

Aus dem
Charité Centrum 14 für Tumormedizin
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Volker Budach

Habilitationsschrift

Roboterassistierte Radiochirurgie komplexer Tumorerkrankungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radioonkologie und Strahlentherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Carolin Senger

Eingereicht: Januar 2022
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Cordula Petersen
2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Simone Marnitz-Schulze

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1 Einleitung	4
1.1 Stereotaktische Radiochirurgie	4
1.2 Technologie des CyberKnife®-Systems	5
1.3 Durchführung der CyberKnife®-Behandlung	6
1.4 Komplexe Tumorerkrankungen	7
1.4.1 Nierenzellkarzinome – eingeschränkte Nierenfunktion	7
1.4.2 Hirnmetastasen – ältere Patienten	8
1.4.3 Meningeome – atypisch, anaplastisch, Optikusscheide	9
1.5 PET/MRT-basierte Bestrahlungsplanung	10
1.6 Zielsetzung	11
2 Eigene Arbeiten	13
2.1 Zusammenfassung Publikation 1: Robotergestützte stereotaktische ablativ Radiotherapie des Nierenzellenkarzinoms bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	13
2.2 Zusammenfassung Publikation 2: Wirksamkeit und Sicherheit der CyberKnife®-Radiochirurgie bei älteren Patienten mit Hirnmetastasen	24
2.3 Zusammenfassung Publikation 3: Bildgeführte robotergestützte Radiochirurgie zur Behandlung rezidivierender Meningeome WHO Grad II und III	36
2.4 Zusammenfassung Publikation 4: Effektivität und Sicherheit der robotergestützten Radiochirurgie bei Optikusscheidenmeningeomen	50
2.5 PET/MRT	68
2.5.1 Zusammenfassung Publikation 5: Bedeutung des 68Ga-DOTATOC- PET/MRT auf die robotergestützte radiochirurgische Bestrahlungsplanung bei Meningeom-Patienten	68
2.5.2 Zusammenfassung Publikation 6: 68Ga-DOTATOC-PET/MRT - ein sicheres Bildgebungsverfahren für die robotergestützte radiochirurgische Behandlungsplanung bei Patienten mit Optikusscheidenmeningiomen	77
3 Diskussion	90
3.1 CyberKnife® im Vergleich mit anderen Systemen	90
3.2 Lokale Tumorkontrolle im Vergleich	91
3.3 Funktionserhalt und Toxizitätsprofil der Radiochirurgie	95
3.4 Relevanz des 68Ga-DOTATOC-PET/MRT für die Bestrahlungsplanung	98
4 Schlussfolgerung	101
5 Ausblick	102
6 Zusammenfassung	103
7 Literaturangaben	105
8 Danksagung	112
9 Erklärung	113

Abkürzungen

CK	CyberKnife®
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQD2	Äquivalenzdosis für Fraktionierungen in 2 Gy
FSRT	Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
68Ga-DOTATOC	[⁶⁸ Ga-DOTA ⁰ ,Tyr ³]-Octreotid
GK	Gamma Knife
GPA	Graded Prognostic Assessment
GTV	Gross tumor volume
Gy	Gray
KPS	Karnofsky-Index
LED	lichtemittierende Dioden
LINAC	Linearbeschleuniger
MPRAGE	Magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo
MRT	Magnetresonanztomographie
NCC	Nierenzellkarzinom
ONSM	Optikusscheidenmeningeom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTV	Planungszielvolumen
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RRS	Roboterassistierte Radiochirurgie
SAB	Stereotactic ablative body radiotherapy
SBRT	Stereotactic body radiation therapy
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie
SRT	Stereotaktische Radiotherapie
SUVmax	Maximum standardized uptake value
WBRT	Ganzhirnbestrahlung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit des Textes wurde in dieser Arbeit das generische Maskulinum des Wortes Patient für beide Geschlechter vertretend eingesetzt.

1 Einleitung

Die Strahlentherapie lässt sich über 125 Jahre auf die Entdeckung der Röntgenstrahlung durch den deutschen Physiker Wilhelm Conrad Röntgen im Jahr 1895 zurückverfolgen. In der Medizin wird die Strahlentherapie seit über 100 Jahren zur Behandlung von Tumoren eingesetzt, wobei erste medizinische Linearbeschleuniger (LINAC) mit Megavolt-Röntgenstrahlung ab Mitte des 20. Jahrhunderts verwendet wurden. Parallel erfolgte die Entwicklung der Radiochirurgie als Instrument der minimalinvasiven Neurochirurgie. Die Erfindung der Computertomographie (CT) durch den britischen Elektrotechniker Godfrey Hounsfield im Jahr 1971 und der Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) ab 1981 in der klinischen Routine ermöglichten eine bessere Darstellung von Tumoren und damit eine gezieltere Behandlung [1]. Infolge des kontinuierlichen technischen Fortschritts der letzten Jahrzehnte konnte sich die Strahlentherapie von einer zweidimensionalen Bestrahlung zu einer stereotaktischen bildgesteuerten Strahlentherapie entwickeln.

1.1 Stereotaktische Radiochirurgie

Gemäß der Konsensus-Empfehlung der Arbeitsgruppe Stereotaxie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie lässt sich die stereotaktische Strahlentherapie hinsichtlich ihres Indikationsspektrums, ihrer Fraktionierung und ihrer Qualitätsanforderungen in drei Formen unterteilen: die stereotaktische Radiochirurgie (SRS), die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (SRT/FSRT) und die extrakranielle stereotaktische Strahlentherapie oder Körperstereotaxie (SBRT/SABR) [2, 3]. Für die Anwendung der SRS gibt es verschiedene Bestrahlungsgeräte, wie das Gamma Knife (GK), stereotaxie-adaptierte Linearbeschleuniger und das CyberKnife® (CK)

Der Terminus SRS wurde 1951 von Lars Leksell, Professor für Neurochirurgie am Karolinska-Institut in Schweden, für die punktgenaue, fokussierte Bestrahlung im Hirnbereich mit hohen Einzeldosen definiert [1, 3]. Das Ziel war die Entwicklung einer Methode zur nicht-invasiven Behandlung von intrakraniellen Läsionen, die für eine offene Operation nicht zugänglich oder ungeeignet waren. Die klinische Umsetzung erfolgte 1968 mit der Installation des ersten GK (Elekta AB, Stockholm, Schweden), welches ionisierende Strahlung in Form von radioaktiven Kobaltquellen in einer halbkugelförmigen Anordnung mit einem stereotaktischen Rahmen koppelt [1, 4, 5]. Wesentliche Einschränkungen waren die Notwendigkeit eines invasiv fixierten stereotaktischen Rahmens, die begrenzte Möglichkeit der fraktionierten Bestrahlung und die Beschränkung auf kraniale Läsionen.

In den 1980er Jahren entwickelte sich die SRS zu einer aufstrebenden Technologie und es erfolgte die erfolgreiche Anpassung von LINAC-basierten Systemen. Um die Präzision des GK und das Potenzial der SRS auf andere Bereiche des Körpers auszuweiten, entwickelte John Adler, Professor für Neurochirurgie, 1994 das erste CK (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA) an der Stanford Universität in Kalifornien [1]. Die erste Publikation erschien 1997 zum Thema CK-Behandlung von 30 Patienten mit malignen intrakraniellen Tumoren und 2 Patienten mit spinalen Hämangioblastomen [6]. Derzeit gibt es 12 CK-Zentren in Deutschland, das erste universitäre existiert seit 2011 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Vor allem im letzten Jahrzehnt hat die stereotaktische Strahlentherapie als Alternative und Ergänzung zur Operation und zur konventionellen Bestrahlung zunehmend an Bedeutung gewonnen.

1.2 Technologie des CyberKnife®-Systems

Das CK verfügt über zwei einzigartige Fähigkeiten: eine nichtisozentrische Strahlkonfiguration und die Echtzeitverfolgung von bewegten Zielen [7]. Hauptkomponente des CK ist ein kompakter Linearbeschleuniger, der auf einem sechssachsigem Industrieroboter (KUKA AG, Augsburg, Deutschland) montiert ist. Hochenergetische Röntgenstrahlen mit einer Photonenenergie von 6 MeV werden in einer Art „dose painting“ abgegeben, um die Dosisverteilung an das Bestrahlungszielvolumen anzupassen. [8].

Ein zweites wesentliches Element ist das Bildortungssystem zur Positionskontrolle, bestehend aus zwei orthogonal an der Decke montierten diagnostischen Röntgenröhren und zwei im Boden eingelassenen Flachbilddetektoren. Die Bildführung macht die invasive Fixierung mit einem stereotaktischen Rahmen überflüssig [6]. Einzelne Strukturen des Schädelknochens (6D Skull Tracking), der Wirbelsäule (Xsight® Spine Tracking System) oder vorab implantierte Goldmarker (Fiducial Tracking) können somit präzise erfasst werden [7]. Zur exakten Patientenpositionierung vergleicht ein automatischer Tracking-Algorithmus die Echtzeit-Röntgenbilder mit den digital rekonstruierten Bildern des Planungs-CT. Dabei kann die Positionsabweichung in drei Translations- und drei Rotationsrichtungen (sechs Freiheitsgrade) ermittelt werden [9]. Abweichungen werden entweder über die robotergeführte Behandlungsliege oder automatisch durch eine Ausgleichsbewegung des beschleunigertragenden Roboterarms vor jeder Strahlabgabe kompensiert [10].

Für die Bestrahlung von atembeweglichen Tumoren im Thorax und im Abdomen werden drei optische Marker (LED) am Brustkorb des Patienten angebracht und ihre atemsynchrone Bewegung mit einer Kamera aufgezeichnet. Vor Beginn der Behandlung wird diese kontinuierliche LED-Bewegung mit der Tumorbewegung im Patienten korreliert. Dazu wird

über das Röntgensystem in jeder Atemphase die Position des Tumors (Xsight® Lung Tracking System) bzw. des Goldmarkers (Synchrony® Respiratory Tracking System) bestimmt [7]. Die externe Atembewegung und die interne Tumorposition werden zeitlich synchronisiert, sodass die Tumorposition anhand der LED-Bewegung vorhergesagt und die Atembewegung des Tumors während der Bestrahlung durch das CK nachgefahren werden kann.

Zur Strahlkollimation stehen am CK der Charité insgesamt 12 fixe Rundlochkollimatoren (5,0 bis 60,0 mm Durchmesser im Referenzabstand von 80,0 cm) und eine variable Iris-Blende zur Verfügung, mit der die Feldgröße von Strahl zu Strahl verändert werden kann [11]. Die Bestrahlung erfolgt in „Step and Shoot“-Technik. Die CK-Behandlungsplanung wurde mit MultiPlan 4.5/Precision 2.0 durchgeführt. Der Ray-Tracing- und der Monte-Carlo-Algorithmus werden routinemäßig zur Dosisberechnung verwendet.

1.3 Durchführung der CyberKnife®-Behandlung

Die mit dem CK durchgeführte SRS, nachfolgend auch als robotergestützte Radiochirurgie (RRS) bezeichnet, ist bildgesteuert und rahmenlos. Bei der RRS werden kleine, gut abgrenzbare Volumina mit hohen Einzeldosen bestrahlt, wobei die Gesamtdosis oft in einer Sitzung oder hypofraktioniert in bis zu fünf Fraktionen verabreicht wird [12]. Aufgrund der ablativen Einzeldosen erfordert die RRS höchste Präzision, die technisch bei <1,0 mm liegt [13, 14]. Außerdem ist ein steiler Dosisgradient erforderlich, um umliegendes Normalgewebe zu schonen und Toxizitäten zu vermeiden. Die RRS erreicht den steilsten Dosisabfall mit einer Verschreibungsisodose zwischen 50,0 und 70,0 % des Dosismaximums, während Werte >80,0 % mit einem geringeren Dosisgradienten einhergehen [15-17]. Die Grundlage des Zielvolumens ist in der Regel ein mit dem Planungs-CT koregistriertes MRT. Zusätzlich wird die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-basierte Hybridbildgebung zunehmend für die Bestrahlungsplanung eingesetzt [18]. Die Erweiterung des Tumolvolumens (GTV) zur Generierung eines Planungszielvolumens (PTV), um technische Unsicherheiten auszugleichen, reicht von 0 bis 1,0 mm für kraniale Läsionen (z. B. Hirnmetastasen, Meningeome) und von 3,0 bis 5,0 mm für extrakranielle atemabhängige Tumore (z. B. Nierenzell- und Lungenkarzinome) [19, 20]. Zur Bewertung der Dosis-Volumen-Begrenzungen von Risikoorganen durch Ärzte und Medizinphysiker steht der Bericht der AAPM Task Group 101 (2010), der UK Consensus (2018) und von Timmerman (2022) zur Verfügung [21-23].

1.4 Komplexe Tumorerkrankungen

Das Behandlungsspektrum am CK der Charité umfasst in absteigender Häufigkeit ca. 60,0 % intrakranielle Tumore (Hirnmetastasen, Meningeome, Akustikusneurinome etc.) und ca. 40,0 % extrakranielle Tumore (Wirbelkörper-, Lymphknoten-, Lungen-, Leber- und Nebennierenmetastasen sowie Primärtumore der Lunge, Prostata und Niere). Die Komplexität jeder Tumorerkrankung und damit auch ihrer Behandlung steigt mit weiteren Faktoren, z. B. relevanten Nebendiagnosen, hohem Patientenalter, Tumorrezidiv, vorangegangener Bestrahlung oder der Lokalisation in der Nähe von Risikostrukturen. Oftmals werden hierbei individualisierte Therapiestrategien auf Basis einer begrenzten Anzahl publizierter Daten notwendig, so auch bei der Anwendung der RRS bei den nachfolgend aufgeführten Tumorerkrankungen.

1.4.1 Nierenzellkarzinome – eingeschränkte Nierenfunktion

Das Nierenzellkarzinom (NCC) macht jährlich etwa 4,0 % der neu diagnostizierten Krebserkrankungen aus. Die Inzidenz bei Männern (26/100.000) liegt deutlich über der von Frauen (12/100.000). Die Erkrankung tritt häufig im siebten Lebensjahrzehnt auf. Ungefähr 70,0 bis 80,0 % der NCC haben eine klarzellige Histologie. Rauchen, Adipositas und arterielle Hypertonie sind bekannte Risikofaktoren. Zu den häufigsten hereditären Formen des NCC gehört das Von-Hippel-Lindau-Syndrom. Die radikale Nephrektomie sollte beim lokal begrenzten NCC nicht angewendet werden, wenn eine partielle Nephrektomie als Standardtherapie möglich ist (5-Jahres-Gesamtüberleben 85,0 % vs. 78,0 %, $p = 0,01$), da diese mit einem erhöhten Risiko für chronische Nierenerkrankungen und kardiovaskuläre Morbidität sowie Mortalität verbunden ist [24, 25].

Ältere Patienten mit kleinen NCC, komorbide Patienten, die für eine Operation ungeeignet sind, Patienten mit einer genetischen Prädisposition für die Entwicklung multipler Tumoren und Patienten mit bilateralen Tumoren oder mit einer einzelnen Niere und einem hohen Risiko für einen vollständigen Verlust der Nierenfunktion nach einer partiellen Nephrektomie sind Kandidaten für minimalinvasive Verfahren wie die Radiofrequenz- und Kryoablation oder die Radiochirurgie als nichtinvasive Behandlungsoption mit dem Ziel des Erhalts der Nierenfunktion [26].

Das NCC wird in der Literatur häufig als radioresistenter Tumor beschrieben [27]. Dennoch sind in der Vergangenheit pathologische Komplettremissionen nach ablativer Strahlentherapie

beschrieben worden [28]. Die Tumorbewegung und die Notwendigkeit hoher Strahlendosen bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Nierenparenchyms stellen die größte Herausforderung dar. Nach der Implantation eines Goldmarkers ermöglicht die RRS eine kontinuierliche Tumorverfolgung unter freier Atmung, sodass minimale Abstände zwischen GTV und PTV erforderlich sind [19].

Die drei bisher größten Studien zur CK-Radiochirurgie beim NCC mit zusammen 99 Patienten zeigten lokale Kontrollraten von 93,0 bis 98,0 % bei Einzeitdosen von 25,0 Gray (Gy) und 24,0 bis 48,0 Gy in drei bis vier Fraktionen über eine Nachbeobachtungszeit von 3,2 bis 28,0 Monaten [19, 28, 29]. Obwohl die Daten zeigen, dass sowohl RRS als auch SABR eine gute lokale Tumorkontrolle bei NCC erreichen können, beschränken sich die meisten Studien auf Patienten mit normaler oder nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion [30].

1.4.2 Hirnmetastasen – ältere Patienten

Im Verlauf einer malignen Tumorerkrankung entwickeln 25,0 bis 40,0 % der Patienten Hirnmetastasen. [31-33]. Die Inzidenz von Hirnmetastasen (7-14/100.000) hat aufgrund längerer Überlebenszeiten durch bessere Kontrolle der Primärtumorerkrankung und extrakranieller Metastasen (z. B. vom Lungen-, Mammakarzinom, malignes Melanom) sowie durch den zunehmenden Einsatz der Magnetresonanztomografie (MRT) zugenommen und wird durch die Verbesserung der systemischen Therapien, insbesondere der Immun- und der zielgerichteten Therapien, weiter zunehmen [34, 35].

Bei Patienten mit 1 bis 3 kleinen asymptomatischen Läsionen ohne chirurgische Indikation oder operativ nicht zugängliche Hirnmetastasen ist die SRS anstelle der Ganzhirnbestrahlung (WBRT) Standard. Dies wurde durch mehrere Phase-III-Studien belegt, die ein vergleichbares Überleben mit besserem Erhalt der kognitiven Funktion und höherer Lebensqualität mit SRS allein im Vergleich zu SRS plus WBRT zeigten [36-38]. Prinzipiell kann die SRS bei Patienten mit bis zu 10 Hirnmetastasen eingesetzt werden, dies gilt auch für Patienten ≥ 65 Jahre basierend auf einer prospektiven japanischen Studie, die in einer Subgruppenanalyse auch bei älteren Patienten keinen Unterschied in der neurologischen Mortalität oder im medianen Gesamtüberleben bei 2 bis 4 vs. 5 bis 10 Läsionen feststellte (10,8 vs. 8,9 Monate, $p = 0,561$) [39].

Es wird angenommen, dass in naher Zukunft 70,0 % der Krebsdiagnosen pro Jahr bei älteren Menschen auftreten werden, weshalb Ärzte mit einer größeren Population von alternden Patienten konfrontiert sein werden [40, 41]. Zur Abschätzung der Lebenserwartung von

Patienten mit Hirnmetastasen wurden prognostische Indizes entwickelt. Für Patienten im Alter von ≥ 70 Jahre, die eine GK SRS von Hirnmetastasen erhielten, erwies sich der Graded Prognostic Assessment (GPA) als ein starker prognostischer Faktor im Hinblick auf das Überleben. In der Studie betrug das mediane Gesamtüberleben für einen GPA ≥ 2 : 7,0 Monate vs. GPA < 2 : 4,2 Monate ($p = 0,001$) [42]. Insgesamt sind ältere Patienten in Studien unterrepräsentiert, sodass die Entscheidungen in der klinischen Praxis hauptsächlich auf retrospektiven Patientenserien und der persönlichen Erfahrung und Einschätzung des behandelnden Arztes beruhen. Die Anzahl der Publikationen, die eine SRS bei älteren Patienten unterstützen, ist sehr begrenzt und beschränkt sich auf Daten zur konventionellen LINAC- oder GK-basierten SRS [43-48].

1.4.3 Meningeome – atypisch, anaplastisch, Optikusscheide

Die jährliche Inzidenz von Meningeomen beträgt 3,5/100.000, davon sind 65,0 bis 80,0 % WHO Grad I (benigne), 20,0 bis 35,0 % WHO Grad II (atypisch) und $< 3,0$ % WHO Grad III (anaplastisch) [49, 50]. Optikusscheidenmeningeome (ONSM) sind mit 1,0 bis 2,0 % aller Meningeome seltene Tumoren der vorderen Sehbahn [51]. Meningeome werden am häufigsten im mittleren bis späten Erwachsenenalter bei weiblichen Patienten diagnostiziert [32]. In Hinblick auf die Molekulargenetik treten Meningeome generell mit größerer Häufigkeit bei genetischen Störungen wie der Neurofibromatose Typ 2 auf, auch bilaterale ONSM sind hierbei möglich [50, 52].

Die mikrochirurgische Resektion ist die Behandlung der Wahl, wenn diese unter Berücksichtigung von sowohl patientenbezogenen Faktoren wie Alter, Karnofsky-Index (KPS) und medizinischen Komorbiditäten als auch von behandlungsbezogenen Faktoren wie Symptomen und Resektabilität (Nähe zu Risikostrukturen wie Hirnnerven oder Gefäßen) möglich ist [32]. Die Rezidivrate für WHO Grad I-, Grad II- und Grad III- Meningeome nach alleiniger Resektion liegt bei 1,0 bis 16,0 %, 20,0 bis 41,0 % und 56,0 bis 63,0 % [32]. Aufgrund dessen erfordern atypische und anaplastische Meningeome häufig eine adjuvante oder Rezidiv-Bestrahlung sowie wiederholte Operationen. Aufgrund der Präzision wird die FSRT sowohl für höhergradige Meningeome mit einer Gesamtdosis $> 54,0$ bis 60,0 Gy als auch für ONSM mit einer kumulativen Dosis von 50,4 bis 54,0 Gy eingesetzt [50, 53, 54].

Der Wert der SRS bei höhergradigen Meningeomen sowie bei ONSM ist aufgrund der geringen Datenlage nach wie vor umstritten. Berichtete Serien zur SRS von WHO Grad II- und III-Meningeomen mit Einzeildosen von 14,0 bis 18,0 Gy am GK zeigten lokale Kontrollraten von

72,0 bis 85,0 %, 36,0 bis 69,0 % und 44,0 bis 56,0 % nach 1,3 und 5 Jahren, [55-59]. Die GK-basierte SRS wurde bei der Behandlung von ONSM nur selten angewandt, da der feste Rahmen eine Dosisapplikation in einer einzigen Fraktion erfordert, die in der Regel die Dosistoleranz der Sehbahn übersteigt [21, 60]. Bei einer begrenzten Anzahl von Patienten wurde auch die CK-Radiochirurgie mit variierenden lokalen Kontrollraten bei höhergradigen Meningeomen (WHO Grad II bis III: 90,0 bis 93,0 %, 57,0 bis 71,0 % und 49,0 bis 50,0 % nach 1, 3 und 5 Jahren) und ONSM (100,0 % nach 3 Jahren) eingesetzt [61-64]. Dennoch ist die volle Bandbreite der Wirksamkeit noch unbekannt.

1.5 PET/MRT-basierte Bestrahlungsplanung

Während die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)/CT mittlerweile eine weitverbreitete Technologie ist, sind kombinierte Systeme aus PET und MRT noch relativ selten [65]. Die gleichzeitige Erfassung von PET- und MRT-Datensätzen mit einem neuen Hybrid-PET/MRT-System führt zu einer optimalen räumlichen und zeitlichen Co-Registrierung von strukturellen, funktionellen und molekularen Bilddaten. Seit 2016 ist an der Charité - Universitätsmedizin Berlin ein PET/MRT verfügbar.

Das MRT bietet im Vergleich zum CT einen besseren Weichteilkontrast und ermöglicht eine genauere Visualisierung von intrakraniellm Gewebe, einschließlich kritischer Strukturen für die radiochirurgische Planung, z. B. das optische System. Die Kombination aus PET und MRT hat sich somit im Vergleich zum PET/CT zur Methode der Wahl bei der Beurteilung von Hirntumoren im Allgemeinen entwickelt [66].

Der kritischste Schritt der RRS-Bestrahlungsplanung ist die präzise Definition der Tumorgrenzen in der Nähe von Risikoorganen wie Hirnstamm, Sehnerven oder Chiasma. In ausgewählten Fällen, insbesondere bei Schädelbasistumoren, ONSM oder postoperativen Rezidiven, ist die standardmäßige kontrastmittelverstärkte CT- und MRT-Bildgebung nur bedingt in der Lage, die Tumorränder genau darzustellen [67]. In diesem Zusammenhang wird die PET/MRT-Hybridbildgebung zu einer Methode, um Meningeome vor einer Strahlentherapie einerseits zu diagnostizieren und andererseits ihr Zielvolumen genauer zu definieren [68]. In solchen Fällen wird [⁶⁸Ga-DOTA⁰,Tyr³]-Octreotid (68Ga-DOTATOC) zunehmend eingesetzt, da insbesondere die auf dem Somatostatinrezeptor vom Subtyp 2 basierende PET gezeigt hat, dass sie bei Meningeomen wertvolle diagnostische Informationen liefert, ohne dass eine invasive Biopsie erforderlich ist [68, 69]. Der Somatostatinrezeptor vom Subtyp 2 findet sich in hohen Konzentrationen in Meningeomen, aber nicht im gesunden Hirngewebe, mit Ausnahme der Hypophyse, und bietet daher einen sehr hohen Kontrast

zwischen Läsion und Hintergrund [70, 71]. Die erste Publikation zum 68Ga-DOTATOC-PET/MRT aus dem Jahr 2015 deutet auf eine einwandfreie Bildqualität des PET/MRT hin, wobei sie eine ideale Kombination aus hoher Sensitivität/Spezifität (PET) und bestmöglicher morphologischer Visualisierung von Meningeomen darstellt [68]. Der Bericht der RANO/PET-Gruppe (2017) lieferte eine Evidenz der Stufe 2 für den positiven Beitrag von 68Ga-DOTATOC-PET zur Tumorkonturierung für die Strahlentherapieplanung [67]. Die bisher veröffentlichten Studien, welche die Rolle der 68Ga-DOTATOC-PET bei der Strahlentherapieplanung untersuchten, verwendeten jedoch nur PET/CT, mit Ausnahme eines Fallberichts, in dem 68Ga-DOTATOC-PET/MRT verwendet wurde [18, 72-75]. Für die seltene Subgruppe der ONSM reduziert sich die bisherige Datenlage auf drei Arbeiten zum diagnostischen Einsatz des 68Ga-DOTATOC-PET/CT, darunter zwei Einzelfallberichte [69, 76, 77].

1.6 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, durch die Auswertung eines Patientenkollektivs mit komplexen Tumorsituationen, das seit 2011 im Charité Cyberknife Center behandelt wurde, die Anwendung der RRS für bestimmte Indikationen zu erweitern beziehungsweise die Datenlage zu verbessern. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf Patienten- und Tumorcharakteristika, Zielvolumina, Dosiskonzepte, moderne bildgebende Verfahren und radiochirurgische Behandlungsergebnisse gelegt. Das Tumoransprechen wurde anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST Version 1.1) analysiert. Akute und späte radiochirurgische Nebenwirkungen wurden anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.0) erfasst. Ein weiterer Schwerpunkt war die Optimierung der Bestrahlungsplanung bei komplizierter anatomischer Tumorlokalisation mittels PET/MRT-Hybridbildgebung.

Folgende wissenschaftliche Fragestellungen wurden im Einzelnen behandelt:

1. Wie ist die lokale Tumorkontrolle und Verträglichkeit der RRS beim NCC, in der Subgruppe der Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung? Ist die Schonung des verbliebenen Nierenparenchyms und damit der Erhalt der Nierenfunktion trotz atemabhängiger Tumorbewegung und der Notwendigkeit hoher ablativer Strahlendosen durch den Einsatz des CK möglich?
2. Wie sehen die onkologischen Ergebnisse der RRS bei älteren Patienten mit Hirnmetastasen aus, insbesondere im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit der CK-Behandlung?

3. Welche Rolle spielt die RRS bei der Behandlung von rezidivierenden WHO Grad II- und III- Meningeomen im Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle? Gibt es Risikofaktoren für die Entwicklung eines Lokalrezidivs?
4. Wie wirksam und sicher ist die CK-Therapie bei ONSM, zumal die Behandlung durch die RRS aufgrund der engen Lagebeziehung von Tumor und Sehnerv nach wie vor umstritten ist und nur unter strengen Vorgaben zu Risikoorgan-Toleranzdosen in spezialisierten Einrichtungen durchgeführt wird?
5. Gibt es Vorteile beim Einsatz des ^{68}Ga -DOTATOC-PET/MRT in der Bestrahlungsplanung vor RRS bei Meningeom-Patienten? Inwieweit beeinflusst die PET/MRT-Hybridbildgebung die Konturierung des Zielvolumens?
6. Welche Bedeutung hat die ^{68}Ga -DOTATOC-PET/MRT für die Diagnosesicherung und Zielvolumenkonturierung von ONSM?

2 Eigene Arbeiten

2.1 Zusammenfassung Publikation 1: Robotergestützte stereotaktische ablative Radiotherapie des Nierenzellenkarzinoms bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund einer vorbestehenden chronischen Nierenerkrankung, eines beidseitigen NCC, eines kontralateralen Tumorrezidivs nach einseitiger Nephrektomie oder einer Metastasierung des NCC in die kontralaterale Niere ist eine komplexe Aufgabe, bei der eine Behandlung unter Erhaltung des Nierenparenchyms unerlässlich ist, um die Notwendigkeit einer Hämodialyse zu vermeiden. Bisherige Studien zur SABR des NCC beschränkten sich auf Patienten ohne vorbestehende Nierenerkrankung [30].

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt folgender Arbeit: **Senger C**, Conti A, Kluge A, Pasemann D, Kufeld M, Acker G, Lukas M, Grün A, Kalinauskaite G, Budach V, Waiser J, Stromberger C. Robotic stereotactic ablative radiotherapy for renal cell carcinoma in patients with impaired renal function. *BMC Urol.* 2019 Oct 21;19(1):96. doi: 10.1186/s12894-019-0531-z.

„Hintergrund: Die robotergestützte SABR wird derzeit als nichtinvasive Behandlungsoption für Patienten mit NCC untersucht. Bei der Bestrahlung von NCC stellen die atemabhängige Tumorbewegung und die Notwendigkeit einer hohen Bestrahlungsdosis bei gleichzeitiger Schonung des restlichen Nierenparenchyms eine Herausforderung dar. Unser Ziel war es, die Sicherheit und Wirksamkeit der RRS für die Subgruppe der Patienten mit NCC und eingeschränkter Nierenfunktion zu untersuchen.

Methodik: Wir identifizierten retrospektiv alle Patienten mit NCC, die in unserer Einrichtung von 2012 bis 2017 mit einer RRS und Bewegungskompensation behandelt wurden. Diese erfolgte mit einer Einzeitdosis von 24,0-25,0 Gy oder in drei Fraktionen von je 12,0 Gy verschrieben auf die tumorumschließende 70,0 % Isodose. Die lokale Tumorkontrolle, das Gesamtüberleben sowie Nebenwirkungen durch die RRS wurden zusammen mit der Nierenfunktion und der Tumorbewegung untersucht.

Ergebnisse: Wir analysierten die Daten von 13 behandelten Läsionen bei 10 Patienten mit klarzelligem NCC und einem mittleren Patientenalter von $70,5 \pm 13,6$ Jahren (Spannweite: 48-87 Jahre). Vor der RRS wurde bei acht Patienten eine vorherige komplette und/oder partielle

Nephrektomie durchgeführt, sieben Patienten wiesen zum Behandlungszeitpunkt eine chronische Nierenkrankheit \geq Stadium 3 auf. Die Tumore hatten einen medianen Durchmesser von 28,8 mm (Spannweite: 9,0-70,0 mm). Die mediane minimale, mittlere und maximale Dosis im Planungszielvolumen betrug 23,2 Gy, 29,5 Gy und 35,0 Gy in Einzeit und 24,4 Gy, 42,5 Gy und 51,4 Gy in drei Bestrahlungsfraktionen. Eine anhaltende lokale Tumorkontrolle durch die RRS wurde bei neun von 10 Patienten (92,3% der Läsionen) und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten (Spannweite: 15-54 Monate) erreicht. Über die Hälfte der Patienten erlebte nach der Behandlung eine komplette (23,1%) oder partielle (30,8%) Remission. Mehr als ein weiteres Drittel (38,5%) hatte eine stabile Erkrankung. Der einzige Patient mit Lokalrezidiv wurde bei ausreichender Nierenfunktion der kontralateralen Niere fünf Monate nach RRS nephrektomiert. Insgesamt blieb die Nierenfunktion mit einer mittleren glomerulären Filtrationsrate von $51,3 \pm 19,7$ ml/min bei Studienbeginn und $51,6 \pm 25,8$ ml/min zum letzten Nachsorgezeitpunkt stabil. Die größte atemabhängige Tumorbewegung wurde in superior-inferior Richtung (3,0-24,7 mm) gesehen. Das CK kompensiert diese mit einer mittleren Zielabweichung von maximal 2,2 mm über die gesamte Behandlungszeit.

Schlussfolgerung: Die RRS ist für die Behandlung des NCC bei vorbestehender Nierenerkrankung technisch machbar und bietet eine gute lokale Tumorkontrolle nach etwa 2 Jahren Nachbeobachtung. Die RRS bietet durch die technische Möglichkeit der Kompensation der Tumorbewegung eine valide Behandlungsoption für Patienten, die durch eine partielle Nephrektomie oder andere ablativen Behandlungstechniken ein erhöhtes Risiko für ein terminales Nierenversagen haben.“ (Übersetzung durch die Autorin)

2.2 Zusammenfassung Publikation 2: Wirksamkeit und Sicherheit der CyberKnife®-Radiochirurgie bei älteren Patienten mit Hirnmetastasen

Bei älteren Tumorpatienten ist aufgrund der begrenzten Lebenserwartung der Einsatz der Radiochirurgie bei einer limitierten Anzahl von Hirnmetastasen weiterhin umstritten und Techniken wie die WBRT werden in der klinischen Routine weiterhin bevorzugt eingesetzt, trotz GK-basierten Studiendaten für Patienten mit bis zu 10 Hirnmetastasen, die den Einsatz der SRS zur lokalen Tumorkontrolle bei gleichzeitiger Minimierung der Toxizität empfehlen [39].

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: Acker G, Hashemi SM, Fuellhase J, Kluge A, Conti A, Kufeld M, Kreimeier A, Loebel F, Kord M, Sladek D, Stromberger C, Budach V, Vajkoczy P, **Senger C**. Efficacy and safety of CyberKnife radiosurgery in elderly patients with brain metastases: a retrospective clinical evaluation. *Radiat Oncol*. 2020 Sep 29;15(1):225. doi: 10.1186/s13014-020-01655-8.

„Hintergrund: Die SRS wird zunehmend bei bis zu 10 Hirnmetastasen anstelle der WBRT eingesetzt, um eine lokale Tumorkontrolle bei geringerer Neurotoxizität zu erreichen. Darüber hinaus steigt die Inzidenz von Hirnmetastasen aufgrund der zunehmenden Überlebensrate von Tumorpatienten. Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der CK-Radiochirurgie für die Subgruppe der älteren Patienten zu analysieren.

Methodik: Hierfür wurden alle Patienten mit Hirnmetastasen und einem Alter ≥ 65 Jahren identifiziert, die seit 2011 eine CK-Radiochirurgie erhielten. Entsprechende Daten bezüglich der primären Tumorerkrankung, multimodalen Behandlungen und des lokalen Therapieeffekts auf Basis der Bildgebung und der Behandlungssicherheit wurden ausgewertet. Das lokale progressionsfreie Intervall und das Gesamtüberleben wurden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert.

Ergebnisse: Wir identifizierten 97 Patienten (233 Hirnmetastasen), die zum Zeitpunkt der ersten RRS die Kriterien erfüllten. Das mittlere Alter betrug $73,2 \pm 5,8$ Jahre (Spannweite: 65,0-87,0 Jahre), wobei 13,4 % der Patienten > 80 Jahre alt waren. Einen initialen GPA von 2,3 und 4 hatten 5,2 %, 59,8 % und 35,1 % der Patienten. Die drei häufigsten Primärtumorerkrankungen waren Lungenkarzinome (40,2 %), NCC (22,7 %) und maligne Melanome (15,5 %). In 38,5 % der Behandlungen (47/122 Behandlungen) wurden mehrere Hirnmetastasen radiochirurgisch therapiert, bis zu acht Läsionen in einer Sitzung. Das mediane PTV betrug $1,05 \text{ cm}^3$ (Spannweite: $0,01\text{-}19,80 \text{ cm}^3$). Eine Einzeitbestrahlung wurde bei 92,3 % der Hirnmetastasen

mit einer medianen verschriebenen Dosis von 19,0 Gy (Spannweite: 12,0-21,0 Gy) appliziert. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 7,6 Monate mit einer großen Spannweite (0,3-76,3 Monate) aufgrund starker Unterschiede im Überleben der Patienten. Die Gesamtüberlebensraten 3, 6 und 12 Monate nach SRS betragen 79,0 %, 55,0 % und 23,0 %. Das progressionsfreie Überleben nach 6, 12, 24, 36 und 72 Monaten nach der SRS betrug 99,2 %, 89,0 %, 67,2 %, 64,6 % bzw. 64,6 %. Älteres Alter und weibliches Geschlecht waren prädiktive Faktoren für eine lokale Progression. Der GPA hatte keinen signifikanten Einfluss. Der KPS blieb bei 97,9% der Patienten stabil, nur ein Patient entwickelte nach der SRS einer Kleinhirnmetastase ein neurologisches Defizit (Ataxie, CTCAE Grad 2).

Schlussfolgerung: Die RRS ist eine sichere und effiziente Behandlungsoption für ältere Patienten mit Hirnmetastasen aufgrund der guten lokalen Kontrollraten ohne die Nebenwirkungen der WBRT. Ein höheres Alter und weibliches Geschlecht scheinen prädiktive Faktoren für eine lokale Progression zu sein. Prospektive Studien sind erforderlich, um die Rolle der RRS für ältere Patienten weiter zu definieren.“ (Übersetzung durch die Autorin)

2.3 Zusammenfassung Publikation 3: Bildgeführte robotergestützte Radiochirurgie zur Behandlung rezidivierender Meningeome WHO Grad II und III

Die Behandlung von höhergradigen Meningeomen, die eine erhebliche Morbidität und Mortalität verursachen können, ist häufig komplex und beinhaltet typischerweise eine Kombination aus Operation und Strahlentherapie [32]. Die SRS wird auch hierbei zunehmend eingesetzt, wobei die überwiegende Mehrheit an Studien auf GK-Serien beruht [55-59, 61].

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: Acker G, Meinert F, Conti A, Kufeld M, Jelgersma C, Nguyen P, Kluge A, Lukas M, Loebel F, Pasemann D, Kaul D, Budach V, Vajkoczy P, **Senger C**. Image-Guided Robotic Radiosurgery for Treatment of Recurrent Grade II and III Meningiomas. A Single-Center Study. World Neurosurg. 2019 Nov;131:e96-e107. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.058.

„Hintergrund: Die SRS wird bei höhergradigen Meningeomen zunehmend als Alternative zur konventionellen FSRT eingesetzt. Wir führten eine retrospektive Analyse unseres Patientenkollektivs mit höhergradigen Meningeomen durch, die mit bildgesteuerter RRS behandelt wurden.

Methodik: Es wurden alle Patienten mit atypischen (WHO Grad II) oder anaplastischen (WHO Grad III) Meningeomen identifiziert, die mittels CK behandelt wurden. Analysiert wurden lokale, regionale und distante Rezidive, Toxizität und Gesamtüberleben.

Ergebnisse: Hierfür wurden 127 behandelte Läsionen (105 Grad II, 22 Grad III) bei 35 Patienten identifiziert. Der Zeitraum zwischen der letzten Operation und der anschließenden RRS betrug im Mittel $30,8 \pm 24,5$ Monate. Die meisten Läsionen (83,5 %) wurden mit einer Einzeitbestrahlung behandelt. Das mediane PTV betrug $1,71 \text{ cm}^3$ (Spannweite: $0,06\text{-}22,5 \text{ cm}^3$). Insgesamt erzielte die RRS eine lokale Tumorkontrolle bei 83,0 % der Läsionen (84,0 % bei Grad II, 79,0 % bei Grad III) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten (Spannweite: 2,1-60,3 Monate). Die lokalen Kontrollraten betrugen 97,0 %, 77,0 % und 67,0 % nach 12, 36 und 60 Monaten bei atypischen und jeweils 66,0 % nach 12 und 24 Monaten bei anaplastischen Meningeomen. Das regionale progressionsfreie Überleben betrug 93,0 %, 73,0 % und 59,0 % nach 12, 36 und 60 Monaten bei atypischen und 93,0 % und 46,0 % nach 12 und 24 Monaten bei anaplastischen Meningeomen. Das distante progressionsfreie Überleben bei atypischen Läsionen lag bei 80,0 %, 44,0 % und 44,0 % nach 12, 36 bzw. 60 Monaten sowie 49,0 % und 24,0 % nach 12 und 24 Monaten bei anaplastischen Läsionen. In der multivariaten

Analyse waren ein höheres Patientenalter sowie die Äquivalenzdosis für Fraktionierungen in 2 Gy (EQD2) signifikante Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv.

Schlussfolgerung: Obwohl die tatsächlichen Grenzen der Wirksamkeit der RRS in prospektiven Studien weiter evaluiert werden müssen, scheint eine aggressive Behandlung von rezidivierenden höhergradigen Meningeomen durch eine hochdosierte Einzeit oder hypofraktionierte RRS zufriedenstellende lokale Kontrollraten zu erzielen.“ (Übersetzung durch die Autorin)

2.4 Zusammenfassung Publikation 4: Effektivität und Sicherheit der robotergestützten Radiochirurgie bei Optikusscheidenmeningeomen

ONSM stellen wie die höhergradigen Meningeome in der vorhergehenden Arbeit einen seltenen und in der Behandlung anspruchsvollen Subtyp von Meningeomen dar. Bisher wurden nur vier retrospektive Studien mit 3 bis 21 Patienten zur Behandlung von ONSM mittels CK- oder GK-Radiochirurgie veröffentlicht [60, 62-64]. Diese Studie stellt die bisher größte veröffentlichte Serie diesbezüglich dar.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: **Senger C**, Kluge A, Kord M, Zimmermann Z, Conti A, Kufeld M, Kreimeier A, Loebel F, Stromberger C, Budach V, Vajkoczy P, Acker G. Effectiveness and Safety of Robotic Radiosurgery for Optic Nerve Sheath Meningiomas: A Single Institution Series. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 30;13(9):2165. doi: 10.3390/cancers13092165.

„Die Rolle der RRS bei der Behandlung von ONSM ist nach wie vor umstritten und wird aufgrund der engen Vorgaben hinsichtlich der Toleranzdosen von Risikoorganen nur in spezialisierten Einrichtungen durchgeführt. Wir untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der RRS bei der Behandlung von ONSM. Fünfundzwanzig Patienten mit 27 ONSM-Läsionen, die sich einer RRS mit dem CK unterzogen, wurden retrospektiv analysiert (medianes Alter, 47,9 Jahre; 84,0% Frauen). Eine hypofraktionierte RRS in 4-5 Fraktionen und einer kumulativen Dosis von 20,0-25,0 Gy wurde bei 84,0% der Patienten und eine Einzeitbestrahlung mit einer Dosis von 14,0-15,0 Gy bei 16,0% der Patienten appliziert. Vor der RRS waren bereits sieben Patienten (28,0%) auf der betroffenen Seite erblindet. Bei den Patienten mit erhaltenem Sehvermögen vor der RRS blieb die Sehschärfe bei 90,0% gleich und verbesserte sich bei 10,0% der Patienten. Insgesamt betrug die lokale Tumorkontrolle 96,0% bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von $37,4 \pm 27,2$ Monaten. Weder das Alter der Patienten, eine vorangegangene Operation noch der Zeitraum von der Erstdiagnose bis zur RRS zeigten einen Einfluss auf den Visus vor oder nach der Radiochirurgie.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die RRS eine sichere und effektive Behandlung für ONSM darstellt. Die Hypofraktionierung der Radiochirurgie bei Patienten mit erhaltenem Visus vor einer CK-Therapie führt zu einer stabilen oder verbesserten Sehkraft.“
(Übersetzung durch die Autorin)

2.5 PET/MRT

2.5.1 Zusammenfassung Publikation 5: Bedeutung des 68Ga-DOTATOC-PET/MRT auf die robotergestützte radiochirurgische Bestrahlungsplanung bei Meningeom-Patienten

Die exakte Konturierung der Zielvolumina und der Risikoorgane ist bei komplizierten Meningeomlokalisationen oder postoperativ mit CT- oder MRT-Bildgebung allein komplex [67]. Eine PET-basierte Bildgebung wird in solchen Fällen zunehmend zur besseren Tumordarstellung eingesetzt, und insbesondere die auf dem Somatostatinrezeptor vom Subtyp 2 basierende 68Ga-DOTATOC-Anreicherung hat gezeigt, dass sie bei Meningeomen wertvolle Informationen liefert [78].

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: Acker G, Kluge A, Lukas M, Conti A, Pasemann D, Meinert F, Anh Nguyen PT, Jelgersma C, Loebel F, Budach V, Vajkoczy P, Furth C, Baur ADJ*, **Senger C***. Impact of 68Ga-DOTATOC PET/MRI on robotic radiosurgery treatment planning in meningioma patients: first experiences in a single institution. Neurosurg Focus. 2019 Jun 1;46(6):E9. doi: 10.3171/2019.3.FOCUS1925.

*geteilte Letztautorenschaft

„Hintergrund: Für die Planung der SRS von Meningeomen ist eine präzise Konturierung der Tumorgrenzen und der angrenzenden Risikoorgane von größter Bedeutung. Die korrekte Interpretation der Standard-CT- und MRT-Kopfbildgebung kann nach vorangegangenen Operationen oder bei komplex geformten Schädelbasismeningeomen eine Herausforderung darstellen. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von 68Ga-DOTATOC-PET/MRT auf die CK-Bestrahlungsplanung zu untersuchen.

Methodik: Es wurden retrospektiv 10 Patienten (11 Meningeom-Behandlungen) identifiziert, die vor der RRS eine 68Ga-DOTATOC-PET/MRT erhielten. Als Referenzstandard wurde das PTV definiert, das für die Behandlung der Patienten verwendet wurde. Dieses wurde von einem behandelnden Radiochirurgen (RS0) unter Verwendung fusionierter Planungs-CT- und PET/MRT-Datensätze konturiert. Die gleichen Meningeome wurden dann von einem anderen erfahrenen Radiochirurgen (RS1) und von einem weniger erfahrenen Radiochirurgen (RS2) ohne Verwendung der PET-Datensätze konturiert. Es wurde ein Vergleich der Zielvolumina durchgeführt, wobei der Fokus auf den volumenbasierten Messgrößen und dem Abstand zu

kritischen Strukturen lag. RS1 und RS2 füllten außerdem einen Fragebogen zur Unsicherheit bei der Behandlungsplanung und zum subjektiven Bedürfnis nach der Implementierung von PET-Datensätzen für die Zielvolumenkonturierung aus.

Ergebnisse: Die Analyse ergab eine subjektive persönliche Präferenz für die Verwendung des PET/MRT in allen Fällen für beide Radiochirurgen, insbesondere bei Konturierungsentscheidungen in der Nähe von kritischen Strukturen. Die Analyse der Planungsvolumina je Arzt zeigte signifikant kleinere RS2-PTV im Vergleich zu RS1-PTV und RS0-PTV (median: RS0: 4,3 cm³ [interquartiler Bereich: 3,4–6,5 cm³] und RS1: 4,5 cm³ [interquartiler Bereich: 2,7–6,0 cm³] vs. RS2: 2,6 cm³ [interquartiler Bereich: 2,0–5,0 cm³]; p = 0,003). Dies spiegelte sich auch in der besten räumlichen Kongruenz zwischen den beiden erfahrenen Radiochirurgen (RS0 und RS1) wider. Der prozentuale Anteil des von RS1 und RS2 im Vergleich zu RS0 zu gering konturierten Tumolvolumenanteils ist in beiden Fällen relevant, jedoch in größerem Ausmaß beim weniger erfahrenen Radiochirurgen RS2 (RS1: 19,1% [IQR 8,5%-22,0%] vs. RS2: 40,2% [interquartiler Bereich: 34,2%-53,0%]). Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Risikostrukturen (Hirnstamm, optisches System) festgestellt.

Schlussfolgerung: In dieser Studie wurde ein relevanter Einfluss der PET/MRT-Hybridbildgebung auf die Zielvolumenkonturierung und Abgrenzung von Meningeomen zu angrenzenden Risikoorganen bei insgesamt starker Abhängigkeit von der Erfahrung des behandelnden Arztes nachgewiesen. Diese Studie unterstützt die Relevanz des 68Ga-DOTATOC-PET/MRT als Werkzeug für die radiochirurgische Behandlungsplanung von Meningeomen.“ (Übersetzung durch die Autorin)

2.5.2 Zusammenfassung Publikation 6: 68Ga-DOTATOC-PET/MRT - ein sicheres Bildgebungsverfahren für die robotergestützte radiochirurgische Behandlungsplanung bei Patienten mit Optikusscheidenmeningiomen

Der Goldstandard für die Diagnose von ONSM ist die MRT-Bildgebung [79]. Wenn jedoch charakteristische Zeichen fehlen, ist die Abgrenzung zu anderen intraorbitalen Tumoren allein auf der Grundlage der MRT schwierig. Anknüpfend an die vorherige Arbeit untersuchten wir den Einsatz des 68Ga-DOTATOC-PET/MRT für die Subgruppe der ONSM.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: Graef J, Furth C, Kluge AK, Acker G, Kord M, Zimmermann Z, Amthauer H, Makowski M, Loebel F, Vajkoczy P, Budach V, **Senger C.** 68Ga-DOTATOC-PET/MRI - A Secure One-Stop Shop Imaging Tool for Robotic Radiosurgery Treatment Planning in Patients with Optic Nerve Sheath Meningioma. *Cancers* (Basel). 2021 Jul 1;13(13):3305. doi: 10.3390/cancers13133305.

„ONSM sind selten, können aber zu irreversibler Erblindung führen. Die Hybridbildgebung kann sowohl die Tumorabgrenzung als auch die diagnostische Genauigkeit durch die Bindung des Somatostatinanalogon DOTATOC an den Somatostatinrezeptor vom Subtyp 2, der von Meningeomen exprimiert wird, verbessern. Es fehlen jedoch relevante klinische Daten für die Subgruppe der ONSM. Wir analysierten retrospektiv alle Patienten unserer Institution mit Verdacht auf ONSM, die zwischen 2018 und 2019 vor der RRS ein PET/MRT mit 68Ga-DOTATOC erhielten. Es wurden acht Patienten mit 10 Fällen von vermuteten ONSM (7 Frauen, mittleres Alter 54,5 Jahre) eingeschlossen. Neun von 10 ONSM wurden als PET-positiv klassifiziert mit einem medianen maximalen standardisierten Aufnahmewert (SUV_{max}) von 5,6 (interquartiler Bereich: 2,6–7,8). Bei allen neun ONSM, die eine Aufnahme von 68Ga-DOTATOC zeigten, konnte die hybride PET/MRT-Bildgebung zur Zielvolumenkonturierung vor der RSS verwendet werden. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,7 Monaten (Spannweite: 6,4-19,6 Monate) wurde bei allen Patienten eine lokale Tumorkontrolle erreicht. Die Radiochirurgie führte bei zwei von acht Patienten zu einer Verbesserung der Sehschärfe, während bei sechs Patienten das Sehvermögen stabil blieb.

Somit kann die 68Ga-DOTATOC-PET/MRT-Hybridbildgebung zur Zielvolumenkonturierung vor RRS von ONSM eingesetzt werden, da sie sowohl die diagnostische Genauigkeit verbessert als auch eine sichere Behandlungsplanung ermöglicht.“ (Übersetzung durch die Autorin)

3 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einsatz der Radiochirurgie bei Patienten mit komplexen Tumoren analysiert, die aufgrund individueller Faktoren (u. a. Alter, Komorbiditäten, Vorbehandlungen, Tumorlokalisation) eine CK-Behandlung mit dem primären Ziel der lokalen Tumorkontrolle unter Berücksichtigung des Funktionserhalts und potenzieller Nebenwirkungen erhielten.

Zunächst wurde die RRS als mögliche Behandlungsalternative für Patienten mit NCC und eingeschränkter Nierenfunktion erforscht. Darüber hinaus wurde die Anwendung der Radiochirurgie bei älteren Patienten mit einer begrenzten Anzahl von Hirnmetastasen mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle bei gleichzeitiger Minimierung der Toxizität untersucht. Aus unserer CK-Kohorte wurden zudem die Daten zu höhergradigen Meningeomen sowie ONSM detailliert ausgewertet und die Möglichkeit der Verbesserung der Bestrahlungsplanung wurde durch die Hinzunahme des ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/MRT eruiert.

Das übergeordnete Anliegen dieser Habilitationsschrift und der zugrunde liegenden Forschungsarbeiten ist es, den Stellenwert der RRS für ausgewählte komplexe Tumorerkrankungen zu festigen und somit das Indikationsspektrum für die klinische Routineanwendung der CK-Radiochirurgie zu erweitern.

3.1 CyberKnife® im Vergleich mit anderen Systemen

Qualitativ hochwertige Radiochirurgie bedeutet eine Positionierungs- und Überwachungsgenauigkeit im Submillimeterbereich. Für die dargelegten Studiendaten erfolgte die Durchführung der RRS am CK VSI mit einer Präzision von <1,0 mm im Kopf- und Körperbereich [13, 14]. Die neueren Versionen CK M6™ und CK S7™ unterscheiden sich durch den InCise2™ Multilamellenkollimator zusätzlich zu IRIS™ und Rundlochkollimatoren, sowie eine kürzere Behandlungsdauer, im Vergleich zu den Vorgängermodellen [80].

Konkurrierende radiochirurgische Bestrahlungssysteme sind das Leksell GK (Elekta, Stockholm, Schweden), das ebenfalls von John Adler entwickelte ZAP-X® (ZAP Surgical Systems, San Carlos, CA, USA) sowie C-Arm LINAC-basierte Stereotaxie-Systeme. Die aktuelle Version, das Leksell GK Icon, basierend auf 192 Kobalt-60-Strahlenquellen, ermöglicht im Vergleich zu früheren GK-Versionen ebenfalls eine rahmenlose Behandlung mittels thermoplastischer Maske, ist aber im Vergleich zum CK ausschließlich auf Indikationen im Bereich des Kopfes begrenzt [81]. Ebenso ist das ZAP-X® auf radiochirurgische Behandlungen des Gehirns, des Kopfes und des Halses limitiert, macht aber den Einsatz von

radioaktiven Quellen wie beim GK oder einen Bunker wie beim CK überflüssig [82, 83]. Angesichts von nur kleinen veröffentlichten Fallserien und einer kurzen Nachbeobachtungszeit sind alle Schlussfolgerungen über die Sicherheit und Wirksamkeit des ZAP-X[®]-Radiochirurgie-Systems als vorläufig zu betrachten [83].

LINAC-basierte Systeme mit feinen Mikro-Multilamellen-Kollimatoren (Leafbreiten ≤ 5 mm) lassen sich mit ExacTrac[®] Dynamic (Brainlab AG, München, Deutschland) kombinieren, das die Patientenpositionierung über Oberflächen- und Röntgennachverfolgung überwacht. Im Vergleich zum CK (nichtisozentrische Bestrahlung, bis zu 400 Einstrahlrichtungen, kontinuierliche Bildgebung) erfolgt die Bestrahlung mit LINAC-basierten Systemen isozentrisch über Bögen oder Stehfelder mit interfraktioneller und/oder intrafraktioneller Bildkontrolle [84]. Beschleuniger wie Elekta Versa HD[™] (Elekta AB, Stockholm, Schweden), Varian Novalis Tx[™], Edge[®] oder TrueBeam[™] STx (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) kombiniert mit ExacTrac[®] erlauben dadurch eine ähnlich hohe Dosiskonformalität und eine Positioniergenauigkeit auch bei nonkoplanaren Bestrahlungen wie beim CK [84]. Durch die inhomogenere Dosisverschreibung beim CK auf die 60,0 bis 80,0 % Isodose (in der Regel 70,0 %) ist der Dosisabfall am Rand jedoch deutlich steiler [15-17]. Zusätzlich ist bei LINAC-basierten Bestrahlungen in der Regel ein größerer PTV-Saum erforderlich, um Fehler bei der Bestrahlung und Positionierung zu berücksichtigen [85]. Das CK vereint somit die Möglichkeit von Bestrahlungen im Kopf- und Körperbereich mit gleichzeitig höchster Präzision und Dosiskonformität, weswegen es den wohl höchsten Entwicklungsstand der stereotaktischen Strahlentherapie darstellt.

3.2 Lokale Tumorkontrolle im Vergleich

Bei Patienten mit bilateralen NCC oder kontralateralen Tumorrezidiven nach unilateraler Nephrektomie oder partieller Resektion ist die Behandlung besonders anspruchsvoll, da die Resektion der verbleibenden Niere konsekutiv zu einer Progression der chronischen Nierenerkrankung bis hin zur Hämodialyse führt. In solchen Fällen sind minimalinvasive ablativ-techniken wie Kryochirurgie, Radiofrequenzablation und SABR/RRS mögliche Alternativen zur (Teil-)Nephrektomie [25]. Obgleich bisherige Studien belegen, dass sowohl die RRS als auch SABR eine gute lokale Tumorkontrolle bei NCC erreichen können, sind die meisten Studien auf Patienten mit normaler oder nur geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion begrenzt [30]. Wir untersuchten daher die Wirksamkeit der RRS für die spezielle Subgruppe an Patienten mit NCC und vorbestehender Nierenerkrankung und eingeschränkter Nierenfunktion. Die gewählte Bestrahlungsdosis ($1 \times 24,0$ - $25,0$ Gy oder $3 \times$

12,0 Gy, 70,0 % Isodose) in der vorliegenden Arbeit ist relativ hoch, um die Strahlenresistenz des NCC zu überwinden [86]. Sowohl die Fraktionszahl als auch die Bestrahlungsdosis der beiden großen CK-Studien von Staehler et al. [28] und Sun et al. [29] mit insgesamt 80 Patienten, die mit 25,0 Gy in einer Fraktion (70,0 % Isodose) oder 38,0 Gy in drei Fraktionen (70,0-80,0 % Isodose) behandelt wurden, war unserem Konzept ähnlich. Beide Publikationen berichteten über eine lokale Kontrolle >95,0 % bei einem relativ kurzem Nachsorgeintervall. Unsere Studie bestätigt, dass die CK-Radiochirurgie auch für die Subgruppe der NCC-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine sehr gute lokale Kontrolle von 92,3 % über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 27,0 Monaten erreicht [86]. Vergleichend dazu erzielte die größte multizentrische Studie zur SABR des NCC mit 223 Patienten ähnliche Ergebnisse, mit einer lokalen Kontrolle von 97,8 % nach 24 und 48 Monaten [30]. In einer Metaanalyse zur Radiofrequenz- und Kryoablation bei NCC berichteten Kunkle et al. [87] über eine lokale Tumorprogression von 12,9 % bzw. 5,2 %, ähnlich unseren Ergebnissen, bei denen 7,7 % der Läsionen progredient waren [86]. Zusammenfassend stellt die CK-Radiochirurgie bezogen auf die lokale Kontrolle eine valide Behandlungsoption für diese Subgruppe von Patienten dar, bei denen aufgrund einer (Teil-) Nephrektomie oder anderer ablativer Techniken ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion besteht. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen sind erforderlich, um zuverlässige Langzeitergebnisse über den Einsatz der RRS zu erhalten.

Ältere Patienten mit Hirnmetastasen werden aufgrund ihrer geringeren Lebenserwartung häufig mit einer WBRT anstatt SRS trotz limitierter Anzahl an Läsionen behandelt. Die bisherigen Erfahrungen zur SRS für diese spezielle Patientenpopulation basieren ausschließlich auf LINAC- oder GK-basierten Serien [43, 44, 46, 47]. In unserer Studie wurde zum ersten Mal die Wirksamkeit und Sicherheit der CK-Radiochirurgie in einem großen Kollektiv älterer Patienten untersucht [88]. Unsere Analysen unterstützen die Empfehlung, die CK-Radiochirurgie für diese Patientengruppe zu verwenden, angesichts der angemessenen lokalen Kontrollraten von 99,2 %, 89,0 %, 67,2 %, 64,6 % und 64,6 % nach 6-, 12-, 24-, 36- bzw. 72-monatiger Nachbeobachtung. Anzumerken ist die relativ geringe mediane Nachbeobachtungszeit von 7,6 Monaten bei allerdings großer Spannweite (0,3-76,3 Monate) aufgrund der unterschiedlichen Überlebensdauer der Patienten, wobei nur 14,4 % eine Nachbeobachtungszeit von mehr als 2 Jahren erreichten [88]. Noel et al. [46] und Minniti et al. [43] berichteten jeweils über Serien mit >100 Patienten, die eine LINAC-basierte SRS erhielten, mit einer lokalen Kontrollrate von 91,0 % und 84,0 % nach 12 Monaten, ähnlich unserer Studie. In einer Studie von Kim et al. [47] wurden 44 ältere Patienten mit GK-

behandelten Hirnmetastasen analysiert, wobei 12,0 % der Patienten eine lokale Progression aufwiesen. Vergleichend dazu beobachteten wir in unseren Daten einen Progress bei 14,8 % der mit RRS behandelten Läsionen. Die verordnete Dosis (median 1 x 19,0 Gy oder 3 x 9,0 Gy, 70,0 % Isodose) spielte für die lokale Kontrolle keine Rolle [88]. Eine große prospektive japanische Studie zur GK-Behandlung bei >1000 Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich für die Subgruppe der 693 älteren Patienten im Vergleich zu den 501 nichtälteren in Bezug auf sekundäre Endpunkte, einschließlich Lokalrezidivrate, Salvage-SRS, WBRT und Chirurgie, keine Unterlegenheit der älteren Gruppe [44]. In unserer Kohorte erhielten als Salvage-Behandlung 21,6 % der Patienten eine weitere CK-Radiochirurgie, 5,2 % der Patienten benötigten eine Operation und 3,1 % eine WBRT. Unter den 693 älteren Patienten gab es keinen Unterschied im medianen Überleben nach SRS zwischen jenen mit 5 bis 10 versus 2 bis 4 Hirnmetastasen (10,8 vs. 8,9 Monate, HR 0,936, 95 % CI 0,744-1,167, p = 0,5601) [44]. Da es sich bei uns um eine retrospektive Studie handelt und 92,9 % der Patienten ≤ 4 Hirnmetastasen aufwiesen, fehlte es unseren Daten an ausreichender Power, um diesen Faktor hinreichend zu analysieren. Die vorliegende Studie liefert in jedem Fall wertvolle Daten für diese Patientenpopulation, da es sich um die bisher größte publizierte Läsionsserie bei älteren Patienten mit CK-behandelten Hirnmetastasen handelt [88].

Aufgrund hoher Rezidivraten erfordern höhergradige Meningeome (WHO Grad II, III) häufigere Nachbehandlungen, einschließlich wiederholter Operationen und Strahlentherapie, bei zunehmendem Einsatz der Radiochirurgie. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die RRS (mediane Bestrahlungsdosis 16,0 Gy, 70,0 % Isodose) mit geschätzten lokalen Kontrollraten von 97,0 %, 77,0 % und 67,0 % nach 12, 36 bzw. 60 Monaten bei atypischen Meningeomen eine angemessene lokale Kontrolle erreicht [89]. Eine ähnliche lokale Kontrolle im zeitlichen Verlauf wurde von Zhang et al. [61] in einer prospektiven Studie mit 44 WHO Grad II-Meningeom-Patienten mit 90,0 %, 71,0 % und 49,0 % nach 12, 36 bzw. 60 Monaten berichtet. Wie in unserer Arbeit [89] bereits diskutiert, analysierten Pasquier et al. [90] 82 Patienten mit atypischen Meningeomen, die mit FSRT behandelt wurden, und berichteten über ein krankheitsfreies 5-Jahres-Überleben von 58,0 %, vergleichbar mit unserer 5-Jahres-Rate ohne lokale Progression von 67,0 %. Es scheint also, dass die RRS genauso effektiv sein kann wie eine 6-wöchige FSRT bei kürzerer Gesamtbehandlungszeit. Dies wird durch eine aktuelle Metaanalyse unterstützt, die SRS mit FSRT verglich und über ein vergleichbares progressionsfreies Überleben nach 4 bis 10 Jahren für beide Techniken (89,0 % vs. 88,8 %) berichtete [91]. Für anaplastische Meningeome zeigen unsere Daten (mediane Bestrahlungsdosis 18,0 Gy, 70,0 % Isodose) ernüchternde lokale Kontrollraten mit 66,0 % nach

12 und 24 Monaten [89]. Die lokale Kontrolle unserer Patienten nach 24 Monaten ist vergleichbar zu den Daten der CK-Serie von Zhang et al. mit 57,0 % nach 24 Monaten, bei allerdings besserer Lokalkontrolle nach 12 Monaten von 93,0 % [61]. Die lokalen Ansprechraten variieren zwischen den berichteten Studien mit einer Tendenz zur Dosisabhängigkeit, die wie auch bei uns nicht in jeder Studie bestätigt werden kann. Refaat et al. [92] ermittelten in einer der größten Serien zur GK SRS bei 75 Patienten mit 97 atypischen Meningeomen Dosen kleiner und größer als 13,5 Gy und die Tumorgöße als prognostische Faktoren für die lokale Kontrolle. Die Rolle des Volumens als prognostischer Faktor für die lokale Kontrolle nach SRS wurde bereits aufgezeigt und wird weiterhin diskutiert [55]. Dennoch konnte sie in der Serie von El-Khatib et al. [93] für die LINAC-SRS nicht bestätigt werden. Auch in unserer Serie war das PTV kein prognostischer Faktor für das lokale Versagen ($p = 0,521$), dafür die EQD2 ($p = 0,002$) und das Alter ($p = 0,002$). Andere Studien bestätigten wiederum nicht das Alter als Risikofaktor für ein Lokalrezidiv nach SRS [58, 59]. Daher ist eine prospektive randomisierte Studie erforderlich, um die relevanten Prädiktoren für lokales Versagen zu identifizieren und die besten Dosis- und Behandlungsplanungsalgorithmen zu etablieren.

ONSM sind eine seltene Form von Meningeomen, die aufgrund der Beteiligung des Sehnervs zu irreversibler Erblindung führen können [51]. Unter den fünf bisher veröffentlichten Studien zur RRS des ONSM stellt unsere Studie die größte bisher veröffentlichte Serie dar [60, 62-64, 94]. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass insbesondere mit dem Einsatz der hypofraktionierten RRS (4 bis 5 Fraktionen, Gesamtdosis von 20,0 bis 25,0 Gy, 70,0 bis 85,0 % Isodose) eine sehr gute lokale Kontrolle (96,0 %) über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 37,4 Monaten erreicht werden konnte [94]. Da diese Tumoren aufgrund ihrer Benignität in der Regel eine langsame Remission zeigen, wurden SD und PR in 85,2 % bzw. 11,1 % der Läsionen erreicht. Die Ergebnisse ähneln jenen einer kleineren Studie von Marchetti et al. [95] zur CK-Radiochirurgie des ONSM, in der bei 21 Patienten eine hypofraktionierte RRS mit fünf Fraktionen und eine kumulative Dosis von 25,0 Gy eingesetzt wurde. Die lokale Kontrolle lag bei 100,0 % bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 30,0 Monaten. Die Mehrheit der veröffentlichten Studien zum ONSM verwendete eine adjuvante oder primäre FSRT mit einer kumulativen Dosis von 50,4 bis 54,0 Gy (28 bis 30 Fraktionen) [1,7-11]. Die berichtete lokale Kontrolle lag bei 98,0 bis 100,0 % nach 5 und 10 Jahren, vergleichbar mit der RRS, bei jedoch deutlich längerem Nachsorgeintervall [1,15,30-33]. Unsere Daten bestätigen die Ergebnisse der bisher größten Serie von Marchetti et al. [95], wonach die CK-Behandlung von ONSM eine legitime Behandlungsoption darstellt [94]. Eine detaillierte Zusammenfassung zur CK-

Behandlung des ONSM wurde von mir als Leitfaden im Buchkapitel „CyberKnife Neuroradiosurgery, A practical Guide“ verfasst [96]. Im Hinblick auf die Effektivität der RRS im Vergleich zur FSRT sollten weitere Analysen in Zukunft mit längeren Nachbeobachtungszeiten wiederholt werden.

3.3 Funktionserhalt und Toxizitätsprofil der Radiochirurgie

Nebenwirkungen sind neben der lokalen Tumorkontrolle und dem Überleben der wichtigste Faktor zur Beurteilung von Therapiekonzepten. Keiner unserer NCC-Patienten entwickelte nach der RRS eine Toxizität >CTCAE Grad 1 [86]. Unsere Ergebnisse mit ausschließlich Grad-1-Toxizität (20,0 %) scheinen etwas günstiger zu sein als jene, von denen in der Literatur berichtet wird. Die größte Auswertung individueller Patientendatensätze von 9 Institutionen aus Deutschland, Australien, den Vereinigten Staaten, Kanada und Japan, die sich zu einem internationalen Konsortium für radiochirurgische Onkologie der Niere zusammengeschlossen haben, berichtete über Grad-1/2-Toxizitäten bei 35,6 % der Patienten und Grad-3/4-Toxizitäten bei 1,3 % [30]. Im Vergleich dazu berichteten zwei prospektive CK-Studien von Staehler et al. [28] und Ponsky et al. [19] über 10,5 bis 15,0 % Grad-1/2-Toxizitäten bzw. 0 bis 15,7 % Grad-3/4-Toxizitäten. Bemerkenswert ist, dass in unserer Arbeit nicht nur die Nierenfunktion nach der Behandlung insgesamt stabil blieb, sondern auch, wie in den beiden genannten Publikationen kein Patient trotz der hohen Strahlendosen, die an die Niere abgegeben wurden, dialysepflichtig wurde [86]. Aufgrund der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit für die Nierenfunktion sollte die Arbeit als Machbarkeitsstudie für die RRS bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angesehen werden, die zufriedenstellende Ergebnisse liefert und ein geringes Risiko für behandlungsbedingte Nebenwirkungen aufweist. Potenzielle Nebenwirkungen der Goldmarker-Implantation, die häufig für die RRS erforderlich ist, treten gemäß unseren eigenen Daten nur selten bei Patienten mit Nierenläsionen auf, mit anteilig 1,3 % Komplikationen bei einem Anteil von 8,3 % der Goldmarker-Implantationen [97].

Mehrere prospektive Studien haben den Vorteil der SRS gegenüber der WBRT in Bezug auf die neurokognitive Verschlechterung bei Patienten mit einer begrenzten Anzahl von Hirnmetastasen aufgezeigt [36, 38]. In der Subgruppe der älteren Patienten beruhen die bisherigen Erfahrungen zur SRS auf wenigen LINAC- oder GK-basierten Serien [43, 46-48]. Im Hinblick auf die Lebensqualität ergab sich gemäß den „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“-Fragebögen (EORTC QLQ-C30, QLQ-BN20) in unserer Kohorte nach RRS eine Verschlechterung der körperlichen und sozialen Funktionsfähigkeit sowie

Müdigkeit und motorische Dysfunktion [88]. Diese subjektive Einschätzung spiegelte sich jedoch nicht in den objektiven Komplikationen wider, mit einer Verschlechterung des KPS (≥ 10 Punkte) und neurologischen Komplikationen bei nur jeweils 1,0 % der Patienten. Daher gehen wir davon aus, dass ältere Patienten, deren Alter während der multimodalen Behandlung weiter fortschreitet, grundsätzlich eine gewisse Beeinträchtigung der Lebensqualität erfahren [88]. Gregucci et al. berichteten ebenfalls über keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen größer Grad 2 nach LINAC-basierter SRS [48]. Im Vergleich dazu berichteten Minniti et al. über keine signifikante neurokognitive Verschlechterung nach LINAC SRS, aber 7,0 % über schwere neurologische Komplikationen, die eine Operation oder medizinische Behandlung erforderten [43]. Eine retrospektive Studie von Chen et al. [45] verglich CK bzw. LINAC SRS und WBRT bei 119 Patienten ≥ 70 Jahre, wobei der Schwerpunkt auf der Toxizität lag. Die multivariate Analyse bestätigte, dass die WBRT im Vergleich zur SRS bei älteren und sehr alten Patienten mit ≤ 10 Hirnmetastasen mit einer höheren Toxizität verbunden war. Higuchi et al. [44] verglichen in einer prospektiven Beobachtungsstudie zur GK-basierten SRS die Daten von älteren (≥ 65 Jahre) mit nichtälteren (< 65 Jahre) Patienten. Die Gruppe der älteren Patienten war in allen sekundären Endpunkten, einschließlich neurologischer Verschlechterung, SRS-bedingter Komplikationen und eines reduzierten Mini-Mental-Status, der Gruppe der nichtälteren Patienten nicht unterlegen [44]. Angesichts des medianen Überlebens von 55,6 Wochen und der insgesamt niedrigen Toxizitätsraten, erhaltenem KPS und keinen schweren akuten Komplikationen sollte die RRS auch für ältere Patienten bei einer limitierten Anzahl von Hirnmetastasen vermehrt zur Lokaltherapie als Alternative zur WBRT eingesetzt werden.

Unsere Ergebnisse zur RRS höhergradiger Meningeome zeigen, dass die RRS eine angemessene lokale Kontrollrate mit nur geringer strahlenbedingter Morbidität erreichen kann. Der KPS blieb bei den meisten Patienten (82,9 %) im Nachsorgezeitraum stabil [89]. Im Vergleich zur bisher größten publizierten CK-Serie bei höhergradigen Meningeomen von Zhang et al. [61] mit 7,5 % schweren neurologischen Komplikationen zeigen unsere Ergebnisse eine geringere strahlentherapiebedingte Morbidität. Es traten keine schweren Nebenwirkungen (\geq CTCAE Grad 3) auf. Etwa ein Drittel der Patienten (37,1 %) hatte eine symptomatische Strahlenreaktion, die alle als leicht bis mittelschwer eingestuft wurden, z. B. Krampfanfälle (CTCAE Grad 1 bis 2), geringe Sehverschlechterung, Dysästhesie, Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Störungen der Feinmotorik (CTCAE Grad 1). Asymptomatische strahleninduzierte bildgebende Veränderungen (Ödem, Nekrose) traten während der Nachbeobachtung bei 11,0 % der Patienten auf [89]. Offenbar scheint eine erneute Bestrahlung eine Rolle in Bezug auf die

Toxizität zu spielen, denn bis auf einen der Patienten in unserer Kohorte mit Nebenwirkungen waren alle durch eine konventionelle Bestrahlung vorbestrahlt worden oder hatten eine mehrfache Radiochirurgie am CK erhalten [89]. Stafford et al. [98] kamen in einer großen Serie von 190 Meningeom-Patienten zu einem gegenteiligen Ergebnis, wonach eine vorangegangene Strahlentherapie nicht mit der Entwicklung strahlenbedingter Komplikationen assoziiert war, ebenso wenig wie das Tumolvolumen oder die Dosis. Obwohl die verschriebene Dosis in der Studie von Zhang et al. [61] höher war als in unserer Studie, konnte diese erneut nicht als Prädiktor für Komplikationen identifiziert werden. Insgesamt deutet unsere Arbeit auch auf eine ausreichende Sicherheit der CK-Radiochirurgie hin, da keine der Nebenwirkungen schwerwiegend war.

In der Arbeit zu ONSM blieb der Visus gemäß der WHO-Klassifikation bei 90,0 % gleich und verbesserte sich bei 10,0 % der radiochirurgisch behandelten ONSM [94]. Die Ergebnisse unserer Serie bezüglich Sehschärfe ähneln jenen von Marchetti et al. [62]. Wie in unserer Studie kam es dort bei keinem Patienten zu einer Verschlechterung der Sehfunktion, aber bei mehr Patienten (35,0 %) zu einer Verbesserung und bei 65,0 % der Patienten einem stabilen Sehvermögen [62]. Dennoch war sowohl in unserer Studie als auch in der zitierten Studie die Nachbeobachtungszeit nicht lang genug, um eine mögliche Langzeitschädigung der Sehnerven durch eine späte Toxizität der Bestrahlung auszuschließen. Hinsichtlich behandlungsbedingter Nebenwirkungen stimmen unsere Befunde von leichten Kopfschmerzen (4,0 %) und vorübergehender Diplopie (4,0 %) [94], mit jenen in der Literatur überein, die bis auf ein reversibles Bindehautödem und abnormaler Tränenflusses im niedrigen einstelligen Prozentbereich lagen (Schwindel, vorübergehende Diplopie mit leichter optischer Neuropathie und vorübergehende leichte Kopfschmerzen $\leq 5,0$ %) [60, 62-64]. Bei der RRS ist es grundsätzlich wichtig, die Grenzwerte für Risikostrukturen gemäß den Vorgaben der AAPM Task Group 101 [21] einzuhalten, um diese niedrigen Toxizitätsraten zu erreichen. Im Vergleich zu unseren Daten von 100,0 % Visuserhalt und nur leichten Nebenwirkungen berichteten die FSRT-Studien über etwas niedrigere Raten bezüglich des Erhalts der Sehschärfe und über höhere Raten bei akuten und langfristigen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Fatigue und Alopezie [53, 99, 100]. Die Etablierung der hypofraktionierten RRS mit fünf Fraktionen bei ONSM begünstigte in unserer Studie, aber auch bereits in vorherigen kleineren Serien eine geringere Toxizität für die kritischen neuronalen Strukturen wie dem optischen System [62-64]. Insgesamt sprechen unsere Daten für den Einsatz von RRS bei der Behandlung von ONSM.

3.4 Relevanz des ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/MRT für die Bestrahlungsplanung

Eine grundlegende Voraussetzung für eine hochpräzise Strahlentherapie ist eine gute Qualität der Bildgebung. Deswegen ist die Verbesserung der Bildqualität Gegenstand der Forschung über die letzten Jahrzehnte. Nach wie vor gibt es Ungenauigkeiten bei der Bildfusion, die zumindest teilweise durch simultane PET/MRT-Akquisitionen gelöst werden können. Darüber hinaus ist die Abgrenzung von Tumoren an Risikoorganen ein Problem, was oft zu kritischen Entscheidungen bei der RRS-Planung führt. Auch wenn die Konturierung von Risikoorganen im Vergleich zu der von Tumoren etwas einfacher ist und teilweise von Autokonturierungssystemen durchgeführt werden kann, ist die Abgrenzung besonders schwierig, wenn sich ihre anatomische Lage und Morphologie durch Tumore verändert darstellt oder eine enge Lagebeziehung zwischen Tumor und Risikostrukturen wie dem optischen System besteht. Bisher verglich nur ein Fallbericht von Thorwarth et al. [18] PET/MRT mit PET/CT für die Bestrahlungsplanung der intensitätsmodulierten Radiotherapie und zeigte, dass das PET/MRT eine detailliertere Visualisierung von Meningeomen insbesondere im Bereich kleiner Regionen mit infiltrativem Tumorwachstum lieferte.

Unsere Studie beleuchtet nicht nur den Einfluss des ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/MRT auf die Konturierung ausgewählter Fälle, sondern vergleicht auch unterschiedliche Erfahrungsstufen [101]. Die Analyse zur Konturierung von Meningeomen (u. a. Sinus cavernosus, Tuberculum sellae, ONSM, sphenoorbital, petroclival) mittels PET/MRT zeigte, dass sich auch für den erfahrenen Radiochirurgen ein Unterschied ergab, wenn das PTV mit oder ohne PET konturiert wurde, wobei ein Arzt mit weniger Erfahrung 40,2 % des Zielvolumens ausgelassen hätte, wären es bei einem erfahrenen Radiochirurgen 19,0 % gewesen. Unsere Daten deuten auf einen signifikanten Einfluss des ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/MRT auf die Konturierung von Meningeomen in komplexer Lokalisation hin, insbesondere zu Beginn der Lernkurve [101]. Wie bereits in unserer Arbeit diskutiert [101], berichteten Gehler et al. [102], dass die Verwendung von ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET in der intensitätsmodulierten Radiotherapieplanung in 17 (65 %) von 26 Fällen zu zusätzlichen Informationen bezüglich der Tumorausdehnung führte; insgesamt war das GTV mit PET bei 10 Patienten (38 %) kleiner als mit MRT/CT, bei 13 Patienten (50 %) größer und bei 3 Patienten (12 %) fast gleich. Graf et al. [72] analysierten die Rolle von PET/CT bei der Planung der fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie (FSRT) bei 48 Patienten und zeigten, dass die Hinzunahme von ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET zu einer Veränderung der Tumorgröße um mehr als 10,0 % führte, meist zu einer Verringerung des Tumolvolumens. Milker-Zabel et al. [73] untersuchten die Rolle von PET/CT für die FSRT-Planung bei 26 Patienten und berichteten über eine signifikante Änderung der Zieldefinition in

73,0 %, der Fälle wobei in 38,0 % der Fälle das Volumen kleiner war. Stade et al. [74] publizierten kürzlich den Einfluss von ^{68}Ga -DOTATOC-PET auf die Behandlungsplanung der Photonen- und Protonen-Bestrahlung von Meningeomen in einer kleinen Kohorte von 10 Patienten und berichteten über signifikante Reduzierungen der Zielvolumina in den meisten Fällen. Aufgrund der präzisen Co-Registrierung von PET- und MRT-Daten, die auch zur Definition der Tumorgrenzen verwendet werden können, bietet das Hybrid-PET/MRT-System einen wesentlichen Vorteil gegenüber dem PET/CT, bei zusätzlich reduzierter Strahlenbelastung.

Publikationen über den Einsatz von ^{68}Ga -DOTATOC-PET/MRT bei ONSM gab es bis zur Veröffentlichung unserer Arbeit nicht [103]. Die bis zur Publikation erschienenen Arbeiten beschränken sich alleinig auf den Einsatz des PET/CT beim ONSM und umfassen einen Fallbericht und eine prospektive Studie mit 10 Patienten [69, 76]. In unserer Studie wurde die Verdachtsdiagnose in 9 von 10 Sehnervenscheidenläsionen durch eine positive Rezeptorbestückung von ^{68}Ga -DOTATOC mit einem medianen SUVmax von 5,6 (interquartiler Bereich: 2,6–7,8) erhärtet. Eine sichere Grundlage zur PTV-Konturierung boten die PET-Informationen in Kombination mit den zusätzlichen MRT-Bildinformationen (T1-gewichtete Sequenzen nach Kontrastmittelgabe - und/oder fettunterdrückte T1-gewichtete Sequenzen und schwächungskorrigierte PET-Bilder) für 70,0 % der Läsionen. Aufgrund einer diffusen Ausbreitung postoperativ oder einer sehr geringen Größe waren 30,0 % der Läsionen anhand der ^{68}Ga -DOTATOC-Anreicherung schwierig abzugrenzen für die Bestrahlungsplanung [103]. Im aktuellsten Fallbericht von Yarmohammadi et al. [77] wurde ein Somatostatinrezeptor PET/CT basierend auf [^{68}Ga -DOTA⁰,Tyr³,Thr⁸]-Octreotid (^{68}Ga -DOTATATE) bei einer 44-jährigen Frau mit linksseitigem Sehnervenödem und leichter Visusminderung durchgeführt und zeigte eine asymmetrische fusiforme Vergrößerung des linken Sehnervs mit Radiotracer-Aufnahme (SUVmax 2,4), der mit der im vorab durchgeführten MRT beobachteten Anreicherung übereinstimmte. Dies unterstreicht den Nutzen der PET/MRT-Hybridbildgebung anders als im Fallbericht, wobei die Kombination aus anatomischer Lage im vorab durchgeführten MRT und Tracer-Aufnahme im PET/CT suggestiv für ein ONSM war. Weitere größer angelegte prospektive Studien, die aufgrund der geringen Inzidenz von ONSM wahrscheinlich multizentrisch durchgeführt werden müssten, könnten die aktuellen Ergebnisse untermauern, indem sie die Rolle des PET/MRT bei der ONSM-Diagnose, bei der Behandlungsplanung und bei der Nachsorge untersuchen.

In einer weiteren Arbeit unserer Forschungsgruppe untersuchten wir, ob eine Verkürzung der Aufnahmezeit möglich ist, ohne die diagnostische Genauigkeit und das PET-Volumen zu

beeinträchtigen [104]. Wir beobachteten für Patienten mit Meningeomen, die sich einer ^{68}Ga -DOTATOC-PET unterziehen, dass die Tracer-Aufnahmezeit sicher auf 15 min nach Injektion reduziert werden kann, bei vergleichbarem PET-Volumen und 100,0 % Läsionsdetektion im Vergleich zu 60 min nach Injektion [104]. Für die klinische Routine ermöglicht somit eine kürzere Tracer-Aufnahmezeit vor der Bildakquisition die Untersuchung von mehr Patienten.

4 Schlussfolgerung

Die RRS zeigt eine hohe Wirksamkeit bei geringem Risiko für Patienten mit komplexen Tumorerkrankungen. Darüber hinaus zeigen die verwendeten hohen Dosen und das Behandlungsergebnis der lokalen Tumorkontrolle und der jeweiligen Schonung von Risikostrukturen, dass die RRS in Bezug auf Zielgenauigkeit und Dosisabgabe sehr zuverlässig ist. Wir beobachteten in unserer Studie auch einen relevanten Einfluss von ^{68}Ga -DOTATOC-PET/MRT auf das PTV, insbesondere in der Nähe von Risikostrukturen, wo es schwierig ist, den besten Kompromiss zwischen Tumorabdeckung und Schonung von Risikoorganen zu finden. Da das PTV bei der RRS in den meisten Fällen dem GTV entspricht oder nur wenige Millimeter größer ist, ist eine präzise Tumordefinition wichtig, wodurch der Einfluss der PET/MRT-Hybridbildgebung auf die Bestrahlungsplanung noch relevanter wird. Wie aus der Arbeit hervorgeht, ist es für eine wissenschaftlich fundierte RRS wichtig, äußerst strenge Indikations- und Patientenselektionskriterien sowie Zielvolumen- und Dosisvorgaben einzuhalten und dabei stetig die Dosisgrenzwerte für Risikoorgane zu beachten. Einen Überblick über Standardindikationen der RRS fasst die von unserer Arbeitsgruppe veröffentlichte Übersichtsarbeit „Cyberknife stereotaktische Radiotherapie in der Onkologie“ zusammen [3]. Weitere wissenschaftliche Arbeiten werden zur Erweiterung dieser Indikationen mit entsprechenden Leitlinien beitragen.

5 Ausblick

Die strahlenbiologischen Mechanismen, die der RRS mit hohen Einzeldosen zugrunde liegen, sind weiterhin nicht vollständig verstanden. Eine erste Studie zur Etablierung der CK-Radiochirurgie an einem intrakraniellen Glioblastom-Tumormausmodell zur Evaluierung der frühen strahlenbiologischen Effekte der RRS wurde von unserer Gruppe in diesem Jahr publiziert [105]. Nach Einzeitbestrahlung (1 x 20,0 Gy, 85,0 % Isodose) wurde das Tumolvolumen in einem syngenem Glioblastom-Mausmodell anhand von MRT-Bildern bestimmt. Die DNA-Schäden wurden anhand von DNA-Doppelstrangbrüchen mittels Immunfluoreszenzfärbungen (γ -H2A.X Antikörper) beurteilt. Die CK-Behandlung reduzierte das Tumolvolumen um 76,3 %, beeinträchtigte die Zellproliferation, verringerte die Tumolvaskularisierung und erhöhte die Immunantwort [105]. Die Präzision der Bestrahlung wurde durch den Nachweis von DNA-Doppelstrangbrüchen in Übereinstimmung mit der geplanten Dosisverteilung nachgewiesen [105]. Folglich bietet unsere Arbeit ein geeignetes Mausmodell für eine reproduzierbare und effektive radiochirurgische Behandlung als Grundlage für weitere Studien zu strahlenbiologischen Effekten und Kombinationstherapien von intrakraniellen Tumoren mit dem CK. Derartige Studien werden dazu beitragen, die klinische Therapie weiter anzupassen.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Der Einsatz der robotergestützten Radiochirurgie (RRS) gewinnt zunehmend an Bedeutung, da sie die Möglichkeit bietet, hohe Strahlendosen in einer oder wenigen Fraktionen mit einem Höchstmaß an Präzision und Sicherheit bei gleichzeitig hohem Patientenkomfort zu applizieren. Darüber hinaus nimmt die Häufigkeit komplexer Tumorerkrankungen stetig zu, was zum Teil auf die verlängerte Überlebenszeit der Patienten zurückzuführen ist. Das Ziel dieser Arbeit ist es, klinische Forschungsergebnisse zur CyberKnife (CK)-Behandlung komplexer Tumorerkrankungen sowie zur Anwendung der Positronen-Emissions-Tomografie/Magnetresonanztomografie (PET/MRT)-Hybridbildgebung für die CK-Bestrahlungsplanung darzustellen.

Methodik: Die retrospektive Analyse radiochirurgischer Patienten, die bei komplexen Tumorerkrankungen eine CK-Therapie zwischen 2011 und 2019 erhielten, erfolgte mit dem Fokus auf Patienten- und Tumorcharakteristika, der Bestrahlungsdosis sowie auf der Beurteilung der Tumorkontrolle unter Berücksichtigung therapiebedingter Nebenwirkungen. Zudem analysierten wir den Einsatz von [^{68}Ga -DOTA⁰,Tyr³]-Octreotid (^{68}Ga -DOTATOC)-PET/MRT vor der Radiochirurgie zur Diagnosesicherung und Zielvolumenkonturierung.

Ergebnisse: Die vorgestellten Daten zeigen, dass die RRS für die Behandlung des Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung mit guter lokaler Tumorkontrolle (92,0 % der Läsionen) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten Erfolg versprechend ist. Aufgrund der technischen Fähigkeit, Tumorbewegungen zu kompensieren, stellt das CK eine valide Behandlungsoption für Patienten dar, bei denen das Risiko eines terminalen Nierenversagens durch eine partielle Nephrektomie oder andere ablativ Behandlungstechniken erhöht ist. Auch bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit Hirnmetastasen ist zu bemerken, dass die RRS aufgrund der guten lokalen Kontrollraten von 99,0 %, 89,0 %, 67,0 % und 65,0 % nach 6, 12, 24 und 36 Monaten eine sichere und effiziente Behandlungsoption ist, ohne die Nebenwirkungen der Ganzhirnbestrahlung. In zwei Arbeiten wurde die Rolle der RRS bei Meningeomen untersucht. Eine aggressive Behandlung von rezidivierenden höhergradigen Meningeomen (WHO Grad II, III) durch eine hochdosierte Einzeit oder hypofraktionierte RRS erzielte zufriedenstellende lokale Kontrollraten (84,0 % bei atypischen und 79,0 % bei anaplastischen Meningeomen) bei einem medianen Nachsorgezeitraum von 23 Monaten. Deutlich bessere lokale Kontrollraten (96,0 % der

Läsionen) erreichte die RRS bei ONSM. Die Hypofraktionierung bei Patienten mit erhaltenem Visus vor einer CK-Therapie führte zudem zu einer stabilen (90,0 %) oder verbesserten Sehschärfe (10,0 %). Des Weiteren wurde die Bedeutung des ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/MRT für die Konturierung des Zielvolumens und die Abgrenzung von Meningeomen zu angrenzenden kritischen Strukturen untersucht. Die Analyse zeigte eine Präferenz für die Verwendung des PET/MRT für die radiochirurgische Behandlungsplanung sowohl für unerfahrene als auch für erfahrene Radiochirurgen (ausgelassenes Zielvolumen 40,2 % vs. 19,0 %), insbesondere bei Konturierungsentscheidungen in der Nähe von Risikoorganen. Auch für die Subgruppe der Optikuscheidenmeningeome (ONSM) ermöglicht die Durchführung eines ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/MRT vor der RRS eine sichere Behandlungsplanung durch kombinierte Informationen über die räumliche Ausdehnung im MRT und PET. Darüber hinaus wird aufgrund der spezifischen Rezeptorbindung (9/10 ONSM PET-positiv, mediane maximale standardisierte Aufnahmewert 5,6) die diagnostische Genauigkeit verbessert, ohne dass eine Biopsie erforderlich ist.

Schlussfolgerung: Die publizierten Arbeiten zur RRS tragen zu einer kontinuierlich wachsenden wissenschaftlich-klinischen Datenbasis bei, die dazu führt, dass sich das radiochirurgische Behandlungsspektrum stetig erweitert und auch bei komplexen Tumorerkrankungen eine zusätzliche Therapieoption darstellt. Es ist davon auszugehen, dass die hier vorgestellten klinischen Daten zur CK-Radiochirurgie und zur Einbindung der PET/MRT-Hybridbildgebung in die Bestrahlungsplanung bisherige wissenschaftliche Arbeiten ergänzen. Dennoch werden insbesondere prospektive, randomisierte klinische Studien für eine sichere Validierung der Erkenntnisse benötigt.

7 Literaturangaben

1. Schulter M, Patil V. The History of Stereotactic Radiosurgery. In: Chin LS, Regine WF, editors. Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery. New York, NY: Springer New York; 2008. p. 3-7.
2. Definition und Qualitätsanforderungen der Stereotaktischen Strahlentherapie–eine Konsensus Empfehlung der DEGRO AG Stereotaxie. [Available from: <https://www.degro.org/wp-content/uploads/2018/05/201805-Definition-der-Stereotaktischen-Strahlentherapie-gem%C3%A4%C3%9F-DEGRO-AG-Stereotaxie-final.pdf>.] letzter Zugriff: 26.03.2021.
3. Senger C AG, Kluge A, Stromberger C. . Cyberknive – stereotaktische Radiotherapie in der Onkologie. best practice onkologie 2019;14:238–46.
4. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. Acta Chir Scand. 1951;102(4):316-9.
5. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1983;46(9):797-803.
6. Adler JR, Jr., Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. Stereotact Funct Neurosurg. 1997;69(1-4 Pt 2):124-8.
7. Kilby W, Dooley JR, Kuduvalli G, Sayeh S, Maurer CR, Jr. The CyberKnife Robotic Radiosurgery System in 2010. Technol Cancer Res Treat. 2010;9(5):433-52.
8. Schweikard A, Schlaefler A, Adler JR, Jr. Resampling: an optimization method for inverse planning in robotic radiosurgery. Med Phys. 2006;33(11):4005-11.
9. Murphy MJ. An automatic six-degree-of-freedom image registration algorithm for image-guided frameless stereotaxic radiosurgery. Med Phys. 1997;24(6):857-66.
10. Adler JR, Jr., Murphy MJ, Chang SD, Hancock SL. Image-guided robotic radiosurgery. Neurosurgery. 1999;44(6):1299-306; discussion 306-7.
11. Asmerom G, Bourne D, Chappelow J, Goggin LM, Heitz R, Jordan P, et al. The design and physical characterization of a multileaf collimator for robotic radiosurgery. Biomedical Physics & Engineering Express. 2016;2(1):017003.
12. Barnett GH, Linskey ME, Adler JR, Cozzens JW, Friedman WA, Heilbrun MP, et al. Stereotactic radiosurgery--an organized neurosurgery-sanctioned definition. J Neurosurg. 2007;106(1):1-5.
13. Fürweger C, Drexler C, Kufeld M, Muacevic A, Wowra B, Schlaefler A. Patient motion and targeting accuracy in robotic spinal radiosurgery: 260 single-fraction fiducial-free cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;78(3):937-45.
14. Inoue M, Shiomi H, Sato K, Taguchi J, Okawa K, Inada K, et al. Effect of residual patient motion on dose distribution during image-guided robotic radiosurgery for skull tracking based on log file analysis. Jpn J Radiol. 2014;32(8):461-6.
15. Xu Q, Fan J, Grimm J, LaCouture T, Asbell S, Park JH, et al. The dosimetric impact of the prescription isodose line (IDL) on the quality of robotic stereotactic radiosurgery (SRS) plans. Med Phys. 2017;44(12):6159-65.
16. Zhao B, Jin JY, Wen N, Huang Y, Siddiqui MS, Chetty IJ, et al. Prescription to 50-75% isodose line may be optimum for linear accelerator based radiosurgery of cranial lesions. J Radiosurg SBRT. 2014;3(2):139-47.
17. Ohtakara K, Hayashi S, Tanaka H, Hoshi H. Consideration of optimal isodose surface selection for target coverage in micro-multileaf collimator-based stereotactic radiotherapy for

- large cystic brain metastases: comparison of 90%, 80% and 70% isodose surface-based planning. *Br J Radiol.* 2012;85(1017):e640-6.
18. Thorwarth D, Henke G, Müller AC, Reimold M, Beyer T, Boss A, et al. Simultaneous 68Ga-DOTATOC-PET/MRI for IMRT treatment planning for meningioma: first experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(1):277-83.
 19. Ponsky L, Lo SS, Zhang Y, Schluchter M, Liu Y, Patel R, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for poor surgical candidates with localized renal cell carcinoma. *Radiother Oncol.* 2015;117(1):183-7.
 20. Kocher M, Wittig A, Piroth MD, Treuer H, Seegenschmiedt H, Ruge M, et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(6):521-32.
 21. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys.* 2010;37(8):4078-101.
 22. Hanna GG, Murray L, Patel R, Jain S, Aitken KL, Franks KN, et al. UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2018;30(1):5-14.
 23. Timmerman R. A Story of Hypofractionation and the Table on the Wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;112(1):4-21.
 24. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol.* 2010;183(4):1317-23.
 25. NCCN Guidelines Version 2.2021 Kidney Cancer. [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney_blocks.pdf.] letzter Zugriff: 29.03.2021.
 26. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* 2015;67(5):913-24.
 27. Blanco AI, Teh BS, Amato RJ. Role of radiation therapy in the management of renal cell cancer. *Cancers (Basel).* 2011;3(4):4010-23.
 28. Staehler M, Bader M, Schlenker B, Casuscelli J, Karl A, Roosen A, et al. Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors. *J Urol.* 2015;193(3):771-5.
 29. Sun MR, Brook A, Powell MF, Kaliannan K, Wagner AA, Kaplan ID, et al. Effect of Stereotactic Body Radiotherapy on the Growth Kinetics and Enhancement Pattern of Primary Renal Tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206(3):544-53.
 30. Siva S, Louie AV, Warner A, Muacevic A, Gandhidasan S, Ponsky L, et al. Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Cancer.* 2018;124(5):934-42.
 31. Barnholtz-Sloan JS, Yu C, Sloan AE, Vengoechea J, Wang M, Dignam JJ, et al. A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neuro Oncol.* 2012;14(7):910-8.
 32. NCCN Guidelines Version 3.2020 Central Nervous System Cancers. [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns_blocks.pdf.] letzter Zugriff: 29.03.2021.
 33. Tsao MN, Xu W, Wong RK, Lloyd N, Laperriere N, Sahgal A, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):Cd003869.

34. Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2011;22(1):1-6, v.
35. S2K Leitlinie - Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-060l_S2k_Hirnmetastasen_Meningeosis_neoplastica_2015-06-abgelaufen.pdf.] letzter Zugriff: 29.03.2021.
36. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2016;316(4):401-9.
37. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *Jama.* 2006;295(21):2483-91.
38. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1037-44.
39. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):387-95.
40. Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Semin Oncol.* 2004;31(2):128-36.
41. Belgioia L, Desideri I, Errico A, Franzese C, Daidone A, Marino L, et al. Safety and efficacy of combined radiotherapy, immunotherapy and targeted agents in elderly patients: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;133:163-70.
42. Park JY, Moon KS, Lee KH, Lim SH, Jang WY, Lee H, et al. Gamma knife radiosurgery for elderly patients with brain metastases: evaluation of scoring systems that predict survival. *BMC Cancer.* 2015;15:54.
43. Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C, Bozzao A, Lanzetta G, et al. Stereotactic radiosurgery in elderly patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 2013;111(3):319-25.
44. Higuchi Y, Yamamoto M, Serizawa T, Sato Y, Shuto T, Akabane A, et al. Stereotactic radiosurgery in elderly patients with brain metastases: comparison with non-elderly patients using database of a multi-institutional prospective observational study (JLGK0901-Elderly). *J Neurooncol.* 2019;144(2):393-402.
45. Chen L, Shen C, Redmond KJ, Page BR, Kummerlowe M, McNutt T, et al. Use of Stereotactic Radiosurgery in Elderly and Very Elderly Patients With Brain Metastases to Limit Toxicity Associated With Whole Brain Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(4):939-47.
46. Noel G, Bollet MA, Noel S, Feuvret L, Boisserie G, Tep B, et al. Linac stereotactic radiosurgery: an effective and safe treatment for elderly patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(5):1555-61.
47. Kim SH, Weil RJ, Chao ST, Toms SA, Angelov L, Vogelbaum MA, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases in older patients. *Cancer.* 2008;113(4):834-40.
48. Gregucci F, Fiorentino A, Corradini S, Figlia V, Mazzola R, Ricchetti F, et al. Linac-based radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy with flattening filter-free volumetric modulated arc therapy in elderly patients : A mono-institutional experience on 110 brain metastases. *Strahlenther Onkol.* 2019;195(3):218-25.

49. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
50. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg.* 2015;122(1):4-23.
51. Dutton JJ. Optic nerve sheath meningiomas. *Surv Ophthalmol.* 1992;37(3):167-83.
52. Lekovic GP, Schwartz MS, Hanna G, Go J. Intra-Orbital Meningioma Causing Loss of Vision in Neurofibromatosis Type 2: Case Series and Management Considerations. *Front Surg.* 2018;5:60.
53. Paulsen F, Doerr S, Wilhelm H, Becker G, Bamberg M, Classen J. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with optic nerve sheath meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):773-8.
54. Eckert F, Clasen K, Kelbsch C, Tonagel F, Bender B, Tabatabai G, et al. Retrospective analysis of fractionated intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in the interdisciplinary management of primary optic nerve sheath meningiomas. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):240.
55. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL. Stereotactic radiosurgery of World Health Organization grade II and III intracranial meningiomas: treatment results on the basis of a 22-year experience. *Cancer.* 2012;118(4):1048-54.
56. Kim JW, Kim DG, Paek SH, Chung HT, Myung JK, Park SH, et al. Radiosurgery for atypical and anaplastic meningiomas: histopathological predictors of local tumor control. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2012;90(5):316-24.
57. Aboukais R, Zairi F, Lejeune JP, Le Rhun E, Vermandel M, Blond S, et al. Grade 2 meningioma and radiosurgery. *J Neurosurg.* 2015;122(5):1157-62.
58. Attia A, Chan MD, Mott RT, Russell GB, Seif D, Daniel Bourland J, et al. Patterns of failure after treatment of atypical meningioma with gamma knife radiosurgery. *J Neurooncol.* 2012;108(1):179-85.
59. Kuhn EN, Taksler GB, Dayton O, Loganathan AG, Vern-Gross TZ, Bourland JD, et al. Patterns of recurrence after stereotactic radiosurgery for treatment of meningiomas. *Neurosurg Focus.* 2013;35(6):E14.
60. Liu D, Xu D, Zhang Z, Zhang Y, Li Y, Liu X, et al. Long-term results of Gamma Knife surgery for optic nerve sheath meningioma. *J Neurosurg.* 2010;113 Suppl:28-33.
61. Zhang M, Ho AL, D'Astous M, Pendharkar AV, Choi CY, Thompson PA, et al. CyberKnife Stereotactic Radiosurgery for Atypical and Malignant Meningiomas. *World Neurosurg.* 2016;91:574-81.e1.
62. Marchetti M, Bianchi S, Milanesi I, Bergantin A, Bianchi L, Broggi G, et al. Multisession radiosurgery for optic nerve sheath meningiomas--an effective option: preliminary results of a single-center experience. *Neurosurgery.* 2011;69(5):1116-22; discussion 22-3.
63. Romanelli P, Wowra B, Muacevic A. Multisession CyberKnife radiosurgery for optic nerve sheath meningiomas. *Neurosurg Focus.* 2007;23(6):E11.
64. Romanelli P, Bianchi L, Muacevic A, Beltramo G. Staged image guided robotic radiosurgery for optic nerve sheath meningiomas. *Comput Aided Surg.* 2011;16(6):257-66.
65. Ehman EC, Johnson GB, Villanueva-Meyer JE, Cha S, Leynes AP, Larson PEZ, et al. PET/MRI: Where might it replace PET/CT? *J Magn Reson Imaging.* 2017;46(5):1247-62.
66. Boss A, Bisdas S, Kolb A, Hofmann M, Ernemann U, Claussen CD, et al. Hybrid PET/MRI of intracranial masses: initial experiences and comparison to PET/CT. *J Nucl Med.* 2010;51(8):1198-205.

67. Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M, Grosu AL, Ganswindt U, Law I, et al. PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group. *Neuro Oncol.* 2017;19(12):1576-87.
68. Afshar-Oromieh A, Wolf MB, Kratochwil C, Giesel FL, Combs SE, Dimitrakopoulou-Strauss A, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT and PET/MRI hybrid systems in patients with cranial meningioma: Initial results. *Neuro Oncol.* 2015;17(2):312-9.
69. Klingenstein A, Haug AR, Miller C, Hintschich C. Ga-68-DOTA-TATE PET/CT for discrimination of tumors of the optic pathway. *Orbit.* 2015;34(1):16-22.
70. Henze M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Milker-Zabel S, Schuhmacher J, Strauss LG, Doll J, et al. Characterization of ⁶⁸Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide kinetics in patients with meningiomas. *J Nucl Med.* 2005;46(5):763-9.
71. Khan MU, Khan S, El-Refaie S, Win Z, Rubello D, Al-Nahhas A. Clinical indications for Gallium-68 positron emission tomography imaging. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(6):561-7.
72. Graf R, Nyuyki F, Steffen IG, Michel R, Fahdt D, Wust P, et al. Contribution of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT to target volume delineation of skull base meningiomas treated with stereotactic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(1):68-73.
73. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Henze M, Huber P, Schulz-Ertner D, Hoess A, et al. Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [⁶⁸Ga]-DOTATOC-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(1):222-7.
74. Stade F, Dittmar JO, Jäkel O, Kratochwil C, Haberkorn U, Debus J, et al. Influence of (⁶⁸Ga)-DOTATOC on sparing of normal tissue for radiation therapy of skull base meningioma: differential impact of photon and proton radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):58.
75. Nyuyki F, Plotkin M, Graf R, Michel R, Steffen I, Denecke T, et al. Potential impact of (⁶⁸Ga)-DOTATOC PET/CT on stereotactic radiotherapy planning of meningiomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(2):310-8.
76. Al Feghali KA, Yeboa DN, Chasen B, Gule MK, Johnson JM, Chung C. The Use of (⁶⁸Ga)-DOTATATE PET/CT in the Non-invasive Diagnosis of Optic Nerve Sheath Meningioma: A Case Report. (2234-943X (Print)).
77. Yarmohammadi A, Savino PJ, Koo SJ, Lee RR. Case report (⁶⁸Ga)-DOTATATE of optic nerve sheath meningioma. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2021;22:101048.
78. Afshar-Oromieh A, Giesel FL, Linhart HG, Haberkorn U, Haufe S, Combs SE, et al. Detection of cranial meningiomas: comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(9):1409-15.
79. Patel BC, De Jesus O, Margolin E. Optic Nerve Sheath Meningioma. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
80. Bahig H, Wang C, Ping Ng S, Phan J. Conventionally fractionated large volume head and neck re-irradiation using multileaf collimator-based robotic technique: A feasibility study. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020;24:102-10.
81. Wegner RE, Horne ZD, Liang Y, Goss M, Yu A, Pace J, et al. Single Fraction Frameless Stereotactic Radiosurgery on the Gamma Knife Icon for Patients With Brain Metastases: Time to Abandon the Frame? *Adv Radiat Oncol.* 2021;6(5):100736.
82. Weidlich GA, Schneider MB, Simcic V, Oostman Z, Adler JR, Jr. Self-Shielding for the ZAP-X®: Revised Characterization and Evaluation. *Cureus.* 2021;13(3):e13660.
83. Pan L, Qu B, Bai J, Huang L, Wang J, Wang C, et al. The Zap-X Radiosurgical System in the Treatment of Intracranial Tumors: A Technical Case Report. *Neurosurgery.* 2021;88(4):E351-e5.

84. Zhang S, Yang R, Shi C, Li J, Zhuang H, Tian S, et al. Noncoplanar VMAT for Brain Metastases: A Plan Quality and Delivery Efficiency Comparison With Coplanar VMAT, IMRT, and CyberKnife. *Technol Cancer Res Treat*. 2019;18:1533033819871621.
85. El Shafie RA, Tonndorf-Martini E, Schmitt D, Celik A, Weber D, Lang K, et al. Single-Isocenter Volumetric Modulated Arc Therapy vs. CyberKnife M6 for the Stereotactic Radiosurgery of Multiple Brain Metastases. *Front Oncol*. 2020;10:568.
86. Senger C, Conti A, Kluge A, Pasemann D, Kufeld M, Acker G, et al. Robotic stereotactic ablative radiotherapy for renal cell carcinoma in patients with impaired renal function. *BMC Urol*. 2019;19(1):96.
87. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass : a meta-analysis. *Cancer*. 2008;113(10):2671-80.
88. Acker G, Hashemi SM, Fuellhase J, Kluge A, Conti A, Kufeld M, et al. Efficacy and safety of CyberKnife radiosurgery in elderly patients with brain metastases: a retrospective clinical evaluation. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):225.
89. Acker G, Meinert F, Conti A, Kufeld M, Jelgersma C, Nguyen P, et al. Image-Guided Robotic Radiosurgery for Treatment of Recurrent Grade II and III Meningiomas. A Single-Center Study. *World Neurosurg*. 2019;131:e96-e107.
90. Pasquier D, Bijmolt S, Veninga T, Rezvoy N, Villa S, Krengli M, et al. Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(5):1388-93.
91. Fatima N, Meola A, Pollom EL, Soltys SG, Chang SD. Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus*. 2019;46(6):E2.
92. Refaat T, Gentile M, Sachdev S, Dalal P, Butala A, Gutiontov S, et al. Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for Grade 2 Meningiomas. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2017;78(4):288-94.
93. El-Khatib M, El Majdoub F, Hoevels M, Kocher M, Müller RP, Steiger HJ, et al. Stereotactic LINAC radiosurgery for incompletely resected or recurrent atypical and anaplastic meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(9):1761-7.
94. Senger C, Kluge A, Kord M, Zimmermann Z, Conti A, Kufeld M, et al. Effectiveness and Safety of Robotic Radiosurgery for Optic Nerve Sheath Meningiomas: A Single Institution Series. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9).
95. Marchetti MA-Ohoo, Conti A, Beltramo G, Pinzi V, Pontoriero A, Tramacere I, et al. Multisession radiosurgery for perioptic meningiomas: medium-to-long term results from a CyberKnife cooperative study. (1573-7373 (Electronic)).
96. Conti A, Romanelli, P., Pantelis, E., Soltys, S.G., Cho, Y.H., Lim, M. *CyberKnife NeuroRadiosurgery. A practical Guide*. 2020.
97. Kord M, Kluge A, Kufeld M, Kalinauskaite G, Loebel F, Stromberger C, et al. Risks and Benefits of Fiducial Marker Placement in Tumor Lesions for Robotic Radiosurgery: Technical Outcomes of 357 Implantations. *Cancers*. 2021;13(19):4838.
98. Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Schomberg PJ, et al. Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2001;49(5):1029-37; discussion 37-8.
99. Hamilton SN, Nichol A, Truong P, McKenzie M, Hsu F, Cheung A, et al. Visual Outcomes and Local Control After Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Optic Nerve Sheath Meningioma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34(3):217-21.

100. Ratnayake G, Oh T, Mehta R, Hardy T, Woodford K, Haward R, et al. Long-term treatment outcomes of patients with primary optic nerve sheath meningioma treated with stereotactic radiotherapy. *J Clin Neurosci*. 2019;68:162-7.
101. Acker G, Kluge A, Lukas M, Conti A, Pasemann D, Meinert F, et al. Impact of 68Ga-DOTATOC PET/MRI on robotic radiosurgery treatment planning in meningioma patients: first experiences in a single institution. *Neurosurg Focus*. 2019;46(6):E9.
102. Gehler B, Paulsen F, Oksüz MO, Hauser TK, Eschmann SM, Bares R, et al. [68Ga]-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning. *Radiat Oncol*. 2009;4:56.
103. Graef J, Furth C, Kluge AK, Acker G, Kord M, Zimmermann Z, et al. 68Ga-DOTATOC-PET/MRI—A Secure One-Stop Shop Imaging Tool for Robotic Radiosurgery Treatment Planning in Patients with Optic Nerve Sheath Meningioma. *Cancers*. 2021;13(13):3305.
104. Graef J, Senger C, Wetz C, Baur ADJ, Kluge AK, Lukas M, et al. Shortened Tracer Uptake Time in GA-68-DOTATOC-PET of Meningiomas Does Not Impair Diagnostic Accuracy and PET Volume Definition. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(12).
105. Jelgersma C, Senger C, Kluge AK, Janas A, Nieminen-Kelhä M, Kremenetskaia I, et al. Establishment and Validation of CyberKnife Irradiation in a Syngeneic Glioblastoma Mouse Model. *Cancers*. 2021;13(14):3416.

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Volker Budach danke ich für das Vertrauen in meine wissenschaftliche und klinische Weiterentwicklung und die Möglichkeit zur Habilitation. Mein besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. med. Carmen Stromberger für ihre persönliche Förderung, Expertise und Motivation.

Mein Interesse an der Forschung verdanke ich in hohem Maße meiner Kollegin Priv.-Doz. Dr. med. Güliz Acker. Wesentliche Projekte und Teile dieser Habilitationsschrift wären ohne ihre Hilfe und Unterstützung nicht möglich gewesen. Besonderer Dank gilt auch meiner Kollegin Dr. rer. nat. Anne Kluge für den andauernden konstruktiven wissenschaftlichen Austausch und die unendliche Unterstützung bei der Auswertung. Zudem danke meiner Kolleginnen Dr. med. Franziska Löbel, Dr. med. Anita Kreimeier und Dr. med. Goda Kalinauskaite für die sehr enge klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch beim gesamten CyberKnife Team, bestehend aus Prof. Dr. med. Volker Budach, Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy, Prof. Dr. med. Alfredo Conti, Dr. med. Markus Kufeld, Priv.-Doz. Dr. med. Güliz Acker, Dr. med. Franziska Löbel, Dr. med. Anita Kreimeier und Dr. med. Goda Kalinauskaite, den Physikerinnen Dr. rer. nat. Anne Kluge und Diana Sladek sowie bei Melina Kord, Bohdan Bodnar und Claudius Jelgersma, die das Team als Doktoranden tatkräftig unterstützt haben.

Mein besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir Selbstbewusstsein und Zielstrebigkeit beigebracht haben und immer an mich glauben. An meinen Partner Stefan Meister für seine Fürsorglichkeit und Unterstützung, die Nächte während der Elternzeit und das gemeinsame Leben mit unserer 9 Monate alten Tochter Elisa, die uns jeden Tag mit ihren kleinen Fortschritten und dem herzlichsten Lachen begeistert.

9 Erklärung

gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 21.01.2022

Dr. med. Carolin Senger