

Aus der orthopädischen Universitätsklinik
mit Poliklinik Tübingen

Vergleich des individuellen Vorgehens in der Therapie von
Wirbelsäulenmetastasen zu den Empfehlungen nach der
Tokuhashi-und Tomita-Klassifikation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Lorch, Christiane Betina

2017

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Kluba

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Badke

Tag der Disputation: 21.04.2017

Für meine Familie und meinen Freund

Inhaltsverzeichnis

<i>Tabellenverzeichnis</i>	IV
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	V
1 Einleitung	1
1.1 Spinale Metastasen	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	2
1.1.3 Diagnostik	3
1.1.3.1 Klinische Leitsymptome	3
1.1.3.2 Radiologische und nuklearmedizinische Verfahren	6
1.1.3.3 Biopsie	10
1.1.4 Klinische Prognosescores	11
1.1.4.1 Tokuhashi-Score	11
1.1.4.2 Tumorprognosescore nach Tomita	14
1.1.4.3 Andere Tumorprognosescores	16
1.1.5 Therapie	20
1.1.5.1 Nichtchirurgische Therapie	20
1.1.5.2 Chirurgische Therapie	25
1.1.6 Prognose und Behandlungsziel	30
1.2 Fragestellung	31
2 Material und Methoden	32
2.1 Patientenkollektiv	32
2.1.1 Patientencharakteristika	32
2.1.2 Rekrutierung der Patienten	39

2.2	Erhebung der Daten	39
2.3	Dokumentation der erhobenen Daten und Datenauswertung.....	40
3	Ergebnisse	41
3.1	Anzahl der extraspinalen ossären Metastasen	41
3.2	Anzahl der vertebra-genen Metastasen.....	41
3.3	Metastasen innerer Organe	41
3.4	Extraspinale Metastasen	41
3.5	Neurologischer Status nach Frankel	42
3.5.1	Postoperativer neurologischer Status nach Frankel	42
3.5.2	Neurologischer Status nach Frankel im Vergleich: prä- und postoperativ	42
3.6	Prognose der Lebenserwartung nach Tokuhashi-Score.....	43
3.7	Vergleich der Prognose des Tokuhashi-Scores mit dem tatsächlichen Outcome der Patienten	43
3.8	Präoperative Radio-und Chemotherapie.....	44
3.9	Operationen	45
3.9.1	Vergleich der vorgeschlagenen operativen Strategie nach Tokuhashi-Score und Tomita-Klassifikation mit dem tatsächlich durchgeführten Eingriff .	45
3.9.2	Wirbelkörperersatz	49
3.9.3	Komplikationen.....	49
3.9.4	Revisionen.....	51
3.10	Funktionelle Ergebnisse postoperativ.....	52
3.11	Orthesen-Versorgung.....	53
3.12	Tumornachbehandlung	53
3.13	Letztes Follow-Up und Überlebenszeitanalyse	53
3.13.1	Letztes Follow-Up.....	53
3.13.1.1	Letztes Follow-Up und Geschlechterverteilung.....	53

3.13.1.2	Bezug des Primärtumors zum letzten Follow-Up	54
3.13.2	Überlebenszeitanalyse	55
3.13.2.1	Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs	56
3.13.2.2	Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Geschlechterverteilung.....	57
3.13.2.3	Überlebenswahrscheinlichkeit und erwartete Prognose durch den Tokuhashi- Score	58
3.13.2.4	Mittlere Überlebenszeit im Verhältnis zum Tokuhashi-Score.....	59
3.13.2.5	Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Histologie.....	60
3.13.2.6	Mittlere Überlebenszeit im Hinblick auf den Primärtumor	62
4	Diskussion.....	63
4.1	Patientengut	64
4.2	Tokuhashi-Score und Tomita-Klassifikation.....	65
4.3	Operative Therapie	67
4.4	Komplikationen und Revisionen	68
4.5	Vergleich des neurologischen Status prä- und postoperativ.....	70
4.6	Überlebenszeitanalyse des Patientenkollektivs	71
5	Zusammenfassung.....	73
6	Schlussfolgerung	75
7	Abkürzungsverzeichnis	77
8	Literaturverzeichnis	78
9	Anhang	87
9.1	Erklärung zum Eigenanteil	87
9.2	Danksagung	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des neurologischen Status nach Frankel und Mitarbeiter (1979)	4
Tabelle 2: Karnofsky-Index nach Karnofsky (1967).....	5
Tabelle 3: Bewertungssystem nach Tokuhashi für die Prognose spinaler Metastasen ..	12
Tabelle 4: Modifiziertes Bewertungssystem nach Bauer	17
Tabelle 5: Die SINS-Klassifikation.....	19
Tabelle 6: Primärtumoren.....	33
Tabelle 7: Neurologischer Status nach Frankel.....	34
Tabelle 8: Karnofsky-Index.....	34
Tabelle 9: Tomita-Klassifikation.....	37
Tabelle 10: Operative Strategie	38
Tabelle 11: Ermittelte Prognose durch den Tokuhashi-Score	43
Tabelle 12: Vergleich der Prognose des Tokuhashi-Scores mit dem tatsächlichen Outcome.....	43
Tabelle 13: Vergleich der unterschiedlichen Prognosen mit dem tatsächlichen Outcome	44
Tabelle 14: Vergleich der empfohlenen operativen Strategie mit dem tatsächlich durchgeführten Eingriff	48
Tabelle 15: Komplikationen	50
Tabelle 16: Revisionsgrund.....	51
Tabelle 17: Revisionsoperationen im Vergleich mit der empfohlenen Operation durch den Tokuhashi-Score und die Tomita-Klassifikation.....	52
Tabelle 18: Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Histologie.....	60
Tabelle 19: 1-Jahres- und 2-Jahres-Überlebensraten häufig vorkommender Primärtumoren	61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Präoperatives MRT von multiplen Wirbelsäulenmetastasen	7
Abbildung 2: Präoperatives MRT einer Wirbelsäulenmetastase LWK 3	8
Abbildung 3: a) und b): Präoperatives CT von Wirbelsäulenmetastasen HWK 5 und 6 .	9
Abbildung 4: Klassifikation der Wirbelsäulenmetastasen nach Tomita.....	15
Abbildung 5: a) Präoperatives CT einer Wirbelkörpermetastase LWK 3, b) Dekompression (LWK 2-4) und dorsale Stabilisation (LWK 1-5).....	26
Abbildung 6: Postoperatives CT einer intraläsionalen Wirbelkörperentfernung und - Ersatz von LWK 3 und dorsaler Stabilisierung (LWK 1-5)	27
Abbildung 7: Postoperative Röntgenaufnahme einer intraläsionalen Wirbelkörperentfernung und -Ersatz von HWK 6 und ventraler Stabilisierung mit Platte (HWK 5-7).....	28
Abbildung 8: Altersklassen	32
Abbildung 9: Tokuhashi-Score für die in die Studie eingeschlossenen Patienten	36
Abbildung 10: Neurologischer Status nach Frankel: präoperativ und postoperativ im Vergleich.....	42
Abbildung 11: Empfehlungen zur operativen Strategie durch den Tokuhashi-Score und die Tomita-Klassifikation	46
Abbildung 12: Durchgeführte Operationen	47
Abbildung 13: Bezug des Primärtumors zum Zustand der Patienten beim letzten Follow-Up	54
Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse des Patientenkollektivs	55
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs, n=105.....	56
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich mit der Geschlechterverteilung, n=105.....	57
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeit und Prognose des Tokuhashi-Scores, n=97	58
Abbildung 18: Mittlere Überlebenszeit im Verhältnis zum Tokuhashi-Score	59

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeit im Verhältnis zur Histologie	61
Abbildung 20: Mittlere Überlebenszeit im Hinblick auf den Primärtumor	62

1 Einleitung

1.1 Spinale Metastasen

1.1.1 Epidemiologie

Die Wirbelsäule ist mit 40% [1] bis über 60% die Hauptlokalisierung von Metastasen im Skelett [2]. Daher leiden 10% der Patienten im Laufe ihrer Tumorerkrankung an einer spinalen Metastase [3]. Nach Ortiz Gomez und Heidecke et al. können in 20-50% der Fälle sekundäre Tumoren auftreten [4, 5]. Wong et al. führten eine Autopsie bei 832 Tumorpatienten durch, wobei sich bei 300 Personen Wirbelsäulenfiliae nachweisen ließen [6]. Zwischen dem 40. und 65. Lebensjahr liegt der Haupterkrankungsgipfel [7, 8]. Wirbelsäulenmetastasen führen zu Deformität, Instabilität und Schmerzen. Sie befinden sich zu ca. 98% extradural, wovon 80% die posterioren Bereiche der Wirbelsäule einbeziehen [9].

Die WHO geht davon aus, dass im Jahr 2000 bei 10 Millionen Menschen weltweit die Diagnose Krebs gestellt wurde und nimmt einen Anstieg der Rate um 50% auf 15 Millionen im Jahr 2020 an. Durch die verbesserte Diagnostik und Therapie von systemischen Tumorerkrankungen und das daraus resultierende steigende Patientenüberleben wird geschätzt, dass die Inzidenz sowie die Prävalenz der Metastasen steigen wird [10].

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Durch bessere Behandlungsmöglichkeiten wird das Leben der Tumorpatienten entsprechend verlängert, sodass heute mehr Patienten ossäre Metastasen erleben [11].

Die pathophysiologische Entstehung von spinalen Metastasen vollzieht sich vor allem über das Gefäßsystem [12], den sogenannten hämatogenen Weg [13]. Direkte venöse Wege führen von den drei häufigsten Primärtumoren, die spinale Metastasen verursachen, zum medullären Wirbelsäulenknochensystem. Als Primärtumoren sind das Lungen-Ca, Mamma-Ca und Prostata-Ca zu nennen [12]. Die hämatogene Metastasierung in das axiale Skelett wird protegiert durch den extraduralen klappenfreien Venenplexus (Batson-Venenplexus) [14]. In diesem kann es zu einem retrograden Blutfluss kommen. Die verlängerte Aufenthaltszeit des Blutes in der Spongiosa der Wirbelkörper spielt ebenfalls eine Rolle [15]. Selten entstehen spinale Metastasen durch embolische Einschwemmungen über das arterielle Gefäßsystem des Kortex [15].

Autonome Tumorzellen können unterschiedliche Auswirkungen auf ossäre Strukturen haben: Charakteristisch für Metastasen eines Bronchial-, Mamma-, Uterus- und Schilddrüsenkarzinoms und des Hypernephroms sind osteolytische Veränderungen, wohingegen typisch für Metastasen des Prostatakarzinoms eine osteoblastische Wandlung ist [11]. Wenn die Resorption des Knochens überwiegt, wird von einer osteolytischen Metastase gesprochen. Ist eine erhöhte osteoblastische Aktivität im Knochen zu verzeichnen, handelt es sich um eine osteoblastische Metastase. Häufig sind aber beide Prozesse im betroffenen Knochen intensiviert, sodass es zu osteolytisch-osteoblastischen Mischformen kommt. Größtenteils bewirken Osteoklasten die Zerstörung des Skeletts [16]. Sie werden durch Substanzen, wie Prostaglandin-E, Zytokine und Wachstumsfaktoren direkt und indirekt aktiviert [17]. Weitere Faktoren, die zur Stimulation der Osteoklasten führen sind das Enzym Procathepsin D und das parathormonverwandte Peptid. Auf Rezeptorebene finden ebenfalls Modulationen statt [16].

1.1.3 Diagnostik

1.1.3.1 Klinische Leitsymptome

Selten werden spinale Metastasen im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung bei bekanntem Primärtumor entdeckt [18]. Üblicherweise stellen sich Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen mit Rückenschmerzen vor. Bei 90% der Betroffenen ist damit die spinale Metastase die primäre Manifestation des Tumorleidens [19-21]. Tumorschmerzen, die von der Wirbelsäule ausgehen, können sich lokal oder radikulär präsentieren. Sie können durch Bewegung hervorgerufen werden und durch Ruhe abklingen [22]. Jedoch ist der Schmerz nach Aussage der Patienten oft auch durch Bettruhe und bestimmte Lagerungstechniken nicht beherrschbar [12]. Anamnestisch wichtig ist zudem der tumorbedingte Nachtschmerz, der ein gängiges Symptom darstellt [23]. Findet eine Kompression medullärer Strukturen statt, kann es zu einer Destruktion der langen Bahnen des Rückenmarks kommen, bzw. zu einem Konus-Kauda-Syndrom mit einer Blasen-/Mastdarm-Funktionsstörung. Bevor sensible Störungen auftreten, kommt es bei Patienten mit spinalen Metastasen zu einer spastischen beidseitigen inkompletten Lähmung eines Extremitätenpaares (Paraparese) [24]. Wie die obige Darstellung vermuten lässt, stellen neurologische Auffälligkeiten ein häufiges Symptom bei spinalen Metastasen dar [21]: Motorische Defizite sind bei 35-75% der Patienten zu verzeichnen [9], wobei sensorische Dysfunktionen eine Begleiterscheinung darstellen können. Nur sehr selten ist die Sphinkterfunktion nicht erhalten [23], jedoch kann es im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einer Myelonkompression kommen, die eine Lähmung und Inkontinenz nach sich zieht [1, 11]. Je nach Schnelligkeit des Wachstums des Tumors können sich die Beschwerden langsam progredient entwickeln oder akut auftreten [12].

Zur Einteilung des neurologischen Status wird die Frankel-Klassifikation benutzt [25]:

A	Kompletter Verlust von sensibler und motorischer Funktion
B	Komplette Paralyse bei teilweise erhaltener Sensibilität
C	Teilweise motorische Funktion ohne funktionellen Nutzen
D	Abgeschwächte, aber einsetzbare motorische Funktion
E	Intakte sensible und motorische Funktion

Tabelle 1: Klassifikation des neurologischen Status nach Frankel und Mitarbeiter (1979)

Neben der Einteilung des neurologischen Status nach Frankel [25] sollte im Zuge der klinischen Untersuchung eine spezielle Tumoranamnese durchgeführt werden. Hierbei spielen Fieber und Gewichtveränderungen eine wichtige Rolle [12], wie auch der Allgemeinzustand des Patienten und Tumorprogresszeichen [13].

Um den Allgemeinzustand des Patienten zu beurteilen, kann der Karnofsky-Index [26] bestimmt werden:

Definition	Kriterien	%
Normale Aktivität möglich, keine spezielle Pflege notwendig	Normalzustand, keine Krankheitszeichen	100%
	Normale Aktivität möglich, geringere Krankheitssymptome vorhanden	90%
	Normale Aktivität mit etwas Anstrengung möglich, Krankheitszeichen vorhanden	80%
Arbeitsunfähigkeit besteht, überwiegend selbstständige Versorgung zu Hause möglich, unterschiedliches Maß von Hilfsbedürftigkeit	Selbstversorger, Normalaktivität oder Arbeitsfähigkeit jedoch nicht gegeben	70%
	Gelegentliche Hilfe notwendig, jedoch fast selbstständig	60%
Selbstversorgung unmöglich, professionelle Hilfe oder Krankenhauspflege notwendig, möglicherweise rascher Krankheitsprogress	Hilfsbedürftigkeit in größerem Umfang gegeben, medizinische Hilfe oft notwendig	50%
	Erhebliche Beeinträchtigung durch Krankheitsverlauf, spezielle medizinische und soziale Hilfe notwendig	40%
	Schwere Beeinträchtigung, Krankenhauspflege indiziert, keine unmittelbare vitale Bedrohung	30%
Schwerstkrank, Krankenhauspflege notwendig, aktiv unterstützende Therapie notwendig	Schwerstkrank, Krankenhauspflege notwendig, aktiv unterstützende Therapie notwendig	20%
	Moribund, rascher Krankheitsprogress	10%
	Tod	0%

Tabelle 2: Karnofsky-Index nach Karnofsky (1967)

Bei malignen Erkrankungen ist die Hyperkalzämie eine häufig vorliegende Begleiterscheinung. Wird diese nicht behandelt, kann es zu Dysfunktionen des Magen-Darm-Traktes, der Nieren und des Nervensystems mit klinischen Symptomen kommen [16].

Das Gesamtbild der angesprochenen einzeln nicht typischen Symptome kann Hinweise auf die Diagnose Wirbelsäulenmetastase geben [12].

1.1.3.2 Radiologische und nuklearmedizinische Verfahren

Wenn der Verdacht der spinalen Metastasierung naheliegt, sollten initial native Röntgenbilder angefertigt werden [12, 24, 27]. Es empfiehlt sich diese in zwei Ebenen anzufertigen [27]. Der Wirbelkörper muss zu mindestens 50% befallen sein, um einen sicheren Nachweis per Röntgennativaufnahme zu erhalten [1]. Außerdem stellen der spongiöse Wirbelkörperanteil und der zervikothorakale und thorakolumbale Übergang Problemregionen bezüglich der Darstellung dar [12]. Bei diesem primären bildgebenden Verfahren sollte auf Osteolyseherde, die Zerstörung des Knochens, Knochenneubildungen, Frakturen und Formänderung der Knochen geachtet werden [11]. Die Übergangszone zwischen gesundem Knochengewebe und der Läsion, die Beschaffenheit des Tumors (strukturierte oder nicht strukturierte Osteoidmatrix), sowie die mögliche Reaktionen des Periosts mit Infiltration der Weichteile stellen ebenfalls wichtige Anhaltspunkte dar. [12].

Im Hinblick auf die Bildgebung ist die Magnetresonanztomographie (MRT) zum zentralsten diagnostischen Verfahren geworden. Tumorgrenzen können im Knochenmarkbereich, in den paraspinalen Weichteilen, wie auch in wirbelsäulennahen Gefäßen festgestellt werden. Zudem sind Lagebeziehungen zwischen Tumor und Nervenwurzeln und/oder dem Spinalmark erkennbar [28, 29].

Die hohe Weichteilkontrastierung, sowie die Fähigkeit der multiplanaren Darstellung sind große Vorteile der MRT. Die Sensitivität und Präzision bezüglich der umgebenden Weichteile und die Diagnostik des Markraums sind gegeben. Ein Beispiel für die gute Qualität der MRT ist die Erkenntnis von Kattapuram im Jahre 1990. Er zeigte, dass bei einem negativen szintigraphischen Befund durch die MRT unter Umständen spinale Metastasen festgestellt werden können [30]. In der T1-Wichtung stellen sich Wirbelsäulenmetastasen hypointens bis signalarm dar [1, 12]. Zu einer hypo- oder isointensen Darstellung kommt es in der T2-Wichtung [1], bei welcher eine sehr gute Liquorkontrastierung erzielt werden kann [12]. Bei der Frequenz STIR (short tau inversion recovery) erscheinen die spinalen Metastasen hyperintens [1]. Zusätzlich kann die Durchblutung des Tumors durch eine Kontrastmittelgabe dargestellt werden [31].



Abbildung 1: Präoperatives MRT von multiplen Wirbelsäulenmetastasen

(Die Aufnahme wurde in der Universitätsklinik in Tübingen angefertigt, Patientenummer 24)

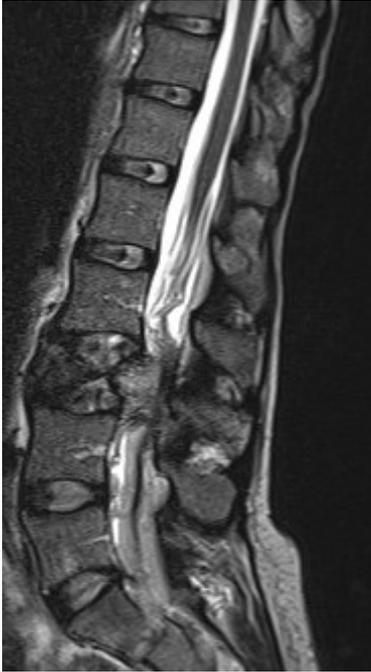


Abbildung 2: Präoperatives MRT einer Wirbelsäulenmetastase LWK 3

(Die Aufnahme wurde in der Universitätsklinik in Tübingen angefertigt, Patientenummer 1)

Ein weiteres wichtiges bildgebendes Verfahren ist die Computertomographie (CT). Sie liefert eine ausgezeichnete Einschätzung der ossären Struktur und Stabilität [27]. Kleine Defekte der Spongiosa können abhängig von der Tumor- und Weichteilveränderung festgestellt werden. Metastasen erscheinen auf der CT-Aufnahme als osteolytische Läsionen, mit einem permeativ destruierendem Wachstum [1]. Zum Einsatz kommt die CT im Rahmen der diagnostischen Abklärung vor einer Biopsie [12]. Zudem stellt die CT beim Staging das Mittel der Wahl dar [27].

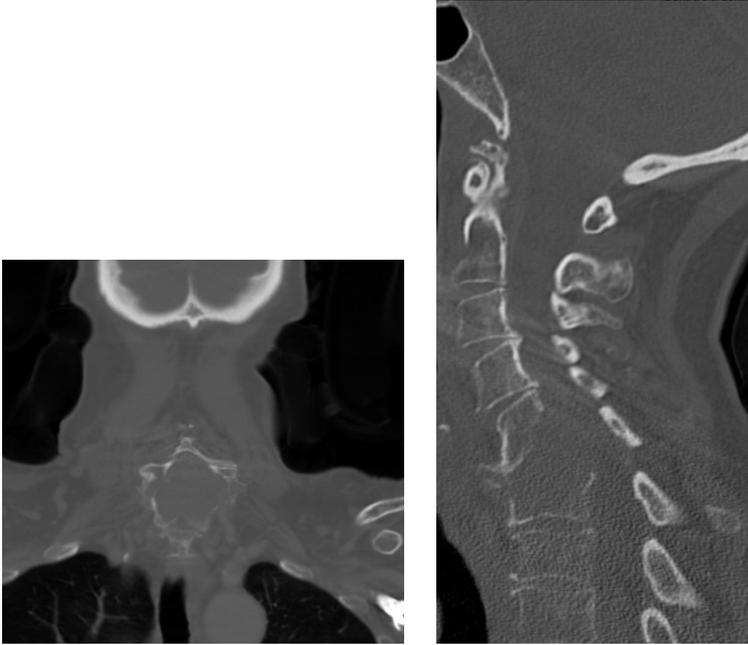


Abbildung 3: a) und b): Präoperatives CT von Wirbelsäulenmetastasen HWK 5 und 6

(Die Aufnahmen wurden in der Universitätsklinik in Tübingen angefertigt, Patientenummer 2)

Die Szintigraphie ist eine wichtige Methode der nuklearmedizinischen Diagnostik. Zur Darstellung kommen Bereiche mit erhöhter metabolischer Aktivität [12, 24]. Zwar handelt es sich bei der Szintigraphie um eine wenig spezifische, aber dafür sehr sensitive Methode [12]: Es wird über eine Sensitivität von 62-89% berichtet [32, 33].

Weitere ergänzende bildgebende Verfahren sind die Myelographie, die CT-Myelographie [24], die CT-Angiographie [27], die SPECT (single photon emissions computed tomography) [1] und das PET (Positronen-Emissions-Tomographie) [34].

1.1.3.3 Biopsie

Bei Läsionen unklarer Dignität sollte vor einer invasiven Wirbelsäulenoperation eine Biopsie durchgeführt werden [24, 35]. Vor der Gewebeentnahme ist es nötig, eine Bildgebung zu veranlassen, sodass die lokale Tumorausdehnung bestimmt werden kann [12]. Des Weiteren muss im Rahmen der Biopsieplanung der Zugang der folgenden Operation berücksichtigt werden [36], da nur so sichergestellt werden kann, dass bei der definitiven Versorgung der Zugangsweg des bioptischen Verfahrens inklusive Tumor komplett beseitigt werden kann [12]. Bei der Gewebeentnahme unterscheidet man die geschlossenen Methoden, wie Feinnadelbiopsie und Stanzbiopsie, von offenen Techniken namens Inzisions- und Exzisionsbiopsie [12].

1.1.4 Klinische Prognosescores

Bei Patienten mit spinalen Metastasen ist das Einschätzen der Überlebenszeit das wichtigste Kriterium bei der Entscheidungsfindung bezüglich der individuellen Therapie. Es wurden verschiedene prognostische Scores ausgearbeitet [37], mit deren Hilfe eine Prognose gestellt und das operative Vorgehen ausgewählt werden kann [38].

1.1.4.1 Tokuhashi-Score

Tokuhashi et al. [39] haben als Erste ein Scoring-System entworfen [14], welches zur Einschätzung der Prognose von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen dient und durch welches passende Behandlungsmethoden im Hinblick auf die Prognose zugeordnet werden können [40] (Tabelle 3). Mittlerweile hat das Bewertungssystem von Tokuhashi et al. eine weite Verbreitung erlangt in der Literatur [41-43].

Tokuhashi-Score [39]:

1. Allgemeiner funktioneller Status (Karnofsky-Index)	Punkte
Schlecht Karnofsky-Index (10-40%)	0
Mittel Karnofsky-Index (50-70%)	1
Gut Karnofsky-Index (80-100%)	2
2. Anzahl extraspinaler ossärer Filiae	
≥2	0
0	2
1	1
3. Anzahl der vertebrae Metastasen	
≥3	0
2	1
1	2
4. Metastasen in großen inneren Organe	
Keine chirurgische Behandlungsoption	0
Chirurgische Behandlungsoption	1
Keine Metastasen	2
5. Entität des Primärtumors	
Bronchial-, und Magen-Ca	0
Nieren-, Leber-, Uterus-Ca, andere und unbekannter	1
Primarius	2
SD-, Prostata-, Mamma-, Rektum-Ca	
6. Vorhandensein von neurologischen Ausfallerscheinungen	
Komplett	0
Inkomplett	1
Keine	2
Summe max. 12	

Tabelle 3: Bewertungssystem nach Tokuhashi für die Prognose spinaler Metastasen

Die Bewertung des Patienten findet, wie in Tabelle 3 dargestellt, in 6 Kategorien statt, sodass es zu einer adäquaten präoperativen Einschätzung kommen kann. Die Summe der Punkte des Bewertungssystems lassen auf eine Prognose und eine passende operative Methode schließen [39].

Bei diesem ersten vorläufigen Bewertungssystem wurde gezeigt, dass Patienten mit einer Gesamtpunktzahl von ≤ 5 Punkten 3 Monate oder weniger als 3 Monate überleben, wobei Patienten mit ≥ 9 Punkten 12 Monate oder mehr überleben. Tokuhashi schlägt bei einer Gesamtpunktzahl von ≥ 9 Punkten eine radikale Tumorsektion vor; bei ≤ 5 Punkten sollte laut Tokuhashi ein palliatives Vorgehen angestrebt werden. Für den Punktbereich zwischen 6 und 8 wird kein operativer Vorschlag angegeben [39].

Im Jahr 2005 publizierten Tokuhashi et al. den überarbeiteten Tokuhashi-Score [40], da beim 1990 publizierten Bewertungssystem die unterschiedliche Wichtigkeit der einzelnen Parameter nicht berücksichtigt wurde [14]. Beim überarbeiteten Tokuhashi-Score wird den verschiedenen Tumorentitäten mehr Gewicht gegeben [3]. Es kann eine Maximalpunktzahl von 15 Punkten erreicht werden [27]. Unter der Rubrik „Entität des Primärtumors“ können anstatt 0-2 Punkte, 0-5 Punkte erreicht werden: Bei einem Bronchial-, Magen-, Blasen-, Oesophagus-, Pankreas-Ca oder einem Osteosarkom werden 0 Punkte vergeben. 1 Punkt wird bei einem Leber-, Gallenblasenkarzinom, oder bei unbekanntem Tumor verteilt. Falls es sich um einen anderen Primärtumor handelt werden 2 Punkte vergeben. Bei einem Nieren-, oder Uterus-Ca können 3 Punkte erreicht werden, wohingegen 4 Punkte beim Vorhandensein eines Rectumkarzinoms zugeteilt werden. Maximal 5 Punkte können bei einem Schilddrüsen-, Brust-, Prostatakarzinom oder bei einem karzinoiden Tumor erlangt werden. Eine Gesamtpunktzahl von 0-8 Punkten entspricht einer Lebenserwartung von ≤ 6 Monaten; 9-11 Punkte sprechen für eine Lebenserwartung von > 6 Monaten und ein Tokuhashi-Score von 12-15 Punkten verspricht eine Überlebenszeit von ≤ 1 Jahr [40].

1.1.4.2 Tumorprognosescore nach Tomita

Tomita et al. haben ebenfalls ein Scoringsystem entwickelt, das wegweisend für die Wahl der chirurgischen Therapie sein soll [27, 44]. Das Bewertungssystem besteht aus drei Faktoren [44]:

- Malignitätsgrad
- Viszerale Metastasen
- Knochenmetastasen

Unter der Rubrik „Malignitätsgrad“ wird 1 Punkt für ein langsames Wachstum, 2 Punkte für ein moderates Wachstum und für ein schnelles Tumorwachstum werden 4 Punkte vergeben. Beim zweiten Faktor „Viszerale Metastasen“ werden 0 Punkte für keine viszerale Metastasen zugeteilt, wird 1 Punkt bei behandelbaren Metastasen vergeben und nicht behandelbaren Metastasen werden 4 Punkte zugeteilt. Beim dritten Faktor „Knochenmetastasen“ wird zwischen solitären oder isolierten (1 Punkt) und multiplen Knochenmetastasen (2 Punkte) unterschieden. Bei diesem Bewertungssystem können zwischen 2 und 10 Punkten erreicht werden, woraus dann die therapeutische Strategie mit Behandlungsziel erschlossen wird. Eine ausgedehnte/marginale Exzision mit Langzeitkontrolle wird bei 2-3 Punkten vorgeschlagen. Bei einer Gesamtpunktzahl von 4-5 Punkten wird eine marginale/intraläsionale Exzision mit mittelfristiger lokaler Kontrolle empfohlen. Eine palliative operative Behandlung mit kurzzeitiger Palliation wird bei einem Score von 6 -7 vorgeschlagen. Unterstützende Pflege und keine Operation ist laut Tomita indiziert bei 8 -10 Punkten [44].

Tomita et al. haben ebenfalls eine chirurgische Einteilung von Wirbelsäulentumoren entwickelt in Abhängigkeit von der Tumorvergrößerung [44, 45]. Dies geschah in Anlehnung an Ennekings Stagingsystem muskuloskelettaler Tumoren [46]. Tomita teilt hierbei die Lokalisation der Wirbelsäulentumoren in 3 Gruppen ein: Intrakompartmental (Typ 1-3), Extrakompartmental (Typ 4-6) und Multipel (Typ 7) [44].

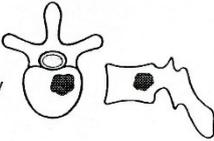
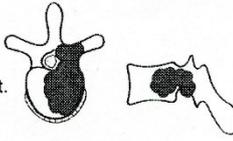
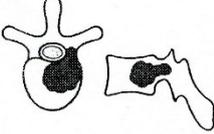
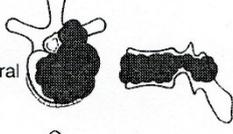
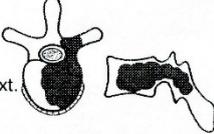
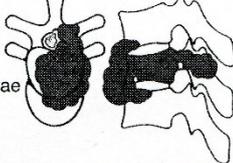
Intra-Compartmental	Extra-Compartmental	Multiple
<p>Type 1 vertebral body</p> 	<p>Type 4 epidural ext.</p> 	<p>Type 7</p> 
<p>Type 2 pedicle extension</p> 	<p>Type 5 paravertebral ext.</p> 	
<p>Type 3 body-lamina ext.</p> 	<p>Type 6 2-3 vertebrae</p> 	

Abbildung 4: Klassifikation der Wirbelsäulenmetastasen nach Tomita

(Quelle: [44])

1.1.4.3 Andere Tumorprognosescores

1.1.4.3.1 Tumorprognosescore nach Rades

Das Bewertungssystem von Rades et al. unterscheidet sich in der Patientenwahl von den bereits vorgestellten Scores. Der Score ist für Patienten mit MSCC (metastatic spinal cord compression) ausgelegt [47]. Es werden 6 verschiedene Parameter untersucht, um eine maximale Summe von 46 Punkten oder eine minimale Punktzahl von 20 Punkten zu erreichen. Analysiert wird die Art des Primärtumors, das Vorhandensein von anderen Knochenmetastasen während der Radiotherapie (RT), viszerale Metastasen zur Zeit der RT, das Intervall zwischen der Tumordiagnose und der MSCC, den ambulanten Status vor der RT und die Entwicklung des motorischen Defizits vor der RT [47]. Patienten, die eine Gesamtsumme der Punkte zwischen 20 und 30 Punkten erreicht haben, wird von Rades et al. zu einer kurzzeitigen RT geraten. Diejenigen Patienten, die einen Score zwischen 31 und 35 Punkten hatten, scheinen mit einer kurzzeitigen RT gut beraten zu sein. Zu einer langzeitigen RT wird den Patienten geraten, die insgesamt 36-45 Punkte erlangt haben. Eine Langzeitradiotherapie wird dieser letzten Patientengruppe vorgeschlagen, da die Mehrheit der Gruppe voraussichtlich lang genug leben wird, um eine mögliche Progression oder Wiederkehren der MSCC zu erleben bzw. zu entwickeln [47].

1.1.4.3.2 Bewertungssystem nach Bauer

Bauer entwickelte 1995 ein Bewertungssystem für Patienten mit spinalen Metastasen, oder Metastasen im Bereich der Extremitäten. Dieser Score basiert auf 5 positive prognostischen Faktoren [48]:

Punkte	Positive prognostische Faktoren
1	Keine viszerale Metastasen
1	Keine pathologische Fraktur
1	Keinen Lungenkrebs
1	Primärtumor = Brust, Niere, Lymphom, Multiples Myelom
1	Eine solitäre skelettale Metastase

Tabelle 4: Modifiziertes Bewertungssystem nach Bauer

Werden 4-5 Faktoren erfüllt, ist mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 50% zu rechnen, beim Erfüllen von 2-3 Kriterien liegt die Rate bei 25% und werden nur 0-1 Kriterium erreicht, ist eine Überlebenszeit ≤ 6 Monate zu erwarten [48].

Leithner und Radl et al. nahmen eine Modifikation des Bauer Scores vor, wobei sich der modifizierte Score durch das Fehlen der Rubrik „keine pathologische Fraktur“ unterscheidet. Leithner et al. konnten an Hand der Modifikation sehr zufriedenstellende Ergebnisse publizieren [49].

1.1.4.3.3. Prognostischer Score nach Van der Linden

Ein weiteres Bewertungssystem wurde von Van der Linden veröffentlicht [21]. Hierbei werden nur Patienten mit der Harrington Klasse I und II eingeschlossen. Patienten ohne signifikante neurologische Beteiligung und Patienten unter Mitbeteiligung des Knochens, aber weder mit Bruch, noch Instabilität stellen die Zielgruppe dieses Scores dar [50].

Bei diesem Score spielen 3 prognostischen Faktoren eine wichtige Rolle [49]:

- Karnofsky-Index
- Primärtumor
- Viszerale Metastasen

Beim Karnofsky-Index werden 2-0 Punkte vergeben. Bei einem Index von 80-100% werden 2 Punkte vergeben, bei 50-70% wird 1 Punkt verteilt und bei 10-40% werden 0 Punkte vergeben. In der Kategorie „Primärtumor“ findet das Vergabe von 3 Punkten bei einem Brust-Ca statt, von 2 Punkten bei einem Prostata-Ca, von 1 Punkt bei einem Lungenkarzinom und kein Punkt wird vergeben bei anderen Arten von Primärtumoren. Für die Abwesenheit von viszerale Metastasen wird 1 Punkt verteilt und für deren Anwesenheit 0 Punkte. Aus der Gesamtsumme der Punkte ergeben sich 3 Gruppen: Gruppe A mit insgesamt 0-3 Punkten; Gruppe B mit einem Gesamtscore von 4-5 Punkten und Gruppe C mit insgesamt 6 Punkten. Die Mediane bezüglich des Überlebens betrug 3,0 Monate in Gruppe A, Gruppe B erreichte einen Wert von 9,0 Monaten und Gruppe C 18,7 Monate. Laut Van der Linden et al. müssen umfangreiche Operationen Patienten vorbehalten werden mit guter Prognose (Gruppe C) [21].

1.1.4.3.3 Der „Spinal instability neoplastic score“ (SINS)

Die SINS- Klassifikation nach Fisher et al. [51]:

Lokalisation	Punkte
Übergang (Okziput-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
Mobiler Anteil der Wirbelsäule (C3-C6, L2-L4)	2
Semirigider Anteil der Wirbelsäule (T3-T10)	1
Rigider Anteil der Wirbelsäule (S2-S5)	0
Schmerz*	
Ja	3
Gelegentlicher Schmerz, aber nicht unwillkürlich	1
Schmerzfremie Läsion	0
Knochenläsion	
Lytisch	2
Gemischt (lytisch/blastisch)	1
Blastisch	0
Radiographisches spinale Aligment	
Subluxation/ vorhandene Translation	4
Neue Deformität (Kyphose/Skoliose)	2
Normales Aligment	0
Wirbelkörperkollaps	
>50% Kollaps	3
<50% Kollaps	2
Kein Kollaps mit >50% Wirbelkörperbefall	1
Keiner der oberen Punkte	0
Posterolaterale Beteiligung der spinalen Elemente**	
Bilateral	3
Unilateral	1
Keiner der oberen Elemente	0

Tabelle 5: Die SINS-Klassifikation

* Schmerzverbesserung im Liegen und/oder Schmerzen bei Bewegung/Belastung der Wirbelsäule

** Frakturen und/oder Metastasenbefall der Facettengelenke, Pedikel, Kostovertebralgelenke

Der SINS wurde entwickelt, um die Instabilität der Wirbelsäule zu kategorisieren [52]. Somit kann eine passende Therapie durch die adäquate Beurteilung gewählt werden [53]. Insgesamt können 18 Punkte erreicht werden [54]. Bei einem Gesamtscore von 0-6 Punkten handelt es sich um eine stabile Situation der Wirbelsäule, bei 7-12 Punkten handelt es sich um ein eventuell stabilitätsgefährdetes Stadium und bei einer Gesamtpunktzahl von 13-18 Punkten ist laut Score eine instabile Situation vorhanden [55].

1.1.5 Therapie

1.1.5.1 Nichtchirurgische Therapie

1.1.5.1.1 Radiotherapie

Falls eine Operation durch den Patienten nicht toleriert werden kann oder die Lebenserwartung des Patienten zeitlich stark limitiert ist, stellt eine Radiatio das Hauptelement der Therapie dar [56]. Dies ist vor allem bei Lymphomen, Prostata-, oder Keimzellkarzinomen der Fall, da es sich hierbei um radiosensible Tumoren handelt [27]. Weitere Indikationen für die perkutane Strahlentherapie bei spinalen Metastasen sind eine Paraplegie, die sich länger als 36-48 Stunden manifestiert, ein schlechter Allgemeinzustand, eine multiple inoperable metastatische spinale Zerstörung und keine aktuelle oder absehbare Instabilität der Wirbelsäule [57, 58]. Eine Radiatio sollte postoperativ durchgeführt werden, da nach Radiotherapie Wundheilungsstörungen gehäuft auftreten [27].

Bei der konventionellen Strahlentherapie werden jeweils die betroffenen Wirbelkörper bestrahlt, ebenso wie 1-2 Wirbelkörper kranial und kaudal der spinalen Metastase mittels Linearbeschleuniger [24]. Schmerzlinderung, Dekompression des Rückenmarks, Rückbildung der Tumormasse, sowie Rekalzifizierung der osteolytischen Läsionen stellen die Ziele der Strahlentherapie dar [12]. Bei metastasierendem Mamma-Ca ist unter Strahlentherapie eine tragfähige Remineralisation von 70% zu verzeichnen [27]. Eine Schmerzlinderung wird durch Bestrahlung des spinalen Tumorgewebes in 70-90% der Fälle erreicht, eine komplette Freiheit von Schmerz ist in 30-60% der Fälle [59]. Radiotherapie kann auch in Kombination mit einer Hormontherapie und mittels Dexamethason, effektiv durchgeführt werden [60].

1.1.5.1.2 Hormontherapie

Kortikosteroide finden einen routinemäßigen Einsatz bei der Behandlung spinaler Tumoren [10]. Jedoch gibt es weder Richtlinien bezüglich der Behandlung mit Steroiden, noch sind einheitliche Angaben zur Dosierung der Hormonpräparate vorhanden [10, 27]. Durch die Hormonbehandlung kann es zur Rückbildung von Tumorgewebe kommen und zu einer bemerkenswerten Linderung der Krankheitssymptome [61]. Die hormonelle Steuerbarkeit wie beim Prostata-, Mamma- und Endometrium-Ca stellt eine Voraussetzung dar [62]. Beispielsweise sind 20-30% der metastasenbildenden Mammakarzinome von Hormonen abhängig, sodass primär eine Hormontherapie indiziert ist [12]. Bei ca. 70% der Patientinnen sind die ablativ oder additive Hormonbehandlung dementsprechend frustan. Zur Hormontherapie bei metastasierendem Mammakarzinom kann eine Androgen-, bzw. eine Antiöstrogentherapie (Tamoxifen) durchgeführt werden. Außerdem bietet sich eine hochdosierte Gestagen-Therapie an. Bei prämenopausalen Patientinnen mit nur ossären Metastasen, die mit ablativer Hormontherapie behandelt wurden, ist eine Remissionsrate von 10% vorhanden. Bei postmenopausalen Patientinnen wird vorerst eine additive Hormontherapie mit hochdosiertem Östrogen oder Antiöstrogen durchgeführt.

Die weiteren Schritte in dieser Patientinnengruppe sind eine Androgen- und eine hochdosierte Gestagentherapie. Die Remissionsrate bei einer Östrogen- bzw. einer Antiöstrogenbehandlung beläuft sich auf ca. 30%. Insgesamt profitieren von einer Hormonbehandlung 85% der Patientinnen, die östrogen-rezeptor-positiv sind und ungefähr 5-10%, wenn man von einer östrogen-rezeptor-negativen Population ausgeht [62].

Beim metastasierenden Prostata-Ca kann ebenfalls eine Hormontherapie durchgeführt werden. Ein palliativer Effekt wird bei 30% der Patienten erreicht, eine Remission aber nur bei 5-10% [12]. Den ersten Schritt in der Hormontherapie stellt in diesem Fall die Östrogen-Therapie dar. Im Laufe von 4 bis 6 Wochen nach Therapiebeginn erfolgt eine Normalisierung der alkalischen und sauren Phosphatase. Deutlich schneller kommt es zu einer subjektiven Beschwerdefreiheit. Meistens ist eine beträchtliche Normalisierung des Knochenszintigramms nach Erreichen der subjektiven Remission zu sehen [62].

Durch Hormontherapien mit Östrogen bei Frauen mit Mamma-Ca und bei Männern mit Prostatakarzinom, kann es jedoch häufig zu Bluthochdruck und Thromboembolien kommen [9]. Es wird ebenso von Komplikationen durch beispielsweise Infekte nach Stereoidtherapie berichtet [9, 63].

1.1.5.1.3 Chemotherapie

Um Wirbelsäulenmetastasen längerfristig zu kontrollieren ist die systemische Chemotherapie häufig das Mittel der Wahl. Unterschieden wird zwischen Monochemotherapien und Polychemotherapien, je nach dem, ob ein Wirkstoff oder mehrere mit in die Therapie einbezogen werden. Dies hängt vor allem von der Art des Primärtumors, der Chemosensitivität des Tumors und dem Rezeptorstatus ab [64, 65].

Die übliche chemotherapeutische Kombination bei Mamma-Ca ist die CMF-Kombination, welche aus Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil besteht.

Bei 30-40% der Patientinnen wird dadurch eine Remission erzielt; eine komplette Remission tritt dagegen nur bei 10-12% der Patientinnen auf. Alternativ kann auch Adriblastin/Adriamycin in Kombination mit Vincristin Anwendung finden. Dieser Methode kommt eine beträchtliche Bedeutung bei der Schmerzbekämpfung spinaler Metastasen zu. Eine Monotherapie kann auch mit Prednimustin durchgeführt werden [12]. Metastasierende Prostatakarzinome können chemotherapeutisch ähnlich behandelt werden wie Mammakarzinome, nur muss auf eine situationsgerechte Dosierung geachtet werden [62]. Des Weiteren werden Estramustin, Adriamycin, Cyclophosphamid oder Methotrexat als wirksame Zytostatika vorgeschlagen. Beim kleinzelligen Bronchial-Ca ist eine kombinierte Polychemotherapie indiziert, da hier die Ansprechbarkeit zwischen 50% und 80% liegt. Ebenso stellt die Chemotherapie bei Hämoblastomen (Morbus-Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, chronisch myeloische Leukämie und akute Leukämie) eine gute Alternative dar. Kein Indikationsbereich der Chemotherapie ist die Akutbehandlung von tumorbedingten Rückenmarkskompressionen, da die Wirkung verzögert eintritt [12].

1.1.5.1.4 Bisphosphonattherapie

Eine weitere nichtinvasive Möglichkeit zur Behandlung von spinalen Metastasen ist die Therapie mit Bisphosphonaten, welche bereits vor 1980 durchgeführt wurde [16]. Durch diese Therapie wird die osteoklasten-vermittelte Resorption von Knochengewebe gehemmt [66] und somit die tumorassoziierte Osteolyse reduziert [10]. Unter Bisphosphonattherapie lässt sich die Häufigkeit von Knochenereignissen, wie pathologische Frakturen, Myelonkompression, Hyperkalzämie, oder auch die Notwendigkeit einer OP oder RT dezimieren [67, 68]. Bisphosphonate kommen in der Anwendung auch als Co-Analgetika zum Einsatz bei starken, moderaten Knochenschmerzen [67, 68]. Sie werden oral oder intravenös verabreicht. Bei oraler Applikation des Medikaments werden nur rund 5% resorbiert, wohingegen bei parenteraler Gabe ein rascher Wirkungseintritt zu bemerken ist und eine Speicherung im Knochen bis zu zehn Jahre nach Behandlung nachweisbar ist [24].

Colodronat, welches oral verabreicht wird und Infusionen von Pamidronat werden gegenwärtig in der Onkologie am häufigsten benutzt. Zoledronat jedoch ist das potenteste Bisphosphonat mit einer 100-1000 Mal höheren Potenz als Pamidronat [16]. Nebenwirkungen bei dieser Therapie sind gastrointestinale Beschwerden, Hypokalziämien, eine Einschränkung der Nierentätigkeit und Akute-Phase-Reaktionen [24]. Ausdrücklich sei auch auf Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrosen des Kiefers (BRONJ) hingewiesen [69].

1.1.5.1.5 Andere nichtinvasive Therapiemöglichkeiten

Wenn keine kurativen Methoden mehr in Betracht gezogen werden können, gewinnt die medikamentöse Schmerztherapie an Bedeutung. Ungefähr 90% der Tumorschmerzpatienten können von solch einer Therapie profitieren. Allerdings ist bei 10-30% der Patienten bei pharmakotherapeutischer Behandlung keine Schmerzfreiheit zu erreichen [70]. Die Schmerztherapie sollte vor allem symptomatisch und patientenorientiert sein mit zeitlich geregelter oraler oder transdermaler Medikamenteneinnahme [12].

Bei inoperablem Allgemeinzustand und starken Schmerzen kombiniert mit einer Instabilität der Wirbelsäule sind Orthesen indiziert. Je nach Lokalisation der spinalen Metastase(n) haben sich Zervikalstützen und Rahmenstützkorsette zur äußeren Fixierung bewährt [12]. Die Beschaffenheit der Orthese ist sehr variabel: Die individuelle Anpassung reicht von weichen Halskrawatten über Philadelphiakrägen. Komplikationen bei dieser konservativen Behandlungsart können Weichteilprobleme sein, verursacht durch eine Passungenauigkeit der Stütze [71].

1.1.5.2 Chirurgische Therapie

1.1.5.2.1 Dekompression und Stabilisierung

Bei der dorsalen Dekompression inklusive Stabilisierung handelt es sich um ein gängiges operatives Verfahren an der BWS (Brustwirbelsäule) und LWS (Lendenwirbelsäule) um das Myelon zu entlasten [72]. Bei Operationen der HWS (Halswirbelsäule) wird ein ventrales Vorgehen bevorzugt [73]. Eine Dekompression des Rückenmarks kann beispielsweise durch eine Laminektomie erfolgen [74]. Bei der Laminektomie werden alle posterioren Elemente mit Pedikel entfernt [75]. Wird die Laminektomie über mehrere Etagen durchgeführt, kann es auch bei anwesender vorderer Abstützung sekundär zu einer Wirbelsäuleninstabilität kommen [74]. Die Stabilisierung der Wirbelsäule wird mit verschiedenen modernen Instrumentarien durchgeführt [18]. Zwei Etagen über bzw. unter dem betroffenen Wirbelkörper wird die Konstruktion typischerweise angebracht [75]. Die dorsale Dekompression mit anschließender Stabilisierung ist vor allem bei Patienten indiziert, die eine geringere Lebenserwartung und einen schlechteren Allgemeinzustand haben [75]. Im Falle einer kompletten Querschnittläsion, sollte diese im Rahmen einer Not-OP innerhalb von 24 Stunden durchgeführt werden [73].

Eine Dekompression des Rückenmarks von dorsal ohne Instrumentation sollte nur in Einzelfällen durchgeführt werden [76]. Beispielsweise bei Patienten, bei denen eine dorsale Stabilität auch ohne Instrumentation vorhanden ist, oder bei denen eine sehr schlechte Prognose ausgesprochen wurde [18]. Ohne eine dorsale Instrumentierung kann es zum Teil zu extremen Wirbelsäulendeformierungen, wie Kyphosen kommen [24].



Abbildung 5: a) Präoperatives CT einer Wirbelkörpermetastase LWK 3, b) Dekompression (LWK 2-4) und dorsale Stabilisation (LWK 1-5)

(Die Aufnahmen wurden in der Universitätsklinik in Tübingen angefertigt, Patientennummer 1)

1.1.5.2.2 Intraläsionale Wirbelkörper-Entfernung und -Ersatz

Bei der intraläsionalen Wirbelkörperentfernung sollte das gesamte makroskopisch sichtbare tumoröse Gewebe entfernt werden. Zudem sollte eine Beseitigung von veränderten Teilen der Bogenwurzel und eine Dekompression nervaler Strukturen erfolgen [18]. Indiziert ist dieses Verfahren, wenn radiotherapieresistente Metastasen vorliegen mit nicht zwingender bereits vorhandener pathologischer Fraktur oder Rückenmarkskompression. Ebenso kann diese Therapiemöglichkeit angedacht werden als Maßnahme der Tumorverkleinerung bei einer folgenden Chemotherapie [75]. Der Wirbelkörperersatz kann eingebracht werden in Form von klassischen Titan- oder Carboncages [77, 78], wie auch in Form von Implantaten in distrahierbarer Form [79]. Die Cages können leer, oder mit Knochenzement oder homologer/autologer Spongiosa gefüllt sein. Der betroffene Wirbelkörper wird bei diesem Therapieverfahren bis auf das hintere Längsband entfernt, wobei im Zuge dessen bei vorliegender Myelonkompression eine Dekompression angeschlossen werden kann.

Das Wirbelkörperimplantat wird eingesetzt. Im Bereich der Lendenwirbelsäule ist es möglich, eine Kompressionsosteosynthese inklusive Rechtwinkelstabilität zu befestigen [35]. Im Bereich der HWS und BWS ist eine dorsale Instrumentation kombinierbar, wobei auch eine zusätzliche ventrale Stabilisierung mit Platten-Fixateur-Systemen möglich ist [27]. Bei der intraläsionalen Wirbelkörperentfernung ist auf ein sorgfältiges Arbeiten bei der Tumorausräumung zu achten, vor allem bei strahlenresistenten Tumoren, da sonst mit einer hohen Rezidivrate zu rechnen ist [75].

Bei ventralen Wirbelsäuleninstrumentarien ist eine primärstabile Fixierung möglich, wodurch eine rasche Mobilisation ohne Korsett möglich ist. Dies bringt eine Steigerung der Lebensqualität mit sich [24]. Insgesamt gilt für die Wirbelkörperresektion mit kombinierter Radio- oder Chemotherapie, dass die Lebensqualität der Patienten deutlich steigt, da meist die Mobilität erhalten bleibt, die Plegie hinausgezögert wird und nahezu Schmerzfreiheit herrscht [80].



Abbildung 6: Postoperatives CT einer intraläsionalen Wirbelkörperentfernung und -Ersatz von LWK 3 und dorsaler Stabilisierung (LWK 1-5)

(Die Aufnahme wurde in der Universitätsklinik in Tübingen angefertigt, Patientennummer 1)



Abbildung 7: Postoperative Röntgenaufnahme einer intraläsionalen Wirbelkörperentfernung und -Ersatz von HWK 6 und ventraler Stabilisierung mit Platte (HWK 5-7)

(Die Aufnahme wurde in der Universitätsklinik in Tübingen angefertigt, Patientenummer 8)

1.1.5.2.3 En-bloc Wirbelkörper-Entfernung und -Ersatz

Die Vertebrektomie ist in einzelnen ausgewählten Fällen indiziert. Sie sollte ausschließlich bei Patienten mit guter Überlebensprognose und beim Vorhandensein von einzelnen Metastasen durchgeführt werden [44, 75]. Das Ziel dieser Prozedur ist die vollständige Entfernung des Tumorgewebes mit Sicherheitsabstand bis ins gesunde Gewebe [75]. Gemäß Roy Camille [81] wird die Operation in zwei Etappen durchgeführt. Zuerst wird ein posteriorer Zugang angelegt, wodurch die posterioren Elemente des Wirbelkörpers entfernt werden [81]. Beim zweiten Schritt der En-bloc-Wirbelkörperentfernung wird ein posterolateraler Hautschnitt gemacht mit einem zur Lokalisation der Läsion passenden Zugang [81]. Gefährlich ist die Präparation der ventralen vaskulären Strukturen vom Periost des Wirbelkörpers, da diese palpatorisch von posterior und somit nicht unter Sicht ausgeführt wird [27]. Das maligne Gewebe wird vom angrenzenden Gewebe freipräpariert und der Wirbelkörper inklusive Bandscheibe en bloc mobilisiert und herausgelöst [81].

Der Wirbelkörper wird um die Längsachse des Rückenmarks gedreht. Die Laminektomie dient dabei als „Korridor“ für den Duralsack [27]. Die bereits beschriebenen Implantatsysteme stehen für die Stabilisierung der ventralen Säule zur Verfügung [81].

Im Hinblick auf die Vertebroktomie haben Kwahara und Tomita et al. [82] eine etwas andere operative Methode entwickelt, die sich „totale En-bloc-Spondylektomie“ (TES) nennt. Bei dieser Art der Vertebroktomie wird eine C-förmige verformbare T-Sägeföhrung für eine T-Säge benutzt [82]. Durch das Arbeiten mit der T-Säge soll das Risiko der Zerstörung der Nervenwurzeln und des Myelons minimiert werden und die Rezidivbildung reduziert werden [83].

Die Morbidität bei dieser Operationsmethode ist hoch; die Komplikationen sollten daher nicht unterschätzt werden [84]. Komplikationen können sich aus der langen OP-Dauer und den anatomischen Gegebenheiten ergeben[75].

1.1.5.2.4 Vertebroplastie und Kyphoplastie

Minimalinvasive Verfahren wie die Vertebro- und Kyphoplastie sind attraktive Alternativen zu invasiven OP-Methoden, da es nur zu einem geringen Weichteiltrauma und wenig Blutverlust kommt. Zudem kann der Eingriff zum Teil unter Lokalanästhesie durchgeführt werden. Somit ist die Mortalitäts- und Morbiditätsrate äußerst gering [85]. Die Vertebro- und Kyphoplastie sind Verfahren, die bei Patienten mit starken metastatisch bedingten Rückenschmerzen, reduzierter Lebenserwartung, schlechtem Allgemeinzustand, strahlenresistenten Tumoren und geringem epiduralen Tumoranteil zur Anwendung kommen [86]. Bei vorhandener schmerzhafter Destruktion des Wirbelkörpers ohne neurale Kompression des Myelons durch Tumorgewebe kann durch die Vertebro- oder Kyphoplastie eine segmentale Stabilisierung erlangt werden [24], sodass es durch die Reduktion der Schmerzen zu einer Verbesserung der Lebensqualität kommt [87].

Bei der Vertebroplastie wird niedrig-visköser Zement in den betroffenen Wirbelkörper mit Druck eingebracht [85, 88].

Bei der Kyphoplastie wird eine Kavität geschaffen und intervertebral eine Ballondilatation durchgeführt, sodass eine direkte Aufrichtung des frakturierten Wirbelkörpers möglich ist. In den nun durch den Ballon definierten Hohlraum wird Material mit weniger Druck eingebracht, nachdem der Ballonkatheter geleert und entfernt wurde [88, 89]. Knochenbiopsien können im Rahmen beider Operationen entnommen werden [85]. Ebenso ist es möglich eine Dekompression oder dorsale Stabilisierung anzuschließen [24].

1.1.6 Prognose und Behandlungsziel

Patienten mit Knochenmetastasen befinden sich im Generalisationsstadium der Tumorerkrankung [13]. Nach der Dissemination der Tumorzellen ist die Prognose limitiert und die Behandlung sollte einer möglichst optimalen Linderung der Krankheitssymptome gelten [50, 90, 91]. Der Verlauf der Erkrankung kann durch den entsprechenden Eingriff nicht beeinflusst werden [18], aber in der verbleibenden Überlebenszeit kann es in Folge der Behandlung zu einer Steigerung der Lebensqualität kommen [92]. Das primäre Ziel der Behandlung ist also eine gute Langzeitpalliation durch die Wiederherstellung der spinalen Stabilität und Schmerzfreiheit und eine Remobilisierung [27]. In wenigen Fällen kann es zu einer Steigerung der Lebenserwartung kommen [14], wobei jedoch Schmerzreduktion und das Abwenden neurologischer Defizite deutlich im Vordergrund stehen [27]. Zu 98% wird ein palliativer Effekt erzielt ohne Lebensverlängerung [16, 93-95].

1.2 Fragestellung

Die steigende Lebenserwartung von Tumorpatienten führt zu einem erhöhten Behandlungsbedarf bei Wirbelsäulenmetastasen [11, 24]. Diese stellen den Beweis für ein disseminiertes Tumorleiden dar. Somit sollte darauf geachtet werden, dass das therapeutische Verfahren patientengerecht und onkologisch sinnvoll ist. Die Beurteilung der Gesamtprognose und der Lebenserwartung des Patienten ist ein entscheidender Faktor für die weitere Vorgehensweise [27]. Mit gewisser Sicherheit sollte eingeschätzt werden können, ob der Patient eine Operation überstehen und eine Besserung der Lebensqualität resultieren wird [13]. Prinzipiell wird von der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie eine interdisziplinäre Therapieplanung empfohlen [13, 24]. Zudem sollte die Behandlung von Patienten mit spinalen Metastasen an die Gesamtprognose angepasst sein [24].

Da es schwierig ist Patienten mit spinalen Metastasen eine Prognose zu stellen und die daraus folgende Behandlungsoption zu wählen [39, 44, 96] wurden verschiedene Bewertungssysteme entwickelt, die diesen Entscheidungsprozess erleichtern sollen [38]. Im Hinblick auf diese Arbeit ist der Tokuhashi-Score zu nennen [39].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das individuelle Vorgehen bei der operativen Therapie von Wirbelsäulenmetastasen zu den Empfehlungen nach der Tokuhashi- und Tomitaklassifikation zu vergleichen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 105 Patienten, die zwischen dem 31.01.2005 und 19.12.2012 an der Universitätsklinik für Orthopädie in Tübingen mit der Diagnose „Wirbelsäulenmetastase“ operiert worden waren, in die Datenbank aufgenommen.

Insgesamt wurden 118 Operationen ausgewertet, da auch berücksichtigt wurde, dass 3 Patienten 3 Mal und 7 Patienten 2 Mal operiert worden waren.

Das Patientengut bestand aus 59 männlichen und 46 weiblichen Patienten, wobei das mittlere Alter zum Operationszeitpunkt 60,76 Jahre (20-85 Jahre) betrug. Es wurden 6 Altersklassen gebildet, wobei der größte Teil der Patienten (32,77%) zwischen 61 und 70 Jahre alt war (Abb. 8).

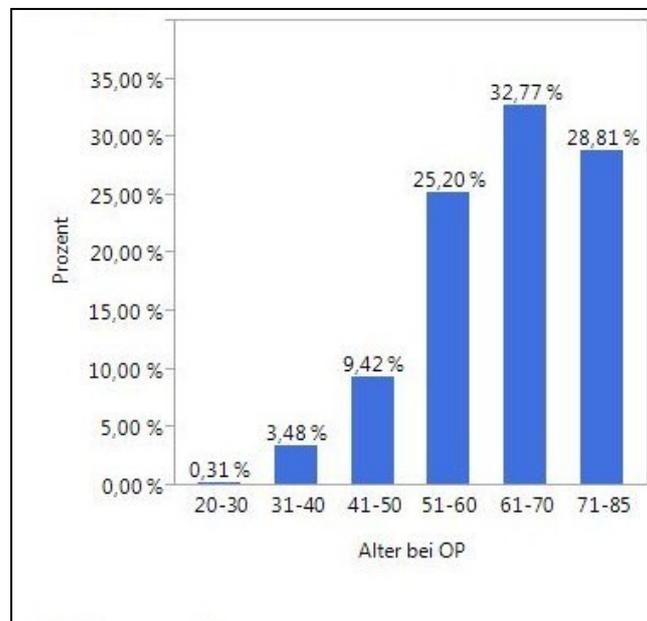


Abbildung 8: Altersklassen

Die diagnostizierten Wirbelsäulenmetastasen konnten auf unterschiedliche Primärtumoren zurückgeführt werden. Insgesamt gab es 21 verschiedene Histologien, wobei die hämatopoetischen Neoplasien (16 Patienten erkrankten an einem Plasmozytom, 1 Patient am Non-Hodgkin-Lymphom, und 1 Patient am malignen Lymphom), sowie das Nieren-, Mamma- und Bronchialkarzinom am häufigsten vorkamen (Tab. 6). In der Kategorie „andere“ waren jeweils 3 Patienten an einem Melanom, Urothel-Ca und Fibrosarkom erkrankt; 11 Tumoren kamen jeweils nur in einem Fall vor. Unter der Rubrik „unbekannt“ wurden die Tumoren zusammengefasst, welche präoperativ nicht lokalisiert werden konnten, sog. CUP (cancer of unknown primary). Postoperativ wurde der Primarius in 13 Fällen festgestellt und 3 Mal blieb die Herkunft des Primärtumors unklar.

Primärtumor	Anzahl n	Prozente
Mamma-Ca	14	13,33%
Prostata-Ca	5	4,76%
Hämatopoetische Neoplasien	18	17,14%
Schilddrüsen-Ca	2	1,90%
Nieren-Ca	16	15,24%
Bronchial-Ca	10	9,52%
Uterus-Ca	1	0,95%
Leber-Ca	1	0,95%
Darm-Ca	3	2,86%
Andere	17	16,19%
Unbekannt	18	17,14%

Tabelle 6: Primärtumoren

Der körperliche Leistungszustand der Patienten wurde präoperativ mittels Frankel-Klassifikation (Tab. 7) und Karnofsky-Index (Tab. 8) beurteilt. Laut der Frankel-Klassifikation konnten 63,81% der Patienten eine intakte motorische und sensible Funktion vorweisen, der andere Teil des Patientenkollektivs hatte unterschiedlich starke motorische und/oder sensible Defizite.

Der Karnofsky-Index der gesamten Studiengruppe lag bei durchschnittlich 57,62%.

Frankel-Klasse	Anzahl n	Prozente
E	67	63,81%
D	28	26,67%
C	4	3,81%
B	4	3,81%
A	2	1,90%

Tabelle 7: Neurologischer Status nach Frankel

Karnofsky-Index in %	Anzahl n	Prozente
20	12	11,43%
30	15	14,29%
40	9	8,57%
50	8	7,62%
60	12	11,43%
70	21	20,00%
80	14	13,33%
90	11	10,48%
100	3	2,86%

Tabelle 8: Karnofsky-Index

Bezüglich der Lokalisation der Wirbelsäulenmetastasen ließ sich folgendes feststellen: Bei 41 Patienten handelte es sich um multiple Metastasen. Bei 2 Patienten war das Sakrum befallen und bei 12 Patienten die Halswirbelsäule. Die Metastasen waren gehäuft in der Lendenwirbelsäule (n=32) und in der Brustwirbelsäule (n=25) lokalisiert.

Bei 6 Patienten waren mehrere unterschiedliche Bereiche der Wirbelsäule betroffen: In einem Fall waren 3 unterschiedliche Bereiche und in 5 Fällen waren 2 unterschiedliche Teile der Wirbelsäule befallen.

Zur Berechnung des Tokuhashi-Scores wurden den Patienten in 6 verschiedenen Kategorien jeweils 0-2 Punkte vergeben:

- Allgemeiner funktioneller Status: Karnofsky-Score
- Anzahl der extraspinalen ossären Filiae
- Anzahl der vertebrae Metastasen
- Operabilität/Inoperabilität und das Vorhandensein von Metastasen innerer Organe
- Primärdiagnose
- neurologischer Status nach Frankel

Bei einem niedrigen Karnofsky-Score (10-40%) wurden 0 Punkte vergeben, bei einem „mittleren“ Karnofsky-Score (50-70%) wurde 1 Punkt notiert und bei einem guten allgemeinen funktionellen Status (80-100%) wurden 2 Punkte zugeteilt.

Gab es ≥ 2 extraspinalen ossären Filiae entsprach dies 0 Punkten in der Bewertung; bei einer extraspinalen ossären Filia wurde 1 Punkt vergeben und bei 0 extraspinalen ossären Filiae wurden 2 Punkte notiert.

Waren ≥ 3 vertebrae Metastasen vorhanden, wurden 0 Punkte dokumentiert, bei 2 vertebrae Metastasen 1 Punkt und bei einer vertebrae Metastase wurden 2 Punkte vergeben.

Bei Metastasen innerer Organe wurde unterschieden, ob keine oder eine chirurgische Behandlungsoption gegeben war, oder ob keine Metastasen zu dokumentieren waren. Entsprechend wurden 0-2 Punkte vergeben.

Ergab die Primärdiagnose ein Bronchial- oder Magen-Ca entsprach dies 0 Punkten in der präoperativen Bewertung; 1 Punkt entsprach einem Nieren-, Leber-, Uterus-Ca oder einem unbekanntem Primarius; 2 Punkte wurden bei einem Schilddrüsen-, Prostata-, Mamma-, Rektum-Ca oder Plasmozytom vergeben.

Zuletzt wurde der neurologische Status nach Frankel erhoben und bewertet, wobei ein kompletter Querschnitt (Frankel A-B) 0 Punkten entsprach; eine inkomplette Läsion (Frankel C-D) ergab 1 Punkt und ein intakter neurologischer Status (Frankel E) ging mit 2 Punkten in die präoperative Bewertung ein.

Letztendlich konnten 0-12 Punkte erreicht werden, sodass nun die Lebenserwartung abgeschätzt werden konnte. Eine Lebenserwartung von < 3 Monaten wurde bei einer Summe des Tokuhashi-Scores von 0-4 Punkten angenommen; 5-8 Punkte schätzten eine Lebenserwartung von 3-6 Monaten und bei 9-12 Punkten war eine Lebenserwartung von > 6 Monaten zu erwarten.

Bei der Auswertung (Abb. 9) ergab sich folgendes:

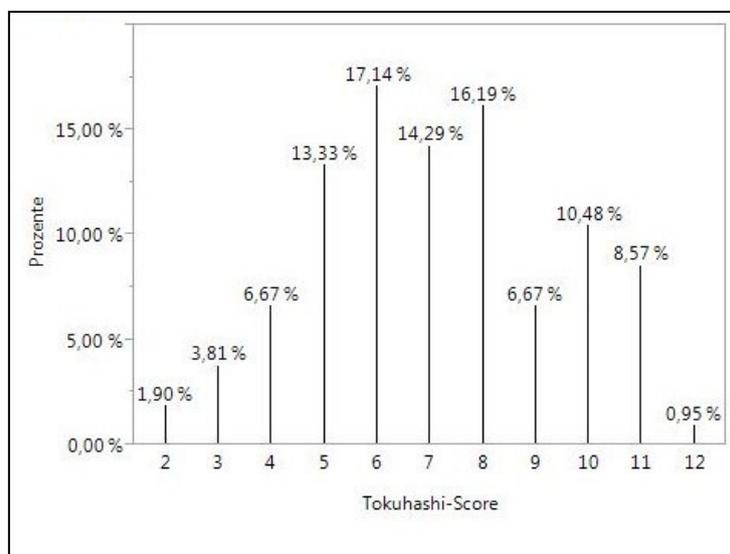


Abbildung 9: Tokuhashi-Score für die in die Studie eingeschlossenen Patienten

Um eine Empfehlung für die operative Strategie aussprechen zu können, war zusätzlich die Ermittlung der Tomita-Klassifikation nötig, durch welche die Metastasenausdehnung bestimmt wurde.

Hierbei konnten die Ziffern 1-7 vergeben werden: Eine 1 wurde zugeteilt, wenn die Metastase nur in der vorderen oder hinteren Säule lokalisiert war, die Zahl 2 wurde bei einer Ausdehnung der Metastase in den Pedikel dokumentiert und eine 3 bekamen die Patienten zugeteilt, bei denen die Metastase in der vorderen und hinteren Säule lokalisiert

war. Bei einer Ausdehnung der Metastase in den Spinalkanal wurde Ziffer 4 notiert; war die Ausdehnung der Metastase in den Spinalkanal und nach extravertebral, wurde die Zahl 5 vergeben. Eine 6 wurde bei einer Ausdehnung der Metastase in den angrenzenden Wirbelkörper vergeben und die Ziffer 7 bei multiplen Läsionen.

Als Ergebnis stellte sich bei der Tomita-Klassifikation heraus, dass 41 Patienten an multiplen Läsionen litten, nur 3 Patienten hatten eine Metastasenausdehnung in den Pedikel.

Tomita-Klassifikation	Anzahl n	Prozente
Nur vordere oder hintere Säule	4	3,81 %
Ausdehnung in Pedikel	3	2,86 %
Vordere und hintere Säule	6	5,71 %
Ausdehnung in Spinalkanal	20	19,05 %
Ausdehnung in Spinalkanal und extravertebral	15	14,29 %
Ausdehnung in angrenzende Wirbelkörper	16	15,24 %
Multiple Läsion	41	39,05 %

Tabelle 9: Tomita-Klassifikation

Nachdem der Tokuhashi-Score und die Tomita-Klassifikation erhoben worden waren, konnte die operative Strategie analysiert werden (Tab. 10).

Tokuhashi-Score	Tomita-Klassifikation	Operative Strategie
0-4		Dorsale Dekompression nur bei progredientem neurologischen Defizit
5-8	1-6	Dorsale Dekompression und transpedikuläre Instrumentation
5-8	7	Dorsale Dekompression, eventuelle Stabilisierung
9-12	1-3	En-bloc Vertebrektomie mit WK-Ersatz und transpedikulärer Instrumentation
9-12	4-6	Intraläsionale totale Vertebrektomie und Rekonstruktion mit WK-Ersatz und dorsaler Stabilisierung
9-12	7	Dorsale Dekompression, transpedikuläre Stabilisierung, eventuell WK-Ersatz von dorsal

Tabelle 10: Operative Strategie

2.1.2 Rekrutierung der Patienten

Die Einschlusskriterien für diese retrospektive Studie waren das Vorhandensein von Wirbelsäulenmetastasen und der folgende operative Eingriff.

Ausschlusskriterien ergaben sich im Laufe der statistischen Erhebung beim Vergleich der zu erwarteten Prognose durch die Tokuhashi- und Tomita-Klassifikation und dem tatsächlichen klinischen Outcome. Bei 97 Patienten konnte dieser Vergleich erfolgen, bei den weiteren 8 Patienten konnte wegen Mangels an Informationen bis zum Abschluss der statistischen Recherche kein Fazit gezogen werden.

2.2 Erhebung der Daten

Anhand von SAP wurden Patienten aus den OP-Plänen grob selektiert. Beim weiteren Vorgehen konnten Informationen aus OP-Berichten, aus Arztbriefen und über Centricity-Web aus Röntgenbildern gewonnen werden. Von einigen Patienten war kein aktuelles Follow-Up (15.11.2013) vorhanden, so dass per Telefon und Fax Kontakt zu den Hausärzten aufgenommen wurde.

2.3 Dokumentation der erhobenen Daten und Datenauswertung

Die Dokumentation der erhobenen Daten fand in tabellarischer Form mit Microsoft Office Excel 2007 statt.

Die statistische Auswertung und die graphische Darstellung erfolgten mit dem Programm JMP von SAS. Die Daten, welche in tabellarischer Form repräsentiert werden, wurden mit Microsoft Office Word 2008 dokumentiert. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten wurde mit der Kaplan-Meier-Methode im Programm JMP berechnet. Die letzte Dokumentation des Zustandes der Patienten erfolgte am 15.11.2013. Von 70 Patienten konnte nach abschließender Recherche eine präzise Information zum Zustand festgehalten werden. Bei 19 Patienten konnte jedoch nur das Datum des letzten Follow-Up, an dem der Patient am Leben war, festgestellt werden. Im Falle eines Patienten wurde nur der Monat und das Jahr, an dem der Patient noch am Leben war, bekannt gegeben. Der Monat und das Jahr des Versterbens war bei 8 Patienten bekannt, sodass die Mitte des genannten Monats als Todestag in die statistische Auswertung mit aufgenommen wurde. Die Information des Datums des letzten Follow-Up und des Jahres indem die Patienten verstorben waren, konnte in 3 Patientenfällen recherchiert werden. Hier wurde das Datum des letzten Follow-Up als Todestag gewählt. Weiterhin war bei 4 Patienten nur das Jahr, indem diese verstorben waren bekannt. In diesem Fall wurde die Mitte des Jahres und des Monats als Todeszeitpunkt festgelegt, sodass die Überlebensanalyse durchgeführt werden konnte.

3 Ergebnisse

3.1 Anzahl der extraspinalen ossären Metastasen

Fast die Hälfte (45,71%) der Patienten wies zum Zeitpunkt der Operation keine extraspinalen ossären Metastasen auf. Eine ossäre Metastase wurde bei 23 Patienten entdeckt und mehr als eine Metastase war bei 34 Patienten vorhanden.

3.2 Anzahl der vertebrae Metastasen

Mehr als eine Metastase war bei 53 der 105 Patienten in der Wirbelsäule vorhanden. Bei den weiteren 52 Patienten konnte jeweils eine vertebrae Metastase dokumentiert werden.

3.3 Metastasen innerer Organe

Bei 48,57% des Patientenkollektivs konnten keine Metastasen in den inneren Organen nachgewiesen werden, wohingegen in 51,43% der Fälle Metastasen diagnostiziert werden konnten.

3.4 Extraspinale Metastasen

Extraspinale Metastasen im Sinne von Metastasen, die im Muskel- und/oder Weichgewebe angesiedelt waren, wurden bei 33 von 105 Patienten festgestellt.

3.5 Neurologischer Status nach Frankel

3.5.1 Postoperativer neurologischer Status nach Frankel

Der präoperativ festgestellte neurologische Status nach Frankel wurde bereits im Kapitel 2 „Material und Methoden“ im Rahmen der Darstellung des Patientenkollektivs beschrieben.

Postoperativ wiesen 81 Patienten eine intakte motorische und sensible Funktion auf. Bei 16 Patienten wurde eine abgeschwächte, aber einsetzbare motorische Funktion nach der Operation festgestellt und nur bei 5 Patienten waren motorische und/oder sensible Einschränkungen vorhanden.

3.5.2 Neurologischer Status nach Frankel im Vergleich: prä- und postoperativ

Bei 72 Patienten waren prä- und postoperativer Zustand identisch, in 25 Fällen war postoperativ eine Verbesserung und in 8 Fällen eine Verschlechterung zu verzeichnen.

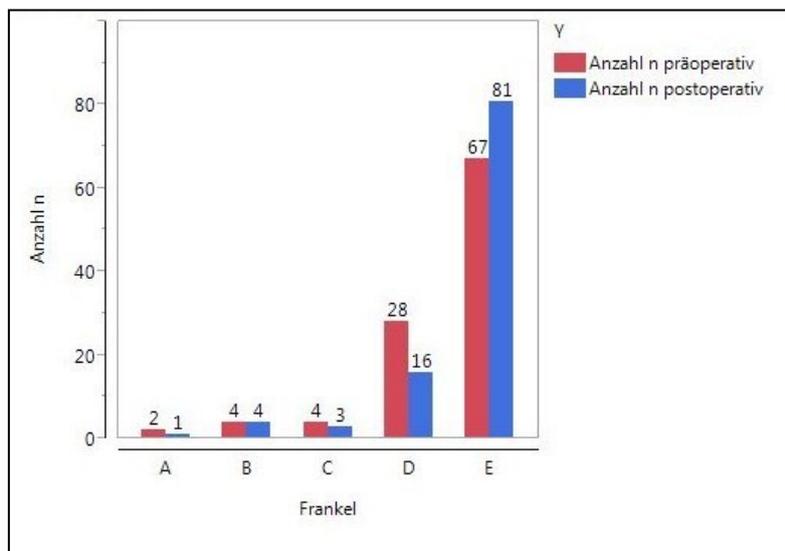


Abbildung 10: Neurologischer Status nach Frankel: präoperativ und postoperativ im Vergleich

3.6 Prognose der Lebenserwartung nach Tokuhashi-Score

In Tabelle 11 wird die prognostizierte Lebenserwartung, welche durch den Tokuhashi-Score ermittelt wurde, dargestellt.

Prognose	Anzahl n	Prozente
Lebenserwartung < 3 Monate	13	12,38 %
Lebenserwartung 3-6 Monate	64	60,95 %
Lebenserwartung > 6 Monate	28	26,67 %

Tabelle 11: Ermittelte Prognose durch den Tokuhashi-Score

3.7 Vergleich der Prognose des Tokuhashi-Scores mit dem tatsächlichen Outcome der Patienten

Die Prognose war bei 97 Patienten beurteilbar und konnte somit in die statistische Auswertung eingeschlossen werden. Bei 8 Patienten waren keine ausreichenden Informationen in den Unterlagen vorhanden.

Abweichung zwischen Prognose und Outcome der Patienten	Anzahl n	Prozente
überschätzt	16	16,49%
unterschätzt	42	43,30%
keine Abweichung	39	40,20%

Tabelle 12: Vergleich der Prognose des Tokuhashi-Scores mit dem tatsächlichen Outcome

Der Vergleich der unterschiedlichen Prognosen (< 3 Monate, 3-6 Monate, > 6 Monate) des Tokuhashi-Scores bezüglich der Lebenserwartung mit dem tatsächlichen Outcome wird in Tabelle 13 dargestellt:

Prognose	keine Abweichung Anzahl n	keine Abweichung Prozente	überschätzt Anzahl n	unterschätzt Anzahl n
Lebenserwartung < 3 Monate	6	60,00%	0	4
Lebenserwartung 3-6 Monate	11	18,33%	11	38
Lebenserwartung > 6 Monate	22	81,48%	5	0

Tabelle 13: Vergleich der unterschiedlichen Prognosen mit dem tatsächlichen Outcome

3.8 Präoperative Radio-und Chemotherapie

60% des Patientenkollektivs (n=63) bekamen eine neoadjuvante Chemotherapie. Eine Radiotherapie erhielten präoperativ 70,48% (n=74) der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

3.9 Operationen

3.9.1 Vergleich der vorgeschlagenen operativen Strategie nach Tokuhashi-Score und Tomita-Klassifikation mit dem tatsächlich durchgeführten Eingriff

Die folgenden Graphiken sollen einen Überblick über die operativen Strategien, welche durch den Tokuhashi-Score und die Tomita-Klassifikation empfohlen worden waren (Abb. 11) und die tatsächlich durchgeführten Eingriffe (Abb. 12) geben.

Bei Abb. 12 muss beachtet werden, dass 31 Mal eine dorsale Dekompression mit eventueller Stabilisierung vorgeschlagen worden war. Insgesamt wurde diesem Vorschlag 57 Mal Folge geleistet, da in 23 Fällen eine Dekompression durchgeführt wurde und in 34 Fällen eine Dekompression mit Stabilisierung.

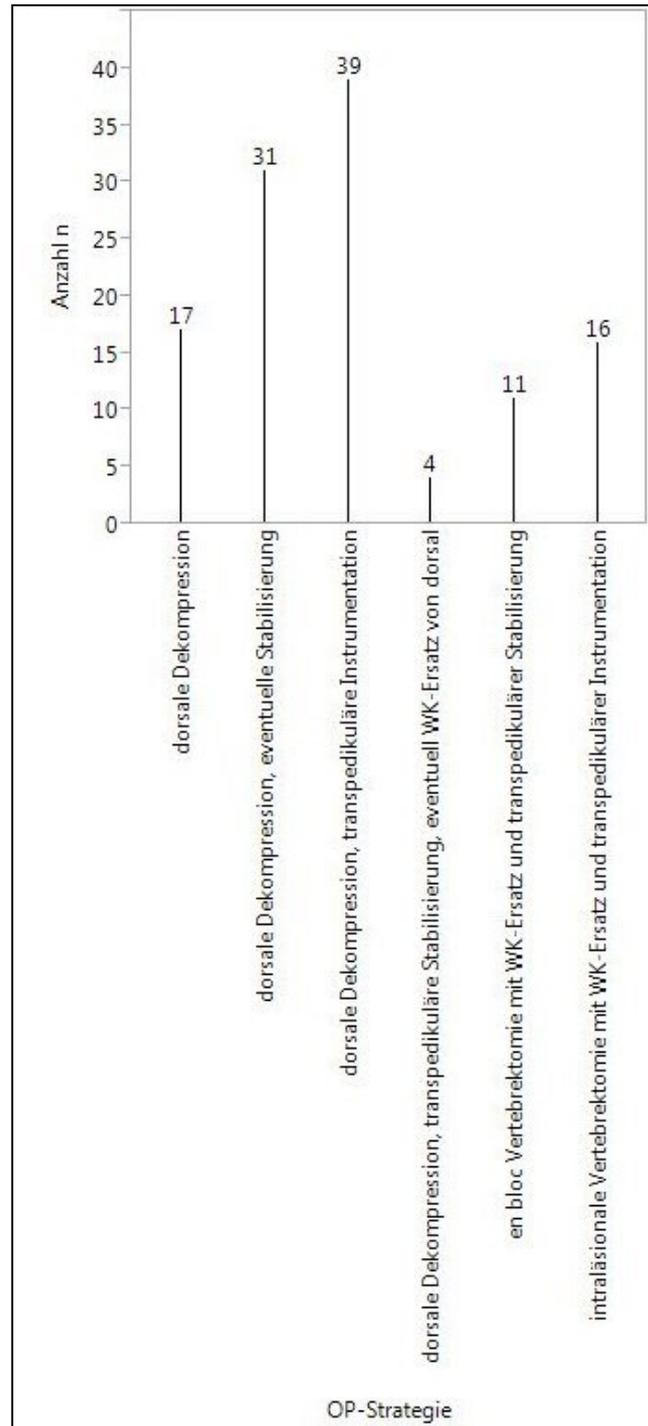


Abbildung 11: Empfehlungen zur operativen Strategie durch den Tokuhashi-Score und die Tomita-Klassifikation

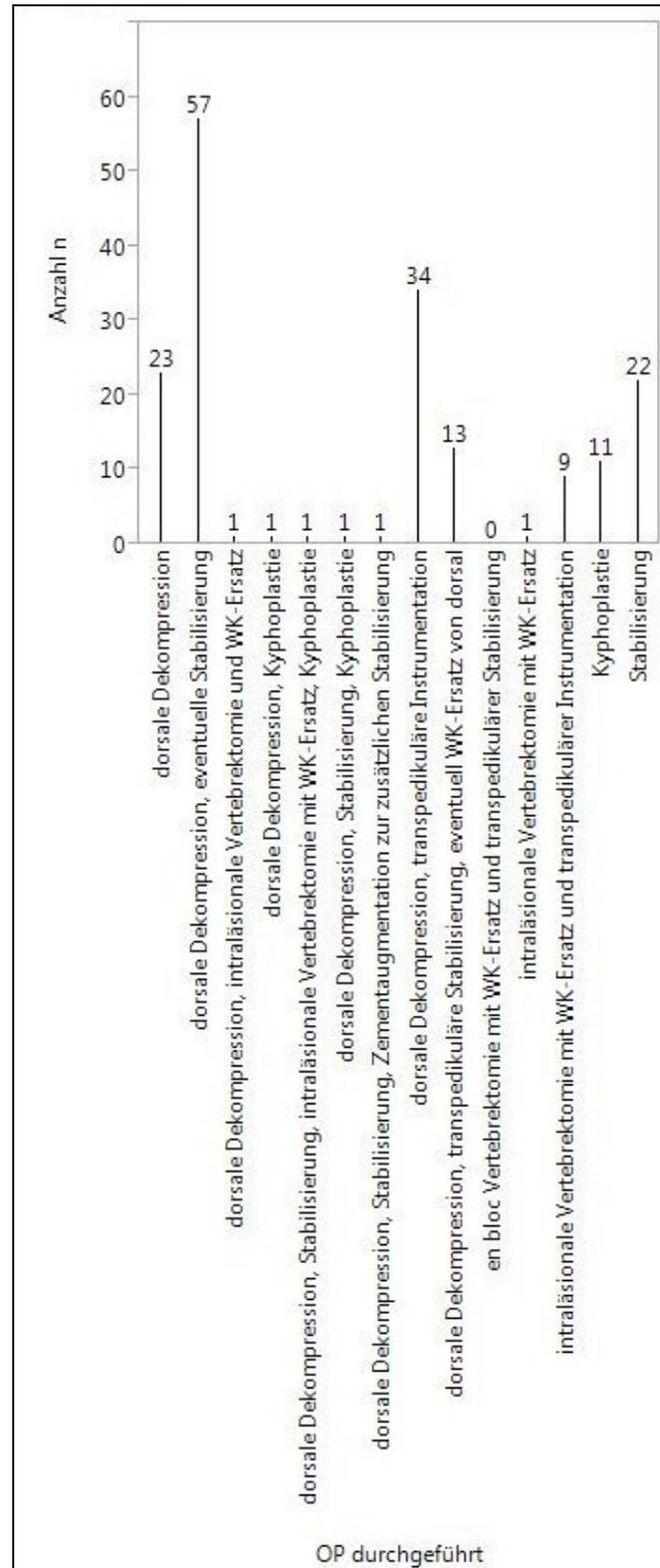


Abbildung 12: Durchgeführte Operationen

In Tabelle 14 wird gegenübergestellt, ob hinsichtlich der operativen Strategie nach der Empfehlung gemäß dem Tokuhashi-Score und der Tomita-Klassifikation gehandelt wurde und, ob operativ weniger oder mehr durchgeführt wurde als empfohlen.

Insgesamt wurde 37 Mal nach der Empfehlung des Tokuhashi-Scores und der Tomita-Klassifikation gehandelt; 54 Mal wurde weniger ausgedehnt operiert als empfohlen und 27 Mal wurde ausgedehnter vorgegangen als empfohlen.

Operative Strategie	Nach der Empfehlung gehandelt	Operativ weniger durchgeführt als empfohlen	Operativ mehr durchgeführt als empfohlen
Dorsale Dekompression	7	0	10
Dorsale Dekompression und Stabilisierung	18	11	10
Dorsale Dekompression, eventuelle Stabilisierung	11	16	4
En-bloc-Vertebrektomie mit WK-Ersatz und transpedikulärer Instrumentation	0	11	0
Intraläsionale totale Vertebrektomie und			
Rekonstruktion mit WK-Ersatz und dorsaler Stabilisierung	1	12	3
Dorsale Dekompression, transpedikuläre Stabilisierung, eventuell	0	4	0
WK-Ersatz von dorsal			

Tabelle 14: Vergleich der empfohlenen operativen Strategie mit dem tatsächlich durchgeführten Eingriff

3.9.2 Wirbelkörperersatz

Im Rahmen von 25 Operationen wurde ein Wirbelkörperersatz eingebracht: Bei 11 Patienten wurde auf das Harms-Cage von DePuy zurückgegriffen, 7 Mal wurde XPAND von Globus medical eingesetzt, 4 Mal Synex von Synthes und 3 Mal war die Palacosplombe das Mittel der Wahl.

Bei einer Revisionsoperation wurde ein Obelisc von Ulrich medical implantiert.

3.9.3 Komplikationen

Insgesamt waren 62 Komplikationen bei 42 Patienten zu verzeichnen, wobei 35,59% der Patienten betroffen waren. Die Komplikationen werden in Tabelle 15 aufgezeigt.

Bei 64,41% des Patientenkollektivs kam es zu keiner Komplikation. 12,71% der Komplikationen traten intraoperativ auf, 16,95% der Komplikationen waren postoperativ zu diagnostizieren. Intra- und postoperative Komplikationen kamen kombiniert bei 5,93% des Patientenkollektivs vor. Davon kam es bei 27 Patienten zu 1 Komplikation, bei 11 Patienten zu 2 Komplikationen, bei 3 zu 3 und bei 1 Patienten zu 4 Komplikationen.

Komplikation	Anzahl n
Durariss	6
starke Blutung	16
Hämatom	3
Drainageabriss	1
Pleuraerguss	2
Randwinkelerguss	2
Flüssigkeitskollektion	2
Wundheilungsstörung und- dehiszenz	8
Wundinfektion	3
Dislokation des Wirbelkörperersatzes	1
Serom	3
Schraubenausriss und-lockerung	3
Stabbruch	2
Lockerung der Instrumentation durch Tumorausbreitung	1
Korrektur bei Ausräumung des Tumors	6
Erweiterung der Spondylodese durch progredienten Tumorprozess	1
Tumorrezidiv	2

Tabelle 15: Komplikationen

In Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv hatten 33,05% der Patienten, bei denen operativ weniger durchgeführt wurde als empfohlen, keine Komplikation zu verzeichnen. 13,56% der Patienten litten an einer Komplikation.

16,95% der Patienten, bei denen nach der Empfehlung gehandelt wurde, hatten keine Komplikationen zu verzeichnen. Bei 12,71% der Patienten gab es 1 Komplikation. Wurde operativ mehr gemacht als empfohlen, hatten 14,41% der Patienten keine Komplikation, 9,32% litten an mindestens einer.

3.9.4 Revisionen

Insgesamt wurden 23 Revisionsoperationen (19,66%) im Patientenkollektiv dokumentiert, deren Gründe in Tabelle 16 aufgeführt sind. In 16 Fällen wurde jeweils 1 Revisionsoperation durchgeführt, in 5 Fällen wurde das Operationsergebnis 2 Mal revidiert. 3 und 5 Revisionsoperationen waren jeweils bei 1 Patienten notwendig.

Revisionsgrund	Anzahl n
starke Blutung	1
Korrektur bei der Ausräumung des Tumors	5
Ausräumung Hämatom	2
Lockerung der Instrumentation durch Tumorausbreitung	1
Erweiterung der Spondylodese	1
Dislokation des Wirbelkörperersatzes	1
Wundheilungsstörung und-dehiszenz	8
Wundinfektion	3
Stabbruch	2
Schraubenausriss und-lockerung	3
Serom	3
Drainageabriss	1
Tumorrezidiv	2

Tabelle 16: Revisionsgrund

Tabelle 17 stellt die Revisionsoperationen im Vergleich mit der empfohlenen Operation durch den Tokuhashi-Score und die Tomita-Klassifikation dar.

	Keine Revisions-OP	Revisions-OP
Weniger ausgedehnt operiert als empfohlen	37,29%	9,32%
Nach Empfehlung gehandelt	22,03%	7,63%
Ausgedehnter operiert als empfohlen	21,19%	2,54%

Tabelle 17: Revisionsoperationen im Vergleich mit der empfohlenen Operation durch den Tokuhashi-Score und die Tomita-Klassifikation

3.10 Funktionelle Ergebnisse postoperativ

Für 72,38% der Patienten war postoperativ ein Gehen ohne Defizit möglich. Gehen mit leichtem Defizit war für 4,76 Patienten möglich. Mit Gehstützen konnten sich postoperativ 7,62% Patienten selbständig gehend fortbewegen. 10,48% der Patienten waren postoperativ auf einen Rollator oder Gehwagen angewiesen, 4,76% der Patienten auf einen Rollstuhl.

Bei 25 Patienten (23,80%) trat eine Besserung des neurologischen Status ein, bei 8 Patienten (7,61%) kam es zu einer Verschlechterung des neurologischen Zustandes und bei 72 Patienten (68,57%) konnte keine Änderung des neurologischen Status beobachtet werden.

3.11 Orthesen-Versorgung

Bei 46 Patienten war die Mobilisation postoperativ orthesenfrei möglich. 31 Patienten bekamen eine BOB-Orthese angepasst, 15 eine weiche Halskrause, bzw. Halskrawatte und 22 Patienten ein Lumbamed-Disc-Mieder. 3 Personen waren angehalten postoperativ eine starre Halskrause zu tragen und eine Person war angehalten eine TLSO-Orthese anzulegen.

3.12 Tumornachbehandlung

Postoperativ erhielten 42 Patienten (35,59%) eine Chemotherapie. Einer adjuvanten Radiotherapie wurden 73 Patienten (61,86%) zugeführt.

3.13 Letztes Follow-Up und Überlebenszeitanalyse

3.13.1 Letztes Follow-Up

Beim letzten Follow-Up (15.11.2013) waren 33 Patienten (31,42%) am Leben und 72 Patienten (68,57%) verstorben.

3.13.1.1 Letztes Follow-Up und Geschlechterverteilung

19 männliche Patienten und 14 weibliche Patienten waren beim letzten Follow-Up am Leben. Bereits verstorben waren 40 Männer und 32 Frauen.

3.13.1.2 Bezug des Primärtumors zum letzten Follow-Up

Abbildung 13 veranschaulicht den Zustand der Patienten in Bezug zum Primärtumor beim letzten Follow-Up.

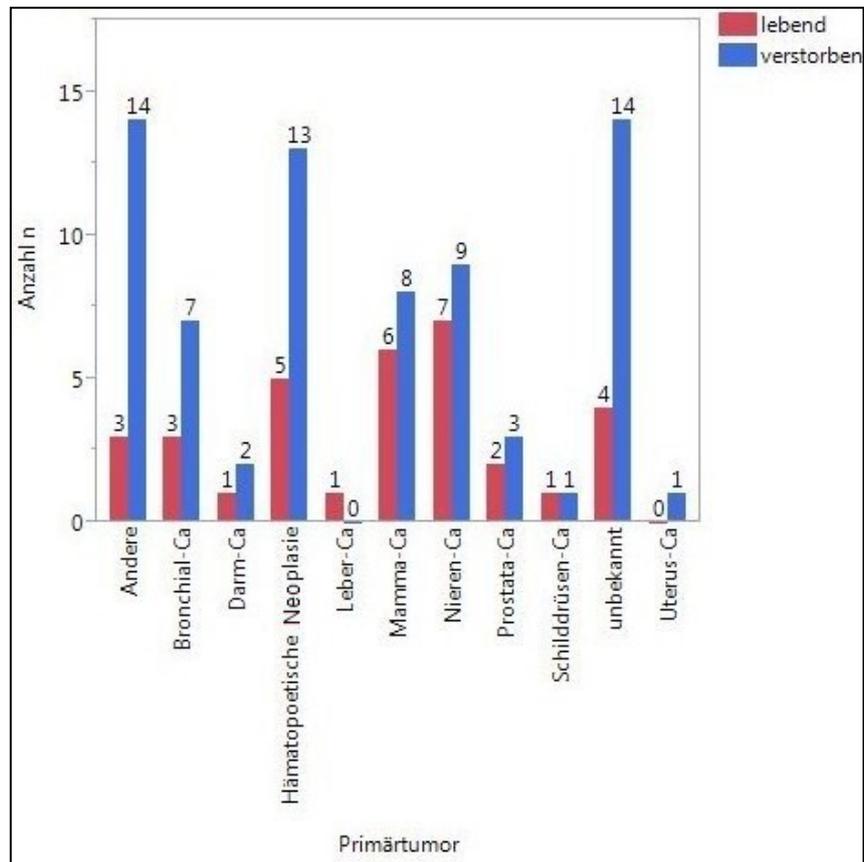


Abbildung 13: Bezug des Primärtumors zum Zustand der Patienten beim letzten Follow-Up

3.13.2 Überlebenszeitanalyse

In Abbildung 14 ist die Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs aufgezeigt. Die meisten Patienten (26,41%) wiesen eine Überlebenszeit zwischen 1460 und 2189 Tagen auf.

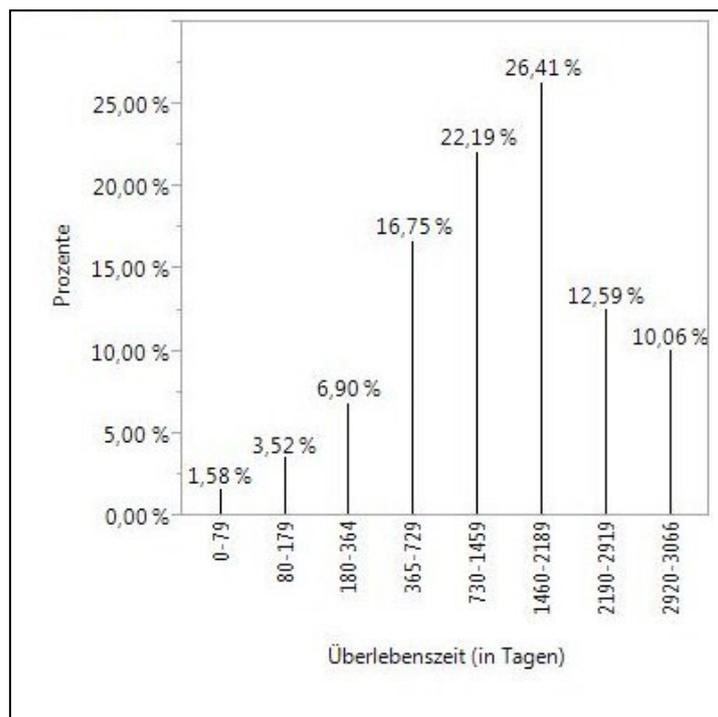


Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse des Patientenkollektivs

3.13.2.1 Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs

Die mittlere Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs lag bei 802,95 Tagen, wobei das Konfidenzintervall von 95% zwischen 230 und 657 Tagen lag und die mediane Überlebenszeit 461 Tage betrug.

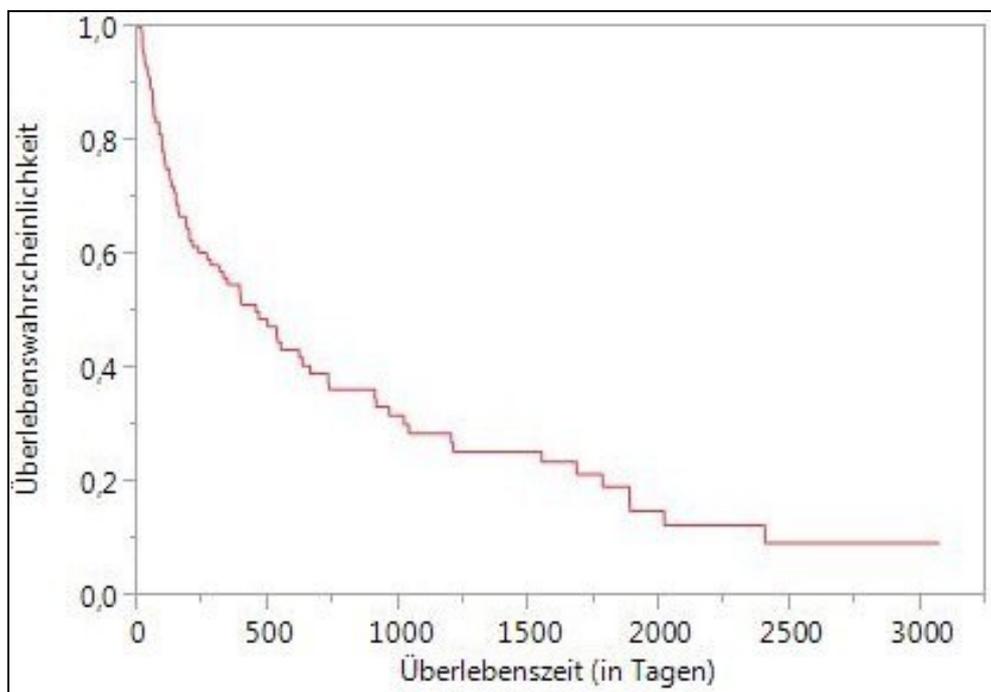


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs, n=105

3.13.2.2 Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Geschlechterverteilung

Bei den männlichen Patienten lag der Mittelwert der Überlebenszeit bei 605,86 Tagen mit einem 95%-igen Konfidenzintervall von 144-657 Tagen. Die mediane Überlebenszeit betrug 391 Tage.

Bei der weiblichen Studiengruppe war eine mittlere Überlebenszeit von 955 Tagen und ein 95%-iges Konfidenzintervall von 206-1198 Tagen vorhanden. Die mediane Überlebenszeit lag bei 532 Tagen.

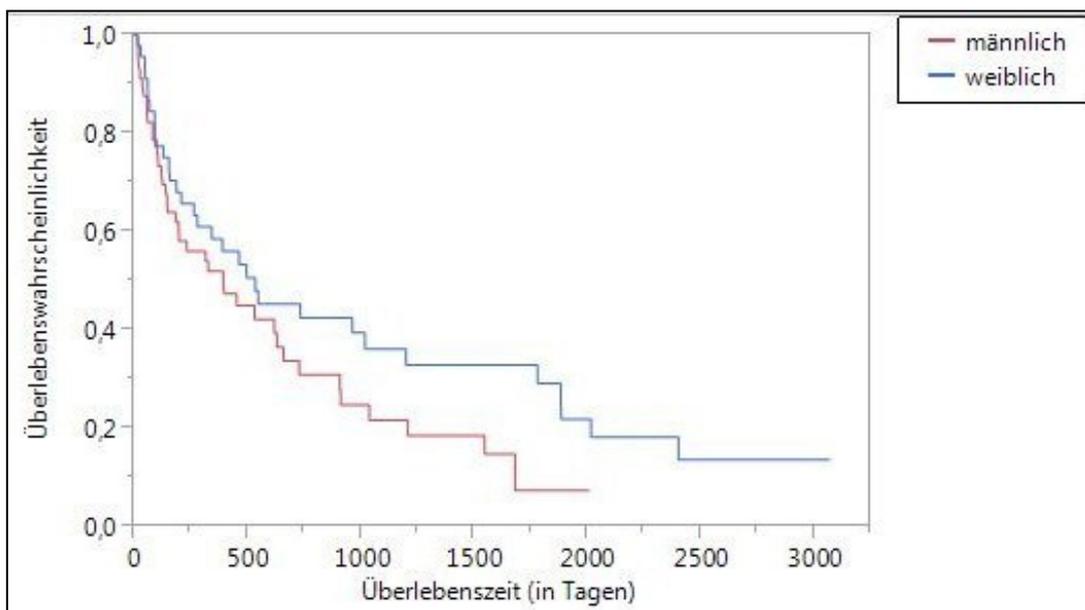


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich mit der Geschlechterverteilung, n=105

3.13.2.3 Überlebenswahrscheinlichkeit und erwartete Prognose durch den Tokuhashi- Score

In Abbildung 17 sind 3 Kaplan-Meier-Kurven zu sehen. Gebildet wurden die Gruppen 1, 2 und 3 durch die Summe des Tokuhashi-Scores und die daraus resultierende Lebenserwartung.

Für Gruppe 1 (Lebenserwartung < 3 Monate) ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 251 Tagen und ein Konfidenzintervall (95%) von 23-657 Tagen, wobei die mediane Überlebenszeit bei 79 Tagen lag.

Bei Gruppe 2 (Lebenserwartung von 3-6 Monaten) ließ sich ein Mittelwert der Überlebenszeit von 688 Tagen errechnen mit einem 95%-igen Konfidenzintervall von 184-545 Tagen. Die mediane Überlebenszeit lag bei 341 Tagen.

Für Gruppe 3 (Lebenserwartung > 6 Monate) ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 1095 Tagen bei einem 95%-igen Konfidenzintervall von 395-1880 Tagen. Außerdem ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 1016 Tagen.

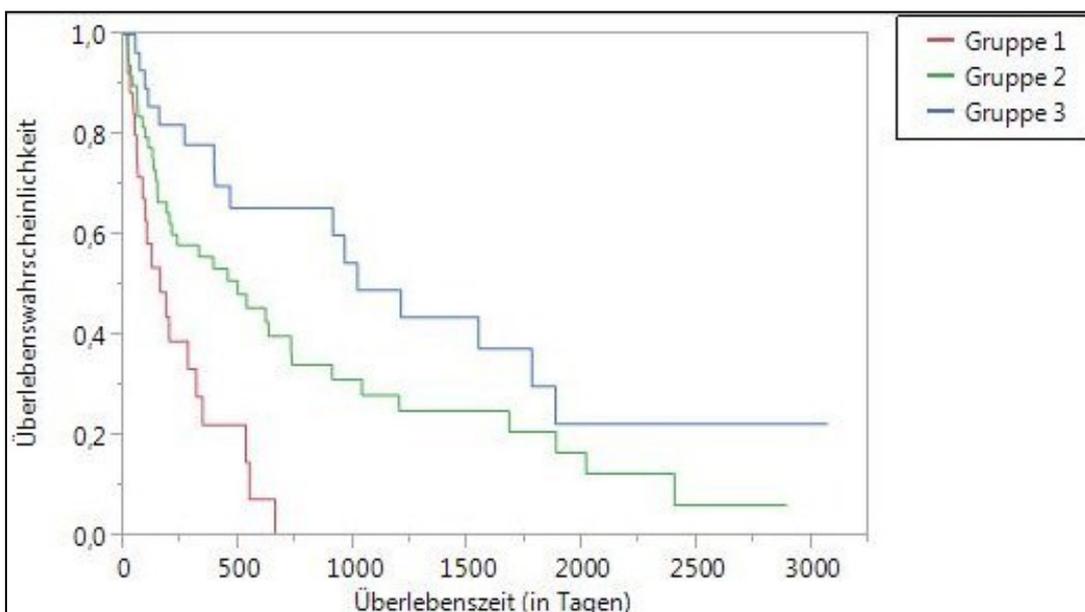


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeit und Prognose des Tokuhashi-Scores, n=97

Die 1-Jahres-Überlebensrate des gesamten Patientenkollektivs betrug 55%. Auf 44% berechnete sich die 2-Jahres-Überlebensrate.

Auf 20% belief sich das 1-Jahres-Überleben von Gruppe 1, bei Gruppe 2 betrug diese 55% und bei Gruppe 3 war ein 1-jähriges Überleben von 78% vorhanden. Ein 2-Jahres-Überleben von 0% hatte Gruppe 1, wobei sich bei Gruppe 2 ein Überleben von 40% nach 2 Jahren und bei Gruppe 3 ein Überleben von 69% nach 2 Jahren beschreiben ließ.

3.13.2.4 Mittlere Überlebenszeit im Verhältnis zum Tokuhashi-Score

In Abbildung 18 wird die mittlere Überlebenszeit im Verhältnis zum Tokuhashi-Score dargestellt.

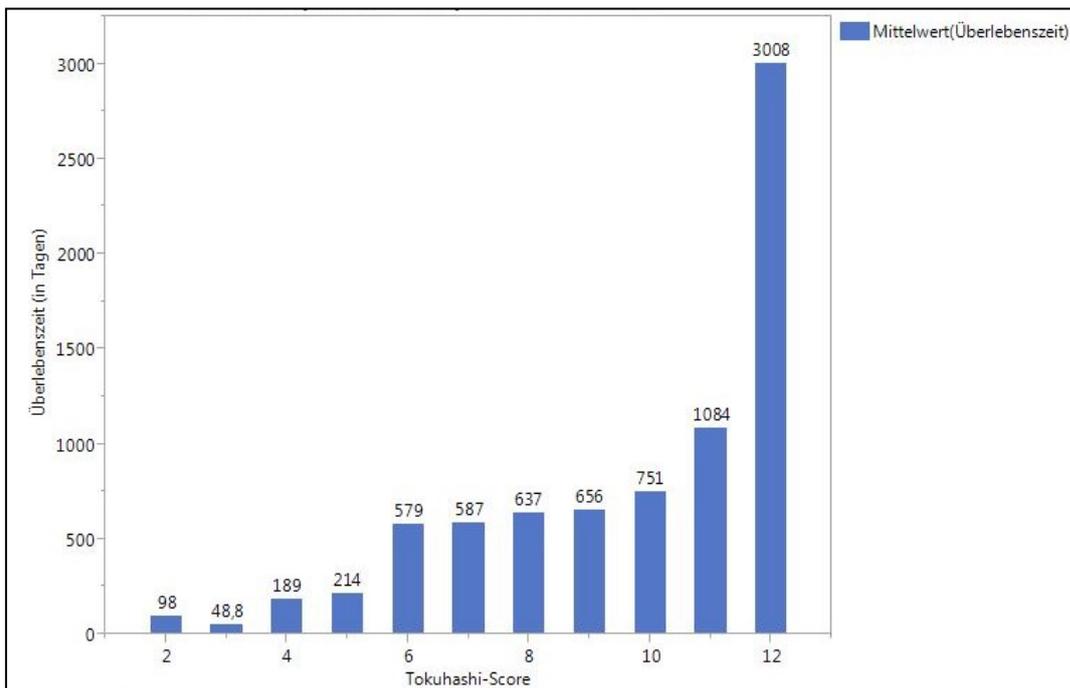


Abbildung 18: Mittlere Überlebenszeit im Verhältnis zum Tokuhashi-Score

3.13.2.5 Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Histologie

Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Histologie wird in Tabelle 18 dargestellt.

Primärtumor	Mittelwert Überlebenszeit (in Tagen)	Standardfehler (in Tagen)	95% Konfidenzintervall (in Tagen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)
Mamma-Ca	1411	302	156	1777
unbekannt	844	161	184-1198	906
Nieren-Ca	721	135		657
Schilddrüsen-Ca	388			388
Hämatopoetische Neoplasien	702	196	143-1882	382
Andere	391	85	79-628	277
Prostata-Ca	135	42	13	195
Darm-Ca	74	35	14	104
Bronchial-Ca	148	50		90

Tabelle 18: Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Histologie

Anbei die graphische Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit häufig vorkommender Primärtumoren in der Statistik in Form einer Kaplan-Meier-Kurve:

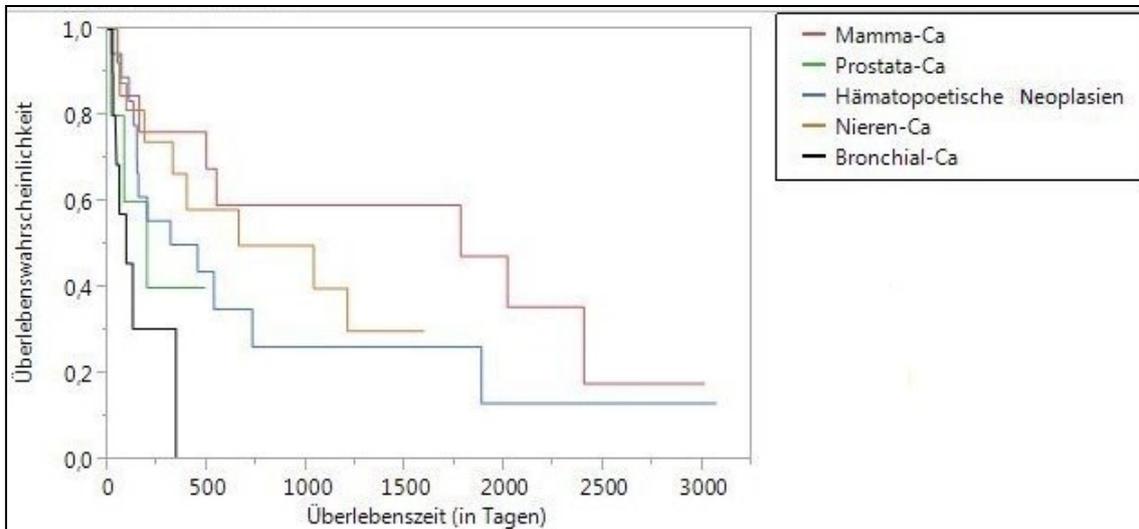


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeit im Verhältnis zur Histologie

Tabelle 19 veranschaulicht die 1-Jahres- und 2-Jahres-Überlebensrate häufig vorkommender Primärtumoren in der Statistik:

Primärtumor	1-Jahres-Überlebensrate (in Prozent)	2-Jahres-Überlebensrate (in Prozent)
Mamma-Ca	75%	60%
Nieren-Ca	68%	50%
Hämatoepoetische Neoplasien	50%	37%
Prostata-Ca	40%	Keine Information über Patienten vorhanden
Bronchial-Ca	Patienten verstorben	Patienten verstorben

Tabelle 19: 1-Jahres- und 2-Jahres-Überlebensraten häufig vorkommender Primärtumoren

3.13.2.6 Mittlere Überlebenszeit im Hinblick auf den Primärtumor

Die mittlere Überlebenszeit in gesonderter Darstellung in Form von Abbildung 20.

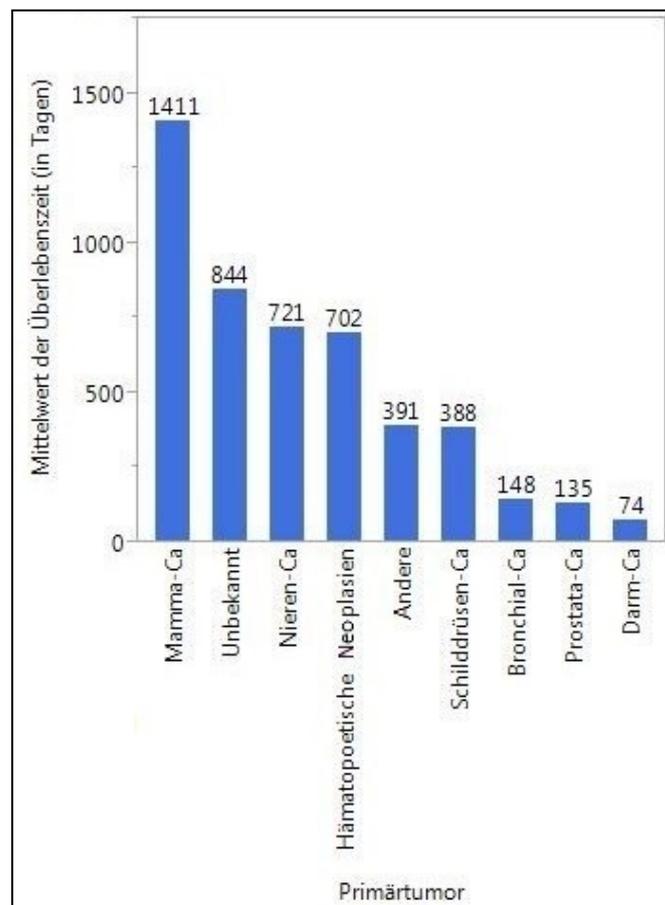


Abbildung 20: Mittlere Überlebenszeit im Hinblick auf den Primärtumor

4 Diskussion

Da die Zahl der Krebspatienten mit erfolgreicher Therapie des Primärtumors in den letzten Jahren stetig zugenommen hat [97], steigt die Anzahl der Patienten mit spinalen Metastasen im Verlauf [55]. Die Entscheidung der Behandlungsmethode sollte anhand der Lebenserwartung getroffen werden [37, 98], unter anderem, weil sich die neurologische Wiederherstellung bis zu mehreren Monaten postoperativ ziehen kann [99]. Dadurch, dass die prognostische Bewertung von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen sehr schwierig ist, wurden verschiedene Bewertungssysteme entwickelt, die die Überlebenszeit der Patienten vorhersagen sollen [21, 40, 44, 47]. Eine multidisziplinäre Entscheidungsfindung im Hinblick auf die Therapie stellt hierbei eine Voraussetzung dar [10, 100]. In der Literatur werden Indikationen, Chancen und Methoden der operativen Therapie nach wie vor stark debattiert [10, 27]. Die Morbidität in der Wirbelsäulen Chirurgie ist groß und die Komplikationsrate entsprechend hoch [61, 84, 101-105]. Potentielle Risikofaktoren für zunehmende Komplikationen sollten präoperativ in Erfahrung gebracht werden, sodass es zu einer adäquaten Einschätzung der Erwartungen und Chancen durch eine Operation kommen kann [106]. Die Behandlung von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen hat in den allermeisten Fällen einen palliativen Charakter [13], wobei das Behandlungsziel eine Steigerung der Lebensqualität ist [44, 107, 108].

4.1 Patientengut

Die Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von ca. 8 Jahren mit einer Patientenzahl von 105. Das Kollektiv war bei der statistischen Auswertung mit 97 Patienten verhältnismäßig groß, da nur wenige Patienten exkludiert werden mussten. 59 männliche und 46 weibliche Patienten wurden in die Statistik eingeschlossen, wobei die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Operation zwischen 61 und 70 Jahren alt waren. Das mittlere Alter betrug 60,76 Jahre. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Studien von Leithner et al., Balain et al. und SeJun Park et al. [49, 96, 109].

Die häufigsten Primärtumoren waren die hämatopoetischen Neoplasien, sowie das Nieren-, Mamma- und Bronchialkarzinom. In 18 Fällen (17,14%) handelte es sich um einen CUP. Gakhar et al. berichteten ebenso von häufig vorhandenen hämatopoetischen Neoplasien, sowie Mamma-, Nieren- und Lungenkarzinomen [110]. Auch Jansson und Bauer beschrieben Nieren-, Mamma- und Bronchial-Ca als häufige Primärtumoren, jedoch waren bei dieser Studie 40% der Patienten an einem Prostata-Ca erkrankt [99]. Die 3 häufigsten Lokalisationen der Primärtumoren waren bei der Studie von Tokuhashi et al. Mamma, Niere und Lunge [39]. Bei der Studie von Jansson und Bauer und Tokuhashi et al. war der Primärtumor bei 15,00-20,31% der Patienten nicht bekannt [39, 99], was dem Ergebnis der vorliegenden Untersuchung entspricht. Lokalisiert waren die spinalen Metastasen in der vorliegenden Studie vor allem in der Lendenwirbelsäule und in der Brustwirbelsäule. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem anderer Studien [40, 97].

4.2 Tokuhashi-Score und Tomita-Klassifikation

Durch den Tokuhashi-Score wurde die Prognose der Patienten vorhergesagt, wobei die Prognosen bezüglich der Lebenserwartung in 3 Gruppen eingeteilt wurden. Eine prognostizierte Lebenserwartung von <3 Monate hatten 10 Patienten. Nach der Auswertung traf bei 6 Patienten die Prognose zu, kein Patient wurde bezogen auf die Lebenserwartung überschätzt und 4 Patienten wurden unterschätzt. Eine Lebenserwartung von 3-6 Monaten prognostizierte man für 60 Patienten, von denen 11 nach der Auswertung überschätzt wurden, 38 unterschätzt wurden und bei 11 Patienten bestätigte sich die Prognose. Eine Lebenserwartung von >6 Monate hatten 27 Patienten prognostiziert bekommen. 5 Patienten wurden überschätzt, keiner unterschätzt und bei 22 Patienten bewahrheitete sich die Prognose. Es ist deutlich zu erkennen, dass in der dritten Gruppe am wenigsten Abweichungen auszumachen sind, da 81,48% der Patienten hinsichtlich ihrer prognostizierten Überlebenszeit richtig eingeschätzt wurden. Ebenso sind bei der ersten Gruppe 60% der Prognosen richtig gestellt worden. Nur 18,33% der Patienten der zweiten Gruppe wurden richtig eingeschätzt. Insgesamt traf die prognostizierte Überlebenszeit bei 40,20% der Patienten zu. Außerdem ist zu erwähnen, dass Gruppe 1 eine mittlere Überlebenszeit von 251 Tagen hatte, Gruppe 2 von 688 Tagen und Gruppe 3 hatte eine mittlere Überlebenszeit von 1095 Tagen vorzuweisen. Die 1-Jahres-Überlebensraten der verschiedenen Gruppen lagen bei 20%, 55% und 78%. Die Überlebensrate nach 2 Jahren betrug in den unterschiedlichen Gruppen 0%, 40% und 69%. Erkennt werden kann, dass die mittlere Überlebenszeit gruppenspezifisch unterschiedlich lang ist, doch ist die Überlebenszeit deutlich länger als durch den Tokuhashi-Score prognostiziert. In der Studie von Gakhar et al., die sich über 4 Jahre erstreckte, wurden in der ersten Gruppe (<6 Monate angenommene Überlebenszeit) 36,1% der Patienten richtig eingeschätzt, in der zweiten Gruppe (6-12 Monate angenommene Überlebenszeit) stimmte die geschätzte Prognose mit dem tatsächlichen Outcome in 9,1% der Fälle überein und in der dritten Gruppe (>12 Monate angenommene Überlebenszeit) wurde eine Übereinstimmung von 80,9% erfasst [110].

In der vorliegenden Studie wurden entsprechende Resultate erreicht, wobei die Gruppen etwas anders eingeteilt waren. In Anlehnung an Gakhar et al. kann geschlussfolgert werden, dass der überarbeitete Tokuhashi-Score nicht zuverlässig benutzt werden kann, um in allen Patientengruppen die Überlebenszeit richtig zu prognostizieren [110]. Pointillart et al. teilte ebenfalls mit, dass die Genauigkeit beim modifizierten Tokuhashi-Score weniger als 60% beträgt [98] und auch Tomita et al. sind der Meinung, dass der Tokuhashi-Score nur als Anhaltspunkt verwendet werden kann [44]. Hingegen gehen Tokuhashi et al. davon aus, dass deren Bewertungssystem für die Abschätzung der Lebenserwartung sinnvoll ist [37]. Die Zuverlässigkeit der Prognose lag laut Tokuhashi et al. bei 63,3% beim nichtmodifizierten Tokuhashi-Score [40]. Beim überarbeiteten Score lag die Übereinstimmung der prognostizierten Lebenserwartung und dem tatsächlichen Outcome bei der prospektiven Reihe der 118 Patienten bei 86,4% und bei der retrospektiven Reihe der 246 Patienten bei 82,5% [40]. Die Studie von Quraishi et al. brachte ebenfalls zum Ausdruck, dass der Tokuhashi-Score deutlich mit dem tatsächlichen Überleben der Patienten mit MSCC korrelierte [97]. Leithner et al. prüften 7 verschiedene Bewertungssysteme, wobei sie zu dem Schluss kamen, dass der Score nach Bauer und der modifizierte Bauer-Score die präzisesten Bewertungssysteme mit einer exakten Prognose der Überlebenszeit darstellen. Die Aussagekraft des Tokuhashi-Scores wurde in der eben genannten Publikation in Bezug auf Patienten mit multiplem Myelom hervorgehoben [49]. In der Arbeit von Yamashita et al. wird der Tokuhashi-Score als sehr nützlich dargestellt, da das tatsächliche Outcome mit dem vorhergesagten Überleben bei 79% der Patienten übereinstimmte [111]. Balain et al. untersuchten den modifizierten Bauer-, Tokuhashi- und Tomita-Score im Rahmen ihrer Studie und beschrieben abschließend, dass ein Score eine mögliche Stütze im Entscheidungsfindungsprozess darstellt, jedoch sollte die Behandlungsstrategie individuell entschieden werden [96]. Auch teilten Leithner et al. im Rahmen ihrer Publikation mit, dass die Entscheidung betreffend der Therapie eines Patienten mit spinalen Metastasen nicht vollständig auf einen prognostischen Score basiert sein sollte [49]. Enkaoua et al. sehen die Schwäche des Tokuhashi-Scores darin, dass die gesamte Krankengeschichte des Patienten bekannt sein muss, was beispielsweise nicht möglich ist, wenn der Patient als Notfall ins Krankenhaus eingeliefert wird [14]. Trotzdem bekräftigen Enkaoua et al. den prognostischen Wert des Scores [112].

Tokuhashi et al. haben auch in Zukunft vor an ihrem Bewertungssystem zu arbeiten, um die Prognose für alle Patientengruppen exakter vorhersagen zu können [40].

Über die chirurgische Klassifikation von Tomita et al. wurde schon in einigen Artikeln berichtet [45, 113]. Diese Einteilung wird als hilfreich beschrieben, da durch diese die Wirbelsäuleninstabilität abgeschätzt werden kann [114].

4.3 Operative Therapie

Bei 23 Patienten wurde eine dorsale Dekompression, bei 34 Patienten wurde eine Dekompression mit Stabilisierung und in 22 Fällen wurde eine Stabilisierung der Wirbelsäule durchgeführt. Eine dorsale Dekompression wurde 13 Mal mit transpedikulärer Stabilisierung und eventuellem WK-Ersatz von dorsal durchgeführt. Eine Kyphoplastie wurde 11 Mal ausgeführt. 9 Patienten wurden mit einer intraläsionalen Vertebroektomie mit WK-Ersatz und transpedikulärer Instrumentation versorgt. Jeweils bei einem Patient fand eine dorsale Dekompression mit Kyphoplastie, mit Stabilisierung und Zementaugmentation, mit Stabilisierung und Kyphoplastie, mit intraläsionaler Vertebroektomie und WK-Ersatz, mit Stabilisierung und mit einer intraläsionalen Vertebroektomie mit WK-Ersatz und Kyphoplastie Anwendung. Eine intraläsionale Vertebroektomie mit WK-Ersatz wurde 1 Mal durchgeführt.

Insgesamt wurde bei 37 Patienten nach der Empfehlung des Tokuhashi-Scores und der Tomita-Klassifikation gehandelt, 54 Patienten wurden weniger ausgedehnt operiert und 27 Patienten wurden ausgedehnter operiert als empfohlen. Auffallend an den vorhandenen Daten ist, dass keine En-bloc-Vertebroektomie mit WK-Ersatz und Instrumentation Anwendung fand. Das tatsächliche Vorgehen fiel also konservativer aus als empfohlen. Zudem wurde häufiger weniger ausgedehnt operiert, als ausgedehnter im Vergleich zur Empfehlung. Im Rahmen der Studie von Jansson und Bauer wurde ebenfalls über keine durchgeführte En-bloc-Vertebroektomie berichtet. 212 Patienten wurden mit einer posterioren Dekompression und Stabilisation versorgt, 47 Mal wurde eine Dekompression durchgeführt und 23 Mal eine Dekompression mit einer Rekonstruktion.

In 11 Fällen wurde eine Zementaugmentation aufgebracht [99]. Auch Tokuhashi et al. berichteten über nur 5 durchgeführte En-bloc-Resektionen bei 246 operierten Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen [40]. Dagegen führten Tomita et al. eine En-bloc-Spondylektomie bei der Hälfte der Patienten ihrer Studie durch (26), um so die Zahl der Revisionsoperationen zu minimieren [44]. Nach Balain et al. sollten sich Operateure auch bei guter Prognose des Patienten mit radikalen Operationen zurückhalten [96]. Im Gegensatz dazu steigt, gemäß anderer Quellen in der Literatur, durch die Verbesserung der operativen Techniken die Anzahl der ausgedehnten Operationen [115-117]. Beachtet werden muss aber, dass aggressive Operationen bei spinalen Metastasen risikoreich und anspruchsvoll sind [100]. En-bloc-Resektionen sollten trotz des Risikos von Komplikationen durchgeführt werden, wenn es möglich und erforderlich ist. Durch En-bloc-Resektionen sind bessere lokale Kontrollen möglich, wovon die meisten Patienten, die Komplikationen erlitten haben, profitieren. Wird eine unpassende Operationsmethode gewählt, kann es zu einem lokalen Rezidiv kommen, welches die Prognose deutlich verschlechtert und die Komplikationsrate erhöht, so Balain et al. [118].

4.4 Komplikationen und Revisionen

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 62 Komplikationen bei 42 Patienten registriert, was 35,59% des Patientengutes entspricht. 64,41% der Patienten blieben komplikationslos. Am häufigsten wurden starke Blutungen (n=16), sowie Wundheilungsstörungen und -dehiszenzen (n=8) erfasst. Zu Durarissen und einer wiederholten Ausräumung des Tumors kam es 6 Mal. Die Komplikationsrate war nicht erhöht, obwohl ausgedehnter operiert wurde als durch den Tokuhashi-Score und die Tomita-Klassifikation empfohlen.

Nach chirurgischen Eingriffen werden in der Literatur Komplikationsraten bei tumorinfiltrierten Wirbelkörpern von 19,0-29,9% angegeben [101, 102, 106, 119-121].

Boriani et al. gaben an, dass in deren Studie, welche sich mit der Morbidität von En-bloc-Resektionen befasste, 34,3% der Patienten an insgesamt 70 Komplikationen litten. 3 Patienten verstarben durch die Komplikationen [118]. Vergleichbare Daten liefert die Studie aus dem Jahr 2001 von Hüntze, wobei 32 Patienten (29,9%) postoperative Komplikationen entwickelten [122]. Die Komplikationsrate der vorliegenden Evaluation liegt somit im oberen Bereich der Komplikationsraten im Vergleich zur genannten Literatur. Eine Erklärung sind die präoperativ häufig durchgeführte Radiotherapie (70,48%) und Chemotherapie (60,00%), da für die Entwicklung von Wundheilungsstörungen bei Tumorpatienten mit Metastasen der oft reduzierte Ernährungszustand und die bereits erlangten Steroid- und Radiotherapien verantwortlich sind [61, 101, 123-125]. Vor allem wird häufig von Wundheilungsstörungen in Folge von neoadjuvanter Radiotherapie berichtet [99, 101, 126]. Eine weitere Erklärung für die Komplikationsrate der vorliegenden Studie könnte die hohe Anzahl an Patienten sein, die als Primarius ein Plasmozytom oder ein Nieren-Ca vorzuweisen hatten (n=32). Bei diesen stark vaskularisierten Tumoren kommt es häufig zu ausgiebigen intraoperativen Blutungen oder Hämatomen [121]. Der intraoperativ oft hohe Blutverlust, welcher auch in unserer Studie erfasst wurde, wird in einigen Publikationen beschrieben und ist eine der häufigsten Komplikationen bei der Wirbelsäulen Chirurgie. Der Blutverlust während einer Operation scheint in Zusammenhang mit der Rate der postoperativen Wundmorbidität und der postoperativen Infektionen zu stehen [61, 99, 100]. Boriani et al. gaben außerdem an, dass die Morbidität signifikant durch multisegmentale Resektionen und Operationen mit zwei zeitnahen Zugängen beeinflusst wird. Zudem wurden mehr Komplikationen erfasst bei Patienten, die sich einer En-bloc-Resektion unterzogen, oder bei denen ein Rezidiv aufgetreten ist [118].

Das Wiederkehren eines Tumors stellt eine der schlimmsten Komplikationen dar. Bei wiederholten operativen Eingriffen ist eine höhere Morbidität gegenwärtig, da im Rahmen der Revisionsoperation Fibrosen durch vorausgegangene Operationen oder Radiotherapien präpariert werden müssen [118]. In den vorliegenden Daten wurden insgesamt 23 Revisionsoperationen (19,66%) durchgeführt.

Bei Patienten, bei denen operativ weniger ausgedehnt operiert wurde als durch den Tokuhashi-Score und die Tomita-Klassifikation empfohlen, wurden mehr Revisionsoperationen ausgeführt (9,32%), als bei Patienten, die ausgedehnter operiert wurden als empfohlen (2,54%) oder bei denen nach der Empfehlung gehandelt wurde (7,63%). In der Studie von Jansson und Bauer wurden von insgesamt 282 Patienten 29 erneut operiert (10,28%) [99]. In der Studie von Li et al. wurde die Rezidivrate bei den En-bloc-Operationen als niedriger befunden, als beim Tumordebulking [100].

4.5 Vergleich des neurologischen Status prä- und postoperativ

Bei 72 Patienten (68,57%) war postoperativ keine Änderung des neurologischen Zustandes vorhanden. Bei 25 Patienten (23,80%) trat eine Besserung ein, in 8 Fällen (7,61%) kam es zu einer Verschlechterung des neurologischen Status. In der Literatur wird von einer durchschnittlichen Verbesserung des neurologischen Status von 50-70% berichtet [7, 50, 99, 127]. Diese Diskrepanz lässt sich durch den präoperativen neurologischen Zustand der Patienten erklären. In der eigenen Studie konnten 63,81% der Patienten eine intakte motorische und sensible Funktion vorweisen, sodass bei diesen Patienten keine Besserung im Hinblick auf die Neurologie möglich war. Die Verschlechterung bei 7,61% der Patienten ist vergleichbar mit den Daten, die in der Publikation von Jansson und Bauer beschrieben wurden [99].

In der vorliegenden Studie war bei 72,38% der Patienten postoperativ das Gehen ohne ein Defizit möglich, 7,62% der Patienten benutzten Gehstützen, 10,48% der Patienten einen Rollator oder Gehwagen und 4,76% der Patienten benötigten einen Rollstuhl zur Fortbewegung. In der Publikation von Jansson und Bauer wird die postoperative Gehfähigkeit bei mehr als 80% der Patienten geschildert [99]. Insgesamt konnte somit festgestellt werden, dass postoperativ eine Verbesserung des neurologischen Status und der Mobilität vorhanden war.

Dies führte zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. Lovey et al. untersuchten 53 Patienten mit epiduraler Spinalkanalkompression, von denen nur einer seine Gehfähigkeit wiedererlangte [128]. Findet eine Progression der Neurologie, wie der Verlust der Blasen- und Mastdarmfunktion, innerhalb von 24-48 Stunden statt, kann laut Literatur von einer schlechten Prognose ausgegangen werden [129, 130]. Somit sollte eine Wiederherstellung der neurologischen Funktion innerhalb dieses Intervalls schnellstmöglich erfolgen [16].

4.6 Überlebenszeitanalyse des Patientenkollektivs

In der eigenen Untersuchung lag die mittlere Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs bei 802,95 Tagen, wobei die Überlebensrate nach einem Jahr bei 55% lag und nach zwei Jahren bei 40%. Leithner et al. berichteten in ihrer Publikation von einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 28 Monaten [49], was mit der vorliegenden Studie ungefähr übereinstimmt. Park et al. führten eine Studie mit 125 Patienten mit spinalen Metastasen zwischen den Jahren 2006 und 2012 durch. Sie gaben eine durchschnittliche Überlebenszeit von $22 \pm 2,6$ Monaten an [109], was etwas variiert im Vergleich zur eigenen Studie. Delank et al. leiteten aus ihren Erfahrungen ab, dass die durchschnittliche Überlebensrate nach 2 Jahren bei etwa 10-20% liegt [24], was sich mit der Studie von Jansson und Bauer deckt. Hier lag die Überlebensrate nach einem Jahr bei 30% und nach 2 Jahren bei 16% [99].

Die längste Überlebenszeit im Mittel war bei Patienten mit Mamma-Ca vorhanden (1411 Tage), gefolgt von der Patientengruppe mit CUP (844 Tage), mit Nieren-Ca (721 Tage) und mit hämatopoetischen Neoplasien (702 Tage). Die mittlere Überlebensrate der anderen Tumoren lag bei 844 Tagen, die der Patienten mit Schilddrüsen-Ca bei 388 Tagen. Eine durchschnittliche Überlebenszeit von 148 Tagen wiesen die Patienten mit einem Bronchial-Ca auf und 135 Tage war die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Prostatakrebs. Bei 74 Tagen lag die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit einem Darmkarzinom. Ähnliche Ergebnisse legten Leithner et al. in ihrer Studie dar.

Sie publizierten, dass Patienten, die an einem multiplem Myelom oder Mamma-Ca erkrankt waren, die durchschnittlich längste Überlebenszeit vorzuweisen hatten (51 respektive 35 Monate). Die kürzeste durchschnittliche Überlebenszeit hatten Patienten mit einem Bronchial-Ca (3 Monate), gefolgt von Prostatakrebs-Patienten (7 Monate), anderen (14 Monate) und Patienten mit einem Nierenzell-Ca (23 Monate) [49]. Yamashita et al. untersuchten in Zusammenhang mit ihrer Studie 85 Patienten. Ihrer Meinung nach ist die Prognose bei vorhandenem Brust-, Prostata-, Schilddrüsen-Ca und bei einem Myelom als positiv zu bewerten, jedoch sei eine geringere Überlebenszeit bei einem Bronchialkarzinom zu erwarten [111]. Dies stimmt mit der vorliegenden Untersuchung bis auf die Überlebenszeit der Patienten mit einem Prostata-Ca überein.

In der vorliegenden Studie betrug die 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Mamma-Ca 75%, bei Patienten mit einem Nieren-Ca bei 68%, bei vorhandener hämatopoetischer Neoplasie lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 50% und bei Patienten mit einem Prostatakarzinom bei 40%. Patienten mit einem Bronchialkarzinom waren nach einem Jahr nicht mehr am Leben. Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei Mamma-Ca-Patienten bei 60%. Bei Patienten, die an einem Nierenkarzinom erkrankt waren bei 50% und bei Patienten mit einer hämatopoetischen Neoplasie lag die mittlere Überlebensrate nach 2 Jahren bei 37%. Zu Patienten mit einem Prostata-Ca kann keine Aussage gemacht werden, da zu diesem Zeitpunkt keine Information zum Zustand der Patienten vorlag. In der Publikation von Tatsui et al. wurden 425 Patienten untersucht. Die 1-Jahres Überlebensrate betrug 83,3% für Patienten mit einem Prostata-Ca, 77,7% für Brustkrebspatienten, 52,2% für Patienten mit einem Nieren-Ca, 44,6% für Gebärmutterhalskrebspatientinnen, 21,7% für Patienten mit Bronchial-Ca und 0% für die Patienten, die an Magenkrebs litten [131]. Größtenteils stimmen die Ergebnisse der eigenen Studie mit der von Tatsui et al. überein. In Klekamps und Samiis Studie, die 740 Patienten einschloss, wurde resümiert, dass der Primärtumor hinsichtlich der Überlebenszeit eines Patienten mit spinalen Metastasen ein zentraler Faktor sei [124]. Ebenso schilderten Enkaoua und Balain et al., dass der Primärtumor ein entscheidender Faktor ist, um das postoperative Ergebnis einzuschätzen [14, 96]. Dieser Schlussfolgerung kann auf Basis der eigenen Studie zugestimmt werden.

5 Zusammenfassung

Die vorgestellte Studie wurde durchgeführt, um eigene Ergebnisse bezüglich der Einschätzung der Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen und der angewandten Therapie zu überprüfen. Zudem beschäftigt sich die vorliegende Dissertation mit der Anwendbarkeit des Tokuhashi-Scores und der Tomita-Klassifikation. Die Studie basiert auf einer retrospektive Analyse von 105 Patienten, die zwischen dem 31.01.2005 und 19.12.2012 an der Universitätsklinik für Orthopädie in Tübingen auf Grund von Wirbelsäulenmetastasen operiert worden waren. Die Studiengruppe setzte sich aus 59 männlichen und 46 weiblichen Patienten zusammen. Zum OP-Zeitpunkt betrug das mittlere Alter 60,76 Jahre. Die häufigsten Primärtumoren waren das CUP-Syndrom, die hämatopoetischen Neoplasien, sowie das Nieren-, Mamma- und Bronchialkarzinom. Lokalisiert waren die spinalen Metastasen vor allem in der Lendenwirbelsäule (n=31) und in der Brustwirbelsäule (n=25). Multiple spinale Metastasen waren bei 41 Patienten vorhanden. Der ursprüngliche Tokuhashi-Score nach Tokuhashi et al. [39] und die Tomita-Klassifikation nach Tomita et al. [44, 45] wurden bei jedem Patienten angewendet. Das durch den Tokuhashi-Score [39] prognostizierte Überleben und das tatsächliche Outcome stimmten in 39 Fällen überein, 16 Mal wurden Patienten hinsichtlich des Überlebens überschätzt und 42 Mal unterschätzt.

Von den Patienten, die eine prognostizierte Überlebenszeit von maximal 3 Monaten durch den Tokuhashi-Score vorhergesagt bekommen haben, wurden 60% richtig eingeschätzt. Von der Patientengruppe, die laut des Tokuhashi-Scores eine Lebenserwartung zwischen 3 und 6 Monaten hatten, wurden 18,30% richtig beurteilt. Hingegen wurde die Personengruppe mit einem prognostizierten Überleben von >6 Monaten in 81,48% der Fälle hinsichtlich des Überlebens richtig eingeschätzt. Es ist zudem festzuhalten, dass bei Gruppe 1 eine mittlere Überlebenszeit von 251 Tagen festzustellen war; Gruppe 2 hatte eine mittlere Überlebenszeit von 688 Tagen und Gruppe 3 von 1095 Tagen.

Betreffend der operativen Strategie, welche durch den Tokuhashi-Score und die Tomita-Klassifikation erörtert worden war, zeigt die hier vorgestellte Studie folgendes Ergebnis: Bei 37 Patienten wurde nach der Empfehlung des Tokuhashi-Scores und der Tomita-Klassifikation gehandelt, 54 Patienten wurden weniger ausgedehnt operiert und 27 Patienten wurden ausgedehnter operiert als empfohlen. Insgesamt wurden 23 Revisionoperationen (19,66%) realisiert. Mehr Revisionsoperationen (9,32%) wurden bewerkstelligt bei den Patienten, bei denen operativ primär weniger ausgedehnt operiert wurde als durch den Tokuhashi-Score oder die Tomita-Klassifikation empfohlen wurde. Weniger operative Eingriffe wurden revidiert an Patienten, welche ausgedehnter operiert wurden als empfohlen (2,54%) oder bei denen nach der Empfehlung gehandelt wurde (7,63%). In der vorliegenden Studie konnten insgesamt 62 Komplikationen bei 42 Patienten erfasst werden (35,59%). Bei 64,41% des Patientenkollektivs war keine Komplikation zu verzeichnen. Die Komplikationsrate war nicht höher, auch wenn ausgedehnter operiert worden war als empfohlen.

Das gesamte Patientenkollektiv hatte eine postoperative Überlebenszeit von durchschnittlich 802,95 Tagen. Es ergab sich eine Überlebensrate von 55% nach 1 Jahr und 40% nach 2 Jahren.

In der vorliegenden Studie berechnete sich die 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Mamma-Ca auf 75%, bei Patienten mit einem Nieren-Ca auf 68%, bei vorhandener hämatopoetischer Neoplasie auf 50% und bei Patienten mit einem Prostatakarzinom auf 40%. Nach 1 Jahr waren die Patienten dieser Studie mit Bronchialkarzinom nicht mehr am Leben.

Postoperativ war bei der Mehrheit der Patienten keine Änderung des neurologischen Status vorhanden (n=72). Bei 25 Patienten konnte eine Besserung festgestellt werden, wohingegen es in 8 Fällen zu einer Verschlechterung des neurologischen Zustandes kam. Das Gehen ohne Defizit war postoperativ bei 72,38% der Patienten möglich, 7,62% der Patienten waren auf Gehstützen angewiesen, 10,48% der Patienten benutzten einen Rollator oder Gehwagen zur Fortbewegung und 4,76% der Patienten benötigten einen Rollstuhl.

6 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Einteilung der Patienten mit Hilfe des Tokuhashi-Scores [39] in 3 Gruppen anhand der prognostizierten Überlebenszeit. Die Ergebnisse zeigen, dass die jeweiligen Mittelwerte der Überlebenszeit der unterschiedlichen Gruppen der Tokuhashi-Einteilung nach der Überlebenszeit entsprechen. Dies lässt darauf schließen, dass es sich bei der Gruppeneinteilung durch den Tokuhashi-Score [39] um eine sinnvolle Einteilung der Patienten hinsichtlich der Überlebenszeiten handelt. Jedoch muss dazu gesagt werden, dass die Überlebenszeit der Patienten bei jeder Gruppe länger war als prognostiziert wurde. Ebenso konnte festgestellt werden, dass die Überlebenszeit der Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen durch den ursprünglichen Tokuhashi-Score [39] je nach Patientengruppe unterschiedlich genau beurteilt werden kann. Der Personenkreis, der gemäß Tokuhashi-Score [39] eine vorhergesagte Überlebenszeit von 3-6 Monate hat, kann durch das angesprochene Bewertungssystem nur sehr ungenau beurteilt werden. Das Überleben der Patienten, die ein vorhergesagtes Überleben von weniger als 3 Monaten und mehr als 6 Monaten haben, kann durch das Bewertungssystem nach Tokuhashi [39] besser abgeschätzt werden; die Vorhersage bezüglich des Überlebens durch den Tokuhashi-Score [39] trifft innerhalb dieser Patientengruppen deutlich öfter zu. Überdies kann aus der Gegenüberstellung der Überlebenszeit und des Primarius abgeleitet werden, dass dem Primarius ein hoher Stellenwert in der prognostischen Vorhersage bei Patienten mit spinalen Metastasen zukommt. Dieser scheint mit der Überlebenszeit direkt in Zusammenhang zu stehen. An dieser Stelle sei auf den modifizierten Tokuhashi-Score [40] verwiesen, der diese Kategorie durch ein angepasstes und erweitertes Punktesystem stärker berücksichtigt.

Letztendlich kann gesagt werden, dass eine Erhebung des ursprünglichen [39], wie auch des modifizierten Tokuhashi-Scores [40], prinzipiell bei jedem Patienten sinnvoll ist, um so einen Eindruck des Gesundheitszustandes des Patienten zu gewinnen. Das Ergebnis kann jedoch lediglich hierbei als Richtwert fungieren. Eine alleinige Beurteilung des Patienten durch den vorgestellten Prognose-Score scheint nicht adäquat zu sein, da häufig fehlerhafte Ergebnisse auftreten.

Vor allem stellt nach wie vor die Patientengruppe mit einer prognostizierten Überlebenszeit von 3 bis 6 Monaten eine nur sehr schwer prognostizierbare Patientengruppe dar.

Des Weiteren sollte die Therapieentscheidung gemeinsam mit dem Patient getroffen werden, wobei andere Parameter, wie die Lebenseinstellung, Alter oder Vorerkrankungen des Patienten, die durch diesen Prognosescore nicht erfassbar sind, mit einbezogen werden müssen.

Die Auswertung der operativen Strategie, welche durch den Tokuhashi-Score [39] und die Tomita-Klassifikation [44] erörtert wurde, rechtfertigt in Zukunft eine Tendenz zu aufwendigeren Operationen. Es kann deutlich öfter ausgedehnter operiert werden. Auch En-bloc-Vertebrektomien können nach einer sorgfältigen Patientenauswahl in das Behandlungsspektrum eingebracht werden, um so zukünftig möglicherweise weniger risikoreiche Revisionsoperationen durchführen zu müssen. Es waren mehr Revisionsoperationen zu verzeichnen, wenn primär weniger ausgedehnt operiert wurde als empfohlen. Die Komplikationsrate war nicht erhöht, auch wenn ausgedehnter operiert worden war als nach Score empfohlen.

Abschließend ist zu sagen, dass der Tokuhashi-Score [39] als Anhaltspunkt dienen kann und bei jedem Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen routinemäßig berechnet werden kann. Ebenso kann die Tomita-Klassifikation verwendet werden, um so die Metastasenausdehnung einzustufen.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BRONJ	bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw
BWS	Brustwirbelsäule
Bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
CMI-Kombination	Cyclophosphamid-Methotrexat-5-Fluorouracil-Kombination
CT	Computertomographie
CUP	cancer of unknown primary
Et al.	und andere
HWS	Halswirbelsäule
LWS	Lendenwirbelsäule
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCC	metastatic spinal cord compression
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RT	Radiotherapie
SINS	Spinal instability neoplastic score
Sog.	sogenannt
SPECT	single photon emissions computed tomography
STIR	short tau inversion recovery
Tab.	Tabelle
WK-Ersatz	Wirbelkörperersatz

8 Literaturverzeichnis

1. Wiesmann M. und Nikoubashman O., Tumoren der Wirbelsäule und des Spinalkanals. Atlas Klinische Neuroradiologie: Wirbelsäule und Spinalkanal, Wiesmann M., Linn J., und Brückmann H. 2014, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. S. 215-257.
2. Niethardt F. und Pfeil J., Tumoren. Orthopädie, Bob A. und Bob K. 1997, Stuttgart: Hippokrates. S. 252-254.
3. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., und Wingo P.A., Cancer statistics. CA Cancer J Clin, 2000. 50(1): S. 7-33.
4. Heidecke V., Rainov N.G., und Burkert W., Results and outcome of neurosurgical treatment for extradural metastases in the cervical spine. Acta Neurochir (Wien), 2003. 145(10): S. 873-80; discussion 880-1.
5. Ortiz Gomez J.A., The incidence of vertebral body metastases. Int Orthop, 1995. 19(5): S. 309-11.
6. Wong D.A., Fornasier V.L., und MacNab I., Spinal metastases: the obvious, the occult, and the impostors. Spine (Phila Pa 1976), 1990. 15(1): S. 1-4.
7. Sundaresan N., Digiacinto G.V., Hughes J.E., Cafferty M., und Vallejo A., Treatment of neoplastic spinal cord compression: results of a prospective study. Neurosurgery, 1991. 29(5): S. 645-50.
8. Ryken T.C., Eichholz K.M., Gerszten P.C., Welch W.C., Gokaslan Z.L., und Resnick D.K., Evidence-based review of the surgical management of vertebral column metastatic disease. Neurosurg Focus, 2003. 15(5): S. E11.
9. Jacobs W.B. und Perrin R.G., Evaluation and treatment of spinal metastases: an overview. Neurosurg Focus, 2001. 11(6): S. e10.
10. Harel R. und Angelov L., Spine metastases: current treatments and future directions. Eur J Cancer, 2010. 46(15): S. 2696-2707.
11. Debrunner A.M., Knochenmetastasen und Plasmozytom. Orthopädie Orthopädische Chirurgie: Patientenorientierte Diagnostik und Therapie des Bewegungsapparates. 2002, Bern, Göttingen, Toronto, ON, Seattle, WA: Hans Huber. S. 525-527.
12. Gradinger R. und Burgkart R., Tumoren, in Die Wirbelsäule, Von Stempel A. 2001, Georg Thieme: Stuttgart, New York, NY. S. 243-289.
13. Fachgesellschaften A.d.W.M., Leitlinien der Orthopädie. 2002, Köln: Dt. Ärzte-Verlag.
14. Enkaoua E.A., Indications and Strategy for the Treatment of Spinal Metastases, in Textbook of Bone Metastases, Jasmin C., Coleman R.E., Coia L.R., Capanna R., und Saillant G. 2005, John Wiley & Sons: Southern Gate, Chichester, West Sussex. S. 195-199.
15. Heary R.F. und Bono C.M., Metastatic spinal tumors. Neurosurg Focus, 2001. 11(6): S. e1.
16. Coleman R.E., Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev, 2001. 27(3): S. 165-176.
17. Yoneda T., Michigami T., Yi B., Williams P.J., Niewolna M., und Hiraga T., Use of bisphosphonates for the treatment of bone metastasis in experimental animal models. Cancer Treat Rev, 1999. 25(5): S. 293-299.

18. Dominkus M., Krepler P., Schwameis E., und Kotz R., Surgical therapy of spinal metastases. *Orthopäde*, 1998. 27(5): S. 282-286.
19. Bach F., Larsen B.H., Rohde K., Borgesen S.E., Gjerris F., Boge-Rasmussen T., Agerlin N., Rasmussen B., Stjernholm P., und Sorensen P.S., Metastatic spinal cord compression. Occurrence, symptoms, clinical presentations and prognosis in 398 patients with spinal cord compression. *Acta Neurochir (Wien)*, 1990. 107(1-2): S. 37-43.
20. Helweg-Larsen S. und Sorensen P.S., Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients. *Eur J Cancer*, 1994. 30A(3): S. 396-8.
21. van der Linden Y.M., Dijkstra S.P., Vonk E.J., Marijnen C.A., Leer J.W., und Dutch Bone Metastasis Study G., Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer*, 2005. 103(2): S. 320-328.
22. Yang Z., Yang D., Xie L., Sun Y., Huang Y., Sun H., Liu P., und Wu Z., Treatment of metastatic spinal tumors by percutaneous vertebroplasty versus percutaneous vertebroplasty combined with interstitial implantation of 125I seeds. *Acta Radiol*, 2009. 50(10): S. 1142-1148.
23. Cole J.S. und Patchell R.A., Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol*, 2008. 7(5): S. 459-66.
24. Delank K.S., Wendtner C., Eich H.T., und Eysel P., The treatment of spinal metastases. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. 108(5): S. 71-79, Quiz 80.
25. Frankel H.L., Hancock D.O., Hyslop G., Melzak J., Michelis L.S., Ungar G.H., Vernon J.D.S., und Walsh J.J., Value of Postural Reduction in the Initial Management of Closed Injuries of the Spine With Paraplegia and Tetraplegia. *Paraplegia*, 1969. 7: S. 179-192.
26. Karnofsky D.A., Clinical Evaluation of Anticancer Drugs. *GANN Monograph*, 1967. 2: S. 223-231.
27. Schaser K.D., Melcher I., Mittlmeier T., Schulz A., Seemann J.H., Haas N.P., und Disch A.C., Surgical management of vertebral column metastatic disease. *Unfallchirurg*, 2007. 110(2): S. 137-159; Quiz 160-161.
28. Holland B.R. und Freyschmidt J., MRI diagnosis of bone tumors. *Orthopäde*, 1994. 23(5): S. 355-65.
29. Williams M.P., Cherryman G.R., und Husband J.E., Magnetic resonance imaging in suspected metastatic spinal cord compression. *Clin Radiol*, 1989. 40(3): S. 286-90.
30. Kattapuram S.V., Khurana J.S., Scott J.A., und el-Khoury G.Y., Negative scintigraphy with positive magnetic resonance imaging in bone metastases. *Skeletal Radiol*, 1990. 19(2): S. 113-116.
31. Burgkart R., Gottschling H., Roth M., Gradingner R., und Schweikard A., [Fluoroscopy-based 3D navigation of complex correction osteotomies at the proximal femur]. *Orthopäde*, 2005. 34(11): S. 1137-43.
32. Ohta M., Tokuda Y., Suzuki Y., Kubota M., Makuuchi H., Tajima T., Nasu S., Suzuki Y., Yasuda S., und Shohtsu A., Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with 99Tcm-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun*, 2001. 22(8): S. 875-879.
33. Costelloe C.M., Rohren E.M., Madewell J.E., Hamaoka T., Theriault R.L., Yu T.K., Lewis V.O., Ma J., Stafford R.J., Tari A.M., Hortobagyi G.N., und Ueno

- N.T., Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. *Lancet Oncol*, 2009. 10(6): S. 606-614.
34. Strauss L.G. und Conti P.S., The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med*, 1991. 32(4): S. 623-648; discussion 649-650.
35. Bauer R. und Kotz R., Wirbelsäulentumoren, in *Wirbelsäule*, Bauer R., Kerschbaumer F., und Poisel S. 1991, Georg Thieme: Stuttgart, New York, NY. S. 392-409.
36. Disch A.C., Melcher I., Luzatti A., Haas N.P., und Schaser K.D., Surgical technique of en bloc spondylectomy for solitary metastases of the thoracolumbar spine. *Unfallchirurg*, 2007. 110(2): S. 163-170.
37. Tokuhashi Y., Ajiro Y., und Umezawa N., Outcome of treatment for spinal metastases using scoring system for preoperative evaluation of prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009. 34(1): S. 69-73.
38. Tokuhashi Y., Matsuzaki H., Kawano H., und Sano S., The indication of operative procedure for a metastatic spine tumor: a scoring system for the preoperative evaluation of the prognosis. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, 1994. 68(5): S. 379-89.
39. Tokuhashi Y., Matsuzaki H., Toriyama S., Kawano H., und Ohsaka S., Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1990. 15(11): S. 1110-1113.
40. Tokuhashi Y., Matsuzaki H., Oda H., Oshima M., und Ryu J., A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2005. 30(19): S. 2186-2191.
41. Tang V., Harvey D., Park Dorsay J., Jiang S., und Rathbone M.P., Prognostic indicators in metastatic spinal cord compression: using functional independence measure and Tokuhashi scale to optimize rehabilitation planning. *Spinal Cord*, 2007. 45(10): S. 671-677.
42. Yilmazlar S., Dogan S., Caner B., Turkkan A., Bekar A., und Korfali E., Comparison of prognostic scores and surgical approaches to treat spinal metastatic tumors: a review of 57 cases. *J Orthop Surg Res*, 2008. 3: S. 37.
43. Ulmar B., Naumann U., Catalkaya S., Mucic R., Cakir B., Schmidt R., Reichel H., und Huch K., Prognosis scores of Tokuhashi and Tomita for patients with spinal metastases of renal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2007. 14(2): S. 998-1004.
44. Tomita K., Kawahara N., Kobayashi T., Yoshida A., Murakami H., und Akamaru T., Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2001. 26(3): S. 298-306.
45. Tomita K., Kawahara N., Baba H., Tsuchiya H., Fujita T., und Toribatake Y., Total en bloc spondylectomy. A new surgical technique for primary malignant vertebral tumors. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1997. 22(3): S. 324-333.
46. Enneking W.F., Spanier S.S., und Goodman M.A., A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*, 1980. 153: S. 106-120.
47. Rades D., Dunst J., und Schild S.E., The first score predicting overall survival in patients with metastatic spinal cord compression. *Cancer*, 2008. 112(1): S. 157-161.
48. Bauer H.C. und Wedin R., Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. *Acta Orthop Scand*, 1995. 66(2): S. 143-6.

49. Leithner A., Radl R., Gruber G., Hochegger M., Leithner K., Welkerling H., Rehak P., und Windhager R., Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *Eur Spine J*, 2008. 17(11): S. 1488-1895.
50. Harrington K.D., Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer*, 1997. 80(8 Suppl): S. 1614-1627.
51. Fisher C.G., DiPaola C.P., Ryken T.C., Bilsky M.H., Shaffrey C.I., Berven S.H., Harrop J.S., Fehlings M.G., Boriani S., Chou D., Schmidt M.H., Polly D.W., Biagini R., Burch S., Dekutoski M.B., Ganju A., Gerszten P.C., Gokaslan Z.L., Groff M.W., Liebsch N.J., Mendel E., Okuno S.H., Patel S., Rhines L.D., Rose P.S., Sciubba D.M., Sundaresan N., Tomita K., Varga P.P., Vialle L.R., Vrionis F.D., Yamada Y., und Fourny D.R., A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2010. 35(22): S. E1221-9.
52. Weber M.H., Burch S., Buckley J., Schmidt M.H., Fehlings M.G., Vrionis F.D., und Fisher C.G., Instability and impending instability of the thoracolumbar spine in patients with spinal metastases: a systematic review. *Int J Oncol*, 2011. 38(1): S. 5-12.
53. Fisher C.G., Schouten R., Versteeg A.L., Boriani S., Varga P.P., Rhines L.D., Kawahara N., Fourny D., Weir L., Reynolds J.J., Sahgal A., Fehlings M.G., und Gokaslan Z.L., Reliability of the Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) among radiation oncologists: an assessment of instability secondary to spinal metastases. *Radiat Oncol*, 2014. 9: S. 69.
54. Josten C., Glasmacher S., und Franck A., [Indications and limitations of minimally invasive stabilization of metastatic spinal disease]. *Orthopade*, 2013. 42(9): S. 755-64.
55. von der Hoh N.H., Gulow J., Tschoke S.K., Volker A., und Heyde C.E., [Prognosis scores for spinal metastases]. *Orthopade*, 2013. 42(9): S. 725-733.
56. Georgy B.A., Metastatic spinal lesions: state-of-the-art treatment options and future trends. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. 29(9): S. 1605-1611.
57. Loblaw D.A. und Laperriere N.J., Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol*, 1998. 16(4): S. 1613-1624.
58. Aebi M., Spinal metastasis in the elderly. *Eur Spine J*, 2003. 12 Suppl 2: S. 202-213.
59. Kretzler A. und Molls M., Grundlagen der Radiotherapie und Behandlung ossärer Metastasen. *Grundlagen, Diagnostik und Therapie*, Böttger H.D. 1997, München: Zuckschwerdt-Verlag. S. 70-80.
60. Rades D., Douglas S., Huttenlocher S., Veninga T., Bajrovic A., Rudat V., und Schild S.E., Prognostic factors and a survival score for patients with metastatic spinal cord compression from colorectal cancer. *Strahlenther Onkol*, 2012. 188(12): S. 1114-1118.
61. McPhee I.B., Williams R.P., und Swanson C.E., Factors influencing wound healing after surgery for metastatic disease of the spine. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1998. 23(6): S. 726-732, Diskussion 732-733.
62. Firusian N., Behandlung der Wirbelsäulenmetastasen und Ergebnisse, in *Tumoren der Wirbelsäule*, Schmitt E. 1984, Hippokrates: Stuttgart. S. 135-140.

63. Sorensen S., Helweg-Larsen S., Mouridsen H., und Hansen H.H., Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer*, 1994. 30A(1): S. 22-27.
64. Mercadante S. und Fulfaro F., Management of painful bone metastases. *Curr Opin Oncol*, 2007. 19(4): S. 308-314.
65. Landreneau F.E., Landreneau R.J., Keenan R.J., und Ferson P.F., Diagnosis and management of spinal metastases from breast cancer. *J Neurooncol*, 1995. 23(2): S. 121-134.
66. Neville-Webbe H.L., Holen I., und Coleman R.E., The anti-tumour activity of bisphosphonates. *Cancer Treat Rev*, 2002. 28(6): S. 305-319.
67. van Holten-Verzantvoort A.T., Bijvoet O.L., Cleton F.J., Hermans J., Kroon H.M., Harinck H.I., Vermey P., Elte J.W., Neijt J.P., Beex L.V., und et al., Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long-term bisphosphonate (APD) treatment. *Lancet*, 1987. 2(8566): S. 983-985.
68. Lewington V.J., McEwan A.J., Ackery D.M., Bayly R.J., Keeling D.H., Macleod P.M., Porter A.T., und Zivanovic M.A., A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer*, 1991. 27(8): S. 954-958.
69. Hoefert S. und Reinert S., Die Kieferosteonekrose als Komplikation der antiresorptiven Therapie. *Knochenmetastasen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie - Unter Mitarbeit von T. Todenhöfer, Stenzel A., Fehm T., Hofbauer L.C., und Jakob F.* 2014, Berlin, Heidelberg: Springer. S. 117-126.
70. Patt R.B., Neurolytic blocks of the sympathetic axis. *Cancer Pain*, Patt R.B. 1993, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. S. 418-420.
71. Gonschorek O., Frakturen der unteren Halswirbelsäule (C3 bis C7). *Chirurgie der verletzten Wirbelsäule*, Bühren V. und Josten C. 2013, Berlin, Heidelberg: Springer. S. 181-195.
72. Bartels R.H., van der Linden Y.M., und van der Graaf W.T., Spinal extradural metastasis: review of current treatment options. *CA Cancer J Clin*, 2008. 58(4): S. 245-259.
73. Strowitzki M. und Jaksche H., Spinale Dekompression. *Chirurgie der verletzten Wirbelsäule*, Bühren V. und Josten C. 2013, Berlin, Heidelberg: Springer. S. 57-68.
74. Weber U., Operative Therapie der Myelonkompression bei Wirbelsäulenmetastasen, in *Wirbelsäulenerkrankungen, Wirbelsäulenverletzungen: Operative Therapie- Stabilisierungsverfahren*, Weber U. 1994, Georg Thieme: Stuttgart, New York, NY. S. 148-152.
75. Boriani S., Gasbarrini A., Bandiera S., Barbanti Brodano G., Paderni S., und Terzi S., Surgical Techniques for the Treatment of Bone Metastases of the Spine, in *Textbook of Bone Metastases*, Jasmin C., Coleman R.E., Coia L.R., Capanna R., und Saillant G. 2005, John Wiley & Sons: Southern Gate, Chichester, West Sussex. S. 201-214.
76. Rompe J.D., Eysel P., Hopf C., und Heine J., Decompression/Stabilization of the metastatic spine. Cotrel-Dubousset-Instrumentation in 50 patients. *Acta Orthop Scand*, 1993. 64(1): S. 3-8.

77. Merk H., Koch H., Liebau C., Baltzer A., Dragendorf L., und Grasshoff H., Implantation of a Harms titanium mesh cylinder for vertebral body replacement in spinal metastases. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 2000. 138(2): S. 169-173.
78. Boriani S., Bandiera S., Biagini R., De Iure F., und Giunti A., The use of the carbon-fiber reinforced modular implant for the reconstruction of the anterior column of the spine. A clinical and experimental study conducted on 42 cases. *Chir Organi Mov*, 2000. 85(4): S. 309-335.
79. Ernstberger T., Kogel M., König F., und Schultz W., Expandable vertebral body replacement in patients with thoracolumbar spine tumors. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2005. 125(10): S. 660-669.
80. Zippel H., Hähnel H., und Gummel J., Wirbelresektion und Wirbelersatz, in *Die instrumentierte Fusion von Wirbelsäulenfrakturen und -erkrankungen*, Schulitz K.-P. und Winkelmann W. 1988, Hippokrates: Stuttgart. S. 171-178.
81. Roy-Camille R., Mazel C., Saillant G., und Lapresle P., Treatment of malignant tumors of the spine with posterior instrumentation. *Tumors of the spine: Diagnosis and Clinical Management*, Sundaresan N., Schmidek H.H., Schiller A.L., und Rosenthal D.I. 1990, Philadelphia, PA: WB Saunders. S. 473-492.
82. Kawahara N., Tomita K., Murakami H., Akamaru T., Nanbu K., Ueda Y., und Abdel-Wanis M.E., Total En Bloc Spondylectomy for Spinal Metastases, in *Textbook of Bone Metastases*, Jasmin C., Coleman R.E., Coia L.R., Capanna R., und Saillant G. 2005, John Wiley & Sons: Southern Gate, Chichester, West Sussex. S. 215-223.
83. Tomita K. und Kawahara N., The threadwire saw: a new device for cutting bone. *J Bone Joint Surg Am*, 1996. 78(12): S. 1915-1917.
84. Faciszewski T., Winter R.B., Lonstein J.E., Denis F., und Johnson L., The surgical and medical perioperative complications of anterior spinal fusion surgery in the thoracic and lumbar spine in adults. A review of 1223 procedures. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1995. 20(14): S. 1592-1599.
85. Kassamali R.H., Ganeshan A., Hoey E.T., Crowe P.M., Douis H., und Henderson J., Pain management in spinal metastases: the role of percutaneous vertebral augmentation. *Ann Oncol*, 2011. 22(4): S. 782-6.
86. Barragan-Campos H.M., Vallee J.N., Lo D., Cormier E., Jean B., Rose M., Astagneau P., und Chiras J., Percutaneous vertebroplasty for spinal metastases: complications. *Radiology*, 2006. 238(1): S. 354-362.
87. Lemke D.M. und Haccin-Bey L., Metastatic compression fractures--vertebroplasty for pain control. *J Neurosci Nurs*, 2003. 35(1): S. 50-55.
88. Blattert T.R., *Gedechte Techniken: Kypho-Vertebroplastie. Chirurgie der verletzten Wirbelsäule*, Bühren V. und Josten C. 2013, Berlin, Heidelberg: Springer. S. 119-134.
89. Chi J.H. und Gokaslan Z.L., Vertebroplasty and kyphoplasty for spinal metastases. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2008. 2(1): S. 9-13.
90. Harrington K.D., Metastatic disease of the spine. *J Bone Joint Surg Am*, 1986. 68(7): S. 1110-5.
91. Janjan N., Bone metastases: approaches to management. *Semin Oncol*, 2001. 28(4 Suppl 11): S. 28-34.
92. Winkelmann W. und Schulitz K.-P., Die dorsale Stabilisierung im Rahmen der Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen, in *Die instrumentierte Fusion von*

- Wirbelsäulenfrakturen und -erkrankungen, Schulitz K.-P. und Winkelmann W. 1988, Hippokrates: Stuttgart. S. 179-182.
93. Brado M., Hansmann H.J., Richter G.M., und Kauffmann G.W., Interventional therapy of primary and secondary tumors of the spine. *Orthopade*, 1998. 27(5): S. 269-273.
 94. Haas N.P., Melcher I., und Peine R., Metastases compromising physical stability. *Chirurg*, 1999. 70(12): S. 1415-1421.
 95. Prokop A., Stippel D., Helling H.J., und Rehm K.E., Partial median sternotomy in resection of metastases of the upper thoracic spine. *Unfallchirurg*, 1996. 99(12): S. 986-988.
 96. Balain B., Jaiswal A., Trivedi J.M., Eisenstein S.M., Kuiper J.H., und Jaffray D.C., The Oswestry Risk Index: an aid in the treatment of metastatic disease of the spine. *Bone Joint J*, 2013. 95-B(2): S. 210-216.
 97. Quraishi N.A., Rajagopal T.S., Manoharan S.R., Elsayed S., Edwards K.L., und Boszczyk B.M., Effect of timing of surgery on neurological outcome and survival in metastatic spinal cord compression. *Eur Spine J*, 2013. 22(6): S. 1383-1388.
 98. Pointillart V., Vital J.M., Salmi R., Diallo A., und Quan G.M., Survival prognostic factors and clinical outcomes in patients with spinal metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011. 137(5): S. 849-856.
 99. Jansson K.A. und Bauer H.C., Survival, complications and outcome in 282 patients operated for neurological deficit due to thoracic or lumbar spinal metastases. *Eur Spine J*, 2006. 15(2): S. 196-202.
 100. Li H., Gasbarrini A., Cappuccio M., Terzi S., Paderni S., Mirabile L., und Boriani S., Outcome of excisional surgeries for the patients with spinal metastases. *Eur Spine J*, 2009. 18(10): S. 1423-1430.
 101. Wise J.J., Fischgrund J.S., Herkowitz H.N., Montgomery D., und Kurz L.T., Complication, survival rates, and risk factors of surgery for metastatic disease of the spine. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1999. 24(18): S. 1943-51.
 102. Pascal-Moussellard H., Broc G., Pointillart V., Simeon F., Vital J.M., und Senegas J., Complications of vertebral metastasis surgery. *Eur Spine J*, 1998. 7(6): S. 438-44.
 103. McDonnell M.F., Glassman S.D., Dimar J.R., 2nd, Puno R.M., und Johnson J.R., Perioperative complications of anterior procedures of the spine. *J Bone Joint Surg Am*, 1996. 78(6): S. 839-847.
 104. Weiss H.R. und Goodall D., Rate of complications in scoliosis surgery - a systematic review of the Pub Med literature. *Scoliosis*, 2008. 3: S. 9.
 105. Schwab F.J., Lafage V., Farcy J.P., Bridwell K.H., Glassman S., und Shainline M.R., Predicting outcome and complications in the surgical treatment of adult scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008. 33(20): S. 2243-7.
 106. Lau D., Leach M.R., Than K.D., Ziewacz J., La Marca F., und Park P., Independent predictors of complication following surgery for spinal metastasis. *Eur Spine J*, 2013. 22(6): S. 1402-1407.
 107. Windhager R., Therapie von Tumoren der Wirbelsäule, in *Akutelle Schwerpunkte der Orthopädie*, Springorum H. und Katthagen B. 1994, Thieme: Stuttgart, New York, NY. S. 55-61.

108. Bruns J., Indikation zur operativen Therapie von peripheren Skelettmastasen, in Maligne Knochentumoren. Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie, Reichel H. und Hein W. 1997, Logos: Berlin. S. 155-170.
109. Park S.J., Lee C.S., Chung S.S., Park J.H., Cho K.H., Lee K.H., und Kim Y.T., External validation of the Tokuhashi score in patients undergoing surgery for the treatment of spinal metastasis: 125 consecutive patients series from 2006 to 2012. *Eur Spine J*, 2013. 22: S. 664.
110. Gakhar H., Swamy G.N., Bommireddy R., Calthorpe D., und Klezl Z., A study investigating the validity of modified Tokuhashi score to decide surgical intervention in patients with metastatic spinal cancer. *Eur Spine J*, 2013. 22(3): S. 565-568.
111. Yamashita T., Siemionow K.B., Mroz T.E., Podichetty V., und Lieberman I.H., A prospective analysis of prognostic factors in patients with spinal metastases: use of the revised Tokuhashi score. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011. 36(11): S. 910-917.
112. Enkaoua E.A., Doursounian L., Chatellier G., Mabesoone F., Aimard T., und Saillant G., Vertebral metastases: a critical appreciation of the preoperative prognostic tokuhashi score in a series of 71 cases. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1997. 22(19): S. 2293-2298.
113. Tomita K., Kawahara N., Baba H., Tsuchiya H., Nagata S., und Toribatake Y., Total en bloc spondylectomy for solitary spinal metastases. *Int Orthop*, 1994. 18(5): S. 291-298.
114. Mühlbauer M., Die chirurgische Behandlung spinaler Metastasen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 2011. 12(1): S. 38-42.
115. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F., Payne R., Saris S., Kryscio R.J., Mohiuddin M., und Young B., Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*, 2005. 366(9486): S. 643-648.
116. Ibrahim A., Crockard A., Antonietti P., Boriani S., Bungler C., Gasbarrini A., Grejs A., Harms J., Kawahara N., Mazel C., Melcher R., und Tomita K., Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? An international multicenter prospective observational study of 223 patients. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2007. *J Neurosurg Spine*, 2008. 8(3): S. 271-8.
117. Sundaresan N., Rothman A., Manhart K., und Kelliher K., Surgery for solitary metastases of the spine: rationale and results of treatment. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2002. 27(16): S. 1802-1806.
118. Boriani S., Bandiera S., Donthineni R., Amendola L., Cappuccio M., De Iure F., und Gasbarrini A., Morbidity of en bloc resections in the spine. *Eur Spine J*, 2010. 19(2): S. 231-241.
119. Weigel B., Maghsudi M., Neumann C., Kretschmer R., Muller F.J., und Nerlich M., Surgical management of symptomatic spinal metastases. Postoperative outcome and quality of life. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1999. 24(21): S. 2240-6.
120. Rompe J.D., Hopf C.G., und Eysel P., Outcome after palliative posterior surgery for metastatic disease of the spine--evaluation of 106 consecutive patients after decompression and stabilisation with the Cotrel-Dubousset instrumentation. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1999. 119(7-8): S. 394-400.

121. Hessler C., Raimund F., Regelsberger J., Madert J., Ekkernkamp A., und Eggers C., Surgical complications after metastatic infiltration of the spine. *Chirurg*, 2007. 78(10): S. 915-927.
122. Häntze S., Prognose nach operativer Therapie von Wirbelsäulenmetastasen. Eine retrospektive Analyse. Medizinische Dissertationsschrift. 2003, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
123. Ghogawala Z., Mansfield F.L., und Borges L.F., Spinal radiation before surgical decompression adversely affects outcomes of surgery for symptomatic metastatic spinal cord compression. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2001. 26(7): S. 818-24.
124. Klekamp J. und Samii H., Surgical results for spinal metastases. *Acta Neurochir (Wien)*, 1998. 140(9): S. 957-67.
125. Sundaresan N., Galicich J.H., Lane J.M., Bains M.S., und McCormack P., Treatment of neoplastic epidural cord compression by vertebral body resection and stabilization. *J Neurosurg*, 1985. 63(5): S. 676-684.
126. Demura S., Kawahara N., Murakami H., Nambu K., Kato S., Yoshioka K., Okayama T., und Tomita K., Surgical site infection in spinal metastasis: risk factors and countermeasures. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009. 34(6): S. 635-639.
127. Hammerberg K.W., Surgical treatment of metastatic spine disease. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1992. 17(10): S. 1148-53.
128. Lovey G., Koch K., und Gademann G., [Metastatic epidural spinal compression: prognostic factors and results of radiotherapy]. *Strahlenther Onkol*, 2001. 177(12): S. 676-9.
129. Boogerd W. und van der Sande J.J., Diagnosis and treatment of spinal cord compression in malignant disease. *Cancer Treat Rev*, 1993. 19(2): S. 129-50.
130. Husband D.J., Malignant spinal cord compression: prospective study of delays in referral and treatment. *BMJ*, 1998. 317(7150): S. 18-21.
131. Tatsui H., Onomura T., Morishita S., Oketa M., und Inoue T., Survival rates of patients with metastatic spinal cancer after scintigraphic detection of abnormal radioactive accumulation. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1996. 21(18): S. 2143-8.

9 Anhang

9.1 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Orthopädie unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. T. Kluba durchgeführt. Die Konzeption der Studie kam ebenfalls durch Herrn Prof. Dr. med. T. Kluba zu Stande. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig mit Beratung des Institutes für Biometrie unter Anleitung von Frau A. Naumann. Bei der Datenauswertung und der Herstellung des Manuskriptes bekam ich Unterstützung von Herrn Prof. Dr. med. T. Kluba und von Herrn OA Dr. Dr. med. F. Traub. Hiermit erkläre ich, dass die zur Promotion eingereichte Arbeit in der Medizinischen Fakultät in Tübingen mit dem Titel „Vergleich des individuellen Vorgehens in der Therapie von Wirbelsäulenmetastasen zu den Empfehlungen nach der Tokuhashi- und Tomita-Klassifikation“ selbstständig erstellt wurde. Ich erkläre an Eides statt, dass keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt wurden. Die vorliegende Arbeit wurde ohne ordnungswidrige Hilfe oder unzulässige Hilfsmittel erstellt. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet. Es wurden keine anderen als die bezeichneten Quellen verwendet. Die eben angesprochenen Angaben sind wahr und es wurde nichts verschwiegen. Ich versichere hiermit, dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind. Außerdem erkläre ich, dass bei keiner anderen Hochschule ein Promotionsverfahren oder ein entsprechendes Prüfungsverfahren beantragt wurde. Diese Arbeit wurde nicht in ähnlicher oder gleicher Form einer anderen Prüfungsbehörde im In- oder Ausland vorgelegt, sodass kein akademischer Grad erworben wurde und keine staatliche Prüfung absolviert wurde. Mir ist bekannt, dass falsche oder unvollständige Angaben zur Folge haben können, dass die Fakultät ein Verfahren zur Entziehung eines eventuell verliehenen akademischen Titels einleitet.

Die Daten wurden lediglich von Herrn Prof. Dr. med. T. Kluba anlässlich des Kurses der „Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie“ mit dem Schwerpunkt der Tumororthopädie 2014 im Rahmen der Zusatzweiterbildung „Spezielle Orthopädische Chirurgie“ vorgestellt. Die Daten wurden bis dato nicht publiziert.

Reutlingen, den 13.12.2016

Christiane Lorch

9.2 Danksagung

Dem Ärztlichen Direktor der Universitätsklinik für Orthopädie, Herrn Prof. Dr. med. N. Wülker danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Herrn Prof. Dr. med. T. Kluba bin ich für das Anvertrauen des Themas der vorliegenden Dissertation dankbar. Zudem danke ich für die zuverlässige Unterstützung, die motivierenden Worte, das Korrekturlesen des Manuskripts und vor allem für die kostbare Zeit.

Herrn OA Dr. Dr. F. Traub bin ich dankbar für sein spontanes Entgegenkommen bezüglich der in dieser Dissertation befindlichen Abbildungen.

Herzlich danken möchte ich der Diplom-Statistikerin A. Naumann, die jederzeit bereit war statistische Fragen zu beantworten und statistische Verfahren zu erklären.

Für Geduld und Zeit möchte ich vor allem dem „Computergenie“ Patrick Digel danken, ebenso gebührt Sabrina Tröster Dank für Ihre Unterstützung.

Ganz besonders danke ich meiner tollen Familie für ihre bedingungslose Unterstützung während des gesamten Studiums und des Schreibens der vorliegenden Dissertation.

Meinem Freund Ibrahim Eroglu danke ich ganz herzlich. Er hat mich stets unterstützt, motiviert und stand mir auch bei technischen Problemen immer zur Seite.