Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock

Direktor: Komissarische Leitung PD Dr. med. Gunther Klautke

Effektivität der Strahlentherapie in der palliativen Behandlung von Patienten mit Plasmazelltumoren - eine retrospektive Analyse

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von
Thomas Stölting, geb. am 29.01.1975 in Halberstadt
aus Lidköping

Rostock, April 2008

urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0026-0

Dekan: **Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger**

1. Gutachter: **Prof. Dr. med. Rainer Fietkau**
Direktor Strahlenklinik
Universitätsklinikum Erlangen

2. Gutachter: **Prof. Dr. med. Irenäus Anton Adamietz**
Direktor Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie
Marienhospital Herne - Universitätsklinik
Ruhr-Universität Bochum

3. Gutachter: **Prof. Dr. med. Christian Junghans**
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Abteilung für Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinikum Rostock

Datum der Verteidigung: 20.01.2009

Inhaltsverzeichnis

A Grundlagen .....
1. Einleitung und Zielsetzung 3
2. Charakteristik von Plasmazellveränderungen 5
2.1. Epidemiologie 5
2.2. Ätiologie 5
2.3. Klinik 6
2.3.1. Schmerzmechanismen bei ossärem Tumorbefall 7
2.3.2. Tumorinduzierte Knochenresorption bei multiplen Myelomen 7
3. Diagnostik 8
4. Einteilung und Klassifikation von Plasmazellveränderungen 8
4.1. Solitäre Plasmozytome und MGUS 8
4.2. Multiples Myelom 9
5. Therapie 10
5.1. Die Therapie von Patienten mit solitären Plasmozytomen 11
5.2. Die Therapie von Patienten mit multiplen Myelomen 11
5.2.1. Chemo- und Hochdosistherapie mit Stammzellunterstützung 12
5.2.2. Die Strahlentherapie 13
5.2.3. Operative Verfahren bei Skelettkomplikationen 13
5.2.4. Die Therapie mit Bisphosphonaten 14
B Patienten und Methoden .....
1. Patientenkollektiv 15
2. Datenerfassung und Auswertung 17
3. Statistik und Methoden 18
4. Therapien 19
4.1. Anwendung der Strahlentherapie in der Studiengruppe 19
4.2. Strahlentherapie und Chemotherapie 23
C Ergebnisse .....
1. Strahleninduzierte Analgesie 24
1.1. Einflussfaktoren auf die strahleninduzierte Analgesie 24
1.1.1. Schmerzreduktionsraten bei verschiedenen Dosierungen 24
1.1.2. Weitere Einflussfaktoren auf die Schmerzlinderungsrate 28
1.2. Analgetischer Effekt und Reduktion der Schmerzmedikation 30
1.3. Logistische Regression Schmerzreduktion 32
1.3.1. Ergebnisse der univariaten logistischen Regression 32
1.3.2. Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression 33
1.4. Das Auftreten lokaler Schmerzrezidive 34
2. Rekalzifizierung und Stabilität 36
2.1. Einflussfaktoren auf die strahleninduzierte Rekalzifikation 36
2.1.1. Remineralisationsraten bei verschiedenen Dosierungen 36
2.1.2. Weitere Einflussfaktoren auf die Rekalzifizierung 38
2.2. Logistische Regression Rekalzifizierung 40
2.2.1. Ergebnisse der univariaten logistischen Regression 40
2.2.2. Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression 41
3. Remission von Weichteilmassen 42
4. Neurologische Defizite und Myelonkompression 44
5. Verträglichkeit der Strahlentherapie 45
5.1. Unterbrechungen und Abbrüche von Strahlentherapien 45
5.2. Nebenwirkungen 45
5.3. Auftreten von Frakturen im Bestrahlungsbereich 46
6. Überlebensraten 47

6.1. Überleben Plasmozytome gesamt 47
6.1.1. Tumormanifestation und Überleben 47
6.1.2. Das Überleben von Patienten mit multiplen Myelomen 49
D Diskussion .....
1. Therapie skelettaler Komplikation bei Plasmazelltumoren 56
2. Schmerzlinderung nach Bestrahlung von Plasmazelltumoren 57
2.1. Schmerzreduktion nach Bestrahlung von Patienten mit MM 57
2.2. Schmerzpalliation und Bestrahlungsdosierung 58
2.2.1. Eintritt und Dauer der Schmerzpalliation durch Strahlentherapie 60
2.2.2. Lokalisation der Läsion und Schmerzrückgang nach Bestrahlung 60
2.3. Einfluß von verschiedenen Parametern auf die Schmerzreduktion 61
2.3.1. Allgemeinzustand und Alter 61
2.3.2. Bestrahlung von Frakturen 61
2.3.3. Kombination von Chemo- und Strahlentherapie 62
2.3.4. Kombination von Bisphosphonat- und Strahlentherapie 62
2.4. Schmerzreduktion und lokale Kontrolle nach Bestrahlung von SP 63
2.5. Schmerzrezidive und Rezidivbestrahlungen 64
3. Rekalzifikation von Osteolysen nach Bestrahlung von Plasmazelltumoren . 65
3.1. Konsolidierung von Osteolysen nach Bestrahlung 65
3.1.1. Eintritt und Verlauf der Rekalzifizierung bestrahlter Osteolysen 66
3.2. Rekalzifizierung nach Bestrahlung von Plasmazelltumoren 66
3.3. Rekalzifizierung und Bestrahlungsdosierung 67
3.4. Einfluß von verschiedenen Parametern auf die Rekalzifizierung 69
3.4.1. Allgemeinzustand und Alter 69
3.4.2. Solitäre und multiple ossäre Metastasen 70
3.4.3. Kombination von Chemo- und Strahlentherapie 70
3.4.4. Kombination von Bisphosphonat- und Strahlentherapie 71
3.4.5. Rekalzifikation nach Bestrahlung unterschiedlicher Skelettregionen . 72
3.4.6. Die Rekalzifizierung von Frakturen 73
3.4.7. Das Frakturrisiko nach Bestrahlung von osteolytischen Läsionen 74
4. Myelonkompression bei Plasmazellerkrankungen 75
4.1. Häufigkeit und Therapie von Myelonkompressionssyndromen 75
4.1.1. Dosierung in der Bestrahlung von Myelonkompressionen 76
4.1.2. Überleben nach Myelonkompression und Therapie 77
4.2. Strahlentherapie und Chirurgie bei Rückenmarkkompression 78
5. Weichteilreduktion nach Bestrahlung von Plasmazelltumoren 79
5.1. Effekt durch die Strahlentherapie 79
6. Überlebensraten 80
6.1. Das Überleben von Patienten mit multiplen Myelomen 80
6.2. Das Überleben von Patienten mit solitären Plasmozytomen 80
6.2.1. Generalisation und Prognose von SPB 80
6.2.2. Generalisation und Prognose von EMP 82
E Zusammenfassung 83
F Thesen 86
Literaturverzeichnis 88
Abkürzungsverzeichnis 98

A Grundlagen

1. Einleitung und Zielsetzung

Plasmazelltumore gehören zu den niedrigmalignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und haben einen Anteil von etwa 10% bei malignen hämatologischen Erkrankungen. Die fortschreitende Plasmazellproliferation mit einhergehender Produktion und Akkumulation von Paraproteinen bedingt eine zunehmende Beeinträchtigung von Allgemeinbefinden, Knochenmarkfunktion, Immunsystem, Nierenfunktion, Skelett- und Nervensystem. Kontinuierliche Ausbreitung der Tumorzellen innerhalb des Knochenmarks führt zur osteoporotisch osteolytischen Zerstörung der Knochenmatrix. Die Konsequenzen sind Skelettschmerzen, Wirbelkörpersinterungen, Frakturen von Extremitätenknochen und Kompressionen des Rückenmarks. Im Verlauf der Erkrankung sind die Bestandteile des menschlichen Skelettes multipel und diffus befallen. Die im Vordergrund stehende Schmerzproblematik und die skelettalen Komplikationen beeinträchtigen wesentlich die Lebensqualität der Patienten und machen ein normales Leben unmöglich.

Manifestationen von Plasmazelltumoren sind solitäre Plasmozytome (SP) und multiple Myelome (MM). Zu Beginn sind SP lokal begrenzt wachsende Plasmazelltumore, die im Skelett als solitäres Knochenplasmozytom (SPB) und in den Weichteilen als extramedulläres Plasmozytom (EMP) vorkommen. Die Therapie dieser selteneren solitären Plasmozytome ist durch lokale Bestrahlung kurativ möglich, jedoch muß insbesondere bei SPB später mit einer Disseminierung und Progression zum MM gerechnet werden.

MM sind systemisch auftretende Tumorerkrankungen aus unkontrolliert wachsenden Plasmazellen. Ca. 95% der Patienten mit Plasmazellerkrankungen leiden bei Erstdiagnose bereits an einem MM. Bedeutende Fortschritte in der Behandlung von systemischen Plasmazelltumoren wurden im letzten Jahrzehnt durch die Kombination bisheriger konservativer Polychemotherapien mit Modalitäten der autologen und allogenen Stammzell- oder Knochenmarktransplantation errungen. Dennoch kann ein letaler Verlauf dieser Erkrankung im Allgemeinen nicht abgewendet werden. Da es für die Mehrheit der Betroffenen kein kuratives Konzept gibt, sind die Patienten auf eine wirkungsvolle palliative Therapie und eine interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Einrichtungen angewiesen.

Neben Standard-Chemotherapien, den Hochdosisverfahren mit Unterstützung durch Stammzell- oder Knochenmarktransplantation, chirurgischen Maßnahmen, dem Einsatz von Bisphosphonaten, Interferonen, Gammaglobulinen, der medikamentösen Vermeidung von Schmerzen und Infektionen, hat auch die Strahlentherapie ihren festen Platz. Plasmazelltumore sind hochstrahlensensibel. Der Einsatz der lokal wirksamen Bestrahlung führt zu nachhaltiger Schmerzlinderung, Tumormassenreduktion, zur Remineralisierung von ossären Destruktionen und zur Verbesserung motorischer Ausfälle an Extremitäten. Schmerzfreiheit und gesicherte Beweglichkeit gestatten den Patienten ein hohes Maß an Lebensqualität. Bettlägerigkeit und einhergehende Komorbidität (thromboembolische Ereignisse, Infektionserkrankungen, Depression, geistiger Verfall) können abgewendet und kosten- und personalintensive Pflegemaßnahmen gespart werden.

Ziel dieser Arbeit war es, die Effektivität der Strahlentherapie in der Behandlung von Plasmazelltumoren am Beispiel des Patientenguts der Klinik für Strahlentherapie der Universität Rostock zu demonstrieren. Unsere retrospektive Untersuchung beruhte auf Daten, die innerhalb von 30 Jahren in Krankendateien gesammelt wurden.

Im Vordergrund stand die Auswertung der Ergebnisse von eingetretener Schmerzlinderung und Remineralisierung nach lokaler Bestrahlung von destruktiven Knochenveränderungen. Dabei interessierte es uns, inwieweit patienten-, krankheits- und therapiespezifische Parameter Einfluß auf das lokale Therapieergebnis nahmen. Außerdem wurde die Wirksamkeit der Strahlentherapie in der Therapie von tumorösen Weichteilformationen und Rückenmarkkompressionssyndromen untersucht und das weitere Überleben der bestrahlten Patienten erörtert.

2. Charakteristik von Plasmazellveränderungen

2.1. Epidemiologie

Plasmazelltumore sind maligne Erkrankungen der weißen Blutzellreihe, die im fortgeschrittenen Alter zumeist mit Gipfel im 7. Lebensjahrzehnt auftreten [Kyle et al. 2003 u. 1975, Goldschmidt et al. 2003]. 2% der Patienten sind jünger als 40 Jahre. Plasmazellneoplasien sind die häufigsten, primär bösartigen Knochentumore im höheren Alter. Sie machen 10% aller Hämatoblastosen und 1% aller malignen Erkrankungen aus [Meran et al.1999, Alexanian et al. 1994].

Die Erkrankungsrate ist höher bei Schwarzamerikanern und niedriger bei Asiaten. Die Inzidenz innerhalb der schwarzen Bevölkerung ist etwa doppelt so hoch wie die der weißen Bevölkerung [Rajkumar et al. 2002]. In Europa und Nordamerika beträgt die Inzidenz etwa 3-4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (80jährige 30-40:100.000). Männer sind mit 1.2-1.4:1 etwas häufiger als Frauen betroffen [Goldschmidt et al. 2003, Peest 1999, Meran et al.1999, Oken 1984].

In der Bundesrepublik werden pro Jahr etwa 3.500 Myelomerkrankungen diagnostiziert. In den Vereinigten Staaten von Amerika erkrankten 2002 14.600 Personen neu und 10.800 verstarben [Goldschmidt et al. 2003, Rajkumar et al. 2002].

2.2. Ätiologie

Die Ätiologie ist bisher unbekannt. Man geht von einem mehrstufigen Prozess der malignen Transformation aus (gesund - MGUS - MM) mit neoplastischer Vermehrung terminal differenzierter Plasmazellen. Diese Plasmazellen produzieren monoklonale Immunglobuline eines einzigen Idiotypen (IgG, IgA; selten IgD, IgE; in Ausnahmefällen IgM oder auch biklonal) oder nur Immunglobulinleichtketten (Bence-Jones-Proteine, Typ κ oder λ). Zusätzlich können Leichtketten zu 60% auch bei IgG und IgA- Plasmozytomen nachgewiesen werden [Goldschmidt et al. 2003, Peest 1999]. Als Ursachen werden genetische Faktoren (insbesondere die Chromosomen-13-Deletion), bestimmte HLA- Haplotypen (HLA B5, HLA Cw5 und HLA Cw2), ionisierende Strahlung (Atombombenüberlebende, Arbeiter in Nuklearfabriken, Atomwaffen-Testpersonal, Radiologen), die Exposition mit Pestiziden bei Landarbeitern sowie der Kontakt mit Metallen und Haarfärbemitteln diskutiert [Goldschmidt 2003 et al. Peest 1999, Herrington et al. 1995, Davis et al. 1990].

Gehäuftes Auftreten wurde nach Exposition mit Schwermetallen (Bleidämpfen, Kadmium), Metallen (Kupfer, Nickel), Chemikalien (Benzin, Methyl- und Ethylverbindungen, Urethan, Formaldehyd, Epichlorhydrin, Nitril) und bei Beschäftigung in der Öl-, Leder-, Textilverarbeitung konstatiert. Eine heriditäre Form des Plasmozytoms ist nicht gesichert [Goldschmidt et al. 2003].

2.3. Klinik

Führendes Symptom bei Erstdiagnose ist in 60-90% der Fälle der allmählich beginnende, anhaltende oder bei spontaner Fraktur auch schlagartig einsetzende Knochenschmerz [Meran et al. 1999, Ludwig 1999, Findlay 1987, Oken 1984]. Uncharakteristische Allgemeinerscheinungen (Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, subfebrile Temperaturen, Nachtschweiß und Leistungsabfall) treten gepaart auf mit rezidivierenden Infekten und Blutarmut. Zeichen fortgeschrittener Erkrankung sind pathologische Frakturen, Niereninsuffizienz, Blutungsneigung, Hyperkalzämie, Hyperviskositätssyndrom, neurologische Ausfälle und Amyloidose.
Durch die gesteigerte Knochenresorption wird Kalzium freigesetzt und die Integrität des Knochens sukzessiv geschwächt. Die Hyperkalzämie ist ein onkologischer Notfall. Symptome sind Polydipsie, Polyurie, Müdigkeit, Somnolenz, psychische Veränderungen und Koma.
Es kommt vor allem in den Wirbelkörpern zur Ausbildung von schmerzhaften Osteolysen und Frakturen. Pathologische Wirbelkompressionsfrakturen gefährden die Integrität des Spinalkanals und können akute Querschnittssyndrome hervorrufen.
Als Folge eines Immunglobulinmangels ist das Infektionsrisiko um das 7-15fache erhöht. Die normale Immunglobulinproduktion wird durch die Synthese des monoklonalen, nicht funktionsfähigen Immunglobulins unterdrückt. Durch die steigende Paraproteinmenge im Serum kann sich ein Hyperviskositätssyndrom ausbilden [Meran et al. 1999, Peest 1999].
20% der Patienten leiden initial an einer Niereninsuffizienz, die durch den toxischen Effekt der Paraproteine auf Tubulusepithelien hervorgerufen wird. Dehydratation, Hyperkalzämie, Hyperurikämie, nephrotoxische Medikamente und die Ausbildung einer Amyloidose tragen zur Funktionsstörung bei [Meran et al. 1999, Peest 1999].

2.3.1. Schmerzmechanismen bei ossärem Tumorbefall

Der pathophysiologische Mechanismus der Schmerzauslösung ist nicht vollständig geklärt. Bedeutsam könnten einerseits der Tumorwachstumsdruck und die Infiltration in schmerzsensitive Bereiche, wie Periost oder Nervenfasern, sein. Reaktiv kommt es lokal zu einer Entzündung mit Begleitödembildung. Andererseits spielt die lokale Produktion von körpereigenen und körperfremden Mediatoren als Teil des inflammatorischen Regelkreises, wie z.B. Prostaglandine, Zytokine und Wachstumsfaktoren (IL-1, IL-6, TNF, EGF, TGF α/β, PDGF), eine Rolle. Diese fördern nach Aktivierung von Osteoklasten den Knochenabbau, stimulieren Tumorzellwachstum, aktivieren Nozizeptoren und ziehen chemotaktische Zellen, z.B. Makrophagen, an [Hoskin 2003, Saarto et al. 2002, Meran 1999, Eble und Wannenmacher 1998, Payne 1997, Weinstein 1992, Adamietz et al. 1991]. Durch zunehmende Entkalkung und Destabilisierung der Spongiosa kommt es zu Mikrofrakturen mit intraossärer Druckzunahme.

2.3.2. Tumorinduzierte Knochenresorption bei multiplen Myelomen

Um seine strukturelle Integrität und Stabilität zu gewährleisten, wird Knochen kontinuierlich auf- und abgebaut. Myelomzellen stören die Interaktion zwischen Osteoklasten und Osteoblasten und verschieben das Gleichgewicht in Richtung erhöhte Knochenresorption. Konsekutiv kommt es am betroffenen Knochen zur Ausdünnung von Spongiosa und Kompakta und dem Auftreten von Mikro- und Makrofrakturen [Kurth & Muller 2001, Coleman 1997].

Die gesteigerte Aktivität der Osteoklasten wird durch das Freisetzen von Prostaglandinen, Zytokinen, osteoklastenaktivierenden Faktoren (IL-6, M-CSF, IL-1β, IL-11, TNF, RANKL, MIP) aus eingewanderten Myelomzellen und Makrophagen sowie aus Stromazellen der Knochenmatrix begünstigt [Terpos & Dimopoulos 2005, Coleman 1997, Eble & Wannenmacher 1998, Mundy & Bertoloni 1986]. Gleichzeitig werden Osteoblastenproliferation und Knochenneubildung unterdrückt [Jantunen 2002, Weinstein 1992]. Das Dickkopfprotein (DKK1) aus Myelomzellen hemmt z.B. die Differenzierung von Osteoblasten [Terpos & Dimopoulos 2005]. Osteoklasten setzen Substanzen frei, die Wachstum und Überleben von Myelomzellen fördern (IL6, Osteopontin) [Terpos & Dimopoulos 2005, Meran et al. 1999]. Myelomzellen wiederum fördern Osteoklasten durch Produktion von MIP und Aktivierung der RANK/RANKL-Kaskade [Terpos & Dimopoulos 2005]. Mit Auflösung der Knochenmatrix werden zusätzlich Wachstumsfaktoren frei, die die Proliferation von Myelomzellen begünstigen.

Morphologisches Korrelat sind in vitro und in vivo die betont endostale Anordnung von Plasmazellinfiltraten in Nachbarschaft zu aufgelöster Knochenmatrix und die erhöhte Anzahl von Osteoklasten [Mundy & Bertoloni 1986].

3. Diagnostik

Im Routinelabor fällt oftmals eine sturzartige Blutsenkung auf. Richtungweisend sind ein M-Gradient im Serum bzw. leichte Ketten (Bence-Jones-Proteine) im Urin, Anämie, Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz. Routinemäßig wird eine Knochenmarkpunktion vorgenommen und zytohistologisch ausgewertet. Beim reinen Leichtkettenplasmozytom sind BSG und auch Serumelektrophorese weniger stark verändert. Die Bence-Jones-Proteinurie ist charakteristisch und wird mittels Urinelektroforese nachgewiesen. Der Nachweis von monoklonalen Immunglobulinen im Serum sowie von erhöhter Anzahl von Plasmazellen im Knochenmarkausstrich, in Knochenläsionen und soliden Tumoren führt zur Diagnose [Durie et al. 2003, Goldschmidt et al. 2003, Peest 1999, Meran et al. 1999, Kyle 1975].
Konventionelle Röntgenaufnahmen von Schädel, Becken, Thorax, Wirbelsäule und proximalen Röhrenknochen weisen Osteolysen bei ca. 80% der Patienten nach. 10% der Patienten haben Zeichen der Osteoporose. Knochen-CT und MRT-Untersuchungen weisen eine hohe Sensitivität für die Diagnose von vertebralen Läsionen auf. Mit dem MRT lassen sich Myelome schon im Frühstadium noch vor dem Auftreten von Osteolysen lokalisieren. MRT-Untersuchungen können unentdeckte Knochenläsionen bei 30% der Patienten mit SPB identifizieren und so zu einer korrekteren Stadieneinteilung verhelfen [Liebros et al. 1998, Moulopoulos et al. 1993].

4. Einteilung und Klassifikation von Plasmazellveränderungen

4.1. Solitäre Plasmozytome und MGUS

Neben solitären Plasmozytomen des Knochens (SPB) gibt es extramedulläre Plasmozytome (EMP). Beide Formen gehen unbehandelt in ein multiples Myelom über. Die Progressionsrate zum MM ist bei SPB deutlich höher als bei EMP. Dazu treten Zwischenstadien auf, sogenannte metachrone solitäre Plasmozytome, mit einer bzw. mehreren zusätzlichen Läsion(en) ohne Knochenmarkbefall.
Vom SPB spricht man bei einer biopsiepositiven isolierten Osteolyse ohne Nachweis für eine systemische Myelomerkrankung (ohne Anämie und Nierenbefall, negative Beckenkammbiopsie). Ca. 4% aller Plasmazellneoplasien sind SPB, von denen 25-

75% Paraproteine produzieren [Mendenhall et al. 2003, Strojan 2002, Liebross et al. 1998 und 1999, Bolek et al. 1996, Frassica et al. 1989, Tabelle 1].

Ca. 1-3% beträgt der Anteil von EMP bei Plasmazellneoplasien. Zu 75% entstehen sie im Bereich des oberen Respirationstraktes und weisen zu ca. 25% Paraproteine auf [Dimopoulos et al. 2002 und 2000, Alexiou et al. 1999].

Als Prämyelom wird die Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) angesehen. Charakteristisch ist ein niedriger M-Gradient (<30g/l). Die Knochenmarkinfiltrationsrate liegt unter 5%. Es fehlen Osteolysen, Anämie, Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz. Eine minimale BJ-Proteinurie ist möglich. Die Inzidenz bei Personen über 25 Jahren beträgt 1% und über 70 Jahren 3% [Kyle 1999, 1993].

Diagnostische Kriterien der solitären Plasmozytome, alle Kriterien zutreffend
1. Bioptischer Nachweis nur an einer einzelnen Skelettregion (SPB) oder an einer einzelnen soliden Raumforderung außerhalb des Skeletts (EMP) Röntgen, MRT und/oder FDG-PET müssen sonst unauffällig sein Die Primärläsion kann mit einem geringen Serum- und/oder Urinparaproteingradienten einhergehen
2. Weniger als 10% monoklonale Plasmazellen im Knochenmark
3. Keine weitere myelomtypische Organdysfunktion

Tabelle 1: Diagnostik der solitären Plasmozytome (SPB und EMP) [Durie et al. 2003].

4.2. Multiples Myelom

Verschiedene Verlaufsformen des MM sind bekannt. Um Fälle mit besonders langsamen Verläufen abzugrenzen, wurde von Kyle & Greipp 1980 die Definition "smouldering Myelom" (SMM) eingeführt. Das SSM hat eine niedrige Tumorzellkinetik und verharrt jahrelang ohne Progression in seinem harmlosen Stadium. Es entspricht dem Stadium IA nach Durie & Salmon 1975 [Meran et al. 1999, Kyle & Greipp 1980].

Nichtsekretorische Formen werden zu 1-3% bei MM diagnostiziert und haben weder im Serum noch im Urin ein nachweisbares monoklonales Paraprotein. Der Nachweis gelingt mittels immunzytologischer Techniken im Zytoplasma der Plasmazellen. Bei identischem Gesamtüberleben haben die Patienten eine geringere Tumorlast und die Erkrankung verläuft harmloser [Kyle et al. 2003, Kyle 1995, Oken 1984].

Myelome mit osteosklerotischen Manifestationen treten nach Oken 1984 zu 1% bei Patienten mit MM auf. Im Knochen finden sich ein oder mehrere osteosklerotische Herde mit einer monoklonalen Plasmazellpopulation. Es kommt zu einer ausgeprägten axonal degenerativen Neuropathie [Meran et al. 1999].

Aktive Myelome zählen zu den Kategorien II und III nach Durie & Salmon 1975 und bezeichnen einen systemisch disseminierten Krankheitsprozess, der alle Abschnitte des Knochenmarks erfaßt. Je ausgeprägter die Knochenmarkinfiltration, umso ungünstiger ist die Prognose. Die Klassifikation nach Durie & Salmon 1975 ist prognostisch relevant und erlaubt zum Zeitpunkt der Diagnose eine Abschätzung der Tumorzellmasse anhand einfacher Kriterien (Tabelle 2).

Einteilung der Tumorstadien nach Durie & Salmon 1975		***Myelomzellmasse - Zellen x 10^{12} per m^2 Körperoberfläche***
Stadium I ***<0.6 (niedrig)***	**Stadium II** ***0.6-1.2 (mittel)***	**Stadium III** ***>1.2 (hoch)***
Erfüllung aller folgenden Kriterien:	**Patienten weder im Stadium I noch im Stadium III:**	**Erfüllung eines oder mehrer folgender Kriterien:**
1. Hämoglobin >10 g/dl	1. Hämoglobin 8.5-10 g/dl	1. Hämoglobin <8.5 g/dl
2. s-Kalzium <2.6 mmol/l	2. s-Kalzium <3 mmol/l	2. s-Kalzium >3 mmol/l
3. Normale Knochenstruktur oder solitäre Läsion	3. Begrenzte Knochendestruktion	3. Fortgeschrittene Knochendestruktion
4. Geringe Paraproteinkonzentration im Serum	4. Mittlere Paraproteinkonzentration im Serum	4. Hohe Paraproteinkonzentration im Serum
- IgG <5 g/dl	- IgG 5-7 g/dl	- IgG >7 g/dl
- IgA <3g /dl	- IgA 3-5 g/dl	- IgA >5 g/dl
- LK im Urin <4g/24h	-LK im Urin 4-12 g/24h	- LK im Urin >12 g/24h
Subklassifikation: A = normale Nierenfunktion (Serum-Kreatinin <2.0 mg/dl B = eingeschränkte Nierenfunktion Serum-Kreatinin ≥2.0 mg/dl)		

Tabelle 2: Die Stadieneinteilung von multiplen Myelomen nach Durie & Salmon 1975.

5. Therapie

Das multiple Myelom kann nicht geheilt werden. Palliativmaßnahmen kommen somit große Bedeutung zu. Heilungsansätze gibt es für Patienten mit solitären Plasmozytomen und für jüngere Patienten. Die allogene Knochenmarktransplantation wird als eine mögliche kurative Behandlungsoption angesehen. Ausbreitungsstadium, Alter, Allgemeinbefinden und Zweiterkrankungen des Patienten beeinflussen das Behandlungskonzept. Grundsätzlich wird eine Chemotherapie als Basistherapie durchgeführt. Bei lokal begrenzten symptomatischen Tumorabsiedlungen wird eine Strahlentherapie in Erwägung gezogen. Bei Knocheninstabilität und Querschnittssymptomatik ist primär ein chirurgischer Eingriff indiziert. Im fortgeschrittenen Stadium werden eine Reihe von symptomatischen Behandlungsmöglichkeiten eingesetzt.

5.1. Die Therapie von Patienten mit solitären Plasmozytomen

Bei solitären Plasmozytomen wird durch alleinige Strahlentherapie eine lokale Kontrolle des Tumors in 80-90% der Fälle erreicht. Jedoch kommt es vor allem bei SPB trotzdem zur fortschreitenden systemischen Ausbreitung [Dimopoulos et al. 2000, Mayr et al. 1990, Liebross et al. 1998]. Bislang liegen noch keine schlüssigen Daten über optimale Bestrahlungsdosen vor. Die Autoren erzielten gute lokale Ergebnisse bei Dosierungen von 33-66 Gy. Eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung konnte nicht aufgezeigt werden. Aufgabe von Studien ist, in wieweit begleitende Chemotherapien und Hochdosischemotherapien mit Stammzellunterstützung in Analogie zum MM das Voranschreiten der Erkrankung beeinflussen können [Dimopoulos et al. 2003]

5.2. Die Therapie von Patienten mit multiplen Myelomen

Die Durchführung von Chemo- und Hochdosistherapien (Chemotherapie oder Ganzkörperbestrahlung) in Kombination mit Methoden der hämatologischen Transplantation stehen heute an erster Stelle.

Die Induktion einer Remission und die Verlängerung von Überlebens- und Remissionszeiten verdanken wir ausschließlich der Entwicklung dieser Therapien. Bisphosphonate sind wirksam bei Skelettbefall und beeinflussen durch den Antitumoreffekt möglicherweise den Gesamtverlauf.

Asymptomatische Stadien (MGUS und SMM) werden zunächst nur beobachtet, da randomisierte Studien keinen Vorteil bei sofortiger Chemotherapie hinsichtlich Ansprechen, Remissionsdauer und Überleben gewinnen konnten [Hjort et al. 1993]. Bei symptomatischer Myelomerkrankung (Beschwerden im Stadium I bis III, Niereninsuffizienz, Bence-Jones-Proteinurie, bei Progredienz und generell im Stadium III) ist eine Kombinations-Chemotherapie als Induktionstherapie angezeigt. Die weitere Behandlung erfolgt sowohl nach palliativen und kurativen Gesichtspunkten. Eine kurative Strategie beinhaltet die Transplantation von hämatopoetischen Geweben (autolog oder allogen) nach vorhergehender Hochdosisbehandlung [Durie et al. 2003].

Palliative Maßnahmen richten sich gegen die Vielzahl von Komplikationen: Anämie, Infektneigung, Hyperkalzämie, zunehmende Niereninsuffizienz, skelettale Ereignisse mit Schmerzen und Frakturen und lokale Tumorproliferation. Bei skelettalen Ereignissen und lokaler Symptomatik ist eine Strahlentherapie indiziert [Bataille & Harousseau 1997]. Experimentelle Ergebnisse der Immuntherapie, der Gentherapie, der Behandlung mit Angiogenese- u. Proteasomhemmern klingen vielversprechend.

Generell wird es jedoch keine Standardtherapie für alle Myelompatienten geben, sondern eine Therapie, die sich nach individuellen Bedürfnissen ausrichtet.

5.2.1.Chemo- und Hochdosistherapie mit Stammzellunterstützung

Das Melphalan-Prednisolon-Schema war lange der Eckstein in der Myelomtherapie zur Induktionsbehandlung. 50-70% der Patienten erreichten eine zeitlich begrenzte (Monate bis 1-2 Jahre) Remission und ein verlängertes medianes Überleben von 30-35 Monaten [Alexanian & Dimopoulos 1994]. Bei Rückfall war eine erneute Erstlinien-Chemotherapie bei zwei Drittel der Patienten temporär wieder erfolgreich [Goldschmidt et al. 2003, Ludwig 1999, Hjort et al. 1993, Alexanian et al. 1969].

Im Vergleich von unterschiedlichen Polychemotherapie-Protokollen mit Melphalan plus Prednisolon (MP) zeigte sich zwar ein verbessertes Ansprechen, aber das Gesamtüberleben unterschied sich nicht [Myeloma Trialist´s Collaborative Group 1998]. MP wird aktuell insbesondere bei älteren Patienten weiter als Standardtherapie angesehen. Außer MP sind auch VAD (Vincristin plus Doxyrubicin plus Dexamethason), die Dexamethason-Puls-Therapie, Thalidomid plus Dexamethason und Cytoxan allein oder in Kombination als Induktionstherapie etabliert [Durie et al. 2003, Rajkumar et al. 2002, Ludwig et al. 1999].

Die Hochdosistherapie mit Melphalan mit nachfolgender autologer Knochenmarktransplantation verbesserte die Ansprechraten und das mediane Überleben von Myelompatienten stieg auf 4-5 Jahre [Attal et al. 1996, Harousseau 1998].

Mit der Entwicklung von myeloischen Wachstumsfaktoren wurde die Verwendung von peripheren Stammzellen anstelle von Knochenmark möglich und die Dosisintensivierung mit autologer Stammzelltransplantation zu einer sicheren Behandlungsform [Ludwig 1999]. Vor allem Patienten in gutem AZ können bis zum 70. Lebensjahr so behandelt werden [Durie et al. 2003]. Eine weitere Eskalation dieses Dosis-Wirkungskonzeptes ist die doppelte autologe Transplantation mit weiter verbessertem Ansprechen und Überleben [Attal & Harousseau et al. 2003]. Nach autologer Stammzelltherapie konnte das ereignisfreie Intervall mit Thalidomid signifikant verlängert werden [Attal & Harousseau et al. 2005]. Barlogie et al. 2006 kombinierte Thalidomid als Induktions- und Erhaltungstherapie mit doppelter autologer Transplantation und erreichte hohe Ansprechraten und längere ereignisfreie Intervalle.

Der Einsatz der allogenen Knochenmarktransplantation ist wegen hoher Mortalität, transplantationsrelatierter Komplikationen, inklusive "graft-versus-host"-Effekt, und

Mangel an passenden Spendern selten indiziert. Langzeitheilung trat auch nur selten ein [Harousseau et al. 2004, Durie et al. 2003].

5.2.2. Die Strahlentherapie

Ca. 70% aller Myelompatienten unterziehen sich im Verlauf ihrer Erkrankung einer oder mehreren Strahlenbehandlungen [Bosch & Frias 1988, Mill et al.1980]. Ziel der Strahlentherapie ist es, die Lebensqualität von Patienten zu verbessern, aber nicht, das Überleben zu verlängern. Die palliative Strahlentherapie wird alternativ zu systemischen medikamentösen Konzepten lokal bei Skelettschmerzen, ossären Destruktionen mit Frakturgefahr und symptomatischem lokalen Tumorwachstum eingesetzt. Eine mit Nebenwirkungen behaftete Medikamenteneinnahme kann durch effektive Strahlentherapie reduziert werden [AWMF 2003, 1998].
Dosierung und Fraktionierung richten sich nach Prognose und therapeutischem Ziel. Tumorzellen werden unspezifisch lokal abgetötet. Die maximale Zerstörung aller Tumorzellen wird bei möglichst geringer Beeinträchtigung der Nachbargewebe angestrebt. Für die Behandlung ist die Kontrolle des lokoregionären Tumors bedeutsam. Ein Drittel aller Tumorpatienten versterben nicht an disseminierter Ausbreitung, sondern am lokal nicht kontrollierten Tumor [AWMF 2003].

5.2.3. Operative Verfahren bei Skelettkomplikationen

Die operative Therapie dient der Behandlung drohender oder manifester pathologischer Frakturen und deren Komplikationen, insbesondere neurologische Ausfälle. Sie ist ferner bei nicht beherrschbarer Schmerzsymptomatik angezeigt [Dürr et al. 2002, Meran et al.1999, Ludwig 1986, Charkes et al. 1972].
Als absolute Indikationen zur operativen Therapie beim multiplen Myelom gelten instabile pathologische Frakturen an Extremitäten und Wirbelsäule, Schmerzpersistenz trotz Radiotherapie sowie bei regionaler Ausbestrahlung [Eble & Wannenmacher 1998, Harrington 1986].
Relative Indikationen sind pathologische Frakturen der Wirbelsäule, regional angestrebte Tumorverkleinerung, erhebliche Frakturgefahr bei ausgedehnten Knochendefekten und histologische Sicherung [Dürr et al. 2002]. Bei Patienten mit schwer zugänglichen Metastasen und bei Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als einem Monat sind chirurgische Verfahren kontraindiziert [AWMF 2003, 1998].

Bei operativer Sanierung wird eine dauerhafte Rekonstruktion angestrebt. Wegen exzellenter Stabilität und guter Langzeitergebnisse sind Verfahren mit Wirbelkörperersatz, kombiniert mit Tumorresektion und Kompressionsspondylodese, hervorragend geeignet. Bei Frakturen der stammnahen Extremitäten ermöglicht die Verbundosteosynthese mit Tumorresektion eine sofortige Belastung der betroffenen Extremität. Bei Gelenkbefall ist ein endoprothetischer Gelenkersatz indiziert. Die operative Versorgung pathologischer Frakturen der Extremitäten ist hinsichtlich Schmerzreduktion und Belastbarkeit allen konservativen, strahlentherapeutischen und medikamentösen Therapieansätzen überlegen [Dürr 2002, Rieden et al. 1986, Kivioja et al. 1992]. Nach operativer Stabilisierung ist eine postoperative Strahlenbehandlung angezeigt, da eine radikale Sanierung chirurgisch häufig nicht möglich ist, und das symptomfreie Intervall durch die Strahlenbehandlung verlängert werden kann.

5.2.4.Die Therapie mit Bisphosphonaten (BP)

BP sind spezifische Hemmer der Osteoklastenaktivität und effektiv in der Behandlung der Hyperkalzämie. Potentere BP wie Zoledronsäure (Zometa), Pamidronsäure (Aredia) und Ibrandronsäure (Bondronat) sind zytotoxisch für Osteoklasten und stören deren interzelluläre Signaltransduktion. BP verzögern und verhindern die Entstehung von osteolytischen Läsionen. Die Behandlung wird mit Zoledronsäure, Pamidronsäure und Clodronsäure (Bonefos, Ostac) empfohlen. Ossäre Komplikationen und Ereignisse wie Schmerzen, Frakturen und Gebrauch der Strahlentherapie wurden spezifisch für Patienten mit MM reduziert [Durie et al. 2003, Jantunen 2002, Berenson et al. 1998 u. 1996, McCloskey et al. 1998].

B Patienten und Methoden

1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 1970 bis Dezember 2003 wurden in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Rostock 138 Patienten mit histologisch gesicherten Plasmazellneoplasien an unterschiedlichen Körperregionen insgesamt 272 mal bestrahlt (Abbildung 1). Bei den Patienten handelte es sich um 70 Frauen und 68 Männer im Alter von 15-86 Jahren (median 61 Jahre). 129 Patienten (94%) waren 40-80 Jahre alt (Abbildung 2, S.16). Die meisten Patienten (81%) erkrankten zum Zeitpunkt der ersten Strahlentherapie an MM und 26 Patienten an SP (17x 12% SPB, 9x 7% EMP) (Zu weiteren Merkmale siehe Tabelle 3, S.17).

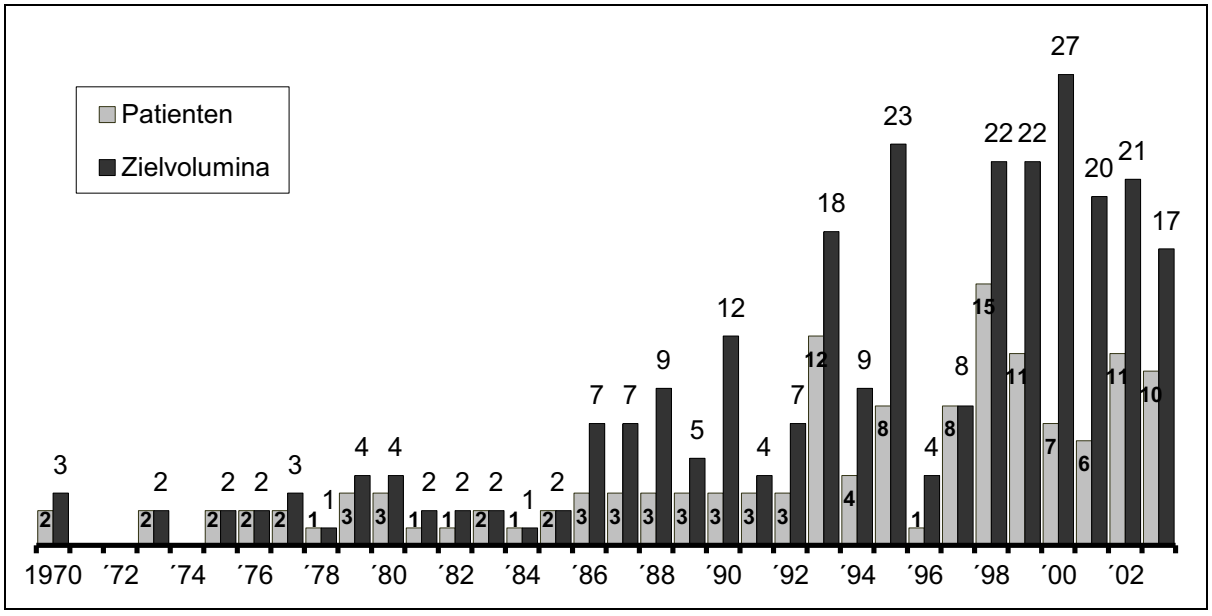

Abbildung 1: Behandelte Patienten und bestrahlte Zielvolumina zwischen 1970 und 2003.

Bei Bestrahlungsbeginn befand sich die Mehrheit der Patienten in zufriedenstellender Verfassung, entsprechend einem Karnofsky-Index von 70-100% (n=85, 62%). Der Karnofsky-Index betrug bei den Patienten im Stadium I und II median 80% und im Stadium III nach Durie & Salmon 1975 median 60%. Sezerniertes Paraprotein war mehrheitlich das IgG (59%) gefolgt von leichten Ketten und IgA.

Da viele Patienten mit MM mehrfach an unterschiedlichen Lokalisationen bestrahlt wurden, haben wir die Daten nicht nur patientenbezogen sondern bzgl. Schmerzreduktion, Rekalzifizierung, Rezidiv- und Nebenwirkungsquote zielvolumenbezogen ausgewertet. Es wurden insgesamt 272 Zielvolumina überprüft. Bei der Auswertung der vorliegenden Befunde konnten nicht für alle Patienten alle Daten gleichermaßen

ermittelt werden. Der Ausschluß aus der Analyse erfolgte wegen unzureichender Datenlage, bei fehlender Nachbetrachtung und bei fehlender Indikation. Eine maximale Auswertung der Befunde machte daher wechselnde Stichprobenzahlen erforderlich. Bei 121 Patienten waren Verlaufsdaten angegeben. Bei 17 Patienten war dies nicht der Fall. Der Krankheitsverlauf wurde über einen Zeitraum von median 26 Monaten (3-213 Monate) nach Radiatio erfasst, d.h. von der Diagnose bis zur letzten Datenaufzeichnung, bzw. bis zum Tod des betroffenen Patienten.

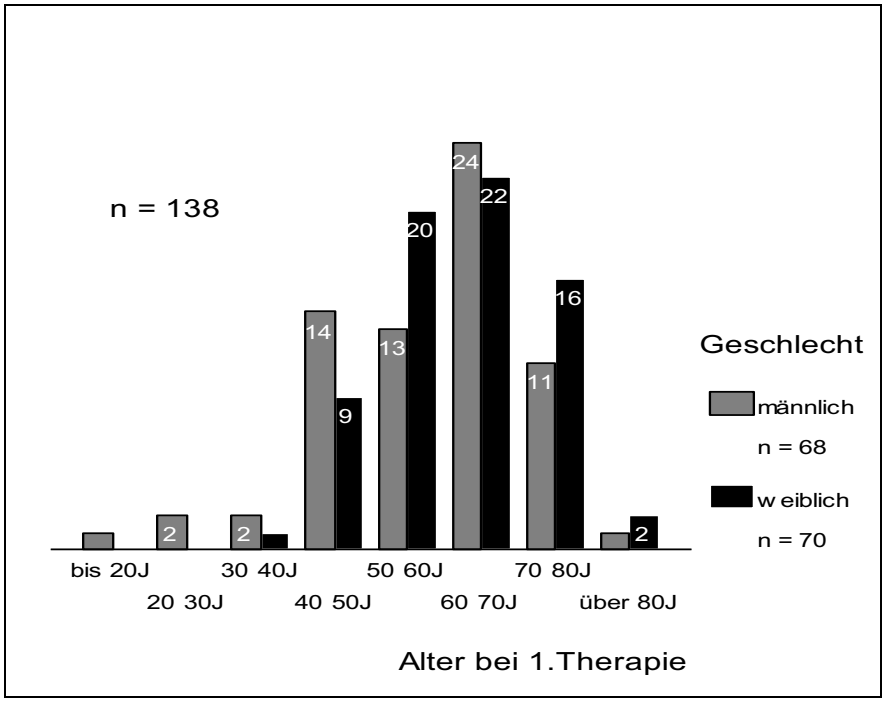

Abbildung 2: Altersverteilung innerhalb unseres Patientenkollektivs.

Merkmale		Patienten n	%
Geschlecht	Männlich	68	49.3
	Weiblich	70	50.7
Alter	<60 Jahre	70	50.7
	≥60 Jahre	68	49.3
Zeitpunkt bei 1. Bestrahlung	vor 1990	36	26.1
	nach 1990	102	73.9
Entität	Myelome	112	81.2
	SPB	17	12.3
	EMP	9	6.5
Stadium nach Durie & Salmon 1975	I	35	25.4
	II	25	18.1
	III	78	56.5
Nierenfunktion, Kreatinin-Konzentration	A <2mg/dl	118	85.5
	B ≥2mg/dl	20	24.5
Karnofsky-Index bei Ersttherapie	0 - 60%	53	38.8
	70 -100%	85	61.2

Paraprotein	IgG	81	58.7
	IgA	19	13.8
	LK	20	14.5
	Asekretorisch	18	13.0
Hämoglobin mmol/l	≤8.2	104	75.4
	>8.2	34	24.6
Bestrahlungen pro Patient ca. 2 Zielvolumina je Patient bestrahlt	1	76	55.1
	2	36	26.1
	3	8	5.8
	4	8	5.8
	5	5	3.6
	6	2	1.4
	8, 9, 14	je 1	2.2
Transplantation mit myelopoetischen Stammzellen (nur Myelome n=112)	Ja	25	19.6
	Nein	87	80.4

Tabelle 3: Charakteristik unserer Patienten mit bestrahlten Plasmazelltumoren.

2. Datenerfassung und Auswertung

Zur Beurteilung des Therapieerfolges wurden retrospektiv Daten von klinischen Untersuchungen, Therapieverläufen und Nebenwirkungen erhoben. Als Grundlage dafür dienten Aufnahmeberichte, Tages-, Bestrahlungsvermerke, Arztbriefe, Laborausdrucke, Röntgenbefunde und Bestrahlungspläne.

Die Festlegung der Stadien nach Durie & Salmon 1975 wurde aus Arztbriefen entnommen und falls nicht gesondert vermerkt, mittels relevanter Daten bestimmt. Paraklinische Befunde (s-Hämoglobin, s-Kalzium, Paraproteinkonzentrationen, s-Kreatinin), konventionelle Röntgenbefunde und Befunde von CT- bzw. MRT-Untersuchungen wurden berücksichtigt.

Die Beurteilung der Schmerzen erfolgte subjektiv sowohl durch die Angaben des Patienten als auch durch Einschätzungen behandelnder Ärzte und Physiotherapeuten.

Als objektive Schmerzstärkebewertung wurde der Analgetikaverbrauch des Patienten während der Radiatio, im Anschluß und in der Nachsorge ermittelt. Als Meßinstrument diente die Krankenakte. Zur Einschätzung des Bestrahlungserfolges war der Vergleich der Analgetikamengen für uns das wichtigste Kriterium. Als Erfolg wurden neben Schmerzmittelreduktion, die nach ärztlicher Meinung dauerhaft erreichte Linderung der Schmerzen sowie Verbesserungen von Beweglichkeit und Wohlbefinden gewertet. Als Schmerz-Therapieerfolg wurde in Analogie zu Mose et al. 2000 das Eintreten von subjektiver Schmerzlinderung bei gleich bleibender oder reduzierter Dosierung der Analgetika definiert. Zur Objektivierung der Remineralisierung be-

strahlter Osteolysen wurden prätherapeutische Röntgenaufnahmen der Zielregion mit mehreren posttherapeutischen Aufnahmen nach 3 Monaten verglichen und fachkundig beurteilt. Als Rekalzifizierungs-ereignis wurde eine durchgebaute, röntgendichtere Osteolyse, das Entstehen eines Sklerosesaums bzw. die ossäre Rekonstruktion des Frakturbereichs definiert.

Bei neurologischen Symptomen interessierte uns hauptsächlich der Einfluß der Bestrahlung auf die Querschnittssymptomatik. Die Beurteilung der neurologischen Symptomatik erfolgte klinisch, bezog sich auf die von Findlay verwendete Kategorisierung und wurde ebenso den Krankenakten entnommen [Findlay 1987]. Die Therapie galt als erfolgreich, wenn die Gehfähigkeit gesichert bzw. wiedererlangt werden konnte [Mose et al. 2000]. Zur Kategorisierung der Tumorremission nach Bestrahlung von Raumforderungen wurde die WHO-Festlegung für solide Tumore von 1979 angewandt [WHO 1979]. Das Resultat wurde mit kompletter, partieller, keiner Remission bzw. Progreß angegeben. Der Tumorstatus wurde in der Regel zum ersten Nachsorgetermin nach abgeschlossener Strahlentherapie festgestellt.

Als Therapieversagen wurden gewertet: erhöhter Schmerzmittelbedarf, gleich bleibende bzw. verschlimmerte Schmerzen, fortschreitende Osteolysen, Eintritt von Frakturen unter Bestrahlung, fortschreitende Querschnittsymptomatik. Als Rezidiv wurde gewertet, wenn an bestrahlten ZV nach zunächst erfolgreicher Bestrahlung wieder Schmerzen auftraten, die Osteolysen wieder zunahmen oder Frakturen eintraten. Dabei wurde versucht, zwischen lokalem Rezidiv und Schmerzüberlagerung aus befallenen benachbarten Regionen zu unterscheiden.

3. Statistik und Methoden

Unsere Daten wurden retrospektiv nach Durchsicht von Krankenakten aus Archiven der Strahlenklinik und der Universitätsklinik Rostock in Heiligenhagen erhoben. Zur Weiterverfolgung und Vervollkommnung der Datenlage unserer Patienten nahmen wir Einsicht in die elektronische Datei des klinischen Krebsregisters der Strahlenklinik der Universität Rostock und hatten dadurch ergänzend Zugang zu Daten über Krankheitsverlauf, Nachsorge, Behandlungskonzepte, Rezidiv- und Todesvermerke.

Für die Erfassung und Aufarbeitung der Daten wurde das Statistikprogramm SPSS 10.0 von der Firma SPSS Inc. und das Programm Excel für Windows 2003 benutzt. Die Verfügbarkeit des Statistikprogramms SPSS wurde durch die Klinik für Strahlentherapie der Universität Rostock gewährleistet.

Für die Analyse von Häufigkeitsmerkmalen wurden Methoden der deskriptiven und schließenden Statistik verwendet. Bei qualitativen Stichproben wurden der Chi-Quadrat-Test und Fishers exakter Test angewandt. Zur Überprüfung von Hypothesen bei quantitativen Stichproben wurden parameterfreie Tests, wie der U-Test nach Mann-und-Whitney für duale und der Kruskal-Wallis-Test für mehrere Kategorien einer Einflussgröße, verwendet. Überlebenszeiten wurden nach dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnet und Unterschiede durch den Log-Rang-Test geprüft.
Abschließend wurden mit Unterstützung des Instituts für Biomathematik der Universität Rostock Verfahren der uni- und multivariaten logistischen Regression angewendet, um anhand von Einflussvariablen Vorhersagen für das Eintreten von Schmerzlinderung und Rekalzifizierung nach lokaler Strahlentherapie zu treffen. Als Maß für die Stärke und die Richtung des Zusammenhanges wurde das Odds-Ratio, das Chancenverhältnis zwischen exponierten und nichtexponierten Zielvolumina, aus den Regressionskoeffizienten berechnet.

4. Therapien

4.1. Anwendung der Strahlentherapie in der Studiengruppe

Die Bestrahlung von 272 Zielvolumina wurde zumeist am Linearbeschleuniger (6-15 MeV) oder an einem Kobalt-60-Gerät ausgeführt. Nur wenige Zielvolumina wurden mit Röntgen-Kilovoltbestrahlung behandelt. Die Zeit von der Diagnose bis zur ersten Bestrahlung betrug median 3 Monate (0.3-26 Monate).
Um eine ausreichende Tiefendosis bei weitgehender Schonung des durchstrahlten und umliegenden gesunden Gewebes zu erreichen, wurde mit mehreren Feldern bestrahlt. Die Felder wurden individuell zurechtgeschnitten und positioniert. Hauptsächlich wurden isozentrische Mehrfeldertechniken angewandt, sei es als Gegenfeldbestrahlung mit ventrodorsalen Feldern, als drei-Felder-Technik oder als Kreuzfeuerbestrahlung mit 4 Feldern. Selten wurden die Patienten mit Einzel-, Pendel- oder Rotationsbestrahlung behandelt. Zur Schonung des Normalgewebes wurden die Bestrahlungsfelder mit Kollimatoren oder gegossenen Blöcken auf das eigentliche Zielvolumen begrenzt. Zusätzlich wurden entsprechend der räumlichen Planung unterschiedliche Einstrahlwinkel gewählt.

Die Gesamtdosis betrug median 40 Gy (2.0-60 Gy) und wurde mit Einzeldosen von meist 2.0-3.0 Gy, in einigen Fällen 1.5 Gy oder 1.8 Gy zu 5 Sitzungen je Woche, 2-4 Wochen lang bestrahlt. Die Gesamtdosis war variabel. Therapien mit kürzen wöchentlichen Sitzungen (1-4 mal) und mit Einzeldosen >3.0 Gy wurden selten durchgeführt. Zusätzlich wurden einige ZV mit einer weiteren Strahlendosis von etwa 4.0-8.0 Gy nach Feldverkleinerung aufgesättigt (Booster-Dosis). Therapien früherer Jahre wurden zum Teil mit Einzeldosen von 4.0, 5.0, 8.0, 10.0 und 15.0 Gy durchgeführt (Tabelle 5, S.21; Abbildung 3). 11 Patienten wurden halbkörperbestrahlt. 5 Patienten bekamen eine Ganzkörperbestrahlung mit median 10.5 Gy (9.0-12 Gy).

76/55% Patienten wurden einmal und 62/45% Patienten mehrfach bestrahlt. Durchschnittlich wurde jeder Patient zweimal bestrahlt. Die Hälfte der Bestrahlungen wurde konventionell fraktioniert mit Einzeldosen von 2.0 Gy bzw. 3.0 Gy bis Gesamtdosen von 40-50 Gy oder 30-36 Gy durchgeführt (Tabelle 4).

Tabelle 5 verdeutlicht, daß mehr als die Hälfte der Therapien mit 2.0 Gy fraktioniert wurden. Therapien mit höheren Einzeldosen als 4.0 Gy wurden selten verwendet.

Einzel- Enddosis Gy	2.0-40	3.0-30	2.0-46	3.0-36	2.0-50	Gesamt	Übrige
Therapien Anzahl n	55	27	19	16	13	130	142
Anteil von 272 ZV in %	20%	10%	7%	6%	5%	48%	52%

Tabelle 4: Übersicht über die häufigsten Bestrahlungsschemata.

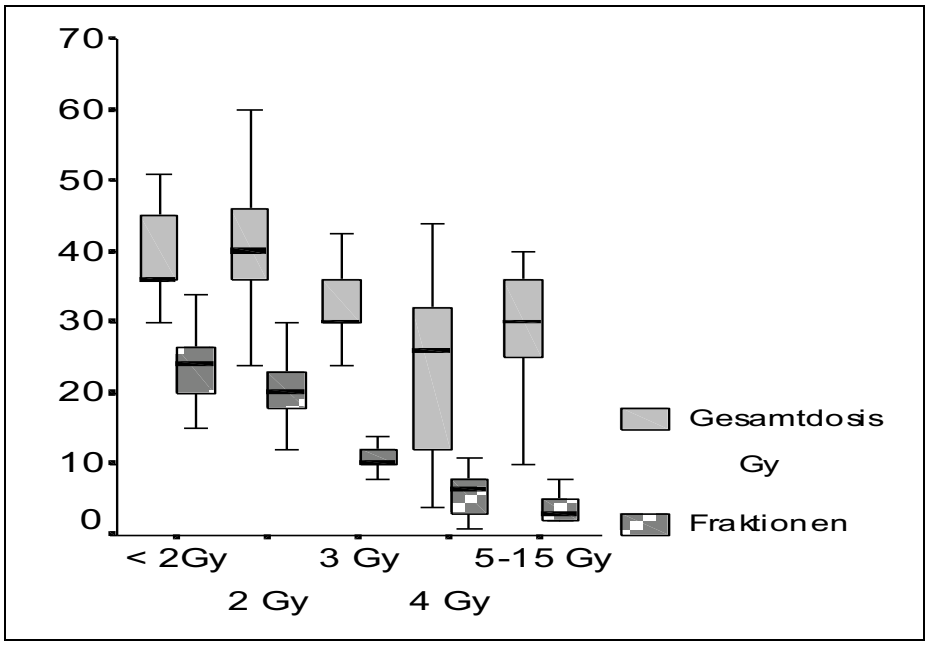

Abbildung 3: Graphische Darstellung der Gesamtdosen und der insgesamt verabreichten Fraktionen für unterschiedliche Einzeldosierungen im Boxplott-Diagramm. Fettgedruckte Striche in der Box stellen Mediane dar.

Einzeldosis	RT n / %	Fraktionen n	Range	Median GD Gy	Range
1.5, 1.8 Gy	35 / 12.9	24	5 - 34	36.0 Gy	10.5 - 51.0
2.0 Gy	153 / 56.3	20	1 - 30	40.0 Gy	2.0 - 60.0
3.0 Gy	60 / 22.0	10	1 - 17	30.0 Gy	3.0 - 51.0
4.0 Gy	16 / 5.9	7	1 - 11	26.0 Gy	4.0 - 44.0
5.0 -15.0 Gy*	8 / 2.9	3	2 - 8	30.0 Gy	10.0 - 40.0

Tabelle 5:, Einzeldosis, median applizierte Fraktionen und Gesamtdosen der durchgeführten Strahlentherapien (RT - Radiotherapie, GD - Gesamtdosis in Gray). *10.0 Gy und 15.0 Gy als Oberflächendosis bei Siebbestrahlungen (Siehe auch Abbildung 3).

Die Indikation zur Strahlentherapie wurde hauptsächlich wegen ossärer Schmerzen (n=247) gestellt, gefolgt von instabilen Osteolysen, Frakturen (Wirbelkörperdestruktionen n=76), Spinalkanalgefährdung, Gehstörungen und symptomatischen Raumforderungen (Abbildung 4, S.22). Bei erster Bestrahlung des Patienten waren Osteolysen und ossäre Schmerzen die häufigsten Bestrahlungsindikationen. 8 Patienten wurden nach vorausgegangener Tumorresektion zur Nachbestrahlung eingewiesen (Abbildung 5, S.22). 128 Patienten stellten sich initial mit Skelettbefall vor und 10 Patienten mit extraossären Manifestationen. Davon hatten 65/51% Patienten bis 5, 33/26% 6- 10 und 30/23% mehr als 10 unterschiedliche Tumormanifestationen. Am häufigsten präsentierten sich die Patienten mit Befall der Lenden- und Brustwirbelsäule (57%). Nur 3% der Patienten litten primär an Skelettkomplikationen der Halswirbelsäule (Tabelle 6). Die häufigste Lokalisation bestrahlter ZV befand sich an der Wirbelsäule (43%) gefolgt von Extremitäten und Becken (Tabelle 7).

	LWS	BWS	Becken	BWS/LWS Übergang	Extremität	Extramedullär	Thorax	Schädel	HWS
n	36	27	17	16	13	10	9	6	4
%	26.1	19.6	12.3	11.6	9.4	7.2	6.5	4.3	2.9

Tabelle 6: Primärmanifestation von Plasmazelltumoren von 138 erkrankten Patienten.

	WS	Extremität	Becken	WT	Thorax	Schädel	Schulter	HK
n	117	44	30	25	18	16	11	11
%	43.0	16.2	11.0	9.2	6.6	5.9	4.0	4.0

Tabelle 7: Lokalisation aller 272 bestrahlten Zielvolumina, WS=Wirbelsäule, WT=Weichteile, HK=Halbkörpertherapie.

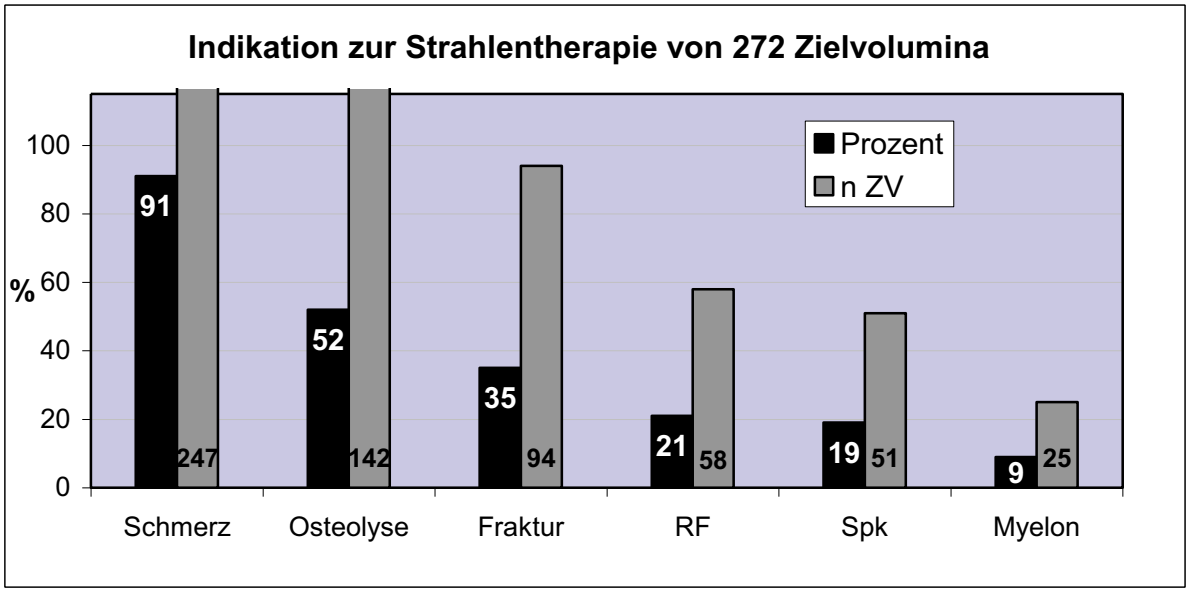

Abbildung 4: Indikationen zur Bestrahlung insgesamt (Mehrfachnennung). RF=Raumforderung, Spk= Spinalkanalgefährdung, Myelon=Myelonkompression mit Paraparesen.

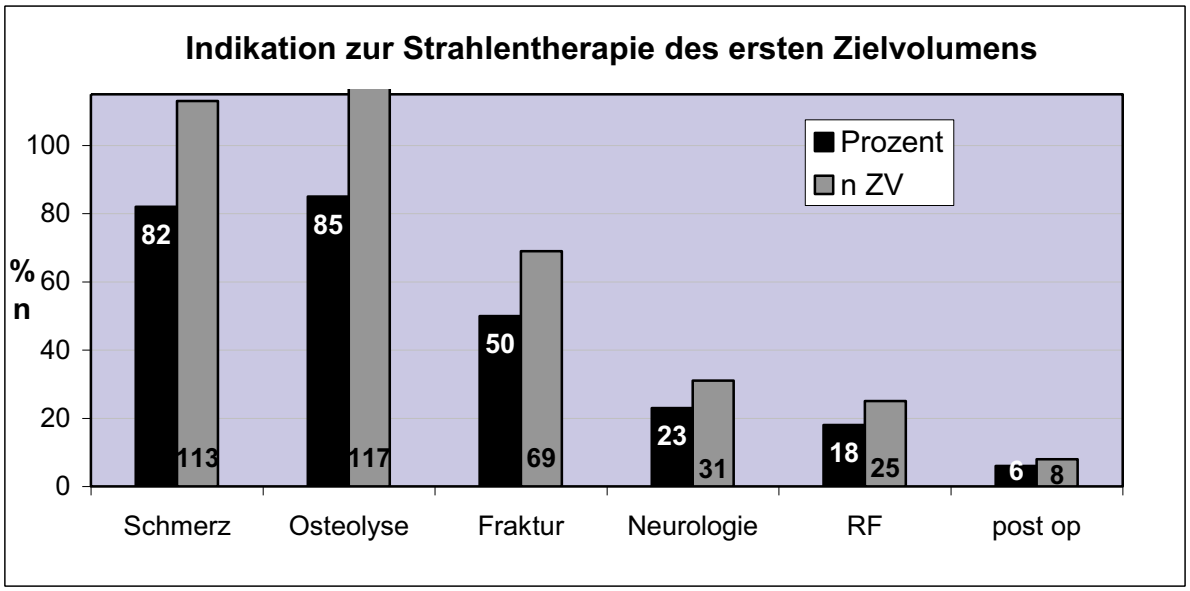

Abbildung 5: Indikationen zur Bestrahlung des ersten Zielvolumens (Mehrfachnennung) RF=Raumforderung, post op=postoperative Bestrahlung.

4.2. Strahlentherapie und Chemotherapie

123 (89%) Patienten wurden mit Chemotherapeutika behandelt, die sich in Zusammensetzung, Häufigkeit und zeitlicher Relation zur Strahlentherapie voneinander unterschieden (Tabelle 8). 39% der Patienten erhielten mindestens 2 und 12% mindestens 3 unterschiedliche Zytostatikakombinationen. 109/97% Patienten mit MM, zwei Drittel aller Patienten mit SPB und jeder dritte Patient mit EMP wurden mit Chemotherapeutika behandelt.

Insgesamt fand begleitend zur Bestrahlung von 108 (40%) Zielvolumina eine Chemotherapie statt. Im Anschluß an eine Chemotherapie wurden 114 ZV und ohne Bezug zur Chemotherapie 50 ZV bestrahlt. Die Chemotherapie des 1. Kurses bestand in der Mehrheit aus einer Kombination von Melphalan/Prednisolon (50%) oder Idarubicin /Dexamethason (17%), die in median 4 Zyklen verabreicht wurde.

Die Bestrahlung wurde zumeist parallel zu einer Chemokombinationstherapie mit Melphalan/Prednisolon, Idarubicin/Dexamethason oder Vincristin/Adriamycin/Dexamethason durchgeführt.

Verschiedene Bisphosphonate wurden in unterschiedlichen Dosierungen unterstützend in der Behandlung von 77 (55%) Patienten mit insgesamt 166 (61%) Zielvolumina eingesetzt. Am häufigsten erhielten die Patienten parenteral Aredia 60 mg bzw. 90 mg (n=45), gefolgt von Zometa (n=21) und anderen Präparaten (Bonefos, Ostac; n=13) (Präparate wurden zum Teil gewechselt).

Kurs	Patienten	Zyklen median (Range)	Chemotherapeutikakombination	n
1	123/89%	4 (1-17)	1. Melphalan Kortison 2. Idarubicin Kortison 3. VAD, VCAP, VM(C)P 4. Andere	63 18 12, 7 ,9 14
2	54/39%	4 (1-13)	1. Idarubicin Kortison 2. Melphalan Kortison 3. VAD, VCAP, Ribomustin Kortison 4. Hochdosis Kortison 5. Cyklophosphamid Kortison 7. VM(C)P 8. Andere	8 7 7, 3, 4 4 4 3 14
3	17/12%	3 (1-15)	1. ID, CLAD, Hochdosis Kortison 2. Melphalan Kortison 3. Mitoxanthron Kortison 4. Andere	4, 3, 3 2 2 3

Tabelle 8: Übersicht über Art und Häufigkeit verabreichter Chemotherapiekombinationen der ersten 3 Kurse (n=Anzahl ermittelter Chemotherapien).

C Ergebnisse

1. Strahleninduzierte Analgesie

Insgesamt standen für die Auswertung 225 von 272 Zielvolumina zur Verfügung (Nicht verwendet: 22 ZV unzureichende Datenlage und 25 ZV andere Bestrahlungsindikation, postoperative Bestrahlung, Reduktion von Weichteilmassen). Bei 192 von 225 ZV (85.3%) wurde eine subjektive Verbesserung der Schmerzsituation festgestellt (komplett n=50/22.2%; partiell n=142/63.1%); bei 33 (14.7%) Fällen kein Rückgang (Status idem n=26/11.6%, Progress n=7/3.1%). Rechnet man abgebrochene Therapien heraus (n=23) erhöhte sich die Schmerzreduktionsrate auf 91.0%.

Die Ansprechrate betrug während der Therapie 48.9%, zum Therapieende 22.7% und erreichte nach 3 Monaten ein Plateau mit weiteren 13.7%. Patienten, die nach Bestrahlung mindestens ein halbes bzw. ein Jahr überlebten, erreichten eine anhaltende lokale Schmerzlinderung von 79% bzw. 74%.

Anhand von 91 bestrahlten Regionen konnte retrospektiv die Zeit bis zum Eintritt einer subjektiven Schmerzlinderung bestimmt werden. Die Zeit betrug median 12 Tage (1-50 Tage) und war für ED <2.0 Gy, 2.0 Gy und 3.0 Gy verschieden ($p<0.003$). Bei mit 3.0 Gy fraktionierten Therapien setzte der schmerzlindernde Effekt nach 5 Fraktionen bzw. 8 Tagen ein, bei 2.0 Gy nach 9 Fraktionen bzw. 12 Tagen und bei ED von 1.5 oder 1.8 Gy nach 14 Fraktionen bzw. 22 Tagen (mediane Zahlenangaben). Der Erfolg setzte median nach der 8. Bestrahlungsfraktion (1-29 Fraktionen) ein. Die effektive Dosis bis Beginn der Schmerzlinderung betrug median 18 Gy (4-56 Gy).

Patienten mit MM erzielten eine Schmerzreduktionsrate von 84% (209 ZV) im Vergleich zu 100% bei Patienten mit SP (16 ZV). Durch Halbkörpertherapien (n=8) wurden Schmerzen zu 87.5% reduziert. Tabelle 9 Seite 25 veranschaulicht die erzielten Schmerzreduktionsraten für mögliche Einflußfaktoren.

1.1. Einflußfaktoren auf die strahleninduzierte Analgesie

1.1.1. Schmerzreduktionsraten bei verschiedenen Dosierungen

Eine deutliche Einflußnahme auf den analgetischen Effekt zeigte sich durch die Anzahl der Fraktionen und durch die erreichte Gesamtdosis ($p<0.001$; Abbildung 6, S.26; Abbildung 7, S.27). Zielvolumina mit Schmerzreduktion erhielten eine Dosis

225 Zielvolumina und Schmerzreduktionsraten					
Kategorie p	**n**	**%**	***Kategorie p***	**n**	**%**
Geschlecht 0.852			***Alter 0.093***		
Weiblich	118	84.7	15-39 Jahre	4	100.0
Männlich	107	86.0	40-49 Jahre	38	92.1
Karnofsky-Index 0.115			50-59 Jahre	45	95.6
0-50%	57	77.2	60-69 Jahre	96	80.2
60-70%	99	86.9	70-79 Jahre	38	78.9
80-100%	69	89.9	Ab 80 Jahre	4	75.0
Stadium nach Durie & Salmon 0.609			***Paraprotein 0.130*** n=206		
I	23	91.3	IgG	107	82.2
II	39	82.1	LK	49	89.8
III	163	85.3	IgA	31	90.3
Paraproteinmenge 0.074 n=103			Asekretorisch	19	94.7
<30 g/l	55	96.4	***Fraktur am Zielvolumen 1.000*** n=201		
30-70 g/l	21	85.7	Nein	113	85.0
>70 g/l	27	81.5	Ja	88	84.1
Spinalkanal intakt 0.173 n=90			***Hämoglobinkonzentration 0.819***		
Ja	41	95.1	≤8.2 mmol/l	179	84.9
Nein	49	85.7	>8.2 mmol/l	46	87.0
Gesamtdosis A 0.004			***Gesamtdosis B <0.001***		
<40 Gy	109	78.0	1-9.9 Gy	11	72.7*
≥40 Gy	116	92.2	10-19.9 Gy	10	40.0
Einzeldosis 0.065			20-29.9 Gy	19	73.7
1,5; 1,8 Gy	26	84.6	30-39.9 Gy	69	85.5
2 Gy	134	88.6	40-49.9 Gy	95	91.6
3 Gy	46	84.8	50-60 Gy	21	95.2
4 Gy	14	64.3	***Bestrahlungsgerät 0.852*** n = 272		
5-15 Gy	5	60.0	Beschleuniger	146	86.2
Fraktionen n <0.001			Telekobalt	113	84.8
1-9	37	62.2	Kilovoltbestrahlung	13	80.0
10-19	69	85.5	***Regionen 0.091***		
20-25	103	91.3	Wirbelsäule	106	86.8
>25	16	100.0	Extremität	39	74.4
Fraktionierung 0.023			Becken	28	75.0
1xd/5x wö.	189	87.3	Weichteile	13	100.0
1xd/2x wö.	17	58.8	Thorax	12	100.0
1xd/3x wö.	5	80.0	Schädel	8	100.0
1xd/4x wö.	6	100.0	Schulter	11	90.9
1-2x tägl.	8	87.5	Halbkörper	8	87.5
Abbrüche <0.001			***Bisphosphonattherapie 0.078***		
Ja	23	34.8	Ja	140	88.6
Nein	202	91.1	Nein	85	80.0
Chemotherapie simultan 0.287			***Tumor operiert im ZV-Bereich 0.610***		
Ja	94	88.3	Ja	34	82.4
Nein	131	83.2	Nein	191	85.9
Transplantation 0.008			***Ausbreitung 0.144***		
Ja	44	97.7	Solitär	16	100.0
Nein	181	82.3	Multipel	209	84.2

Tabelle 9: Übersicht über Einflußfaktoren auf die Bestrahlung und resultierende Schmerzreduktionsraten bezüglich 225 auswertbarer ZV, p = Signifikanzniveau für Chi-Quadrat- bzw. Fischer-Test (Vier-Felder-Tafeln), *enthält Halbkörpertherapien.

von median 40 Gy im Vergleich zu 33 Gy bei Therapien mit unzureichendem Effekt ($p<0.001$). Deutlicher wird die Diskrepanz von medianer Gesamtdosis und erzieltem Schmerzrückgang zwischen abgebrochenen Therapien und Therapien ohne Abbruch (13.5 Gy vs. 40 Gy, 35% vs. 91% Schmerzrückgang).

Abbildung 6 zeigt eine relativ gute Schmerzlinderung bereits für Dosen <10 Gy. Dies ist auf einbezogene Halbkörpertherapien mit einer Schmerzlinderungsrate von 88% zurückzuführen. Bei den übrigen Bestrahlungen in dieser Dosisgruppe kam es nur in einem von 3 Fällen zu einer Schmerzremission. Folgt man dem Diagramm weiter steigerte sich die Schmerzreduktionsrate deutlich ab Dosierungen von 20 Gy. Ab 30 Gy wurde schließlich eine suffiziente Schmerzreduktion mit 86% erzielt. Therapien unter 30 Gy (n=40) reduzierten die Schmerzen nur zu 65% ($p<0.001$). Bemerkenswert war, daß für Behandlungen mit 30 Gy bei ED von 3.0 Gy (n=27) die Schmerzen zu 97% gelindert wurden. Für alle Bestrahlungen mit ED 3.0 Gy (Fraktionen 1-17, n=46) ergab sich eine Reduktionsrate von 85%.

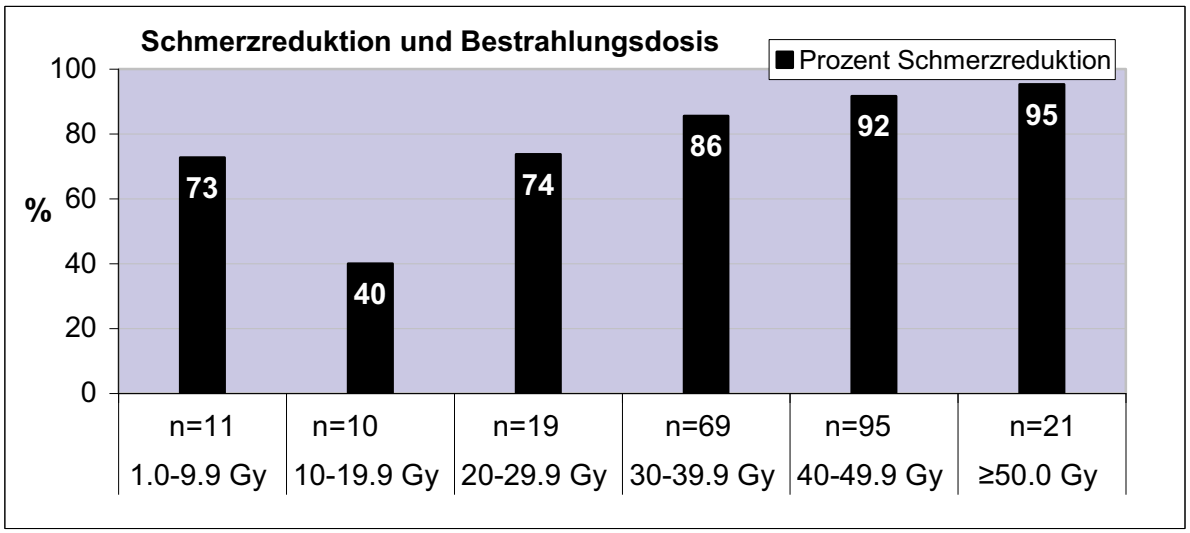

Abbildung 6: Schmerzreduktionsraten und eingestrahlte Dosis (n=bestrahlte ZV, Σn=225).

Die am häufigsten angewandte Behandlung mit 2.0-40 Gy in 20 Fraktionen (n=55) bewirkte eine Schmerzsenkung zu 91%. Bei weiterer Steigerung der Gesamtdosis verbesserte sich die Schmerzreduktion geringfügig. Für Therapien 2.0-50 Gy (n=13) ergab sich eine Rate von 92%. Insgesamt betrug die Schmerzreduktionsrate für alle Therapien mit ED 2.0 (Fraktionen 1-30, n=134) 89%. 100% Schmerzlinderung ergab sich bei Therapien mit einer Gesamtdosis von über 50 Gy (n=8) und bei Applikation von mehr als 25 Fraktionen (n=16). Der schmerzlindernde Effekt variierte kaum mit der Einzeldosis. Bei Patienten, die täglich mit 1.5-3.0 Gy behandelt wurden, ließen die Schmerzen zu 85-89% nach. Bei höheren Einzeldosen ab 4.0 Gy verringerte sich

der Effekt auf 63%. Allerdings wurde nur eine geringe Anzahl von ZV (n=19) mit ED ab 4.0 Gy behandelt.

Abbildung 7 zeigt resultierende Schmerzlinderungsraten pro Einzeldosis und Gesamtdosisbereich. Die Schmerzreduktion mit Gesamtdosen unter 20 Gy war im Wesentlichen für alle angewandten Einzeldosen unzureichend. Nach 20-29 Gy wurden die Schmerzen bei ED von 3.0 und 2.0 Gy bei 75-89% der ZV verringert. Außerdem konnten erstmalig die Schmerzen ab 20 Gy zum Teil komplett reduziert werden (Abbildung 8, S.28). Die höchsten Schmerzreduktionsraten fanden sich nach Dosen von 40-60 Gy. Therapien mit ED von 4.0 Gy bestätigten in etwa den Trend zu besserer Schmerzreduktion mit zunehmender Gesamtdosis.

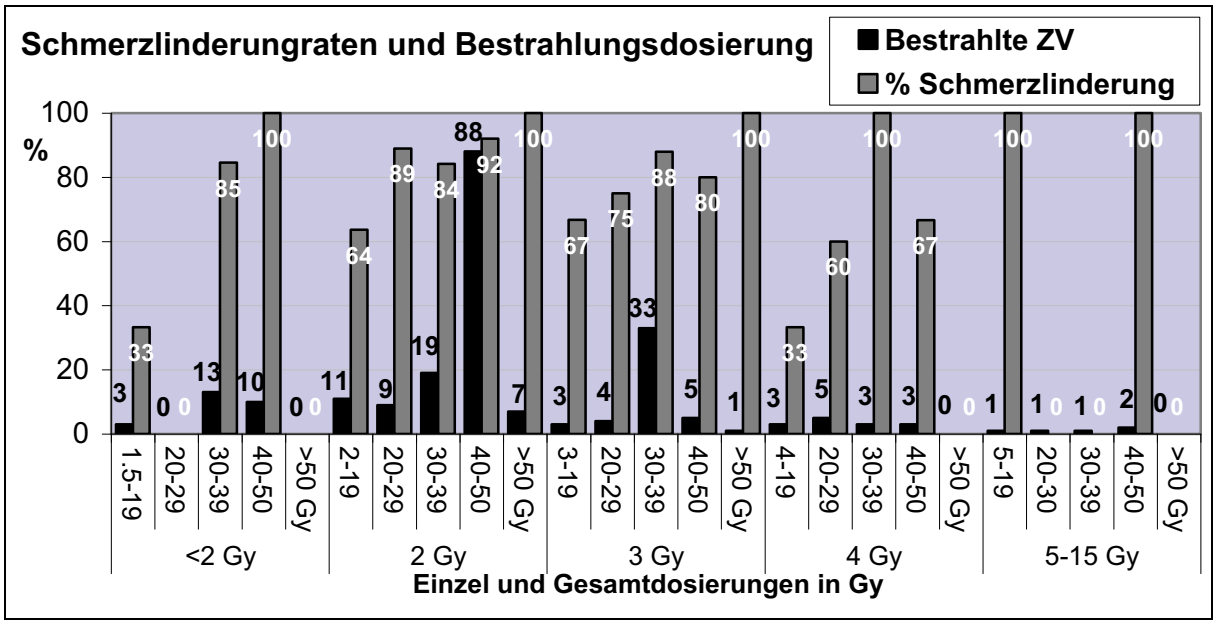

Abbildung 7: Diagramm über Schmerzreduktionsraten für unterschiedliche ED und entsprechende Gesamtdosisbereiche (n=Anzahl ZV je Gesamdosisbereich, Σn=225).

Dem Diagramm in Abbildung 8 auf Seite 28 kann man entnehmen, daß der Anteil an kompletten Schmerzlinderungen mit steigender Dosis zunahm. Im Gegensatz dazu nahm der Anteil an ZV mit unveränderter Schmerzsymptomatik ab. Der höchste Anteil an kompletten Schmerzreduktionen wurde mit 38% bei Therapien ≥50 Gy erreicht. Bei Therapien mit <20 Gy Gesamtdosis wurde in keinem Fall eine komplette Schmerzreduktion festgestellt.

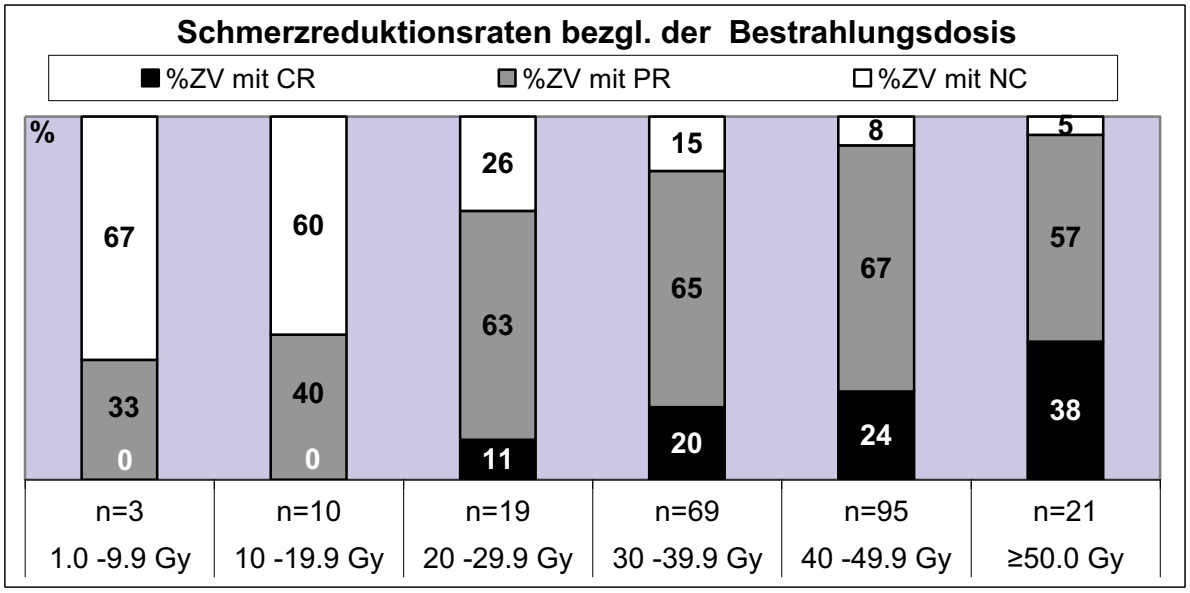

Abbildung 8: Raten für partielle Remission (PR) und komplette Remission (CR) der Schmerzsymptomatik bzw. unveränderte Schmerzsymptomatik (NC) nach Bestrahlung mit steigenden Bestrahlungsdosen (n=bestrahlte ZV, Σn=217, ohne HK-Therapien n=8).

1.1.2. Weitere Einflussfaktoren auf die Schmerzlinderungsrate

Die Höhe der Paraproteinmenge als Ausdruck der Tumorlast korrelierte tendenziell mit dem analgetischen Effekt der Bestrahlung. Bei Patienten mit hoher M-Komponente (>70 g/l) betrug die Schmerzremissionsrate 82%, im Vergleich zu 96% bei Patienten mit niedriger M-Komponente (<30 g/l, p<0.074). Diese Gruppe umfaßte Patienten mit solitären Plasmozytomen (n=16), die nach Applikation hoher Bestrahlungsdosen eine Schmerzreduktionsrate von 100% verzeichneten. Myelompatienten hingegen erzielten insgesamt eine Reduktionsrate von 84% (p<0.144), erreichten aber bei lokal hohen Bestrahlungsdosen von >50 Gy auch 100%. Patienten nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation sprachen mit 98% signifikant besser auf die lokale Bestrahlung an als Patienten ohne Stammzellunterstützung (82%, p<0.008). Vor allem jüngere Patienten (<60 Jahre) und Patienten mit guter allgemeiner Verfassung (Karnofsky-Index 70-100%) wurden Hochdosischemotherapien zugeführt. Diese Gruppen zeigten erwartungsgemäß ein besseres Ansprechen auf die lokale Bestrahlung. In der Gruppe mit KI von 80-100% kam es zu einer Schmerzlinderung von 90% gegenüber 77% bei Patienten mit KI ≤50%. Patienten mit einem Alter <60 Jahren erreichten eine höhere Schmerzlinderungsrate als Patienten >70 Jahre. (94% vs. 79%, p<0.012; Abbildung 9, S.29).

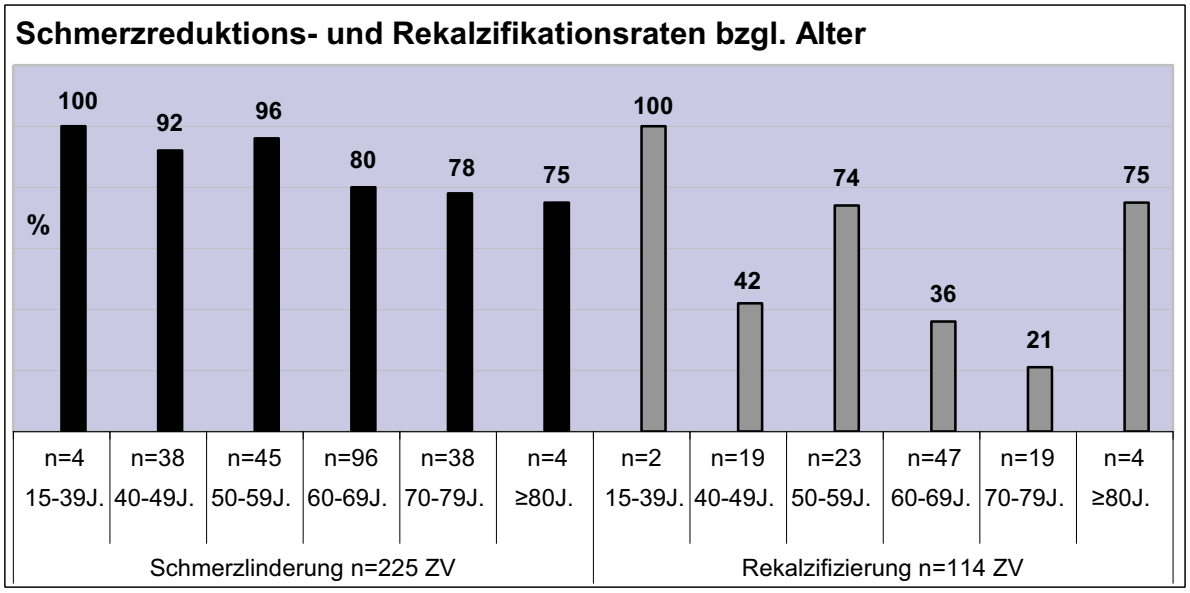

Abbildung 9: Schmerzreduktions- und Rekalzifikationsraten mit steigendem Alter (J.=Jahre, n=bestrahlte Zielvolumina).

Dagegen wurden keine größeren Unterschiede im Ansprechen der Patienten mit unterschiedlichen Stadien nach Durie & Salmon 1975 beobachtet (91% Stadium I vs. 85% Stadium III, $p<0.61$). Nichtsignifikant für den analgetischen Effekt der Strahlentherapie waren ebenso das Geschlecht, der produzierte Immunglobulintyp, Hämoglobingehalt, der Bodymass-Index, vorliegende Fraktur im Bereich des ZV, vorausgegangene Operation am Zielvolumen, die Art des Bestrahlungsgerätes, die Bestrahlung mehrerer Zielvolumina, Therapieunterbrechungen und Bestrahlungen vergangener Jahre. Die Schmerzlinderung war gleichwertig, unabhängig ob neurologische Ausfälle vorlagen oder nicht (85% vs. 86%).

Bei Patienten mit Läsionen der Wirbelsäule und intaktem Spinalkanal verbesserte sich die Schmerzsituation zu 95% im Gegensatz zu 86% bei Patienten mit Beeinträchtigung des Spinalkanals ($p<0.174$). Zeitgleich zur Radiatio verabreichte Chemotherapeutika beeinflußten die Schmerzreduktionsrate unwesentlich. Eine begleitende Therapie mit Bisphosphonaten wies hingegen eine verbesserte Reduktionsrate auf (88.6% vs. 80.0%; $p<0.078$). Das Therapieergebnis wurde durch die Lokalisation des Zielvolumens tendenziell beeinflusst. Schädel-, Thorax- und Weichteilbestrahlungen waren in allen Fällen erfolgreich. Effektiv schmerzlindernd wirkten Halbkörperbestrahlungen und die Bestrahlung des Wirbelsäulen- und Schulter-bereichs. Läsionen im Becken- und Extremitätenbereich reagierten insgesamt weniger gut auf die Bestrahlung (ca. 75%). Interessanterweise stieg aber die Schmerzlinderungsrate auch in diesen Regionen auf über 90%, wenn Dosen >40 Gy verwendet wurden. Für den

Wirbelsäulenbereich war es dagegen unerheblich, ob die Gesamtdosis geringer oder größer gleich 40 Gy war (85% vs. 88%, Abbildung 10).

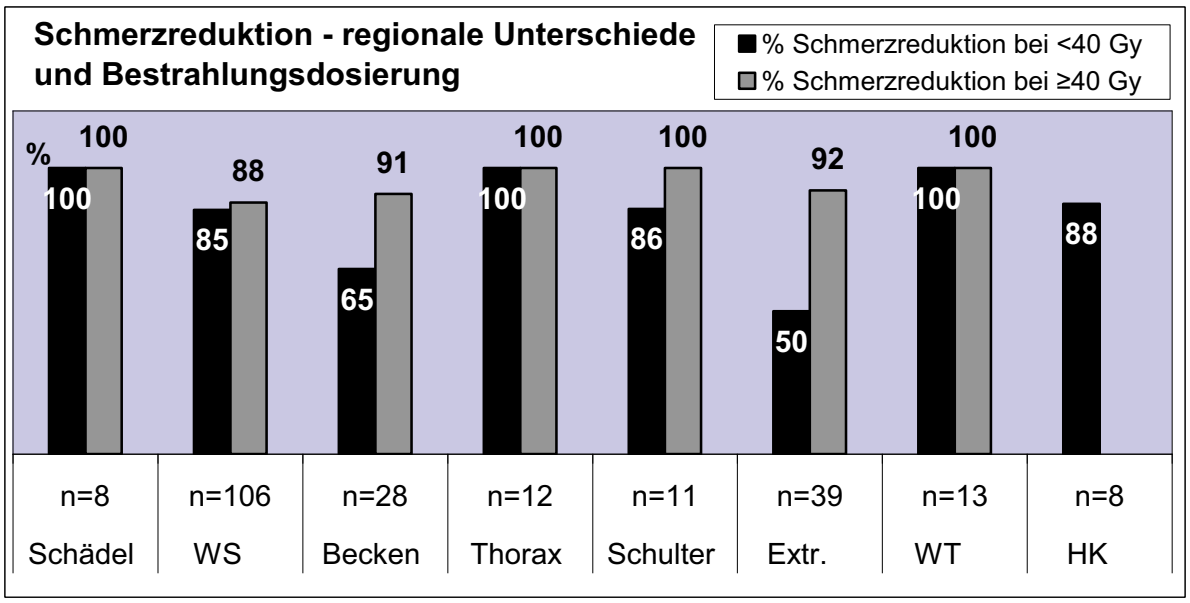

Abbildung 10: Schmerzreduktionssraten unterschiedlicher Bestrahlungsregionen nach Bestrahlung mit Dosen ≥40 Gy/ <40 Gy (WS=Wirbelsäule, Extr.=Extremität, WT=Weichteile, HK=Halbkörperbestrahlungen, n=Anzahl bestrahlter ZV, Σn=225).

Osteolysen, die als stabil eingeschätzt wurden, erzielten eine Schmerzremissionsrate von 100% (n=24, p=0.029). Das Verhältnis von Erkrankungsbeginn, dem Auftreten von symptomatischen Läsionen und dem Einsatz der Strahlentherapie hatte keinen Einfluss auf die Schmerzlinderung. Sowohl frühe als auch spätere Bestrahlung waren vergleichbar effektiv (<12 Monate 88.7% vs. >12 Monate 81.4%, NS).

1.2. Analgetischer Effekt und Reduktion der Schmerzmedikation

In Bezug auf die Ansprechrate hinsichtlich Analgetikareduktion standen 150 ZV für die Auswertung zur Verfügung (Nicht verwendet: 45 ZV keine Analgetika vor RT, 77 ZV unzureichende Datenlage). 63 mal (42%) wurden die Analgetika posttherapeutisch reduziert, davon vollständig nach 39 (26%) und partiell nach 24 (16%) Therapien. 71 mal (47%) wurden Analgetika nicht verändert und 16 mal (11%) erhöht. Der Anteil der Analgetikareduktion stieg mit niedriger Einzeldosis und höherer Gesamtdosis (Abbildung 11 und Abbildung 12, S.31). Die höchste Rate an Analgetikareduktion mit 75% erzielten Therapien mit einer ED von <2.0 Gy und GD von 30-60 Gy. Für ED von 2.0 und 3.0 Gy ergeben sich in dieser Konstellation Reduktionen um 46% bzw. 26%.

Patienten, die mit 3.0 Gy ED behandelt wurden, wiesen den höchsten Anteil an Opiat-Analgetika mit 53% auf, verglichen mit 34% (2.0 Gy) und 4% (<2.0 Gy). Therapien mit ED <2.0 Gy und 2.0 Gy führten häufiger zum Absetzen von Opiaten nach Therapie (32% und 26%) als mit 3.0 Gy (13%).

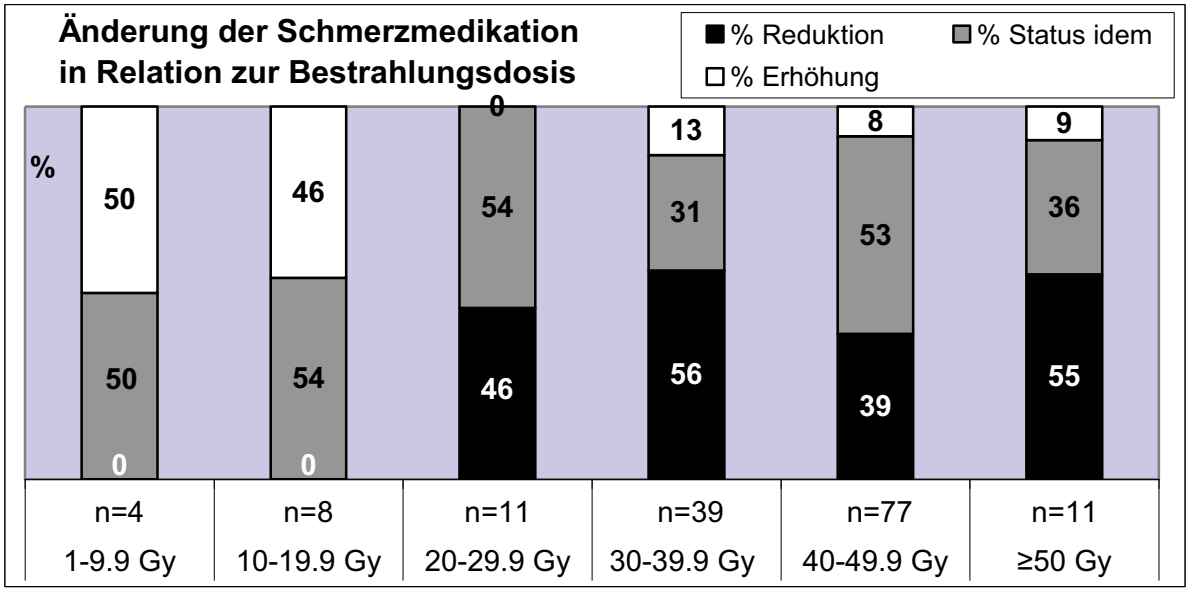

Abbildung 11: Veränderung des Anteils der Schmerzmedikation in unterschiedlichen Bestrahlungsdosisbereichen (n=bestrahlte ZV, Σn =150).

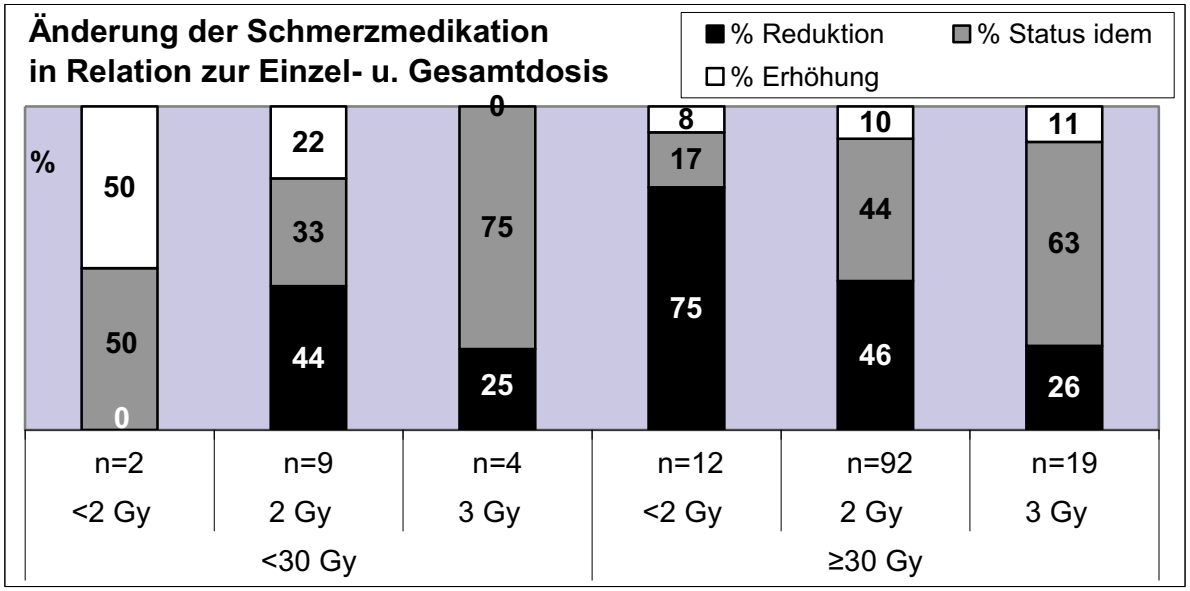

Abbildung 12: Darstellung der Änderung der Schmerzmedikation nach Bestrahlung mit unterschiedlicher ED für den Dosisbereich </≥ 30 Gy (n=bestrahlte ZV, Σn=138).

1.3. Logistische Regression Schmerzreduktion

1.3.1. Ergebnisse der univariaten logistischen Regression

Kategorie	*von 225 ZV*	*n*	*OR"*	*p-Wert+*	*95%- KI'*
Geschlecht	männlich vs. weiblich*	107	1.104	0.794	0.526-2.317
Alter	< 60 Jahre vs. ≥ 70 Jahre*	86	**4.418**	**0.012**	1.377-14.175
	60-< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre*	97	1.120	0.804	0.459-2.730
Karnofsky-	80-100% vs. 10-50%*	69	**2.617**	**0.059**	0.966-7.090
Index	60-70% vs. 10-50%*	99	**1.955**	**0.122**	0.835-4.574
Stadium	solitär vs. multipel*	16	2.867	0.226	0.498-11.553
Stadium nach Durie & Salmon 1975					
	Stadium I vs. Stadium III*	23	2.297	0.328	0.435-12.141
	Stadium II vs. Stadium III*	39	1.813	0.441	0.399-8.237
Paraprotein	IgA vs. IgG*	31	2.015	0.287	0.550-7.319
n =206	LK vs. IgG*	49	1.900	0.231	0.665-5.427
	asekretorisch vs. IgG*	19	3.886	0.200	0.489-30.916
Fraktur ZV n = 201	nein vs. ja*	113	1.068	0.866	0.495-2.306
Hämoglobinkonzentration					
	>8.2 mmol/l vs. ≤8.2 mmol/l*	46	1.184	0.727	0.458-3.064
Gesamt-	30-<40 Gy vs. <30 Gy*	69	**3.177**	**0.015**	1.249-8.080
Dosis	40-<50 Gy vs. <30 Gy*	95	**5.856**	**0.001**	2.213-15.492
	≥50 Gy vs. <30 Gy*	21	**10.769**	**0.027**	1.305-88.902
Einzeldosis	2 Gy vs. 4-15 Gy*	134	**4.628**	**0.005**	1.578-13.570
	3 Gy vs. 4-15 Gy*	46	**3.250**	**0.061**	0.949-11.134
	1.5-1.8 Gy vs. 4-15 Gy*	26	**3.208**	**0.107**	0.779-13.215
Fraktionen	6-10 vs. 1-5 Frakt.*	41	**2.586**	**0.112**	0.800-8.358
	11-20 Frakt. Vs. 1-5 Frakt.*	102	**5.445**	**0.002**	1.830-16.254
	>20 Frakt. Vs. 1-5 Frakt.*	63	**10.727**	**0.001**	2.748-41.877
Fraktionsschema					
	5x wöchentlich vs. eintägig (HK)*	189	0.982	0.987	0.116-8.336
	3-4x wöchentlich vs. eintägig (HK)*	11	1.429	0.812	0.076-26.895
	Eintägig (HK) vs. 2x wöchentlich*	8	4.900	0.177	0.488-49.227
Gerät	Beschleuniger vs. Röntgenstr.*	123	1.559	0.594	0.305-7.971
	Kobaltkanone vs. Röntgenstr.*	92	1.393	0.694	0.267-7.257
*Simultane Chemoth*erapie	ja vs.nein*	94	1.523	0.289	0.699-3.316
Bisphosphonate	ja vs. nein*	140	**1.937**	**0.081**	0.921-4.077
Therapieabbruch	nein vs. ja*	202	**19.167**	**<0.001**	7.156-51.334
Tumor lokal operiert	nein vs. ja*	191	1.302	0.595	0.493-3.437
Hämatopoetische Zelltransplantation					
	Ja vs. nein*	44	**9.235**	**0.031**	1.226-69.551

Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression für Schmerzreduktionsraten (* Referenzkategorie, + als Resultat des Wald - Tests, " Odds-Ratio, ' 95%-Konfidenzintervall, n - einbezogene Fälle). Fettmarkierte Kategorien wurden, da p<0.15 nach Wald, in die Berechnung der multivariaten Analyse eingeschlossen.

Aus der univariaten logistischen Regressionsanalyse gingen signifikante Einflüsse auf die Vorhersagbarkeit des Ereignisses Schmerzreduktion durch niedriges Alter (<60 Jahre), gute körperliche Verfassung (Karnofsky-Index 70-100%), höhere Gesamtdosis als <30 Gy, Einzeldosen bis 3.0 Gy, Anzahl der Fraktionen >5, adjuvante

Bisphosphonat-Therapie, kein Therapieabbruch und hämatopoetische Stammzelltransplantation hervor (Tabelle 10, S.32).

Nicht signifikant waren Geschlecht, Stadium nach Durie & Salmon 1975, Paraproteintyp, Fraktur am ZV, Hämoglobingehalt, wöchentliches Fraktionsschema, Bestrahlungsverfahren und simultane Chemotherapie. Die signifikanten Parameter wurden in die multivariate logistische Analyse eingeschlossen.

Kategorie	*n=225*	*OR"*	*p-Wert+*	*95% KI'*
Abbruch				
nein vs. ja*		**87.825**	**<0.001**	**12.347-624.708**
Alter				
<60 Jahre vs. >70 Jahre*		**22.981**	**<0.001**	**4.179-126.368**
60-70 Jahre vs. >70 Jahre*		2.356	0.160	0.713-7.793
Einzeldosis				
2.0 Gy vs. 4.0-15.0 Gy*		**11.007**	**0.027**	**1.306-92.784**
3.0 Gy vs. 4.0-15.0 Gy*		**5.424**	**0.100**	**0.724-40.666**
1.5-1.8 Gy vs. 4.0-15.0 Gy*		2.566	0.434	0.242-27.210
Karnofsky-Index				
80-100% vs. 0-50%*		2.424	0.187	0.651-9.050
60-70% vs. 0-50%*		1.347	0.588	0.436-4.330
Fraktionen				
6-10 vs. 1-5*		2.843	0.267	0.450-17.849
11-20 vs. 1-5*		1.205	0.871	0.128-11.327
>20 vs. 1-5*		3.188	0.407	0.206-49.270
Gesamtdosis				
30-<40 Gy vs. <30 Gy*		0.495	0.453	0.079-3.099
40-<50 Gy vs. <30 Gy*		0.420	0.411	0.053-3.325
≥50 Gy vs. <30 Gy*		0.269	0.437	0.010-7.378
Bisphosphonattherapie				
ja vs. nein*		1.535	0.459	0.494-4.770
Hämatopoetische Transplantation				
ja vs. nein*		1.300	0.822	0.133-12.734

Tabelle 11: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse für unterschiedliche Schmerzreduktionsraten (* Referenzkategorie, + als Resultat des Wald - Tests, " Odds-Ratio).

1.3.2. Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression

Aus der multivariaten logistischen Analyse gingen als signifikante Parameter hervor (Tabelle 11): Therapie ohne Abbruch, Patientenalter <60 Jahre und Therapien mit ED 2.0 Gy. Tendenziell war auch die Verwendung von ED 3.0 Gy günstig.

Die Anzahl der Bestrahlungsfraktionen, Gesamtdosis, begleitende Bisphosphonattherapie und Stammzelltransplantation stellten sich als unbedeutende Einflussfaktoren heraus. Der Abbruch der Therapie erwies sich als stärkster Vorhersagefaktor für eine eventuelle Schmerzlinderung. Demnach hatte ein Therapieabbruch fatale Folgen. Das Ereignis "Keine Schmerzlinderung" war bei Vorliegen eines Therapieab-

bruchs 88 mal wahrscheinlicher als das Ereignis "Schmerzlinderung". Das Ereignis "Schmerzlinderung" nach Strahlentherapie war 23 mal wahrscheinlicher bei Patienten <60 Jahre als bei Patienten >70 Jahre.

1.4. Das Auftreten lokaler Schmerzrezidive

Bezogen auf die gesamte Nachbeobachtungszeit wurden 32/17% lokale Schmerzrezidive registriert, die median nach 7.9 Monaten auftraten. Nach 6 Monaten rezidivierten 12/6.3% ZV und nach 24 Monaten 27/14.1% ZV (Abbildung 13).
Bei Patienten mit MM kam es zu 27/14.2% und bei Patienten mit SP zu 5/31.3% Rezidiven nach median 6.9 bzw. 16.6 Monaten ($p<0.064$). Demzufolge wurden bestrahlte solitäre Plasmozytome tendenziell länger lokal kontrolliert.
Häufig kam es zu erneuten Schmerzen im Wirbelsäulenbereich (n=12), gefolgt von Extremitäten (n=7) und Becken (n=6). Die lokale Rezidivrate war reduziert bei Behandlungen mit ED <2.0 Gy (7.7%) im Vgl. zu ED 2.0 bzw. 3.0 Gy (15% bzw. 16%, NS). Es wurde kein Zusammenhang zwischen höherer Gesamtdosis und Rezidivauftretenshäufigkeit bzw. verlängerter Schmerzfreiheit hergestellt. Höhere Gesamtdosen garantierten keine besserere lokale Kontrolle. Ab 30 Gy rezidivierten 13.6% der ZV gegenüber 19% bei Dosen <30 Gy (NS). Auch bei Gesamtdosen ab 50 Gy (n=20) kam es in 4 Fällen (20%) zur Ausbildung eines lokalen Schmerzrezidivs.

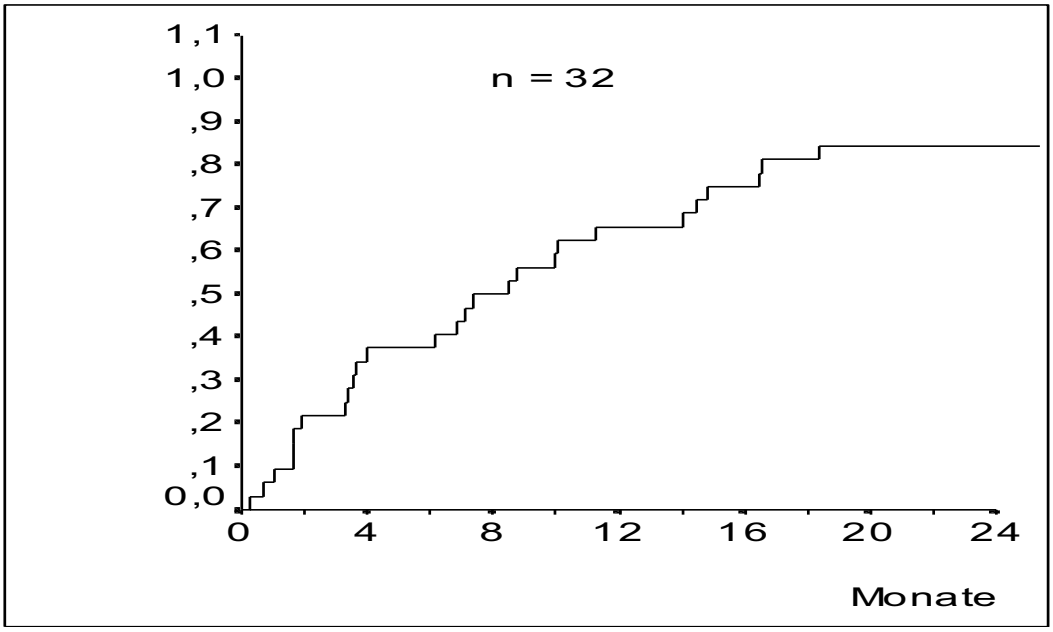

Abbildung 13: Auftreten von Rezidiven nach Abschluß der Strahlentherapie (Σn=32). Dargestellt im Diagramm sind 27 von insgesamt 32 Lokalrezidiven.

114 Zielvolumina Rekalzifizierungsraten %			Chi²		
Kategorie p	**n**	**%**	***Kategorie p***	**n**	**%**
Geschlecht 1.000			***Alter 0.03***		
Weiblich	59	44.1	15-39 Jahre	2	100.0
Männlich	55	45.5	40-49 Jahre	19	42.1
Karnofsky-Index 0.618			50-59 Jahre	23	73.9
0-50%	12	50.0	60-69 Jahre	47	36.2
60-70%	50	44.0	70-79 Jahre	19	21.1
80-100%	52	44.2	Ab 80 Jahre	4	75.0
Stadium nach Durie & Salmon 0.042			***Paraprotein 0.562*** n=101		
I	20	70.0	IgG	53	47.2
II	19	36.8	LK	23	43.5
III	75	40.0	IgA	13	61.5
Paraproteinmenge 0.717 n=52			Asekretorisch	12	50.0
0-30 g/l	24	50.0	***Fraktur am Zielvolumen 0.117***		
31-70 g/l	11	63.6	nein	37	50.7
>70 g/l	17	58.8	ja	41	34.1
Spinalkanal intakt 1.000 n=40			***Hämoglobinkonzentration 0.285***		
Ja	20	40.0	≤8.2 mmol/l	86	47.7
Nein	20	35.0	>8.2 mmol/l	28	35.7
Gesamtdosis A 0.129			***Gesamtdosis B 0.223***		
<40 Gy	50	36.0	1-9.9 Gy	1	0.0
≥40 Gy	64	51.6	10-19.9 Gy	2	0.0
Einzeldosis 0.266			20-29.9 Gy	8	37.5
1.5; 1.8 Gy	17	47.1	30-39.9 Gy	39	38.5
2 Gy	66	43.9	40-49.9 Gy	48	45.8
3 Gy	23	56.5	50-60 Gy	16	68.8
4 Gy	4	0.0	***Bestrahlungsgerät 0.653***		
5-15 Gy	4	25.0	Beschleuniger	57	42.1
Fraktionen n 0.050			Telekobalt	51	49.0
1-9	9	11.1	Kilovoltbestrahlung	6	33.3
10-19	35	48.6	***Regionen 0.259***		
20-25	59	42.4	Wirbelsäule	49	38.8
>25	11	72.7	Extremität	26	42.3
Fraktionierung 0.066			Becken	17	52.9
1xd/5x wö.	100	49.0	Weichteile	-	-
1xd/4x wö.	4	25.0	Thorax	7	71.4
1xd/3x wö.	3	33.3	Schädel	7	71.4
1xd/2x wö.	7	0.0	Schulter	8	25.0
1-2x tägl.	-	-	Halbkörper	-	-
Abbrüche 0.184			***Bisphosphonattherapie 0.312***		
Ja	9	22.2	Ja	79	48.1
Nein	105	46.7	Nein	35	37.1
Chemotherapie simultan 0.002			***Tumor operiert im ZV-Bereich 1.000***		
Ja	51	60.8	Ja	19	42.1
Nein	63	31.7	Nein	95	45.3
Transplantation 0.496			***Ausbreitung 0.025***		
Ja	25	52.0	Solitär	14	71.4
Nein	89	42.7	Multipel	100	41.0

Tabelle 12: Übersicht über Einflußfaktoren der Bestrahlung und resultierende Rekalzifizierungsraten bezüglich 114 auswertbarer ZV. p = Signifikanzniveau für Chi-Quadrat bzw. Fischer-Test (Vier-Felder-Tafeln).

2. Rekalzifizierung und Stabilität

Zur Auswertung gelangten 114 von 272 möglichen ZV (Ausschluß 158 ZV: 89 ZV fehlende Röntgenaufnahmen; 31 ZV frühzeitiger Tod der Patienten; 23 ZV Weichteil-RT; 11 ZV Halbkörper-RT; 4 ZV Z.n. Wirbelkörperersatz). Bei 19/114 (17%) ZV wurden operative Eingriffe durchgeführt, 15 mal stabilisierend und 4 mal entlastend. 51/44.7% ZV rekalzifizierten, 45/39.5% ZV blieben unverändert (Status idem). Bei 18/15.8% ZV kam es zum Progreß der Knochendestruktion. Eventuell kam es bei 96/84.2% ZV somit zumindest zu einer Stabilisierung der Läsion.

Bei ZV mit effektiver Schmerzreduktion nach Bestrahlung fand sich eine höhere Rekalzifizierungsrate als bei ineffektiver Schmerzreduktion (51% vs. 13% $p<0.01$). Tabelle 12 Seite 35 veranschaulicht in Analogie zur Analyse der strahleninduzierten Schmerzreduktion mögliche Einflussgrößen und resultierende Rekalzifikationsraten.

2.1. Einflussfaktoren auf die strahleninduzierte Rekalzifikation

2.1.1. Remineralisationsraten bei verschiedenen Dosierungen

Mit höheren Gesamtdosen verbesserten sich stetig die Rekalzifizierungsraten. ZV mit nachgewiesener Rekalzifikation wurden mit median 41 Gy und ZV ohne Rekalzifikation mit 36 Gy bestrahlt ($p<0.018$). ZV von SP rekalzifizierten häufiger als ZV von MM (71% vs. 41%). Die Gesamtdosis betrug bei SP median 45 Gy (30-58 Gy) und bei MM 36 Gy (4-60 Gy, $p<0.001$). Therapieabbrecher (n=9 ZV) erreichten eine Rekalzifizierung zu 22% im Vergleich zu 47% bei Therapien ohne Abbruch ($p<0.184$).

Die höchste Rekalzifizierungsrate mit 69% beobachteten wir im Dosisbereich von 50-60 Gy (n=16 ZV; Tabelle 12, S.35). Insgesamt rekalzifizierten ZV nach Bestrahlungen mit ≥40 Gy tendenziell besser als nach <40 Gy (52% vs. 36%, $p<0.13$).

Während sich bei einer Gesamtdosis <20 Gy bei 3 ZV keine Remineralisierung feststellen ließ, fanden sich bei 3/8 Therapien im Dosisbereich 20-29.9 Gy (38%) schon Zeichen der Remineralisation. Eine ähnlich hohe Remineralisationsrate, bei allerdings Verdoppelung der Rate an ZV mit "Status idem" von 25% auf 49%, konstatierten wir im Dosisbereich von 30-39.9 Gy (n=39 ZV). Ab Dosen von 40 Gy (n=48 ZV) erhöhte sich die Rekalzifizierungsrate weiter auf 46% und bei Dosen von 50-60 Gy bis auf 69% (n=16 ZV). Gleichzeitig stellte man nur bei einem ZV (6%) fest, daß die Osteolysen an Umfang weiter zunahmen. Im Gegensatz dazu fanden sich höhere Raten an Osteolysen mit Progredienz bei Therapien im Niedrigdosisbereich

(Abbildung 15, S.38). 100% Rekalzifikation ergab sich bei 5 ZV mit Dosen >50 Gy (Abbildung 14).

Das Fraktionierungsschema eine Bestrahlung täglich, fünfmal wöchentlich (n=100) war gegenüber den anderen Schemata bzgl. der Rekalzifikationsrate überlegen (49% vs.14%). Aufgrund geringer Fallzahlen in den anderen Kategorien war dieser Unterschied aber wenig repräsentativ. Die am häufigsten vorkommenden Therapien mit Gesamtdosen von 40 Gy (n=31), 30 Gy (n=18), 36 Gy (n=15), 50 Gy (n=11) und 46 Gy (n=5) erzielten Rekalzifizierungsraten von 42%, 39%, 53%, 55% und 40%. Unterschiedliche Einzeldosen beeinflußten das Therapieergebnis geringfügig. Für Therapien mit 3.0 Gy ergab sich eine etwas höhere Rekalzifikationsrate mit 57%, als für Therapien mit <2.0 Gy (47%) und 2.0 Gy (44%).

Auffallend war eine hohe Rekalzifizierungsrate von 73% für Therapien mit mehr als 25 Fraktionen (n=11). Für RT mit 10-19 und 20-24 Bestrahlungsfraktionen betrug die Rate 49% (n=35) bzw. 42% (n=59) und für <10 Fraktionen 11% ($p<0.05$).

In Abbildung 14 sind den unterschiedlichen Einzeldosen die Gesamtdosisbereiche und die resultierenden Rekalzifizierungsraten zugeordnet. Für Therapien mit ED von <2.0, 2.0 und 3.0 Gy verbesserten sich die Rekalzifizierungsraten mit steigender Gesamtdosis. Therapien mit ED <2.0 Gy und 3.0 Gy erreichten maximale Rekalzifikationsraten ab 40 Gy und Therapien mit 2.0 Gy bei Dosen >50 Gy.

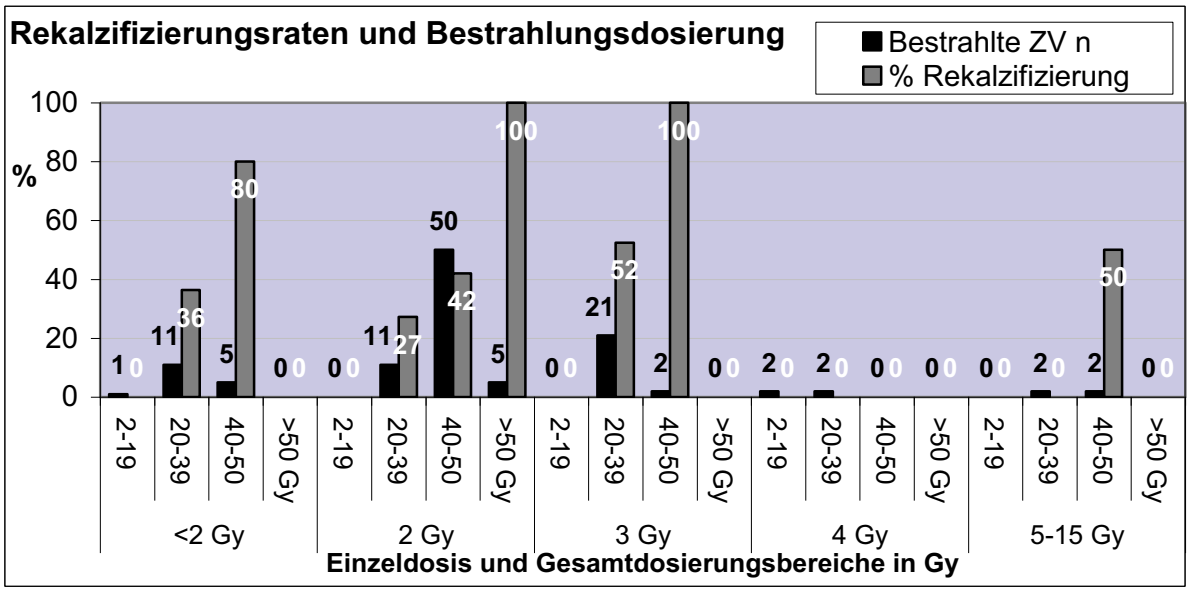

Abbildung 14: Resultierende Rekalzifizierungsraten (%) für Strahlentherapien mit unterschiedlichen Einzeldosen und steigenden Gesamtdosierungen (Gy).

2.1.2. Weitere Einflussfaktoren auf die Rekalzifizierung

Patienten mit gutem AZ (KI 80-100%) und reduziertem AZ (KI ≤50%) erreichten nach Bestrahlung vergleichbar hohe Knochendichteanhebungen (44% vs. 50% NS). Mit steigendem Alter sank erwartungsgemäß die Rekalzifikationsrate (p<0.003). Die hohe Rate bei über 80jährigen (75% n=4) ist wohl durch die geringe Anzahl an ZV bedingt (Abbildung 9, S.29). Nach Fraktur rekalzifizierten bestrahlte Knochenläsionen (41 ZV) tendenziell geringer als bestrahlte Osteolysen (73 ZV) ohne nachgewiesene Fraktur (34% vs. 51%, p<0.117; Tabelle 12, S.35).

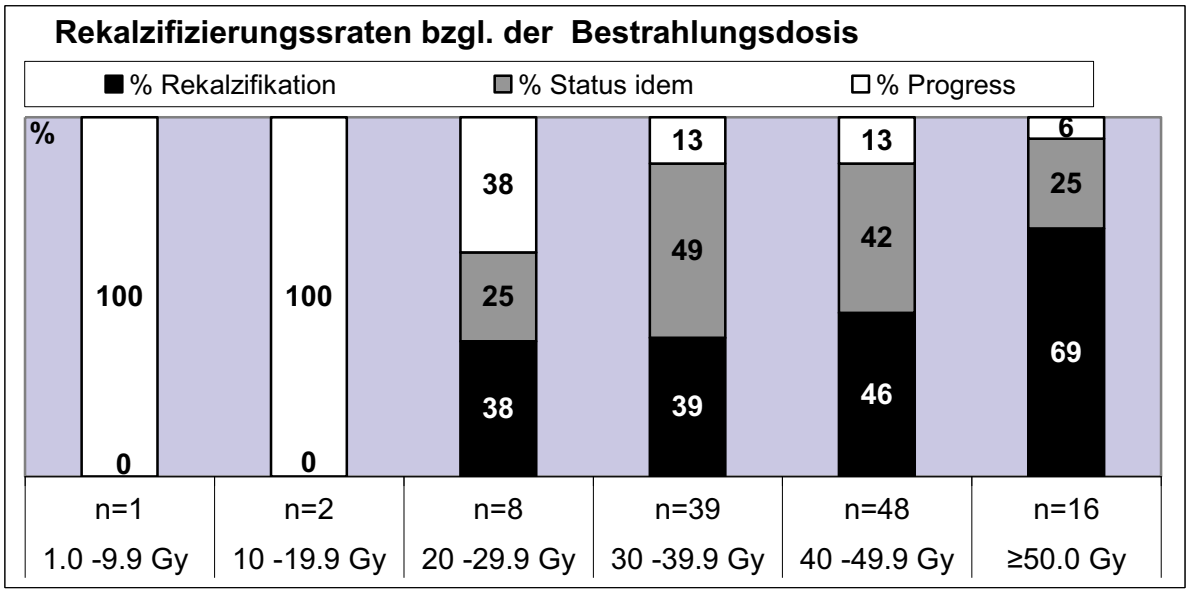

Abbildung 15: Gesamtdosis und Effekt auf die Rekalzifizierung (n=bestrahlte ZV, Σn=114).

Am ehesten rekalzifizierten Osteolysen von Thorax und Schädel (71%), gefolgt von Becken- (53%), Extremitäten- (42%) und Wirbelsäulenosteolysen (39%; Abbildung 16 S.39). Unter simultaner Chemotherapie rekalzifizierten 61% der bestrahlten ZV im Vergleich zu 32% nach alleiniger Radiatio oder Z.n. CT (p<0.003). RT mit adjuvanter Bisphosphonattherapie wiesen eine stärkere Verknöcherung auf (48% vs. 37%, NS). Eine besonders hohe Remineralisierungsrate (77%, n=22 ZV) wurde erreicht, wenn keine Fraktur vorlag und zusätzlich Bisphosphonate und Chemotherapeutika verabreicht wurden (Tabelle 12, S.35). Die Abbildung 17 S.39, und Abbildung 18 S.40 zeigen unterschiedliche Bestrahlungsergebnisse bei adjuvanter Bisphosphonattherapie, simultaner Chemotherapie und Fraktur. Bessere Bestrahlungsresultate wurden sowohl bei adjuvanter BP-Therapie (53% vs. 38%) als auch bei simultaner CT (70% vs. 48%) erzielt, wenn keine Fraktur vorlag. Interessant war, daß bei Therapien ohne adjuvante BP-Therapie progrediente Skelettdestruktionen sowohl bei

frakturierten als auch bei nicht frakturierten ZV in etwa gleichem Maße eintraten (42% und 39%; Abb.18, S.40).

Nicht signifikante Einflußfaktoren auf die Remineralisierungsquote waren Geschlecht, Paraproteintyp und -menge, Integrität des Spinalkanals, Hämoglobinkonzentration, Bestrahlungsgerätetyp, Transplantation von hämatopoetischen Geweben und Bodymass-Index. Durchgeführte Operationen am ZV hatten keinen Einfluss auf die Rekalzifizierung (n=19, 42% vs. 45% NS).

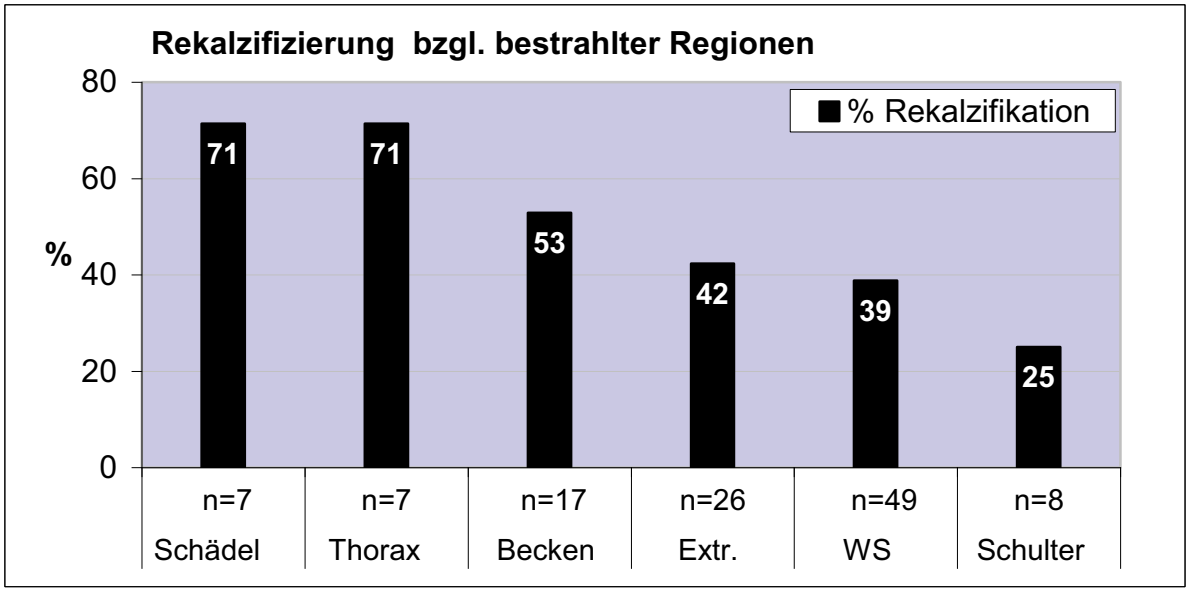

Abbildung 16: Lokalisation und Rekalzifikation nach Bestrahlung, Balkenangaben in % (n=bestrahlte ZV, Σn=114, Extr.=Extremitäten, WS=Wirbelsäule).

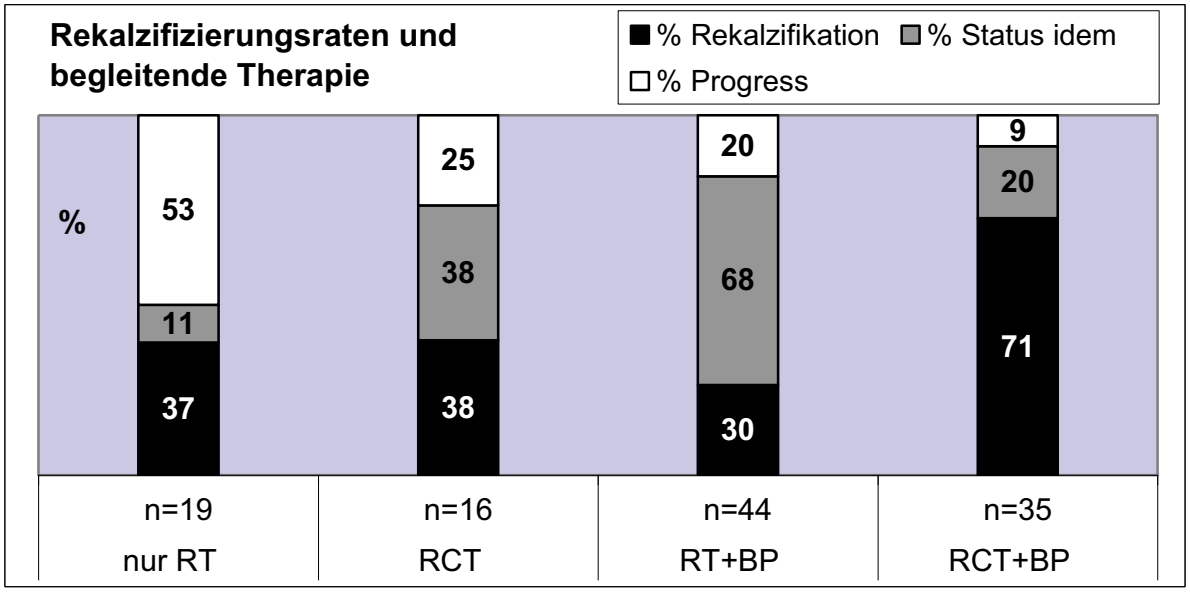

Abbildung 17: RT=Radiotherapie, RCT=Radiochemotherapie, BP=Bisphosphonate (n=bestrahlte ZV, Σn=114).

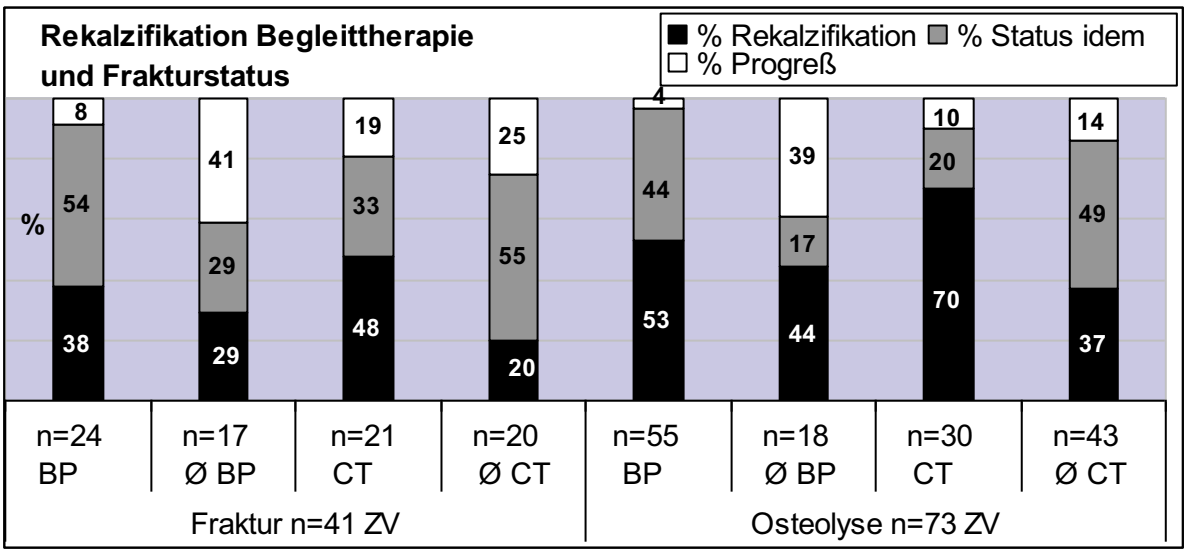

Abbildung 18: BP=Bisphosphonate, Ø BP=keine Bisphosphonatsubstitution, CT=Chemotherapie, Ø CT=keine Behandlung mit Chemotherapeutika (n=bestrahlte ZV, Σn=114).

2.2. Logistische Regression Rekalzifizierung

2.2.1. Ergebnisse der univariaten logistischen Regression

8 Einflußfaktoren auf die Ausbildung einer Rekalzifizierung wurden durch die univariate Regressionsanalyse identifiziert: Alter <60 Jahre, eingestrahlte Gesamtdosis >30 Gy, Stadium I nach Durie & Salmon 1975, solitäre Manifestation, ZV ohne Fraktur, Anzahl der Bestrahlungsfraktionen n>10, simultane Chemotherapie und konventionelles Bestrahlungsschema (einmal täglich/ 5 mal wöchentlich) (siehe unten Tabelle 13). Diese Merkmale wurden mit Hilfe der multivariaten logistischen Regressionsanalyse auf das Ausmaß des Einflusses und Signifikanz geprüft.

Kategorie	***von 114 ZV***	***n***	***OR"***	***p-Wert+***	***95%- KI'***
Geschlecht	männlich vs. weiblich*	55	1.058	0.882	0.505-2.217
Alter	<60 Jahre vs. ≥70 Jahre*	44	**3.630**	**0.019**	1.238-10.664
	60-<70 Jahre vs. ≥70 Jahre*	47	1.295	0.635	0.445-3.773
Karnofsky-Index					
	80-100% vs. 10-50%*	52	0.793	0.718	0.226-2.788
	60-70% vs. 10-50%*	50	0.786	0.708	0.222-2.775
Stadium	solitär vs. multipel*	14	**3.598**	**0.041**	1.056-12.260
Stadium nach Durie & Salmon					
	Stadium I vs. Stadium III*	20	**3.500**	**0.021**	1.210-10.123
	Stadium II vs. Stadium III*	19	0.875	0.801	0.309-2.476
Paraprotein n=101	IgA vs. IgG*	13	1.791	0.357	0.518-6.197
	LK vs. IgG*	23	0.862	0.767	0.322-2.307
	asekretorisch vs. IgG*	12	1.120	0.859	0.320-3.923
Fraktur Zielvolumen	nein vs. ja*	73	**1.982**	**0.090**	0.898-4.376
Hämoglobinkonzentration					
	>8.2 mmol/l vs. ≤8.2 mmol/l*	28	0.610	0.271	0.253-1.472

Gesamtdosis					
	30-<40 Gy vs. <30 Gy*	39	1.667	0.497	0.381-7.288
	40-<50 Gy vs. <30 Gy*	48	2.256	0.269	0.533-9.555
	≥50 Gy vs. <30 Gy*	16	**5.867**	**0.041**	1.075-32.002
Einzeldosis	2 Gy vs. 3.0-4.0 Gy*	17	0.952	0.910	0.403-2.245
	1.5-1.8 Gy vs. 3.0-4.0Gy*	66	1.075	0.900	0.330-3.535
Fraktionen					
	10-19 Frakt. vs. 1-9 Frakt.*	35	**7.556**	**0.069**	0.852-66.971
	20-25 Frakt. vs. 1-9 Frakt.*	59	**5.881**	**0.105**	0.691-50.098
	>25 Frakt. vs. 1-9 Frakt.*	11	**21.333**	**0.015**	1.811-251.264
Fraktionsschema					
	5x wöchentlich vs. 1-4x wöchentlich*	100	**5.765**	**0.027**	1.227-27.091
Gerät	Beschleuniger vs. Röntgenstr.*	57	1.455	0.679	0.246-8.599
	Kobaltkanone vs. Röntgenstr.*	51	1.923	0.472	0.323-11.449
Simultane Chemother.	ja vs. nein*	51	**3.332**	**0.002**	1.538-7.218
Bisphosphonate	ja vs. nein*	79	1.568	0.279	0.694-3.545
Abbruch der Therapie	nein vs. ja*	105	3.062	0.175	0.608-15.437
Tumor lokal operiert	nein vs. ja*	95	1.137	0.801	0.420-3.079
Hämatopoetische Zelltransplantation	ja vs. nein*	25	1.454	0.410	0.597-3.540

Tabelle 13: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression für unterschiedliche Rekalzifizierungsraten (* Referenzkategorie, +als Resultat des Wald - Tests, "Odds-Ratio, '95%-Konfidenzintervall). Fettmarkierte Kategorien wurden, da p<0.15 nach Wald, in die Berechnung der multivariaten Analyse eingeschlossen.

2.2.2. Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression

In erster Linie stellte sich ein hochsignifikanter Einfluss auf die Rekalzifizierung durch die simultane Chemotherapie heraus (Odds-Ratio 12.3). Die begleitende Chemotherapie erhöhte die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Rekalzifizierung um das Zwölffache. Das Vorliegen einer Fraktur am bestrahlten ZV wirkte sich auf die erwartete Rekalzifizierung signifikant negativ aus (OR 5.9). Therapien mit Gesamtdosen von ≥40 Gy bzw. ≥50 Gy begünstigten im Vergleich zu RT mit Dosen <30 Gy signifikant eine mögliche Rekalzifizierung. Jüngere Patienten mit einem Alter <60 Jahren hatten tendenziell eine höhere Rekalzifikationsrate als ihre älteren Leidesgenossen mit einem Alter über 70 Jahre (OR 3.6, siehe unten Tabelle 14).

Kategorie	***n=114***	***OR"***	***p-Wert+***	***95% KI'***
Simultane Chemotherapie				
	ja vs. nein*	**12.302**	**<0.001**	**3.546-42.679**
Fraktur am Zielvolumen				
	nein vs. ja*	**5.879**	**0.004**	**1.758-19.661**
Gesamtdosis				
	30-<40 Gy vs. <30 Gy*	4.422	0.205	0.443-44.102
	40-<50 Gy vs. <30 Gy*	**21.933**	**0.035**	**1.234-389.860**
	≥50 Gy vs. <30 Gy*	**26.421**	**0.033**	**1.299-537.548**

Fraktionsschema			
5x vs. 1-4x wöchentlich*	**8.363**	**0.054**	**0.961-72.798**
Alter			
unter 60 Jahre vs. ≥70 Jahre*	**3.605**	**0.078**	**0.868-14.972**
60 bis 69 Jahre vs. ≥70 Jahre*	2.070	0.308	0.511-6.608
Fraktionen			
10-19 vs. 1-9 Fraktionen*	10.786	0.362	0.065-1802.457
20-25 vs. 1-9 Fraktionen*	2.062	0.778	0.013-317.538
>25 vs. 1-9 Fraktionen*	18.829	0.279	0.092-3841.157
Stadium nach Durie & Salmon			
Stadium I vs. Stadum III*	4.252	0.233	0.394-45.876
Stadium II vs. Stadium III*	0.416	0.227	0.100-1.729
Manifestation			
solitär vs. multipel*	0.408	0.528	0.025-6.608

Tabelle 14: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression für unterschiedliche Rekalzifizierungsraten (*Referenzkategorie, +als Resultat des Wald- Tests, "Odds Ratio, '95%-Konfidenzintervall).

3. Remission von Weichteilmassen

Tumorreduktionsraten nach Bestrahlung n = 41 ZV		**Remissionsgrad nach WHO 1979**				
		n/%	**CR n/%**	**PR ≥50%**	**NC <50%**	**p**
Durchmesser	<5 cm	18/43.9	14/77.8	3/16.7	1/5.6	0.021
	≥5 cm	23/56.1	8/34.8	13/56.5	2/8.7	
Dosis Gy	30 - <40	10/24.4	3/30.0	7/70.0	-	0.120
	40 - <50	22/53.7	12/54.5	8/36.4	2/9.1	
	50 - 60	9/21.9	7/77.8	1/11.1	1/11.1	
Gesamt		41/100	22/53.7	16/39.0	3/7.3	

Tabelle 15: Remissionen bei Weichteiltumoren bzgl. Tumorausdehnung und Bestrahlungsdosis (CR=komplette Remission, PR=partielle Remission, NC=keine Änderung).

Raumforderungen mit unzureichender Größenreduktion nach Bestrahlung n = 3 ZV			
Manifestation	1. MM	2. SPB	3. MM
Größter Durchmesser	10.5 cm	4.0 cm	10.0 cm
Lokalisation	Becken	Untere HWS	Thorax
Bestrahlungsdosis	2.0-50 Gy	2.0-40 Gy	2.0-46 Gy

Tabelle 16: Zielvolumina mit unzureichendem Ansprechen nach Strahlentherapie.

Die Indikation zur Bestrahlung von größeren soliden Tumoransiedlungen wurde bei der Bestrahlung von 58 ZV gestellt (Weichteile 25 ZV, Wirbelsäule 14 ZV, Schädel 6 ZV, Thorax 6 ZV, Becken 3 ZV, Extremitäten 3 ZV, Schulter 1 ZV). 17 ZV wurden nach totaler operativer Entfernung des Tumorgewebes bestrahlt. Der Einfluß der alleinigen Bestrahlung auf die Größe von Tumoren wurde nur bei 41 Volumina (MM 28 ZV, EMP 8 ZV, SPB 5 ZV) für uns nachvollziehbar dokumentiert.

Der maximale Durchmesser des Tumors vor Radiatio war median 5.25 cm (3.0-15 cm) groß. Eine Reduktion von Tumormassen erfolgte zu 93% (38/41 ZV) nach Bestrahlung der ZV mit median 42 Gy (30-60 Gy) in konventioneller Fraktionierung.
Von den 38 Zielregionen war die Reduktion der Raumforderung zu 54% komplett und zu 39% partiell. Bei 3 ZV (7.3%) verringerten sich die Schmerzen, aber es kam zu keiner suffizienten Größenreduktion von ≥50% (Tabelle 16, S.42). Tumore im Durchmesser <5.0 cm zeigten eine signifikant höhere komplette Reduktionsrate als mit einem Durchmesser ≥5.0 cm (78% vs. 35% p<0.021). Höhere Gesamtdosen bewirkten radikalere Tumorreduktionen. Dosen von 50-60 Gy erzielten im Vergleich zu Bestrahlungen mit 30-40 Gy höhere komplette Reduktionsraten (78% vs. 30%; Tabelle 15, S.42).
Im Verlauf traten 3 Lokalrezidive ausschließlich bei Patienten mit MM nach 4-10 Monaten auf (Tabelle 17). Es resultierte eine lokale Kontrollrate von 85.4% (35/41 Zielvolumina) im Bezug auf die allgemeine mediane Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten. Auch bei den postoperativ bestrahlten 17 ZV entwickelten sich 3 Rezidive.
*Bei einem Patienten konstatierten wir nach Bestrahlung einer rechtszervikalen Tumormanifestation mit Infiltration des Plexus brachialis zunächst eine komplette Tumorreduktion mit guter Linderung der neuropathischen Beschwerden. Anschließend kam es aber zu einer raschen Progression der Erkrankung, die auch dazu führte, daß im früheren Bestrahlungsbereich wieder Tumorformationen nachgewiesen werden konnten. Der Patient verstarb 5 Monate nach lokaler Bestrahlung.

Rezidive von Weichteiltumoren nach Bestrahlung n = 3 ZV			
Manifestation	1. MM	2. *MM	3. MM
Durchmesser vor Therapie	9.5 cm	8.0 cm	15 cm
Lokalisation	Becken	Zervikal lateral	Becken
Bestrahlungsdosis	2.0-60 Gy	2.0-40 Gy	2.0-40 Gy
Status Primärbestrahlung	PR	CR	PR
Zeit bis Lokalrezidiv	9 Monate	4 Monate	10 Monate
Lokalstatus	Progreß der Osteolyse, Schmerzen	Multiple Raumforderungen, Schmerzen	Progreß der Osteolyse, Schmerzen

Tabelle 17: Zielvolumina mit Lokalrezidiv nach Bestrahlung von größeren Weichteilmassen, PR=partielle Remission, CR=Komplette Remission.

4. Neurologische Defizite und Myelonkompression

25 Patienten (SPB 5 ZV, MM 20 ZV) erlitten sensomotorische Ausfälle mit Beeinträchtigung der Mobilität der unteren Gliedmaßen unterschiedlichen Ausmaßes. Die neurologische Symptomatik entwickelte sich zumeist langsam innerhalb von 2 Wochen bis von einem halben Jahr. 10 Patienten waren vor RT trotz neurologischer Defizite gehfähig, 15 Patienten immobil paraparetisch und kein Patient paraplegisch.

Neurologische Ausfälle durch Myelonkompression besserten sich nach Bestrahlung mit median 40 Gy (10-51 Gy) in konventioneller Fraktionierung insgesamt zu 72% (18/25 ZV; thorakal 9/14 ZV 64%; lumbosakral 9/11 ZV 82%). Bei SPB der Wirbelsäule konnte die Gehfähigkeit zu 100% und bei MM zu 65% gesichert werden.

3 Patienten standen nach operativer Dekompression bereits zu Beginn der Strahlenbehandlung wieder auf eigenen Beinen (2x MM, 1x SPB). Von den übrigen 22 bestrahlten Patienten, kam es bei 15 (68%) zur Sicherung der Gehfähigkeit. 9 dieser Patienten wurden zuvor am ZV operiert. 5 Patienten blieben gehfähig und 10 Patienten wurden wieder mobilisiert. Keine Mobilisierung gelang bei 7 Patienten, von denen 2 zuvor lokal operiert wurden (5x Status idem und 2x Progreß). Der Anteil operierter ZV war somit bei erfolgreicher Therapie (Sicherung der Gehfähigkeit) höher als bei Therapieversagen (67% vs. 29%). Es ergab sich ein Trend für bessere Mobilisierung nach vorausgegangener Operation. In Bezug auf alle 25 ZV lag die Erfolgsquote für operierte und nachbestrahlte ZV bei 86% (12/14 ZV) und für rein strahlentherapierte ZV bei 55% (6/11 ZV, $p<0.178$).

Zu einem lokalen Rezidiv mit erneuten Symptomen einer Myelonkompression kam es bei einem Patienten nach 52 Monaten (primäre Strahlentherapie mit 20 Gy). Operative Intervention und wiederholte Bestrahlung mit 36 Gy waren bedingt erfolgreich. Der Patient blieb trotz Schmerzrückgang immobil.

Die median applizierte Gesamtdosis bei erfolgreich behandelten ZV war verglichen mit der Dosis bei Nonrespondern tendenziell signifikant erhöht (40 Gy vs. 30 Gy, $p<0.085$). Abgebrochene Therapien wurden lediglich mit 10 bzw. 20 Gy bestrahlt. Die 7 Patienten mit erfolgloser Behandlung überlebten median 5 Monate.

5. Verträglichkeit der Strahlentherapie

5.1. Unterbrechungen und Abbrüche von Strahlentherapien

Die Bestrahlung von 245 Zielvolumina (90.1%) konnte in voller Dosis durchgeführt werden. 64 Therapien (23.5%) wurden für median 2 Tage (1-13) aufgrund von Reparaturen am Bestrahlungsgerät (n=28), Urlaub oder Feiertagen (n=25) unterbrochen. Gelegentlich erfolgte eine Unterbrechung der Therapie aufgrund von schlechtem AZ (n=8) oder begrenzter therapeutischer Kapazität (n=3). Die Bestrahlung wurde insgesamt in 27 (9.9%) Fällen nicht zu Ende geführt und nach median 7 Tagen (1-25) abgebrochen. Gründe für den Abbruch waren: Knochenmarkinsuffizienz (10x), schlechter Allgemeinzustand (8x), Infektionen (3x), Skelettfrakturen im Bestrahlungsbereich (3x) Todesfälle (2x) und akutes Querschnittssyndrom (1x). Kurz nach der Bestrahlung verstarben 4 weitere Patienten aufgrund der Exazerbation der Erkrankung. Unter simultaner Radiochemotherapie kam es zu 6 Therapieabbrüchen wegen Knochenmarkinsuffizienz.

Von 11 Halbkörper-Bestrahlungen, wurden 7 schlecht vertragen. 5 führten zum Abbruch. 9 dieser Patienten erlitten eine klinisch relevante Knochenmarksuppression mit Panzytopenie. Insbesondere wurde eine Suppression der Thrombozyten festgestellt, die zum Teil lebensbedrohliche Blutungen zur Folge hatte (n=3).

5.2. Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen traten bei 125 von 220 behandelten ZV auf (57%, 52 ZV ohne Angaben). Diese Nebenwirkungen ließen sich mehrheitlich gut konservativ therapieren. Multiple unterschiedliche Nebenwirkungen traten bei Bestrahlungen des Hals- und Gesichtsbereiches auf: Entzündung von Schleimhäuten, Übelkeit, Erbrechen, Dysphagie, Geschmacks- und Geruchsbeeinträchtigungen (n=7).

Am häufigsten kam es im Bestrahlungsbereich zu Hautreaktionen (n=80, davon 83,8% Grad-I-, 11 mal Grad-II- und 2 mal Grad-III-Toxizitäten), gefolgt von vorübergehenden Störungen des Allgemeinbefindens durch Müdigkeit, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Übelkeit (n=52) und therapieresistentem Erbrechen (n=15). Seltener wurden kolikartige Durchfälle, Ösophagitiden unterschiedlichen Schweregrades (n=10), schmerzhafte Mukositiden (n=5), Xerostomie, Geschmacks- und Geruchsstörungen (n=3) beobachtet. Vereinzelt wurden Parästhesie,

Pneumonitis, Sensibilitätsstörung, Konjunktivitis und Zunahme einer Lähmung der unteren Extremität festgestellt (je n=1).

Blutbildveränderungen waren häufig und zumeist bereits vor Strahlentherapie präsent. 67% der behandelten Personen waren anämisch und 38% thrombozytopen. Während der Bestrahlung von 23 ZV traten Infektionserkrankungen auf.

5.3. Auftreten von Frakturen im Bestrahlungsbereich

Frakturen an bestrahlten Zielvolumina n = 11 ZV			
Patient	**Lokalisation**	**Dosis**	**Fraktureintritt nach Therapiebeginn; Lokalstatus**
w. 45	LWK 1-5	2.0-20 Gy	12 Tage, Therapie-Abbruch; Hyperlordose
w. 63	Femur	4.0-12 Gy	8 Tage, Therapie-Abbruch; Nagelung
w. 61	Humerus	1.5-10.5 Gy	10 Tage, Therapie-Abbruch; Verplattung
m. 74	Humerus	4.0-24 Gy	13 Tage nach RT; Verplattung
w. 63	Femur	5.5-22 Gy	3 Wochen nach RT; Stabilisierung, Tod nach 2 Monaten
m. 58	Humerus	2.0-24 Gy	3 Monate nach RT; unbekannt
m. 72	Femur	2.0-40 Gy	9 Monate nach RT, Sturz; Nagelung
w. 67	Femur	3.0-30 Gy	15 Monate nach RT; nach beginnender Remineralisierung, Osteosynthese, Rezidiv-RT 13.5 Gy, Tod nach 3 Monaten
w. 62	Humerus	4.0-32 Gy	16 Monate nach RT; Verplattung
w. 68	Humerus	3.0-30 Gy	16 Monate nach RT; nach beginnender Remineralisierung
w. 67	TH11-L3	2.0-40 Gy	30 Monate nach RT; nach beginnender Remineralisierung

Tabelle 18: Aufgetretene Frakturen im Zusammenhang mit der Strahlentherapie - Übersicht über Alter/Geschlecht des Patienten, Lokalisation, Einzel - Gesamtdosis und die Zeit bis zum Fraktureintritt (w.=weiblich, m.=männlich).

11 von 236 (4.7%) bestrahlten Knochenregionen (abzgl. WT-RT n=25, HK-RT n=11) frakturierten insgesamt im Verlauf unserer Beobachtungen. 3 Frakturen traten unter Bestrahlung ein und führten zum Therapieabbruch. 3 Frakturen stellten sich zusätzlich bis 3 Monate nach Radiatio ein. Damit betrug die Frakturrate im engeren Zusammenhang mit der Strahlentherapie bezogen auf 236 ZV 2.5% (n=6 ZV). 5 weitere Frakturen bestrahlter ZV ereigneten sich in einem zeitlichen Abstand von mehr als 6 Monaten nach Radiatio, davon auch in 3 ZV mit beginnender Rekalzifizierung. 2 Knochenabschnitte frakturierten trotz eines prätherapeutisch durchgeführten stabilisierenden Eingriffs. Nach stattgefundener Fraktur gelang es insgesamt 5 ZV durch Operation zu stabilisieren. Vor allem kam es nach Bestrahlung von größeren Osteolysen (>5 cm) zu Frakturen. Angaben über das Ausmaß von Kortikalisarosion oder anliegender größerer Weichteilformationen lagen nicht vor (Tabelle 18).

6. Überlebensraten

6.1. Überleben Plasmozytome gesamt

Bis Abschluß der Untersuchungen im Januar 2004 verstarben 65 Patienten (47%) während 38 (28%) noch lebten. Bei 35 Patienten (25%) fanden sich median nach 7 Monaten (1-212 Monaten) keine Vermerke zu Kontrollen oder Sterbedaten.
Die mediane Überlebenszeit betrug für unser Gesamtkollektiv 46 Monate. Das Überleben aller Patienten mit Plasmazelltumoren 1, 3 und 5 Jahre nach Diagnosestellung betrug 84%, 59% und 43%. Die mediane Überlebenszeit nach erstmalig durchgeführter Bestrahlung betrug 33 Monate (MM 21 Monate vs. SP 157 Monate). Die mediane Überlebenszeit war für männliche Patienten gegenüber weiblichen ca. 19 Monate länger (57 vs. 38 Monate). Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten betrugen für die Männer 85%, 65% und 47% und für die Frauen 84%, 53% und 39%. Die Unterschiede waren nicht signifikant (p=0.357, Tabelle 19).

Überleben der Gesamtpopulation bzgl. des Geschlechts							
	N Pat.	**1JÜR**	**3JÜR**	**5JÜR**	**MedÜZ** Monate **MÜZ**		**p**
Gesamt	138	84%	59%	43%	46.0	79.2	-
Männlich	68	85%	65%	47%	56.6	82.4	0.357
Weiblich	70	84%	53%	39%	38.2	73.6	

Tabelle 19.

6.1.1. Tumormanifestation und Überleben

Von 17 Patienten mit solitären Plasmozytomen des Knochens (SPB) entwickelten 5 (29%) ein MM median nach 55 Monaten (13.4-169.2 Monate). 3 Patienten verstarben bis zum Ende der Datenerhebung, während 6 Patienten noch lebten. Bei 8 Patienten war dieser Status aufgrund unzureichender Nachbeobachtung unklar. Von 9 Patienten mit extramedullären Plasmozytomen (EMP) entwickelte ein Patient (11%) 20 Monate nach Diagnosestellung ein multiples Myelom. Bei Datenschluß war noch kein Sterbefall bekannt. Die Patienten mit einem solitären extramedullären Plasmozytom (EMP) lebten noch (n=5) oder entgingen der Nachsorge (n=4).
Die mediane ÜZ von Patienten mit solitären Plasmozytomen betrug ca. 13 Jahre und lag erwartungsgemäß weit über der ÜZ von Myelompatienten. Viele Patienten mit SP konnten aber nicht den gesamten Studienzeitraum hindurch beobachtet werden. Das Zeitereignis Tod konnte in diesen Fällen nicht ermittelt werden.
Eine Differenzierung des Überlebens zwischen SPB und EMP gelang nicht. Die Überlebenszeiten stimmten in etwa überein (5-JÜR 85% vs. 86%, Tabelle 20). Zum

einen waren die Stichproben zu klein und zum anderen war bei Patienten mit EMP kein Sterbeereignis aktenkundig. Vermutlich hatten Patienten mit EMP eine längere ÜZ als Patienten mit SPB, da eine geringere Progredienz zum MM gegenüber Patienten mit SPB zu beobachten war (11% vs. 29%).

Patienten mit multiplen Myelomen lebten mit median 38 Monaten hochsignifikant kürzer als Patienten mit SP (162 Monate). Nach einem Jahr lebten noch alle Patienten mit SP. Dagegen verstarb bereits ein Fünftel aller Patienten mit MM. Ein Drittel aller Myelompatienten überlebte nur fünf Jahre, wohingegen nur 15% der Patienten mit SP im gleichen Zeitraum verschied (Tabelle 20, Abbildung 19).

Überleben bzgl. Manifestationsgrad							
Kategorie	**n Pat.**	**1JÜR**	**3JÜR**	**5JÜR**	**MedÜZ** Monate **MÜZ**		**p**
MM	112	80%	50%	30%	37.5	55.9	0.001
SP	26	100%	96%	85%	162.2	155.4	
SPB	17	100%	93%	85%	162.2	146.0	0.950
EMP	9	100%	100%	86%	-	183.3	

Tabelle 20.

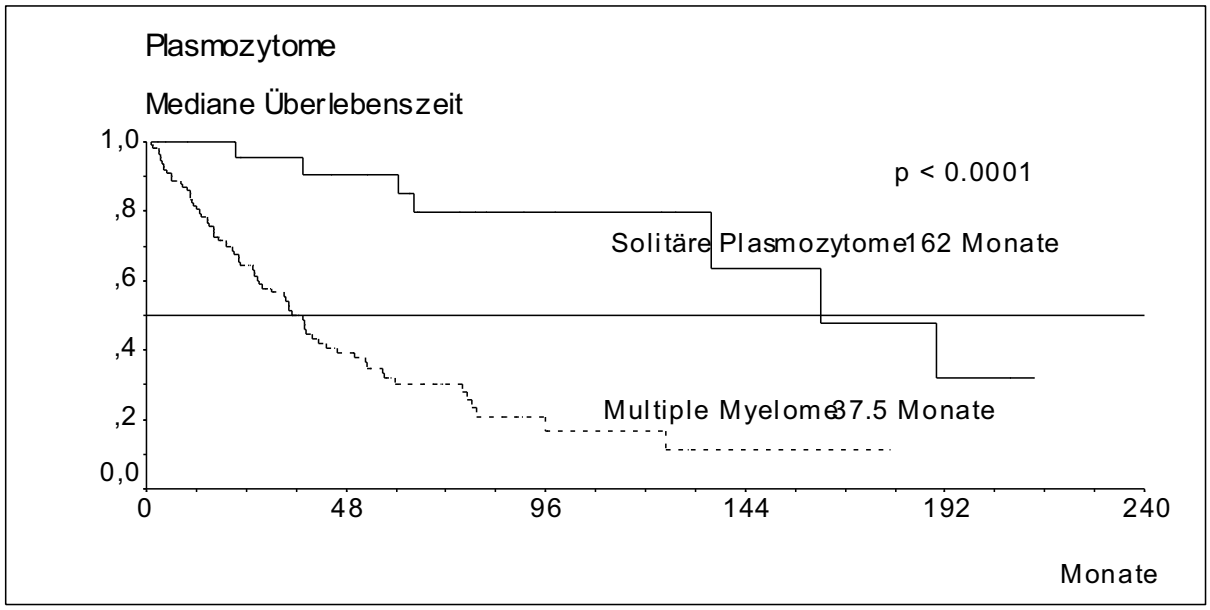

Abbildung 19: Überlebenszeiten bzgl. Manifestationsgrad der Plasmazellerkrankung.

Das Überleben verschlechterte sich mit zunehmendem Tumorstadium nach Durie & Salmon 1975. Die 5-JÜR von Patienten im Stadium I und III unterschieden sich hochsignifikant voneinander (86% vs. 35%). Patienten mit guter Nierenfunktion hatten eine deutlich günstigere Prognose (53 vs.13 Mon.; Abb.20, 21, Tabelle 21, S.49).

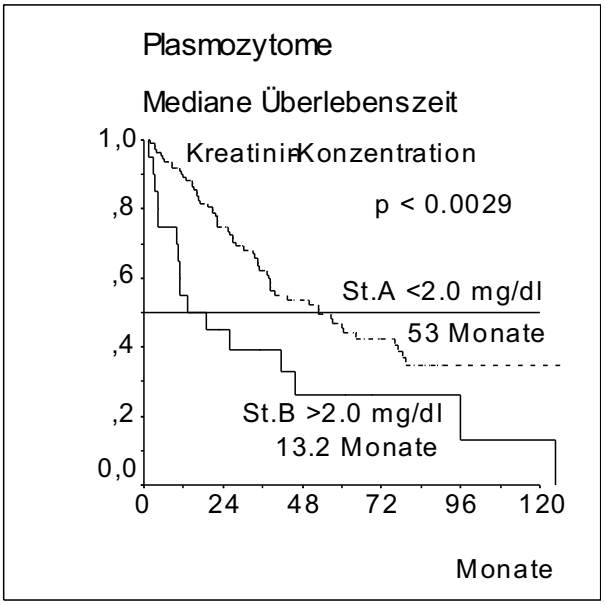

Abb.20: ÜZ bzgl. Kreatininkonzentration.

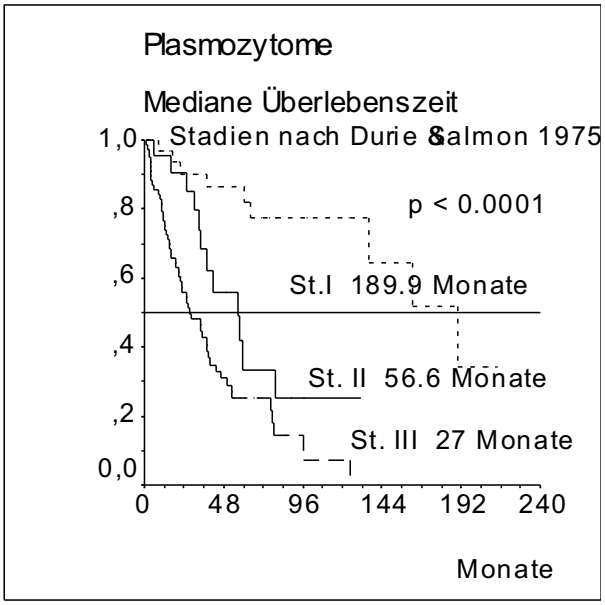

Abb.21: ÜZ bzgl. St. n. Durie & Salmon 1975.

Überleben bzgl. Einteilung nach Durie & Salmon 1975							
Kategorie	**n Pat.**	**1JÜR**	**3JÜR**	**5JÜR**	**MedÜZ** Monate **MÜZ**		**P**
St. I	35	97%	90%	86%	189.9	153.2	0.001
St. II	25	96%	68%	34%	56.6	65.2	
St. III	78	75%	43%	25%	27.0	41.0	
A	118	89%	62%	46%	53.0	87.7	0.003
B	20	55%	39%	26%	13.2	40.7	

Tabelle 21: Nierenfunktion, Stadium A Kreatinin <2.0 mg/dl, Stadium B Kreatinin ≥2.0 mg/dl.

6.1.2. Das Überleben von Patienten mit multiplen Myelomen

6.1.2.1. Geschlecht und Alter

Wie auch schon im Gesamkollektiv konnten keine signifikanten Überlebensunterschiede zwischen den Geschlechtern ermittelt werden. Männer lebten im Verhältnis zu Frauen median etwa 4 Monate länger. Tendenziell unterschieden sich die Patienten der Altersgruppe <60 Jahre im Überleben von ihren älteren Leidensgenossen und lebten median etwa 18 Monate länger (Tabelle 22; Abb. 22 u. 23, S.50).

Überleben bzgl. Geschlecht und Alter - Multiple Myelome							
Kategorie	**n Pat.**	**1JÜR**	**3JÜR**	**5JÜR**	**MedÜZ** Monate **MÜZ**		**P**
Männlich	52	80%	57%	31%	38.3	49.8	0.778
Weiblich	60	81%	47%	30%	34.4	59.4	
<60 Jahre	54	84%	57%	45%	52.7	72.0	0.085
≥60 Jahre	58	77%	44%	16%	35.1	35.7	

Tabelle 22.

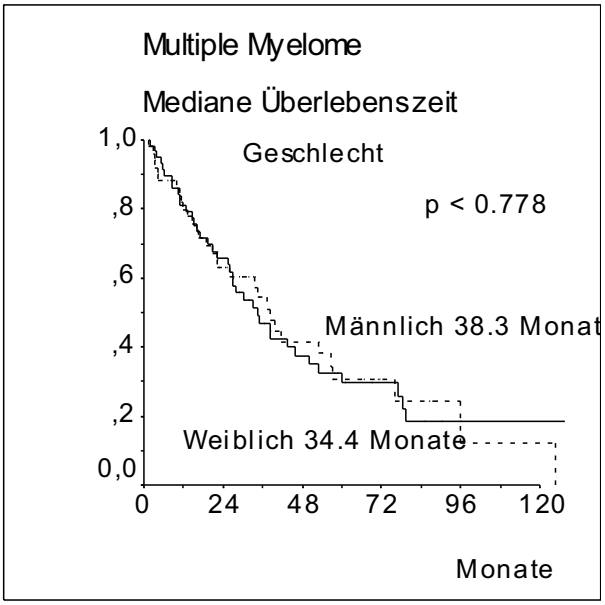

Abb. 22: ÜZ bzgl. Geschlecht.

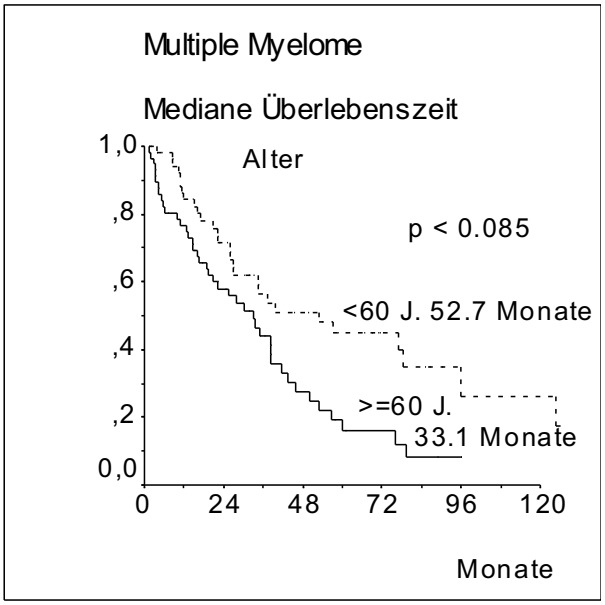

Abb. 23: ÜZ bzgl. Alter (J.=Jahre).

6.1.2.2. Tumorausbreitungsstadien

Die Prognose der Patienten mit MM war signifikant abhängig vom Ausbreitungsstadium nach Durie & Salmon 1975. Die 5-JÜR für Stadium I, II, III betrugen 74%, 34% und 25%. Patienten mit normaler Nierenfunktion (Stadium A) lebten median ungefähr 25 Monate länger als Patienten mit Niereninsuffizienz (Stadium B). Rechnerisch ergab sich lediglich ein tendenzieller Überlebensvorteil (p=0.103; Tabelle 23, S.51; Abb. 24, 25).

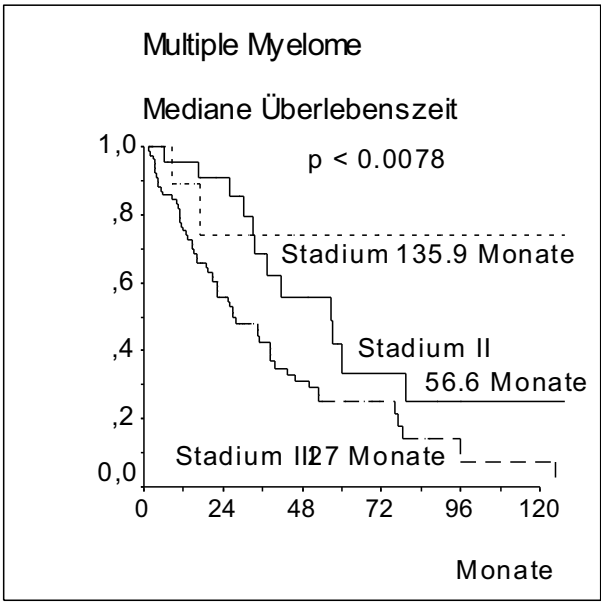

Abb. 24: ÜZ bzgl. St. n. Durie & Salmon 1975.

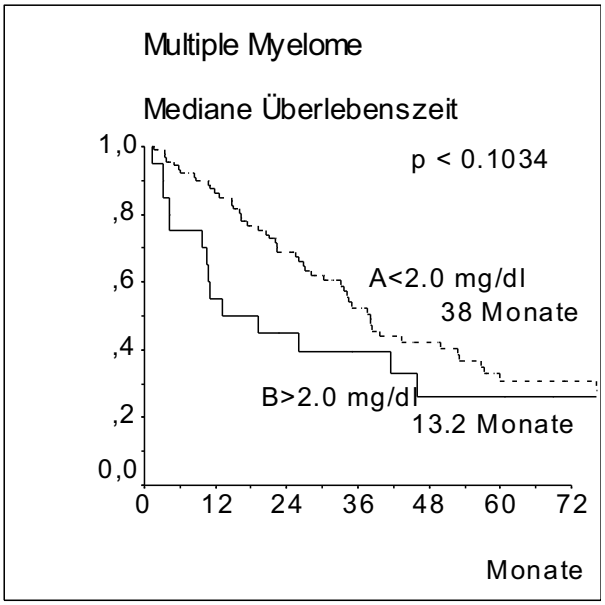

Abb. 25: ÜZ bzgl. Kreatininkonzentration.

Überleben bzgl. Stadium nach Durie & Salmon 1975 - Myelome							
Kategorie	**n Pat.**	**1JÜR**	**3JÜR**	**5JÜR**	**MedÜZ** Monate **MÜZ**		**P**
St. I	10	89%	74%	74%	-	135.9	
St. II	24	96%	68%	34%	56.6	65.2	0.008
St. III	78	75%	43%	25%	27.0	41.0	
A	92	86%	52%	31%	38.0	62.9	0.103
B	20	55%	39%	26%	13.2	40.7	

Tabelle 23.

6.1.2.3. Karnofsky-Index und Hämoglobingehalt des Blutes

Der Allgemeinzustand gemäß dem Karnofsky-Index hatte in unserer Untersuchung einen wesentlichen Vorhersagewert für die Überlebenszeit. Patienten mit KI von 70-100% überlebten median 43 Monate, wohingegen sich die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einem KI von ≤60% um ca. 22 Monate auf 21 Monate verkürzte ($p<0.0031$; Tabelle 24, S.52; Abb.26).

Keine größeren Überlebensunterschiede zeigten sich bei Patienten mit höheren oder niedrigeren Hämoglobinwerten in der Myelomgruppe. Patienten mit niedrigerem Hb hatten rechnerisch eine um 3 Monate erhöhte mediane Überlebenszeit im Verhältnis zu Patienten mit Hb-Werten größer als 8.2 mmol/l. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Tabelle 24, S.52; Abb.27).

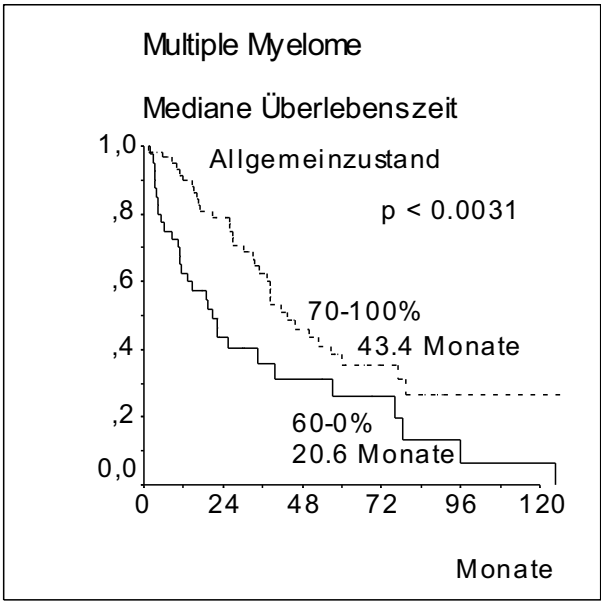

Abb. 26: ÜZ bzgl. AZ nach Karnofsky-Index.

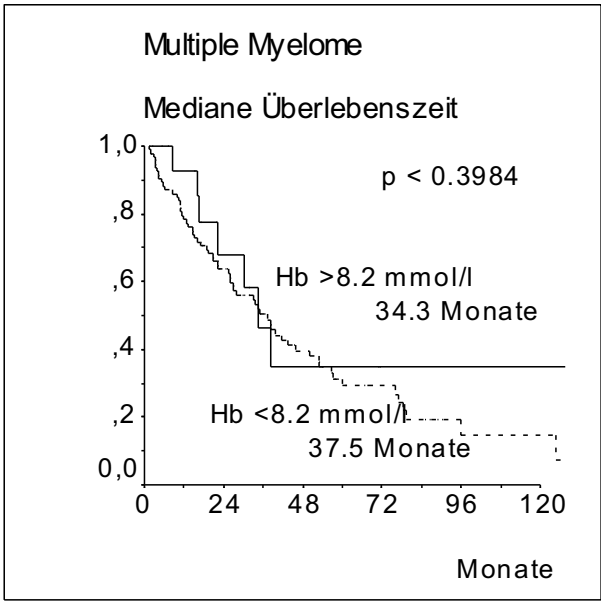

Abb. 27: ÜZ und Hämoglobinkonzentration.

Überleben bzgl. Karnofsky-Index und Hämoglobingehalt im Serum							
Kategorie	**n Pat.**	**1JÜR**	**3JÜR**	**5JÜR**	**MedÜZ** Monate **MÜZ**		**p**
70-100%	62	90%	62%	36%	43.4	74.5	0.003 n=103
0-60%	41	62%	36%	26%	20.6	37.5	
≤8.2 mmol/l	94	78%	50%	29%	37.5	52.4	0.398
>8.2 mmol/l	18	93%	46%	35%	34.3	61.9	

Tabelle 24.

6.1.2.4. Integrität des Spinalkanals und motorische Defizite

Die Mobilität der Patienten mit Einengung des Spinalkanals und Rückenmarkkompressionssyndromen war stark beeinträchtigt. In unserer Untersuchung wurden objektive Angaben bzgl. der Integrität des Spinalkanals nur bei 63 Patienten dokumentiert. Es ergab sich signifikant eine Herabsetzung der medianen Überlebenszeit um ca. 19 Monate, wenn bei Diagnose für Patienten nachgewiesen wurde, dass der Spinalkanal mitbetroffen war (p=0.044). Patienten mit zunächst intaktem Spinalkanal lebten median ca. 53 Monate. Tendenziell verschlechterte sich das Überleben, wenn Patienten Einbußen der motorischen Funktion der unteren Extremitäten hinnehmen mußten. Dadurch sank die mediane Überlebenszeit um 16 Monate auf ca. 22 Monate. (Tabelle 25, S.53; Abb. 28, 29). Erfolglose Therapie und nachfolgende Bettlägerigkeit verkürzten das mediane Überleben von 7 Patienten auf 5 Monate.

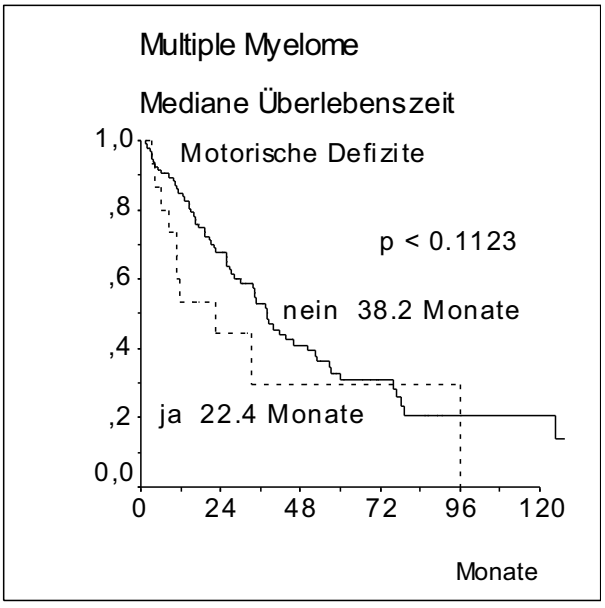

Abb. 28: ÜZ bzgl. motorischer Defizite.

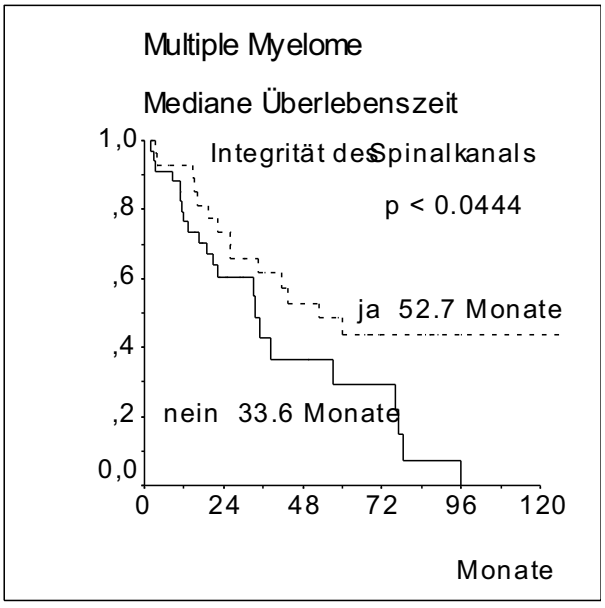

Abb. 29: ÜZ bzgl. spinaler Integrität.

Überleben bzgl. motorisches Defizit							
Kategorie	**n Pat.**	**1JÜR**	**3JÜR**	**5JÜR**	**MedÜZ** Monate **MÜZ**		**p**
Ja	15	53%	30%	30%	22.4	39.0	0.112
Nein	97	85%	54%	32%	38.3	61.7	
Überleben bzgl. Integrität des Spinalkanals							
Ja, intakt	29	93%	62%	43%	52.7	72.8	0.044
Kompression	34	77%	43%	29%	33.5	41.3	n=63

Tabelle 25.

6.1.2.5. Einfluss der Strahlentherapie auf das Überleben

Wir haben Patienten mit gutem und schlechtem Ansprechen bzgl. Schmerzreduktion und Remineralisierung nach erster Strahlentherapie auf das weitere Überleben nach Diagnose der Erkrankung untersucht. In der Patientengruppe, bei der nach erster Bestrahlung eine Schmerzlinderung eintrat, erhöhte sich das mediane Gesamtüberleben gegenüber Patienten ohne Schmerzlinderung nicht signifikant um 10 Monate. Dagegen lag die 5-JÜR bei Patienten ohne Schmerzlinderung höher als im Vergleich zur Patientengruppe mit Schmerzremission (38% vs. 29%). Ähnliches ist festzustellen im Vergleich der Patientengruppen mit und ohne eingetretene Remineralisierung von bestrahlten Knochenarealen. Patienten mit nachgewiesener Remineralisierung lebten median etwa 3 Monate länger, hatten aber eine niedrigere 5-JÜR als ihre Schicksalsgenossen ohne Nachweis einer Remineralisierung (34% vs. 45%). Die Unterschiede waren nicht signifikant (Tabelle 26, S.54; Abb.30, 31).

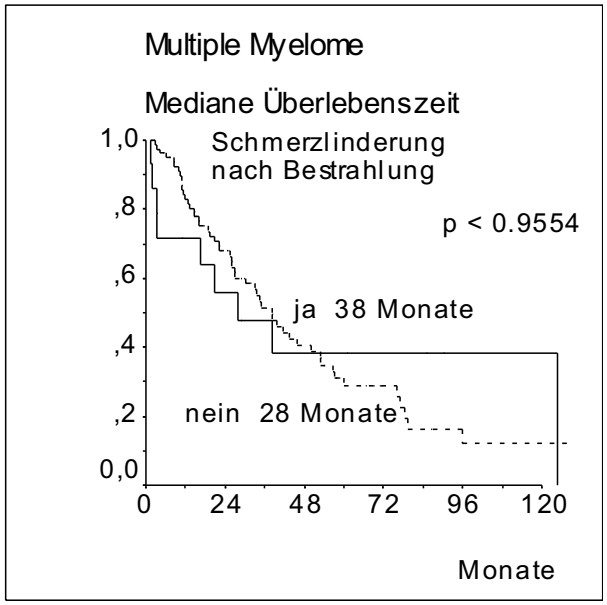

Abb. 30: ÜZ bzgl. Bestrahlungseffekt: Schmerzlinderung.

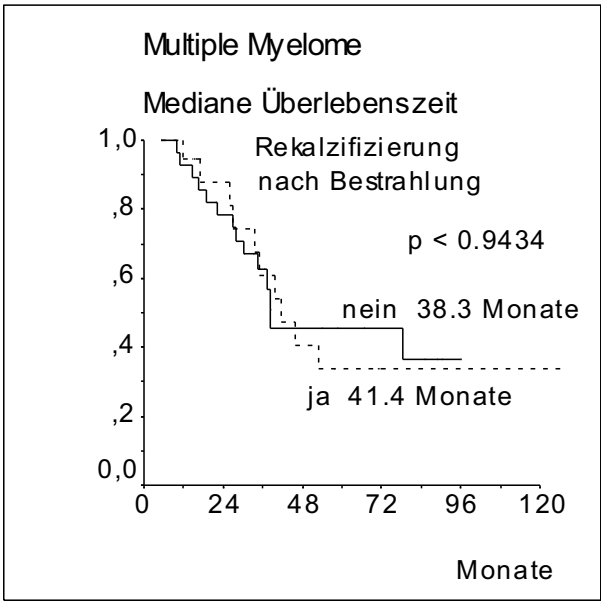

Abb. 31: ÜZ bzgl. Bestrahlungseffekt: Rekalzifizierung.

Gesamtüberleben bzgl. Schmerzreduktion u. Rekalzifizierung durch 1. Bestrahlung								
Kategorie		**n Pat.**	**1JÜR**	**3JÜR**	**5JÜR**	**MedÜZ** Monate **MÜZ**		**p**
Schmerz-reduktion	ja	81	83.0	51%	29%	38.0	55.2	0.956
	nein	15	72%	48%	38%	28.0	57.3	n=96
Rekalzifi-zierung	ja	19	94%	61%	34%	41.6	82.5	0.943
	nein	28	93%	62%	45%	38.3	56.6	n=47

Tabelle 26.

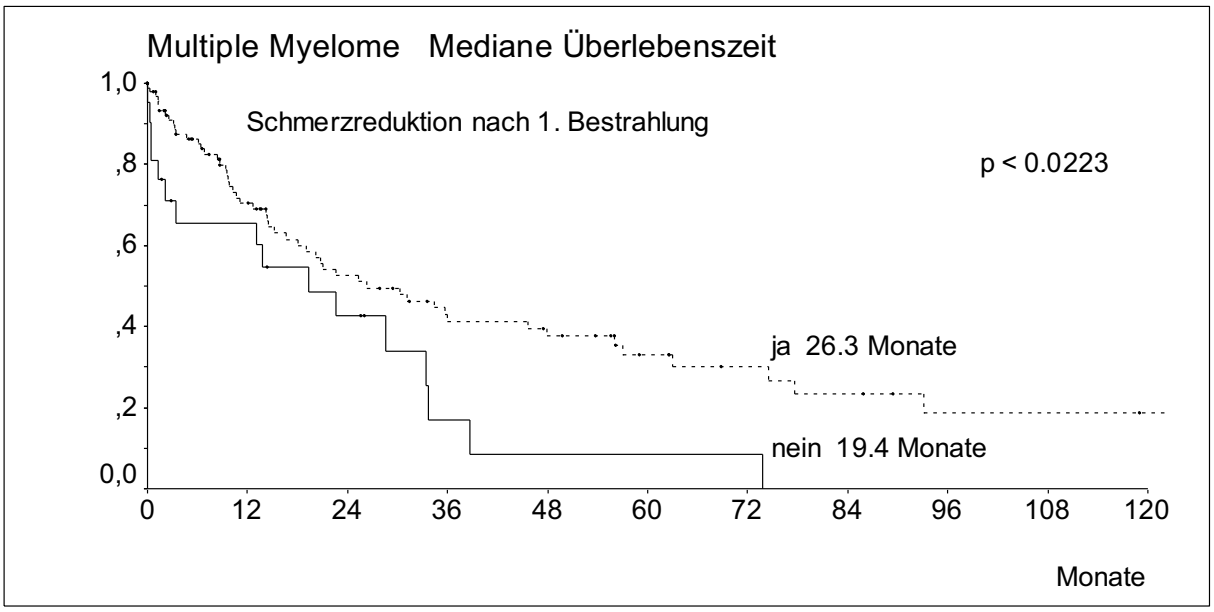

Abbildung 32: Überlebenszeiten bzgl. posttherapeutischer Schmerzreduktion.

Nach Berechnung der medianen Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der stattgefundenen Strahlentherapie und nicht ab dem Diagnosezeitpunkt der Erkrankung ergaben sich jedoch im Gegensatz dazu signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Schmerzlinderung. Die mediane Überlebenszeit nach erster RT war bei Patienten mit Schmerzrückgang im Vergleich zu erfolglos bestrahlten Patienten um ca. 7 Monate verlängert (26.3 vs. 19.4 Monate, p<0.0223 Tabelle 27, Abbildung 32).

Überleben nach 1. Bestrahlung bzgl. Schmerzreduktion								
Kategorie		**N Pat.**	**1JÜR**	**3JÜR**	**5JÜR**	**MedÜZ** Monate **MÜZ**		**P**
Schmerz-reduktion	ja	81	70%	41%	33%	26.3	55.3	0.0223
	nein	15	60%	17%	0%	19.4	22.1	n=96

Tabelle 27.

6.1.2.6. Bisphosphonate und Transplantation hämatopoetischer Zellen

Die Mehrzahl unserer Patienten mit MM (69/112, 62%) wurde kontinuierlich mit BP substituiert. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war gegenüber Patienten ohne BP-Substitution um ca. 8 Monate erhöht (38.3 vs. 30.1 Monate). Sowohl die 1-, 3- und 5-

JÜR waren gegenüber der Patientengruppe, die nicht mit BP behandelt wurden um ca. 10% verbessert. Alle Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (p=0.298 Tabelle 28, Abb. 33).

Bei 25 Myelompatienten erfolgte die Transplantation von hämatopoetischen Zellen (hauptsächlich Stammzellen) nach Hochdosischemotherapie. Im Verlauf zeigte sich, dass das Gesamtüberleben tendenziell signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verbessert war. Die Transplantation ergab einen Überlebensvorteil von median ca. 13 Monaten (57.2 vs. 34.3, p<0.08). Ein Jahr nach Diagnosestellung lebten alle Patienten der Transplantations-Gruppe und nur noch 74% der Patienten ohne Transplantation (Tabelle 28, Abb. 34).

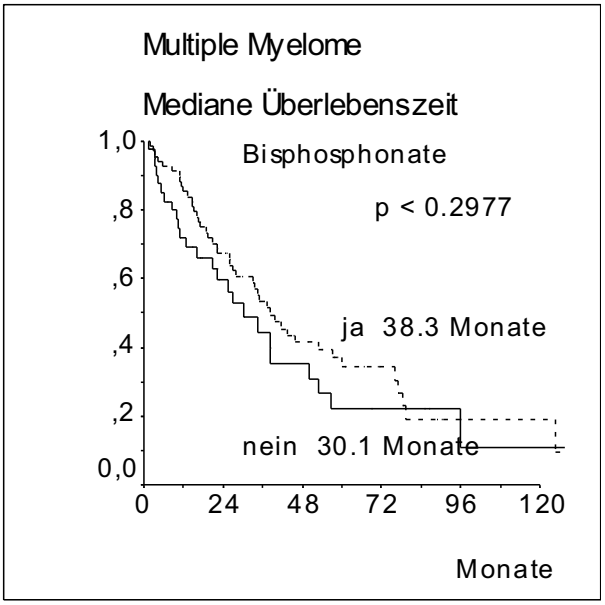

Abb. 33: ÜZ bzgl. Bisphosphonatsubstitution.

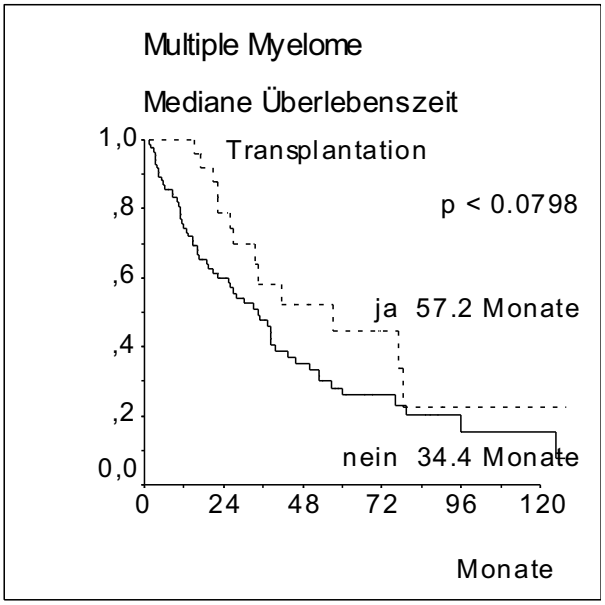

Abb. 34: ÜZ bzgl. Stammzell-Transplantation.

Überleben bzgl. Substitution mit Bisphosphonaten im Erkrankungsverlauf							
Kategorie	**n Pat.**	**1JÜR**	**3JÜR**	**5JÜR**	**MedÜZ** Monate **MÜZ**		**p**
Bisphosphonate	69	85%	53%	34%	38.3	53.6	0.298
Ohne	43	72%	44%	22%	30.1	49.3	
Überleben bzgl. Transplantation von hämatopoetischen Zellen im Verlauf							
Tx	25	100%	58%	44%	57.2	63.7	0.0798
Ohne	87	74%	48%	26%	34.3	50.2	

Tabelle 28.

D Diskussion

1. Therapie skelettaler Komplikation bei Plasmazelltumoren

In Vorbereitung der Therapie von ossären Ereignissen bei Plasmazelltumorerkrankungen ist eine exakte Prüfung des Skelettstatus auf Läsionen erforderlich. Bei bis zu 95% der Patienten mit MM ist die Erkrankung bereits zu Beginn generalisiert. 80% dieser Patienten weisen Skelettdestruktionen auf (50% vertebrale und 30% anderweitige Lokale) [Meran et al. 1999, Lahtinen et al. 1992]. Die meisten Frakturen finden sich im unteren Brust- und Lendenwirbelsäulenbereich (55-70%) [Lecouvet et al. 1997]. Die jährliche Inzidenz von vertebralen Frakturen wird mit 15-30% und peripheren Frakturen mit 3-12% angegeben [McCloskey et al. 2001].

Schmerzhafte Knochenläsionen sind die häufigste Indikation für die Strahlentherapie, da die alleinige Chemotherapie bei der Therapie von ossären Schmerzen unzureichend ist [Leigh et al. 1993, Adamietz et al. 1991, Bosch & Frias 1988, Mill et al. 1980]. Oftmals persistieren osteolytische Veränderungen oder schreiten trotz effektiver systemischer Therapie voran (Chemotherapie, Hochdosistherapie) [Roodman 2004, Kanis et al. 2000, McCloskey et al. 1998, Moulopoulos et al. 1994, Oken 1984, Kyle 1976, Farhangi et al. 1973]. Durch die Strahlentherapie kann eine Konsolidierung der Knochenregion erreicht werden. Dem wiederholten Einsatz sind aber aufgrund des multiplen polytopen Knochenbefalls Grenzen gesetzt.

Durch die Anwendung von Bisphosphonaten können ossäre Ereignisse signifikant verringert werden. In mehreren großen prospektiven randomisierten Studien erwiesen sich BP bei ca. 80% der Patienten als wirkungsvoll. Die Inzidenz von vertebralen Frakturen sank um 25-45%, Schmerzen wurden verringert und die Lebensqualität verbessert. Ohne Bisphosphonatsubstitution entwickelten ein Drittel der Patienten mit Osteolysen innerhalb von 9 Monaten neue Frakturen [Berenson et al. 1998 u. 1996, Hoskin 2003, McCloskey et al. 1998]. Weitere Maßnahmen wie die Vertebro- und die Kyphoplastik können effektiv Knochenschmerzen reduzieren und gesinterte Wirbelkörper stabilisieren [Diamond et al. 2004, Lieberman und Reinhardt 2003].

Pathologische Frakturen im Bereich der Extremitäten stellen grundsätzlich eine Operationsindikation dar, sofern die potentielle Überlebenszeit mehr als 2 Monate beträgt [Eble et al. 1995, Rieden et al. 1986].

2. Schmerzlinderung nach Bestrahlung von Plasmazelltumoren

Ossäre Manifestationen von Plasmazelltumoren können wie ossäre Mamma-, Prostata-, Lungen-, Nierenzellkarzinome und Melanome wirkungsvoll zur Schmerzbekämpfung bestrahlt werden. Myelomzellen sind sehr sensibel für ionisierende Strahlen. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht genau bekannt [Hoskin 2003, Wasserman 1998, Mill & Griffith 1980, Farhangi & Ossermann 1973, Bergsadel 1971]. Bereits niedrige Strahlendosen (ab 4 Gy) stören die parakrine Signalvermittlung zwischen Osteoklasten, Myelomzellen und Knochengewebe und führen schnell zu einer wirksamen Schmerzlinderung [AWMF 2003, Hoskin 2003, Hu & Yahalom 2000, Adamietz et al. 1991, Mundy & Bertoloni 1986].

Die ionisierende Bestrahlung wirkt natürlich auch zytotoxisch auf Tumorzellen und führt mit der Schrumpfung des Tumors zur Abnahme des Gewebedrucks in Knochen und anliegenden Strukturen. Mediatorzellen wie z.B. Makrophagen, die ein Teil der Tumorzellmasse ausmachen und osteoklastenaktivierende Faktoren sezernieren, werden suffizient durch die Bestrahlung zerstört [Eble und Wannenmacher 1998]. Tumorrückbildung und Rekalzifizierung tragen wahrscheinlich zum lang anhaltenden Schmerzrückgang bei [Saarto et al. 2002].

2.1. Schmerzreduktion nach Bestrahlung von Patienten mit MM

Bei normaler Fraktionierung bewirkte eine Dosis von 10-20 Gy eine generelle Schmerzlinderung von 70-90% innerhalb weniger Tage und im Verlauf eine vollständige Schmerzreduktion von ca. 20% [AWMF 2003 u. 1998, Wasserman 1998, Rowell 1991, Norin 1957]. Nach Halbkörperbestrahlung berichteten 70-100% der Patienten über eine deutliche langfristige Schmerzreduktion [Hu & Yahalom 2000, Singer et al. 1989].

Literaturangaben und unseren Ergebnissen zufolge konnten die Schmerzen durch Bestrahlung zu 75-97% gemildert werden. 3-25% der Patienten verzeichneten keine Schmerzreduktion. Unsere Ergebnisse mit einer Schmerzreduktion von insgesamt 85% stimmten am ehesten mit den Ergebnissen von Mose et al. 2000 überein (Siehe Tabelle 29, S.58). Die Angaben zu partiellen bzw. kompletten Schmerzremissionen waren unterschiedlich. Bosch & Frias 1988 und Mill 1975 erzielten komplette Schmerzremissionen von 58-65%. Adamietz et al. 1991 erreichten bei simultaner Radiochemotherapie sogar 80%, bei ossärer Destruktion und Tumoreinbruch ins umgebende Weichteilgewebe hingegen nur 30%. Ähnlich Mose et al. 2000, Leigh et

al. 1993 und Mill & Griffith 1980 notierten wir eine geringere Rate an kompletten Schmerzremissionen von 21-34%. Mill & Griffith 1980 und Bosch & Frias 1988 beobachteten in den nachfolgenden Wochen nach Therapieabschluß eine zunehmende Rate an kompletten Schmerzremissionen.

7/8 (88%) unserer Patienten, die eine Halbkörpertherapie erhielten, berichteten von einer deutlichen Schmerzlinderung. Der Effekt der Schmerzlinderung nach Halbkörperbestrahlung wurde allerdings mit starken Nebenwirkungen, vor allem der Suppression der Knochenmarkfunktion, erkauft. Leigh et al. 1993 konstatierten 100% Schmerzlinderung bei Halbkörperbestrahlung (5/5 Patienten). Bosch & Frias 1988 behandelten 15/16 (94%) Patienten langfristig erfolgreich mit Halbkörperbestrahlungen, ohne gravierende Nebenwirkungen festzustellen. Ein Großteil der Patienten war zuvor aufgrund stärkster Schmerzen ans Bett gefesselt.

Schmerzreduktionsraten für multiple Myelome im Literaturvergleich							
Autor	n ZV	Dosis Gy median/Range	Analgesie %	CR%	PR%	Rezidive %	Rekrutierungszeitraum
Norin 1957²	53	ca.12-48[1]	100	k.A.	k.A.	7	1943-53
Renner 1973	78	k.A.	75	k.A.	k.A.	k.A.	1955-72
Mill 1975²	65	20-25, 5-50	81	58	23	k.A.	1961-70
Mill & Griffith 1980²	278	10-15, 5-44	91	21	70	6	1961-75
Bosch & Frias 1988	59	30-35, 8-46	94	65	29	7	1980-85
Köst 1990	37	30-50	78	k.A.	k.A.	k.A.	1967-87
Adamietz et al.1991	108	32, 10-50	80*40**	80*40**	k.A.	17	1978-82
Rezidivbestrahlung	18	25, 8-40	56	k.A.	k.A.	22	
Leigh et al. 1993	296	25³, 3-60	97 96*95**	26	71	6	1975-90
Rezidivbestrahlung	19	24³, -	100	25	75	5	
Minowa et al. 1996	36	30-40, 4-60	92	k.A.	k.A.	k.A.	1968-93
Mose et al. 2000	67	36, 18-45	85 96*77**	34 52*22**	51 44*55**	9	1988-98
Eigene Daten²	225	39, 2-60	85 88*83**	22	63	17	1970-2003
Rezidivbestrahlung	6	10-36	60	k.A.	k.A.	0	

Tabelle 29: Vergleich eigener Daten mit Literaturangaben zum analgetischen Effekt der Radiotherapie von Patienten mit multiplen Myelomen (ZV = Zielvolumina, CR/PR = komplette/ partielle Remission, k.A. = keine Angaben, * simultane Chemotherapie ** ohne simultane Chemotherapie, [1]Daten aus Diagramm entnommen, ² inklusive solitäre Plasmozytome, ³ mittlere Bestrahlungsdosis).

2.2. Schmerzpalliation und Bestrahlungsdosierung

Plasmazelltumore sind strahlensensibel. Eine Schmerzreduktion setzt bei 10-20 Gy ein [Leigh et al. 1993, Bosch & Frias 1988, Farhangi et al. 1973, Mill & Griffith 1980, Norin 1957]. Gemäß Mill & Griffith 1980 lag die analgetisch effektive Dosis bei 10-15

Gy. Schon nach 5.0 Gy ließen Schmerzen signifikant nach. Leigh et al. 1993 ermittelten eine Schmerzreduktionsrate von 97% und schlußfolgerten, daß eine Dosis von 10 Gy für das Ziel der dauerhaften Schmerzpalliation ausreicht. Die mittleren Strahlungsdosen bei Therapieerfolg und Versagen unterschieden sich nicht voneinander (25 vs. 24 Gy). Es gab keine Korrelation zwischen applizierter Gesamtdosis und dem Bedarf an erneuter Therapie. Schonung der Knochenmarkreserve und einfachere Rezidivbestrahlung waren die entscheidenden Argumente für viele Autoren für die Wahl von niedrigeren Bestrahlungsdosen (10-20 Gy) [Leigh et al. 1993, Bosch & Frias 1988, Mill & Griffith 1980 und Mill 1975, Farhangi et al. 1973].

Adamietz et al. 1991 beobachteten dauerhafteren Schmerzrückgang nach höheren Bestrahlungsdosen. Sie bestrahlten primär mit median 32 Gy (10-50 Gy). Bosch & Frias 1988 erklärten, daß eine Dosis von 10 Gy in den meisten Fällen einen Schmerzrückgang herbeiführte, betonten aber, daß die Dosis für eine lokale Heilung höher sei. Sie erreichten mit Dosen von 30-35 Gy gute lokale Ergebnisse, insbesondere eine hohe Rate an kompletten Remissionen (65%) (Tabelle 29, S.58).

Mose et al. 2000 bestrahlten konventionell mit 36 Gy (18-45 Gy) und bemerkten keinen Einfluß der Bestrahlungsdosis auf das Therapieansprechen. Gemäß Minowa et al. 1996 und uns reichten 10-20 Gy in fraktionierter Bestrahlung nicht aus, um die Schmerzsituation relevant zu verbessern. In der japanischen Studie benötigten Patienten Dosierungen von 40-42 Gy für eine komplette Schmerzlinderung. Nach Applikation von 10-20 Gy benötigte man zusätzliche Dosen für eine suffiziente Analgesie. Unsere Patienten mit MM wurden ebenfalls median mit 36 Gy bestrahlt. Tiefgreifendere Schmerzpalliation bestand nach höherer Bestrahlungsdosierung. Im Vgl. zu lokalen Bestrahlungsdosen <20 Gy stieg die Erfolgsrate bei 20-29 Gy von 38% auf 74% und ab 30 Gy auf 90%. Mit höherer Dosis wuchs der Anteil der Patienten mit kompletter Schmerzreduktion und niedrigem Schmerzmittelgebrauch. Der Einfluss der Gesamtdosis ≥30 Gy auf den Schmerzrückgang war aber gegenüber anderen Einflußfaktoren gering (Therapieabbruch, Alter <60 Jahre; Tabelle 11, S. 33). Die unzureichende Schmerzreduktion bei Dosen <20 Gy beruhte nicht nur auf einer schwächeren Strahlenwirkung, sondern auch darauf, dass viele schwerkranke Patienten die Therapie ohne Nutzen vorzeitig abbrechen mußten (78% der Abbrecher).

2.2.1. Eintritt und Dauer der Schmerzpalliation durch Strahlentherapie

Der Eintritt der Schmerzlinderung richtete sich in unserer Studie nach der Höhe der Einzeldosis. Die Zeit bis zum spürbaren Effekt betrug für RT mit Einzeldosen unter 2.0 Gy 22 Tage, für 2.0 Gy 12 Tage und für 3.0 Gy 8 Tage. Koswig & Budach 1999 bemerkten ein Ansprechen nach 1x 8.0 Gy schon nach 2 Tagen und zu 50% nach 5 Tagen. Patienten mit fraktionierter Therapie 10x 3.0 Gy gaben zu 25% nach 5 und zu 50% nach 10 Tagen eine Besserung an. Nach einem Monat wurde bei allen Patienten unabhängig vom Behandlungsschema die maximale Schmerzlinderung verzeichnet (78% vs. 81%). Niewald et al. 1996 ermittelten beginnende Schmerzlinderung nach 13 Tagen für 5x 4.0 Gy und nach 9 Tagen für 15x 2.0 Gy.

Der maximale analgetische Effekt stellte sich nach Mose et al. 2000 innerhalb der ersten 6 Wochen nach RT ein. Patienten, die mehr als 6 Monate überlebten, erreichten eine Schmerzlinderungsrate von 89%. Die Schmerzlinderungsrate unserer Patienten betrug bei Therapieabschluß 72% und nach 3 Monaten 85%. Nach einem halben bzw. einem Jahr sank sie auf 79% bzw. 74%. Bosch & Frias 1988 notierten kompletten Schmerzrückgang 1-2 Wochen nach lokaler RT und 48 Stunden nach Halbkörpertherapie, die bei ca. 75% der Patienten bis ans Lebensende anhielt.

Patienten mit bestrahlten Skelettmetastasen erreichten laut Arcangeli et al. 1998 das Maximum des Schmerzrückgangs posttherapeutisch nach 2-3 Wochen. In einer Studie mit ca. 1000 Patienten trat die Schmerzlinderung bei 50% der Patienten ca. 2 Wochen nach Bestrahlung ein und stieg maximal auf 80% 12-20 Wochen nach Therapie [Tong et al. 1982]. Die Bone Pain Trial Working Party 1999 notierten ebenso Schmerzrückgang nach ca. 2 Wochen mit kontinuierlich ansteigendem Ansprechen in den nachfolgenden Wochen.

2.2.2. Lokalisation der Läsion und Schmerzrückgang nach Bestrahlung

Nach Leigh et al. 1993 und Mose et al. 2000 wurde die Wahrscheinlichkeit der Schmerzreduktion nicht wesentlich von der Lokalisation der Läsion beeinflußt. Leigh et al. 1993 bestrahlten hauptsächlich die Wirbelsäule und Oberschenkelknochen (51%). Sie beschrieben generell hohe Ansprechraten: 100% Schädel, 98% jeweils Wirbelsäule, Becken und Thorax und 94% Extremitäten.

Mose et al. 2000 beobachteten folgende Ansprechraten: 100% Thorax, 89% Extremitäten und Becken sowie 79% im Bereich der WS. Nach unseren Ergebnissen beeinflusste die Lage der Läsion tendenziell das Ergebnis der Schmerzlinderung: 100%

bei Schädel, Thorax und Weichteilformationen, 87-90% WS und Schulter sowie ca. 75% bei Extremitäten und Becken. Interessanterweise wirkten Bestrahlungen weniger effektiv bei Dosen <40 Gy im Extremitäten- (50%) und Beckenbereich (65%). Bei Dosierungen ab 40 Gy steigerte sich die Schmerzlinderungsrate in beiden Regionen auf über 90%. Für andere Lokale fand sich dieser Unterschied nicht.
Nach Arcangeli et al. 1998 variierte das Ansprechen signifikant mit der Lokalisation der Läsion. Beschwerden von WS und Becken (80%) reagierten besser als die Beschwerden von Extremitäten (66%).

2.3. Einfluß von verschiedenen Parametern auf die Schmerzreduktion

2.3.1. Allgemeinzustand und Alter

Jüngere Patienten mit besserem Allgemeinbefinden profitierten nach unseren Ergebnissen eher von der Bestrahlung. Die Erfolgsrate betrug bei Patienten <60 Jahre 94% und bei ≥70 Jahre 79%. Das Alter war das zweitwichtigste Kriterium für die Vorhersagbarkeit des lokalen Therapieerfolges (OR 23). Obwohl Patienten mit besserem AZ nach Karnofsky mehr von der Bestrahlung profitierten (90% vs. 77%, OR 2.4 NS), war dieser Einfluß auf die Vorhersagbarkeit des Therapieerfolges nach statistischer Prüfung weniger relevant (Tabelle 11, S.33). Bei Mose et al. 2000 verbesserte sich die Ansprechrate durch besseren AZ ebenso. Altersunterschiede nahmen jedoch keinen Einfluß. Bestrahlte Skelettmetastasen zeigten nach Arcangeli et al. 1998 und Niewald et al. 1996 eine bessere Schmerzlinderung bei Patienten mit gutem AZ. Die komplette Schmerzlinderungsrate bei Arcangeli et al. 1998 betrug bei Patienten mit gutem AZ 71% und mit reduziertem AZ 44%.

2.3.2. Bestrahlung von Frakturen

Knocheninstabilität kann immobilisierende Schmerzen an sich hervorrufen, die nicht auf Bestrahlung ansprechen [Coleman 2000 und 1997]. Die Radiotherapie von frakturierten und nicht frakturierten Skelettregionen zeigte unseren Ergebnissen nach gleich gute Resultate für den Schmerzrückgang (84% vs. 85%). Leigh et al. 1993 behandelten erfolgreich 22 frakturierte Läsionen und erzielten einen Schmerzrückgang zu 95%. Bosch & Frias 1988 therapierten mehrheitlich Patienten (50/59, 85%) mit schmerzhaften Knochenfrakturen an Wirbelkörpern und Extremitäten mit ausgezeichnetem Ergebnis (Tabelle 29, S.58). Rieden et al.1986 berichteten über eine Schmerzlinderung von 67% bei Patienten mit frakturierten und von 80% bei Patien-

ten mit frakturgefährdeten Skelettläsionen. Bei allen Patienten mit Fraktur nach solitärem Befall kam es zu einem deutlichen Schmerzrückgang. Köst 1990 berichtete von 2 Patienten die nach Bestrahlung komplette Schmerzlinderung und deutliche Kallusbildung im Frakturbereich erlangten. Rao et al. 2006 therapierten Myelompatienten an Läsionen der Halswirbelsäule mit zum Teil spinaler Instabilität und bewirkten eine exzellente Schmerzlinderung in 19/20 (96%) Fällen.

2.3.3. Kombination von Chemo- und Strahlentherapie

Mehrere Autoren unterstrichen die Wirksamkeit der Kombination von simultaner Chemotherapie mit lokaler Strahlentherapie [Mose et al. 2000, Adamietz et al. 1991, Mill & Griffith 1980, Farhangi et al. 1973]. Die Schmerzreduktionsrate verbesserte sich in unserer Untersuchung durch simultane Radiochemotherapie geringfügig (88% vs. 83%, NS). Leigh et al. 1993 beobachteten sowohl mit als auch ohne simultane Chemotherapie hohe Schmerzreduktionsraten (96% vs. 95%).
Von der simultanen Chemotherapie profitierten die Patienten von Mose et al. (96% vs. 78%) und Adamietz et al. (80% vs. 40%, Tabelle 29, S.58). Insbesondere der Anteil der kompletten Schmerzreduktionsraten erhöhte sich. Adamietz et al. 1992 propagierten höheres Ansprechen und bessere lokale Kontrolle nach simultaner Radiochemotherapie, da die lokale Remissionszeiten signifikant verlängert wurden (32 vs. 25 Monate).

2.3.4. Kombination von Bisphosphonat- und Strahlentherapie

Viele Patienten leiden an diffus ausgedehnten und schlecht lokalisierbaren Schmerzen bzw. haben Schmerzrezidive in vorbestrahlten Regionen. Starker Knochenschmerz bei Patienten mit MM spricht gut auf eine Bisphosphonattherapie an, wie prospektiv randomisierte Studien bestätigten [McCloskey et al. 1998, Berenson et al. 1996, Lahtinen et al. 1992]. Dabei wurde die Wirksamkeit von BP bei der Behandlung von Knochenkomplikationen unter anderem durch die weniger häufig erforderliche Strahlentherapie nachgewiesen [Body 2003, Berenson et al. 1996 und 1998]. Die Kombination von BP mit der Strahlentherapie verbessert die Schmerzpalliation und ermöglicht eine systemische Kontrolle polytoper Knochenläsionen. Es ergibt sich vermutlich ein additiver Effekt in Kombination mit der Strahlentherapie [Hoskin 2003]. BP hemmen wirksam Osteoklasten und vermindern somit signifikant die Knochenresorption [Body et al. 1998]. Die Kombination von lokaler Bestrahlung und Bisphos-

phonatsubstitution erscheint sinnvoll, da sowohl nach Gabe von BP [Elomaa et al. 1996, Roux et al. 1994] als auch nach Bestrahlung [Hoskin 2000] sich die Marker der Osteoklastenaktivität im Urin normalisierten.

Unsere Ergebnisse zeigten tendenziell eine Verbesserung der Schmerzreduktion nach lokaler Strahlentherapie bei kontinuierlicher Gabe von BP (89% vs. 80%, $p<0.08$). Mose et al. 2000 konnten dies nicht bestätigen (82% vs. 88%), verwiesen aber auf die kleine Patientengruppe in der Studie. Im multivariaten Vergleich mit anderen Einflussfaktoren (Abbruch der RT, Alter <60 Jahre, Einzeldosis) tratt der begünstigende Effekt der BP nicht signifikant hervor (OR 1.5, NS, Tabelle 11, S.33).

2.4. Schmerzreduktion und lokale Kontrolle nach Bestrahlung von Patienten mit solitären Plasmozytomen

Bei solitären Plasmozytomen sind ausgezeichnete Ansprechraten und hohe Kontrollraten aus der Literatur bekannt. Nahezu alle werden symptomfrei. Unsere Patienten mit solitären Plasmozytomen (SPB und EMP) sprachen exzellent auf die Strahlentherapie an und waren nach Bestrahlung mit median 44 Gy bzw. 47 Gy zu 100% schmerz- und beschwerdefrei. Die lokale Kontrollraten betrugen für EMP 100% aber für SPB nur 69%. Eine Reihe von Studien zeigten, daß Strahlentherapie alleine eine lokale Kontrolle von SPB in ca. 75% bis 100% der Fälle bewirkt [Liebros et al. 1998, Bolek et al. 1996, Holland et al. 1992, Mayr et al. 1990, Frassica et al. 1989, Chak et al. 1987, Knowling et al. 1983, Bataille & Sany 1981] (Siehe Tabelle 32, S.81).

Strenge Dosis-Richtlinien sind aufgrund der begrenzten Anzahl Patienten und des Fehlens von prospektiven und randomisierten Studien schwer zu stellen. Obwohl noch keine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung nachgewiesen wurde, empfehlen die meisten Untersucher bei der Behandlung von solitären Plasmozytomen Gesamtdosen von 45-50 Gy für eine gute lokale Kontrolle [Dimopoulos & Hamilos 2002, Hu & Yahalom 2000, Liebros et al. 1998, Mayr et al. 1990, Frassica et al. 1989, Bush et al. 1981, Mill & Griffith 1980, Mendenhall et al. 1980].

Die Bestrahlungsdosis für die lokale Kontrolle von EMP liegt vermutlich höher als bei SPB. Daten zur Dosis-Wirkungsbeziehung fehlen zumeist oder können wegen niedriger Fallzahlen nicht verallgemeinert werden. Hinzu kommt, daß Differenzen in den Schlußfolgerungen verschiedener Autoren vorliegen [Chao et al. 2005]. Größeres Risiko für Lokalversagen besteht bei ausgedehnteren Tumoren trotz hoher Bestrahlungsdosen. Mill & Griffith 1980 schlugen 50 Gy als Optimum vor, weil verbesserte lokale Kontrollraten nach Bestrahlung mit Dosen über 50 Gy erzielt wurden (92% vs.

63%) und erwägen sogar 55-60 Gy, da Therapieversagen bei Dosen bis 67.5 Gy vereinzelt eintrat. Weitere Autoren beobachteten Therapieversagen bei Dosierungen von 45-67 Gy [Tsang et al. 2001, Galieni et al. 2000, Mendenhall et al. 1980, Bush et al. 1981, Petrovich et al. 1977]. Für Tournier-R. et al. 2006 sind mindestens 45 Gy für eine gute lokale Kontrolle erforderlich, da bei Dosen unter 45 Gy bei 4 von 8 Patienten Lokalrezidive auftraten. Nach Literaturdurchsicht ergaben sich für Patienten mit EMP lokale Kontrollraten von 73-100% (Tabelle 33, S.82).

2.5. Schmerzrezidive und Rezidivbestrahlungen

Mit ca. 17% (32/192) lag in unserer Untersuchung die Schmerzrezidivrate höher, als in der Literatur angegeben (6-9%). Nachbestrahlt wurden 6 Patienten mit Dosen von 10-36 Gy. 3 von 5 Patienten (60%) verbesserten sich klinisch (Tabelle 30).

Rezidivbestrahlungen von 6 Zielvolumina				
Patient Alter	**Lokalisation**	**Primäre RT Dosis**	**Rezidivbestrahlung Dosis, Zeit nach primärer RT**	**Ergebnis**
w. 67 J.	Hüfte	1.5-36 Gy	1.5-15.0 Gy, 13 Monate	Klinisch gebessert
w. 67 J.	Femur	3.0-30 Gy	1.5-13.5 Gy, 15 Monate Osteosynthese nach Fraktur	Klinisch schlechter, Therapieabbruch, Tod 3 Monate später
w. 65 J.	Becken	4.0-28 Gy	11.0 Gy, 13 Monate (2x Siebbestrahlung)	Lokalstatus unbekannt
w. 64 J.	Schulter	4.0-32 Gy	10.0 Gy, 16 Monate (2x Siebbestrahlung)	Status idem
m. 42 J.	BWK 1-4	4.0-20 Gy	2.0-36 Gy, 4½ Jahre inkomplettes QS	Klinisch gebessert aber weiter immobil
m. 68 J.	LWK 3-5	1.5,2.0-48.5 Gy	10.0 Gy, 4 Jahre (3x Siebbestrahlung)	Klinisch gebessert

Tabelle 30: Rezidivbestrahlungen (Alter der Patienten zur Rezidivbestrahlung, w.= weiblich, m.= männlich, J.= Jahre, RT= Radiotherapie, QS= Querschnittsyndrom, BWK-Brustwirbelkörper, LWK= Lendenwirbelkörper).

Mose et al. 2000 konstatierten in ihrer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten Schmerzrezidive bei 5 ZV (9%). In unserer Patientengruppe traten in dieser Zeit 12 Rezidive auf (6%). Leigh et al. 1993 berichteten von einer Rezidivquote von 6% (19/297) nach 16 Monaten. Weder die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs noch die Zeit bis zum Eintritt eines Rezidivs korrelierte mit der Bestrahlungsdosis. Bei einer mittleren Dosis von 24 Gy war die Sekundärbestrahlung genauso effektiv (100% Schmerzlinderung). Adamietz et al. 1991 bestrahlten 18 identische ZV erneut mit median 25 Gy (8-40 Gy). Das Ansprechen nach sekundärer Bestrahlung war deutlich schlechter (56% vs. 94%), obwohl die mediane Dosis größer als 20 Gy war.

Einige Autoren sind überzeugt, daß durch höhere Bestrahlungsdosen lokale Schmerzfreiheit und Kontrolle langfristiger gewährleistet werden kann [Arcangeli et al. 1998, Adamietz et al. 1991, Blitzer 1985, Norin 1957]. Bestätigen konnten dies für Patienten mit Plasmazelltumoren lediglich Adamietz et al. 1991. Andere Autoren und wir konnten keine geringere Inzidenz von Schmerzrezidiven und keine Verlängerung des rezidivfreien Intervalls durch höhere Dosierungen feststellen [Leigh et al.1993, Bosch & Frias 1988]. Wir beobachteten lediglich längere Remissionszeiten nach Bestrahlung von Patienten mit SP. Ob höhere Dosierungen wirklich die Notwendigkeit einer Rezidivbestrahlung verringern, sollte kritisch hinterfragt werden, da gering strahlenvorbelastete Regionen einfacher erneut bestrahlt werden können.

3. Rekalzifikation von Osteolysen nach Bestrahlung von Plasmazelltumoren

3.1. Konsolidierung von Osteolysen nach Bestrahlung

Osteolytische Knochenläsionen remineralisieren nach lokaler Strahlentherapie nachweisbar durch meßbare Erhöhung von Knochendichte und -masse [Hoskin et al. 1995, Garmatis & Chu 1978]. Matsubayashi et al. 1981 veranschaulichten den Effekt der Radiotherapie anhand autoptisch gewonnener Knochenpräparate in Korrelation zum Röntgenbefund. Diese Präparate stammten von Patienten mit Knochenmetastasen nach Bestrahlung mit Dosen von 16-52 Gy. Histopathologisch erfolgte nach Tumornekrose und Schrumpfung der Ersatz des osteolytischen Defekts durch zusammenwachsendes proliferierendes und kapillarreiches Bindegewebe. Die kollagenen Fasern bildeten nach Aggregation und Kalzifikation einen soliden Gewebeverband, der schließlich eine Belastung zuließ. Bei maximaler Rekalzifizierung nach Reifung dieses Geflechtknochens und Ersatz durch vollwertiges lamelläres Knochengewebe konnte der befallene Knochen seine normale Struktur nach ca. einem Jahr zurückgewinnen [Matsubayashi et al. 1981].

Allerdings erfolgt zunächst hauptsächlich die direkte desmale Ossifikation mit Bildung von minderwertigem Geflechtknochen. Für die komplette Frakturheilung ist der Prozeß der indirekten chondrale Ossifikation des periostalen Kallus notwendig. Da dieser strahlenempfindlich ist, wirkt sich dies wahrscheinlich ungünstig auf die Frakturheilung aus. Tumorzellen, insbesondere Myelomzellen, können zudem die Knochenmatrix so nachhaltig zerstören, daß keine vollständige Rekalzifikation und Stabilisierung des betroffenen Knochenabschnitts mehr bewirkt werden kann. Der größte

Nutzen wird bei frühzeitiger Bestrahlung von osteolytischen Veränderungen erzielt [Saarto et al. 2002, Coleman 2000, Eble et al. 1995, Harrington 1986].

3.1.1. Eintritt und Verlauf der Rekalzifizierung bestrahlter Osteolysen

Die Rekalzifizierung und die damit verbundene Stabilisierung des Knochens nach Radiotherapie sind langsam ablaufende Vorgänge. Man rechnet nicht früher als 2-3 Monate nach Therapieabschluß mit einer Stabilisierung im Bestrahlungsbereich.
Entsprechend Weber et al. 1992 und Rieden et al. 1986 waren Zeichen einer Rekalzifizierung röntgenologisch 1-6 Monate posttherapeutisch erkennbar. Nach Rieden et al. 1986 und Crone-Münzebrock et al. 1987 kam es bereits direkt im Anschluß einer Strahlentherapie zu einer Erhöhung des Mineralsalzgehalts. Üblicherweise war damit aber erst 1-2 Monate, selten 6 Monate, nach Radiatio zu rechnen. Gemäß Reinbold et al. 1989 und Koswig et al. 1999 trat zunächst eine Abnahme der Knochendichte als Ausdruck eines posttherapeutischen Ödems und erst 6-12 Wochen später eine Zunahme ein. Reinbold et al. 1989 bestrahlten konventionell mit 40 Gy. Erfolgreich bestrahlte Metastasen mit guter oder kompletter Schmerzlinderung zeigten einen Rückgang der Knochendichte um ca. 20% nach Abschluß der Therapie, gefolgt von einem signifikanten Anstieg um 60% nach 3 Monaten.
Eble & Wannenmacher 1998 räumten eine zeitliche Verzögerung des Auftretens einer Rekalzifizierung von 4-8 Wochen ein. Wachenfeld et al. 1996 beobachteten nach Bestrahlung von osteolytischen Metastasen bei Mammakarzinom generell 3 Monate nach Therapieende eine Dichtezunahme auf ca. 150% des Ausgangswertes. Niewald et al. 1996 erklärten das 70% der Rekalzifizierungen innerhalb von einem halben Jahr nach RT festgestellt wurden.

3.2. Rekalzifizierung nach Bestrahlung von Plasmazelltumoren

Nach Bestrahlung von osteolytischen Läsionen bei Plasmazelltumoren wurde eine Remineralisierung bis zu ca. 50% nachgewiesen. Daten zu diesem Sachverhalt ließen sich nach Literaturdurchsicht nur vereinzelt finden (Tabelle 31, S.67). Mose et al. 2000, Norin 1957 und wir ermittelten Rekalzifizierungsraten von 46%, 51% und 45% der Fälle. Liebros et al. 1998 stellten fest daß 19/44 Patienten (43%) mit solitären Plasmozytomen radiographisch Sklerosierungen nach Radiatio aufwiesen. Mose et al. 2000, Rieden et al. 1986 und wir stellten eine Stabilisierung von bestrahlten Knochenregionen zu 82%, 80% bzw. 84% fest (Bestrahlte Osteolysen mit nachge-

wiesener Mineralisierung oder Status idem). Rieden et al. 1986 beklagten die fehlende Befundverbesserung bei Patienten mit generalisierten Plasmozytomen, insbesondere nach Bestrahlung von pathologischen Frakturen. In seiner kleinen Stichprobe rekalzifizierten nach Bestrahlung 2 von 7 Zielvolumina. Weber et al. 1992 ermittelten in einer kleinen Stichprobe die höchste Rekalzifikationsrate bei Patienten mit Plasmazelltumoren mit 71% (10/14 ZV). Bei 9 dieser 10 ZV wurden beginnende bis mäßige Rekalzifikationen und in einem Fall eine gute Rekalzifikation festgestellt.

Rekalzifizierungsraten von Plasmazelltumoren im Literaturvergleich						
Studie	n ZV	Fraktionierung/ Woche	Dosis Gy median, range	Rekalzifikation %	NC%	PD%
Eigene Daten	114	5x 2.0 Gy, 5x 3.0 Gy	40, 2-60	45, 61* 32**	49	16
Mose et al. 2000	56	5x 2.0 Gy, 5x 3.0 Gy	36, 18-45	46, 75* 25**	36	18
Norin 1957	53	k.A.	-, ca.12-48²	51	k.A.	k.A.
Liebros et al. 1998[1]	44	5x 2.0 Gy	50, 30-70	43	k.A.	k.A.
Weber et al. 1992	14	5x 2.0 Gy, 5x 2.5 Gy	-, 30-40	71	(29)	k.A.
Rieden et al. 1986	7	5x 2.0 Gy	-, 40-50	29	(71)	k.A.

Tabelle 31: Literaturangaben zum Effekt der Remineralisation nach Radiotherapie bei Patienten mit multiplen Myelomen (ZV = Zielvolumina, NC/PD=keine Änderung/progredienter Verlauf, k.A. = keine Angaben, *simultane Chemotherapie **ohne simultane Chemotherapie, [1]solitäre Plasmozytome des Knochens, ² Dosen aus einem Diagramm entnommen).

3.3. Rekalzifizierung und Bestrahlungsdosierung

Die Häufigkeit beobachteter Rekalzifizierungen bei Tumorerkrankungen steigt mit der Überlebenszeit. Bei Patientenkollektiven mit guten Prognoseparametern (z.B. Mammakarzinom) werden Rekalzifikationsraten von über 70% erreicht. Voraussetzung der Ossifikation ist sehr wahrscheinlich der Zelltod der Tumorzellen [AVMF 2003 und 1998]. In dem Maße, wie die Stabilisierung des Knochens als therapeutisches Ziel an Bedeutung gewinnt und die Prognose eher günstiger einzuschätzen ist, sind Dosis und Fraktionierung zu intensivieren.

Patienten mit MM haben günstigere Überlebensprognosen, leben zum Teil noch Jahre später und können somit öfter bestrahlt werden [Meran et al. 1999, Kyle & Greipp 1980, Benson et al. 1979]. Eine Heilung ist lokal durch hohe Dosen nach weitestgehender Tumorzellvernichtung theoretisch möglich. Vermutlich werden dadurch sowohl langfristige Schmerzfreiheit als auch Knochenheilung ermöglicht [Saarto et al. 2002, Hu & Yahalom 2000, Eble et al. 1995, Bosch & Frias 1988].

Lecouvet et al. 1997 nachuntersuchten thorakolumbale ZV von Myelompatienten nach konservativer Bestrahlung mit 30-40 Gy mittels MRT. Nach median 35 Monaten

traten neue Läsionen oder Frakturen in bestrahlten Bereichen zu 4% bzw. 5% auf. In nichtbestrahlten WS-Bereichen wurde dies hingegen zu 27% bzw. 20% beobachtet.
Nach lokaler Bestrahlung wurde von einigen Autoren eine Diskrepanz zwischen früh eintretender Schmerzlinderung bei noch geringer objektiver Befundverbesserung (Rekalzifizierung, Tumorreduktion) festgestellt [Koswig & Budach 1999, Eble et al. 1995, Weber et al. 1992, Rieden et al. 1986, Mill & Griffith 1980, Norin 1957].
Norin 1957 schlug als optimale Tumordosis ca. 34-40 Gy vor, um objektive Befundveränderungen zu bewirken. Unter einer Dosis von ca. 20 Gy kam es zwar immer zu einem Schmerzrückgang, aber nie zu objektiven Verbesserungen. Garland & Kennedy 1948 beschrieben bei Patienten mit MM Rekalzifikationen der thorakalen WS nach 27 Gy und Leedham-Green et al. 1938 des Beckens nach 44-50 Gy.
Gemäß Rieden et al. 1986 führte die Bestrahlung von Knochenmetastasen ab einer Herdosis von 20 Gy bei 90% der Patienten zu einem Schmerzrückgang, bei 50% zu einer Remineralisierung und bei 80% zu einer Stabilisierung von ossären Läsionen.
In unserer Stichprobe bewirkte die lokale Bestrahlung mit 20-29 Gy bereits einen relativ guten Schmerzrückgang (74%) bei einer noch geringen Rekalzifizierungsrate (38%). In ihrer prospektiven Studie zur Bestrahlung von Knochenmetastasen demonstrierten Koswig & Budach 1999 durch Vergleich eines fraktionierten Schemas (10x 3.0 Gy) mit einem Einzeldosisschema (1x 8.0 Gy), daß die Rekalzifizierungsrate nach fraktionierter Bestrahlung signifikant höher war (58% vs. 25%). Im Gegensatz dazu unterschieden sich sowohl die absoluten Schmerzreduktionsraten (81% vs. 78%) als auch die kompletten Schmerzreduktionsraten (33% vs. 31%) nicht voneinander. Koswig & Budach 1999 gingen gemäß Untersuchungen von Fowler et al. 1989 davon aus, daß fraktionierte Schemata aufgrund der höheren biologisch effektiven Dosis den Kurzzeitschemata bzgl. der tumoriziden Effektivität überlegen sind (BED: 39.0 Gy vs. 14.4 Gy). Man schlußfolgerte, daß Schmerzreduktion und Rekalzifizierung unterschiedliche biologische Wirkprinzipien zugrunde liegen.
Bzgl. der Palliation ossärer Metastasen wurde bislang keine Dosis-Wirkungs-Beziehung sicher belegt [Koswig & Budach 1999, Niewald et al. 1996]. Die im Gegensatz zum Effekt der Schmerzlinderung auftretende Änderung der Remineralisationsrate nach Bestrahlung mit höheren Dosen unterstreicht aber, daß dieser Effekt dosisabhängig sein könnte und eine echte Strahlenwirkung zugrunde liegt [Koswig & Budach 1999, Koswig et al. 1999, Eble et al. 1995]. Die stärkere biologische Wirkung höherer Dosierungen war anhand unser Daten nachvollziehbar. Rekalzifizierungen

traten erst ab 20 Gy ein. Mit steigender Dosierung verbesserte sich lokal die Rekalzifizierungsrate bis auf 69% nach 50-60 Gy (Abbildung 15, S.38). Die Überlegenheit von Dosierungen ≥50 Gy gegenüber <30 Gy konnte statistisch bestätigt werden (OR 26; Tabelle 14, S.42).

Eble et al. 1995 und Renner 1973 waren der Ansicht, dass für den objektiven Effekt der Rekalzifizierung eine konventionelle Bestrahlung mit mindestens 40 Gy erforderlich ist. Schmerzen, die nach Destruktion des Achsenskeletts infolge von Instabilität und Fehlbelastung hervorgerufen wurden, benötigten eine solche tumorizide Dosis. Solitäre oder frakturgefährdete Metastasen sollten sogar der Tumorentität entsprechend kurative Dosen von 50-60 Gy erhalten.

Gemäß Weber et al. 1992 bewirkten 30 Gy in konventioneller Dosierung unabhängig von der Histologie des Primärtumors für einen sechsmonatigen Zeitraum eine gute Palliation. Aus strahlenbiologischen Gründen wurden aber Skelettmetastasen bei günstiger Prognose mit 40 Gy bestrahlt. Skelettmetastasen, die mit 30 Gy bzw. 40 Gy bestrahlt wurden, rekalzifizierten zu 70% bzw. 82%. Laut Garmatis & Chu 1978 remineralisierten ossäre Mammakarzinome nach bereits 20-25 Gy zu 78%.

Rieden et al. 1986 vertraten 30-40 Gy in konventioneller Dosierung bei ubiquitären Skelettläsionen. Für solitäre Metastasen stellten sie die Indikation zur kurativen Bestrahlung mit Dosen von 50-60 Gy. Bei einem Patienten mit SPB kam es beispielsweise 3 Wochen nach RT mit 50 Gy zur kompletten Rekalzifizierung einer ausgedehnten Beckendestruktion. 4 Wochen nach Bestrahlung einer Patientin mit einer azetabulären Mammakarzinommetastase mit 60 Gy bildete sich nachhaltig eine vollbelastbare Remineralisierung aus.

3.4. Einfluß von verschiedenen Parametern auf die Rekalzifizierung

3.4.1. Allgemeinzustand und Alter

Laut unseren Ergebnissen remineralisierten bestrahlte ossäre Destruktionen bei jüngeren Patienten eher als bei älteren Patienten. Patienten mit einem Alter <60 Jahren hatten eine signifikant höhere Rekalzifikationsrate als Patienten ≥70 Jahre (61% vs. 30%). Der mögliche Einfluss des Alters wurde statistisch tendenziell bestätigt (OR 3.6, $p<0.08$). Bei Mose et al. 2000 hatte das Patientenalter keinen Einfluß.

Wider Erwarten wirkte sich das Allgemeinbefinden unserer Patienten nicht auf den Rekalzifizierungseffekt aus. Die Rekalzifizierungsraten für Patienten mit einem Karnofsky-Index von 80-100%, 60-70% und 0-50% betrugen 44-50%. Dagegen kam es

laut Mose et al. 2000 bei Patienten mit KI von 70-90% zu einer signifikant besseren Rekalzifizierung (50-68%) als bei Patienten mit KI von 40-60% (0-18%).

3.4.2. Solitäre und multiple ossäre Metastasen

Rieden et al. 1989 und 1986 beobachteten, daß solitäre Knochenmetastasen nach Bestrahlung signifikant besser rekalzifizierten als multipel vorkommende (83% vs. 60%). Erwähnenswert war auch, daß mehr als 50% der frakturierten solitären Metastasen rekalzifizierten. Solitäre Plasmozytome unseres Patientenkollektivs, die grundsätzlich mit kurativer Zielstellung hochdosiert behandelt wurden, rekalzifizierten deutlich besser als ossäre Läsionen von MM (71% vs. 41%). In unserer Untersuchung wurden Patienten mit SPB median mit 45 Gy bestrahlt. Patienten mit Osteolysen bei disseminierter Erkrankung wurden unter dem vordergründigen Aspekt der Schmerzlinderung mit median 36 Gy bestrahlt. Koswig & Budach 1999 und Eble et al. 1995 empfahlen grundsätzlich bei Patienten mit solitären Knochenmetastasen und gutem AZ hochdosierte fraktionierte Schemata, da neben der Palliation auch Remineralisierung und Stabilisierung als Therapieziele angesehen wurden.

3.4.3. Kombination von Chemo- und Strahlentherapie

Die Heilung von Osteolysen bei Patienten mit MM ist prinzipiell durch Chemotherapie allein möglich. Entsprechend Farhangi et al. 1973 rekalzifizierten chemoresponsive Läsionen zu 10-15% nach 6-12 Monaten. Nach Rodriguez et al. 1972 verschwanden Osteolysen im Schädelbereich bis zu 30% nach effektiver Chemotherapie mit Melphalan. Trotzdem kam es auch bei Patienten in Remission zu einer schlechten Heilung von osteolytischen Läsionen [Berenson 2005, Roodman 2004, Kanis & McCloskey 2000, Belch et al. 1991, Kyle et al. 1976 und 1975].

Plasmazellen sind sowohl strahlen- als auch chemosensibel. Die eigenständigen zytotoxischen Effekte beider Therapiemodalitäten könnten ausgenutzt werden, um die Chance einer lokalen Tumorheilung mit dem objektiven Ergebnis einer Rekalzifizierung zu verbessern. Die Strahlentherapie induziert lokal die Rekalzifikation von ossären Destruktionen bei MM in bis zu 50% der Fälle [Mose et al. 2000, Liebros et al. 1998, Lecouvet et al. 1997, Norin 1957, eigene Daten]. Die Radiosensibilisierung der Tumorzellen könnte durch das zeitliche und räumliche Zusammenwirken beider Therapien erhöht werden. Tatsächlich beobachteten wir, daß die simultane Radiochemotherapie eine effektivere Rekalzifizierung bewirkte als die alleinige Strahlentherapie

(61% vs. 32% p<0.002). Mose et al. 2000 bemerkten sogar eine Rekalzifikationsrate von 75% nach simultaner RCT im Vergleich zu 25%
nach alleiniger RT. Adamietz et al. 1991 hoben hervor, daß lokales Ansprechen signifikant durch simultane RCT verbessert wurde. Bei Wachenfeld et al. 1996 war die Rekalzifikationsrate speziell nach simultaner RCT bei osteolytischen Skelettmetastasen erhöht. Statistisch gesehen erhöhte in unserer Studie die Anwendung simultaner RCT die Wahrscheinlichkeit für eine spätere Rekalzifizierung signifikant (OR 12.3; Tabelle 14, S.42).

3.4.4. Kombination von Bisphosphonat- und Strahlentherapie

Bisphosphonate hemmen die erhöhte Osteoklastenaktivität und reaktivieren Osteoblasten. Dies führt zu vermehrter Osteoidneubildung, zum Wiederaufbau der Bälkchenarchitektur sowie zur Zunahme von Knochendichte und Knochenmasse [Turner 2002, Terpos et al 2001, Dhodapkar et al. 1998, Roux et al. 1994, Papapoulos 1993]. BP reduzierten die Häufigkeit von skelettbedingten Ereignissen (z.B. Frakturen, Einsatz der Strahlentherapie) bei MM um 25-60% [Ross et al. 2003, Kanis & McCloskey 2000, Berenson et al. 1996 und 1998]. Die Inzidenz von vertebralen Frakturen sank Body 2003 zufolge unter Therapie mit Pamidronsäure um 25-45%. Im Gegensatz dazu war die Rate nichtvertebraler Frakturen nicht signifikant verändert. BP beeinflussen daher trabekuläre Strukturen wahrscheinlich effektiver als kortikale. Experimentelle Studien an tumordestruierten Knochen demonstrierten, daß BP die Entstehung von Osteolysen verzögern und die dreidimensionale Mikrostruktur des Knochens aufrechterhalten [Krempin et al. 1993, Sasaki et al. 1995]. Osteolytische Läsionen von Ratten remineralisierten besser nach Kombination von BP und Strahlentherapie als nach alleiniger Bestrahlung. Die Knochendichte war insbesondere bei den Tieren erhöht, die BP vor RT erhalten hatten. Der Einfluß von BP festigte die strukturelle Integrität des Knochens und ermöglichte dadurch eine schnellere Mineralisation bestrahlter Osteolysen [Krempien et al. 2003].
BP wirken zytotoxisch auf Osteoklasten durch Hemmung der Protonen-ATPase und induzieren deren Apoptose [Ashcroft et al. 2003]. Synergistische zytotoxische Effekte wurden experimentell in vitro durch die Kombination von Zoledronsäure mit Bestrahlung bestätigt. Man schlußfolgerte, daß die für den gleichen therapeutischen Effekt benötigte Strahlungsdosis reduziert werden könnte. Außerdem könnten größere

Knochenläsionen besser lokal kontrolliert werden [Algur et al. 2005]. BP beeinflussen selektiv Osteoklastenfunktion und Rekalzifizierung, aber beeinträchtigen nicht die Knochenmarkfunktion und sind daher sicher und vorhersehbar mit der Strahlentherapie kombinierbar [Hoskin 2003]. In unserer Studie remineralisierten bestrahlte Osteolysen bei begleitender BP-Substitution ausgeprägter (48% vs. 37%). Dieses Ergebnis war aber nicht signifikant (Tabelle 12, S.35). Mose et al. 2000 beobachteten eine Rekalzifikation bei 12 von 26 ZV (46%) bei zeitgleicher BP-Substitution und bei 13 von 30 ZV (43%), die nur radiotherapiert wurden (Unterschiede NS).

3.4.5. Rekalzifikation nach Bestrahlung unterschiedlicher Skelettregionen

Gemäß Saarto et al. 2002 wurde der größte Nutzen durch frühzeitige Bestrahlung von osteolytischen Läsionen des Stützskeletts gewonnen. Eble et al. 1995 beobachteten im Vergleich zu anderen Skelettabschnitten eine bessere Rekalzifizierung der Wirbelkörper. Rieden et al. 1989 fanden signifikante Unterschiede zwischen Lokalisation und objektivem Therapieerfolg. Demnach remineralisierten Osteolysen von Wirbelsäule (63%) und Becken (58%) besser als von Extremitäten (47%). Koswig & Budach 1999 führten die hohe Mineralisationsrate bei Mammakarzinomen (70%) auf größtenteils bestrahlte Wirbelsäulenmetastasen zurück. Cheng et al. 1980 untersuchten bestrahlte ossäre Mammakarzinome der Extremitäten und ermittelten eine relativ niedrige Remineralisationsrate (33%). Man vermutete, daß Läsionen des Stammskeletts und des axialen Skeletts besser rekalzifizieren als an Extremitäten.
Mose et al. 2000 und wir bestrahlten mehrheitlich ZV im Bereich der Wirbelsäule (49% bzw. 43%), ermittelten aber im Gegensatz dazu nur mäßige Remineralisationsraten (27% bzw. 39%). Eine Ursache dafür könnte der erhöhte Anteil an Wirbelkörperfrakturen sein (41% bzw. 65% der ZV). Die Remineralisationsrate in unserer Studie war ansonsten mäßig an den Extremitäten (42%), deutlicher im Becken (53%) und gut im Bereich von Schädel und knöchernem Thorax (71%). Läsionen des Schulterbereichs rekalzifizierten nur gering (25%). Die Remineralisationsrate nach Mose et al. 2000 war gut im Thorax- und Extremitätenbereich (80% bzw. 69%) und nur mäßig im Beckenbereich (38%). Norin 1957 beobachtete gute Rekalzifikation von bestrahlten Becken-, Schulter- und Thoraxosteolysen.

3.4.6. Die Rekalzifizierung von Frakturen

Die Bestrahlung frakturierter und nichtfrakturierter Skelettläsionen führte bei unseren Patienten zu unterschiedlichen Rekalzifizierungsraten (34% vs. 51%). Der Frakturstatus war ein statistisch signifikanter Einflußfaktor für die spätere Rekalzifizierung (OR 5.9; Tabelle 14, S.42). Rieden et al. 1986 und Mose et al. 2000 beschrieben, daß Frakturen signifikant schlechter remineralisierten. Nach Mose et al. 2000 rekalzifizierten Frakturen nur zu 29% (vs. 50% bei Osteolysen). Frakturen erreichten nur in Kombination mit einer operativen Stabilisierung eine vergleichbare Rekalzifizierung nach RT (4/8 ZV). Mose et al. 2000 führten ihr vergleichsweise geringes objektives Ansprechen an der Wirbelsäule (27%) auf den hohen Anteil an frakturierten Wirbelkörpern (41%) zurück. Bestrahlte Wirbelkörper-ZV unserer Patienten, die einen hohen Frakturanteil (65%) aufwiesen, remineralisierten auch nur mäßig mit 39%.
Rieden et al. 1986 sahen Unterschiede in der Remineralisation von frakturierten und frakturgefährdeten Skelettläsionen (33% vs. 50%). Trotzdem fand eine Stabilisierung von progredienten Destruktionen sowohl bei pathologischen Frakturen als auch bei frakturgefährdeten Läsionen statt, die bei über 50% der Patienten eine Teilbelastung ermöglichte. Bei Patienten mit MM beobachteten sie eine fehlende objektive Befundverbesserung. Bei 4 Patienten mit pathologischen Frakturen blieben Rekalzifizierungen nach RT aus. 2 von 3 Patienten mit frakturgefährdeten Läsionen zeigten eine mäßige Rekalzifizierung. Norin 1957 hingegen schilderte eine erfolgreiche Bestrahlung einer subtrochantären Fraktur mit 37 Gy mit Ausbildung einer belastungsfähigen kompletten Rekalzifikation 2 Jahre nach Therapie.
Eine Rekalzifizierung ist auch nach Bestrahlung von frakturierten Skelettregionen möglich. Es ist aber einfacher, einen intakten Knochen zu stabilisieren (Siehe auch nächstes Kapitel). Pathologische Frakturen im Bereich der Extremitäten stellen, aufgrund der nach Radiatio zeitlich verzögert eintretenden Rekalzifizierung, grundsätzlich eine Operationsindikation dar. Schmerzen können durch den stabilisierenden Eingriff sofort gelindert und eine Immobilisierung verhindert werden. Im Falle der chirurgischen Stabilisierung einer pathologischen Fraktur ist postoperativ die Bestrahlung des Befundes mit einer Dosis von 30-40 Gy angezeigt [Mose et al. 2000, Eble & Wannenmacher 1998, Rieden et al. 1986, Cheng et al. 1980]. Frakturen außerhalb des Stützskeletts (z.B. Rippen, Sternum, Schlüsselbein) können konservativ gut mit Strahlentherapie behandelt werden [Saarto et al. 2002].

3.4.7. Das Frakturrisiko nach Bestrahlung von osteolytischen Läsionen bei multiplen Myelomen und Skelettmetastasen

Die Toleranz des Knochengewebes verringert sich mit der Höhe der Dosis und der Größe des Bestrahlungsvolumens. Die Toleranzdosen für gesunde Knochen betragen nach Emami et al. 1991 52 Gy für die TD 5/5 und 65 Gy für die TD 50/5. Wird die biologische Äquivalenzdosis des Knochens überschritten, werden Osteoblastenaktivität und Remineralisierung gehemmt. Die DEGRO empfiehlt, bei konventioneller Fraktionierung 40 Gy nicht zu überschreiten. Man muß davon ausgehen, daß die Toleranzdosis (TD 5/5) des Knochens gegenüber ionisierender Strahlung durch manifeste Knochenmetastasierung zusätzlich herabgesetzt wird [AWMF 1998]. Gemäß Koswig & Budach 1999 sinkt die Toleranzdosis auf 42 Gy. Sie empfahlen konventionelle Bestrahlungen mit 2.0-40 Gy oder 3.0-30 Gy. Rieden et al. 1986 vermieden schwere Komplikationen bei Palliativbestrahlungen mit 30-40 Gy. Leigh et al 1993 bestrahlten 8 frakturgefährdete ZV mit 24-39 Gy von denen 2 ZV innerhalb von 3 Wochen nach RT frakturierten. Mill & Griffith 1980 bestrahlten erfolgreich 40 frakturgefährdete Extremitätenknochen. Es trat nur eine Fraktur (2.5%) direkt im Anschluß an die Radiatio ein. Rao et al. 2006 stabilisierten nach Radiatio progrediente Läsionen der Halswirbelsäule mit z.T. spinaler Instabilität.

Wir registrierten 3 Frakturen unter RT und 2 Frakturen 2-3 Wochen posttherapeutisch nach 10.5-22 Gy, jedoch keine Fraktur nach Applikation von 50-60 Gy. Die Frakturrate im Zusammenhang mit der Strahlentherapie betrug insgesamt 4.7% (11 ZV) (Tabelle 18 S.46). Die Inzidenz von strahleninduzierten Frakturen nach Therapie von Skelettmetastasen in Studien mit größeren Patientengruppen betrug 1-4% [Steenland et al. 1999, The Bone Pain Trial Working Party 1999].

3 unserer Patienten erlitten Frakturen trotz beginnender Rekalzifikation. Es ist bekannt, dass fortgeschrittene Osteolysen mit ausgeprägtem Spongiosaverlust schlechter rekalzifizieren. Die tragende dreidimensionale Architektur kann trotz meßbarer Knochendichteerhöhung nicht sofort wiederhergestellt werden. Der Knochen ist noch nicht stabil [Krempien et al. 2003, Turner 2002, Legrand et al. 2000, Matsubayashi et al. 1981]. Die schnelle strahleninduzierte Analgesie suggeriert aber dem Patienten eine ossäre Konsolidierung. Verbesserte Beweglichkeit und stärkere mechanische Belastung (z.B. beim Golfspiel) erleichtern somit das Auftreten von pathologischen Frakturen.

4. Myelonkompression bei Plasmazellerkrankungen

4.1. Häufigkeit und Therapie von Myelonkompressionssyndromen

Die kumulative Wahrscheinlichkeit von metastatischer Myelonkompression betroffen zu werden, beträgt in Ontario nach einer Studie von Loblaw et al. 2003 insgesamt 2.5% bzgl. 258 069 registrierten Krebspatienten und 7.9% bei ca. 3300 Patienten mit MM. Die Prävalenzrate von Rückenmarkkompressionen war bei Patienten mit MM höher als für die gesamte Studiengruppe (1.95% vs. 0.2%). Von 199 Myelompatienten wurden rund 60% primär radiotherapiert und 18% operiert. Nur 3% der Patienten wurden nach primärer Bestrahlung operiert [Loblaw et al. 2003].

In unserer Studie trat eine symptomatische Rückenmarkkompression in 25 Fällen ein (9%). 31% registrierten Mose et al. 2000, 9% Mill & Griffith 1980, 5% Leigh et al. 1991 und ca. 10% Benson et al. 1979. Die Strahlentherapie erwies sich effektiv in der Behandlung der metastatischen Myelonkompression bei Plasmazellerkrankungen. Vergleichbar mit den Daten anderer Autoren besserten sich bei unseren Patienten die Paresen nach RT, definiert als Sicherung der Gehfähigkeit, zu 68% (69% Mose et al. 2000, 65% Ampil & Chin 1995, 63% Wallington et al. 1997). Leigh et al.1993 ermittelten eine deutlich höhere Rate von 90%. Rades et al. 2006 beobachteten eine Verbesserung der motorischen Funktion bei 52% und keine weitere Progredienz bei 45% der Patienten.

Die alleinige Strahlentherapie wird angewendet, wenn ein operatives Vorgehen infolge von multiplem Befall, fortgeschrittenem Tumorleiden, reduziertem AZ und kurzer Überlebenszeit nicht angezeigt ist [Loblaw & Laperriere 1998, Eble und Wannenmacher 1998, AWMF 2003 u. 1998, Rieden et al. 1986]. Die alleinige Strahlentherapie ist der Laminektomie nicht unbedingt unterlegen. Speziell Patienten mit langsam progredienter neurologischer Symptomatik und fehlender Wirbelkörperinstabilität profitieren von einer Bestrahlung. Eine frühzeitig durchgeführte Strahlentherapie kann die Symptomatik rasch beseitigen und Querschnittslähmungen verhindern [AWMF 2003]. Die alleinige Strahlenbehandlung ist gerechtfertigt, weil vergleichbare Behandlungsergebnisse vorliegen, Operationsrisiken wegfallen und Komplikations- und Hospitalisationsraten niedriger sind. Die langfristigen Nebenwirkungen der Laminektomie auf die Stabilität des Achsenskeletts können vermieden werden.

Bei Wirbelsäuleninstabilität, Fragmentdislokation in den Spinalkanal, metastatischer

Myelonkompression in vorbestrahlten Regionen, Cauda-equina-Syndrom und rasch progredienter Symptomatik trotz Bestrahlung ist die Laminektomie indiziert. Bei inkompletter Querschnittssymptomatik infolge Skelettmetastasierung kann durch umgehende operative oder strahlentherapeutische Intervention bei >70% der Patienten eine Verbesserung der Symptomatik eintreten [Loblaw & Laperriere 1998].
Der wichtigste prognostische Faktor für die Erlangung der Gehfähigkeit ist der neurologische Status vor Therapie. Die Myelonkompression nach pathologischer Wirbelkörperfraktur gilt als negativ prädiktiver Faktor. Frühe Diagnose und Therapie sind weitere wichtige Prädiktoren für einen erfolgreichen Therapieabschluß [Loblaw et al. 2005, Findlay 1987]. Bei späterer Diagnose hängt die Prognose wahrscheinlich von der Strahlensensibilität des Tumors ab. Bei hochradiosensiblen Tumoren wie z.B. den multiplen Myelomen, ist die RT in >85% der Fälle effektiv [Falkmer et al. 2003, Janjan 1996, Ampil & Chin 1995, Maranzano & Latini 1995].
Nach Janjan 1996 war die Bestrahlung die Therapie der Wahl für die meisten Patienten mit metastatischer Myelonkompression. Das Ansprechen wurde mit 80% angegeben (49% Verbesserung und 31% Stabilisierung der motorischen Dysfunktion). Bei Eble et al. 1995 lag die Ansprechrate nach alleiniger RT bei 76%. Maranzano & Latini 1995 gaben Erfolgsraten für gehfähige Patienten von 94-100% und für paraparetische von 60% an.
Bei Vorliegen einer Paraplegie, vor allem wenn die Symptomatik länger als 24h bestand, ist mit deutlich schlechterem Ansprechen auf o.g. Behandlungsmodalitäten zu rechnen [Loblaw & Laperriere 1998]. Kovner et al. 1999 und Maranzano & Latini 1995 ermittelten Erfolgsraten bei bestrahlten paraplegischen Patienten von 14% und 11%. Benson et al. 1979 erreichten zu 30% komplette und partielle Verbesserungen nach früher operativer Dekompression gefolgt von Strahlentherapie.

4.1.1. Dosierung in der Bestrahlung von Myelonkompressionen

In der Literatur sind eine Reihe von Ergebnissen der Strahlentherapie von Rückenmarkkompression bei Plasmazellerkrankungen erschienen [Rades et al. 2006, Mose et al. 2000, Wasserman 1998, Wallington et al. 1997, Leigh et al. 1993, Woo et al. 1986, Benson et al. 1979, Norin 1957]. Wir therapierten bei konventioneller Fraktionierung mit median 40 Gy (10-51 Gy) und Mose et al. 2000 mit 36 Gy. Leigh et al. 1993 applizierten eine mittlere Dosis von ca. 28 Gy (±4.5 Gy). Adamietz et al. 1991 behandelten 2 Patienten erfolgreich mit 40 Gy.

Norin 1957 berichtete von 2 Patienten mit gesicherter Gehfähigkeit nach ca. 30 Gy. Rades et al. 2006 untersuchten in einer internationalen Multizenterstudie die größte Kohorte an Myelompatienten mit Spinalkanalkompressionen (n=172) und verglichen Kurzzeitschemata (1x 8.0 Gy, 5x 4.0 Gy) mit Langzeitschemata (10x 3.0 Gy, 15x 2.5 Gy, 20x 2.0 Gy). 12 Monate nach Abschluß der Bestrahlung waren signifikant mehr Patienten nach multifraktionierter Bestrahlung mobilisiert als nach Kurzzeitbestrahlung (76% vs. 40%). Entsprechend einer Subanalyse wurde 10x 3.0 Gy als geeignetes Langzeitschema angesehen [Rades et al. 2006].

Im Kontrast dazu gelten Kurzzeitschemata als Therapie der Wahl bei Rückenmarkkompression infolge vertebraler Skelettmetastasen [Maranzano et al. 2005]. Loblaw et al. 2005 und Hoskin et al. 2003 verglichen Ergebnisse prospektiver und retrospektiver Studien in der Bestrahlung von Myelonkompressionen bei Skelettmetastasierung. Keines der geprüften Dosisschemata (10x 3.0 Gy, 15x 2.5 Gy, 20x 2.0 Gy, 7x 4.0 Gy und 3x 5.0 Gy plus 5x 3.0 Gy) sicherte effektiver die Gehfähigkeit. Gemäß Rades et al. 2005 waren bei Skelettmetastasierung Einzeldosisschemata (1x 8 Gy) für den Erhalt der motorischen Funktion vergleichbar mit Multifraktionsschemata (10x3 Gy) (37% vs. 32%).

4.1.2. Überleben nach Myelonkompression und Therapie

Immobilität durch metastatische Myelonkompression wirkt sich verheerend auf die weitere Prognose aus. Vor allem Patienten, die bei Erstvorstellung beim Arzt bereits eine Paraplegie aufwiesen, verbesserten sich kaum und hatten eine kurze Überlebenszeit [Hoskin et al. 2003].

Für Myelompatienten betrug das mediane Überleben nach Eintritt einer Rückenmarkkompression nach Loblaw et al. 2003 ca. 7 Monate bzw. nach Wallington et al. 1997 10 Monate. Nach unseren Ergebnissen reduzierte sich das Gesamtüberleben bei Auftreten von Rückenmarkkompression mit motorischen Ausfällen signifikant von 38 auf 22 Monate. 7 Patienten mit erfolgloser Therapie überlebten median nur weitere 5 Monate. Mose et al. 2000 notierten bei Patienten mit Myelonkompressionen, bei denen es nach lokaler Bestrahlung zu einer Besserung der neurologischen Symptomatik gekommen war, ein signifikant verlängertes Überleben (17 vs. 4 Monate).

4.2. Strahlentherapie und Chirurgie bei Rückenmarkkompression

Nach Regine et al. 2003 erlangten operierte und nachbestrahlte Patienten ihre Gehfähigkeit öfter und dauerhafter zurück als nur bestrahlte Patienten (median 128 vs. 35 Tage). Nach Loblaw & Laperriere 1998 hingegen waren die Ergebnisse der Radiotherapie vergleichbar mit den Ergebnissen der operativen Therapie. Daher bevorzugten sie bei stabiler Wirbelsäule den Einsatz der primären Strahlentherapie und hielten ein primär operatives Vorgehen für nicht gerechtfertigt [Loblaw & Laperriere 1998]. Patienten mit spinaler Instabilität und pathologischen Wirbelfrakturen mit Kompressionssymptomatik wurden aber primär chirurgisch behandelt [Loblaw et al. 2005, Hoskin 1995]. Unsere Ergebnisse bestätigten einen Trend für bessere Mobilität bei Patienten nach chirurgischer Intervention und postoperativer Bestrahlung als nach alleiniger Bestrahlung (86% vs. 55%, $p<0.178$).

Die chirurgische Vorgehensweise bei metastatischer Rückenmarkkompression ist die Dekompression des Rückenmarks durch Laminektomie, die maximale Entfernung von Tumorgewebe und die geeignete Stabilisierung der WS. Das Ergebnis dieses Eingriffs wird durch postoperative Bestrahlung verbessert, vor allem dann, wenn eine radikale Tumorausräumung nicht gewährleistet werden kann [Boogerd & van der Sande 1993, Rieden et al. 1986]. Der chirurgische Eingriff sorgt aber für zusätzliche Schmerzen sowie Risiken durch Anästhesie, Operation und Liegezeit. Schmerzen durch spinale Instabilität können sich nach Laminektomie verschlechtern, wenn geeignete chirurgische Maßnahmen zur Stabilisierung der Wirbelsäule ausbleiben. Vor allem bei anteriorer Rückenmarkkompression resultiert durch posteriore Dekompression ein Verlust an spinaler Stabilität [Findlay 1987]. Nach Landmann et al. 1992 erreichten paraparetische Patienten nach Laminektomie und Bestrahlung eine Mobilitätsrate von 82% und eine Schmerzreduktionsrate von 88% im Gegensatz zu 64% bzw. 72% nach alleiniger Strahlentherapie. Ein chirurgischer Eingriff ist bei primär ineffektiver Strahlentherapie unter Inkaufnahme erhöhter postoperativer Komplikationen noch wirksam [Loblaw et al. 2005]. Die alleinige Strahlentherapie ist vor allem bei großer Tumorlast weniger effektiv als die Kombination von Chirurgie und RT [Janjan 1996, Boogerd & van der Sande 1993].

5. Weichteilreduktion nach Bestrahlung von Plasmazelltumoren

5.1. Effekt durch die Strahlentherapie

Bei Plasmazelltumoren ist in den meisten Fällen eine Größenreduktion des Tumors zu erwarten. Leigh et al.1993 und Tsang et al. 2001 und Adamietz et al. 1991 verzeichneten Ansprechraten von 100%. Die Ansprechraten bei Minowa et al. 1996 und in unserer Studie fielen mit 87% bzw. 93% etwas niedriger aus. Tsang et al. 2001 ermittelten im Gegensatz zu uns eine deutlich höhere komplette Rückbildungsrate (93% vs. 54%). Die lokalen Rezidivraten sind gering. Sie sind aber erhöht nach Bestrahlung umfangreicher Läsionen. Der Einfluß der Gesamtdosis scheint zweitrangig zu sein. Trotz hoher Dosierungen von 60-67 Gy traten bei Bush et al. 1981 und Petrovich et al. 1977 vereinzelt lokale Rezidive auf. Strojan et al. 2002 beobachteten nach RT von großen Tumoren und niedriger Dosis als geplant 3 Lokalrezidive. Andere Autoren registrierten Versagen bei größeren Knochenteilbestrahlungen im Rippen-, Becken und Sakrumbereich nach 50 Gy, 46.8 Gy und 30 Gy [Mayr et al. 1990, Liebros et al.1998, Bolek et al. 1996].

Bei Tsang et al. 2001 hing lokales Versagen nicht in erster Linie von der Bestrahlungsdosis ab. Lokale Rezidive sah man nur bei Tumoren ≥5.0 cm. 7 von 12 (58%) dieser Tumore rezidivierten (5/6 bei Dosen <35 Gy, aber auch 2/6 nach 45 Gy bzw. 50 Gy). Alle Tumore <5.0 cm wurden bei Dosierungen ≤35 Gy rezidivfrei kontrolliert. Ozsahin et al. 2006 kontrollierten Tumore <4.0 cm lokal effektiver. Wir konnten die niedrigeren Erfolgsraten bei Tumoren ≥5.0 cm bestätigen. Die komplette Reduktionsrate reduzierte sich gegenüber Tumoren <5 cm von 78% auf 35% (Tabelle 15, S.42). 2 von 3 Versagern hatten einen Tumordurchmesser von ca. 10.0 cm (Tabelle 16, S.42). 3 großvolumige Tumore (Ø 8.0, 9.5, 15 cm) rezidivierten lokal trotz hoher Bestrahlungsdosen (2x 40 Gy, 1x 60 Gy, Tabelle 17, S. 43).

Insgesamt ermittelten Strojan et al. 2002, Tsang et al. 2001 und wir lokale Kontrollraten von 90%, 87% und 85%. Lokale Tumorregression kann nach Bestrahlung langsam voranschreiten und auch noch 12 Monate nach RT in eine komplette Remission münden. Persistierende Raumforderungen von SP waren kein prognostisch ungünstiges Zeichen für eine spätere Generalisation [Strojan et al. 2002, Bolek et al. 1996].

Die Notwendigkeit von höheren Strahlendosen (40-50 Gy) bei größeren Tumoren ist intuitiv akzeptiert [Strojan et al. 2002, Mayr et al. 1990, Mendenhall et al. 2003 und

1980]. Wir tendieren zu höheren Dosen, da im Dosisbereich von 50-60 Gy die höchsten kompletten Reduktionsraten festgestellt wurden.
Andere Autoren z. B. Strojan et al. 2002 therapierten bis 70 Gy. Postoperativ werden bei makroskopischem Tumorverbleib Bestrahlungen mit 40-50 Gy und bei mikroskopischem Tumorverbleib mit 36-40 Gy empfohlen.
Bei extramedullären Plasmozytomen sind in bis zu einem Viertel der Fälle lokale Lymphknoten mitbefallen (23% bei Strojan et al. 2002, 14-25% bei Mayr et al. 1990). Um gute regionale Kontrollraten zu erzielen, rät man zur Mitbestrahlung der Lymphabflußgebiete. Strojan et al. 2002 ermittelten nach kombinierter Therapie bzw. alleiniger RT eine regionale Kontrollrate von 97%. Lediglich in einem Fall, nach nichtradikaler Resektion und vorzeitigem Bestrahlungsende kam es erneut zum ausgedehnten lokoregionalen Befall. Mayr et al. 1990 stellten nach lokaler RT ohne Einbeziehung der Lymphabflußgebiete bei 2 Patienten regionale Lymphknotenmetastasen fest. Trotzdem bestand eine permanente lokale Tumorkontrolle.

6. Überlebensraten

6.1. Das Überleben von Patienten mit multiplen Myelomen

Mit 38 Monaten war die mediane Überlebenszeit unserer Patienten mit MM etwas länger als aus Studien von Kyle et al. 2003 (33 Monate), Mose et al. 2000 (35 Monate), und Bosch & Frias 1988 (30 Monate) hervorging. Nach Rajkumar et al. 2002 und Meran et al. 1999 betrug die mittlere Überlebenszeit ca. 36 Monate und variierte zwischen einigen Monaten bis zu 10 Jahren. Die 5-JÜR betrugen in den 80iger Jahren in den USA 25-29%. Bei Bosch & Frias 1988 betrug die 5-JÜR nur 12%. Unsere allgemeine 5-JÜR für MM liegt mit 30% darüber. Nach Attal et al. 1996 lebten nach 5 Jahren 52% der Patienten mit Zustand nach Hochdosistherapie mit autologer Knochenmarktransplantation gegenüber nur 12% der Patienten mit Standard-Therapie. Unsere zumeist Stammzell-transplantierten Patienten überlebten median 57 Monate (5-JÜR 44%) und konventionell behandelte Patienten 34 Monate (5-JÜR 26%).

6.2. Das Überleben von Patienten mit solitären Plasmozytomen

6.2.1. Generalisation und Prognose von SPB

Trotts exzellenter lokaler Kontrolle wird die Langzeitprognose von SPB weniger positiv eingeschätzt. Mehr als 50% der SPB entwickelten innerhalb von 10 Jahren und 65-100% nach 15 Jahren unweigerlich ein multiples Myelom [Tsang et al. 2001,

Chak et al. 1987, Knowling et al. 1983, Bolek et al. 1996, Bataille & Sany 1981]. Median geschah die Konversion nach 2-5 Jahren und war bis 20 Jahre nach Diagnose beobachtet worden [Holland et al. 1992, Frassica et al. 1989, Chak et al. 1987]. Die 10-JÜR reichten von 50-70% (Tabelle 32). Das mediane Gesamtüberleben betrug 10-11 Jahre nach Diagnose und nach Konversion 2-5 Jahre [Holland et al. 1992, Chak et al. 1987]. Trotzdem gilt das SPB nach Liebros et al. 1998 als potentiell heilbar. Nach Wilder et al. 2002 war das Verschwinden des M-Gradienten mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Indikator für eine Heilung.

Die mediane Überlebenszeit unserer Patienten mit SPB betrug ca. 13 Jahre. Sie ist somit etwa 2 Jahre länger als oben angegeben. Ein Grund dafür könnte sein, daß in unserer kleinen Stichprobe (n=17) fast die Hälfte der Patienten (n=8) nicht konsequent nachverfolgt werden konnten. Wir stellten mit 69% die niedrigste lokale Kontrollrate im Vgl. zu den übrigen Autoren fest. Im Vergleich zu Patienten mit multiplen Myelomen traten nach Radiatio die Schmerzrezidive bei Patienten mit SPB aber deutlich später auf.

Bislang existiert kein Konsens über optimale Bestrahlungskonzepte und Dosierungen. Es wird mehrheitlich kein Zusammenhang zwischen Gesamtdosis, Rezidivfreiheit und weiterer Progression hergestellt [Tsang et al. 2001, Liebros et al.1998, Jyothirmayi et al. 1997, Galieni et al. 1995, Shih et al. 1995, Holland 1992].

Kontrollraten von solitären Knochenplasmozytomen nach lokaler Bestrahlung					
Autor	Patienten n	Dosis Gy range/median	Lokale Kontrollrate %	Progression MM % Zeitraum	Überleben % Zeitraum
Bataille/Sany 1981	114	k.A.	88	58, 10J.	68, 10J.
Chak et al. 1987	20	30-60	95	77, 10J.	52 10J.
Wilder et al. 2002	60	30-70/46	90	62, 10J.	59, 10J.
Liebross et al. 1998	57	30-70/50	96	66, 10J.	58, 10J.
Frassica et al.1989	46	<20-70/40	89	54, 10J.	45, 10J.
Tsang et al. 2001	32	<30-50/35	78	64, 8J.	33, 8J.
Galieni et al. 1995	32	20-60/40	75	ca.70, 10J.	49, 10J.
Holland et al. 1992	32	16-62/46	94	53, 10J.	k.A.
Bolek et al. 1996	27	28-60/42	96	54, 10J.100%15J.	52, 10J.
Knowling et al. 1983	25	k.A.	91	84, 10J.	50, 7J.
Mill/Griffith 1980	21	30.5-54	81	48, 6J.	69, 5J.*
Mayr et al. 1990	17	21-55	88	53, 10J.	47, 5J.
Shih et al. 1995	17	30-50	100	28, 5J.	82, 5J.
Eigene Daten	17	30-58/44	69	29, 13-170 Mon.	85, 5J.

Tabelle 32: Vergleich eigener Daten mit Literaturangaben zu Strahlentherapieergebnissen und weiterem Krankheitsverlauf bei Patienten mit SPB (k.A. = keine Angaben, J. = Jahre, Mon. = Monate, *inklusive EMP n=5).

6.2.2. Generalisation und Prognose von EMP

Die Prognose von Patienten mit EMP ist deutlich günstiger als für Patienten mit SPB. 60-70% zeigten nach 10 Jahren keine Generalisation [Tournier-R. et al. 2006].
Nach Alexiou et al. 1999 generalisierten etwa 14-16% von 895 recherchierten EMP unabhängig von der Lokalisation. Es kann also angenommen werden, daß EMP durch RT ausgezeichnet lokal kontrolliert und oft geheilt werden. Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit EMP nach Soesan et al. 1991 war 114 Monate. Die 10-Jahres-Überlebensraten variierten von 40-90%. 10-40% der EMP entwickelten sich zu einem multiplen Myelom innerhalb von 10 Jahren [Liebros et al. 1999, Galieni 2000, Tsang et al. 2001, Holland 1992]. Unsere Ergebnisse bestätigten das gute lokale Ansprechen und die hohe lokale Kontrolle von bestrahlten EMP sowie die geringere Generalisationsrate. Die 5-JÜR betrug 86% (Tabelle 33).

Kontrollraten von extramedullären Plasmozytomen nach lokaler Bestrahlung					
Autor	Patienten n	Dosis Gy range/median	Lokale Kontrollrate %	Progression MM % Zeitraum	Überleben % Zeitraum
Galieni et al. 2000	37	30-60/46	93	15, 15J.	78, 15J.
Wiltshaw et al. 1976	44	k.A.	79	41, 10J.	40, 10J.
Strojan et al. 2002	26	36-50	87	8, 5J.	61, 10J.
Knowling et al. 1983	25	k.A.	100	29, 10J.	k.A.
Soesan et al.1991	25	k.A.	88	k.A.	49, 10J.
Mill/Griffith 1980	22	22-83	77	27, 4J.	k.A.
Tournier-R. et al. 2006	16	40-65/53	73	36, 10 J.	63, 10J.
Chao et al. 2005	16	40-50/45	100	25, 10J.	54, 10J.
Tsang et al. 2001	14	<30-50	93	16, 8J.	70, 8J.
Holland et al. 1992	14	16-62	93	36, 10J.	k.A.
Mayr et al. 1990	13	40-60	92	23, 5J.	58, 5J.
Liebross et al. 1999	22	40-60	95	44, 5J.	50, 10 J.
Bolek et al. 1996	10	9-50/45	100	11, 10J.	80, 5J.
Bush et al. 1981	10	k.A.	80	18, 10J.	50, 5J.
Eigene Daten	9	36-56/47	100	11, 20 Monate	86, 5J.

Tabelle 33: Vergleich eigener Daten mit Literaturangaben zu Strahlentherapieergebnissen und weiterem Krankheitsverlauf bei Patienten mit EMP (k.A. = keine Angaben, J.= Jahre).

E Zusammenfassung

Im Rahmen unserer Studie wurden retrospektiv subjektive und objektive Ergebnisse der Strahlentherapie durch die Verlaufsdokumentation von 272 bestrahlten Zielvolumina bei 138 Patienten mit Plasmazelltumoren (112x MM und 26x SP) beurteilt.
Ziele der Strahlentherapie waren suffiziente Schmerzpalliation, Rekalzifizierung und Stabilisierung ossärer Destruktionen, Reduktion und lokale Kontrolle von Raumforderungen sowie Sicherung der Gehfähigkeit bei Myelonkompressions-syndromen.
Unsere Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit der Strahlentherapie und stimmen mit den vorhandenen Daten des internationalen Schrifttums wesentlich überein. Die Strahlentherapie ist eine wichtige therapeutische Maßnahme, um auf schonende Art und Weise schwerstkranken Patienten mit Plasmozytomen ein beschwerdefreies und menschenwürdiges letztes Leben zu gewährleisten.
Die Bestrahlung von solitären oder generalisierten Plasmazelltumoren erzielte eine schnelle und nachhaltige lokale Schmerzlinderung (72% bei Therapieabschluß, 85% nach 3 Monaten, 79% und 74% nach einem halben bzw. einem Jahr). Strahleninduzierte Nebenwirkungen, insbesondere Hautreaktionen und Störungen des Allgemeinbefindens traten häufig auf, waren aber in den meisten Fällen gut reversibel. Lokale Schmerzrezidive traten bei 32 Zielvolumina nach median 8 Monaten auf.
Suffiziente Analgesie wurde im Gegensatz zu anderen Autoren nicht mit Dosierungen von 10-20 Gy, sondern erst mit Dosierungen ab 30 Gy erreicht. Aus veröffentlichten Literaturdaten geht aber hervor, dass eine Dosis-Wirkungsbeziehung für den Effekt der Schmerzreduktion im Wesentlichen nicht beschrieben wird.
Eine langsam beginnende Remineralisierung von ossären Destruktionen wurde bei 51 von 114 ZV (45%) etwa 3 Monate nach Strahlentherapie beobachtet. Eine Stabilisierung des destruierten Knochens ist grundsätzlich nach Bestrahlung möglich, muß aber abgewartet und mit konservativen orthopädischen Maßnahmen gesichert werden. Mit steigender Bestrahlungsdosis erhöhte sich die Rekalzifizierungsrate auf maximal 69% bei Dosierungen von 50-60 Gy. Daraus ergibt sich, dass die Remineralisierung dosisabhängig sein kann. Die statistische Prüfung unserer Ergebnisse bestätigte den Einfluß der Bestrahlungsdosis auf den Rekalzifizierungseffekt.
Die höhere biologische Wirksamkeit fraktionierter Bestrahlungen wurde Literaturangaben zufolge bei Skelettmetastasen von Karzinomen nachgewiesen. Die Datenlage ist aber begrenzt, und ein Dosis-Wirkungs-Effekt ist nicht sicher belegt.

Effektive systemische Begleitbehandlungen verbesserten die lokalen Ergebnisse der Strahlentherapie. Nach simultaner Radiochemotherapie wurden signifikant höhere Rekalzifikationsraten nachgewiesen (61% vs. 32%, OR 12). Die adjuvante Bisphosphonattherapie zeigte in unserer kleinen Studiengruppe wider Erwarten kein verbessertes Therapieansprechen. Der Stellenwert der Bisphosphonate in der Therapie des multiplen Myeloms ist aber international hinreichend belegt.

Für die Untersuchung des Dosis-Wirkung-Effektes hinsichtlich Schmerzreduktion und Rekalzifizierung sowie des Einflußes von systemischen Therapien (adjuvante Chemo- und Bisphosphonattherapie) auf das lokale Bestrahlungsergebnis sind weitere Studien erforderlich. Diesen Studien sollten validierte Schmerzerfassungsmethoden und osteodensitometrische Meßverfahren zugrunde liegen.

Da Patienten mit Plasmazelltumoren ein günstiges Überlebensprofil besitzen, sind unserer Ansicht nach kurative Bestrahlungskonzepte mit höheren Dosierungen von 50-60 Gy gerechtfertigt. Zu beachten ist, dass funktionsfähige Osteoblasten Voraussetzung für eine Rekalzifizierung sind und deren Strahlentoleranz nicht überschritten werden darf. Demzufolge ist die Wahl der Bestrahlungsdosis stets ein Balanceakt.

Auch bei nachgewiesener Rekalzifikation ist bei inadäquater Belastung das Risiko für eine Fraktur erhöht. In unserem Patientenkollektiv frakturierten insgesamt 11 bestrahlte ZV (4.7%) nach Dosierungen mit 10.5-40 Gy. 3 Frakturen ereigneten sich während der Strahlentherapie und führten zum Therapieabbruch.

Die konventionelle Bestrahlung von Patienten mit neurologischen Ausfällen infolge von Myelonkompressionen war allein zu 55% effektiv. Die chirurgische Dekompression mit postoperativer Bestrahlung sicherte die Gehfähigkeit unserer Patienten wirkungsvoller (86%). Bei Rückenmarkkompressionssydromen sollte demzufolge primär die Indikation eines operativen Eingriffs diskutiert werden.

Raumforderungen sprachen exzellent auf die lokale Bestrahlung an. Nach konventioneller Therapie mit 30-60 Gy kam es zur Reduktion von Tumorformationen zu 93%. Literaturangaben und unseren Ergebnissen zufolge wurden großvolumige Tumorformationen (≥5.0 cm) durch Bestrahlung unzureichend lokal kontrolliert. Eine Justierung der Herddosis auf 50-60 Gy verbesserte zwar die komplette Remissionsrate (78% vs. 30%), garantierte aber keine 100%ige lokale Kontrolle.

Solitäre Plasmozytome des Knochens und extramedulläre Plasmozytome sind hochstrahlensensibel und wurden nach konventionellen Bestrahlungen von median

35-50 Gy in 69-100% bzw. 73-100% der Fälle lokal kontrolliert. Trotzdem werden Patienten mit SPB bislang selten geheilt, da SPB mehrheitlich im Verlauf generalisieren (10-Jahres-Progressionsrate 53-85%).

Patienten mit EMP hingegen haben eine deutlich bessere Prognose und werden häufig geheilt (10-Jahres-Progressionsrate 11-41%). Für Patienten mit solitären Plasmozytomen wurde nach wie vor keine Dosis-Wirkungsbeziehung bzgl. der Entstehung von Lokalrezidiven und späterer Disseminierung etabliert.

Unsere Patienten mit multiplen Myelomen überlebten median 38 Monate (5-JÜR 30%) nach Diagnosestellung und 21 Monate nach erster Bestrahlung. Der Verlust der Mobilität bei therapieresistenter Myelonkompression reduzierte das Überleben drastisch auf median 5 Monate.

Vielleicht wirkt sich eine lokal erfolgreiche RT positiv auf das Überleben im Anschluß an die Strahlentherapie aus, sozusagen als Maß für den Gewinn an Lebensqualität. Dies müßte aber durch prospektiv randomisierte Studien mit einheitlich repräsentierten prognostischen Parametern untersucht werden.

F Thesen

1. Es wurden retrospektiv die Krankheitsverläufe von 138 Patienten mit MM und SP untersucht, die vom 01.01.1970 bis 31.12.2003 in der Rostocker Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie an 272 Zielvolumina bestrahlt wurden.
2. Die Strahlentherapie von 26 Patienten mit SP erfolgte nach kurativen und von 112 Patienten mit MM nach palliativen Gesichtspunkten.
3. 85% der Bestrahlungen führten 3 Monate nach Radiatio zu einer Schmerzlinderung (12% Status idem, 3% Schmerzprogreß). Nach einem halben bzw. einem Jahr bestand bei 79% bzw. 74% der ZV lokal eine anhaltende Schmerzreduktion.
4. Die konventionelle Bestrahlung von ZV mit Dosen <20 Gy leistete eine nur unzureichende Schmerzlinderung. Ab Dosen von 30 Gy stellte sich eine gute Schmerzpalliation ein.
5. Höchste Schmerzlinderungsraten wurden nach Strahlentherapie von jüngeren Patienten mit gutem AZ, bei Thorax-, Schädel- und Weichteilbestrahlungen, nach Bestrahlung von SP sowie nach Therapien mit Dosierungen über 50 Gy oder mit mehr als 25 Fraktionen erzielt.
6. Im Nachbeobachtungszeitraum wurden 32 Schmerzrezidive festgestellt. Höhere Gesamtdosen ab 30 Gy waren kein Garant für eine bessere lokale Kontrolle. Nach Bestrahlung von Patienten mit SP traten Schmerzrezidive später auf.
7. Von 114 auswertbaren ZV wurde 3 Monate nach Bestrahlung eine Rekalzifizierung zu 45% festgestellt (39% Status idem, 16% Progreß der Osteolysen).
8. Die Remineralisierung von osteolytischen Knochenmetastasen schien im Gegensatz zur Schmerzlinderung dosisabhängig zu sein. Sie war maximal 69% nach Bestrahlung mit 50-60 Gy. Trotz nachgewiesener Rekalzifikation kam es im Verlauf bei 3 Patienten zu Frakturen im Bestrahlungsbereich.
9. Simultane Radiochemotherapie bewirkte im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung eine effektivere Rekalzifikation. Die Rekalzifikationsrate stieg in unserer Untersuchung signifikant von 32% auf 61%.
10. Eine Fraktur des bestrahlten ZV störte den Remineralisationsprozeß. Osteolysen rekalzifizierten zu 51% und Frakturen zu 34%. Wirbelsäulen-Zielvolumina (n=49, 43%) mit einem Frakturanteil von 65% rekalzifizierten nach Bestrahlung zu 39%.

11. Eine Größenreduktion von soliden Tumoren trat nach Bestrahlung mit 30-60 Gy zu 93% ein. Aufgrund von 3 Lokalrezidiven betrug die lokale Kontrollrate 87%.
12. Mit höherer Dosierung erhöhte sich der Anteil der ZV mit kompletter Tumorreduktion. Nach Bestrahlung mit 50-60 Gy betrug die komplette Reduktionsrate 78% im Vergleich zu 30% nach Bestrahlung mit 30-40 Gy.
13. Bei ausgedehnteren Weichteiltumoren (Durchmesser >5 cm) kam es weniger wahrscheinlich zu einer suffizienten Tumorreduktion und lokalen Kontrolle. 3 großvolumige Tumore rezidivierten trotz hoher Bestrahlungsdosen von 40-60 Gy.
14. Bei neurologischen Ausfällen durch Myelonkompressionen wurde die Gehfähigkeit nach konventioneller RT mit 40 Gy zu 68% gesichert. Die chirurgische Dekompression mit postoperativer Bestrahlung sicherte die Gefähigkeit unserer Patienten wirkungsvoller als die alleinige Strahlentherapie (86% vs. 55%).
15. 10% der Strahlentherapien (n=27) konnten nicht abgeschlossen werden. Akute Nebenwirkungen, insbesondere Hautreaktionen, traten häufig auf (ca. 60%).
16. Ernsthafte Nebenwirkungen traten selten ein (ca. 6%) und wurden hauptsächlich im Zusammenhang mit Bestrahlungen des Hals- und Gesichtsbereichs gesehen. Bedenklich waren auch Halbkörper-Bestrahlungen. Obwohl sie erstaunlich effektiv waren, traten oft klinisch relevante Knochenmarksupressionen ein.
17. Die Gesamtüberlebenszeit unserer Patienten betrug 46 Monate. Patienten mit SP lebten median 162 Monate und Patienten mit MM 38 Monate. Zwischen dem Überleben von Patienten mit EMP und SPB konnte aufgrund der geringen Patientenzahl und der unzureichenden Datenlage nicht differenziert werden.
18. Das Überleben von Patienten mit MM war erwartungsgemäß abhängig vom Alter, vom Tumorausbreitungsstadium nach Durie & Salmon 1975, vom AZ nach Karnofsky, von der Integrität des Spinalkanals und der Anwendung der Hochdosistherapie mit Stammzellunterstützung. Die Gabe von Bisphosphonaten ergab nicht signifikant einen Überlebensvorteil von 8 Monaten.
19. Das Überleben wurde scheinbar positiv durch eine erfolgreiche Strahlentherapie beeinflusst. Allerdings war dies die Folge einer Selektion von Patienten mit günstigen prognostischen Einflußfaktoren, die weit häufiger als Patienten mit ungünstigem Krankheitsverlauf eine Strahlenbehandlung abschließen konnten.

Literaturverzeichnis

1. Adamietz IA, Schober C, Schulte RW, Peest D, Renner K: **Palliative radiotherapy in plasma cell myeloma.** Radiother Onkol 1991,20(2):111-6
2. Alexanian R, Dimopoulos M: **The treatment of multiple myeloma.** N Engl J Med 1994,330:484-489
3. Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migiliore PJ, et al.: **Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimes.** J Am Med Assoc 1969,208:1680-85
4. Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spieß JC, et al.: **Extramedullary plasmacytoma -tumor occurrence and therapeutic concepts.** Cancer 1999,85:2305-14
5. Algur E, Macklis RM, Häfeli UO: **Synergistic cytotoxic effects of zoledronic acid and radiation in human prostate cancer and myeloma cell lines.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005,61(2):535-42
6. Ampil FL, Chin HW: **Radiotherapy alone for extradural compression by spinal myeloma.** Radiat Med 1995,13:129-31
7. Arcangeli G, Giovinazzo G, Saracino B, D'Angelo L, Giannarelli D, Arcangeli Giancarlo, Micheli A: **Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: The effect of total dose and histology on pain relief and response duration.** Int J Radiation Oncology Biol Phys 1998,42(5):1119-1126.
8. Ashcroft AJ, Davies FE, Morgan GJ: **Aetiology of bone disease and the role of bisphosphonates in multiple myeloma.** Lancet Oncol 2003,4:284-292
9. Attal M, Harousseau JL, Leyraz S, et al.: **Maintenance treatment with thalidomide after autologous transplantation for myeloma: final analysis of a prospective randomized study of the "Intergroup Francophone du Myelome".** Blood 2005,106:335[Abstract]
10. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al.: **Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma.** N Engl J Med 2003,349:2495-502
11. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al., Intergroupe Français: **A prospektive, randomized trail of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma.** N Engl J Med 1996,335(2):91-7
12. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) online: **Prinzipien der modernen Strahlentherapie (Radioonkologie).** Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3.Auflage, AWMF-Leitlinienregister Nr.032/003, letzte Aktualisierung Oktober 2003, 005, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO
13. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) online: **Strahlentherapie von Knochenmetastasen.** Leitlinien in der Radioonkologie, AWMF-Leitlinienregister Nr. 052/005, letzte Aktualisierung September 1998, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO
14. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al.: **Thalidomid and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma.** N Engl J Med 2006,354:1021-30.
15. Bataille R, Harousseau JL: **Multiple Myeloma.** N Engl J Med 1997,336:1657-64
16. Bataille R, Sany J: **Solitary Myeloma: Clinical and prognostic features of a review of 114 cases.** Cancer 1981,48:845-51

17. Benson WJ, Scarffe JH, Todd IDH, et al.: **Spinal cord compression in myeloma.** Brit med J 1979,1:1541-44

18. Belch A, Bergsadel D, Wilson K et al.: **Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma.** J Clin Oncol 1991,9:1397-402

19. Berenson JR: **Myeloma bone disease.** Best Practise & Research Clinical Haematology 2005,18;4: 653-72

20. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al.: **Longterm pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events.** J Clin Oncol 1998,16:593-602

21. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al.: Myeloma Aredia Study Group **Efficacy of pamidronate in reducing skleletal events in patients with advanced multiple myeloma.** N Engl J Med 1996,334:488-493

22. Bergsadel DE: **Total body irradiation for myelomatosis.** Br Med J 1971,2:325

23. Blitzer PH: **Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis.** Cancer 1985,55:1468-72

24. Body J: **Effectiveness and costs of bisphosphonate therapy in tumor bone disease.** Cancer supplement 2003,97(3):859-65

25. Body JJ, Bartl R, Burckhard P, et al.: **Current use of bisphosphonates in oncology, International Bone Cancer Study Group.** J Clin Oncol 1998,16:3890-9

26. Bolek TW, Marcus RB, Mendenhall NP: **Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996,36(2):329-33

27. Bone Pain Trial Working Party: **8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up.** Radiotherapy and Oncology 1999,52:111-121

28. Boogerd W, van der Sande JJ: **Diagnosis and treatment of spinal cord compression in malignant disease.** Cancer Treat Rev 1993,19:129-50

29. Bosch A, Frias Z: **Radiotherapie in the treatment of the multiple myeloma.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988,15:1363-9

30. Bush SE, Goffinet DR, Bagshaw MA: **Extramedullary plasmacytoma of the head and neck.** Radiology 1981,140:801-5

31. Charkes ND, Durant J, Barry WE: **Bone pain in multiple myeloma**. Archives of Int Med 1972,130:53-58

32. Chak LY, Cox RS, Bostwick DG, et al.: **Solitary Plasmacytoma of bone: Treatment, progression and survival.** J Clin Oncol 1987,5:1811-15

33. Chao MW, Gibbs P, Wirth A, Quong G, Guiney MJ, Liew KH: **Radiotherapy in the management of solitary extramedullary plasmacytoma.** Intern Medicine J 2005,35:211-15

34. Cheng DS, Seitz CB, Eyre HJ: **Nonoperative management of femoral and acetabular metastases in patients with breast cancer.** Cancer 1980,45:1533-7

35. Coleman RE: **Management of bone metastases.** The Oncologist 2000,5:463-70

36. Coleman RE: **Skeletal complications of malignancy.** Cancer Supplement 1997,80(8): 1588-94

37. Crone-Münzebrock W, Spielmann RP: **Quantification of recalcification of irradiated vertebral body osteolysis by dual-energy computed tomography.** Eur J Radiol 1987,7(1):1-5

38. Davis DL, Hoel D, Fox J, Lopez A: **International trends in cancer mortality in France, W.Germany, Japan, England & Wales and the USA.** Lancet1990,336:479-81

39. Dhodapkar MV, Weinstein R, Tricot D, et al.: **Biologic and therapeutic dominants of bone mineral density in multiple myeloma.** Leuk lymphoma 1998,32:121-27

40. Diamond TH, Hartwell T, Clarke W, Manoharan A: **Percutaneous vertebroplasty for acute vertebral body fracture and deformity in multiple myeloma: a short report.** Brit J Haematol 2004,124:485-7

41. Dimopoulos MA, Papadimitriou C, Anagnostopoulos A, et al.: **High dose therapy with autologous stem cell transplantation for solitary bone plasmacytoma complicated by local relapse or isolated distant recurrence.** Leuk Lymphoma 2003,44:153-5

42. Dimopoulos MA, Hamilos G: **Solitary Bone Plasmacytoma and Extramedullary Plasmacytoma.** Current Treatment Options in Oncology 2002,3:255-259

43. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, et al.: **Solitary plasmacytoma of bone and asymtomatic multiple myeloma.** Blood 2000,96:2037-44

44. Durie BG et al.: **Myeloma management guidelines: a consensus report from the scientific advisors of the International Myeloma Foundation.** The Hematology Journal 2003,4:379-398

45. Durie BG, Salmon SE: **A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival.** Cancer 1975,36:842-854

46. Dürr HR, Rechl: **Operative Therapie.** Aus: Manual Multiples Myelom, 2002, Tumorzentrum und W. Zuckschwerdt Verlag München, 143-45

47. Eble MJ, Wannenmacher M: **Topical radiotherapy in the treatment of skeletal metastases.** Der Orthopäde 1998,27(4):245-9

48. Eble MJ, Eckert W, Wannenmacher M: **Stellenwert der lokalen Strahlentherapie in der Behandlung ossärer Metastasen, pathologischer Frakturen und Myelonkompressionen.** Der Radiologe 1995,35:47-54

49. Elomaa I, Risteli L, Laakso M, et al.: **Monitoring the action of clodronate with type I collagen metabolites in multiple myeloma.** Eur J Cancer 1996,32A:1166-70

50. Emami B, Lyman J, Brown A, et al.: **Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991,21:109-22

51. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl: **A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases.** Acta Oncol 2003,42(5-6):620-33

52. Farhangi M, Ossermann E: **The treatment of multiple myeloma.** Semin Hematol 1973,10:149-161

53. Findlay GFG: **The role of vertebral body collaps in the management of malignant spinal compression.** J Neurol Neurosurg Psych 1987,50:151-4

54. Fowler JF: **The linear quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy.** Br J Radiol 1989,62:679-94

55. Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, et al.: **Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic experience.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989,6:43-48

56. Galieni P, Cavo M, Pulsoni A, Avvisati G, et al.: **Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma.** Haematologica 2000,85:47-51

57. Galieni P, Cavo M, Avvisati G, et al.: **Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma: Two different entities?** Ann Oncol 1995,6:687-691

58. Garland H, Kennedy BR: **Roentgen treatment of multiple myeloma.** Radiology 1948,50:297

59. Garmatis CJ, Chu FCH: **The effectiveness of radiation therapy in the treatment of bone metastases from breast cancer.** Radiology 1978,126:235-7

60. Goldschmidt H, Cremer FW, Möhler TM, Ho AD: **Multiples Myelom, Diagnostik und Therapie.** Der Onkologe 2003,9:1152-68

61. Harrington KD: **Impending pathologic fractures from metastatic malignancy: evaluation and management.** Instr Course Lect 1986,35:357-81

62. Harousseau JL, Shaughnessy J jr., Richardson P: **Multiple myeloma.** Hematology 2004, 237-256

63. Harousseau JL: **Intensive therapy in multiple myeloma.** ESH Meeting, September 12-16, 1998, Paris, France [Abstract]

64. Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF: **The epidemiology of myeloma.** Myeloma Biology and Management, Oxford University Press 1995,127-168

65. Hjort M, Hellquist L, Holmberg E, Magnusson B, Rödjer S, Westin J: **Initial versus deferred melphalan-prednisolon therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I - a randomized study.** Eur J Haematol 1993,50:95-102

66. Hoskin PJ: **Bisophosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease.** Cancer treatment reviews 2003,29:321-27

67. Hoskin PJ, Grover A, Bhana R: **Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation.** Radiother Oncol 2003,68:175-80

68. Hoskin PJ, Stratford MR, Folkes LK, et al.: **Effects of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity.** Lancet 2000,355:1428-29

69. Hoskin PJ: **Radiotherapy in the management of bone pain.** Clin Orthop 1995,312:105-19

70. Hu K, Yahalom J: **Radiotherapy in the management of plasma cell tumors.** Oncology (Huntingt.) 2000 Jan,14(1):101-8,111; discussion 111-2,115

71. Janjan NA: **Radiotherapeutic management of spinal metastases.** J Pain Symptom Management 1996,11(1):47-56

72. Jantunen E **Bisphosphonate therapy in multiple myeloma: past, present, future.** Eur J Haematol 2002,69:257-264

73. Jyothirmayi R, Gangadaharan VP, Nair MK, Rajan B: **Radiotherapy in the treatment of solitary plasmocytoma.** Brit J Radiol 1997,70:511-16

74. Kanis JA, McCloskey EV: **Bisphosphonates in the treatment of multiple myeloma.** Aus: Body JJ, editor. Tumor bone disease and osteoporosis in cancer patients. New York: Marcel Dekker,Inc.,2000:457-81

75. Kivioja AH, Karaharju EO, Elomaa I, Böhling TO: **Surgical treatment of myeloma of bone.** Eur J of Cancer 1992,28:1869-72

76. Knowling MA, Harwood AR, Bergsadel DE: **Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone.** J Clin Oncol 1983,1:255-62[Abstract]

77. Köst S: **Indikationen und Ergebnisse der Strahlentherapie beim Plasmozytom.** Radiobiol Radiother 1990,31:231-7[Abstract]

78. Koswig S, Budach V: **Remineralisation und Schmerzlinderung von Knochenmetastasen nach unterschiedlich fraktionierter Strahlentherapie (10mal 3 Gy vs. 1mal 8 Gy).** Strahlenther Onkol 1999,175(10):500-8

79. Koswig S, Buchali A. Böhmer D, Schlenger L, Budach V: **Palliative Strahlentherapie von Knochenmetastasen - eine retrospektive Analyse von 176 Patienten.** Strahlenther Onkol 1999,175(10):509-14

80. Kovner F, Spigel S, Rider I, et al.: **Radiation therapy of metastatic spinal cord compression. Multidisciplinary team diagnosis and treatment.** J Neurooncol 1999, 42(1):85-92

81. Krempien R, Huber PE, Harms W, Treiber M, Wannenmacher M, Krempien B: **Combination of early bisphosphonate administration and irradiation leads to improved remineralization and restabilization of osteolytic bone metastases in an animal tumor model.** Cancer 2003,98(6):1318-24

82. Kurth AA, Muller R: **The effect of an osteolytic tumor on the three-dimensional trabecular bone morphology in an animal model.** Skeletal Radiol 2001,30:94-98

83. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, et al.: **Review of 1027 Patients with newly diagnosed Multiple Myeloma.** Mayo Clin Proc 2003,78:21-33

84. Kyle RA: **The role of bisphosphonates in multiple myeloma.** Ann Int Med 2000, 132:734-736

85. Kyle RA, Rajkumar SV: **Monoclonal gammopathies of undetermined significance.** Hematol Oncol Clin N Am 1999,13(6):1181-202

86. Kyle RA, Greipp PR: **Smoldering multiple myeloma.** N Engl J Med 1980,302:1347-9

87. Kyle RA, Elveback LR: **Management and prognosis of multiple myeloma.** Mayo Clin Proc 1976,51:751-760

88. Kyle RA: **Multiple Myeloma: review of 869 cases.** Mayo Clin Proc 1975,50:29-40

89. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I for the Finnish Leukemia Group: **Randomised, placebo-controlled multicenter trial of clodronate in multiple myeloma.** Lancet 1992,340:1049-52

90. Landmann C, Hunig R, Gratzi O: **The role of laminectomy in the combined treatment of metastatic spinal cord compression.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992,24:627-31

91. Lecouvet FE, Richard F, Vande Berg B, et al.: **Long-term effects of localized spinal radiation therapy on vertebral fractures and focal lesions appearance in patients with multiple myeloma.** Brit J Haematol 1997,96:743-5

92. Lecouvet FE, Vande Berg B, Maldague BE, et al.: **Vertebral compression fractures in multiple myeloma. I. Distribution and appearance at MR imaging.** Radiology 1997,204:195-9

93. Leedham-Green JC, Bromley JF, Raban J: **Plasmocytoma of the innominate bone.** Brit J Surg 1938,26:90

94. Leigh BR, Kurtts TA, Curtis FM, et al.: **Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993,25:801-4

95. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, et al.: **Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density and vertebral fractures in male osteoporosis.** J Bone Mineral Res 2000,15:13-19

96. Lieberman I, Reinhardt MK: **Vertebroplasty and kyphoplasty for osteolytic vertebral collapse.** Clinical Orthopaedics and related research 2003,176-86

97. Liebross RH, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R: **Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998,441:1063-1067

98. Liebross RH, Ha CS, Cox JD, et al.: **Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma.** Radiother Oncol 1999,52:245-9

99. Loblaw DA, Perry J, Chambers A, Laperriere NJ: **Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression.** The Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group; J Clin Oncol 2005,23:2028-37

100. Loblaw DA, Laperriere NJ, Mackillop WJ: **A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario.** J Clin Oncol 2003,15:211-17

101. Loblaw DA, Laperriere NJ: **Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression.** An evidence-based guideline. J Clin Oncol 1998,16:1613-24

102. Ludwig H: **Die Klinik des multiplen Myeloms.** Onkologie 1986,9:202-8

103. Ludwig H: **Die Behandlung des Multiplen Myeloms.** Der Onkologe 1999,5:307-14

104. Ludwig H, Höffken K: **Multiples Myelom - Heilung in Sicht?** Der Onkologe 1999, 5:281-2

105. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, et al.: **Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: Results of a phase III, randomized multicenter trial.** J Clin Oncol 2005,15:3366-75

106. Maranzano E, Latini P: **Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: Final results from a prospective trial.** J Radiat Oncol Biol Phys 1995,32:959-67

107. Matsubayashi T, H Koga, Y. Nishiyama, S Tominaga, T Sawada: **The reparative process of metastatic bone lesions after radiotherapy.** Jap J Clin Oncol 1981,11(Suppl.), 253-64

108. Mayr NA, Wen BC, Hussey DH, Burns CP, Staples JJ, Doornbos JF, Vigliotti AP: **The role of radiation therapy in the treatment of solitary plasmacytomas.** Radiother Oncol 1990,17:293-303

109. McCloskey EV, Guest JF, Kanis JA: **The clinical and cost considerations of bisphosphonates in preventing bone complications in patients with metastatic breast cancer or multiple myeloma.** Drugs 2001,61:1253-74

110. McCloskey EV, MacLennan ICM, Drayson M, Chapman C, Dunn J, Kanis JA: **A randomized trial of the effect of clodronat on skeletal morbidity in multiple myeloma.** Br J Hematol 1998,100:317-25

111. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP: **Solitary plasmacytoma of bone and soft tissues.** Am J Otolaryng 2003,24:395-9

112. Mendenhall CM, Thar TL, Million RR: **Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980,6:1497-501

113. Meran JG, Zojer N, Ludwig H: **Klinik, Diagnose und Prognose des Multiplen Myeloms.** Der Onkologe1999,5:297-306

114. Mill WB: **Radiation therapy in multiple myeloma.** Radiology 1975,115:175-8

115. Mill WB, Griffith R: **The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors.** Cancer 1980,45:647-652

116. Minowa Y, Sasai K, Ishigaki T, Nagata Y, Hiraoka M: **Palliative radiation therapy for multiple myeloma.** Nippon Iaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1996,56:1056-60[Abstract]

117. Mose S, Pfitzner D, Rahn A, Nierhoff C, Schiemann M, Böttcher H D: **Wertigkeit der Radiologie in der Behandlung des multiplen Myeloms.** Strahlenther Onkol 2000, 176(11):506-12

118. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Alexanian R, Leeds NE, Libshitz HE: **Multiple myeloma: MR patterns of response to treatment.** Radiology 1994,193:441-6

119. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al.: **Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone.** J Clin Oncol 1993,11:1311-15

120. Mundy GR: **Mechanisms of osteolytic bone destruction.** Bone 1991, 12(1):1-6

121. Mundy GR, Bertoloni DR: **Bone destruction and hypercalcemia in plasma cell myeloma.** Sem Oncol 1986,13:291-99

122. Myeloma Trialist´s Collaborative Group: **Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6.633 patients from 27 randomized trials.** J Clin Oncol. 1998,16:3832-42

123. Niewald M, Tkocz HJ, Abel U, et al.: **Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomized trial for bone metastases.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996,36(5):1085-9

124. Norin T: **Roentgen treatment of myleoma with special consideration to the dosage.** Acta Radiol 1957,47:46-54

125. Oken MM: **Multiple Myeloma.** Med Clin N Am 1984,68(3):757-87

126. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, et al.: **Outcome and patterns of failure in solitary plasmacytoma: A multicenter rare cancer network study of 258 patients.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006,64(1):210-17

127. Papapoulos SE: **The role of bisphosphonates in the prevention and treatment of osteoporosis.** Am J Med 1993, 95:48S-52S

128. Payne R: **Mechanism and management of bone pain.** Cancer Supplement 1997,80:1608-13

129. Peest D: **Multiples Myelom.** Aus: Thiemes Innere Medizin, Stuttgart New York 1999, 925-31

130. Peest D, Coldewey R, Deicher H, et al.: **Prognostic value of clinical, laboratory and histological characteristics in multiple myeloma: improved definition of risk groups.** Eur J Cancer 1993,29A:978-83

131. Petrovich Z, Fishkin B, Hittle RE, et al.: **Extramedullary plasmacytoma of the upper respiratory passages.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 1977,2:723-30

132. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJA, Schulte R, Poortmans P, Veninga T, et al.: **Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006,64(5):1452-7

133. Rades D, Fehlhauer F, Schulte R, Veninga T, Stalpers LJA, et al.: **Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression.** J Clin Oncol 2006,24(21):3388-93

134. Rades D, Stalpers LJA, Hulshof MC, Borgman K, Karstens JH, Koning CCE, Alberti W: **Comparison of 1x 8Gy and 10x 3 Gy for functional outcome in patients with metastatic spinal cord compression.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005,62(2)514-8

135. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR: **Current therapy for multiple myeloma.** Mayo Clin Proc 2002,77:813-22

136. Rao G, Ha CS, Chakrabarti I, Feiz-Erfan I, Mendel E, Rhines LD: **Multiple myeloma of the cervical spine: treatment strategies for pain and spinal instability.** J Neurosurg Spine 2006,5(2):140-5

137. Regine WF, Tibbs PA, Young A, et al.: **Metastatic spinal cord compression: a randomized trial of direct decompressive surgical resection plus radiotherapy vs. radiotherapy alone.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003,57:125-

138. Reinbold WD, Wannenmacher M, Hodapp N, Adler CP: **Osteodensitometry of vertebral metastases after radiotherapy using quantitative computed tomography.** Skeletal Radiol 1989,18(7):517-21

139. Renner H: **Strahlentherapeutische Aspekte des multiplen Myeloms.** Strahlentherapie 1973,146:15-23

140. Rieden K, Adolph J, Lellig U, zum Winkel K: **The radiotherapeutic effect on bone metastases in relation to the frequency of metastases, sites of metastases and histology of the primary tumor.** Strahlenther Onkol 1989,165:380-5

141. Rieden K. Kober B, Mende U, zum Winkel K: **Strahlentherapie pathologischer Frakturen und frakturgefährdeter Skelettläsionen.** Strahlenther Onkol 1986,162(12):742-49

142. Roodman DG: **Pathogenesis of myeloma bone disease.** Blood Cells, Molecules and Diseases 2004,32:290-92

143. Rodriguez LH, Finkelstein JB, Shullenberger CC et al.: **Bone healing in multiple myeloma with melphalan chemotherapy.** Ann Intern Med 1972,76:551-56

144. Rowell N, Tobias SJ: **The role of radiotherapy in the management of multiple myeloma.** Blood Rev 1991,5:84-9

145. Roux C, Ravaud P, Cohen-Solal M, et al.: **Biologic, histologic and densitrometric effects of oral risedronate on bone in patients with multiple myeloma.** Bone 1994, 15:41-9

146. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SRD: **Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer.** BMJ 2003,327:469-75

147. Saarto T, Janes R, Tenhunen M, Kouri M: **Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastases.** Eur J of Pain 2002,6:323-30

148. Sasaki A, Boyce BF, Story B, et al.: **Bisphosphonate risedronate reduces metastatic human breast cancer burden in bone in nude mice.** Cancer Res 1995,55:3551-57

149. Shih LY, Dunn P, Leung WM, Chen WJ, Wang PN: **Localised plasmacytomas in Taiwan: Comparison between extramedullary plasmacytoma and solitary plasmacytoma of bone.** British Journal of Cancer1995,71:128-33

150. Singer CRJ, Tobias JS, Giles F et al.: **Hemibody irradiation: an effective second line therapy in drug resistant multiple myeloma.** Cancer 1989,63:2446

151. Soesan M, Paccagnella A, Chiarion-Sileni V, et al.: **Extramedullary plasmacytoma: Clinical behavior and response to treatment.** Ann Oncol 1991,3:51-56

152. Steenland E, Leer J, von Houwellingen H, et al.: **The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study.** Radiother Oncol 1999,52:101-9

153. Strojan P, Soba E, Lamovec J, et al.: **Extramedullary plasmacytoma: Clinical and histopathologic study.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002,53(3):692-701

154. Terpos E, Palermos J, Viniou N, et al.: **Pamidronate increases markers of bone formation in patients with multiple myeloma in plateau phase under interferon-alpha treatment.** Calcif Tissue Int 2001,68:285-90

155. Terpos E, Dimopoulos MA: **Myeloma bone disease: Pathophysiology and management.** Ann Oncol 2005,16:1223-31

156. Tong D, Gillick I, Hendrickson FR: **The palliation of symptomatic osseous metastases - final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group.** Cancer 1982, 50:893-9

157. Tournier-Rangeard L, Lapeyre M, Graff-Caillaud, et al.: **Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head and neck region: a dose greater than 45 Gy to the target volume improves the local control.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006,64:1013-7

158. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M et al.: **Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001, 50:113-120

159. Turner CH: **Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality.** Osteoporos Int 2002,13:97-104

160. Wachenfeld I, Sanner G, Böttcher HD, Kollath J: **The remineralisation of the vertebral metastases of breast carcinoma after radiotherapy.** Strahlenth.Onkol 1996,172;332-41

161. Wallington M, Mendis S, Premawardhana U, et al.**: Local control and survival in spinal cord compression from lymphoma and myeloma.** Radiat Oncol 1997,42:43-7

162. Wasserman TH. **Myeloma and plasmacytomas.** Aus: Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven 1998,2013-23

163. Weber W, Rösler HP, Doll G, Dostert M, Kutzner J, Schild H: **Perkutane Radiatio osteolytischer Knochenmetastasen - eine Verlaufsbeurteilung.** Strahlenther Onkol 1992,168(5):257-80

164. Weinstein RS: **Editorial; Bone involvement in multiple myeloma.** Am J Med 1992, 93:591-594

165. WHO: **WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment.** Geneva 1979, WHO, Offset publication No.48

166. Wilder RB, Ha CS, Cox JD, et al.: **Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone.** Blood 2001,98:849-

167. Wiltshaw E.: **The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis.** Medicine 1976,55:217-38

168. Woo E, Yu YL, Ng M, et al.: **Spinal cord compression in myeloma: Who gets it?** Aust N Z J Med 1986,16:671-5

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abzgl.	abzüglich
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften
AZ	Allgemeinzustand
BED	Biologische effektive Dosis in Gy
B-J	Bence-Jones-
BP	Bisphosphonate
BSG	Blutkörpersenkungsgeschwindigkeit
BWK	Brustwirbelkörper
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie/Chemotherapie
DDK1	Dickkopfprotein 1
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
ED	Einzeldosis in Gy
EMP	Extramedulläre(s) Plasmozytom(e)
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor
Fa.	Firma
FISH	Fluoreszenz-insitu-Hybridisierung
GD	Gesamtdosis in Gy
Gy	Gray
HK	Halbkörper
Ig	Immunglobulin Typen: G, A, M, D, E
IL	Interleukine
JÜR	Jahresüberlebensrate
KI	Karnofsky-Index
LK	Leichte Ketten
LWK	Lendenwirbelkörper
M-CSF	Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
MedÜZ/MÜZ	mediane Überlebenszeit/mittlere Überlebenszeit
MeV	Millionen Elektronenvolt
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MIP	Makrophagen-inflammatorisches-Protein 1α

MM Multiple(s) Myelom(e)
MP Melphalan plus Prednisolon
MRT/MR Magnet-Resonanz-Tomographie
NC No change, unverändert
NS Nicht signifikant
OAF Osteoklastenaktivierende(r) Faktor(en)
o.g. oben genannt(e)
OPG Osteoprotegerin
OR Odds-Ratio
PCLI Proliferationsindex für Plasmazellen
PDGF Blutplättchengebundener Wachstumsfaktor
PR Partielle Remission
QS Querschnittssyndrom
RANK/L Rezeptoraktivator des Kernfaktors kappa B/Ligand
RT Radiotherapie
RCT Radiochemotherapie
S. Seite
s- Serum-
SP Solitäre(s) Plasmozytom(e)
SPB Solitäre(s) Plasmozytom(e) des Knochens
SKY Multicolor-Spektral-Karyotypisierung
SMM Smouldering multiple(s) Myelom(e) = indolente(s) Myelom(e)
Tab. Tabelle
TD 5/5 TD 50/5 Toleranzdosis = Strahlenmenge in Gy, die mit einer Wahrscheinlichkeit bis 5% bzw. 50% in fünf Jahren typische Organkomplikationen hervorruft.
TNF Tumornekrosefaktor
TGF α, β Transformierender Wachstumsfaktor α und β
Tx Transplantation
u. und
u.a. unter anderem
usw. und so weiter
ÜZ Überlebenszeit(en)
vs. versus, gegenüber, im Vergleich zu
WS Wirbelsäule
WT Weichteil
Z.n. Zustand nach

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit gebe ich meine eidesstattliche Versicherung, daß ich diese Arbeit selbstständig und unter ausschließlicher Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Quellen angefertigt habe.

Rostock, 15. April 2008

Thomas Stölting

Danksagung

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. habil. Rainer Fietkau herzlichst für die Themenstellung, die großzügige Unterstützung und die stets gewährte Hilfe zu danken.

Frau Oberärztin Dr. med. Hellen Knauerhase danke ich für die engere Betreuung meiner Arbeit, die Hilfestellung bei der Literaturauswahl und die Hinweise zur inhaltlichen und gestalterischen Ausführung.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse danke ich sowohl Frau Krenz als auch Herrn Privatdozent Dr. Kundt vom Institut für medizinische Informatik und Biomathematik der Universität Rostock.

Ebenso geht der Dank an die Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und des Tumorzentrums der Universität Rostock für die Unterstützung und Hilfe bei der Datenrecherche.

Curriculum vitae

Thomas Stölting, geboren am 29.01.1975 in Halberstadt, ledig

April 07 - Aktuell	**Facharzt-Ausbildung** (ST-Ausbildung) Allgemeinmedizin, Ågårdskogens Praxis, Lidköping, Schweden
März 05 - März 07	**AT-Ausbildung** (entspricht dem früheren Arzt im Praktikum) Krankenhaus Lidköping, Västra Götaland, Schweden
Juni 04 - Dez 04	**Assistenzarzt** Gastroenterologie und Pulmologie, Universitätsklinik Rostock
Jan 04 - Mai 06	**Doktorarbeit** Datenauswertung, Niederschrift
Okt 96 - Dez 03	**Medizinstudium** Universität Rostock
	Praktisches Jahr
Juni 03 - Sep 03	3. Tertial: Radiologie und Strahlentherapie, Uni-Klinik Rostock
Feb 03 - Mai 03	2. Tertial: Chirurgie, Western-Ontario-Klinik London, Kanada
Okt 02 - Jan 03	1. Tertial: Innere Medizin, Universitätsklinik Rostock
Okt 00 - Dez 03	**Doktorarbeit** Themaerfassung, Daten- u. Literaturrecherche
Sep 99 - Juni 00	**Auslandsstudium** Universität Umeå, Schweden
	Famulaturen & Praktika
Feb/März 02	Hämatologie und Gastroenterologie, Niedergelassene Ärzte
Sep 01	Allgemeinchirurgie, Universitätsklinik Cerrahphaşha Istanbul, Türkei
Feb/März 01	Pädiatrie, Universitätsklinik Rostock
Sep 00	Anästhesie, Universitätsklinik Ljubljana, Slowenien
Juli/Aug 00	Urologie und Transplantationsmedizin, Müritzklinik Klink
Aug 94 - Aug 96	**Berufsausbildung** Maurerlehre
Jul 93 - Jul 94	**Grundwehrdienst** Feldjäger
Sep 89 - Jun 93	**Abitur** Curiegymnasium in Neubrandenburg