilung in zwei Gruppen anhand des medianen Alters zum Zeitpunkt der Metastasen-Operation vorgenommen. Bezüglich erfolgter Vorbestrahlung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,37$). In Anbetracht einer erfolgten postoperativen Bestrahlung konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen festgestellt werden ($p=0,82$).

3.2.3 ***Kurativer oder palliativer Behandlungsansatz des Primärtumors***

Die Entscheidung, ob zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) des Primärtumors ein kurativer oder palliativer Behandlungsansatz verfolgt wurde, begründete sich auf Grundlage der Empfehlungen von interdisziplinären Tumorboards, der jeweils gültigen Fassung der UICC-Stadieneinteilung des Primärtumors und ärztlichen Beratungsgesprächen mit dem Patienten. Von den 173 ausgewerteten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 34,7 % ($n=60$) in einem kurativen und 65,3 % ($n=113$) in einem palliativen Behandlungsansatz.

3.2.4 ***ECOG-Status vor Operation der Metastase***

Zum Zeitpunkt der Metastasen Operation waren 31,21 % ($n=54$) im ECOG-Performance Status der Kategorie „4“ zuzuordnen. 21,97 % ($n=38$) wurden im Status „3“ eingruppiert. Der zweitgrößte Anteil der Kohorte befand sich mit 23,70 % ($n=41$) im ECOG-Status „2“ sowie 23,12 % ($n=40$) im Status „1“. Kein Patient konnte dem Status „0“ oder „5“ zugeordnet werden.

Tabelle 4: ECOG-Status zum Zeitpunkt vor Operation der Metastase

ECOG-Status	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
0	0	0 %
1	40	23,12 %
2	41	23,70 %
3	38	21,97 %
4	54	31,21 %
5	0	0 %
Gesamt	173	100,0 %

3.2.5 *Status einer radiogenen Vorbelastung und Durchführung einer postoperativen Bestrahlung*

Es wurden insgesamt 56,65 % (n=98) von 173 Patienten postoperativ bestrahlt. Bei 12,72 % (n=22) konnte der postoperative Bestrahlungsstatus nicht eruiert werden.

Tabelle 5: Postoperativer Bestrahlungsstatus der Metastasenregion

Bestrahlungsstatus	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
Keine postoperative Bestrahlung	53	30,63 %
Erfolgte postoperative Bestrahlung	98	56,65 %
Unklare postoperative Bestrahlung	22	12,72 %
Gesamt	173	100,0 %

Der überwiegende Anteil mit 86,13 % (n=149) war nicht vorbestrahlt. Dagegen wurden bereits 11,56 % (n=20) der Patienten im Verlauf vor der Operation bestrahlt. Begründet wurde dies zum Beispiel durch einen Progress nach der Bestrahlung oder neu aufgetretene pathologische Frakturen.

In 2,31 % (n=4) der Fälle in der Gesamtauswertung zeigte sich ein unklarer präoperativer Bestrahlungsstatus.

Tabelle 6: Vorbestrahlungsstatus der Metastasenregion

Vorbestrahlungsstatus	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
Keine Vorbestrahlung	149	86,13 %
Erfolgte Vorbestrahlung	20	11,56 %
Unklare Vorbestrahlung	4	2,31 %
Gesamt	173	100,0 %

3.2.6 *Anzahl der Patienten die nicht bestrahlt wurden*

Insgesamt wurden 30,64 % (n=53) von 173 Patienten in der Auswertung zu keinem Zeitpunkt bestrahlt.

3.2.7 *Gründe für nicht erfolgte postoperative Bestrahlung*

Zu den Gründen zählte eine bereits erfolgte Bestrahlung in 37,74% der Fälle (n=20). Weiter zählte zu den Gründen der eingetretene Tod vor der geplanten Bestrahlung in 24,53 % (n=13), die Ablehnung einer postoperativen Bestrahlung durch den Patienten in 16,98 % (n=9) sowie eine vollständige R0-Resektion der Metastase in 9,43 % (n=5). Nach Sichtung der Akten konnte bei 9,43 % (n=5) der Grund nicht eruiert werden. In 1,89 % (n=1) wurde eine begonnene Strahlentherapie auf Wunsch des Patienten abgebrochen.

Tabelle 7: Gründe für eine nicht erfolgte postoperative Bestrahlung

Begründung	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
Vorbestrahlung	20	37,74 %
Tod vor geplanter Bestrahlung	13	24,53 %
Bestrahlung abgelehnt	9	16,98 %
R0-Resektion der Metastase	5	9,43 %
Unklarer Grund	5	9,43 %
Bestrahlung abgebrochen	1	1,89 %
Gesamt	53	100,0 %

3.3 Tumorspezifische Parameter

3.3.1 *Tumorentitäten der Primärtumoren*

Zur Auswertung der Lokalisationen von Primärtumoren wurde eine organspezifische Aufteilung nach Häufigkeiten vorgenommen. Hierbei zeigte sich, dass in 20,81 % (n=36) ein Mammakarzinom vorlag. In 16,76 % (n=29) konnte der Primärtumor in der Lunge nachgewiesen werden. Bei 15,60 % (n=27) war die Niere betroffen. 9,83 % (n=17) der Fälle betrafen die Prostata, sowie 4,05 % (n=7) die Harnblase und 2,89 % (n=5) die Leber. In 6,94 % (n=12) der Fälle konnte der Primärtumor nicht ausfindig gemacht werden, sodass hier von einem CUP – Cancer of unknown primary gesprochen wird. Alle bisher nicht gesondert erwähnten Körperregionen wurden als „Andere“ tituliert, welche einen relativen Anteil von 23,12 % (n=40) ausmachten.

Tabelle 8: Lokalisation der Primärtumoren

Lokalisation	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
Mamma	36	20,81 %
Lunge	29	16,76 %
Niere	27	15,60 %
Prostata	17	9,83 %
Unklarer Primärtumor (CUP)	12	6,94 %
Harnblase	7	4,05 %
Leber	5	2,89 %
Andere	40	23,12 %
Gesamt	173	100,0 %

3.3.2 *Lokalisation der Knochenmetastasen*

Für die Auswertung der einzelnen Metastasenlokalisationen wurde eine Gruppierung in vier Körperregionen – Wirbelsäule, obere Extremität, untere Extremität und Andere – vorgenommen. Hierbei zeigte sich, dass in 42,20 % der Fälle eine Metastasierung in der Wirbelsäule vorlag. In 39,30 % war die untere Extremität befallen. 15,60 % betrafen die obere Extremität. Alle bisher nicht

gesondert erwähnten Körperregionen wurden im Folgenden als „Andere“ tituiert, welche einen relativen Anteil von 2,90 % ausmachten.

Tabelle 9: Lokalisation der Knochenmetastasen

Lokalisation	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
Wirbelsäule	73	42,20 %
Untere Extremität	68	39,30 %
Obere Extremität	27	15,60 %
Andere	5	2,90 %
Gesamt	173	100,0 %

3.3.3 *Strahlensensibilität der Metastasen*

Auf Grund der Vielfalt der untersuchten Primärtumorentitäten sowie deren Histologie wurde zur Auswertung eine Einteilung der Strahlensensibilität in drei Gruppen vorgenommen - sensitiv, intermediär und resistent. Der überwiegende Anteil von 68,79 % (n=119) war der „intermediären“ Kategorie zugehörig. Die zweithäufigste Kategorie „resistent“ betraf 29,48 % (n=51). Gerade einmal 1,73 % (n=3) wurden der Kategorie „sensitiv“ zugeordnet.

Tabelle 10: Strahlensensibilität der Metastasen

Strahlensensibilität	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
Sensitiv	3	1,73 %
Intermediär	119	68,79 %
Resistent	51	29,48 %
Gesamt	173	100,0 %

3.3.4 *Operatives Management der Metastasen*

In 57,22 % (n=99) der insgesamt 173 Fälle konnte das Vorliegen einer pathologischen Fraktur festgestellt werden. In 38,73 % (n=67) zeigte sich zum Zeitpunkt der operativen Versorgung eine drohende Fraktur (impending fracture). Bei 4,05 % (n=7) konnte weder eine drohende noch pathologische Fraktur festgestellt werden. Hier erfolgte eine operative Versorgung auf Grund einer

Kompression des Rückenmarkes bei Vorliegen von Wirbelsäulenmetastasen zur Entlastung oder bei limitierter Tumorerkrankung zur lokalen Kontrolle.

Tabelle 11: Vorliegen einer pathologischen Fraktur zum Zeitpunkt der operativen Versorgung

Frakturstatus	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
Pathologische Fraktur	99	57,22 %
Drohende Fraktur	67	38,73 %
Andere	7	4,05 %
Gesamt	173	100,0 %

Bei Vorliegen einer pathologischen Fraktur wurde eine zeitnahe operative Versorgung angestrebt. Hierbei war das vorrangige Ziel, eine Stabilisierung der Fraktur und somit den Erhalt der Funktion der jeweiligen Lokalisation zu gewährleisten.

Es konnten, ungeachtet des Frakturstatus, insgesamt 10,98 % (n=19) dem Resektionsstatus R0 zugeordnet werden. In 6,94 % (n=12) der Fälle wurde eine R1-Resektion festgestellt. Eine R2-Resektion erfolgte in 82,08 % (n=142). Folglich wurde eine Stabilisation gegenüber einer vollständigen Resektion bevorzugt angestrebt. Die Entscheidung über das Ziel der Operation wurde unter anderem in interdisziplinären Tumorkonferenzen unter Berücksichtigung des Gesamttherapie-Konzepts getroffen.

Tabelle 12: Resektionsstatus nach Metastasen Operation

Resektionsstatus	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
R0	19	10,98 %
R1	12	6,94 %
R2	142	82,08 %
Gesamt	173	100,0 %

3.4 Überlebensanalysen

In die Überlebensanalyse nach Kaplan und Meier wurden 173 Patienten eingeschlossen. Als Ereignis wurde der Todesfall eines Patienten gewertet, die übrigen Patienten wurden zensiert.

3.4.1 Gesamtüberleben

Es ergab sich ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 20 Monaten bei einem 95 %-Konfidenzintervall (95%-CI) von 14,78 bis 25,22 Monaten und einem Standardfehler von 2,66 Monaten. Der kürzeste Beobachtungszeitraum betrug weniger als einen Monat. Dementgegen konnte bei einem Patienten mit 121 Monaten der längste Beobachtungszeitraum dokumentiert werden. Während eines Beobachtungszeitraums von zwei Jahren starben insgesamt 46,82 % (n=81) der Patienten.

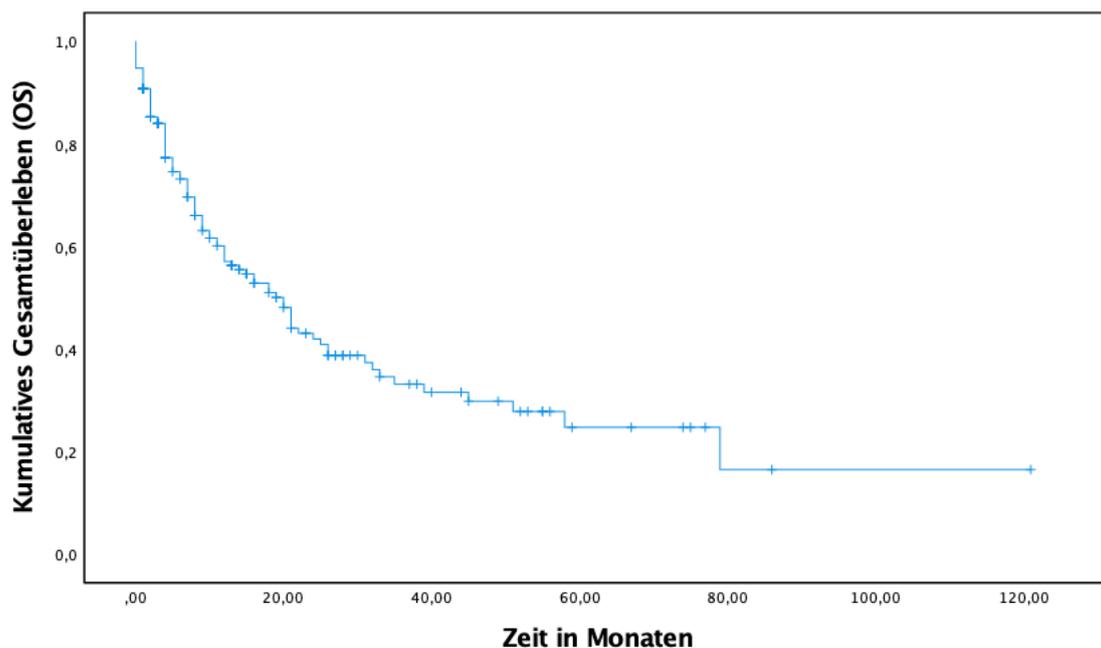


Abbildung 2: Overall Survival (OS) des Gesamtkollektivs für den Beobachtungszeitraum (n=173)

3.4.2 Lokales progressionsfreies Überleben

In 7,51 % (n=13) von 173 Fällen konnte ein lokaler Progress der Erkrankung diagnostiziert werden. Die lokale Progressionsfreiheit (LPFS) bei einem medianen Gesamtüberleben von 20 Monaten betrug 91,8 % mit einem Standardfehler von drei Prozent.

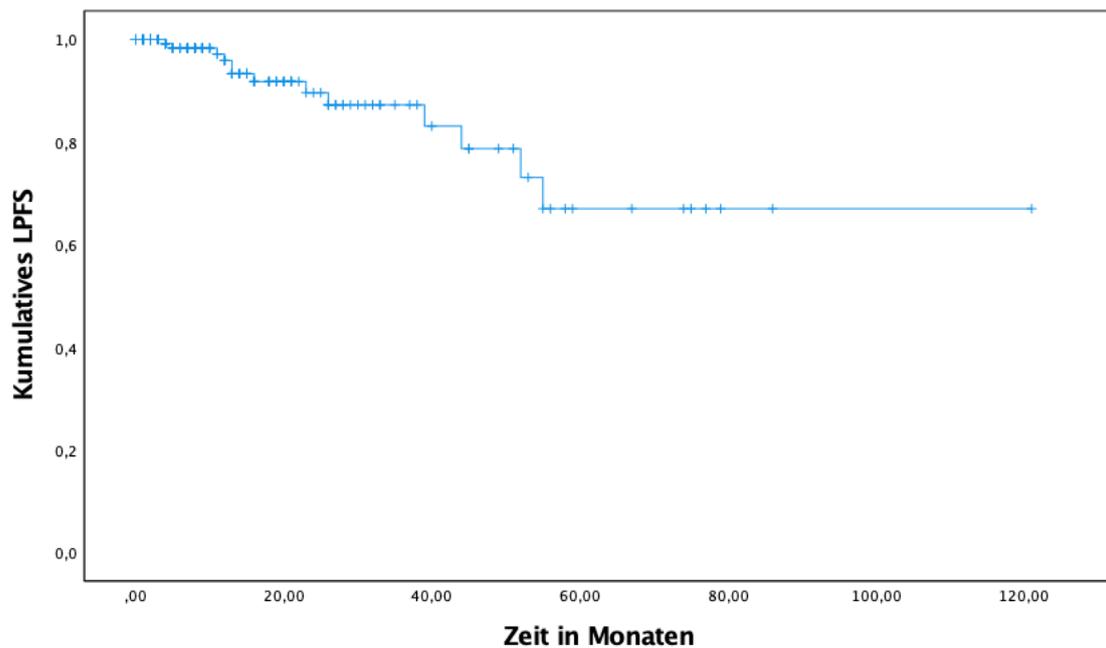


Abbildung 3: Lokale Progressionsfreiheit im Gesamtkollektiv über den Beobachtungszeitraum (n=173)

3.5 Univariate Analyse prognostischer Parameter

3.5.1 Radiogene Vorbelastung als negativ prognostischer Parameter

Patienten, die bereits vor der Operation eine Bestrahlung erhalten hatten, wie in 11,83 % (n=20) der erfassten 169 Fälle, hatten über den Beobachtungszeitraum signifikant häufiger einen lokalen Progress in der Metastasenregion ($p=0,002$) verglichen mit Bestrahlungs-naiven Patienten. In 25,00 % (n=5) von 20 Fällen kam es zur Diagnose eines lokalen Progresses, wohingegen in der Gruppe ohne radiogene Vorbelastung gerade einmal in 4,70 % (n=7) von 149 Fällen ein lokaler Progress diagnostiziert wurde. Folglich wurde eine radiogene Vorbelastung als negativ prognostischer Parameter für das LPFS identifiziert.

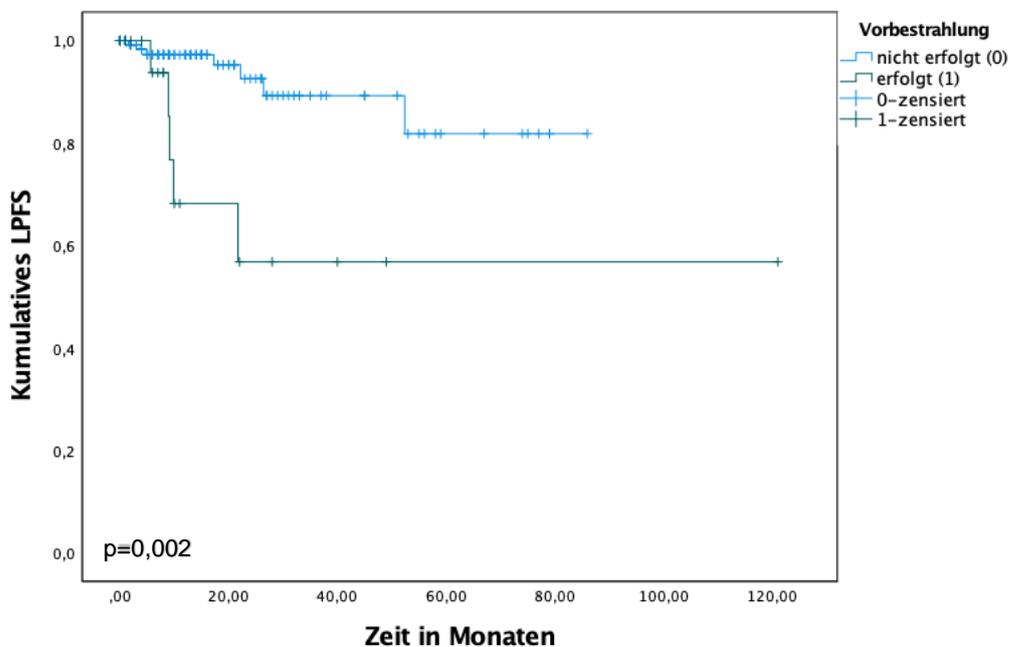


Abbildung 4: Vergleich des Status einer radiogenen Vorbelastung in der betroffenen Metastasenregion bezogen auf das kumulative lokale progressionsfreie Überleben. Es zeigte sich eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle nach bereits erfolgter radiogener Vorbelastung ($p=0,002$). Eine radiogene Vorbelastung konnte daher als negativ prognostischer Parameter für das kumulative LPFS gewertet werden.

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,79$). In der Gruppe der nicht erfolgten Vorbestrahlung zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 20 Monaten (95%-CI: 15,17 bis 24,83 Monate bei einem Standardfehler von 2,47 Monaten), was dem medianen Gesamtüberleben der Gesamtkohorte entsprach. Das mediane Gesamtüberleben der Gruppe mit erfolgter Vorbestrahlung der Metastasenregion betrug hingegen 13 Monate (95%-CI: 5,48 bis 20,52 Monate, Standardfehler 3,84 Monate) (Daten nicht dargestellt).

3.5.2 Postoperative Bestrahlung als positiv prognostischer Parameter

Der Vergleich zwischen einer erfolgten postoperativen Bestrahlung gegenüber der nicht erfolgten postoperativen Bestrahlung erbrachte, bezogen auf das LPFS, keinen signifikanten Unterschied ($p=0,086$). Es konnte jedoch ein deutlich signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben festgestellt werden ($p=0,021$). Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Gruppe der nicht erfolgten postoperativen Bestrahlung neun Monate (95%-CI: 3,97 bis 14,03 Monate) wohingegen in der Gruppe der erfolgten postoperativen Bestrahlung der Median bei 21 Monaten (95%-CI: 15,03 bis 26,97 Monate) lag.

Eine postoperative Bestrahlung konnte daher als positiv prognostischer Parameter des Gesamtüberlebens gewertet werden.

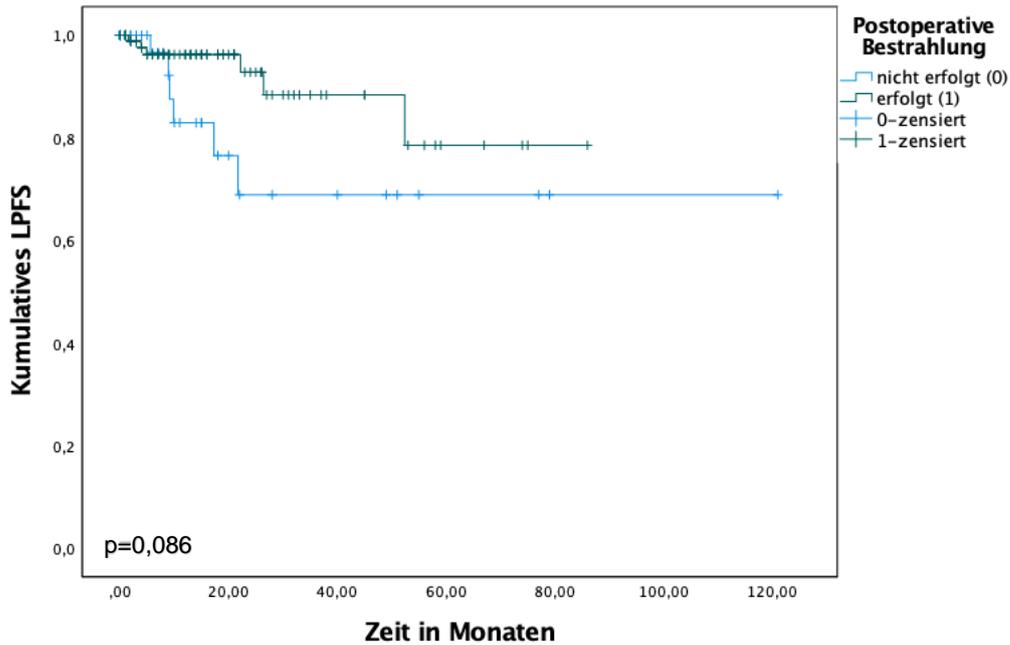


Abbildung 5: Vergleich der erfolgten postoperativen Bestrahlung gegenüber nicht erfolgter postoperativer Bestrahlung in Bezug auf das lokale progressionsfreie Überleben. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das LPFS ($p=0,086$).

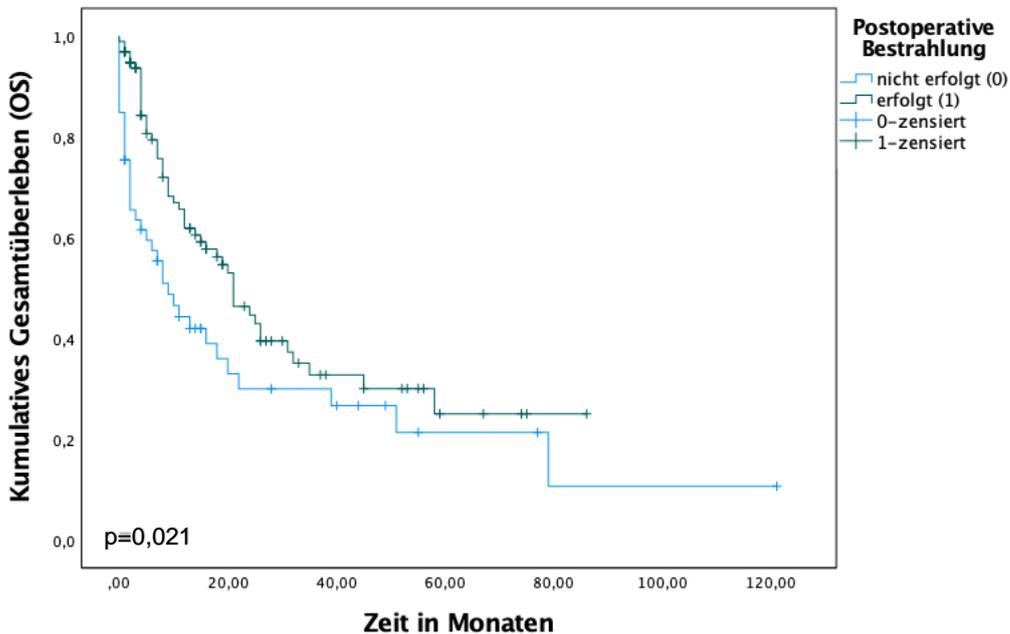


Abbildung 6: Vergleich der erfolgten postoperativen Bestrahlung gegenüber nicht erfolgter postoperativer Bestrahlung in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS). Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für das OS nach erfolgter postoperativer Bestrahlung ($p=0,021$). Eine postoperative Bestrahlung konnte daher als positiv prognostischer Parameter für das OS gewertet werden.

3.5.3 **Strahlensensibilität**

Die unterschiedliche Strahlensensibilität der jeweiligen Metastasen zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das LPFS ($p=0,89$).

Auch die zusammenfassende Subgruppenanalyse, in der die Untergruppen „sensibel und intermediär“ mit der „resistenten“ Gruppe verglichen wurde, zeigte keinen signifikanten Unterschied bezogen auf das LPFS ($p=0,86$).

Es konnte jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben festgestellt werden ($p=0,046$). Patienten mit Bestrahlungsresistenten Metastasen hatten ein medianes OS von 21 Monaten (95%-CI: 10,65 bis 31,35 Monaten), wohingegen die zusammengefassten Gruppen ein medianes OS von 15 Monaten aufwiesen (95%-CI: 8,2 bis 21,8 Monate).

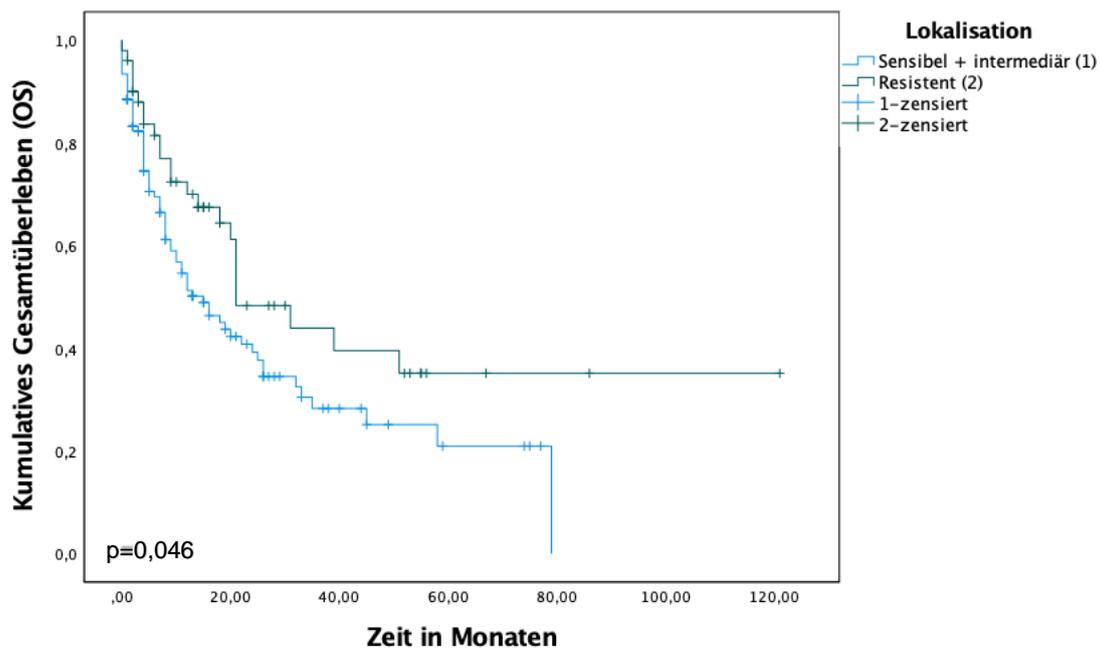


Abbildung 7: Subgruppenvergleich der Zusammenfassung der Strahlensensibilitäten „Sensibel“ und „intermediär“ mit der Gruppe der „resistenten“ Metastasen bezogen auf das kumulative Gesamtüberleben (OS) über den Beobachtungszeitraum. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das OS bei resistenten Metastasen im Vergleich mit den zusammengefassten anderen Subgruppen zugunsten der Gruppe „resistent“ ($p=0,046$).

3.5.4 **Bestrahlungsdosis nach unterschiedlicher Strahlensensibilität**

Nach primärer Einteilung in die drei oben genannten Gruppen wurden diese anhand ihrer medianen Bestrahlungsdosis analysiert.

Die mittlere applizierte Strahlendosis betrug in der Gruppe der sensiblen Tumoren $26,67 \pm 5,77$ Gy. Für die intermediären beziehungsweise resistenten Tumoren betrug diese $32,37 \pm 6,59$ Gy beziehungsweise $30,49 \pm 6,49$ Gy.

Im Median ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen in Bezug auf die gesamte applizierte Strahlendosis ($p=0,894$ beziehungsweise $p=0,224$). Bezogen auf die Äquivalenzdosis (EQD2) zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppen der sensiblen sowie intermediären Tumoren ($p=0,271$). Jedoch konnte ein hoch signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppen der intermediären sowie der strahlenresistenten Tumoren festgestellt werden ($p<0,001$).

Im Rahmen der Datenerhebung konnte in der Gruppe der strahlensensiblen Tumoren bei insgesamt 33,33 % der Fälle ($n=1$) leider keine differenzierten Bestrahlungsdaten erhoben werden, da diese zur Auswertung nicht vorlagen. Dies konnte ebenfalls in der Gruppe der intermediären Tumoren bei 27,73 % ($n=33$) in Bezug auf die Gesamtstrahlendosis sowie bei 46,22 % ($n=55$) in Bezug auf die EQD2 festgestellt werden. Auch in der Gruppe der strahlenresistenten Tumoren konnte nach Aktenlage bei 52,94 % ($n=27$) beziehungsweise 56,86 % ($n=29$) keine differenzierten Bestrahlungsdaten erhoben werden, sodass die Auswertung ausschließlich anhand der vorhandenen Daten erfolgte.

Tabelle 13: Vergleich der gesamten applizierten Bestrahlungsdosis sowie der Äquivalenzdosis in Bezug auf die Strahlensensibilität der Metastasen

	Sensibel	Intermediär	Resistent
Anzahl N	3	119	51
Gesamte applizierte Strahlendosis in Gy			
Median	30,0	30,0	30,0
(IQR)	(20; -)	(30; 35)	(30; 33,75)
Mittelwert	26,67	32,37	30,49
(+/- SD)	(+/- 5,77)	(+/- 6,59)	(+/- 6,49)
Minimum	20	18	7
Maximum	30	50	40
Fehlend	0	33	27
Äquivalenzdosis in Gy (EQD2)			
Median	32,5	32,5	36,46
(IQR)	(32,5; 32,5)	(32,5; 32,5)	(32,5; 40)
Mittelwert	32,5	33,11	37,30
(+/- SD)	(+/- 0)	(+/- 3,56)	(+/- 7,05)
Minimum	32,5	23,33	23,33
Maximum	32,5	41,67	50
Fehlend	1	55	29

3.5.5 Vergleich des Geschlechts

Während des Beobachtungszeitraumes zeigte sich für das weibliche Geschlecht in 4,94 % (n=4) der 81 Fälle ein lokaler Progress, wohingegen dieser beim männlichen Geschlecht in 9,78 % (n=9) von 92 Fällen diagnostiziert wurde.

Es konnte kein signifikanter Unterschied der Geschlechter bezogen auf das LPFS oder das OS festgestellt werden ($p=0,2$ und $p=0,71$) (Daten nicht dargestellt).

3.5.6 Lokalisation der Metastase

Der Vergleich der jeweiligen Metastasen Lokalisation zeigte zwischen den Gruppen in Bezug auf das LPFS keinen signifikanten Unterschied ($p=0,13$). Die Analyse des Vergleichs der Metastasenregion in Bezug auf das Gesamtüberleben ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p=0,85$).

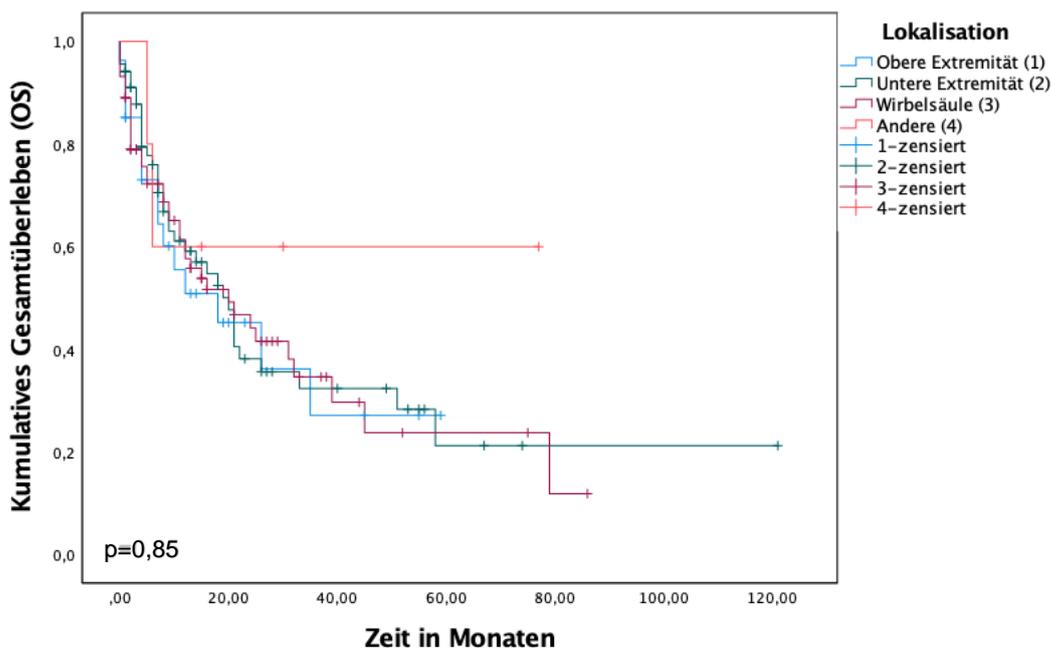


Abbildung 8: Vergleich der Metastasenregionen in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) der Gesamtkohorte über den Beobachtungszeitraum. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezogen auf das OS ($p=0,085$).

3.5.7 Wirbelsäulenmetastasen als negativ prognostischer Parameter

Jedoch zeigte der Subgruppenvergleich zwischen dem Vorliegen von Wirbelsäulenmetastasen gegenüber der Zusammenfassung aller anderen Lokalisationen einen signifikanten Unterschied ($p=0,030$) bezogen auf das LPFS. Es konnte eine deutlich häufigere Rate an lokalem Progress in der Metastasenregion bei Wirbelsäulenmetastasen verzeichnet werden. Die Lokalisation „Wirbelsäule“ wurde folglich als negativ prognostischer Parameter für das LPFS festgestellt.

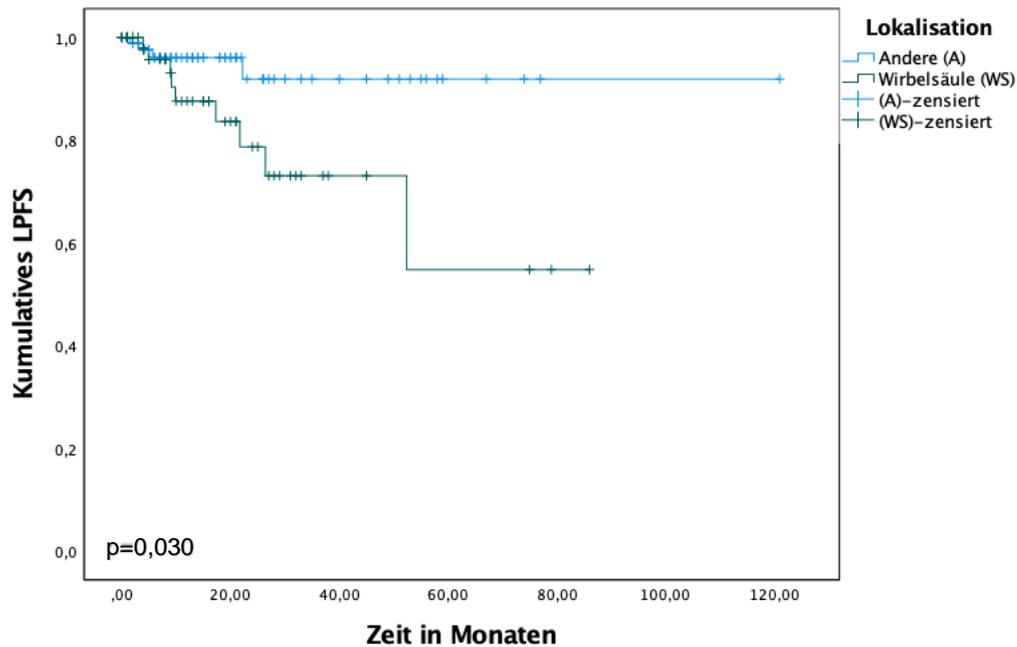


Abbildung 9: Vergleich der Lokalisation von Wirbelsäulenmetastasen zu anderen Lokalisationen bezogen auf das kumulative lokale progressionsfreie Überleben (LPFS). Es zeigte sich eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle für Wirbelsäulenmetastasen gegenüber anderen Lokalisationen ($p=0,030$). Wirbelsäulenmetastasen konnten folglich als negativ prognostischer Parameter für das LPFS gewertet werden.

Das Gesamtüberleben von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen zeigte im Vergleich mit der Zusammenfassung von anderen Lokalisationen keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,81$) (Daten nicht dargestellt).

3.5.8 ***Einnahme von Bisphosphonat oder Denosumab als positiv prognostischer Parameter***

Auch die Einnahme eines Bisphosphonat-Präparats (BP) oder Denosumab, einem monoklonalen Antikörper gegen den Rezeptor Aktivator des nukleären Faktor-Kappa B Liganden (RANKL) wurde zusammenfassend in diesem Kontext untersucht. 50,86 % ($n=88$) der Gesamtkohorte ($n=173$) nahmen über den Beobachtungszeitraum entweder ein Bisphosphonat-Präparat oder Denosumab ein. In 18,50 % ($n=32$) der Fälle erfolgte keine Einnahme. Bei 30,64 % ($n=53$) konnte der Status einer Einnahme nicht eruiert werden.

Tabelle 14: Einnahme eines Bisphosphonats oder Denosumab

Einnahme	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
Nicht eingenommen	32	18,50 %
Eingenommen	88	50,86 %
Unklar	53	30,64 %
Gesamt	173	100,0 %

Die Einnahme von Bisphosphonaten oder Denosumab zeigte bezogen auf das LPFS keinen signifikanten Unterschied ($p=0,27$). Wohingegen ein hochsignifikanter Unterschied in Bezug auf das OS festgestellt werden konnte ($p=0,001$). Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Gruppe der nicht erfolgten BP-Einnahme acht Monate (95%-CI: 1,44 bis 14,58 Monate).

Patienten, denen eine BP-Einnahme verordnet wurde, verzeichneten ein medianes OS von 26 Monaten (95%-CI: 15,01 bis 36,99 Monate). In der Gruppe des unklaren Einnahmestatus konnte ein medianes OS von 16 Monaten (95%-CI: 8,83 bis 23,17 Monate) festgestellt werden.

Die Einnahme von BP beziehungsweise Denosumab wurde folglich als positiv prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben gewertet.

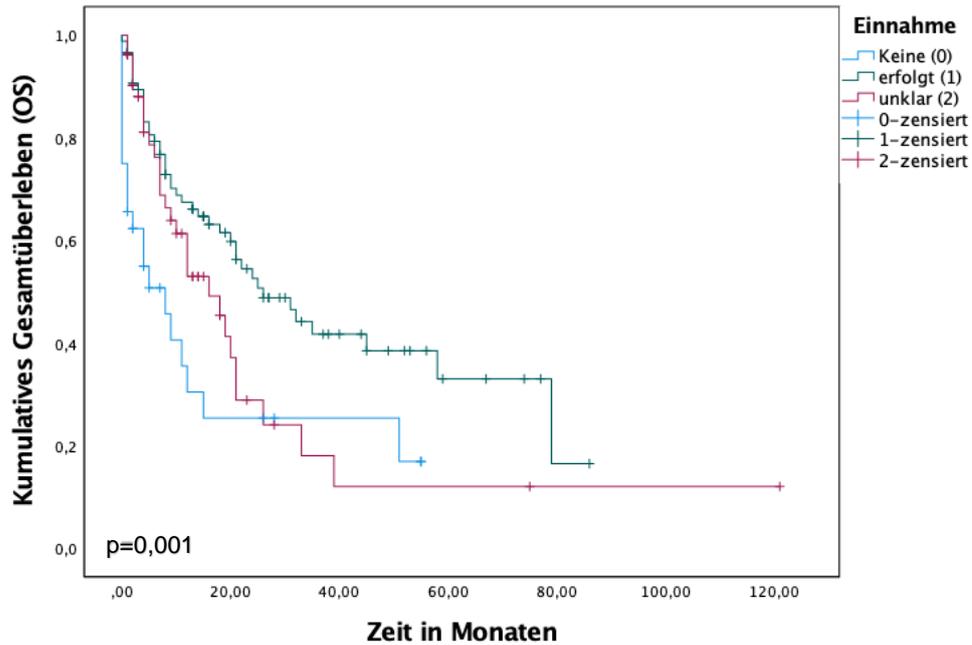


Abbildung 10: Vergleich der Einnahme eines Bisphosphonat-Präparats oder Denosumab gegenüber einer nicht erfolgten Einnahme in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS). Es zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil für das OS nach Einnahme eines Bisphosphonat-Präparates beziehungsweise Denosumab ($p=0,001$). Eine BP-Einnahme beziehungsweise Denosumab-Einnahme konnte daher als positiv prognostischer Parameter für das OS gewertet werden.

3.5.9 ECOG Status bei OP als prognostischer Parameter

Im Vergleich des ECOG-Status konnte kein signifikanter Unterschied bezogen auf das LPFS festgestellt werden ($p=0,83$).

Jedoch zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das OS ($p=0,002$). Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit ECOG-Status 1 betrug 39 Monate.

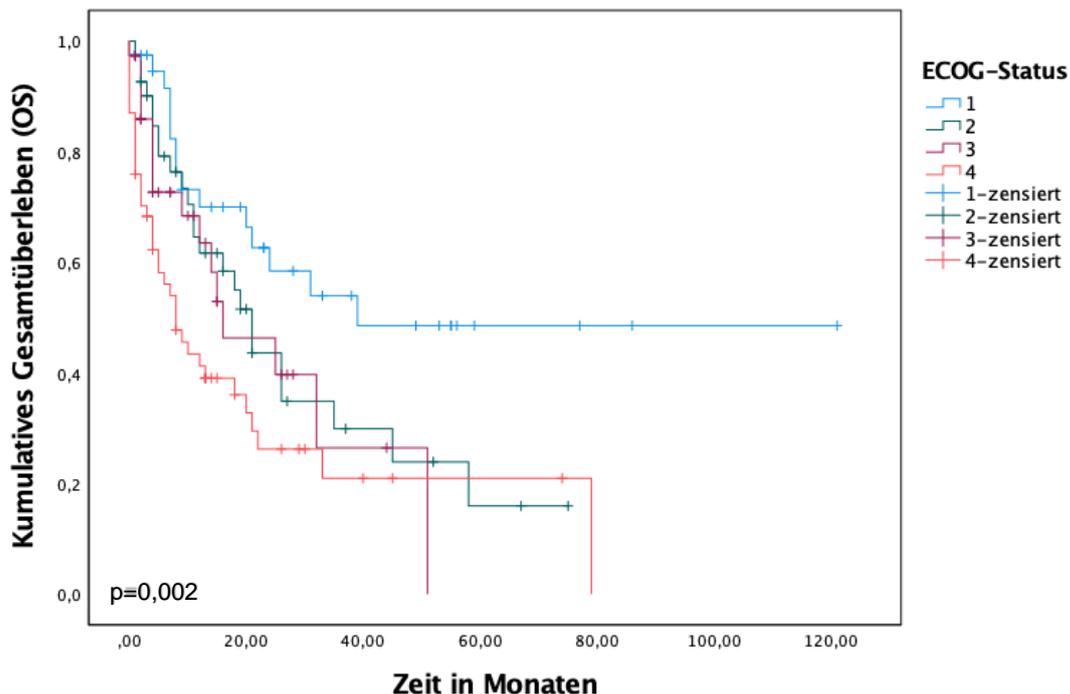


Abbildung 11: Vergleich des ECOG-Status zum Zeitpunkt der operativen Versorgung bezogen auf das kumulative Gesamtüberleben (OS). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,002$). Auch im Subgruppenvergleich des ECOG-Status 1 gegenüber der Zusammenfassung der Gruppen mit Status 2 bis 4 zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil für den ECOG-Status 1 in Bezug auf das OS ($p=0,002$). Der ECOG-Performance Status 1 konnte daher als positiv prognostischer Parameter für das OS gewertet werden.

Auch die Subgruppenanalyse, in der Patienten mit einem ECOG-Status 1 direkt mit der Zusammenfassung des ECOG-Status 2 bis einschließlich 4 verglichen wurden, zeigte einen hochsignifikanten Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben ($p=0,002$). Der ECOG-Status 1 konnte folglich als positiv prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben gewertet werden.

3.5.10 Status bei Erstdiagnose in kurativem oder palliativem Stadium

Die Untersuchung, ob zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein kurativer oder palliativer Therapieansatz gewählt wurde, ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezogen auf das LPFS ($p=0,74$). Wohingegen ein hochsignifikanter Unterschied in Bezug auf das OS festgestellt werden konnte ($p=0,001$). Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Gruppe der Patienten mit kurativem Ansatz 31 Monate (95%-CI: 2,2 bis 59,9 Monate). In der Gruppe des palliativen Ansatzes zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von zwölf Monaten (95%-CI: 3,9 bis 19,6 Monate). Folglich wurde ein kuratives Therapiekonzept als positiv prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben gewertet und das Vorliegen eines palliativen Konzepts ebenfalls als negativ prognostischer Parameter.

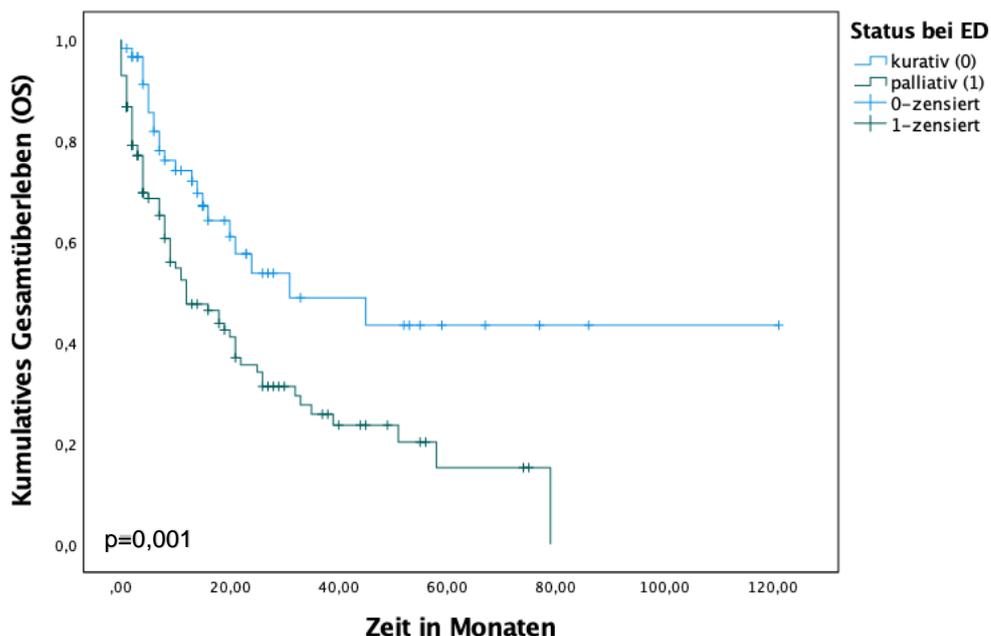


Abbildung 12: Vergleich des kurativen und palliativen Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Bezug auf das kumulative Gesamtüberleben (OS). Es zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil für das OS bei kurativem Therapieansatz zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ($p=0,001$). Ein kurativer Therapieansatz bei Erstdiagnose (ED) konnte daher folglich als positiv prognostischer Parameter für das OS gewertet werden. Gleichzeitig konnte ein palliativer Therapieansatz bei ED als negativ prognostischer Parameter für das OS gewertet werden.

3.5.11 Vorliegen einer pathologischen Fraktur bei Operation als negativ prognostischer Parameter

Das Vorliegen einer pathologischen Fraktur in der Metastasenregion ergab, verglichen mit einer drohenden Fraktur und den Patienten ohne Frakturgefahr, bezogen auf das LPFS keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,84$). In Bezug auf das OS zeigte sich jedoch ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit diagnostizierter pathologischer Fraktur gegenüber einer drohenden pathologischen Fraktur ($p=0,02$), weshalb diese als negativ prognostischer Parameter für das OS gewertet werden konnte.

Das mediane OS in der Gruppe der nicht erfolgten Fraktur betrug 25 Monate (95%-CI: 13,75 bis 36,25 Monate). In der Gruppe der Patienten mit pathologischer Fraktur lag das mediane OS bei 13 Monaten (95%-CI: 6 bis 19,99 Monate).

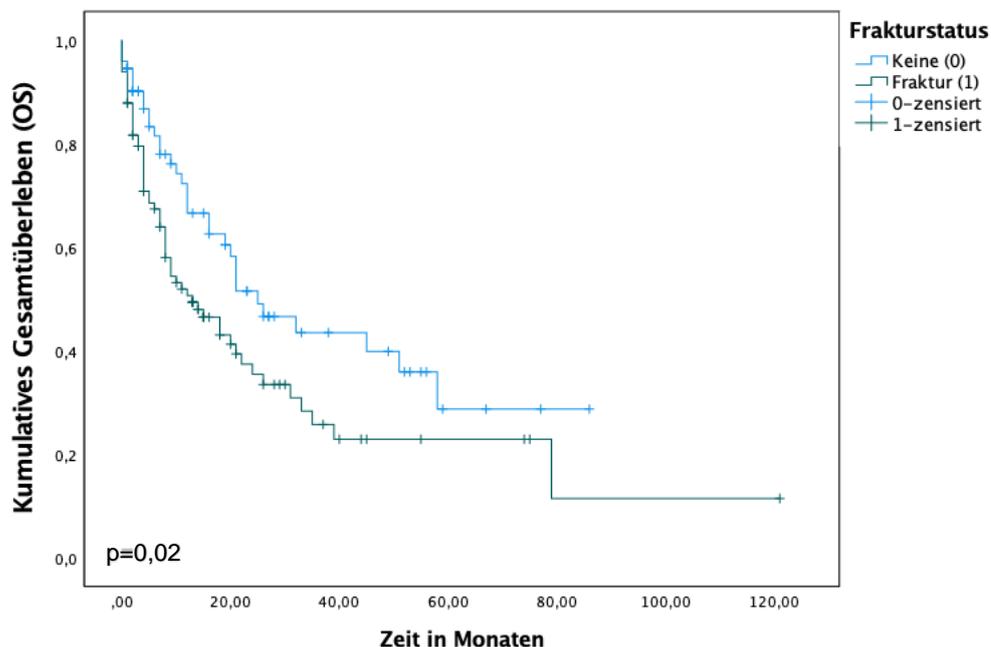


Abbildung 13: Vergleich des Vorliegens einer pathologischen Fraktur bei operativer Versorgung der Metastase bezogen auf das Gesamtüberleben im Beobachtungszeitraum. Es zeigte sich ein signifikant schlechteres OS in der Gruppe einer stattgehabten pathologischen Fraktur ($p=0,02$). Das Vorliegen einer pathologischen Fraktur konnte daher als negativ prognostischer Parameter für das OS gewertet werden.

3.5.12 Vorliegen von postoperativen Komplikationen

Bei 14,45 % (n=25) der insgesamt 173 Fälle konnten postoperative Komplikationen, wie zum Beispiel Wundheilungsstörungen, Infektionen, Abszedierungen, Frakturen im nahen Bereich des Operationsgebietes, postoperative Blutungen oder Hämatome festgestellt werden. Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Gruppe ohne diagnostizierte postoperative Komplikationen 20 Monate (95%-CI: 14,5 bis 25,49 Monate) wohingegen es in der Gruppe mit Komplikationen gerade einmal sieben Monate betrug (95%-CI: 0 bis 21,1 Monate). Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied bezogen auf das LPFS und das OS ($p=0,93$ und $p=0,43$) (Daten nicht dargestellt).

3.5.13 Resektionsstatus nach Metastasen Operation

Der Vergleich des Resektionsstatus R0, R1 und R2 ergab bezogen auf das LPFS keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,4$).

Es zeigte sich jedoch in Bezug auf das OS ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,03$). Das mittlere Gesamtüberleben betrug in der Gruppe der Patienten nach erfolgter R0-Resektion 76 Monate (95%-CI: 47,7 bis 104,4 Monate). Das mediane OS betrug für die Gruppe nach R1-Resektion 21 Monate (95%-CI: 3,4 bis 38,6 Monate). In der Gruppe der Patienten mit R2-Resektionsstatus konnte ein medianes OS von 16 Monaten (95%-CI: 10,1 bis 21,9 Monaten) verzeichnet werden.

Auch die Subgruppenanalyse, welche den Resektionsstatus R0 und R1 zusammengefasst gegenüber des Status R2 analysierte, ergab einen statistisch hochsignifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,007$).

Folglich wurden der Resektionsstatus R0 und R1 als positiv prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben gewertet. Der Resektionsstatus R2 wurde als negativ prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben gewertet.

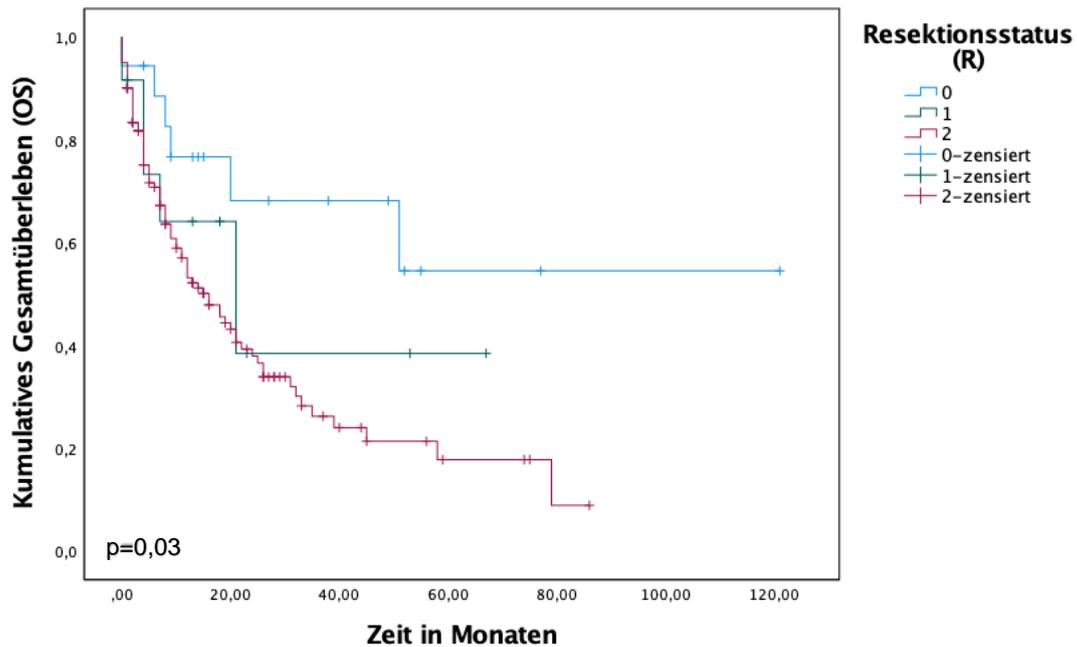


Abbildung 14: Vergleich des Resektionsstatus (R) der Metastasen-Operation bezogen auf das kumulative Gesamtüberleben (OS) im Beobachtungszeitraum. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das OS ($p=0,03$). In der Subgruppenanalyse, in der der Resektionsstatus „R0“ und „R1“ zusammengefasst gegenüber dem Status „R2“ verglichen wurde, zeigte sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil für die Gruppe R0 und R1 ($p= 0,007$). Der Resektionsstatus R0 und R1 konnten daher als positiv prognostischer Parameter für das OS gewertet werden. Gleichzeitig konnte der Resektionsstatus R2 als negativ prognostischer Parameter für das OS gewertet werden.

3.6 Multivariate Analyse prognostischer Parameter

Nach primärer Identifikation signifikanter Parameter in der univariaten Analyse wurden diese zusammengefasst mittels einer Cox-Regression einer multivariaten Analyse ausgewertet. Hierfür wurde der lineare Cox-Regression Omnibustest mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ verwendet.

3.6.1 Gesamtüberleben (OS)

Bezogen auf das Gesamtüberleben (OS) konnte ein signifikanter Einfluss für die Parameter der erfolgten postoperativen Bestrahlung ($p=0,028$, $HR=0,498$) sowie für die Einnahme eines Bisphosphonats beziehungsweise Denosumab ($p=0,001$, $HR=0,380$) nachgewiesen werden.

Für die Parameter radiogene Vorbelastung, Strahlensensibilität, Lokalisation der Metastase, ECOG-Status bei OP, Therapieregime bei Diagnosestellung, Frakturstatus sowie des Resektionsstatus konnte in der multivariaten Analyse kein signifikanter Einfluss auf das OS festgestellt werden.

Tabelle 15: Auswahl relevanter Faktoren der univariaten Analyse zur differenzierten multivariaten Analyse in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) mit Angabe der Hazard Ratio für kursiv dargestellte Subparameter

	Overall survival	Hazard Ratio
Radiogene Vorbelastung <i>Erfolgt vs. Keine</i>	p=0,580	1,266
Postoperative Bestrahlung <i>Erfolgt vs. Keine</i>	p=0,028	0,498
Strahlensensibilität <i>Sensibel u. intermediär vs. resistent</i>	p=0,930	0,965
Lokalisation der Metastase <i>Wirbelsäule vs. Andere</i>	p=0,739	1,048
Einnahme von BP/Denosumab <i>Erfolgt vs. Keine</i>	p=0,001	0,380
ECOG-Status bei OP <i>1 vs. zusammengefasst 2,3 und 4</i>	p=0,138	0,531
Regime bei Erstdiagnose <i>Kurativ vs. palliativ</i>	p=0,705	0,981
Frakturstatus <i>Pathologische Fraktur vs. drohende oder andere Indikation</i>	p=0,215	1,453
Resektionsstatus <i>Zusammengefasst R0 und R1 vs. R2</i>	p=0,163	0,488

3.6.2 **Lokales progressionsfreies Überleben (LPFS)**

Bezogen auf das lokale progressionsfreie Überleben (LPFS) konnte ein signifikanter Einfluss für die Parameter der erfolgten postoperativen Bestrahlung (p=0,019, HR=0,471) sowie für die Einnahme eines Bisphosphonats beziehungsweise Denosumab (p=0,001, HR=0,385) nachgewiesen werden.

Die Parameter radiogene Vorbelastung, Strahlensensibilität, Metastasen Lokalisation, ECOG-Status, Therapieregime bei Diagnosestellung, Frakturstatus

sowie des Resektionsstatus konnte in der multivariaten Analyse kein signifikanter Einfluss auf das LPFS festgestellt werden.

Tabelle 16: Auswahl relevanter Faktoren der univariaten Analyse zur differenzierten multivariaten Analyse in Bezug auf das lokale progressionsfreie Überleben (LPFS) mit Angabe der Hazard Ratio für kursiv dargestellte Subparameter

	LPFS	Hazard Ratio
Radiogene Vorbelastung <i>Erfolgt vs. Keine</i>	p=0,588	1,261
Postoperative Bestrahlung <i>Erfolgt vs. Keine</i>	p=0,019	0,471
Strahlensensibilität <i>Sensibel u. intermediär vs. resistent</i>	p=0,927	0,964
Lokalisation der Metastase <i>Wirbelsäule vs. Andere</i>	p=0,627	1,071
Einnahme von BP/Denosumab <i>Erfolgt vs. Keine</i>	p=0,001	0,385
ECOG-Status bei OP <i>1 vs. zusammengefasst 2,3 und 4</i>	p=0,149	0,540
Regime bei Erstdiagnose <i>Kurativ vs. palliativ</i>	p=0,683	0,883
Frakturstatus <i>Pathologische Fraktur vs. drohende oder andere Indikation</i>	p=0,209	1,473
Resektionsstatus <i>Zusammengefasst R0 und R1 vs. R2</i>	p=0,168	0,494

3.7 Zusammenfassung signifikanter prognostischer Parameter

Die nachfolgende Tabelle 16 stellt zusammenfassend noch einmal die Faktoren dar, für die sowohl nach univariater als auch multivariater Analyse ein statistisch signifikanter Einfluss auf die lokale Kontrolle (LPFS) und das Gesamtüberleben (OS) über den Beobachtungszeitraum nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 17: Zusammenfassung signifikanter prognostischer Parameter für die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben im Beobachtungszeitraum aufgeteilt nach univariater und multivariater Analyse sowie Subgruppen mit Angabe der Hazard Ratio

Univariate Analyse				
	LPFS		OS	
Radiogene Vorbelastung Erfolgt vs. Keine	75,00% vs. 95,30% p=0,002		35,00% vs. 46,62% p=0,79	
Postoperative Bestrahlung Erfolgt vs. Keine	93,88% vs. 88,68% p=0,086		47,96% vs. 32,08% p=0,021	
Strahlensensibilität Sensibel u. intermediär vs. resistent	93,44% vs. 90,20% p=0,86		43,44% vs. 52,94% p=0,046	
Lokalisation der Metastase Wirbelsäule vs. Andere	87,67% vs. 96,00% p=0,03		46,58% vs. 46,00% p=0,81	
Einnahme von BP/Denosumab Erfolgt vs. Keine	93,18% vs. 90,63% p=0,27		34,38% vs. 51,14% p=0,001	
ECOG-Status bei OP 1 vs. zusammengefasst 2,3 und 4	90,00% vs. 93,23% p=0,83		62,50% vs. 41,35% p=0,002	
Regime bei Erstdiagnose Kurativ vs. palliativ	91,67% vs. 92,92% p=0,74		61,67% vs. 38,05% p=0,001	
Frakturstatus Pathologische Fraktur vs. drohende oder andere Indikation	92,93% vs. 91,89% p=0,84		39,39% vs. 55,41% p=0,02	
Resektionsstatus Zusammengefasst R0 und R1 vs. R2	87,10% vs. 93,66% p=0,40		61,29% vs. 42,96% p=0,007	
Multivariate Analyse				
	LPFS		OS	
		HR		HR
Postoperative Bestrahlung	p=0,019	0,471	p=0,028	0,498
Einnahme von BP/Denosumab	p=0,001	0,385	p=0,001	0,380

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifikation prognostischer Parameter, die einen Einfluss auf die lokale Kontrolle und das Überleben nach Bestrahlung von operativ behandelten Knochenmetastasen haben. Dies konnte durch die Analyse retrospektiver Daten von insgesamt 173 Patienten über einen Zeitraum von insgesamt zehn Jahren erfolgen. Hierfür wurden acht Fragen formuliert.

4.1 Beantwortung und Diskussion der Fragen und Ergebnisse

4.1.1 *Frage 1: Kann bei radiogener Vorbelastung gegenüber radionaiven Patienten ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben festgestellt werden?*

Es konnte gezeigt werden, dass sich bei Patienten, die bereits vor Operation eine Bestrahlung erhalten hatten, während des Beobachtungszeitraums signifikant häufiger ein lokaler Progress in der Metastasenregion manifestierte als in der Vergleichsgruppe ($p=0,002$). In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,79$).

Antwort: Eine radiogene Vorbelastung konnte als negativ prognostischer Parameter für das LPFS identifiziert werden, jedoch nicht für das Gesamtüberleben.

In erster Linie spiegelt dies die Limitationen der Indikationsstellung zur operativen Versorgung wider, da eine alleinige primäre Radiatio von Knochenmetastasen in der Regel einem Patientenkollektiv mit einer stark eingeschränkten Prognose vorbehalten ist. (Piccioli et al. 2013) Zudem werden hierbei fast ausschließlich Patienten selektiert, die zum Zeitpunkt der Behandlung noch keine pathologische Fraktur erlitten. Tritt diese jedoch im Verlauf zusätzlich auf, wird im oben genannten Fall nicht selten das Therapieregime um ein operatives beziehungsweise rekonstruktives Konzept erweitert. (Piccioli et al. 2010) Eine postoperative Strahlentherapie wurde bei bereits erfolgter radiogener Vorbelastung in unserem Kollektiv sehr selten durchgeführt. Dies könnte die Manifestation eines lokalen Progresses bedingen.

4.1.2 Frage 2: Zeigt sich nach erfolgter postoperativer Strahlentherapie ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber einer nicht erfolgten Strahlentherapie?

Anhand unserer Daten konnte nachgewiesen werden, dass eine erfolgte postoperative Bestrahlung signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte ($p=0,021$). Ein statistisch signifikanter Effekt auf das lokale progressionsfreie Überleben konnte in der univariaten Analyse nicht nachgewiesen werden ($p=0,086$), jedoch in der multivariaten Analyse ($p=0,019$, $HR=0,471$).

Antwort: Eine postoperative Bestrahlung konnte sowohl in der univariaten als auch multivariaten Analyse als positiv prognostischer Parameter des Gesamtüberlebens identifiziert werden. Für das LPFS zeigte sich dies ausschließlich in der multivariaten Analyse als statistisch signifikanter Vorteil.

Willeumier et al. kamen mittels eines systematischen Reviews im Jahr 2016 zu dem Schluss, dass keine eindeutige Evidenz bezüglich des Nutzens einer postoperativ durchgeführten Strahlentherapie vorläge. Dieses wertete jedoch nach Anwendung der Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien gerade einmal zwei Studien (van Geffen et al. 1997; Townsend et al. 1994) aus, welche zudem limitiert durch jeweils kleine Patientenkollektive waren. Während das bessere Gesamtüberleben der Patienten, die eine postoperative Strahlentherapie erhalten hatten, auf die positive Patientenselektion zurückzuführen ist, könnte das bessere LPFS in der multivariaten Analyse auf einen positiven Effekt der Bestrahlung für die lokale Kontrolle hindeuten. Dies würde die gängige klinische Praxis bestätigen, Patienten mit lediglich stabilisierten und nicht komplett resezierten Knochenmetastasen eine postoperative Strahlentherapie anzubieten.

4.1.3 Frage 3: Hat die unterschiedliche Strahlensensibilität der Primärtumoren einen signifikanten Einfluss in Bezug auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben?

In unserem Patientenkollektiv konnte primär kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das LPFS oder OS festgestellt werden. Jedoch konnte nach Subgruppenanalyse durch Zusammenfassung der Gruppen „sensibel“ und

„intermediär“ gegenüber der Gruppe „resistent“ ein statistisch signifikanter Unterschied bezogen auf das Gesamtüberleben festgestellt werden ($p=0,046$, $HR=0,965$).

Antwort: Die Strahlensensibilität für die Gruppe der „resistenten“ Tumoren zeigte gegenüber der Zusammenfassung der Gruppen „sensibel“ und „intermediär“ einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Gruppe der „resistenten“ Tumoren in Bezug auf das Gesamtüberleben, jedoch nicht für das LPFS.

Radiosensible Tumoren, wie beispielsweise Lymphome, werden in der Regel mittels einer primären Radiotherapie beziehungsweise Chemotherapie behandelt. Diese werden meist nicht operativ versorgt, weshalb auch unser Patientenkollektiv einen sehr geringen Anteil an radiosensiblen Tumoren aufwies. Dies erklärt, warum nach Auswertung der einzelnen Gruppen gegeneinander kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die isolierte Gruppe der strahlensensiblen Tumoren feststellbar war. Erst nach zusammenfassender Subgruppenanalyse mit der Gruppe der intermediär strahlensensiblen Tumorentitäten konnte ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Dies ist dadurch zu erklären, dass sich in dieser Gruppe meist Tumorentitäten mit guter therapeutischer Prognose befinden, wie beispielsweise das Mammakarzinom oder das Prostatakarzinom unter hormoneller Therapie. Der fehlende Unterschied zwischen Tumoren unterschiedlicher Strahlensensibilität muss zudem in Zusammenhang mit den verwendeten Bestrahlungsdosen gesehen werden. Durch die Applikation signifikant höherer Dosen für die Therapie von Metastasen strahlenresistenter Tumore (im Vergleich zur intermediären Gruppe) werden vergleichbare Ergebnisse erzielt. Dieses Ergebnis könnte darauf hindeuten, dass das LPFS bei gleicher Bestrahlungsdosis geringer sein könnte für radioresistente Tumoren. Die Bestrahlungsdosis sollte dementsprechend der Histologie des Primärtumors angepasst werden.

4.1.4 **Frage 4: Kann bei unterschiedlicher Lokalisation der Metastasen ein signifikanter Unterschied in der lokalen Kontrolle oder in Bezug auf das Gesamtüberleben festgestellt werden?**

Im Vergleich der Metastasenregionen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezogen auf das LPFS oder OS festgestellt werden. Im Subgruppenvergleich zwischen der Lokalisation „Wirbelsäule“ gegenüber der Zusammenfassung aller anderen Lokalisationen zeigte sich jedoch ein deutlicher statistisch signifikanter Nachteil in Bezug auf das LPFS für Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen ($p=0,030$).

Antwort: Metastasen der Wirbelsäule konnten als negativ prognostischer Parameter für das LPFS identifiziert werden, jedoch nicht für das Gesamtüberleben.

Die räumliche Nähe zu strahlenempfindlichen Organen, wie dem Myelon stellt den limitierenden Faktor in der Planung und Durchführung einer konventionellen Strahlentherapie dar. Eine Erhöhung der lokalen Strahlendosis im Bereich von Wirbelsäulenmetastasen ist bei Anwendung einer konventionellen Strahlentherapie mit einer potenziellen Schädigung des in räumlicher Nähe befindlichen Myelons vergesellschaftet. Der Großteil unserer Patienten wurde während des Beobachtungszeitraums mittels konservativer Strahlentherapie behandelt. Modernere Bestrahlungstechniken, wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), entfalten in diesem Anwendungsbereich einen deutlichen Vorteil, da diese besser das umliegende Gewebe schonen können. Zum heutigen Zeitpunkt gilt deshalb die IMRT völlig begründet als Goldstandard in der Therapie von Wirbelsäulenmetastasen.

4.1.5 **Frage 5: Korreliert die Einnahme von Bisphosphonaten oder Denosumab mit einem signifikanten Überlebensvorteil?**

Sowohl in der univariaten als auch multivariaten Analyse konnte anhand unserer Daten festgestellt werden, dass für die Einnahme von BP oder Denosumab ein hochsignifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben besteht ($p=0,001$ beziehungsweise multivariat $p=0,001$, $HR=0,380$). In Bezug auf das LPFS konnte in der univariaten Analyse keine statistische Signifikanz festgestellt werden

($p=0,27$). Es zeigte sich jedoch in der multivariaten Analyse ein hochsignifikanter Vorteil in Bezug auf die lokale Kontrolle ($p=0,001$, $HR=0,385$).

Antwort: Die Einnahme von BP beziehungsweise Denosumab konnte als positiv prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben identifiziert werden. Ausschließlich die multivariate Analyse ergab einen statistisch signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

Unsere Studienergebnisse untermauern die Ergebnisse des 2020 veröffentlichten Cochrane Reviews von Jakob et al., welche zu dem Schluss kamen, dass eine Therapie mit BP beziehungsweise Denosumab eine signifikante Reduktion des Eintretens von skeletal related events, wie beispielsweise pathologischen Frakturen, Hyperkalzämie oder spinalen Kompressionen, erreichen kann. Andererseits konnte jedoch die Einnahme dieser Substanzen mit einer erhöhten Rate an Kiefernekrosen oder Nierenfunktionseinschränkungen in Verbindung gebracht werden. Abschließend überwiegt dennoch der hohe therapeutische Nutzen. Die Ergebnisse unserer Studie gemeinsam mit dem von Jakob et al. veröffentlichten Cochrane Review unterstützen somit die bereits gängige Praxis, im Falle einer ossären Metastasierung eine unterstützende Einnahme eines BP beziehungsweise Denosumab vorzunehmen.

4.1.6 **Frage 6: Zeigt sich bei niedrigem ECOG-Performance Status ein signifikanter Unterschied bezogen auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben?**

Anhand unserer Daten konnte gezeigt werden, dass im Vergleich des ECOG-Status kein signifikanter Unterschied bezogen auf das LPFS festgestellt werden konnte ($p=0,83$). Es zeigte sich jedoch in der univariaten Analyse ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das OS ($p=0,002$), welcher auch in der Subgruppenanalyse festgestellt werden konnte, in der Patienten mit einem ECOG-Status 1 direkt mit der Zusammenfassung des ECOG-Status 2 bis einschließlich 4 verglichen wurden ($p=0,002$). Die multivariate Analyse konnte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das LPFS oder OS nachweisen ($p=0,149$ beziehungsweise $p=0,138$).

Antwort: Ein niedriger ECOG-Status konnte als positiv prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben identifiziert werden. In Bezug auf das LPFS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Dies stützt indirekt die bereits in mehreren Studien (Bollen et al. 2014; Prigerson et al. 2015) nachgewiesene schlechtere Prognose des Gesamtüberlebens für Patienten mit einem ECOG-Status der Gruppe „2“ oder höher. Sehgal et al. konnten 2021 feststellen, dass sich Patienten mit niedrigem ECOG-Status häufiger in einem frühen Stadium der Tumorerkrankung mit guter lokaler Kontrolle befanden und, dass ein höherer ECOG-Status häufig mit einem ausgeprägten Metastasierungsmuster, einer schlechteren lokalen Kontrolle sowie einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung korreliert.

4.1.7 Frage 7: Kann bei Vorliegen einer pathologischen Fraktur gegenüber einer nicht stattgehabten Fraktur ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben festgestellt werden?

Nach univariater Analyse konnte für das Vorliegen einer pathologischen Fraktur in der Metastasenregion verglichen mit einer drohenden Fraktur kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das LPFS festgestellt werden ($p=0,84$). Jedoch zeigte sich ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit diagnostizierter pathologischer Fraktur gegenüber einer drohenden pathologischen Fraktur ($p=0,02$).

Antwort: Das Vorliegen einer pathologischen Fraktur konnte als negativ prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben identifiziert werden. In Bezug auf das LPFS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Pathologische Frakturen treten häufig spät im Verlauf einer fortschreitend metastasierenden Tumorerkrankung durch eine Instabilität der angegriffenen Knochenstruktur auf. Das leitliniengerechte Vorgehen bei Patienten ohne Vorliegen einer pathologischen Fraktur besteht in einer primären Radiotherapie. (Souchon et al. 2009) Tritt jedoch das Ereignis einer pathologischen Fraktur ein, wird häufig trotz eines schlechten Allgemeinzustandes sowie korrelierend erhöhtem ECOG-Status eine primär operative Versorgung zur Schmerzlinderung

sowie Stabilisation und Wiederherstellung der Funktion durchgeführt. (Piccioli et al. 2010) Damit verbunden ist jedoch auch eine höhere Rate an postoperativen Komplikationen sowie Wundheilungsstörungen, was sich ebenfalls in einem schlechteren Gesamtüberleben widerspiegelt. 2002 konnten Oefelein et al. eine Korrelation zwischen dem Vorliegen einer pathologischen Fraktur und einem verminderten Gesamtüberleben bei Patienten mit Prostatakarzinomen identifizieren. Kado et al. konnten außerdem 2003 bei Patienten mit pathologischen Wirbelkörperfrakturen einen signifikanten Anstieg der Mortalität feststellen. Die von Bauer 2005 veröffentlichte Studie unterstreicht diese Ergebnisse mit einer mehr als 50 prozentigen Mortalität innerhalb von sechs Monaten nach erfolgter operativer Versorgung. Unsere Ergebnisse bestätigen somit die aktuelle Studienlage.

4.1.8 Frage 8: Korreliert ein radikaler Resektionsstatus mit einem signifikanten Unterschied in Bezug auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben?

Im Vergleich des Resektionsstatus R0, R1 und R2 konnte in Bezug auf das LPFS kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,4$). Es zeigte sich jedoch in Bezug auf das OS ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,03$). Auch die Subgruppenanalyse, welche den Resektionsstatus R0 und R1 zusammengefasst gegenüber des Status R2 auswertete, erbrachte einen statistisch hochsignifikanten Unterschied mit eindeutigem Überlebensvorteil für die Gruppen R0 und R1 ($p=0,007$).

Antwort: Sowohl der Resektionsstatus R0 als auch R1 konnte als positiv prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben identifiziert werden. Zeitgleich konnte der Resektionsstatus R2 als negativ prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben gewertet werden.

Böhm und Huber konnten 2002 keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Resektion und dem Gesamtüberleben aufzeigen.

Als Rationale hierfür dient das von Malviya und Gerrand 2012 veröffentlichte systematic review, in welchem sie zu dem Schluss kamen, dass das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasierten Tumorerkrankungen von

multiplen Faktoren abhängig ist. Als einer dieser Faktoren konnte unter anderem das Ausmaß der Skelettbeteiligung identifiziert werden. Abschließend konnten sie ein operatives Vorgehen jedoch mit einer niedrigen Rate an postoperativen Komplikationen sowie einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität für die Erkrankten in Verbindung bringen.

Eine operative Resektion mit dem Ziel R0 beziehungsweise R1 wird im Falle einer pathologischen Fraktur jedoch meist nicht als primäres Operationsziel festgelegt. (Piccioli et al. 2010)

Fälle, die dennoch diese Zielsetzung erhalten, erfordern meist ein ausgedehnteres und deutlich aufwändigeres intraoperatives sowie postoperatives Vorgehen inklusive prolongierter Rehabilitationsmaßnahmen.

Das Ziel R0 beziehungsweise R1 ist deshalb meist Patienten mit einer besseren Gesamtprognose beziehungsweise Fällen mit einer singulären oder oligometastasierten Situation vorbehalten. Dies spiegelt sich in einem verlängerten Gesamtüberleben wider.

4.2 Schlussfolgerung, Klinische Relevanz und Ausblick

Aus den Ergebnissen dieser retrospektiven Studie ergeben sich Hinweise auf einen positiven Einfluss bezogen auf das Gesamtüberleben nach Durchführung einer postoperativen Bestrahlung operierter Knochenmetastasen.

Hingegen konnte nach univariater Analyse keine Auswirkung auf die lokale Kontrolle festgestellt werden. Es konnte jedoch nach Durchführung einer multivariaten Analyse eine deutliche Signifikanz bezogen auf das lokale progressionsfreie Überleben festgestellt werden. Dies könnte nach Einbeziehung sowie abschließender Bereinigung von Störvariablen einen möglichen Vorteil einer Strahlentherapie in Bezug auf die lokale Kontrolle aufzeigen.

Die Therapieentscheidung zu einer postoperativen Strahlentherapie wird häufig anhand verschiedener Parameter sowie des individuellen Allgemeinzustandes des Patienten getroffen. Ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben könnte zudem mitbegründet durch eine deutlich eingeschränkte Prognose sowie eines

stark reduzierten Allgemeinzustandes und der damit verbundenen Zurückhaltung der Anwendung einer perkutanen Strahlentherapie verbunden sein.

Prognostische Parameter, welche Einfluss auf das Gesamtüberleben haben, spiegeln in erster Linie die Indikationsstellung zur Operation wider. Eine Operation ohne pathologische Fraktur sowie die komplette Tumorresektion sind in der Regel Patienten mit guter Prognose vorbehalten.

Eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle nach Operation in Verbindung mit einer radiogenen Vorbelastung spricht dafür, dass Patienten von einer besseren lokalen Kontrolle zum Beispiel durch Dosiserhöhung mit neueren Bestrahlungstechniken profitieren könnten. Dies lässt sich mit dem Beispiel von Wirbelsäulenmetastasen unterstützen, welche als negativ prognostischer Parameter für die lokale Kontrolle identifiziert werden konnten.

Bisherige Studien zum Thema dieser Dissertationsschrift konnten auf Grund geringer Fallzahlen jedoch keine eindeutige Evidenz bezüglich der statistischen Wirksamkeit sowie der prognostischen Relevanz einer postoperativen Strahlentherapie nach erfolgter operativer Versorgung erbringen. Die Ergebnisse unserer Studie können demgegenüber bei einem umfassenderen Patientenkollektiv deutlich signifikante Unterschiede aufzeigen. Auch konnte mittels einer multivariaten Analyse eine statistisch signifikante Verbesserung des lokalen progressionsfreien Überlebens festgestellt werden.

Zusammenfassend könnten sich hieraus Hinweise auf einen möglichen Benefit einer postoperativen Strahlentherapie ergeben. Aus Sicht des Autors sollten jedoch weitere Studien durchgeführt werden.

5 Zusammenfassung

Metastasierung im Allgemeinen stellt eine der größten Herausforderungen in der effektiven Behandlung von Krebserkrankungen dar. Gleichzeitig gilt diese als häufigste Ursache für den Tod an und mit der Erkrankung. (Eccles und Welch 2007) Nach operativer Versorgung pathologischer Frakturen oder Knochenmetastasen wird in den meisten Fällen die Indikation zur postoperativen Bestrahlung gestellt. Unterschiede in der Prognose der Patienten, der operativen Herangehensweise (Resektion versus Stabilisierung / Dekompression) sowie in der Indikationsstellung und Planung der Strahlentherapie setzen eine individuelle Vorgehensweise voraus.

Diese Arbeit befasst sich mit den Patterns of Care sowie den Ergebnissen der interdisziplinären Therapie. Ziel ist es, anhand der Analyse retrospektiver Daten prognostische Parameter zu identifizieren, die einen Einfluss auf die lokale Kontrolle und das Überleben nach Bestrahlung von operativ behandelten Knochenmetastasen haben.

Hierfür wurden Daten von 173 Patienten des Universitätsklinikums der Orthopädie im Zeitraum von 2008 bis einschließlich Dezember 2017 ausgewertet.

Retrospektiv hat die postoperative Bestrahlung operierter Knochenmetastasen einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben, jedoch nicht auf die lokale Kontrolle. Die Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben spiegeln in erster Linie die Indikationsstellung zur Operation wider. Die Operation ohne pathologische Fraktur und die komplette Tumorresektion ist in der Regel Patienten mit guter Prognose vorbehalten. Die signifikant schlechtere lokale Kontrolle nach Operation und radiogener Vorbelastung spricht dafür, dass Patienten von einer besseren lokalen Kontrolle zum Beispiel durch Dosiserhöhung mit neueren Bestrahlungstechniken profitieren könnten. Dies lässt sich mit dem Beispiel von Wirbelsäulenmetastasen unterstützen, welche als negativ prognostischer Parameter für die lokale Kontrolle ausgemacht werden konnten.

Bisherige Studien zum Thema dieser Dissertationsschrift konnten auf Grund geringer Fallzahl jedoch keine eindeutige Evidenz bezüglich der Wirksamkeit

sowie der prognostischen Relevanz einer Strahlentherapie nach erfolgter operativer Versorgung erbringen.

Die Ergebnisse unserer Studie konnten demgegenüber bei einem umfassenderen Patientenkollektiv deutlich signifikante Unterschiede aufzeigen. Auch konnte mittels einer multivariaten Analyse eine statistisch signifikante Verbesserung des lokalen progressionsfreien Überlebens festgestellt werden. Zusammenfassend könnten sich hieraus Hinweise auf einen möglichen Benefit einer postoperativen Strahlentherapie ergeben. Aus Sicht des Autors sollten jedoch weitere Studien durchgeführt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Bates, R. (2000): Spheroids and cell survival. In: *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 36 (2-3), S. 61–74. DOI: 10.1016/S1040-8428(00)00077-9.
2. Bauer, H. C. F. (2005): Controversies in the surgical management of skeletal metastases. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 87 (5), S. 608–617. DOI: 10.1302/0301-620X.87B5.16021.
3. Böhm, P.; Huber, J. (2002): The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 84-B (4), S. 521–529. DOI: 10.1302/0301-620X.84B4.0840521.
4. Bollen, Laurens; van der Linden, Yvette M.; Pondaag, Willem; Fiocco, Marta; Pattynama, Bas P. M.; Marijnen, Corrie A. M. et al. (2014): Prognostic factors associated with survival in patients with symptomatic spinal bone metastases: a retrospective cohort study of 1,043 patients. In: *Neuro-Oncology* 16 (7), S. 991–998. DOI: 10.1093/neuonc/not318.
5. Brown, J. Martin; Carlson, David J.; Brenner, David J. (2014): The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 88 (2), S. 254–262. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.022.
6. C. Galasko (1981): The Anatomy and Pathways of Skeletal Metastases. In: *Bone Metastases, - References - Scientific Research Publishing* 1981, 1981, pp. 49-63.
7. Cao, Yihai (2005): Opinion: emerging mechanisms of tumour lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. In: *Nature reviews. Cancer* 5 (9), S. 735–743. DOI: 10.1038/nrc1693.
8. Carr, I. (1983): Lymphatic metastasis. In: *Cancer metastasis reviews* 2 (3), S. 307–317. DOI: 10.1007/BF00048483.
9. Christofori, Gerhard (2006): New signals from the invasive front. In: *Nature* 441 (7092), S. 444–450. DOI: 10.1038/nature04872.
10. Coleman, Robert E. (2006): Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 12 (20 Pt 2), 6243s-6249s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0931.
11. Condeelis, John; Segall, Jeffrey E. (2003): Intravital imaging of cell movement in tumours. In: *Nature reviews. Cancer* 3 (12), S. 921–930. DOI: 10.1038/nrc1231.
12. Cox, D. R. (1972): Regression Models and Life-Tables. In: *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* (34, No. 2), S. 187–220.

13. Delgado-Calle, Jesus; Bellido, Teresita (2015): Osteocytes and Skeletal Pathophysiology. In: *Current molecular biology reports* 1 (4), S. 157–167. DOI: 10.1007/s40610-015-0026-y.
14. Desmet, C. J.; Peeper, D. S. (2006): The neurotrophic receptor TrkB: a drug target in anti-cancer therapy? In: *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 63 (7-8), S. 755–759. DOI: 10.1007/s00018-005-5490-8.
15. Dijkstra (1994): Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones. In: *Eur J Surg* 160, S. 535.
16. Douma, Sirith; van Laar, Theo; Zevenhoven, John; Meuwissen, Ralph; van Garderen, Evert; Peeper, Daniel S. (2004): Suppression of anoikis and induction of metastasis by the neurotrophic receptor TrkB. In: *Nature* 430 (7003), S. 1034–1039. DOI: 10.1038/nature02765.
17. Eccles, Suzanne A.; Welch, Danny R. (2007): Metastasis: recent discoveries and novel treatment strategies. In: *The Lancet* 369 (9574), S. 1742–1757. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60781-8.
18. Erler, Janine T.; Bennewith, Kevin L.; Nicolau, Monica; Dornhöfer, Nadja; Kong, Christina; Le, Quynh-Thu et al. (2006): Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis. In: *Nature* 440 (7088), S. 1222–1226. DOI: 10.1038/nature04695.
19. Felding-Habermann, B.; O'Toole, T. E.; Smith, J. W.; Fransvea, E.; Ruggeri, Z. M.; Ginsberg, M. H. et al. (2001): Integrin activation controls metastasis in human breast cancer. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (4), S. 1853–1858. DOI: 10.1073/pnas.98.4.1853.
20. Friedl, Peter; Wolf, Katarina (2003): Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. In: *Nature reviews. Cancer* 3 (5), S. 362–374. DOI: 10.1038/nrc1075.
21. Frisch, S. M.; Francis, H. (1994): Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. In: *Journal of Cell Biology* 124 (4), S. 619–626. DOI: 10.1083/jcb.124.4.619.
22. Frisch, Steven M.; Ruoslahti, Erkki (1997): Integrins and anoikis. In: *Current Opinion in Cell Biology* 9 (5), S. 701–706. DOI: 10.1016/S0955-0674(97)80124-X.
23. Ghosh, Mousumi; Song, Xiaoyan; Mouneimne, Ghassan; Sidani, Mazen; Lawrence, David S.; Condeelis, John S. (2004): Cofilin promotes actin polymerization and defines the direction of cell motility. In: *Science (New York, N.Y.)* 304 (5671), S. 743–746. DOI: 10.1126/science.1094561.
24. Gimbrone, M. A.; Leapman, S. B.; Cotran, R. S.; Folkman, J. (1972): Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularization. In: *The Journal of experimental medicine* 136 (2), S. 261–276. DOI: 10.1084/jem.136.2.261.

25. Gimond, C.; van der Flier, A.; van Delft, S.; Brakebusch, C.; Kuikman, I.; Collard, J. G. et al. (1999): Induction of cell scattering by expression of beta1 integrins in beta1-deficient epithelial cells requires activation of members of the rho family of GTPases and downregulation of cadherin and catenin function. In: *Journal of Cell Biology* 147 (6), S. 1325–1340. DOI: 10.1083/jcb.147.6.1325.
26. Grossmann, J. (2002): Molecular mechanisms of "detachment-induced apoptosis--Anoikis". In: *Apoptosis : an international journal on programmed cell death* 7 (3), S. 247–260. DOI: 10.1023/a:1015312119693.
27. Grünert, Stefan; Jechlinger, Martin; Beug, Hartmut (2003): Diverse cellular and molecular mechanisms contribute to epithelial plasticity and metastasis. In: *Nat Rev Mol Cell Biol* 4 (8), S. 657–665. DOI: 10.1038/nrm1175.
28. Harrington, K. D. (1986): Impending pathologic fractures from metastatic malignancy: evaluation and management. In: *Instr Course Lect* (35), 357-81.
29. Harrington, K. D.; Sim, F. H.; Enis, J. E.; Johnston, J. O.; Diok, H. M.; Gristina, A. G. (1976): Methylmethacrylate as an adjunct in internal fixation of pathological fractures. Experience with three hundred and seventy-five cases. In: *Journal of Bone and Joint Surgery* (58-A), S. 1047–1055.
30. Harris, Adrian L. (2002): Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth. In: *Nature reviews. Cancer* 2 (1), S. 38–47. DOI: 10.1038/nrc704.
31. Healey, John H.; Brown, Holly K. (2000): Complications of bone metastases. In: *Cancer* 88 (S12), S. 2940–2951. DOI: 10.1002/1097-0142(20000615)88:12.
32. Holthusen, H. (1936): Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzen zur Verhütung von Schäden. In: *Strahlenther Onkol* (57), S. 30–36.
33. Hosono, N.; Yonenobu, K.; Fujii, T.; Ebara, S.; Yamashita, K.; Ono, K. (1995): Orthopaedic management of spinal metastases. In: *Clin Orthop Relat Res* (312), S. 148–159.
34. Im, Jae Hong; Fu, Weili; Wang, Hui; Bhatia, Sujata K.; Hammer, Daniel A.; Kowalska, M. Anna; Muschel, Ruth J. (2004): Coagulation facilitates tumor cell spreading in the pulmonary vasculature during early metastatic colony formation. In: *Cancer research* 64 (23), S. 8613–8619. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2078.
35. Jacofsky, David J.; Haidukewych, George J. (2004): Management of pathologic fractures of the proximal femur: state of the art. In: *Journal of Orthopaedic Trauma* 18 (7), S. 459–469. DOI: 10.1097/00005131-200408000-00013.

36. Jakob, Tina; Tesfamariam, Yonas Mehari; Macherey, Sascha; Kuhr, Kathrin; Adams, Anne; Monsef, Ina et al. (2020): Bisphosphonates or RANK-ligand-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a network meta-analysis. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 12, CD013020. DOI: 10.1002/14651858.CD013020.pub2.
37. Joiner, Michael; van der Kogel, Albert J. (Hg.) (2009): Basic clinical radiobiology. 4. ed. London: Hodder Arnold.
38. Kado, D. M.; Duong, T.; Stone, K. L.; Ensrud, K. E.; Nevitt, M. C.; Greendale, G. A.; Cummings, S. R. (2003): Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 14 (7), S. 589–594. DOI: 10.1007/s00198-003-1412-5.
39. Kaplan, E. L.; Meier, Paul (1958): Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. In: *Journal of the American Statistical Association* 53 (282), S. 457–481. DOI: 10.2307/2281868.
40. Kaplan, Rosandra N.; Riba, Rebecca D.; Zacharoulis, Stergios; Bramley, Anna H.; Vincent, Loïc; Costa, Carla et al. (2005): VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. In: *Nature* 438 (7069), S. 820–827. DOI: 10.1038/nature04186.
41. Khosla, S. (2001): Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. In: *Endocrinology* 142 (12), S. 5050–5055. DOI: 10.1210/endo.142.12.8536.
42. Lauffenburger, Douglas A.; Horwitz, Alan F. (1996): Cell Migration: A Physically Integrated Molecular Process. In: *Cell* 84 (3), S. 359–369. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81280-5.
43. Leupin, Olivier; Piters, Elke; Halleux, Christine; Hu, Shouih; Kramer, Ina; Morvan, Frederic et al. (2011): Bone overgrowth-associated mutations in the LRP4 gene impair sclerostin facilitator function. In: *1083-351X* 286 (22), S. 19489–19500. DOI: 10.1074/jbc.M110.190330.
44. Li, G.; Satyamoorthy, K.; Herlyn, M. (2001): N-cadherin-mediated intercellular interactions promote survival and migration of melanoma cells. In: *Cancer research* 61 (9), S. 3819–3825.
45. Lillie, F. R. (1908): The Development of the Chick. Lillie, F. R. The Development of the Chick (Henry Holt and Co, New York, 1908).
46. Maftai, Constantin-Alin; Bayer, Christine; Shi, Kuangyu; Astner, Sabrina T.; Vaupel, Peter (2011): Changes in the fraction of total hypoxia and hypoxia subtypes in human squamous cell carcinomas upon fractionated irradiation: evaluation using pattern recognition in microcirculatory supply units. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 101 (1), S. 209–216. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.05.023.

47. Malviya, Ajay; Gerrand, Craig (2012): Evidence for orthopaedic surgery in the treatment of metastatic bone disease of the extremities: a review article. In: *Palliative Medicine* 26 (6), S. 788–796. DOI: 10.1177/0269216311419882.
48. Mantel, N. (1966): Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. In: *Cancer Chemother. Rep.* (50), S. 163–170.
49. Marks, Lawrence B.; Dewhirst, Mark W.; Prosnitz, Leonard R. (1990): Accelerated repopulation: Friend or foe? Exploiting changes in tumor growth characteristics to improve the “Efficiency” of radiotherapy. In: *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 19, S. 172. DOI: 10.1016/0360-3016(90)90742-3.
50. Martin, R.B (2000): Does osteocyte formation cause the nonlinear refilling of osteons? In: *Bone* 26 (1), S. 71–78. DOI: 10.1016/S8756-3282(99)00242-2.
51. Meredith, J. E.; Fazeli, B.; Schwartz, M. A. (1993): The extracellular matrix as a cell survival factor. In: *Molecular Biology of the Cell* 4 (9), S. 953–961. DOI: 10.1091/mbc.4.9.953.
52. Mirels, Hilton (2003): Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. 1989. In: *Clinical orthopaedics and related research* (415 Suppl), S4-13. DOI: 10.1097/01.blo.0000093045.56370.dd.
53. Oefelein, Michael G.; Ricchiuti, Vincent; Conrad, William; Resnick, Martin I. (2002): Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. In: *The Journal of urology* 168 (3), S. 1005–1007. DOI: 10.1097/01.ju.0000024395.86788.cc.
54. Okada, Hitoshi; Mak, Tak W. (2004): Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumour cells. In: *Nature reviews. Cancer* 4 (8), S. 592–603. DOI: 10.1038/nrc1412.
55. Oken, Martin M.; Creech, Richard H.; Tormey, Douglass C.; Horton, John; Davis, Thomas E.; McFadden, Eleanor T.; Carbone, Paul P. (1982): Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. In: *American Journal of Clinical Oncology* 5 (6), S. 649–656. DOI: 10.1097/00000421-198212000-00014.
56. Pajonk, Frank; Vlashi, Erina; McBride, William H. (2010): Radiation resistance of cancer stem cells: the 4 R's of radiobiology revisited. In: *Stem cells (Dayton, Ohio)* 28 (4), S. 639–648. DOI: 10.1002/stem.318.
57. Pawlik, Timothy M.; Keyomarsi, Khandan (2004): Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 59 (4), S. 928–942. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.005.

58. Piccioli, A.; Maccauro, G.; Scaramuzzo, L.; Graci, C.; Spinelli, M. S. (2013): Surgical treatment of impending and pathological fractures of tibia. In: *Injury* 44 (8), S. 1092–1096. DOI: 10.1016/j.injury.2013.04.001.
59. Piccioli, Andrea; Maccauro, Giulio; Rossi, Barbara; Scaramuzzo, Laura; Frenos, Filippo; Capanna, Rodolfo (2010): Surgical treatment of pathologic fractures of humerus. In: *Injury* 41 (11), S. 1112–1116. DOI: 10.1016/j.injury.2010.08.015.
60. Prigerson, Holly G.; Bao, Yuhua; Shah, Manish A.; Paulk, M. Elizabeth; LeBlanc, Thomas W.; Schneider, Bryan J. et al. (2015): Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. In: *JAMA oncology* 1 (6), S. 778–784. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2378.
61. Prise, Kevin M.; Schettino, Giuseppe; Folkard, Melvyn; Held, Kathryn D. (2005): New insights on cell death from radiation exposure. In: *The Lancet Oncology* 6 (7), S. 520–528. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70246-1.
62. Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland | 2015/2016.
63. Robling, Alexander G.; Niziolek, Paul J.; Baldrige, Lee A.; Condon, Keith W.; Allen, Matthew R.; Alam, Imranul et al. (2008): Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. In: *Journal of Biological Chemistry* 283 (9), S. 5866–5875. DOI: 10.1074/jbc.M705092200.
64. Ruggeri, B. A.; Miknyoczki, S. J.; Singh, J.; Hudkins, R. L. (1999): Role of neurotrophin-trk interactions in oncology: the anti-tumor efficacy of potent and selective trk tyrosine kinase inhibitors in pre-clinical tumor models. In: *Current medicinal chemistry* 6 (9), S. 845–857.
65. Ryken, Timothy C.; Eichholz, Kurt M.; Gerszten, Peter C.; Welch, William C.; Gokaslan, Ziya L.; Resnick, Daniel K. (2003): Evidence-based review of the surgical management of vertebral column metastatic disease. In: *FOC* 15 (5), E11. DOI: 10.3171/foc.2003.15.5.11.
66. Sahai, Erik; Marshall, Christopher J. (2003): Differing modes of tumour cell invasion have distinct requirements for Rho/ROCK signalling and extracellular proteolysis. In: *Nature cell biology* 5 (8), S. 711–719. DOI: 10.1038/ncb1019.
67. Sehgal, Kartik; Gill, Ritu R.; Widick, Page; Bindal, Poorva; McDonald, Danielle C.; Shea, Meghan et al. (2021): Association of Performance Status With Survival in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab Monotherapy. In: *JAMA network open* 4 (2), e2037120. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37120.
68. Semenza, Gregg L. (2003): Targeting HIF-1 for cancer therapy. In: *Nature reviews. Cancer* 3 (10), S. 721–732. DOI: 10.1038/nrc1187.

69. Smit, Marjon A.; Geiger, Thomas R.; Song, Ji-Ying; Gitelman, Inna; Peeper, Daniel S. (2009): A Twist-Snail axis critical for TrkB-induced epithelial-mesenchymal transition-like transformation, anoikis resistance, and metastasis. In: *Molecular and cellular biology* 29 (13), S. 3722–3737. DOI: 10.1128/MCB.01164-08.
70. Souchon, Rainer; Wenz, Frederik; Sedlmayer, Felix; Budach, Wilfried; Dunst, Jürgen; Feyer, Petra et al. (2009): DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression (MSCC). In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 185 (7), S. 417–424. DOI: 10.1007/s00066-009-2044-2.
71. Spruance, Spotswood L.; Reid, Julia E.; Grace, Michael; Samore, Matthew (2004): Hazard ratio in clinical trials. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 48 (8), S. 2787–2792. DOI: 10.1128/AAC.48.8.2787-2792.2004.
72. Stacker, Steven A.; Achen, Marc G.; Jussila, Lotta; Baldwin, Megan E.; Alitalo, Kari (2002): Lymphangiogenesis and cancer metastasis. In: *Nature reviews. Cancer* 2 (8), S. 573–583. DOI: 10.1038/nrc863.
73. Staller, Peter; Sulitkova, Jitka; Lisztwan, Joanna; Moch, Holger; Oakeley, Edward J.; Krek, Wilhelm (2003): Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL. In: *Nature* 425 (6955), S. 307–311. DOI: 10.1038/nature01874.
74. Statistisches Bundesamt (2021): Todesursachenstatistik. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert). Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/02/PD21_N010_231.html, zuletzt geprüft am 20.06.2021.
75. Steel, G. G.; McMillan, T. J.; Peacock, J. H. (1989): The 5Rs of radiobiology. In: *International Journal of Radiation Biology* 56 (6), S. 1045–1048. DOI: 10.1080/09553008914552491.
76. Sullivan, Richard; Graham, Charles H. (2007): Hypoxia-driven selection of the metastatic phenotype. In: *Cancer metastasis reviews* 26 (2), S. 319–331. DOI: 10.1007/s10555-007-9062-2.
77. Teitelbaum, S. L. (2000): Bone resorption by osteoclasts. In: *Science* 289 (5484), S. 1504–1508. DOI: 10.1126/science.289.5484.1504.
78. Thiery, Jean Paul (2002): Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. In: *Nature reviews. Cancer* 2 (6), S. 442–454. DOI: 10.1038/nrc822.
79. Tokuhashi, Yasuaki; Matsuzaki, Hiromi; Oda, Hiroshi; Oshima, Masashi; Ryu, Junnosuke (2005): A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. In: *Spine* 30 (19), S. 2186–2191. DOI: 10.1097/01.brs.0000180401.06919.a5.

80. Tomita, K.; Kawahara, N.; Kobayashi, T.; Yoshida, A.; Murakami, H.; Akamaru, T. (1976): Surgical strategy for spinal metastases. In: *Spine* 26. DOI: 10.1097/00007632-200102010-00016.
81. Townsend, P. W.; Rosenthal, H. G.; Smalley, S. R.; Cozad, S. C.; Hassanein, R. E. (1994): Impact of postoperative radiation therapy and other perioperative factors on outcome after orthopedic stabilization of impending or pathologic fractures due to metastatic disease. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 12 (11), S. 2345–2350. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.11.2345.
82. Tu, Xiaolin; Rhee, Yumie; Condon, Keith W.; Bivi, Nicoletta; Allen, Matthew R.; Dwyer, Denise et al. (2012): Sustained downregulation and local Wnt signaling are required for the osteogenic response to mechanical loading. In: *Bone* 50 (1), S. 209–217. DOI: 10.1016/j.bone.2011.10.025.
83. van Geffen, Erwin; Wobbles, Theo; Veth, René P. H.; Gelderman, Willem A. H. (1997): Operative management of impending pathological fractures: A critical analysis of therapy. In: *J. Surg. Oncol.* 64 (3), S. 190–194. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9098(199703)64:3<190::AID-JSO3>3.0.CO;2-5.
84. Wang, Hui; Fu, Weili; Im, Jae Hong; Zhou, Zengyi; Santoro, Samuel A.; Iyer, Vandana et al. (2004): Tumor cell alpha3beta1 integrin and vascular laminin-5 mediate pulmonary arrest and metastasis. In: *Journal of Cell Biology* 164 (6), S. 935–941. DOI: 10.1083/jcb.200309112.
85. Wannemacher, Michael; Wenz, Frederik; Debus, Jürgen (2013): *Strahlentherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
86. Wicki, Andreas; Lehembre, François; Wick, Nikolaus; Hantusch, Brigitte; Kerjaschki, Dantscho; Christofori, Gerhard (2006): Tumor invasion in the absence of epithelial-mesenchymal transition: podoplanin-mediated remodeling of the actin cytoskeleton. In: *Cancer cell* 9 (4), S. 261–272. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.03.010.
87. Willeumier, Julie J.; van der Linden, Yvette M.; Dijkstra, P. D. Sander (2016): Lack of clinical evidence for postoperative radiotherapy after surgical fixation of impending or actual pathologic fractures in the long bones in patients with cancer; a systematic review. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 121 (1), S. 138–142. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.07.009.
88. Withers, H. Rodney (1975): The Four R's of Radiotherapy. In: Bd. 5: Elsevier (*Advances in Radiation Biology*), S. 241–271.
89. Yang, Muh-Hwa; Wu, Min-Zu; Chiou, Shih-Hwa; Chen, Po-Min; Chang, Shyue-Yih; Liu, Chung-Ji et al. (2008): Direct regulation of TWIST by HIF-1alpha promotes metastasis. In: *Nature cell biology* 10 (3), S. 295–305. DOI: 10.1038/ncb1691.

90. Yuan, Yuan; Ye, Hai-Qiong; Ren, Qian-Chuan (2018): Upregulation of the BDNF/TrKB pathway promotes epithelial-mesenchymal transition, as well as the migration and invasion of cervical cancer. In: *International journal of oncology* 52 (2), S. 461–472. DOI: 10.3892/ijo.2017.4230.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik Tübingen unter der Betreuung von Frau Professorin Dr. med. Franziska Eckert durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau Professorin Dr. med. Franziska Eckert in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Frank Traub, welcher zu diesem Zeitpunkt Oberarzt der Klinik für Orthopädie der Universitätsklinik Tübingen war.

Die Datenerhebung sowie statistische Auswertung wurden nach Anleitung durch Frau Professorin Dr. med. Franziska Eckert eigenständig von mir durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Frau Professorin Dr. med. Franziska Eckert verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 03.05.2022

Dominik M. Wahl

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglicht haben:

Frau Professorin Dr. med. Franziska Eckert danke ich für die anspruchsvolle und interessante Promotionsthematik sowie ihre stete Hilfsbereitschaft als auch ein allzeit offenes Ohr während des gesamten Prozesses der Erstellung dieser Promotionsarbeit.

Auch bei der Studienstiftung des deutschen Volkes möchte ich mich für die finanzielle als auch ideelle Unterstützung bedanken, ohne die mir das Studium der Humanmedizin sowie die Erstellung dieser Dissertationsschrift nicht möglich gewesen wäre.

Besonderer Dank gilt natürlich nicht zuletzt auch meinen Freunden und meiner Familie, vor allem aber meiner Ehefrau Stella, die mich stets liebevoll, geduldig und motivierend begleitet haben. Ohne euren Rückhalt wäre alles, was ich bisher erreicht habe, nicht möglich gewesen.

9 Anhang

Tabelle 18: ECOG Performance Status nach Oken et al. (1982).

Grad / Status	
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
2	Gehfähig, Selbstversorgung ist möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
4	Vollständig pflegebedürftig, keine Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod

Tabelle 19: Modifizierter Tokuhashi-Score zur Beurteilung des Frakturrisikos von Wirbelsäulenmetastasen nach Tokuhashi et al. (2005).

Prognosis parameter	Score
<u>Patient condition</u>	
Poor (performance status 10% - 40%)	0
Moderate (performance status 50% - 70%)	1
Good (performance status 80% - 90%)	2
<u>Number of bone metastases outside spine</u>	
> 2	0
1 – 2	1
0	2
<u>Metastasis to major organs</u>	
Nonremovable	0
Removable	1
None	2
<u>Primary site</u>	
Lung, osteosarcoma, stomach, bladder, esophagus, pancreas	0
Liver, gallbladder, unidentified	1
Other	2
Kidney, uterus	3
Rectum	4
Thyroid, breast, prostate, carcinoid tumour	5
<u>Palsy</u>	
Complete (Frankel A, B)	0
Incomplete (Frankel C, D)	1
None (Frankel E)	2

Tabelle 20: Tomita Score zur Bestimmung des Frakturrisikos von Röhrenknochenmetastasen nach Tomita et al. (1976).

Prognosis parameter	Score
<u>Primary site</u>	
Slow growth (e.g. breast, thyroid)	1
Moderate growth (e.g. kidney, uterus)	2
Rapid growth (e.g. lung, liver, stomach, colon, primary unknown)	4
<u>Visceral metastases</u>	
No visceral metastases	0
Treatable	2
Untreatable	4
<u>Bone metastases (including spine)</u>	
Solitary isolated	1
Multiple	2

Tabelle 21: Mirels Score: Klassifikation des Frakturrisikos Metastasen befallener Röhrenknochen nach Mirels (2003).

Risikofaktoren	Score
<u>Lokalisation</u>	
Obere Extremität	1
Untere Extremität	2
Peritrochantär	3
<u>Läsion</u>	
Osteoblastisch	1
Gemischt	2
Osteolytisch	3
<u>Schmerz</u>	
Gering	1
Mäßig	2
Schwer	3
<u>Größe</u>	
< 1/3 der corticalen Circumferenz	1
1/3 – 2/3 der corticalen Circumferenz	2
> 2/3 der corticalen Circumferenz	3