



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

15 Jahre Stereotaxie am Klinikum rechts der Isar

Anna Antonia Schmidt

Vollständiger Abdruck der von Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs

2. apl. Prof. Dr. Jan St. Kirschke

Die Dissertation wurde am 03.08.2021 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.03.2022 angenommen.

Für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
TABELLENVERZEICHNIS.....	VII
1. Einleitung.....	1
1.1 Motivation	1
1.2 Zielsetzung	1
1.3 Grundlagen.....	2
1.3.1 Geschichte der Stereotaxie.....	2
1.3.2 Stereotaxie am Klinikum rechts der Isar.....	6
1.3.3 Hirnmetastasen	7
1.3.4 Meningeome.....	8
1.3.5 Vestibularisschwannome	8
1.3.6 Hypophysenadenome.....	9
2. Material und Methoden	11
2.1 Patientenkollektiv.....	11
2.1.1 Hirnmetastasen	13
2.1.2 Meningeome.....	14
2.1.3 Vestibularisschwannome	15
2.1.4 Hypophysenadenome.....	16
2.2 Strahlentherapie	17
2.3 Datenerhebung.....	18
2.4 Statistische Auswertung.....	18
3. Ergebnisse.....	19
3.1 Teil 1 – Die stereotaktischen Bestrahlungen	19
3.1.1 Hirnmetastasen	26
3.1.2 Meningeome.....	31
3.1.3 Vestibularisschwannome	31
3.1.4 Hypophysenadenome.....	32
3.2 Teil 2 – Die Patienten	34
3.2.1 Hirnmetastasen	34
3.2.2 Meningeome.....	37
3.2.3 Vestibularisschwannome	39
3.2.4 Hypophysenadenome.....	41
4. Diskussion	42
4.1 Teil 1 – Die stereotaktischen Bestrahlungen.....	42
4.1.1 Hirnmetastasen	43
4.1.2 Meningeome.....	43
4.1.3 Vestibularisschwannome	44
4.1.4 Hypophysenadenome.....	44

4.2	Teil 2 – Die Patienten	45
4.2.1	Hirnmetastasen	45
4.2.2	Meningeome.....	49
4.2.3	Vestibularisschwannome	51
4.2.4	Hypophysenadenome.....	52
4.3	Ein Ausblick.....	53
5.	Zusammenfassung	55
	DANKSAGUNG	ix

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass auf die geschlechtsspezifische Schreibweise ausschließlich aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichtet wurde und alle personenbezogenen Bezeichnungen dieses Dokumentes geschlechtsneutral zu werten sind.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

3D-RT	3D-konformale Radiotherapie
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
cm ³	Kubikzentimeter
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radio-Onkologie
EANO	European Association for Neuro-Oncology (Europäische Gesellschaft für Neuro-Onkologie)
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FSRT	Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
GD	Gesamtbestrahlungsdosis
GHB	Ganzhirnbestrahlung
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
Gy	Gray
HPA	Hypophysenadenom
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
MRI	Klinikum rechts der Isar, München
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survival (Progressionsfreies Überleben)
PTV	Planning target volume (Planungsvolumen)

RC	Radiochirurgie
RT	Radiotherapie
SIB	Simultan integrierter Boost
SST	Stereotaktische Strahlentherapie
TD	Total dose (Gesamtbestrahlungsdosis)
VS	Vestibularisschwannome

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Der stereotaktische Apparat von Spiegel, Wycis, Marks, and Lee (1947).	3
Abbildung 2: Leksell Gamma Knife® Icon™ (Elekta AB)	4
Abbildung 3: Patientenfixierung mittels thermoplastischer Maske (Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie)	17
Abbildung 4: Fallzahlen der SSTs	20
Abbildung 5: Anzahl der durchgeführten SSTs von 2002 bis 2016, Dignität des bestrahlten Tumors als Filtervariable	20
Abbildung 6: Anzahl der bestrahlten Primär-/Rezidivtumore von 2002 bis 2016	21
Abbildung 7: Verteilung der RT-Formen in den Jahren 2002 bis 2016	22
Abbildung 9: Boxplot-Graph zu GD von RC und FSRT	25
Abbildung 8: Boxplot-Graph zu PTV von RC und FSRT	25
Abbildung 10: Anzahl der SSTs zur Behandlung von Hirnmetastasen pro Jahr von 2002 bis 2016	26
Abbildung 11: Primärtumoren der mittels RC behandelten Hirnmetastasen	29
Abbildung 12: Primärtumoren der mittels FSRT behandelten Hirnmetastasen	29
Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der Primärtumoren der behandelten Hirnmetastasen von 2002 bis 2016	30
Abbildung 14: Anzahl der SSTs von Meningeomen in den Jahren 2002 bis 2016	31
Abbildung 15: Anzahl der SSTs zur Behandlung von Vestibularisschwannomen pro Jahr	32
Abbildung 16: Anzahl der SSTs zur Behandlung von Hypophysenadenomen pro Jahr	33
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve der 2075 SSTs-Patienten	34
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve der 646 Hirnmetastasenpatienten	35
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit der Hirnmetastasenpatienten, nach den häufigsten Primärtumoren gruppiert	36
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve der Meningeompatienten	37
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit der Meningeompatienten nach Lokalisation	38
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit der VS-Patienten	39
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit der VS-Patienten nach RT-Form aufgeteilt	40
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit der 62 HPA-Patienten	41

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Patientencharakteristika der 2075 Patienten	11
Tabelle 2: Tumortypen bei Primär- und Rezidiv-RT	12
Tabelle 3: Patientencharakteristika der Subgruppe Hirnmetastasen	13
Tabelle 4: Patientencharakteristika der Subgruppe Meningeome	14
Tabelle 5: Patientencharakteristika der Subgruppe Vestibularisschwannome	15
Tabelle 6: Patientencharakteristika der Subgruppe Hypophysenadenome	16
Tabelle 7: Verteilung der RT-Formen in den Jahren 2002 bis 2016	22
Tabelle 8: Dosis und PTV der RC von 2002 bis 2016	23
Tabelle 9: Gesamt-, Einzeldosis und PTV der FSRT	24
Tabelle 10: PTV und GD der Hirnmetastasen-RC von 2002-2016	26
Tabelle 11: PTV, GD und ED der Hirnmetastasen-FSRT von 2002 bis 2016	27
Tabelle 12: Primärtumore der Hirnmetastasen	28
Tabelle 13: Mediane Überlebenszeit der Hirnmetastasen nach Primärtumoren	35
Tabelle 14: 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten für die Hirnmetastasenpatienten nach Primärtumor	36
Tabelle 15: 1-, 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten der Meningeompatienten, Gruppierung nach Lokalisation	37
Tabelle 16: 1-, 5-, 10- und 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten der VS-Patienten nach RT-Form	40
Tabelle 17: Vergleich OS der Hirnmetastasen-Patienten anhand der Primärtumoren .	45
Tabelle 18: Vergleich OS der Meningeom-Patienten	50
Tabelle 19: OS und progressionsfreies Überleben bei Patienten mit VS	52
Tabelle 20: Vergleich OS von HPA-Patienten	53

1. Einleitung

1.1 Motivation

Das Robert-Koch-Institut berichtete 2016, seit Beginn der 1970er Jahre hätten sich die Neuerkrankungen an Krebs deutschlandweit nahezu verdoppelt. Der Bericht führt dies einerseits auf die demographische Entwicklung in Deutschland, andererseits auf Lebensstilveränderungen sowie bessere Diagnostik und Früherkennung zurück. Die Früherkennung wird auch für einen Teil des Rückgangs der Krebssterblichkeit verantwortlich gemacht. Vorrangig hierfür seien aber die innovativen Entwicklungen in der Therapie. (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [Hrsg], 2016)

Wichtige Säulen der Krebstherapie sind die operative Resektion, die Chemotherapie (CTX) und die Radiotherapie (RT). Vor allem bei lokal begrenzten, aber operativ schwer zugänglichen Raumforderungen gilt die RT als wertvolle Behandlungsoption.

Minimale Invasivität und hohe Präzision sind insbesondere im Kopf-Hals-Bereich von großem Wert für die Patienten. Es gilt auf engem Raum zahlreiche sensible und sowohl für die Lebensqualität als auch -quantität wichtige Strukturen zu schützen und zu schonen.

Die stereotaktische Strahlentherapie (SST) kann dies in vielen Fällen sehr gut realisieren, weshalb sie inzwischen Bestandteil verschiedener Leitlinien ist (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Mittlerweile werden auch Behandlungen am Körperstamm durchgeführt, entsprungen ist die Stereotaxie aber aus der Neurochirurgie und intrakraniellen Bestrahlungen (L. Leksell, 1951, Guckenberger et al., 2014). Im Laufe der Jahrzehnte gab es Neuerungen und Weiterentwicklungen, deshalb ist es an der Zeit zurückzublicken und ein Resümee zu ziehen.

1.2 Zielsetzung

STEREOTAKTUM ist der Name des 2016 neu gegründeten Zentrums für Stereotaxie und personalisierte Hochpräzisionsstrahlentherapie in München und stellt eine interdisziplinäre Kooperation innerhalb des Comprehensive Cancer Center München (CCCM) dar. Ziel dieses Zentrums ist eine moderne Radioonkologie mit optimaler Einbeziehung der aktuellen Fortschritte auf den Gebieten Tumorphistologie, Immuntherapie und Radiologie. Die Gründung von STEREOTAKTUM wurde zum Anlass genommen, einen Blick auf die bisher durchgeführten stereotaktischen Bestrahlungen zu werfen.

Um zukünftigen Entwicklungen Raum geben zu können, ist es wichtig, bereits stattgefundenene Veränderungen zu erkennen und zu beurteilen. Deshalb ist es Ziel dieser Arbeit einen

Überblick über die stereotaktischen Bestrahlungen zu bieten, die im Kopf-Hals-Bereich während des Zeitraums von 2002 bis 2016 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Klinikums rechts der Isar (MRI) durchgeführt wurden.

Zentrale Fragestellungen sind:

Welche Tumorentitäten wurden im untersuchten Zeitraum bestrahlt?

Welche Therapiekonzepte wurden durchgeführt?

Wie war das Gesamtüberleben der Patienten?

Die erfolgten SSTs wurden in Teil 1 der Ergebnisse untersucht. Teil 2 beschäftigt sich mit Überlebensanalysen. Besonderes Augenmerk wurde in beiden Teilen auf folgende Neoplasien gelegt: Hirnmetastasen, Meningeome, Vestibularisschwannome (VS) und Hypophysenadenome (HPA).

1.3 Grundlagen

1.3.1 Geschichte der Stereotaxie

Die Idee, das Gehirn in ein dreidimensionales Koordinatensystem zu betten und so jeden beliebigen Punkt über die sagittale, horizontale und frontale Schnittebene lokalisieren zu können, setzten Horsley and Clarke (1908) in ihrem „stereotaxic instrument“ um, mithilfe dessen sie an Tieren durch gezielte Läsionen die Funktion des Kleinhirns erforschten. Das Griechische schien bei der Namensgebung inspiriert zu haben: „Stereós“ bedeutet „fest, starr“ und „táxis“ „Anordnung“. Spiegel et al. griffen 1947 diese Konstruktion zur besseren Erreichbarkeit subkortikaler Strukturen auf und adaptierten sie für die Behandlung von Menschen. Aus einem metallenen Ring und Rahmen bestehend, mittels Gipses am Kopf fixiert, wurden so im Bereich der Psychochirurgie mediale Thalamotomien durchgeführt, siehe Abbildung 1.

In den 1950er Jahren entwickelte der schwedische Neurochirurg Lars Leksell den bestehenden Kopfring weiter und präziserte die Lokalisierung von Strukturen im Gehirn. Er übertrug diese Lokalisierungsmethode von der klassischen Chirurgie mit Skalpell auf einen Eingriff mittels Strahlung, den er analog Radiochirurgie (RC) nannte. Durch seinen stereotaktischen Kopfrahmen konnten nun Bestrahlungen im Kopf- und Halsbereich auf Basis der damaligen Bildgebung erfolgen. Anfangs wurden Röntgenstrahlen verwendet, aber auch Experimente mit Protonen fanden statt. (L. Leksell, 1951; L. Leksell et al., 1960)

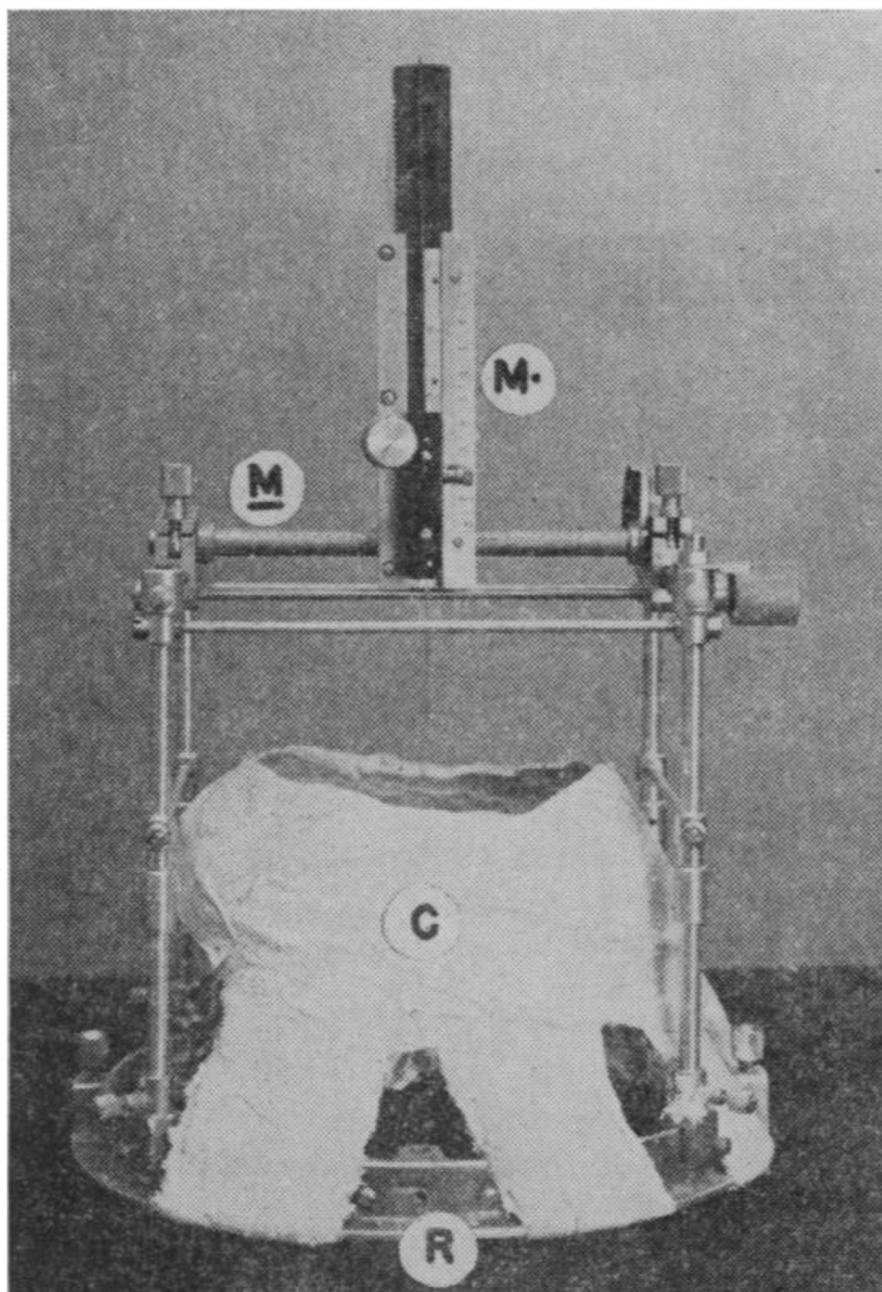


Abbildung 1: Der stereotaktische Apparat von Spiegel, Wycis, Marks, and Lee (1947)

Ein weiterer wichtiger Schritt war die Entwicklung neuer akkuraterer Bildgebung, wie der Computer-Tomographie (CT) (Hounsfield, 1973). Die Neurochirurgie nutzte die CT zur Lokalisierung intrakranieller Zielstrukturen vor Operationen (L. Leksell & Jernberg, 1980). Schnell kam die Idee auf, die CT auch für die RT zu nutzen (Chernak, Rodriguez-Antunez, Jelden, Dhaliwal, & Lavik, 1975). Bergström and Greitz, (1976) entwickelten daher ein System zur Kopffixierung im CT, das eine Übersetzung des gewonnen Bildmaterials in das stereotaktische Koordinatensystem ermöglichte.

Lars Leksell setzte diese Erfindung in Kombination mit seinem gemeinsam mit Börje Larsson entwickelten Gamma-Knife für Radiochirurgien ein (L. Leksell, 1983). Dieses arbeitete mit 201 Kobalt-60-Quellen, die Halbkugel-förmig um den Kopf des Patienten platziert wurden. In nur einer Sitzung konnten so hohe Dosen appliziert werden. Behandelt wurden vaskuläre Malformationen, Kraniopharyngeome und VS, aber auch Erkrankungen aus dem psychiatrischen Formenkreis, beispielsweise als Psychochirurgie bei Angststörungen analog einer Kapsulotomie (L. Leksell, 1983). Weiterentwickelte, moderne Versionen Leksells Gamma Knife® werden aktuell von der Firma Elekta (Stockholm, Schweden) vertrieben, Abbildung 2.



Abbildung 2: Leksell Gamma Knife® Icon™ (Elekta AB)

Die Entwicklung der Computertomographie (CT) ermöglichte neben einer genaueren Definition der Zielvolumina auch eine Kontrolle der Patientenposition unmittelbar vor der Behandlung und des Erfolges nach RT im Rahmen der Nachsorge (Goitein et al., 1979).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) konnte Zielstrukturen durch einen guten Kontrast zwischen weißer und grauer Substanz und der Möglichkeit, das Gehirn in drei Ebenen und jedem gewünschten Winkel abzubilden, genau visualisieren (Lars Leksell, Leksell, & Schwebel, 1985).

Ein weiterer großer Fortschritt in der Bildgebung, aber auch für die Strahlentherapie war die Positronen-Emissions-Tomographie, da durch funktionelle Detektion von Tumorzellen die

Tumorausdehnung in der Planung noch besser berücksichtigt werden konnte (Grosu et al., 2000; MacManus et al., 2009).

In den 80er Jahren wurde von mehreren Seiten an einer Modifizierung von Linearbeschleunigern gearbeitet, um diese auch für stereotaktische Strahlentherapie einzusetzen (Colombo et al., 1985). Geforscht wurde unter anderem an Patientenlagerung (Betti, Galmarini, & Derechinsky, 1991), einem kompatiblen stereotaktischen Kopffrahmen (Colombo et al., 1985) und Positionskontrolle (Lutz, Winston, & Maleki, 1988). Bei den adaptierten Linearbeschleunigern wurde das Bestrahlungsfeld durch Kollimatoren an das Zielvolumen angepasst und die Strahlenquelle zog in Bögen um den Kopf des Patienten, sodass sich die Strahlen im Isozentrum trafen und das auf dem Weg liegende Gewebe geschont wurde (Hartmann et al., 1985).

Insgesamt wurden durch Gamma Knife und Linearbeschleuniger ähnliche Bestrahlungsmuster erzeugt (Schwartz, 1998). Eine Überlegenheit des Gamma Knife aufgrund seiner bereits längeren Verwendung war laut Schwartz nicht gegeben.

In den 90er Jahren wurde auch das CyberKnife patentiert und eingesetzt, ein roboterassistiertes System der Firma Accuray (Sunnyvale, USA), das einen adaptierten Linearbeschleuniger mit einem Industrieroboter kombinierte (Adler et al., 1997).

Colombo et al. (1985) zählten zu den großen Vorteilen der stereotaktischen Strahlentherapie, dass ein kleines Volumen hochdosierte bestrahlt und gleichzeitig ein hoher Dosisgradient erreicht werden konnte. Der hohe Dosisgradient schütze das gesunde umliegende Gewebe, allerdings reagierten die gesunden Zellen auf wenige Fraktionen hoher Dosen stärker als auf mehrere Fraktionen mit einer geringen Anzahl an Gray (Solberga, Selcha, Smathersa, & DeSallesb, 1998). So wurde das Konzept der einzeitigen RC in ein Schema mit mehreren Bestrahlungssitzungen umgewandelt. Die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT) kann Einzeldosen von 1,8-10 Gy in verschiedenen Fraktionen applizieren (Tome, Mehta, Meeks, & Buatti, 2002). Elementar war hierbei eine exakte Patientenpositionierung für jede Sitzung gewährleisten zu können (Solberga et al., 1998).

Bergström und Greitz stellten bereits 1976 Kriterien für eine Lagerungshilfe auf. Diese müsse die Artefakte durch Bewegungen des Patienten bei der Bildgebung verringern, eine reproduzierbare Lagerung während langer Prozeduren oder mehrzeitiger Untersuchungen gewährleisten, und Kompatibilität mit verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Geräten inklusive einfacher Koordinatenübertragung zwischen den Systemen zeigen (Bergström & Greitz, 1976).

Es entstanden mehrere Studien mit invasiven Fixierungskonzepten (Solberga et al., 1998). Es konnte aber nachgewiesen werden, dass auch thermoplastische Maskensysteme eine

reproduzierbare und genaue Patientenfixierung leisten konnten (Georg, Bogner, Dieckmann, & Pötter, 2006; Stärk, Grosu, Molls, & Kneschaurek, 1997).

Auch bei Radiochirurgien werden inzwischen rahmenlose Maskensysteme in Kombination mit raumbasierten Überwachungssystemen angewandt und erzielen den invasiven Fixierungen ebenbürtige Ergebnisse (Bilger et al., 2017).

Dan Leksell, Sohn von Lars Leksell, sah in der Radiochirurgie eine Therapieoption für Patienten mit verschiedensten gutartigen Neoplasien. Man habe auch nicht mehr nur die Wahl zwischen einer offenen und einer Radio-Chirurgie, sondern könne mittels unterschiedlicher Kombinationen behandeln (D. Leksell, 2007). Auch bei bösartigen Raumforderungen, ob Primärtumor oder Filiae, hielt die SST Einzug in die Leitlinien (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF [Leitlinienprogramm Onkologie], 2019a, 2019b)

2018 definierte die Arbeitsgruppe Stereotaxie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) die SST wie folgt:

Allgemein ist eine stereotaktische Strahlentherapie definiert als

- (1) eine Methode der perkutanen Strahlentherapie (EBRT), bei der*
- (2) ein klar abgrenzbares Zielvolumen*
- (3) präzise*
- (4) mit einer hohen Strahlendosis*
- (5) als Einzeitbestrahlung oder in wenigen Fraktionen*
- (6) lokal-kurativ behandelt wird.*

Hinzugefügt wurden weitere Erklärungen: Zu verwendende Bestrahlungsgeräte seien adaptierte Linearbeschleuniger, Gammaknife oder Cyberknife, die Zielvolumendefinition müsse durch Bildgebung deutlich festgelegt sein. Wichtig war der Arbeitsgruppe die Definition des Wortes „präzise“. Sie bezog es auf der einen Seite auf die Bestrahlung selbst, andererseits aber auch auf alle Schritte davor und danach, von einer Indikationsstellung im interdisziplinären Team bis zu den Nachsorgeuntersuchungen. Zur SST gehöre eine systematische Optimierung der verschiedenen Prozesse und eine Sicherung der Qualität. Hierfür wurden Anforderungen an Abläufe und Technik gestellt. Zur Positionierung der Patienten zum Beispiel müsse eine Bildgebung im Bestrahlungsraum vorliegen, im Falle der RC alternativ eine invasive Fixierung erfolgen. Auch müssten mindestens 20 Patienten pro Unterform und Jahr behandelt werden, damit das Team über genügend Praxis verfüge.

1.3.2 Stereotaxie am Klinikum rechts der Isar

Die SSTs am MRI wurden 2002 unter Verwendung eines adaptierten Linearbeschleunigers der Firma Siemens (München, Deutschland) mit 6-MeV-Photonen durchgeführt. Der damals verwendete stereotaktische Kopfring der Firma BrainLab (München, Deutschland), der

Lokalisierung des Zielvolumens und Positionskontrolle gewährleistet, wurde invasiv in Kooperation mit der Neurochirurgie der Klinik Bogenhausen am Kopf des jeweiligen Patienten angebracht. Bis 2008 wurde diese invasive Fixierung bei Patienten, die einseitig im Rahmen einer RC bestrahlt wurden, durchgeführt. Fraktionierte Konzepte wurden mittels eines immobilisierenden Maskensystems mit Beißplatte und einem Lokalisierungsrahmen der Firma BrainLab (München, Deutschland) durchgeführt, der über ein Lichtfeld mit externem Localizer die Patientenposition kontrollierte.

Ab 2008 wurde auch für Radiochirurgien eine Kombination aus thermoplastischer Maske und ExacTrac-System der Firma BrainLab verwendet. Zur genauen Zielfeldanpassung kam ein M3-Mikromultilamellenkollimator (BrainLab, München, Deutschland) mit einer Lamellenbreite von 3mm zum Einsatz.

Auch bei der Planungssoftware bestand eine Kooperation mit der Firma BrainLab. Es wurden verschiedene Versionen der Programme iPlan und BrainScan verwendet.

1.3.3 Hirnmetastasen

Die häufigsten bösartigen intrakraniellen Tumore sind bei Erwachsenen Hirnmetastasen (Pekmezci & Perry, 2013). Karzinome der Lunge, der Brust und maligne Melanome streuen häufig intrakraniell, wobei hier Hirnmetastasen von Adenokarzinomen der Lunge wiederum öfter auftreten als von Plattenepithelkarzinomen (Gavrilovic & Posner, 2005). Durch neue Therapievarianten lässt sich eine verbesserte Prognose bei Patienten mit Hirnmetastasen beobachten (Sloot et al., 2018).

Behandlungsmöglichkeiten bestehen aus operativer Resektion, Strahlentherapie oder systemischer Therapiesowie diversen Kombinationen der dreien. Insbesondere auf dem Gebiet der zielgerichteten Immuntherapie gab es zuletzt große Fortschritte (Riley, June, Langer, & Mitchell, 2019).

Aber auch der SST wurde in den Leitlinien sowohl unter kurativen als auch palliativen Bedingungen ein hoher Stellenwert beigemessen, wie der US-amerikanische Berufsverband der Neurochirurgen 2019 befand. Die RC ist eine anerkannte Therapiemöglichkeit bei einzelnen Metastasen, sofern die OP-Risiken hoch und Tumolvolumen sowie die Lokalisation für eine RC geeignet sind. Nach offener Resektion einzelner Hirnmetastasen sollte RC eingesetzt werden, um das Risiko eines lokalen Progresses zu minimieren. (Graber, Cobbs, & Olson, 2019)

Hier konnten lokale 1-Jahres-Kontrollraten von 83,7% erreicht werden, wie die Metaanalyse von Akanda et al. (2020) zeigte.

1.3.4 Meningeome

Meningeome sind die häufigsten primären Hirntumore (Dolecek, Propp, Stroup, & Kruchko, 2012). Der überwiegende Anteil ist gutartig. Nur einen kleinen Teil (5%) bilden die atypischen und malignen Meningeome, Männer sind hier etwas häufiger betroffen (Wiemels, Wrensch, & Claus, 2010). Insgesamt erkranken Frauen jedoch doppelt so häufig wie Männer an einem Meningeom (Dolecek et al., 2012). Die Inzidenz liegt bei 7,1 Fällen pro 100 000 Einwohner und Jahr, sie steigt mit dem Alter an (Dolecek et al., 2012).

Meningeome gehen von den Deckzellen der Arachnoidea aus und bleiben wegen ihres langsamen Wachstums häufig lange asymptomatisch. Treten Beschwerden auf, so sind diese neben den allgemeinen Hirndruckzeichen abhängig von der Lokalisation. So können fokale oder generalisierte Epilepsien, fokal-neurologische Defizite oder kognitive Beeinträchtigungen auftreten. Die Bereiche der Konvexität, die Falx und die Schädelbasis sind die häufigsten Lokalisationen (Buetow, Buetow, & Smirniotopoulos, 1991). Diagnostiziert werden Meningeome meist radiologisch mittels CT und MRT. Im CT zeigt sich klassischerweise eine klar abgrenzbare, rundliche Raumforderung, die breitbasig auf der Dura aufsitzt und bei Kontrastmittelgabe ein gleichmäßiges Enhancement aufweist.

Die chirurgische Resektion gilt immer noch als Standardtherapie größerer Meningeome, mittlerweile gibt es aber auch sehr gute Langzeitergebnisse von primärer oder additiver RC sowie FSRT (Rogers et al., 2015). So wiesen Leroy, Tuleasca, Reyns, and Levivier (2018) eine progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate von über 90% nach. Kleine, inzidentelle Meningeome allerdings können auch vorsichtig beobachtet werden (Rogers et al., 2015).

1.3.5 Vestibularisschwannome

Das Vestibularisschwannom zählt zu den Neurinomen. Dies sind meist gutartige Tumore, die von den Schwannschen Zellen ausgehen, welche die peripheren Nerven, im Falle des VS den vestibulären Anteil des achten Hirnnervs, umhüllen.

Der Altersgipfel bei Neuerkrankungen liegt zwischen 45-64 Jahren, die Geschlechterverteilung ist ausgeglichen (Propp, McCarthy, Davis, & Preston-Martin, 2006). Die Studie von Gal, Shinn, and Huang (2010) ermittelte eine Prävalenz von 2,2 pro 100 000 Einwohner, die Autoren vermuten aber, dass der Wert aufgrund des langen Krankheitsverlaufs und der hohen Überlebensrate in Wahrheit höher lag.

Die Angaben zur Inzidenz variieren. Propp et al. (2006) erhielten Werte zwischen 0,6 -0,8 pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Die Studie von Babu et al.. (2013) beschreibt eine Inzidenz von 1,2 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr in den USA.

Eine steigende Inzidenz während der letzten Jahrzehnte führten Gal et al. (2010) aber nicht auf eine steigende Prävalenz, sondern eine bessere Diagnostik vorher unerkannt gebliebener Tumore zurück. Denn aufgrund des langsamen Wachstums kann das VS lange Zeit asymptomatisch bleiben. Bei einer lokalen Druckerhöhung durch die raumfordernde Wirkung des Tumors kann es mit der Zeit zu einer Nervenschädigung kommen. Diese äußert sich häufig als einseitige Hörminderung durch Beeinträchtigung des Nervus cochlearis, was nicht selten auch das erste Symptom ist, das den Patienten auffällt. Weitere Symptome können unter anderem Tinnitus, Schwindel oder eine Fazialisparese bei Kompression des N. facialis sein. Strahlenexposition zählt als ein Risikofaktor für die Entwicklung eines VS (Schneider et al., 2008). Schneider et al. warnen, dass nach einer RT in der Kindheit mit großer Latenz in späteren Lebensjahren ein VS auftreten kann, weshalb Patienten mit einer RT im Kopf-Hals-Bereich für die möglichen Symptome eines VS sensibilisiert werden sollten und bei deren Auftreten auch niederschwellig bildgebende Diagnostik zum Einsatz kommen sollte. Zur Diagnosesicherung erfolgt meist eine Schädel-MRT. Neben der operativen Therapie ist die RT inzwischen eine etablierte Alternative (Combs et al., 2005). Sowohl bei RC als auch FSRT konnten gute lokale Kontrollraten von über 90% nach 5 Jahren erzielt werden (Anselmo et al., 2019; Combs et al., 2015; Combs, Welzel, Schulz-Ertner, Huber, & Debus, 2010). Aber auch RC und FSRT gehen langfristig mit einer Hörminderung einher (Rasmussen et al., 2012; Roos, Potter, & Brophy, 2012). An Komplikationen können neben einer weiteren Verschlechterung der Hörleistung bis hin zur vollständigen Ertaubung auch Funktionseinschränkungen der Nervi vestibularis und facialis auftreten.

Ein kontrolliertes Abwarten ist eine weitere mögliche Vorgehensweise, vor allem bei älteren Patienten sowie jüngeren Patienten mit intrameatalen Tumoren hat es sich bisher bewiesen (Patnaik et al., 2015). Bei einem jungen Erkrankungsalter und noch wichtiger bei beidseitigem Auftreten sollte eine Neurofibromatose Typ II abgeklärt werden.

1.3.6 Hypophysenadenome

Hypophysenadenome sind in der Regel gutartige und langsam wachsende Tumore der Sellaregion, sie gehen aus den Zellen des vorderen Hypophysenlappens hervor.

Man unterscheidet Mikro- von Makroadenomen, letztere weisen in der Regel einen Durchmesser von über einem Zentimeter auf. HPA lassen sich auch anhand ihrer Hormonproduktion einteilen. Neben nicht-sezernierenden unterscheidet man somatotrophe, lactotrophe, thyrotrophe, corticotrophe, gonadotrophe sowie plurihormonelle Adenome. Dem sezernierten Hormon entsprechen häufig auch die Symptome. So kann die Hyperprolaktinämie bei Frauen zu einer Amenorrhö und Galaktorrhö, bei Männern zu Impotenz führen, ein Hyperkortizismus zum Cushing-Syndrom und ein erhöhter Somatotropin-

Spiegel zu Akromegalie. Auch asymptomatische Verläufe sind möglich, vor allem bei nicht-sezernierende Adenome. Sie können jedoch durch ihre Lage auch Gesichtsfeldeinschränkungen verursachen. Neben Überprüfung des Gesichtsfeldes gehört zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf ein HPA ein MRT sowie eine Überprüfung des Hormonstatus. (Lake, Krook, & Cruz, 2013; Ntali & Wass, 2018).

Eine aktuelle Leitlinie der AWMF eruiert die therapeutischen Möglichkeiten: Bei asymptomatischen, hormoninaktiven HPA könne und sollte in Abhängigkeit von der Größe bei Erstdiagnose eine Wait-and-Scan-Strategie verfolgt werden. Vor allem bei möglichen oder bestehenden visuellen Einschränkungen oder einer Zunahme des Tumorumfanges sollte eine chirurgische Resektion mit dem Patienten diskutiert werden. Die RT sei eine Option bei großen Resttumoren und Rezidiven. (Bojunga et al., 2019)

Lokale Kontrollraten von 94% für RC und 97% für FSRT nach fünf Jahren wurden beschrieben (Kotecha et al., 2020). Eine fraktionierte stereotaktische Behandlung schien ohne schwerere Nebenwirkungen von den Patienten gut vertragen zu werden (Kopp et al., 2013).

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Zwischen 2002 und 2016 erhielten an der Klinik für Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar 2075 Patienten 2973 SSTs im Kopf-Hals-Bereich. Dementsprechend wurde ein Teil der Patienten mehrfach behandelt. 1585 der Patienten wurden einmal, 282 zweimal, 106 dreimal und 102 Patienten zwischen 4 bis 11 Male stereotaktisch bestrahlt.

Nur die jeweils erste SSTs floss in die Überlebensanalysen der Patientendaten ein. In Tabelle 1 sind die Charakteristika der 2075 Patienten aufgeführt. 1087 Patienten (52,4%) waren weiblich und 988 (47,6%) männlich. Der Altersmedian lag bei 59 Jahren (4 - 94 Jahre) zu Beginn der ersten Bestrahlung.

Bei den meisten Patienten, 1207 (58,2%), wurde der Primärtumor bzw. ein Rezidiv bestrahlt. Tabelle 2 zeigt hier die Tumortypen, die am häufigsten vertreten waren. Aufgrund von Metastasen eines extrakraniellen Tumors wurden 868 Patienten bestrahlt.

Tabelle 1: Patientencharakteristika der 2075 Patienten

		Anzahl	%	Median (Spannweite)
Geschlecht	Weiblich	1087	52,4%	
	Männlich	988	47,6%	
Alter bei RT				59 (4 - 94) Jahre
RT von	Primärtumoren	780	37,6%	
	Rezidiven	427	20,6%	
	Metastasen	868	41,8%	
Form der RT	RC	696	33,5%	
	FSRT	1157	55,8%	
	FSRT mit Umplanung	31	1,5%	
	FSRT mit SIB	53	2,6%	
	FSRT mit sequenziellem Boost	65	3,1%	
	FSRT mit zweimaliger Umplanung	2	0,1%	
	FSRT mit zweifachem SIB	3	0,1%	
	FSRT mit zweifachem sequenziellem Boost	5	0,2%	

	Anzahl	%	Median (Spannweite)
FSRT mit Umplanung und SIB	2	0,1%	
FSRT mit Umplanung und sequenziellem Boost	3	0,1%	
FSRT mit SIB und sequenziellem Boost	2	0,1%	
FSRT mit zweimaliger Umplanung und sequenziellem Boost	1	<0,1%	
FSRT mit zweifachem sequenziellem Boost in 3D-RT	1	<0,1%	
FSRT mit Umplanung in 3D-RT	1	<0,1%	
3D-RT mit Umplanung in FSRT	5	0,2%	
3D-RT mit sequenziellem FSRT-Boost	39	1,9%	
3D-RT mit zweifachem sequenziellen FSRT- Boost	2	0,1%	
3D-RT mit Umplanung in FSRT und sequenziellem FSRT-Boost	2	0,1%	
3D-RT mit zweifachem sequenziellen Boost in 3D-RT und FSRT	4	0,2%	
3D-RT mit zweifachem sequenziellen Boost in FSRT und Elektronen-Stehfeldtechnik	1	<0,1%	

Tabelle 2: Tumortypen bei Primär- und Rezidiv-RT

	Anzahl	%	
Bestrahlte Primär-/Rezidivtumoren	Gliome	490	40,6%
	Meningeome	301	24,9%
	Vestibularisschwannome	191	15,8%
	HNO-Tumore	70	5,8%
	Hypophysenadenome	64	5,3%
	Andere Neubildungen	91	7,5%

2.1.1 Hirnmetastasen

829 der 2075 Patienten wurden aufgrund einer Hirnmetastase behandelt. Innerhalb dieser Gruppe erfolgte der Ausschluss von 184 Patienten. In 4 Fällen war die SSTs abgebrochen oder länger als sieben Tage pausiert worden. Ein Patient erhielt eine SST in Kombination mit 3D-konformaler Radiotherapie (3D-RT). 180 Patienten waren bereits auswärts an gleicher Lokalisation bestrahlt worden und erhielten eine Re-RT, wobei einer dieser Patienten die Behandlung auch abbrach.

Von 645 Patienten waren 50,5% (326) weiblich und 49,5% (319) männlich, der Altersmedian lag bei 64 Jahren (19 - 91 Jahre). Mit 73,2% erfolgte am häufigsten eine RC, gefolgt von einer FSRT mit 26,0%. Tabelle 3 zeigt auch die weiteren Konzepte, welche angewandt wurden, sowie die häufigsten den Metastasen zugrundeliegenden Primärtumore. Führend hier: die Adenokarzinome der Lunge (24,3%), gefolgt von den Mammakarzinomen (17,2%). Die meisten Patienten (78,4%) waren zuvor nicht an der zu bestrahlenden Metastase operiert worden.

Tabelle 3: Patientencharakteristika der Subgruppe Hirnmetastasen

		Anzahl	%	Median (Spannweite)
Geschlecht	Männlich	319	49,5%	
	Weiblich	326	50,5%	
Alter bei RT				64 (19 - 91) Jahre
Primärtumoren	Adenokarzinome der Lunge	157	24,3%	
	Plattenepithelkarzinome der Lunge	53	8,2%	
	Kleinzellige Karzinome der Lunge	3	0,5%	
	Lungentumore anderer Histologie oder o.n.A.	30	4,7%	
	Mammakarzinome	111	17,2%	
	Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane	88	13,6%	
	Maligne Melanome	65	10,1%	
	Nierenzellkarzinome	65	10,1%	
	Urothelkarzinome	11	1,7%	
	Gynäkologische Tumore	16	2,5%	
	Prostatakarzinome	7	1,1%	
	Unbekannter Primarius	12	1,9%	

		Anzahl	%	Median (Spannweite)
Andere bösartige Neubildungen		27	4,2%	
Form der RT	RC	472	73,2%	
	FSRT	168	26,0%	
	FSRT mit Umplanung	3	0,5%	
	FSRT mit SIB	1	0,2%	
	FSRT mit sequenziellem Boost	1	0,2%	
Vorherige OP	Nein	506	78,4%	
	Ja	139	21,6%	

2.1.2 Meningeome

301 Patienten wurden wegen eines Meningeoms bestrahlt. Aus der Auswertung exkludiert wurden 12 Patienten. Bei 8 Patienten wurde die SST abgebrochen oder länger als sieben Tage pausiert. Zwei Patienten erhielten SSTs in Kombination mit 3D-RT. Zwei Patienten erhielten eine Re-RT und waren bereits außerhalb des MRI bestrahlt worden.

Die Patientencharakteristika der Subgruppe Meningeome werden in Tabelle 4 aufgezeigt. 214 (74,0%) der 289 an einem Meningeom erkrankten Patienten waren weiblich, 75 (26,0%) männlich. Das mediane Alter lag bei 60 Jahren mit einer Spannweite von 11 - 85 Jahren. Die meisten Meningeome waren histologisch nicht näher bezeichnet, lokalisiert waren sie in 42,2% der Fälle im Bereich der Schädelbasis. Die Einteilung orientierte sich hierbei an der Haupttumormasse. Am häufigsten (84,3%) wurde ein fraktioniertes Konzept durchgeführt, eine RC erfolgt in 5,5% der Fälle.

Tabelle 4: Patientencharakteristika der Subgruppe Meningeome

		Anzahl	%	Median (Spannweite)
Geschlecht	Männlich	75	26,0%	
	Weiblich	214	74,0%	
Alter bei RT				60 (11 - 85) Jahre
Histologie	Meningeom o.n.A.	122	42,2%	
	Lymphoplasmazytenreiches Meningeom	1	0,3%	
	Mikrozystisches Meningeom	2	0,7%	
	Sekretorisches Meningeom	2	0,7%	

		Anzahl	%	Median (Spannweite)
	Meningotheliales Meningeom	71	24,6%	
	Fibröses Meningeom	11	3,8%	
	Psammöses Meningeom	3	1,0%	
	Angiomatöses Meningeom	1	0,3%	
	Meningeom vom Übergangstyp	29	10,0%	
	Klarzell-Meningeom	1	0,3%	
	Atypisches Meningeom	40	13,8%	
	Malignes Meningeom	6	2,1%	
Lokalisation	Schädelbasis	207	71,6%	
	Falx cerebri	48	16,6%	
	Tentorium cerebelli	16	5,5%	
	Kleinhirnbrückenwinkel	12	4,2%	
	Konvexität	6	2,1%	
Form der RT	RC	16	5,5%	
	FSRT	259	89,6%	
	FSRT mit Umplanung	4	1,4%	
	FSRT mit SIB	4	1,4%	
	FSRT mit sequenziellem Boost	6	2,1%	

2.1.3 Vestibularisschwannome

Im Falle der bestrahlten VS entspricht die Anzahl der durchgeführten SSTs der Anzahl der Patienten. Von den 191 Patienten waren 58,1% (111) weiblich, 41,9% (80) männlich und der Altersmedian betrug 59 Jahre bei einer Spannweite von 17 bis 84 Jahren, siehe Tabelle 5. Die Seitenverteilung war ausgeglichen. Die Bestrahlungen wurden mit 69,6% (133) häufiger als FSRT durchgeführt, es erfolgten 58 RC (30,4%).

Tabelle 5: Patientencharakteristika der Subgruppe Vestibularisschwannome

		Anzahl	%	Median (Spannweite)
Geschlecht	Männlich	80	41,9%	
	Weiblich	111	58,1%	
Alter bei RT				59 (17 - 84) Jahre

		Anzahl	%	Median (Spannweite)
Seite	Links	93	48,7%	
	Rechts	98	51,3%	
Form der RT	RC	58	30,4%	
	FSRT	133	69,6%	

2.1.4 Hypophysenadenome

Bei 65 zur Behandlung eines HPA durchgeführten SSTs erfolgte die Auswertung der Daten von 62 Patienten. Ein Patient war zuvor am MRI aufgrund eines Meningeoms stereotaktisch bestrahlt worden und zwei Patienten hatten bereits extern eine RT erhalten.

Die Gruppe der 62 Patienten setzte sich aus 27 Frauen und 35 Männern zusammen. Das mediane Alter war 61 Jahre (13 - 87 Jahre). Es handelte sich zum überwiegenden Teil um Makroadenome (59; 95,2%), nur in 3 Fällen waren Mikroadenome beschrieben. Zumeist wurden Rezidivtumore (52; 83,9%) behandelt, alle Patienten waren bereits voroperiert. Es wurde ausschließlich in fraktionierter Form behandelt, wobei in drei Fällen eine Umplanung und in einem Fall ein sequenzieller Boost erfolgte, siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Patientencharakteristika der Subgruppe Hypophysenadenome

		Anzahl	%	Median (Spannweite)
Geschlecht	Männlich	35	56,5%	
	Weiblich	27	43,5%	
Alter bei RT				61 (13 - 87) Jahre
Tumorgröße	Makroadenom	59	95,2%	
	Mikroadenom	3	4,8%	
Immunhistochemische Klassifikation	Hormoninaktives Adenom	42	68,9%	
	Kortikotrophes Adenom	4	6,6%	
	Somatotrophes Adenom	5	8,2%	
	Thyreotrophes Adenom	1	1,6%	
	Lactotrophes Adenom	7	11,5%	
	Gonadotrophes Adenom	1	1,6%	
	Mammosomatotrophes Adenom	1	1,6%	
RT Typ	RT des Primärtumors	10	16,1%	

		Anzahl	%	Median (Spannweite)
Form der RT	RT eines Rezidivs	52	83,9%	
	FSRT	58	93,5%	
	FSRT mit Umplanung	3	4,8%	
	FSRT mit sequenziellem Boost	1	1,6%	

2.2 Strahlentherapie

Zur Bestrahlungsplanung wurde bei allen Patienten eine Planungs-CT und ein MRT durchgeführt. Bei 449 der 2927 Bestrahlungen erfolgte zusätzlich eine PET-CT, als Marker wurden 18-F-FET, 11C-Methionin, 68-Ga-DOTANOC, 18F-FDG, 68-Ga-DOTATOC und 18F-Octreotat verwendet. Mittels der Software iPlan und BrainScan von BrainLab (München, Deutschland) erfolgte eine Bildfusion, auf deren Basis die Planungsvolumina ermittelt wurden. Um eine möglichst hohe lokale Kontrolle zu erreichen, wurden für Planung und Durchführung der Bestrahlung Fixierungssysteme des Kopfes verwendet. Bis 2008 wurde bei RC ein invasives Rahmensystem verwendet, das in einer neurochirurgischen Kooperation mittels Schrauben am Kopf fixiert wurde. In Zusammenarbeit mit BrainLab wurde danach ein Konzept implementiert, welches an den einzelnen Patienten speziell angepasste thermoplastische Masken verwendete, siehe Abbildung 3.



*Abbildung 3: Patientenfixierung mittels thermoplastischer Maske
(Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie)*

Des Weiteren wurden Vakuummatratzen und ein ExacTrac- System von BrainLab (München, Deutschland) zur Lagerung und Kontrolle genutzt. Die Bestrahlung erfolgte an einem Linearbeschleuniger der Firma Siemens (München, Deutschland), einem LINAC mit 6 MeV.

2.3 Datenerhebung

Anhand der Patientenakten (teilweise bereits in digitalisierter Form) wurden folgende Informationen zu den jeweiligen Verläufen erhoben: die zu bestrahlende Entität, ggf. die zugrundeliegende Erkrankung mit Erstdiagnose, falls vorhanden das TNM-Stadium und das Grading sowie Rezeptor- oder Genvarianten. Die Bestrahlung selbst betreffend wurden die jeweilige Lokalisation und das PTV, die Art der Bestrahlung inklusive Gesamt- und Einzeldosis, und die genauen Bestrahlungszeiträume sowie die Termine der Planungs-CTs, -MRTs und ggf. PET-CTs erhoben. Es erfolgte eine Einteilung in kurativ oder palliativ, in definitiv, neoadjuvant, adjuvant oder additiv. War die Bestrahlung unter- oder abgebrochen worden, wurden Grund und die Änderung der Gesamtdosis angeben.

Zusätzliche vorherige oder parallele Therapien wie Operationen, Chemo- und Immuntherapien, Bestrahlungen anderer Art wurden mit Behandlungszeitraum ermittelt.

Zur Ermittlung der Todesdaten wurden Anfragen an die jeweiligen Einwohnermeldeämter gesendet.

Seit 2016 verwendet die strahlentherapeutische Klinik des MRI die Munich Innovativ Radiation Oncology - Datenbank (MiRO) zur Datenerfassung. Auf der Basis der oben beschriebenen Daten wurde für jede Bestrahlung ein Eintrag generiert.

Über die Datenbank konnte im Anschluss eine Exportierung der Daten zu Excel (Microsoft, USA) durchgeführt werden.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Statistik-Software SPSS 26 der Firma IBM (New York, USA). Hierbei wurden weitere Variablen zur Bildung von Subgruppen eingeführt und Tabellen und Diagramme generiert.

Zur Berechnung des Gesamtüberlebens wurde die Methode nach Kaplan-Meier verwendet. Bei mehrmaligen Bestrahlungen desselben Patienten wurde jeweils die erste Bestrahlung bzw. deren Beginn betrachtet. Endpunkte waren entweder das Todesdatum oder der letzte dokumentierte Kontakt des Patienten mit der Klinik.

3. Ergebnisse

Zwischen 2002 und 2015 wurden 2973 SSTs im Kopf-Hals-Bereich am Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Sie erfolgten zur Behandlung von 2075 Patienten. Um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten werden diese beiden Größen, Bestrahlungen und Patienten, im Folgenden in zwei separaten Teilen aufgeführt.

3.1 Teil 1 – Die stereotaktischen Bestrahlungen

In Teil eins der Ergebnisse wurden die durchgeführten Bestrahlungen als Gesamtes sowie innerhalb der Untergruppen Hirnmetastasen, Meningeome, Vestibularisschwannome und Hypophysenadenome näher betrachtet.

Zwischen 2002 und 2016 wurden am Klinikum rechts der Isar 2973 SSTs durchgeführt. 52 SSTs wurden abgebrochen oder insgesamt länger als 7 Tage pausiert. 45 SSTs beinhalteten Pläne mit kombinierten 3D-Konzepten. Diese 97 SSTs wurden aus der Auswertung von Teil 1 exkludiert. Abbildung 4 veranschaulicht die Fallzahlen, auch für die Untergruppen.

Zu den Pausen, die mehr als sieben Tage betragen, kam es einmal durch eine akute Visusverschlechterung und einmal durch eine Wundinfektion. Fünf SSTs wurden auf Patientenwunsch abgebrochen, fünf wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Jeweils zwei SSTs wurden bei Wundheilungsstörung, aufgrund internistischer Erkrankung, aufgrund einer Subarachnoidalblutung oder aufgrund einer Gehirnblutung infolge eines Unfalles vorzeitig beendet. Jeweils ein Abbruch einer SSTs erfolgte wegen postoperativer Komplikationen, eines Masseneffektes mit Mittellinienverlagerung, eines Shuntdefektes, psychiatrischer Komorbidität, eines Mediainfarktes, eines akuten Abdomen mit nachfolgender Notfall-OP, einer Punktion im Bestrahlungsgebiet, Platzangst sowie des Versterbens des Patienten.

Umplanungen wurden der Übersichtlichkeit wegen den reinen FSRTs zugeordnet. Kombinationen mit Boost-Konzepten der Gruppe „FSRT mit Boost“.

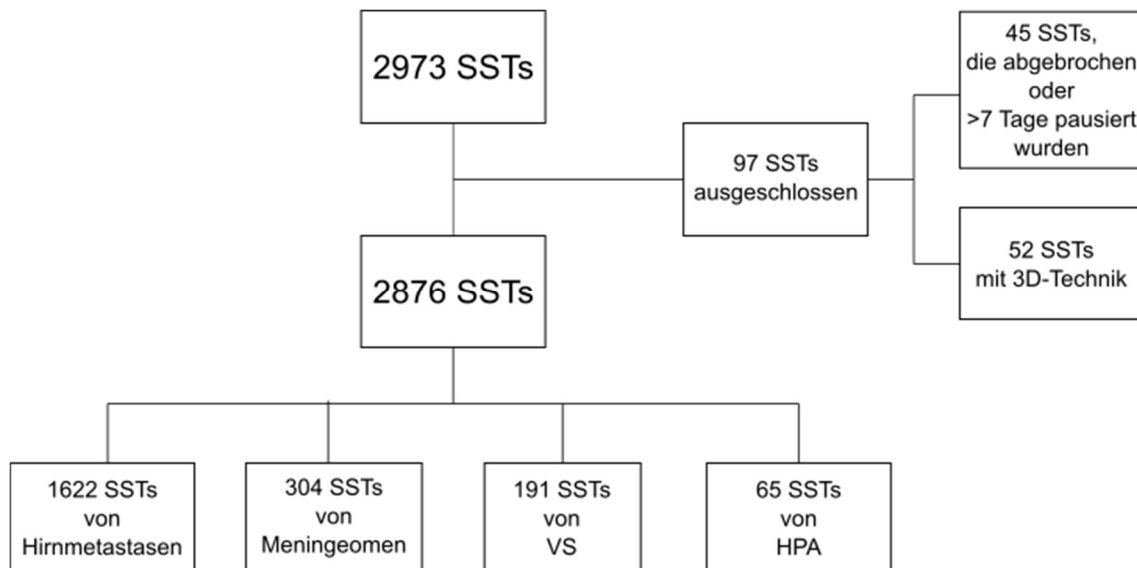


Abbildung 4: Fallzahlen der SSTS

Bei 2876 SSTS innerhalb von 15 Jahren lag die Anzahl der jährlich durchgeführten SSTS durchschnittlich bei 192. 2007 erfolgten mit 129 stereotaktischen Behandlungen die wenigsten, 2015 mit 233 SSTS die meisten, siehe Abbildung 5.

Auch aus Abbildung 5 zu entnehmen: die Dignität der bestrahlten Tumorentitäten. Am häufigsten waren es maligne Neubildungen, wobei es sich bei 58,0% (1669 SSTS) um Metastasen handelte. 592 (20,6%) waren maligne Primärtumore bzw. Rezidive, 528 (18,4%) benigne und 87 (3,0%) von unsicherem Verhalten.

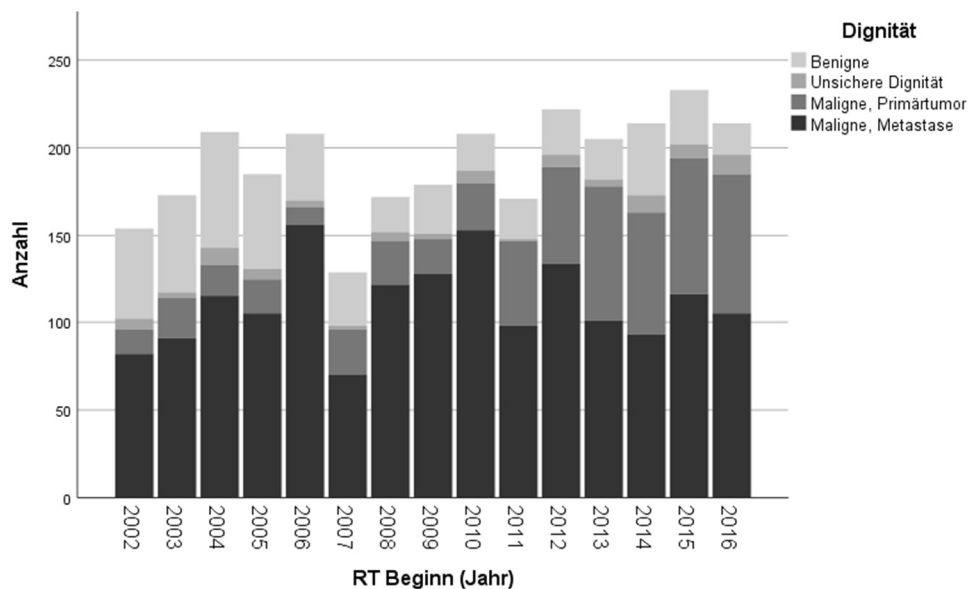


Abbildung 5: Anzahl der durchgeführten SSTS von 2002 bis 2016, Dignität des bestrahlten Tumors als Filtervariable

Es handelte sich bei 718 SSTs (25,0%) um Primärtumore, bei 489 SSTs (17,0%) um Rezidive. Die Anzahl der Gruppe der Primärtumoren und Rezidive pro Jahr sowie die verschiedenen Tumore sind in Abbildung 6 dargestellt. Die größte Gruppe bilden die Gliome (507 SSTs), gefolgt von den Meningeomen mit 304 SSTs, den Vestibularisschwannomen mit 191 SSTs und den Hypophysenadenomen mit 65 Bestrahlungen. 55 SSTs erfolgten zur Behandlung von Hals-Nasen-Ohren-(HNO)-Tumoren.

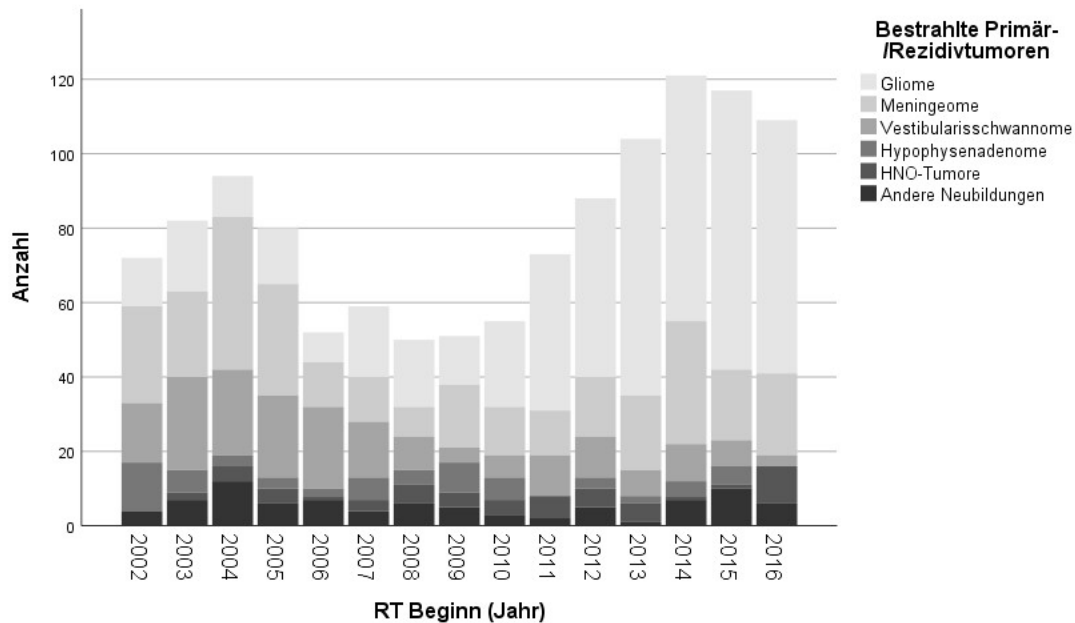


Abbildung 6: Anzahl der bestrahlten Primär-/Rezidivtumore von 2002 bis 2016

Von 2876 SST waren 1354 (47,1%) RC, 1384 (48,1%) FSRT und 138 (4,8%) FSRT-Konzepte mit SIB oder sequenziellem Boost. Die Verteilung der RT-Formen für die jeweiligen Jahre von 2002 bis 2016 wurden in Tabelle 7 und in Abbildung 7 dargestellt.

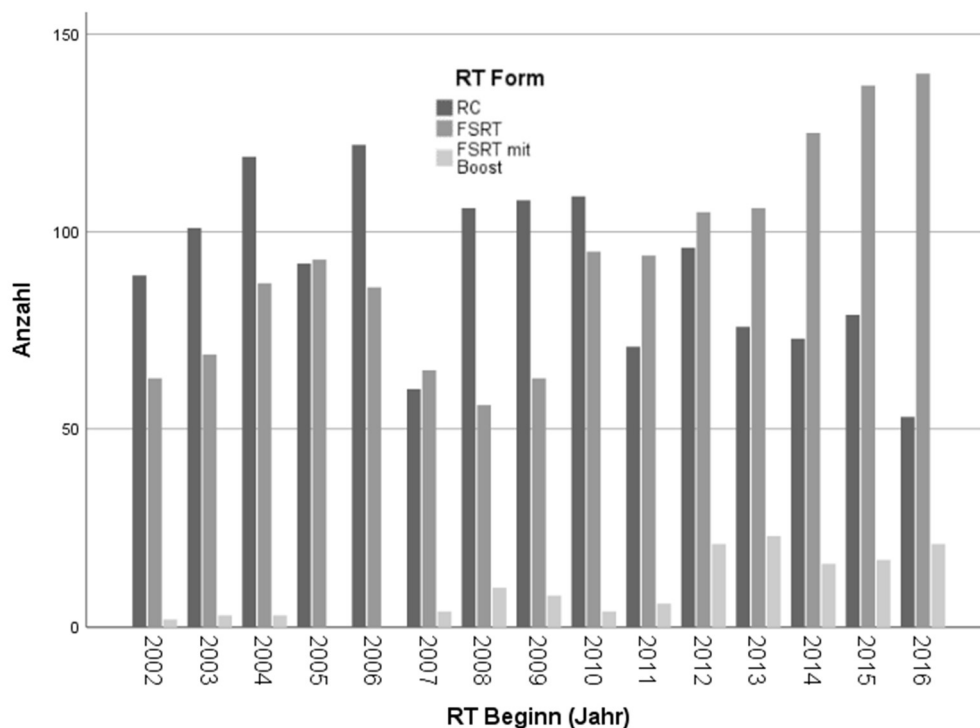


Abbildung 7: Verteilung der RT-Formen in den Jahren 2002 bis 2016

Tabelle 7: Verteilung der RT-Formen in den Jahren 2002 bis 2016

RT Beginn (Jahr)	RT Form						Gesamt Anzahl
	RC		FSRT		FSRT mit Boost		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
2002	89	57,8%	63	40,9%	2	1,3%	154
2003	101	58,4%	69	39,9%	3	1,7%	173
2004	119	56,9%	87	41,6%	3	1,4%	209
2005	92	49,7%	93	50,3%	0	0,0%	185
2006	122	58,7%	86	41,3%	0	0,0%	208
2007	60	46,5%	65	50,4%	4	3,1%	129
2008	106	61,6%	56	32,6%	10	5,8%	172
2009	108	60,3%	63	35,2%	8	4,5%	179
2010	109	52,4%	95	45,7%	4	1,9%	208
2011	71	41,5%	94	55,0%	6	3,5%	171
2012	96	43,2%	105	47,3%	21	9,5%	222
2013	76	37,1%	106	51,7%	23	11,2%	205
2014	73	34,1%	125	58,4%	16	7,5%	214
2015	79	33,9%	137	58,8%	17	7,3%	233
2016	53	24,8%	140	65,4%	21	9,8%	214

Die mediane Dosis der RC betrug 20 Gy (Spannweite: 10 - 20 Gy) bei einem medianen PTV von 1,35 cm³ (Spannweite: 0,04 - 406,00 cm³). Tabelle 8 zeigt die Verteilung über die Jahre 2002 bis 2016.

Tabelle 8: Dosis und PTV der RC von 2002 bis 2016

		RC					
		Dosis (Gy)			PTV (cm ³)		
		Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum
RT Beginn (Jahr)	2002	18,00	10,00	20,00	1,94	0,07	27,55
	2003	20,00	12,00	20,00	1,19	0,08	27,14
	2004	20,00	12,00	20,00	1,69	0,05	31,70
	2005	20,00	12,00	20,00	2,23	0,04	24,93
	2006	20,00	16,00	20,00	1,12	0,07	32,02
	2007	20,00	14,00	20,00	1,38	0,04	20,77
	2008	20,00	12,00	20,00	1,62	0,13	33,68
	2009	20,00	12,00	20,00	2,68	0,07	31,02
	2010	20,00	12,00	20,00	1,32	0,07	29,58
	2011	20,00	12,00	20,00	1,01	0,08	19,72
	2012	20,00	12,00	20,00	1,38	0,08	16,25
	2013	20,00	12,00	20,00	0,96	0,06	10,35
	2014	20,00	10,00	20,00	1,13	0,15	17,67
	2015	20,00	12,00	20,00	0,83	0,10	13,16
	2016	20,00	12,00	20,00	1,40	0,10	406,00
		Gesamt	20,00	10,00	20,00	1,35	0,04

Die mediane Gesamtdosis der FSRT war 50,4 Gy (Spannweite: 14 - 80 Gy) bei einer medianen Einzeldosis von 2 Gy (Spannweite: 1,6 - 20 Gy). Das mediane PTV war 28,8 cm³ mit einer Spannweite von 0,1 cm³ bis 1175,0 cm³. Tabelle 9 zeigt die Werte der jeweiligen Jahre.

Tabelle 9: Gesamt-, Einzeldosis und PTV der FSRT

		FSRT					
		Gesamtdosis (Gy)		Einzeldosis (Gy)		PTV (cm ³)	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
RT Beginn (Jahr)	2002	50,4	14,0-54,0	1,80	1,70-12,00	17,60	1,31-169,58
	2003	50,4	20,0-80,0	1,80	1,75-7,00	16,82	0,37-126,67
	2004	54,0	17,0-70,4	1,80	1,60-8,00	18,24	0,10-180,49
	2005	52,5	20,0-60,0	1,80	1,75-8,00	15,73	0,28-205,91
	2006	47,7	21,0-60,0	2,00	1,75-7,00	6,81	0,10-149,00
	2007	50,4	25,0-67,0	1,80	1,80-5,00	15,38	0,62-345,65
	2008	50,2	22,0-60,0	2,25	1,80-11,00	22,99	0,67-522,48
	2009	50,4	30,0-60,0	2,00	1,80-5,00	28,73	1,16-1175,00
	2010	35,0	25,0-60,0	4,00	1,80-6,00	17,74	0,60-640,50
	2011	36,0	30,0-60,0	3,00	1,80-7,00	40,50	0,80-956,10
	2012	50,4	24,0-66,0	2,00	1,80-20,00	31,72	1,20-615,40
	2013	42,0	25,0-60,0	3,00	1,80-6,00	55,35	2,07-730,80
	2014	52,2	16,0-60,0	2,00	1,80-6,00	55,20	1,33-619,60
	2015	50,4	21,0-60,0	2,00	1,80-20,00	62,00	0,60-623,60
	2016	46,0	24,0-60,0	2,00	1,80-6,00	54,15	0,30-895,50
		Gesamt	50,4	14,0-80,0	2,00	1,60-20,00	28,80

PTV und GD wurden für RC und FSRT in Kastendiagrammen veranschaulicht, Abbildung 9 und Abbildung 8. Es wurde für beide Abbildungen eine logarithmische Skala gewählt.

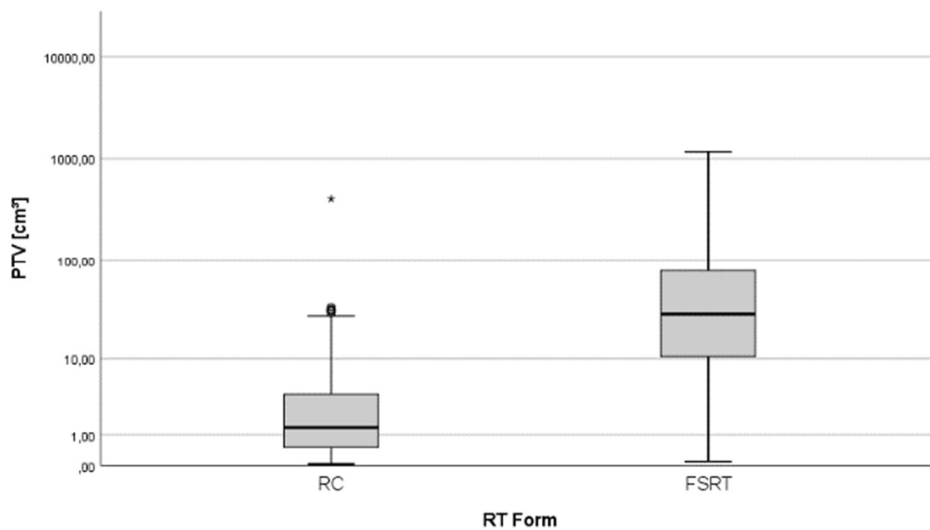


Abbildung 9: Boxplot-Graph zu PTV von RC und FSRT

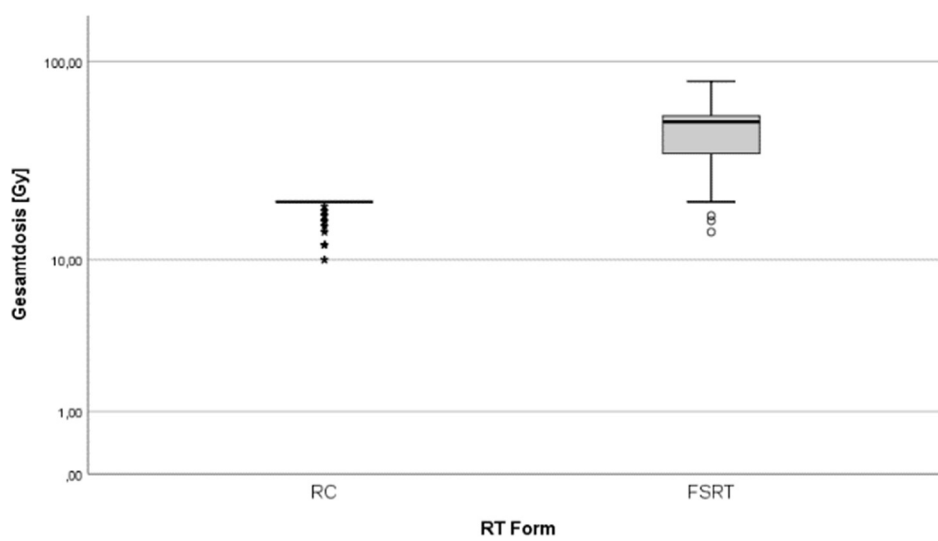


Abbildung 8: Boxplot-Graph zu GD von RC und FSRT

3.1.1 Hirnmetastasen

Es wurden 1622 SSTs von Hirnmetastasen durchgeführt. Die Mehrheit, 1273 SSTs, waren RC, 349 waren fraktionierte Konzepte, 3 davon mit Boost, siehe Abbildung 10.

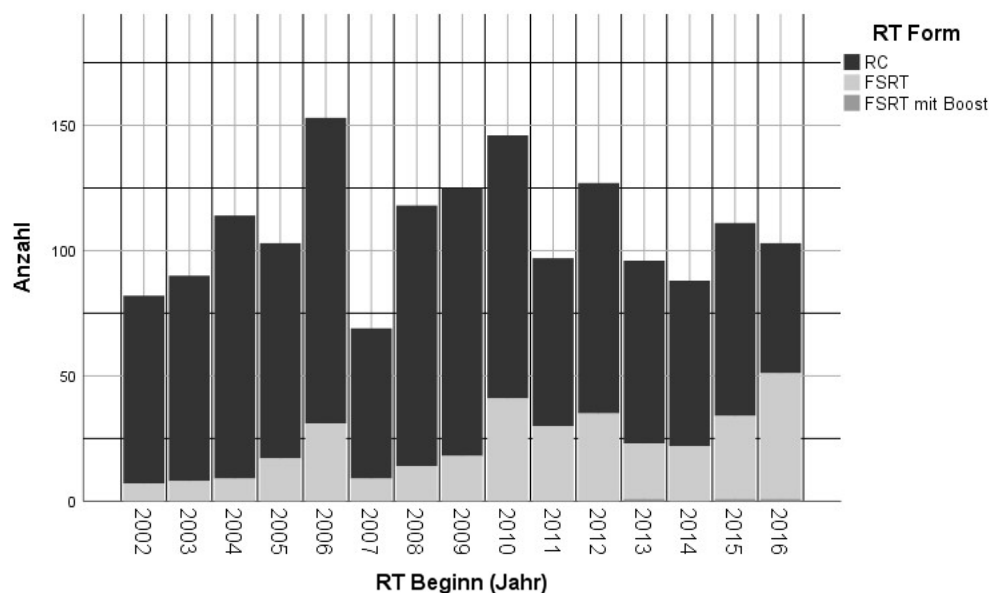


Abbildung 10: Anzahl der SSTs zur Behandlung von Hirnmetastasen pro Jahr von 2002 bis 2016

Die mediane Dosis der RC lag bei 20,0 Gy (Spannweite: 10,0-20,0 Gy), das mediane PTV betrug 1,36 cm³ (Spannweite: 0,04-406,00 cm³). Tabelle 10 gibt Dosis und PTV der RC des jeweiligen Jahres an.

Tabelle 10: PTV und GD der Hirnmetastasen-RC von 2002-2016

	RT Beginn (Jahr)	PTV [cm ³]				Gesamtdosis [Gy]			
		Median	MW	Minimum	Maximum	Median	MW	Minimum	Maximum
a	2002	2,41	4,38	0,07	27,55	20,0	18,5	10,0	20,0
	2003	1,25	3,17	0,08	27,14	20,0	19,4	14,0	20,0
	2004	1,69	4,11	0,05	31,70	20,0	19,2	16,0	20,0
	2005	2,54	5,16	0,04	24,93	20,0	19,2	12,0	20,0
	2006	1,12	3,02	0,07	32,02	20,0	19,5	16,0	20,0
	2007	1,38	3,12	0,04	20,77	20,0	19,4	14,0	20,0
	2008	1,62	3,48	0,13	33,68	20,0	19,8	16,0	20,0

a	PTV [cm ³]				Gesamtdosis [Gy]			
	Median	MW	Minimum	Maximum	Median	MW	Minimum	Maximum
2009	2,77	5,16	0,07	31,02	20,0	19,4	12,0	20,0
2010	1,23	3,28	0,07	29,58	20,0	19,9	16,0	20,0
2011	1,01	2,36	0,08	19,72	20,0	20,0	18,0	20,0
2012	1,34	2,45	0,08	12,85	20,0	19,8	12,0	20,0
2013	1,02	2,21	0,06	10,35	20,0	19,7	18,0	20,0
2014	1,23	2,73	0,15	17,67	20,0	19,2	10,0	20,0
2015	,80	1,84	0,10	13,16	20,0	19,4	12,0	20,0
2016	1,36	10,23	0,10	406,00	20,0	19,8	12,0	20,0

Die mediane Gesamtdosis der FSRT betrug 35,0 Gy (Spannweite: 16,0-45,0 Gy) bei einer medianen Einzeldosis von 5,0 Gy (Spannweite: 1,8-12,0 Gy) und einem medianen PTV von 15,63 cm³ (Spannweite: 0,01-276,10 cm³). Gesamtdosis, Einzeldosis und PTV der FSRT jeweils für die Jahre 2002 und 2016 werden in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: PTV, GD und ED der Hirnmetastasen-FSRT von 2002 bis 2016

		PTV [cm ³]		Gesamtdosis [Gy]		Einzeldosis [Gy]	
		Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert
RT Beginn (Jahr)	2002	8,50	8,22	20,0	24,1	8,0	7,5
	2003	7,25	19,98	30,0	30,3	5,0	4,3
	2004	13,70	22,79	30,0	29,3	5,0	5,1
	2005	12,51	16,81	30,0	29,4	5,0	4,8
	2006	3,34	10,15	30,0	29,6	5,0	5,0
	2007	10,23	11,17	35,0	34,2	5,0	4,7
	2008	16,83	34,73	35,0	31,6	5,0	5,4
	2009	12,10	13,85	35,0	34,9	5,0	4,8
	2010	9,00	13,19	35,0	32,2	5,0	4,8
	2011	15,86	26,87	35,0	34,3	5,0	5,1
	2012	26,80	25,22	35,0	33,7	5,0	4,9
	2013	18,44	20,38	35,0	33,0	5,0	4,8
	2014	19,91	30,22	35,0	33,7	5,0	4,4

	PTV [cm ³]		Gesamtdosis [Gy]		Einzeldosis [GY]	
	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert
2015	21,33	43,65	35,0	33,7	5,0	4,7
2016	28,30	38,33	35,0	34,4	5,0	4,7

Tabelle 12 zeigt die den Hirnmetastasen zugrundeliegenden Primärtumore. Am häufigsten waren hier mit 24,4% die Adenokarzinome der Lunge vertreten.

Tabelle 12: Primärtumore der Hirnmetastasen

		Anzahl	%
Primärtumoren	Adenokarzinom der Lunge	396	24,4%
	Plattenepithelkarzinom der Lunge	100	6,2%
	Kleinzelliges Karzinom der Lunge	77	4,7%
	Lungentumore anderer Histologie oder o.n.A.	56	3,5%
	Mammakarzinom	354	21,8%
	Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane	188	11,6%
	Malignes Melanom	162	10,0%
	Nierenzellkarzinom	143	8,8%
	Urothelkarzinome	24	1,5%
	Gynäkologische Tumore	35	2,2%
	Prostatakarzinom	11	0,7%
	Unbekannter Primarius	18	1,1%
	Andere bösartige Neubildungen	58	3,6%

Abbildung 11 und Abbildung 12 veranschaulichen die prozentuale Verteilung der Primärtumoren für RC und FSRT. Abbildung 13 zeigt die prozentuale Verteilung der Primärtumoren für die Zeiträume, in denen die Bestrahlungen der jeweiligen Hirnmetastasen begannen.

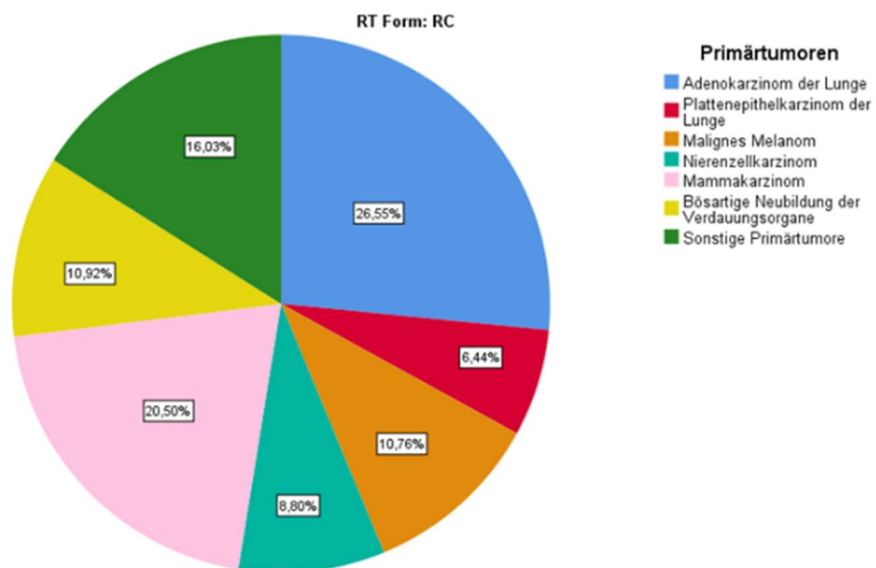


Abbildung 11: Primärtumoren der mittels RC behandelten Hirnmetastasen

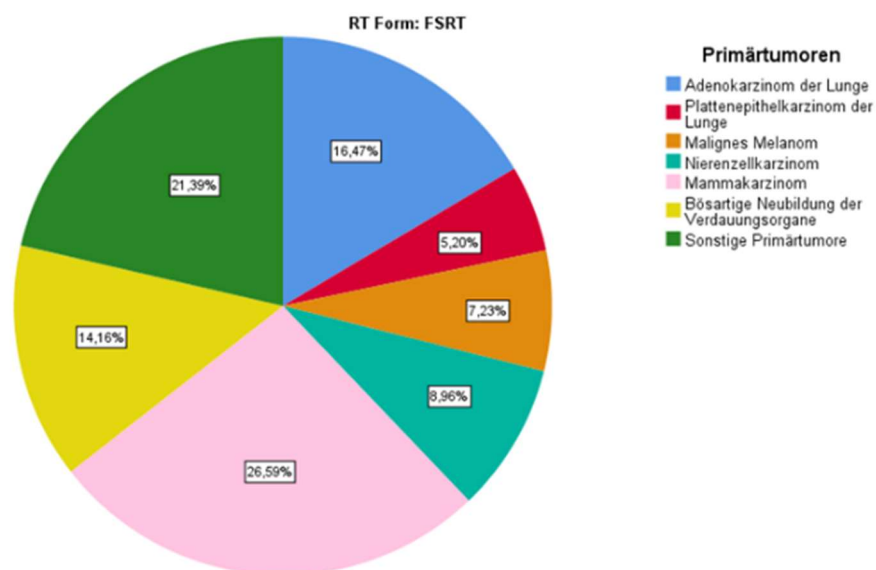


Abbildung 12: Primärtumoren der mittels FSRT behandelten Hirnmetastasen

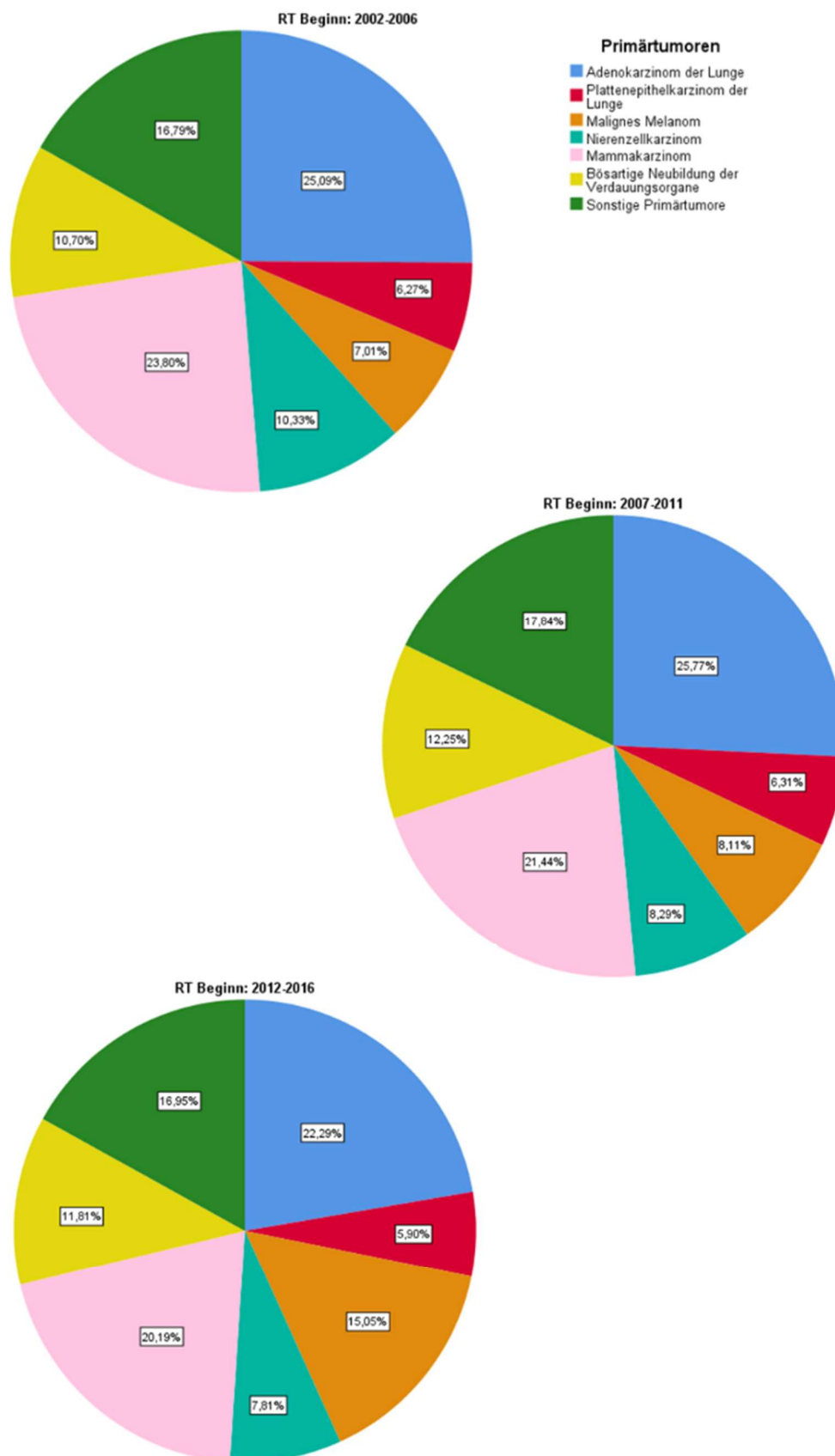


Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der Primärtumoren der behandelten Hirnmetastasen von 2002 bis 2016

3.1.2 Meningeome

304 SSTs wurden zur Behandlung von Meningeomen durchgeführt. Abbildung 14 zeigt die pro Jahr durchgeführte Anzahl.

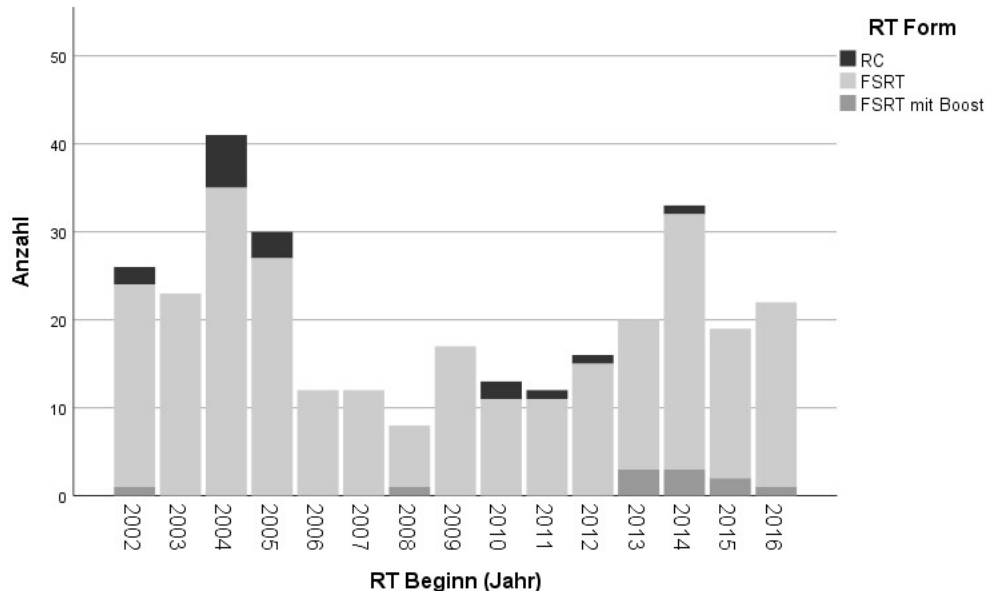


Abbildung 14: Anzahl der SSTs von Meningeomen in den Jahren 2002 bis 2016

Insgesamt erfolgten 16 als RC, bei einer medianen Dosis von 16,0 Gy (Spannweite: 12,0-17,0 Gy) und einem medianen PTV von 4,38 cm³ (Spannweite: 1,64 – 9,50). 277 SSTs waren FSRTs. Die mediane Gesamtdosis der FSRTs betrug 54,0 Gy (Spannweite: 14,0-66,0 Gy), die mediane Einzeldosis der Grundpläne 1,8 Gy (Spannweite: 1,75-7,0 Gy) und das mediane PTV 32,10 cm³ (Spannweite: 1,80-345,65 cm³).

FSRT-Konzepte mit Boost wurden 11 durchgeführt, 4 im Rahmen eines SIB, 7 als sequenzieller Boost.

3.1.3 Vestibularisschwannome

Es wurden 191 SSTs zur Behandlung von VS durchgeführt. 58 hiervon waren RCs, 133 FSRTs. Abbildung 15 zeigt die Anzahl, der pro Jahr durchgeführten VS-SSTs, sowie die jeweiligen Anteile von ein- und mehrzeitigen Bestrahlungen.

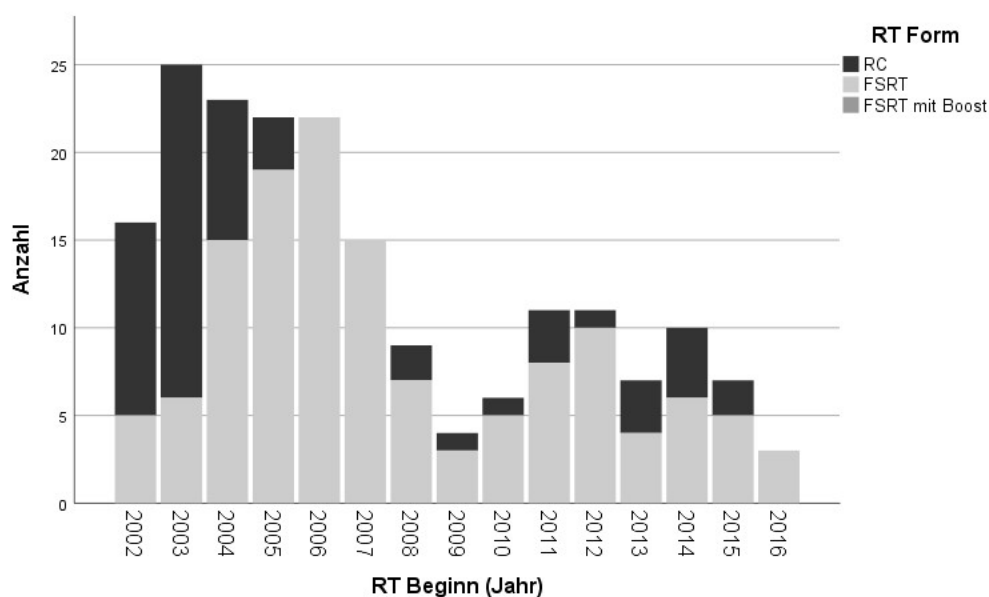


Abbildung 15: Anzahl der SSTs zur Behandlung von Vestibularisschwannomen pro Jahr

Die RCs wurden mit einer medianen Dosis von 12,0 Gy (Spannweite: 12,0-20,0 Gy) und einem medianen PTV von 1,00 cm³ (Spannweite: 0,09-5,36 cm³) durchgeführt. Gesamtdosis der FSRT betrug im Median 54,0 Gy (Spannweite: 25,0-55,80), die mediane Einzeldosis 1,8 Gy (Spannweite: 1,8-5,0) und das mediane PTV 3,49 cm³ (Spannweite: 0,10-41,10 cm³).

3.1.4 Hypophysenadenome

Von 2002 bis 2016 wurden 65 SSTs von HPA als fraktionierte Konzepte durchgeführt. Eine SSTs erfolgte 2002 mit sequenziellem Boost. 2011 und 2016 wurden keine HPA stereotaktisch behandelt, siehe Abbildung 16.

Die FSRTs hatten eine mediane Gesamtdosis von 50,4 Gy (Spannweite: 39,1-54,0 Gy) bei einer medianen Einzeldosis von 1,8 Gy (Spannweite: 1,7-2,0 Gy) und einem medianen PTV von 21,12 cm³ (Spannweite: 1,92-77,60 cm³).

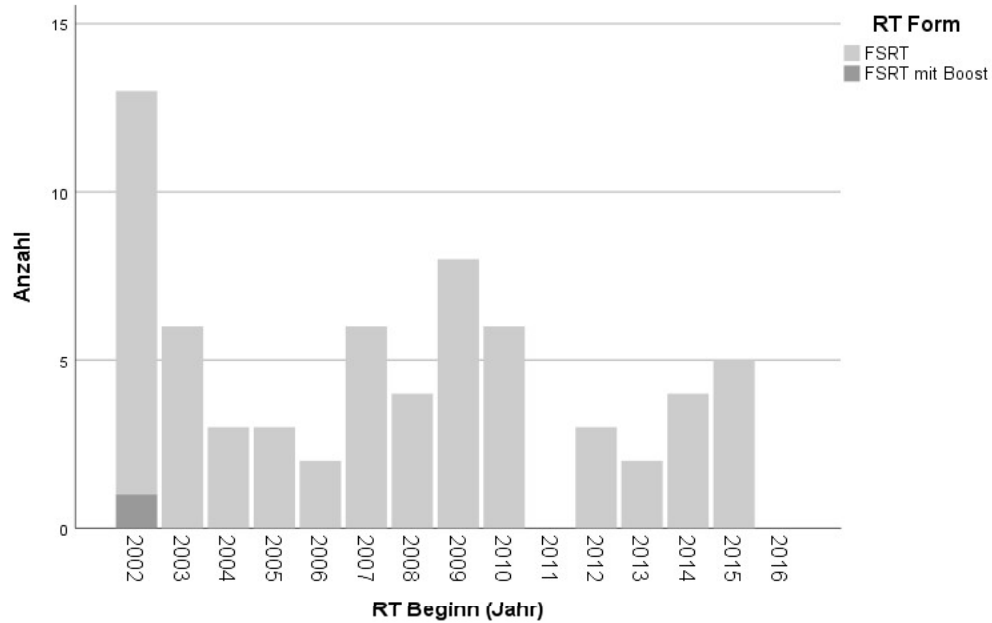


Abbildung 16: Anzahl der SSTs zur Behandlung von Hypophysenadenomen pro Jahr

3.2 Teil 2 – Die Patienten

In Teil zwei der Ergebnisse wurden die Überlebensanalysen anhand der in Kapitel 2.1 beschriebenen Patientenkollektive durchgeführt.

Die Gesamtzahl an Patienten betrug 2075. Die mediane Überlebenszeit lag bei $24,3 \pm 1,9$ Monate (95%-Konfidenzintervall 20,5-28,1 Monate), siehe Abbildung 17.

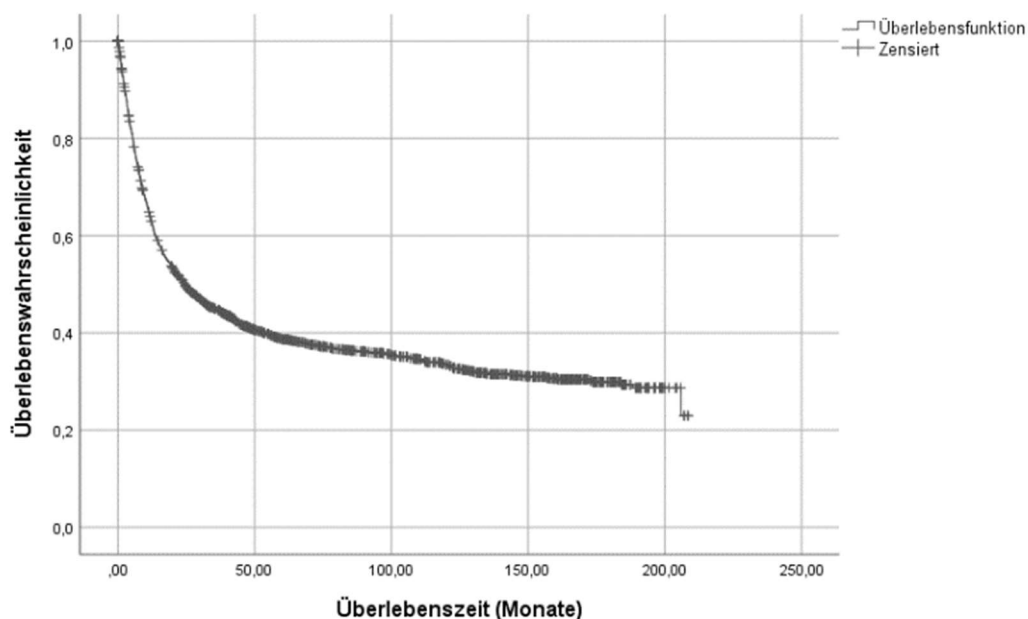


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve der 2075 SSTs-Patienten

3.2.1 Hirnmetastasen

Mittels des Kaplan-Meier-Schätzers wurde eine Überlebensanalyse der 645 Patienten mit Hirnmetastasen erstellt. Die geschätzte mediane Überlebenszeit lag bei $10,2 \pm 0,68$ Monate (95%-KI: 8,9-11,5 Monate), siehe Abbildung 18.

Eine weitere Überlebensanalyse wurde unter Berücksichtigung der häufigsten Primärtumoren durchgeführt, siehe Tabelle 13.

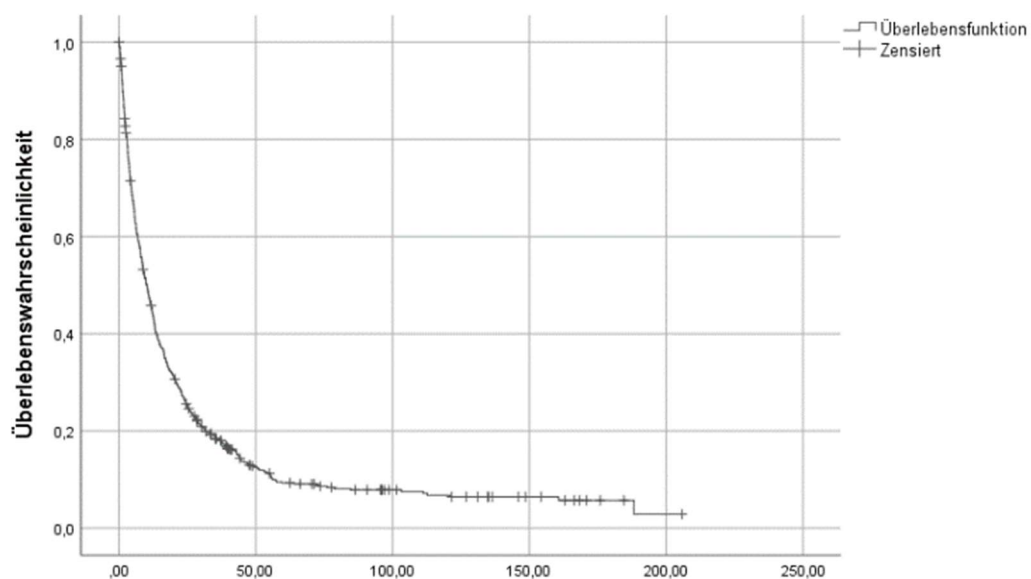


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve der 646 Hirnmetastasenpatienten

Tabelle 14 zeigt die geschätzten 1-, 3-, 5-, und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten.

Tabelle 13: Mediane Überlebenszeit der Hirnmetastasen nach Primärtumoren

Primärtumore	n	Mediane Überlebenszeit in Monaten			
		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Adenokarzinom der Lunge	157	12,30	1,97	8,43	16,17
Plattenepithelkarzinom der Lunge	53	4,60	,95	2,74	6,47
Malignes Melanom	65	9,40	1,30	6,85	11,95
Nierenzellkarzinom	65	11,50	1,88	7,81	15,19
Mammakarzinom	111	14,40	2,20	10,08	18,72
Bösartige Neubildung der Verdauungsorgane	88	6,20	1,69	2,89	9,51

Tabelle 14: 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten für die Hirnmetastasenpatienten nach Primärtumor

Primärtumore	Wahrscheinlichkeiten (in %) zum Zeitpunkt			
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Adenokarzinom der Lunge	51,7 ±4,0	18,3 ±3,1	10,5 ±2,7	7,3 ±2,4
Plattenepithelkarzinom der Lunge	26,7 ±6,2	10,3 ±4,3	7,7 ±3,9	7,7 ±3,9
Malignes Melanom	43,8 ±6,2	22,3 ±5,3	17,4 ±5,2	17,4 ±5,2
Nierenzellkarzinom	49,2 ±6,2	15,4 ±4,5	7,0 ±3,3	-
Mammakarzinom	55,7 ±4,8	23,8 ±4,1	11,2 ±3,2	9,8 ±3,1
Bösartige Neubildung der Verdauungsorgane	38,6 ±5,2	13,6 ±3,7	5,5 ±2,6	5,5 ±2,6

In der Log-Rang-Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$), siehe Abbildung 19.

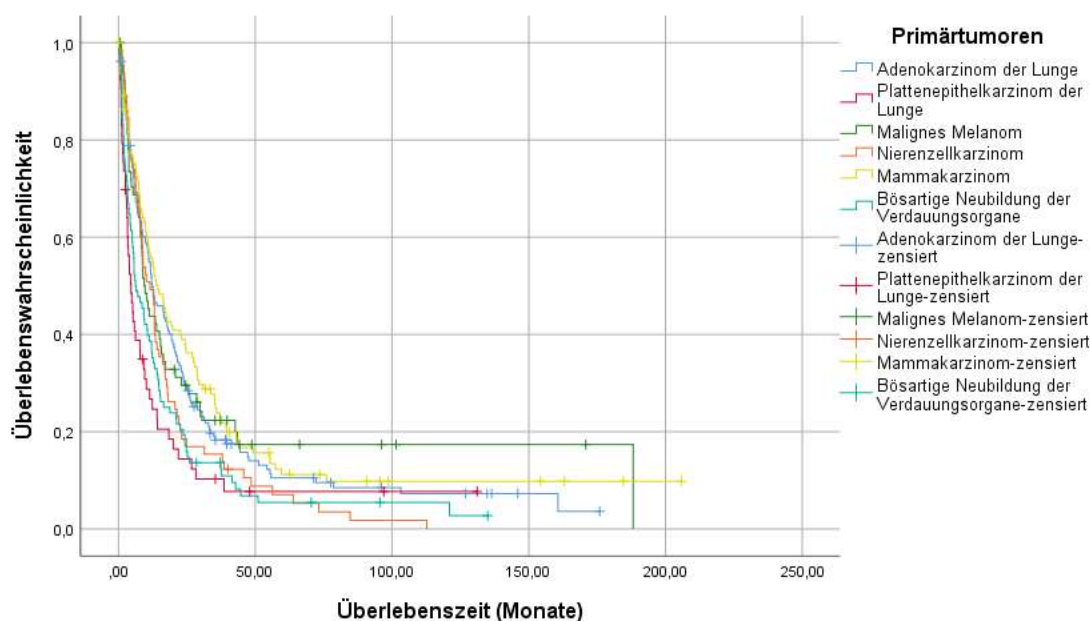


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit der Hirnmetastasenpatienten, nach den häufigsten Primärtumoren gruppiert

3.2.2 Meningeome

In dieser Gruppe wurden 289 Patienten betrachtet, welche aufgrund eines Meningeoms eine SSTs erhielten. Ein Median der Überlebenszeit dieser 289 Patienten wurde nicht erreicht. Die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit betrug $14,3 \pm 0,3$ Jahre (95%-KI: 13,6-15,0 Jahre), siehe Abbildung 20.

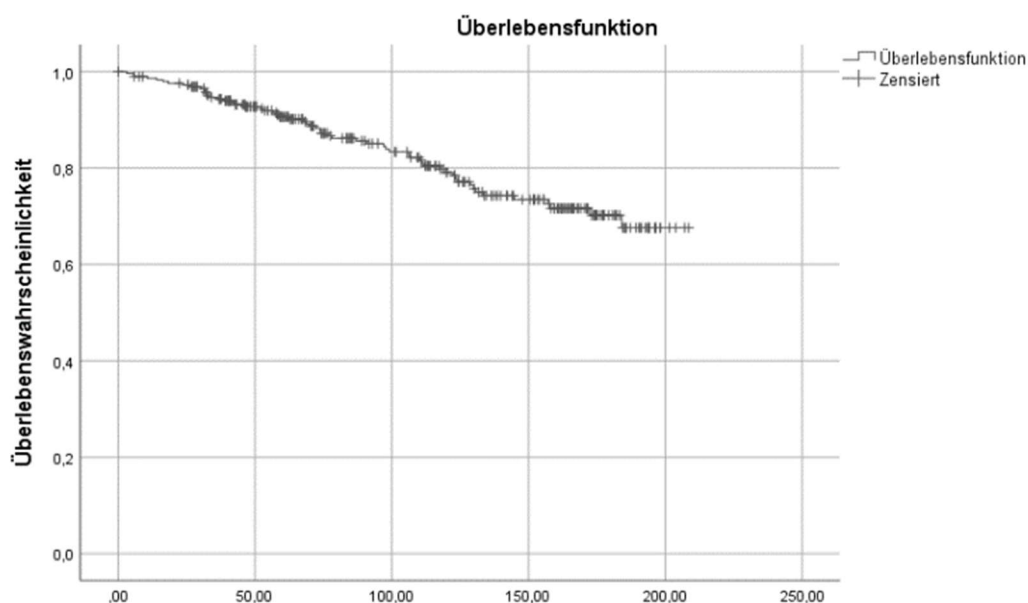


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve der Meningeompatienten

Des Weiteren wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten anhand der Lokalisation analysiert. Meningeome der Falx cerebri, des Tentorium cerebelli, des Kleinhirnbrückenwinkels sowie Konvexitätsmeningeom wurden zusammengefasst und den Meningeomen im Bereich der Schädelbasis gegenübergestellt. Letztere zeigten eine mittlere Überlebenszeit von $14,9 \pm 0,38$ Jahren (95%-KI: 14,1-15,6 Jahre), ein Median wurde nicht erreicht. Die mediane Überlebenszeit der Gruppe der anderen Lokalisationen betrug $15,3 \pm 1,9$ Jahre (95%-KI: 11,6-19,5 Jahre). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten bei einem Jahr, fünf Jahren, zehn Jahren und 15 Jahren sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: 1-, 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten der Meningeompatienten, Gruppierung nach Lokalisation

Lokalisationen	Anzahl	Wahrscheinlichkeiten (in %) zum Zeitpunkt			
		1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
Schädelbasis	207	99,0 \pm 0,7	92,6 \pm 1,9	81,4 \pm 3,2	74,6 \pm 4,1
Restliche Lokalisationen	82	97,6 \pm 1,7	85,6 \pm 4,0	73,1 \pm 6,0	56,6 \pm 8,1

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) zwischen den Gruppen in der Log-Rang-Analyse (Abbildung 21).

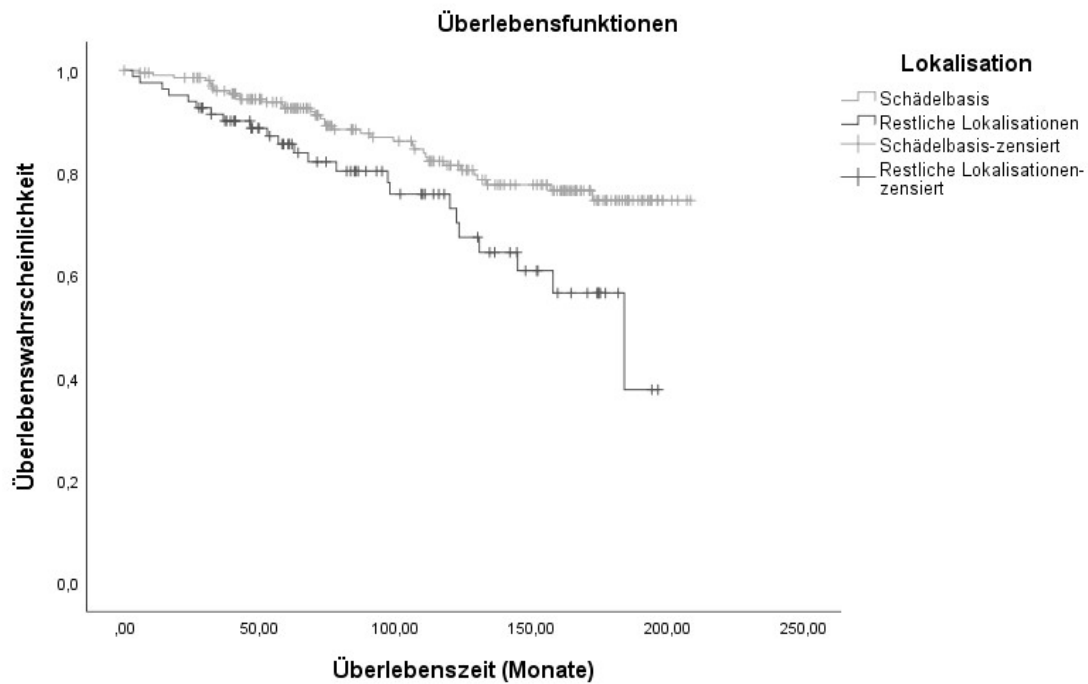


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit der Meningeompatienten nach Lokalisation

3.2.3 Vestibularisschwannome

Die Untergruppe der Vestibularisschwannome unterscheidet sich von anderen insofern, dass die Anzahl der durchgeführten SSTs der Anzahl der Patienten, 191, entspricht. Kein Patient wurde mehrfach bestrahlt, es erfolgten keine Ausschlüsse.

Der Median der Überlebenszeit wurde nicht erreicht, die mittlere Überlebenszeit betrug $14,5 \pm 0,3$ Jahre (95%-KI: 13,9-15,1 Jahre). Die 15-Jahres-Überlebens-wahrscheinlichkeit lag bei $81,2 \pm 4,1\%$ (Abbildung 22).

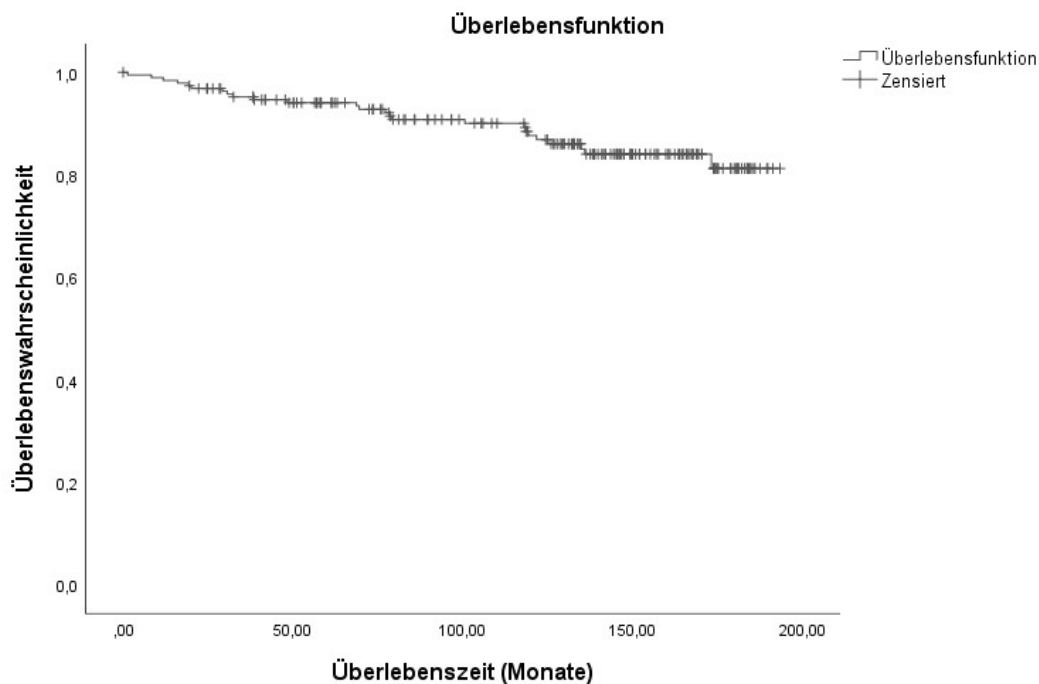


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit der VS-Patienten

58 der Patienten wurden einzeitig im Rahmen einer RC bestrahlt, 133 erhielten fraktionierte Konzepte. Eine Überlebensanalyse anhand der RT-Form wurde durchgeführt. In beiden Gruppen wurde kein Median erreicht. Die Gruppe der RC zeigte eine mittlere Überlebenszeit von $14,1 \pm 0,5$ Jahren (95%-KI: 13,1-15,1 Jahre), die Gruppe der FSRT eine mittlere Überlebenszeit von $14,6 \pm 0,4$ Jahren (95%-KI: 13,9-15,4 Jahre). Die 1-, 5-, 10- und 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten beider Gruppen sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: 1-, 5-, 10- und 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten der VS-Patienten nach RT-Form

RT Form	n	Wahrscheinlichkeiten (in %) zum Zeitpunkt			
		1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
RC	58	98,3 ±1,7	94,7 ±2,4	86,4 ±4,8	78,2 ±6,4
FSRT	133	98,5 ±1,1	93,8 ±2,1	88,3 ±3,1	85,4 ±3,7

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Log-Rang-Analyse ($p > 0,01$). Eine graphische Darstellung bietet Abbildung 23.

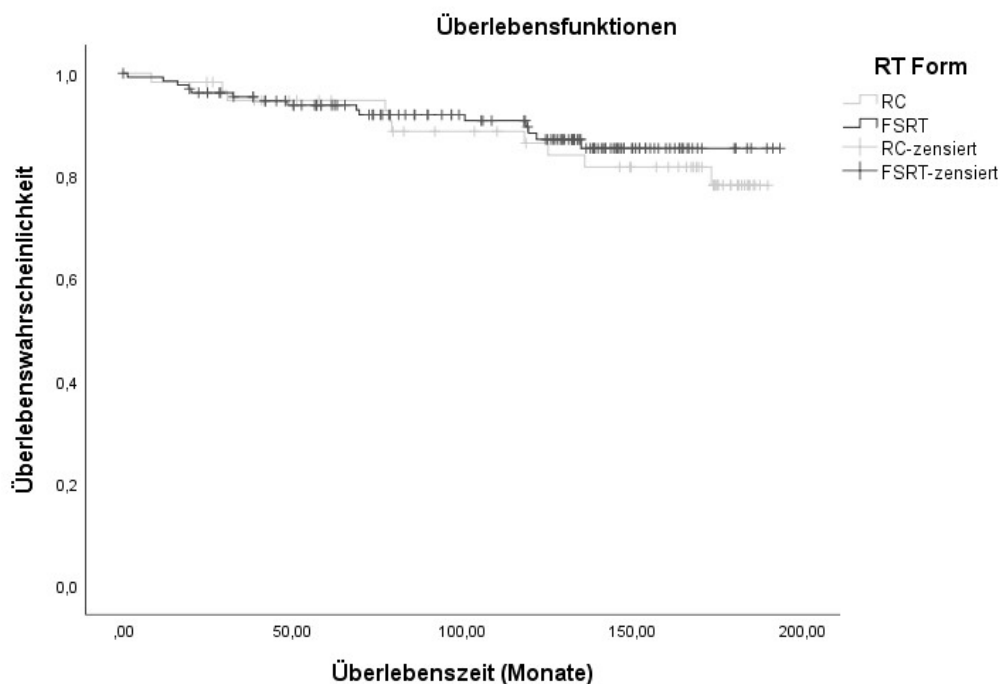


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit der VS-Patienten nach RT-Form aufgeteilt

3.2.4 Hypophysenadenome

Die Gruppe der Hypophysenadenome ist mit 62 Patienten klein. Die geschätzte mediane Überlebenszeit betrug $17,2 \pm 4,1$ Jahre (95%-KI: 9,0-25,3 Jahre). Die 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei $65,9 \pm 0,8\%$ (Abbildung 24).

Eine Subgruppenanalyse wurde aufgrund disparater Verteilungen und kleiner Fallzahlen nicht durchgeführt.

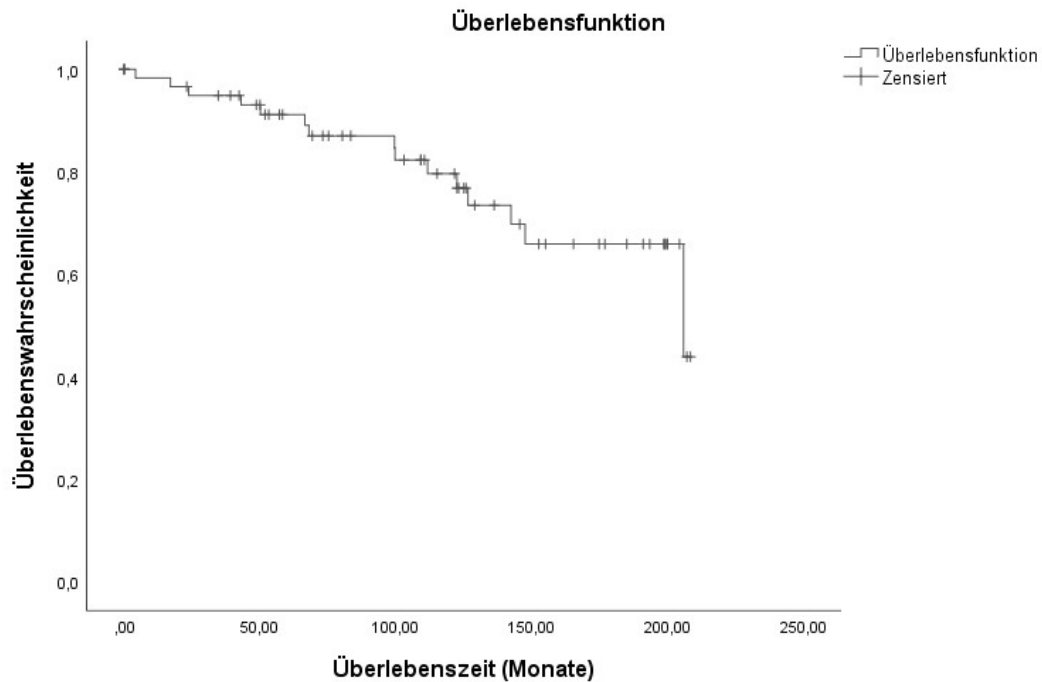


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit der 62 HPA-Patienten

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurden 2876 stereotaktische Bestrahlungen an 2075 Patienten untersucht, die von 2002 bis 2016 an der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar durchgeführt wurden.

Eine intensivere Auseinandersetzung erfolgte bei den Indikationen Hirnmetastase, Meningeom, Vestibularisschwannom und Hypophysenadenom.

4.1 Teil 1 – Die stereotaktischen Bestrahlungen

Von den 2876 stereotaktischen Bestrahlungen erfolgten die meisten zur Behandlung von Hirnmetastasen. Zweithäufigste Indikation waren Gliome, gefolgt von Meningeomen und Vestibularisschwannomen. Dies entspricht auch ungefähr der Rangfolge der jeweiligen Entitäten an den intrakraniellen Raumforderungen (Susan M. Chang, Minesh P. Mehta, Michael A. Vogelbaum, Michael D. Taylor, & Manmeet S. Ahluwalia, 2015). Lediglich die Hypophysenadenome schienen, da die RT hier eher eine sekundäre Therapieoption darstellt, geringer repräsentiert zu sein (Bojunga et al., 2019). Ab 2006 ließ sich eine Zunahme der bestrahlten Gliome erkennen. Gleichzeitig war die Anzahl benignen Tumoren rückläufig.

Durchschnittlich erfolgten 192 SSTs pro Jahr, 2015 die meisten, 2007 die wenigsten mit einem Rückgang sowohl bei RC als auch FSRT. Dieser Rückgang könnte einerseits durch Eröffnungen und Erweiterungen mehrerer strahlentherapeutischer Praxen und Abteilungen im Einzugsgebiet des MRI, andererseits durch interne Restrukturierungen verursacht worden sein. Es erfolgten personelle Wechsel und die Inbetriebnahme eines Tomotherapiegerätes.

Insgesamt waren RC und FSRTs gleich stark vertreten. 2011 sank die Anzahl an RC. Ab 2009 stieg die Anzahl an FSRTs an. Eine Entwicklung, die sich bis 2016 fortsetzte. 2011 wurden erstmals mehr FSRTs als RC durchgeführt, 2016 betrug die FSRTs fast zwei Drittel. Der vermehrte Einsatz von fraktionierten Konzepten basierte vermutlich auf einer Erweiterung der Indikationsstellung. Diese wurde durch verbesserte Positionskontrollen ermöglicht und durch gute Therapieergebnisse in Studien weiter vorangetrieben (Karger, Jäkel, Debus, Kuhn, & Hartmann, 2001; Specht et al., 2016).

Die Gesamtdosis der RC blieb konstant, die meisten RC (78,4%) wurden mit einer Gesamtdosis von 20 Gy durchgeführt. Wie erwartet waren die PTVs der RC niedriger als die der FSRTs, die jährlichen PTVs überstiegen 3,0 cm³ im Median nicht.

Die Zielvolumina der fraktionierten Bestrahlungen waren im Allgemeinen größer und stiegen pendelnd insgesamt bis 2016 an. Die applizierte Gesamtdosis der FSRTs blieb konstant. Eine

Dosis von 54 à 1,8 Gy war am häufigsten (30%). 15% der fraktionierten Konzepte erfolgten nach dem Schema 35 à 5 Gy, 12% nach dem Schema 30 à 5 Gy und 9% als 60 à 2 Gy.

4.1.1 Hirnmetastasen

In 1622 Fällen wurden Hirnmetastasen bestrahlt, 78% mittels RC. Der Anteil der FSRT stieg im Lauf der Jahre an. 2002 betrug er 8,5% der durchgeführten Hirnmetastasen-SSTs, 2016 49,5%. Die mediane Dosis der RC lag konstant bei 20 Gy. Das jährliche PTV zeigte im Median einen leichten Trend zu kleineren Volumina. In Abhängigkeit von Zielvolumen empfahlen Shaw et al. 2000 unterschiedlich hohe Dosen für einzeitige Bestrahlungen.

Bei den mehrzeitigen Behandlungen stieg die mediane Gesamtdosis von 20 Gy à 5 Gy auf 35 Gy bei gleicher Einzeldosis an. Bei den Zielvolumina war ein Trend zu größeren PTVs erkennbar.

Die beiden häufigsten Primärtumore bei einzeitigen Bestrahlungen, Adenokarzinome der Lunge gefolgt von den Mammakarzinomen, waren auch für die Zeitintervalle 2002-2006, 2007-2011 und 2012-2016 die zahlreichsten.

Dies entsprach Studienangaben, die besagten, diese beiden Tumortypen streuten am häufigsten in das Gehirn (Deutsche Hirntumorhilfe). Betrachtet man die FSRTs, so zeigten sich im Vergleich zu den RC erhöhte Anteile bei Mammakarzinomen, Tumoren des GI-Traktes und der Gruppe der sonstigen Neubildungen. Mögliche Ursachen könnten höhere Zielvolumina sein.

4.1.2 Meningeome

Meningeome waren die zweithäufigste Indikation bei Bestrahlungen primärer Hirntumore. Über 90% wurden fraktioniert behandelt. Häufigstes Behandlungsschema war stets 54 Gy à 1,8 Gy. Die jährlichen medianen PTVs schwankten, ein eindeutiger Trend ließ sich nicht erkennen. Fatima, Meola, Pollom, Soltys, and Chang konnten 2019 in ihrer Metaanalyse zeigen, dass fraktionierte Konzepte einzeitigen bei lokaler Tumorkontrolle überlegen sein können. Mediane Dosis bei einzeitigen Bestrahlungen war hier 15,2 Gy, zwischen 5-10 Fraktionen 33,75 Gy und über zehn Fraktionen 53,5 Gy. Die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Neuroonkologie (EANO) sahen fraktionierte Konzepte von 54-60 à 1,8-2 Gy als adjuvante Therapie nach Resektion vor (Goldbrunner et al., 2020).

4.1.3 Vestibularisschwannome

Die dritthäufigste Indikation bei Bestrahlungen von Primär- oder Rezidivtumoren war das Vestibularisschwannom. Über die Hälfte der SSTs erfolgte während der ersten fünf Jahre. Eine mögliche Erklärung könnte in der steigenden Tendenz zur Wait-and-Scan-Strategie liegen (Bashjawish et al., 2019).

Ein Drittel bestand aus einzeitigen SSTs, wovon wiederum zwei Drittel bereits in den ersten drei Jahren von 2002 bis 2004 durchgeführt wurden. Der Hauptteil der VS wurde fraktioniert bestrahlt. Der Anteil der FSRT nahm im Laufe der Zeit zu, wobei die Gesamtzahl an pro Jahr zur Behandlung von VS durchgeführten SSTs insgesamt sank. Wurden 2002 und 2003 niedrigere Gesamtdosen bei höheren Einzeldosen präferiert, so bestand das häufigste Schema ab 2004 konstant aus 54 Gy à 1,8 Gy. Ein eindeutiger Trend beim PTV war nicht erkennbar. Persson et al. verglichen 2017 FSRT-Konzepte mit dieser Studie ähnlichen Dosen (GD im Median 50 Gy) mit RC, deren mittlere mediane Dosis bei 12-13 Gy lag. Hierbei zeigte sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Varianten bezüglich Tumorkontrolle, RC schien allerdings Fazial- und Trigeminalnerv besser zu schonen.

4.1.4 Hypophysenadenome

Bei einer geringen Gesamtzahl an SSTs von Hypophysenadenomen erfolgten 2002 die meisten in einem Jahr. 2011 und 2016 wurden keine stereotaktischen Bestrahlungen von HPA durchgeführt. Zur Behandlung von HPA wurden ausschließlich fraktionierte Konzepte durchgeführt. Häufigstes Schema war 50,4 Gy à 1,8 Gy. In der Metaanalyse von Kotecha et al. (2020) erhielt die Mehrzahl der Patienten im Gegensatz dazu RC mit Dosen von 5-25 Gy, FSRT wurden mit deutlich geringeren Dosen (im Median 21 Gy) als in dieser Studie durchgeführt. Die aktuelle Leitlinie (2019) empfiehlt fraktionierte Konzepte vor allem bei großen Tumorumfängen und räumlicher Beziehung zum Sehnerv. Soweit bei sehr kleinen Fallzahlen beurteilbar, wurden die PTV entsprechend der Empfehlungen im Lauf der Jahre größer.

4.2 Teil 2 – Die Patienten

Die mediane Gesamtüberlebenszeit der 2075 mittels SSTs bestrahlten Patienten lag bei 24,3 Monate (95%-KI: 20,5-28,1 Monate). Die Wahrscheinlichkeit, das erste Jahr nach SST zu überleben, lag bei 63%. Da stereotaktische Bestrahlungen bei einer Vielzahl an Erkrankungen eingesetzt wurden, war die Gruppe entsprechend heterogen. Sie beinhaltete maligne Raumforderungen wie Hirnmetastasen oder das Glioblastom mit einer kürzeren Lebenserwartung ebenso wie benigne Neoplasien mit einer guten Prognose, zum Beispiel das Vestibularisschwannom.

Die Überlebensdaten der Untergruppen Hirnmetastasen, Meningeome, VS und HPA wurden mit aktuellen Daten aus der Literatur verglichen. Mithilfe des PubMed Advanced Search Builder wurde eine Abfrage:

```
(((((name[Title] AND radiotherapy[Title]) OR (name[Title] AND RT[Title])) AND (survival[Title/Abstract])) AND ("2014/12/1"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))
```

generiert und an den jeweiligen Tumortyp adaptiert. Aus den Ergebnissen wurden fünf, die am aktuellsten, geeignet sowie verfügbar waren, verglichen. Nach Eignung wurden die zwei-drei jüngsten Veröffentlichungen ausgewählt.

4.2.1 Hirnmetastasen

Bei den 645 Patienten mit Hirnmetastasen lag die mediane Überlebenszeit bei 10,2 Monaten (95%-KI 8,9-11,5 Monate). Tabelle 17 vergleicht die Überlebensdaten nach Primärtumoren sortiert mit Werten aus der aktuellen Literatur.

Tabelle 17: Vergleich OS der Hirnmetastasen-Patienten anhand der Primärtumoren

Primärtumore	n	OS [Monate]		x-Jahres-OS [%]			
		Median	95%-KI	1	3	5	10
Adenokarzinom der Lunge							
Chen, Wei, Cai, & Liu, 2019	49	36	-	-	-	-	-
C. Li et al., 2019	195	27	24,6-29,4	-	-	-	-
G. Zhang et al., 2019	53	10,8	-	41,5	-	-	-
Diese Arbeit	157	12,30	8,43-16,17	51,7	18,3	10,5	7,3
Plattenepithelkarzinom der Lunge							
Qing, Zhao, Zhou, Zhu, & Ma, 2019	52	13	-	52,5	14,3	-	-
Lu et al., 2019	206	25,8	-	79,2	-	-	-
Diese Arbeit	53	4,60	2,74-6,47	26,7	10,3	7,7	7,7
Malignes Melanom							
Lesueur et al., 2018	60	9,6	-	45	-	-	-
Schmidberger et al., 2018	41	9,0	-	-	-	-	-
Diese Arbeit	65	9,40	6,85-11,95	43,8	22,3	17,4	17,4
Nierenzellkarzinom							
Lesueur et al., 2018	60	9,6	-	45	-	-	-
Bates et al., 2017	25	6,7	2,8-22,0	-	-	-	-
Diese Arbeit	65	11,50	7,81-15,19	49,2	15,4	7,0	-
Mammakarzinom							
Ou, Cao, Xu, Kirova, & Chen, 2019	111	12,8	-	-	-	-	-
Jeene et al., 2018	1962	3,7	3,4-3,9	19	-	-	-
Frisk et al., 2017	281	2,9	-	-	-	-	-
Diese Arbeit	111	14,40	10,08-18,72	55,7	23,8	11,2	9,8
Bösartige Neubildung der Verdauungsorgane							
Stavrinou et al., 2019	25	6	0,5-11,6	-	-	-	-
Y. Park et al., 2015	97	3,5	2,7-4,2	-	-	-	-
Diese Arbeit	88	6,20	2,89-9,51	38,6	13,6	5,5	5,5

Adenokarzinomen der Lunge: Die Studien zu Hirnmetastasen von Adenokarzinomen der Lunge kamen allesamt aus China. Chen et al. (2019) befassten sich mit der Bedeutung von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung (GHB) für die Therapie EGFR (epidermal growth factor receptor) -mutierter, metastasierter Adenokarzinome der Lunge. Die Autoren stellten TKI-Gabe und GHB der alleinigen TKI-Gabe gegenüber. Das mediane Überleben der Gruppe TKI + GHB betrug mit 36 Monate fast das Dreifache der unsrigen Gruppe.

Auch C. Li et al. (2019) beschäftigen sich mit TKI und GHB bei EGFR-mutierten Adenokarzinomen. 195 Patienten erhielten beide Therapien aber in unterschiedlichem zeitlichem Zusammenhang, die GHB erfolgte wie bei Chen et al. in 10 Fraktionen von je 3 Gy, Gesamtdosis war 30 Gy. Auch bei C. Li et al. lag das mediane Überleben höher als in dieser Arbeit. Ein Grund hierfür könnte die Selektion EGFR-mutierter Adenokarzinome sein. Die EGFR-Mutation schien einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben (S.-M. Zhang et al., 2018).

G. Zhang et al. (2019) untersuchten die Wirksamkeit des Zytostatikums Pemetrexed in Kombination mit RT bei Hirnmetastasen von Adenokarzinomen der Lunge. Die Kontrollgruppe erhielt lediglich eine Gamma Knife-Behandlung der Hirnmetastasen bei einer durchschnittlichen Dosis von 18,5 Gy und wurde für den Vergleich mit dieser Studie herangezogen. Es zeigte sich eine ähnliche mediane Überlebenszeit, wobei die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei G. Zhang et al. um circa zehn Prozent niedriger lag.

Plattenepithelkarzinomen der Lunge: Zu Hirnmetastasen von Plattenepithelkarzinomen (SCC) der Lunge konnten keine aktuellen geeigneten Studien gefunden werden, daher wurden aktuelle Daten der Übergruppe nichtkleinzelliger Lungenkarzinomen (NSCLC) verwendet. Es handelte sich wieder um Überlebensanalysen aus China.

Qing et al. (2019) stellten zwei Patientengruppen mit Hirnmetastasen von NSCLC gegenüber. Eine Gruppe wurde mittels GHB, 30 Gy in 10 Fraktionen, und SIB, 40Gy in 10 Fraktionen, behandelt. Die andere Gruppe erhielt eine GHB, auch 30 Gy in 10 Fraktionen, und einen sequenziellen Boost, 12 Gy in 3 Fraktionen. Zum Vergleich mit dieser Arbeit wurden beide Gruppen, insgesamt 52 Patienten, herangezogen, deren mediane Überlebenszeit fast das Dreifache betrug. Die Exklusion von bereits operierten oder am Kopf bestrahlten Patienten bei Qing et al. könnte zu einem höheren medianen Gesamtüberleben geführt haben. Ein weiterer Erklärungsansatz wäre der Anteil der Adenokarzinome (60%).

Auch bei den Patienten von Lu et al. (2019) überwogen die Adenokarzinome (89%) und das mediane Überleben betrug das 5,6-fache im Vergleich zu der medianen Überlebenszeit der Patienten dieser Arbeit. Lu et al. stellten eine alleinige GHB einer GHB mit RT-Boost als

Therapie bei Hirnmetastasen durch NSCLC gegenüber. Die mediane Dosis der GHB beider Gruppen, 206 Patienten, betrug 40 Gy bei 20 Fraktionen, 66 Patienten erhielten einen Boost von 11 Gy im Median.

Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied zu den NSCLC-Vergleichsgruppen. Eine weitere Untersuchung mit Daten von ausschließlich Plattenepithelkarzinom-Hirnmetastasen wäre wünschenswert.

Malignes Melanom: Die medianen Überlebensdaten aus der Literatur und dieser Arbeit stimmen gut überein. Lesueur et al. (2018) verglichen in ihrer Studie aus Frankreich FSRT und RC zur Behandlung von Hirnmetastasen mit einem malignen Melanom, 137 Metastasen, oder Nierenzellkarzinom, 56 Metastasen, als Primärtumor. Die mediane Überlebenszeit bezieht sich auf beide Tumortypen. Die Histologie war für das Gesamtüberleben nicht signifikant. Details zu den durchgeführten Bestrahlungen wurden in Bezug auf die 153 behandelten Metastasen genannt, nicht die 60 Patienten. Die häufigsten Konzepte waren: 97-mal FSRT 3 x 10 Gy, 34-mal RC à 20 Gy und 32-mal FSRT 6 x 6 Gy.

In der Studie von Schmidberger et al. (2018) aus Deutschland wurden Daten von Melanom-Patienten ausgewertet, die aufgrund von Hirnmetastasen bestrahlt worden waren und vor oder nach RT Ipilimumab erhalten hatten. 15 Patienten erhielten eine SST, 7 eine Kombination aus SST und GHB und 19 eine alleinige GHB.

Nierenzellkarzinom: Die Überlebensdaten in der Literatur zu Patienten mit Nierenzellkarzinom und mittels RT behandelten Hirnmetastasen waren spärlich. Die Studie von Lesueur et al. (2018) wurde bereits bei der Gruppe der malignen Melanome vorgestellt. Sie zeigte eine dieser Arbeit ähnliche mediane Überlebenszeit.

Das Gesamtüberleben der US-amerikanischen Studie von Bates et al. (2017) war hingegen etwas niedriger. Dieser Eindruck relativiert sich allerdings bei Betrachtung des 95%-Konfidenzintervalls, das einen größeren Bereich umspannt. Bates et al. verglichen verschiedene RT-Konzepte sowie die parallele Gabe von Kinase-Inhibitoren. Neun Patienten erhielten eine alleinige RC, elf eine alleinige GHB und 5 eine Kombination aus GHB und RC.

Mammakarzinom: Das Gesamtüberleben der Patienten mit einem Mammakarzinom als Primärtumor wurde mit drei Studien verglichen, einmal waren die Daten in einem ähnlichen Bereich, zweimal lagen die Literaturwerte deutlich niedriger.

Von den 111 Patienten von Ou et al. (2019) aus China wurden 83 mittels GHB (Dosis im Median 30 Gy auf 10 Fraktionen) behandelt. 28 erhielten RC, die periphere Dosis betrug hier 15-24 Gy, bei einer 50%-Isodose lag die maximale Dosis zwischen 30-48 Gy.

Bei Jeene et al. (2018) wurden Daten von mehreren niederländischen Zentren analysiert, 1962 Mammakarzinom-Patienten mit Hirnmetastasen wurden mindestens am ganzen Gehirn bestrahlt, die Gesamtdosis betrug 20 Gy bei 5 Fraktionen à 4 Gy.

Auch bei Frisk et al. (2017) aus Schweden wurden die Patienten mit GHB behandelt. Von 281 Patienten erhielten 212 eine Gesamtdosis von 30 Gy in 10 Fraktionen à 3 Gy, 21 Patienten 20 Gy in 5 Fraktionen à 4 Gy, ein Patient 40 Gy in 20 Fraktionen à 2 Gy und von einem Patienten fehlten die Dosisangaben.

Die deutlich niedrigeren medianen Überlebenszeiten von Jeene et al. und Frisk et al. könnten daran liegen, dass Patienten, die mittels GHB behandelt werden, meist schon oligometastasiert sind und für andere radikalere Therapieschemata nicht in Frage kommen (Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2015).

Bösartige Neubildungen des Gastrointestinaltraktes: Aktuelle Angaben zum Gesamtüberleben von Patienten mit GI-Tumoren und bestrahlten Hirnmetastasen waren rar. Eine Studie aus Deutschland (Stavrinou et al., 2019) beschäftigte sich mit der RT operierter Hirnmetastasen von Ösophaguskarzinomen. Postoperativ erhielten 13 Patienten eine GHB, 8 Patienten eine FSRT und 4 Patienten keine RT. Aufgrund der kleinen Fallzahl scheint die Aussagekraft eher gering zu sein, obwohl sich die medianen Überlebenszeiten von Stavrinou et al. und dieser Arbeit ähneln.

Die Studie aus Südkorea von Y. Park et al. (2015) untersuchte das Gesamtüberleben von mittels GHB behandelten Patienten mit Hirnmetastasen eines hepatozellulären Karzinoms. Von 97 Patienten erhielt 71 alleinige GHB, 18 eine adjuvante GHB nach Operation (14 Patienten) oder RC (4 Patienten) und 8 eine Salvage-GHB nach Operation (2 Patienten), RC (4 Patienten) oder der Kombination aus Operation und RC (2 Patienten). Die Gesamtdosis der GHB betrug im Median 30 Gy bei 10 Fraktionen. Die mediane Überlebenszeit von Y. Park et al. war im Vergleich zu dieser Arbeit niedriger.

Die Gruppe der bösartigen Neubildungen des Gastrointestinaltraktes umfasst in dieser Arbeit die ICD-10-Codes C15-C26. Darin inbegriffen sind sowohl Ösophaguskarzinome als auch Leberzellkarzinome. Allerdings beläuft sich die Anzahl an Patienten bei Ersteren auf neun, bei Letzteren auf einen Patienten. Dies gestaltet einen wirklichen Vergleich mit den vorhandenen Literaturangaben schwierig.

4.2.2 Meningeome

Die mittlere Überlebenszeit der 289 Meningeom-Patienten betrug $14,3 \pm 0,3$ Jahre (95%-KI 13,6-15,0 Jahre) in dieser Arbeit. Ein Vergleich mit aktuellen Werten aus der Literatur wurde angestrebt, Tabelle 18.

Die italienische Studie von Di Franco et al. (2018) untersuchte die SST von Meningeomen mittels CyberKnife. Insgesamt wurden 52 Patienten behandelt. Fünf erhielten eine RC (10-15 Gy), der Rest wurde mehrzeitig mit drei bis sechs Fraktionen und einer Gesamtdosis von 15-30 Gy bestrahlt. Die meisten Meningeome (23) waren an der Schädelbasis lokalisiert, gefolgt von der Konvexität (10) und der Falx cerebri (8). Laut den Autoren hatte die Lokalisation keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben. In Bezug auf das Gesamtüberleben wurde die mediane Überlebenszeit angegeben, welche diese Arbeit nicht erreichte. Aus diesem Grund und der deutlich geringeren Fallzahl bei Di Franco et al. besteht eine eingeschränkte Vergleichbarkeit.

Eine höhere Fallzahl und ein längerer Beobachtungszeitraum lagen bei der niederländischen Studie von van Alkemade et al. vor, die bereits aus dem Jahr 2012 stammt. Die Autoren analysierten retrospektiv die Daten von 205 Patienten, die von 1985-2002 aufgrund eines Meningeomes (WHO Grad I) operiert und in 29 Fällen auch bestrahlt wurden. In 39% der Fälle handelte es sich um ein Meningeom der Schädelbasis, 34% waren Konvexitätsmeningeome und 17% lagen im Bereich der Falx cerebri und des Sinus sagittalis. Die Lokalisation war kein eigenständiger prognostischer Faktor. Lagen die 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von van Alkemade et al. und dieser Arbeit noch eng beieinander, war nach 15 Jahren ein leichter Unterschied erkennbar. Die 20-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Niederländer lag bei 53,4%, ein zukünftiger Vergleich mit Daten des MRI könnte den Unterschied verdeutlichen oder widerlegen.

Tabelle 18: Vergleich OS der Meningeom-Patienten

	n	OS [Jahre]		x-Jahres-OS [%]			
		MW	95%-KI	1	5	10	15
S. Park et al., 2019	272	-	-	-	99,5	-	-
Diese Arbeit – Schädelbasis	207	14,9	14,1-15,6	99,0	92,6	81,4	74,6
van Alkemade et al., 2012	205	-	-	-	91,5	81,4	62,5
Di Franco et al., 2018	52	3,5*	2,2-4,8*				
Holleczek et al., 2019	992				84,6	71,6	
Hua et al., 2020	192	8,4	-		89,1		
Diese Arbeit	289	14,3	13,6-15,0	98,6	90,6	79,1	70,2

*** Median**

Die nächste Vergleichsstudie wurde 2019 in Südkorea publiziert (S. Park et al., 2019). Die Autoren untersuchten die Daten von 272 Patienten mit Schädelbasis-Meningeomen (WHO

Grad I und II), die zwischen 2000 und 2017 operativ behandelt wurden. 33 Patienten erhielten zusätzlich eine adjuvante RT. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei S. Park et al. ein wenig höher. Eine naheliegende Erklärung birgt die Patientenauswahl. Eine adjuvante RT sei Patienten mit einem WHO Grad II-Meningeom, einem umfangreichen Resttumor nach OP oder mit durch den Tumor verursachten Beschwerden empfohlen worden. Nur 12,1% der 272 Patienten erhielten eine adjuvante RT.

In der ebenfalls retrospektiven Arbeit von Hua et al. (2020) über Langzeitergebnisse der Behandlung parasagittaler Meningeome erhielten 21,9% der insgesamt 192 Patienten mit größtenteils WHO Grad I – Meningeomen (68,2%) eine adjuvante Strahlentherapie nach operativer Resektion. Hua et al. fanden ein verbessertes Gesamtüberleben bei Patienten mit höhergradigen Primärtumoren nach adjuvanter Bestrahlung. Insgesamt lag das mittlere Gesamtüberleben bei 8,4 Jahren mit einer Spannweite von 0,3 +3– 17,4 Jahren. Nach drei, fünf und sieben Jahren betrug die jeweilige Überlebensrate 94,8%, 89,1% und 83,8%. Ob die Differenz bezüglich des mittleren Gesamtüberlebens im Vergleich zu dieser Arbeit beispielsweise der Lokalisation oder einem höheren Anteil an höhergradigen Meningeomen geschuldet sei, könnte eine nähere Subgruppenanalyse zeigen.

Das hier größte Patientenkollektiv beschrieb eine bevölkerungsbasierte Studie aus Deutschland von Holleczeck et al. (2019), welche Daten von 992 Patienten mit der Erstdiagnose Meningeom zwischen 2000 und 2015 auswertete. 92% der Patienten waren operiert worden, Angaben zu RT lagen nicht vor. Mit 84,6% nach fünf Jahren und 71,6% nach 10 Jahren lag die Gesamtüberlebensrate jeweils unter den Ergebnissen dieser Arbeit. Ob eine mögliche Ursache dieser Diskrepanz in strahlentherapeutischen Maßnahmen liegen könnte, könnten weitere Studien untersuchen.

4.2.3 Vestibularisschwannome

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit VS betrug 14,5 Jahre (95%-KI 13,9-15,1 Jahre). Die 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 81,2%.

Die Literaturrecherche erbrachte Daten zu progressionsfreiem Überleben (PFS) und lokaler Tumorkontrolle, nicht aber zu Gesamtüberleben von VS-Patienten, sodass eine direkte Vergleichbarkeit nicht gegeben war. Der zunehmende Fokus auf diese Endpunkte sowie auf Lebensqualität könnte den hohen Überlebensraten geschuldet sein, welche sich im Rahmen dieses benignen Tumorleidens zeigen (Soulier et al., 2017). Soulier et al. fanden in ihrer Studie zur Lebensqualität von 807 Patienten mit VS Hinweise, dass insbesondere bei kleinen Tumorumfängen ein abwartendes Vorgehen im Vergleich zu therapeutischen Interventionen eine höhere Lebensqualität mit sich bringt. Andererseits fanden Akpinar et al. (2016) auch Indizien, dass eine frühzeitige RC sich langfristig positiver auf das Hörvermögen auswirken

kann. Dass mittels RC hohe PFS-Raten erreicht werden können, zeigten Johnson et al. (2019) in ihrer Studie zu Langzeitergebnissen primärer RC bei VS, siehe Tabelle 19. Zwischen 1987 und 2008 hatten 871 Patienten Gamma-Knife-Behandlungen erhalten. Ähnlich und auch in Tabelle 19 aufgeführt sind die Ergebnisse von Huang et al. (2017), welche das PFS von 168 Patienten untersuchten, die zwischen 1988 und 2011 mittels RC nach operativer VS-Resektion therapiert wurden.

Tabelle 19: OS und progressionsfreies Überleben bei Patienten mit VS

	n	OS [Jahre]		x-Jahres-OS [%]			
		MW	95%-KI	3	5	10	15
Diese Arbeit	289	14,5	13,9-15,1	95,2	94,1	87,7	81,2
		PFS (Jahre)		x-Jahres-PFS			
	n	MW	95%-KI	3	5	10	15
Huang et al., 2017	168			97	95	90	-
Johnson et al., 2019	871			97	95	94	-

Zwischen RC und FSRT zeigte sich in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben. Söderlund Diaz and Hallqvist (2020) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis bezüglich der lokalen Kontrolle in ihrer Studie zur SST von VS. Von 136 Patienten erhielten zwischen 2005 und 2017 37 eine RC und 99 eine hypofraktionierte SST, unter beiden Formen zeigte sich eine lokale Tumorkontrollrate von 92,8 % nach fünf Jahren. Das Review von Persson et al. (2017) beschäftigte sich ebenfalls mit dem Vergleich von RC und FSRT bei Vestibularisschwannomen. Die Autoren analysierten 19 Publikationen, 17 zu RC und zwei zu FSRT. Patienten, die fraktioniert behandelt wurden, schienen ein höheres Risiko für Schädigungen der Nervi facialis und trigeminus zu haben. Allerdings vermissten Persson et al. für eine höhere Aussagekraft Fallserien zu FSRT mit höheren Fallzahlen und längeren Beobachtungszeiträumen. Auch seien randomisierte, kontrollierte Studien nötig, um auf einem höheren Evidenzgrad Leitlinien einzuführen.

4.2.4 Hypophysenadenome

Die mediane Überlebenszeit betrug 17,2 Jahre (95%-KI: 9,0-25,3 Jahre). Die 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei 65,9%. Die meisten aktuellen Studien gaben den Nachsorgezeitraum und/oder das progressionsfreie Überleben an, ein Gesamtüberleben wurde häufig nicht genannt. Ausnahmen waren die Studie von Iwata et al. (2016) aus Japan und die Studie von Minniti et al. (2015) aus Italien, Tabelle 20. Iwata et al. untersuchten die Daten von 35 Patienten mit somatotrophem HPA, die zwischen 2001 und 2012 mittels

CyberKnife eine hypofraktionierte SST erhielten. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 100% (95%KI 100-100%). Im Gegensatz zu Iwata et al. lag der Anteil der somatotrophen HPA dieser Arbeit nur bei 8%, ein Vergleich gestaltete sich daher schwierig.

Bei der Publikation von Minniti et al. erhielten 68 Patienten mit großen, nicht funktionellen HPA zwischen 2004 und 2012 FSRTs mit einer Gesamtdosis von 45-50,4 Gy bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy und 25-28 Fraktionen. Ein leichter Unterschied bei der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zugunsten Minniti et al. wird bei der 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit deutlicher. Mögliche Ursache könnten zumindest zum Teil die Anteile von sezernierenden HPA (32,3%) und Mikroadenomen (4,8%) an der HPA-Gruppe dieser Arbeit sein.

Tabelle 20: Vergleich OS von HPA-Patienten

	n	OS [Jahre]		x-Jahres-OS [%]			
		MW	95%-KI	1	5	10	15
Iwata et al., 2016	35				100		
Minniti et al., 2015	68				97	93	
Diese Arbeit	62	17,2	9,0-25,3	98,3	91,2	79,7	65,9

Die Überlebensdaten weisen darauf hin und auch die aktuellen Publikationen mit ihrem Fokus auf progressionsfreiem statt Gesamt-Überleben zeigen, dass Meningeome, Vestibularisschwannome und Hypophysenadenome heutzutage in der Regel nicht mehr lebensbedrohlich sind. Dadurch tritt die Lebensqualität der Patienten in den Vordergrund. Diese kann einerseits durch Beschwerden der Grunderkrankung geschmälert sein, andererseits durch Therapienebenwirkungen. Nach Jahrzehnten des Aktionismus erlaubt unter anderem die verbesserte Bildgebung inzwischen bei einigen gutartigen Erkrankungen auch ein abwartendes Vorgehen. Demgegenüber stehen zahlreiche Fortschritte bei den Therapien. Die Entwicklung zielgerichteter Medikamente ermöglicht neue Behandlungskombinationen. Wann diese zum Einsatz kommen und wann man sich in Geduld üben sollte, werden zukünftige Studien ermitteln.

4.3 Ein Ausblick

Fortschritte der Radiotherapie betrafen nicht nur die stereotaktischen Bestrahlungen, sondern erfolgten auch im Rahmen der bildgeführten RT (IGRT) und der intensitätsmodulierten RT (IMRT). Daher ist eine sehr genaue Bestrahlung komplexer Zielvolumina nicht mehr nur in Form einer stereotaktischen RT möglich. Unter dem Begriff der Hochpräzisions-

Strahlentherapie sind heutzutage sehr individuelle an den jeweiligen Patienten angepasste Behandlungskonzepte realisierbar.

Diese sind auch im Rahmen der verschiedenen Therapiesäulen der Onkologie zu sehen, deren kombinierter Einsatz bereits klinische Realität ist und eine zunehmende, institutionalisierte Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen ärztlichen Fachrichtungen erfordert, zum Beispiel durch interdisziplinäre Tumorboards, welche sich auch positiv auf das Ergebnis für die Patienten auswirken kann (Prades, Remue, van Hoof, & Borrás, 2015). Stereotaxie kann hier als Konsolidierung nach operativen Interventionen (Combs et al., 2018) Anwendung finden oder auch als definitive Alternative zu Operationen (Graber et al., 2019).

Onkologische Behandlungskonzepte beinhalten auch immer häufiger gezielte systemische Therapien, von denen in der Zukunft noch viel zu erwarten ist. Dass sie die Strahlentherapie gänzlich ersetzen werden, ist unwahrscheinlich. Es ist eher Aufgabe der Forschung, den kombinierten Einsatz im interdisziplinären Setting mit den jeweiligen Vorteilen und Einschränkungen zu untersuchen. Die Erforschung von molekularen Vorgängen an Tumorzellen kann aber auch der RT neue Erkenntnisse schenken (W. Li & Yu, 2020). So könnten neue Faktoren entdeckt werden, die den Erfolg einer RT unterstützen oder behindern. Durch höhere Überlebenschancen bei Tumorerkrankungen wird die Lebensqualität mit Erkrankung und Therapie vermutlich weiter in den Vordergrund treten. Daher ist für zukünftige Studien eine gute Anbindung der Patienten zur Dokumentation von Wirkung und Nebenwirkungen notwendig. Neue niederschwellige Möglichkeiten bieten hier Applikations-basierte Modelle des Patient-Reported-Outcomes (Kessel et al., 2019).

5. Zusammenfassung

Die Stereotaxie ist eine Form der perkutanen Strahlentherapie, welche seit den 1950er Jahren von der ursprünglich einzeitigen, intrakraniellen Anwendung zur fraktionierten Behandlung auch extrakranieller Läsionen weiterentwickelt wurde und inzwischen eine veritable Therapieoption verschiedenster benigner und maligner Erkrankungen ist (DEGRO AG Stereotaxie, 2018; L. Leksell, 1951; Tome et al., 2002).

An der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar wurde die Stereotaxie schon früh etabliert und von 2002 bis 2016 2075 Patienten mittels 2876 stereotaktische Bestrahlungen intrakraniell, an der Schädelbasis sowie an der Halsregion behandelt. Wurden während der ersten fünf Jahre Hirnmetastasen von Adenokarzinomen der Lunge und Mammakarzinomen sowie Meningeome gleichermaßen am häufigsten bestrahlt, nahm der Anteil der Gliome zu und machte von 2012 bis 2016 fast ein Drittel der in diesem Zeitraum durchgeführten stereotaktischen Radiotherapien aus. Fast ein Drittel betrug auch der Anteil der Gliome an den FSRT, gefolgt von den Meningeomen. Das Schema 54 Gy à 1,8 Gy wurde bei den FSRT am häufigsten angewandt, die Zielvolumina waren zu fast zwei Drittel kleiner als 50,0 cm³. Die meisten der Bestrahlungen waren jedoch Radiochirurgien, bei denen in einer Fraktion meist 20 Gy appliziert wurden. Mehr als zwei Drittel der PTVs waren kleiner 3,00 cm³. Häufigste Indikation der RC waren Hirnmetastasen von Adenokarzinomen der Lunge und Mammakarzinomen. Hier ließen sich hohe lokale Kontrollraten erreichen, weshalb die SRT inzwischen als nicht-invasive und nebenwirkungsarme Therapie eine reelle Alternative zu operativen Interventionen darstellt (Akanda et al., 2020; Graber et al., 2019).

Die geschätzten Überlebenszeiten und -wahrscheinlichkeiten der am MRI stereotaktisch bestrahlten Patienten deckt sich, soweit vergleichbar, mit Angaben aus der Literatur.

Die stereotaktische Strahlentherapie ist an der Klinik für RadioOnkologie des MRI eine etablierte Behandlung bei einer Vielzahl von gut- und bösartigen Tumorerkrankungen. Vor allem bei Hirnmetastasen, die den Hauptteil der intrakraniellen Raumforderungen ausmachen, erzielen stereotaktische Bestrahlungen gute Erfolge (Specht et al., 2016). Durch das neue Leksell Gamma Knife® Icon™ (Elekta, Schweden), siehe Abbildung 2, der Klinik konnte das Therapiespektrum seit Februar 2020 noch erweitert werden.

Nachdem lange Zeit eine Verbesserung der Überlebenschancen nach Tumorerkrankung oberste Prämisse war, spielt inzwischen auch die Lebensqualität der Patienten eine größere Rolle. Eine moderne Hochpräzisionstherapie erarbeitet deshalb im interdisziplinären Team gemeinsam mit dem Patienten individuelle Therapieziele und mögliche Umsetzungen. Das Erreichen dieser Ziele kann in der Nachsorge mittels Patient-Reported-Outcome erfragt und analysiert werden (Kessel et al., 2019). Dies könnte die Grundlage weiterer Studien bilden.

LITERATURVERZEICHNIS

- Adler, J. R., Chang, S. D., Murphy, M. J., Doty, J., Geis, P., & Hancock, S. L. (1997). The Cyberknife: A frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *69*(1-4 Pt 2), 124–128. <https://doi.org/10.1159/000099863>
- Anselmo, P., Casale, M., Arcidiacono, F., Trippa, F., Rispoli, R., Draghini, L., . . . Maranzano, E. (2019). Twelve-year results of LINAC-based radiosurgery for vestibular schwannomas. *Strahlentherapie Und Onkologie*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01498-7>
- Babu, R., Sharma, R., Bagley, J. H., Hatef, J., Friedman, A. H., & Adamson, C. (2013). Vestibular schwannomas in the modern era: Epidemiology, treatment trends, and disparities in management. *Journal of Neurosurgery*, *119*(1), 121–130. <https://doi.org/10.3171/2013.1.JNS121370>
- Bates, J. E., Youn, P., Peterson, C. R., Usuki, K. Y., Walter, K. A., Okunieff, P., & Milano, M. T. (2017). Radiotherapy for Brain Metastases From Renal Cell Carcinoma in the Targeted Therapy Era: The University of Rochester Experience. *American Journal of Clinical Oncology*, *40*(5), 439–443. <https://doi.org/10.1097/COC.000000000000186>
- Bergström, M., & Greitz, T. (1976). Stereotaxic computed tomography. *AJR. American Journal of Roentgenology*, *127*(1), 167–170. <https://doi.org/10.2214/ajr.127.1.167>
- Betti, O. O., Galmarini, D., & Derechinsky, V. (1991). Radiosurgery with a linear accelerator. Methodological aspects. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *57*(1-2), 87–98. <https://doi.org/10.1159/000099559>
- Bilger, A., Frenzel, F., Oehlke, O., Wiehle, R., Milanovic, D., Prokic, V., . . . Grosu, A.-L. [Anca-Ligia] (2017). Local control and overall survival after frameless radiosurgery: A single center experience. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, *7*, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2017.09.007>
- Buetow, M. P., Buetow, P. C., & Smirniotopoulos, J. G. (1991). Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *Radiographics : A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, *11*(6), 1087–1106. <https://doi.org/10.1148/radiographics.11.6.1749851>
- Chanson, P., Dormoy, A., & Dekkers, O. M. (2019). Use of radiotherapy after pituitary surgery for non-functioning pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology*, *181*(1), D1-D13. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0058>
- Chen, Y., Wei, J., Cai, J., & Liu, A. (2019). Combination therapy of brain radiotherapy and EGFR-TKIs is more effective than TKIs alone for EGFR-mutant lung

adenocarcinoma patients with asymptomatic brain metastasis. *BMC Cancer*, 19(1), 793. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6005-6>

Chernak, E. S., Rodriguez-Antunez, A., Jelden, G. L., Dhaliwal, R. S., & Lavik, P. S. (1975). The use of computed tomography for radiation therapy treatment planning. *Radiology*, 117(3 Pt 1), 613–614. <https://doi.org/10.1148/117.3.613>

Colombo, F., Benedetti, A., Pozza, F., Avanzo, R. C., Marchetti, C., Chiarego, G., & Zanardo, A. (1985). External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery*, 16(2), 154–160. <https://doi.org/10.1227/00006123-198502000-00005>

Combs, S. E., Engelhard, C., Kopp, C. [Christine], Wiedenmann, N., Schramm, O., Prokic, V., . . . Grosu, A.-L. [Anca-Ligia] (2015). Long-term outcome after highly advanced single-dose or fractionated radiotherapy in patients with vestibular schwannomas - pooled results from 3 large German centers. *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 114(3), 378–383. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.01.011>

Combs, S. E., Volk, S., Schulz-Ertner, D., Huber, P. E., Thilmann, C., & Debus, J. (2005). Management of acoustic neuromas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT): Long-term results in 106 patients treated in a single institution. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 63(1), 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.01.055>

Combs, S. E., Welzel, T., Schulz-Ertner, D., Huber, P. E., & Debus, J. (2010). Differences in clinical results after LINAC-based single-dose radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy for patients with vestibular schwannomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 76(1), 193–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.01.064>

DEGRO AG Stereotaxie (2018, May 15). Definition und Qualitätsanforderungen der Stereotaktischen Strahlentherapie – eine Konsensus Empfehlung der DEGRO AG Stereotaxie. Retrieved from <https://www.degro.org/ag-stereotaxie/definition-radiochirurgie-stereotaxie/>

Deutsche Hirntumorhilfe. Hirnmetastasen. [Webpage]. Retrieved from <https://www.hirntumorhilfe.de/hirntumor/tumorarten/hirnmetastasen/> on 09.05.2020

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (August 2019a). *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. Version 4.2, AWMF Registernummer: 032-045OL. Retrieved from <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Oktober 2019b). *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms*. Langversion 3.2, AWMF Registernummer: 032/024OL. Retrieved from <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>

Di Franco, R., Borzillo, V., Ravo, V., Falivene, S., Romano, F. J., Muto, M., . . . Muto, P. (2018). Radiosurgery and stereotactic radiotherapy with cyberknife system for meningioma treatment. *The Neuroradiology Journal*, *31*(1), 18–26. <https://doi.org/10.1177/1971400917744885>

Dolecek, T. A., Propp, J. M., Stroup, N. E., & Kruchko, C. (2012). Cbtrus statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncology*, *14 Suppl 5*, v1-49. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos218>

Elekta AB. Leksell Gamma Knife Icon. [Webpage]. Retrieved from <https://spaces.hightail.com/receive/LQnRDkFDfM> on 22.04.2020

Frisk, G., Tinge, B., Ekberg, S., Eloranta, S., Bäcklund, L. M., Lidbrink, E., & Smedby, K. E. (2017). Survival and level of care among breast cancer patients with brain metastases treated with whole brain radiotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, *166*(3), 887–896. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4466-3>

Gal, T. J., Shinn, J., & Huang, B. (2010). Current epidemiology and management trends in acoustic neuroma. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery : Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, *142*(5), 677–681. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.01.037>

Gavrilovic, I. T., & Posner, J. B. (2005). Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology. *Journal of Neuro-Oncology*, *75*(1), 5–14. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-8093-6>

Graber, J. J., Cobbs, C. S., & Olson, J. J. (2019). Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Use of Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery*, *84*(3), E168-E170. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy543>

Grosu, A.-L. [Anca-Ligia], Weber, W., Feldmann, H. J., Wuttke, B., Bartenstein, P., Gross, M. W., . . . Molls, M. [Michael] (2000). First experience with I-123-alpha-methyl-tyrosine spect in the 3-D radiation treatment planning of brain gliomas. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, *47*(2), 517–526. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00423-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00423-5)

Hartmann, G. H., Schlegel, W., Sturm, V., Kober, B., Pastyr, O., & Lorenz, W. J. (1985). Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, *11*(6), 1185–1192. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(85\)90068-9](https://doi.org/10.1016/0360-3016(85)90068-9)

Horsley, V., & Clarke, R. H. (1908). The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. *Brain*, *31*(1), 45–124. <https://doi.org/10.1093/brain/31.1.45>

Hounsfield, G. N. (1973). Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *The British Journal of Radiology*, *46*(552), 1016–1022. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-46-552-1016>

Iwata, H., Sato, K., Nomura, R., Tabei, Y., Suzuki, I., Yokota, N., . . . Shibamoto, Y. (2016). Long-term results of hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for growth hormone-secreting pituitary adenoma: Evaluation by the Cortina consensus. *Journal of Neuro-Oncology*, *128*(2), 267–275. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2105-1>

Jeene, P. M., Vries, K. C. de, van Nes, J. G. H., Kwakman, J. J. M., Wester, G., Rozema, T., . . . Stalpers, L. J. A. (2018). Survival after whole brain radiotherapy for brain metastases from lung cancer and breast cancer is poor in 6325 Dutch patients treated between 2000 and 2014. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, *57*(5), 637–643. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1418534>

Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie. STEREOTAKTUM. [Webpage]. Retrieved from <https://www.radonc.med.tum.de/STEREOTAKTUM> on 09.05.2020

Kopp, C. [C.], Theodorou, M., Poullos, N., Astner, S. T., Geinitz, H., Stalla, G. K., . . . Grosu, A.-L. [A.-L.] (2013). Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of pituitary adenomas. *Strahlentherapie Und Onkologie*, *189*(11), 932–937. <https://doi.org/10.1007/s00066-013-0433-z>

Lake, M. G., Krook, L. S., & Cruz, S. V. (2013). Pituitary adenomas: An overview. *American Family Physician*, *88*(5), 319–327.

Leksell, D. (2007). The Future of Radiosurgery. *Progress in Neurological Surgery*, *20*, 388–391. <https://doi.org/10.1159/000100180>

Leksell, L. [L.] (1983). Stereotactic radiosurgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *46*(9), 797. <https://doi.org/10.1136/jnnp.46.9.797>

Leksell, L. [L.], & Jernberg, B. (1980). Stereotaxis and tomography. A technical note. *Acta Neurochirurgica*, *52*(1-2), 1–7. <https://doi.org/10.1007/bf01400939>

Leksell, L. [L.], LARSSON, B., ANDERSSON, B., REXED, B., SOURANDER, P., & MAIR, W. (1960). Lesions in the depth of the brain produced by a beam of high energy protons. *Acta Radiologica*, *54*, 251–264. <https://doi.org/10.3109/00016926009172547>

Leksell, L. [Lars], Leksell, D., & Schwebel, J. (1985). Stereotaxis and nuclear magnetic resonance. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. (48), 14–18.

Lesueur, P., Lequesne, J., Barraux, V., Kao, W., Geffrelot, J., Grellard, J.-M., . . . Stefan, D. (2018). Radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases from radioresistant primaries (melanoma and renal cancer). *Radiation Oncology (London, England)*, *13*(1), 138. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1083-1>

Li, C., Guo, J., Zhao, L., Hu, F., Nie, W., Wang, H., . . . Zhang, X. (2019). Upfront whole brain radiotherapy for multiple brain metastases in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Cancer Management and Research*, *11*, 3433–3443. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S196881>

Li, W. [Wang], & Yu, H. (2020). Separating or combining immune checkpoint inhibitors (ICIs) and radiotherapy in the treatment of NSCLC brain metastases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *146*(1), 137–152. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03094-9>

Lu, F., Hou, Y., Xia, Y., Li, L. [Lan], Wang, L., Cao, K., . . . Li, W. [Wenhui] (2019). Survival and intracranial control outcomes of whole-brain radiotherapy (WBRT) alone versus WBRT plus a radiotherapy boost in non-small-cell lung cancer with brain metastases: A single-institution retrospective analysis. *Cancer Management and Research*, *11*, 4255–4272. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S203461>

Lutz, W., Winston, K. R., & Maleki, N. (1988). A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, *14*(2), 373–381. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(88\)90446-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(88)90446-4)

MacManus, M., Nestle, U., Rosenzweig, K. E., Carrio, I., Messa, C., Belohlavek, O., . . . Jeremic, B. (2009). Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: laea expert report 2006-2007. *Radiotherapy and Oncology*, *91*(1), 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.11.008>

Minniti, G., Scaringi, C., Poggi, M., Jaffrain Rea, M. L., Trillò, G., Esposito, V., . . . Enrici, R. M. (2015). Fractionated stereotactic radiotherapy for large and invasive non-functioning pituitary adenomas: Long-term clinical outcomes and volumetric MRI assessment of tumor response. *European Journal of Endocrinology*, *172*(4), 433–441. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0872>

Ntali, G., & Wass, J. A. (2018). Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*, 21(2), 111–118. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0869-3>

Ou, D., Cao, L., Xu, C., Kirova, Y., & Chen, J.-Y. (2019). Upfront brain radiotherapy may improve survival for unfavorable prognostic breast cancer brain metastasis patients with Breast-GPA 0-2.0. *The Breast Journal*, 25(6), 1134–1142. <https://doi.org/10.1111/tbj.13426>

Park, S., Cha, Y. J., Suh, S. H., Lee, I. J., Lee, K.-S., Hong, C.-K., & Kim, J. W. (2019). Risk group-adapted adjuvant radiotherapy for WHO grade I and II skull base meningioma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 145(5), 1351–1360. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02891-6>

Park, Y., Kim, K. S., Kim, K. [Kyubo], Chie, E. K., Kim, J. H., Kim, J.-S., . . . Chang, A. R. (2015). Nomogram prediction of survival in patients with brain metastases from hepatocellular carcinoma treated with whole-brain radiotherapy: A multicenter retrospective study. *Journal of Neuro-Oncology*, 125(2), 377–383. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1926-7>

Patnaik, U., Prasad, S. C., Tutar, H., Giannuzzi, A. L., Russo, A., & Sanna, M. (2015). The long-term outcomes of wait-and-scan and the role of radiotherapy in the management of vestibular schwannomas. *Otology & Neurotology : Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 36(4), 638–646. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000657>

Persson, O., Bartek, J., Shalom, N. B., Wangerid, T., Jakola, A. S., & Förander, P. (2017). Stereotactic radiosurgery vs. Fractionated radiotherapy for tumor control in vestibular schwannoma patients: A systematic review. *Acta Neurochirurgica*, 159(6), 1013–1021. <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3164-6>

Propp, J. M., McCarthy, B. J., Davis, F. G., & Preston-Martin, S. (2006). Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas. *Neuro-Oncology*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1215/S1522851704001097>

Qing, D., Zhao, B., Zhou, Y.-C., Zhu, H.-L., & Ma, D.-Y. (2019). Whole-brain radiotherapy plus sequential or simultaneous integrated boost for the treatment of a limited number of brain metastases in non-small cell lung cancer: A single-institution study. *Cancer Medicine*, 9(1), 238–246. <https://doi.org/10.1002/cam4.2696>

Rasmussen, R., Claesson, M., Stangerup, S.-E., Roed, H., Christensen, I. J., Cayé-Thomasen, P., & Juhler, M. (2012). Fractionated stereotactic radiotherapy of vestibular

schwannomas accelerates hearing loss. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 83(5), e607-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.078>

Riley, R. S., June, C. H., Langer, R., & Mitchell, M. J. (2019). Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 18(3), 175–196. <https://doi.org/10.1038/s41573-018-0006-z>

Rogers, L., Barani, I., Chamberlain, M., Kaley, T. J., McDermott, M., Raizer, J., . . . Vogelbaum, M. A. (2015). Meningiomas: Knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *Journal of Neurosurgery*, 122(1), 4–23. <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS131644>

Roos, D. E., Potter, A. E., & Brophy, B. P. (2012). Stereotactic radiosurgery for acoustic neuromas: What happens long term? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 82(4), 1352–1355. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.04.068>

Schmidberger, H., Rapp, M., Ebersberger, A., Hey-Koch, S., Loquai, C., Grabbe, S., & Mayer, A. (2018). Long-term survival of patients after ipilimumab and hypofractionated brain radiotherapy for brain metastases of malignant melanoma: Sequence matters. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 194(12), 1144–1151. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1356-5>

Schneider, A. B., Ron, E., Lubin, J., Stovall, M., Shore-Freedman, E., Tolentino, J., & Collins, B. J. (2008). Acoustic neuromas following childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck. *Neuro-Oncology*, 10(1), 73–78. <https://doi.org/10.1215/15228517-2007-047>

Schwartz, M. (1998). Stereotactic radiosurgery: Comparing different technologies. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 158(5), 625–628.

Solberga, T., Selcha, M., Smathersa, J., & DeSallesb, A. F. (1998). Fractionated stereotactic radiotherapy: rationale and methods. *Medical Dosimetry*, 23(3), 209–219. [https://doi.org/10.1016/S0958-3947\(98\)00016-8](https://doi.org/10.1016/S0958-3947(98)00016-8)

Spiegel, E. A., Wycis, H. T., Marks, M., & Lee, A. J. (1947). Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science*, 106(2754), 349–350. Retrieved from www.jstor.org/stable/1675876

Stavrinou, P., Plambeck, L., Proescholdt, M., Ghadimi, M., Goldbrunner, R., & Grau, S. (2019). Brain metastases from esophageal cancer: A retrospective analysis of the outcome after surgical resection followed by radiotherapy. *Medicine*, 98(34), e16653. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016653>

Van Alkemade, H., Leau, M. de, Dieleman, E. M. T., Kardaun, J. W. P. F., van Os, R., Vandertop, W. P., . . . Stalpers, L. J. A. (2012). Impaired survival and long-term neurological problems in benign meningioma. *Neuro-Oncology*, *14*(5), 658–666. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos013>

Wiemels, J., Wrensch, M., & Claus, E. B. (2010). Epidemiology and etiology of meningioma. *Journal of Neuro-Oncology*, *99*(3), 307–314. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0386-3>

Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2016). *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Berlin.

Zhang, G., Zeng, R., Wang, K., A, Y., Li, L. [Linhai], & Gong, K. (2019). Clinical efficacy and safety evaluation of pemetrexed combined with radiotherapy in treatment of patients with lung adenocarcinoma brain metastasis. *Oncology Letters*, *17*(3), 2874–2880. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.9894>

Zhang, S.-M., Zhu, Q.-G., Ding, X.-X., Lin, S., Zhao, J., Guan, L., . . . Zhang, H.-Q. (2018). Prognostic value of EGFR and KRAS in resected non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Management and Research*, *10*, 3393–3404. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S167578>

DANKSAGUNG

An erster Stelle danke ich meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs, die mir diese Dissertation ermöglichte.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Kerstin Kessel für Ihre geduldige Unterstützung bei den verschiedenen Phasen dieser Arbeit.

Meiner Schwester Barbara Schmidt danke ich für ihr offenes Ohr, die aufbauenden Worte und die Struktur, die sie mir gibt.

Herzlichst bedanke ich mich bei meinen Eltern, Monika Wittmann-Schmidt und Werner Schmidt. Durch ihre Unterstützung konnte ich Medizin studieren und promovieren. Sie fordern und fördern mich, schenken mir Vertrauen und geben mir Mut, meine Träume zu verwirklichen. Vielen Dank!

