

Aus dem
CharitéCentrum für Tumormedizin CC 14
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Daniel Zips

Habilitationsschrift

Innovative Anwendungsmöglichkeiten der Hochpräzisionsbestrahlung

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Experimentelle Radioonkologie und Strahlentherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Felix Ehret
geboren in Singen (Hohentwiel)

Eingereicht:	Oktober 2022
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. Thomas Brunner
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. Dirk Vordermark

In Dankbarkeit und Liebe meinen Eltern und
meinem Großvater Dr. med. Robert Ehret gewidmet.



Dr. med. Robert Ehret, Neurologe und Psychiater

SW5.6.29 Portrait nach links, Otto Dix, 1962, Privatsammlung

Wahrheit an sich ist kostbar, kostbarer aber noch die Fertigkeit,
sie zu finden.

Alexander von Humboldt

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	5
Einleitung	7
Hochpräzisionsbestrahlung und Stereotaxie.....	7
Untersuchte Anwendungsbereiche.....	10
<i>Foramen magnum Meningeome</i>	10
<i>Nebennierenmetastasen</i>	11
<i>Intramedulläre Metastasen</i>	12
<i>Spinale Ependymome</i>	14
<i>Prostatakarzinomlokalrezidive</i>	15
<i>Gyroskopische Radiochirurgie</i>	16
Zielsetzung	17
Eigene Arbeiten.....	18
Publikation 1.....	18
Publikation 2.....	31
Publikation 3.....	40
Publikation 4.....	52
Publikation 5.....	60
Publikation 6.....	70
Diskussion	79
Tumorkontrolle und Therapieoptimierung.....	79
Normalgewebsreaktionen, Nebenwirkungsprofil und Sicherheit.....	84
Ausblick.....	88
Zusammenfassung.....	89
Literaturangaben	90
Danksagung	101
Erklärung.....	102

Abkürzungen^{*†}

ADT	Androgendeprivationstherapie
BED	Biologisch effektive Dosis
CNS	Central nervous system / Zentrales Nervensystem
CT	Computertomographie
DOTANOC	⁶⁸ Ga-DOTA-I-Nal3-Octreotid
DOTATATE	⁶⁸ Ga-DOTA-D-Phe I -Tyr3-Octreotat
DOTATOC	⁶⁸ Ga-DOTA-Tyr3-Octreotid
EBRT	External beam radiotherapy / Perkutane Strahlentherapie
FMM	Foramen magnum Meningeom
FSRT	Fractionated stereotactic radiotherapy / Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
GRS	Gyrosopic radiosurgery / Gyroskopische Radiochirurgie
Gy	Gray
HyTEC	Hypofractionated Treatment Effects in the Clinic
LC	Local control / Lokale Kontrolle
mpMRI	Multiparametric magnetic resonance imaging / Multiparametrische Magnetresonanztomographie
MRI	Magnetic resonance imaging / Magnetresonanztomographie
NNM	Nebennierenmetastase
NSCLC	Non-small cell lung cancer / Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OS	Overall survival / Gesamtüberleben
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression-free survival / Progressionsfreies Überleben

*Um die Lesbarkeit und den Textfluss zu erhalten, wurden die Abkürzungen auch für den jeweiligen Plural verwendet. In diesem Fall wurde auf eine Anpassung bzw. Erweiterung der Abkürzung verzichtet.

†Zum Teil werden Begriffe trotz einmaliger Nennung mit Abkürzungen aufgelistet, da diese feststehende Bezeichnungen sind oder häufig im klinischen bzw. wissenschaftlichen Kontext genutzt werden.

PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PTV	Planning target volume / Planungszielvolumen
QUANTEC	Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic
RPE	Radikale Prostatektomie
RRS	Robotic radiosurgery / Robotische Radiochirurgie
SABR	Stereotactic ablative radiotherapy / Körperstereotaxie
SBRT	Stereotactic body radiotherapy / Körperstereotaxie
SCLC	Small cell lung cancer / Kleinzelliges Lungenkarzinom
SRS	Stereotactic radiosurgery / Stereotaktische Radiochirurgie
StrlSchG	Strahlenschutzgesetz
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung
VS	Vestibularisschwannom
WHO	World Health Organization / Weltgesundheitsorganisation

Einleitung

Hochpräzisionsbestrahlung und Stereotaxie

Unter einer Hochpräzisionsbestrahlung versteht man im klinischen Alltag üblicherweise strahlentherapeutische Verfahren, die dazu dienen, gut- und bösartige Tumoren zielgenau und mit entsprechender Schonung des umliegenden Normalgewebes zu bestrahlen. In diesem Kontext wird auch von stereotaktischen Bestrahlungsverfahren gesprochen^{1,2}. Der Begriff Stereotaxie leitet sich aus dem griechischen στερεός/stereós („hart, starr“) und άξις/táxis („Anordnung, Einrichtung“) ab und bezieht sich auf die ursprüngliche Fixierung des Kopfes in einem festverschraubten Rahmen, der das Zusammenspiel externer Koordinatensysteme und interner anatomischer Strukturen ermöglicht².

Die Stereotaxie bzw. stereotaktische Bestrahlung zeichnet sich im Wesentlichen durch eine hohe applizierte Strahlendosis mit einer oder wenigen Fraktionen, einem steilen Dosisgradienten am Rand des Zielvolumens und einem hohen Grad an räumlicher Präzision durch die gezielte Anwendung bildgebender Verfahren („image-guidance“) aus¹⁻³. Historisch basiert dieses Behandlungskonzept auf der sogenannten Radiochirurgie, einer vom schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell (1907 – 1986) in der Mitte des 20. Jahrhunderts entwickelten Methode, bei der intrakranielle Ziele mit einer einzelnen und hohen Bestrahlungsdosis therapiert werden^{4,5}.

“The term stereotactic radiosurgery has been used deliberately to stress the fact that this combination of mechanically directed instruments and modern radiation physics is still surgery, albeit using another physical agent in place of the knife [...].”⁵

— Lars Leksell

Dank des technischen Fortschritts auf den Gebieten der Strahlentherapie, Linearbeschleunigertechnik und bildgebenden Verfahren fand die Anwendung

dieses Bestrahlungskonzepts zunehmende Verbreitung⁶. Als bald erfolgte ein Transfer dieses Prinzips auch auf extrakranielle Ziele^{7,8}. Heute stellen die stereotaktische Radiochirurgie (SRS), die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT) und die extrakranielle stereotaktische Bestrahlung bzw. Körperstereotaxie[‡] (SBRT) elementare strahlentherapeutische Bestandteile in der Behandlung von gut- und bösartigen Tumoren dar[§].

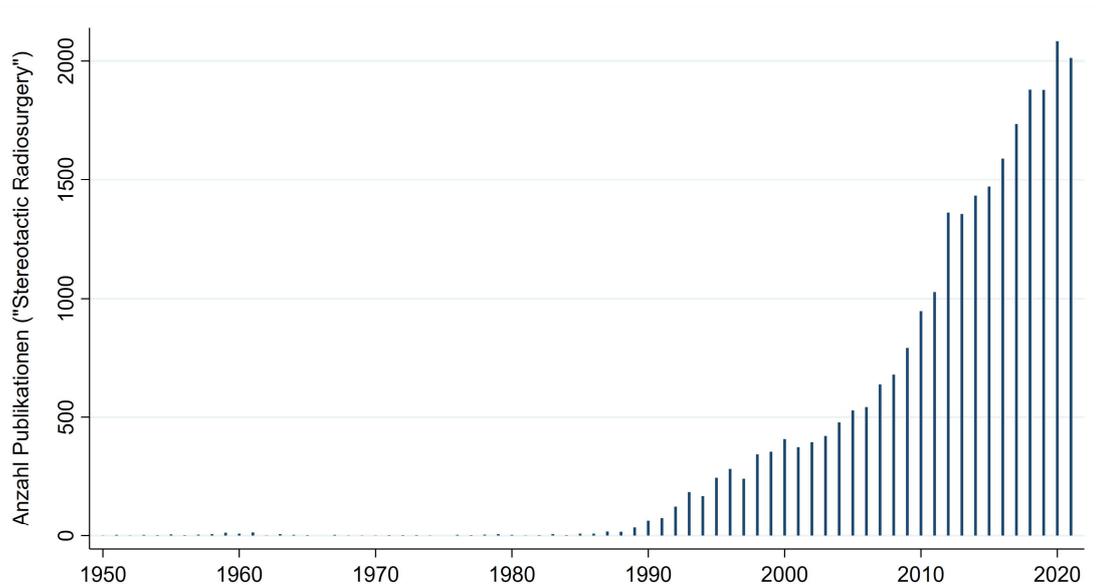


Abbildung I. Anzahl der Publikationen mit dem PubMed-Suchbegriff „Stereotactic Radiosurgery“ von 1950 bis 2021, Abrufdatum 16.03.2022.

Für alle drei Therapieansätze stehen verschiedene Linearbeschleunigersysteme zur Verfügung. Im Kontext dieser Arbeit soll kurz auf die robotische SRS, FSRT und SBRT eingegangen werden, da diese in den folgenden Publikationen maßgeblich zur Anwendung kamen. Hierbei wurde das CyberKnife[®] der Firma Accuray (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA) genutzt. Das CyberKnife[®] wurde ab den späten 1980er Jahren vom amerikanischen Neurochirurgen John Adler an der Stanford University entwickelt⁹. Es nutzt einen kompakten 6 Megavolt Linearbeschleuniger, welcher auf einem Industrieroboterarm montiert ist, um nicht-koplanare, bildgeführte intra- und extrakranielle Bestrahlungen

[‡]Wird auch als „Stereotactic ablative radiotherapy“ (SABR) bezeichnet.

[§]Die Begrifflichkeiten, deren Definitionen sowie Anwendungsbereiche wurden und werden ggf. je nach Standort und Ärzten bzw. Wissenschaftlern unterschiedlich verwendet.

durchzuführen und findet heute bei zahlreichen Bestrahlungsindikationen Anwendung⁹⁻¹². Hierbei sind die Erzeugung möglichst steiler Dosisgradienten und die konsekutive Schonung des umliegenden Normalgewebes wesentliche Behandlungsziele^{9,13}.

Ein weiteres stereotaktisches Bestrahlungssystem, welches in den vorliegenden Arbeiten betrachtet wurde, ist das ZAP-X[®] (ZAP Surgical Systems Inc., San Carlos, CA, USA). Hierbei handelt es sich um ein neuartiges, selbst-abschirmendes gyroskopisches Radiochirurgiesystem¹⁴. Dieses benötigt erstmalig keine gesonderten baulichen Strahlenschutzvorkehrungen, um kraniale Hochpräzisionsbestrahlungen durchzuführen¹⁵⁻¹⁹.

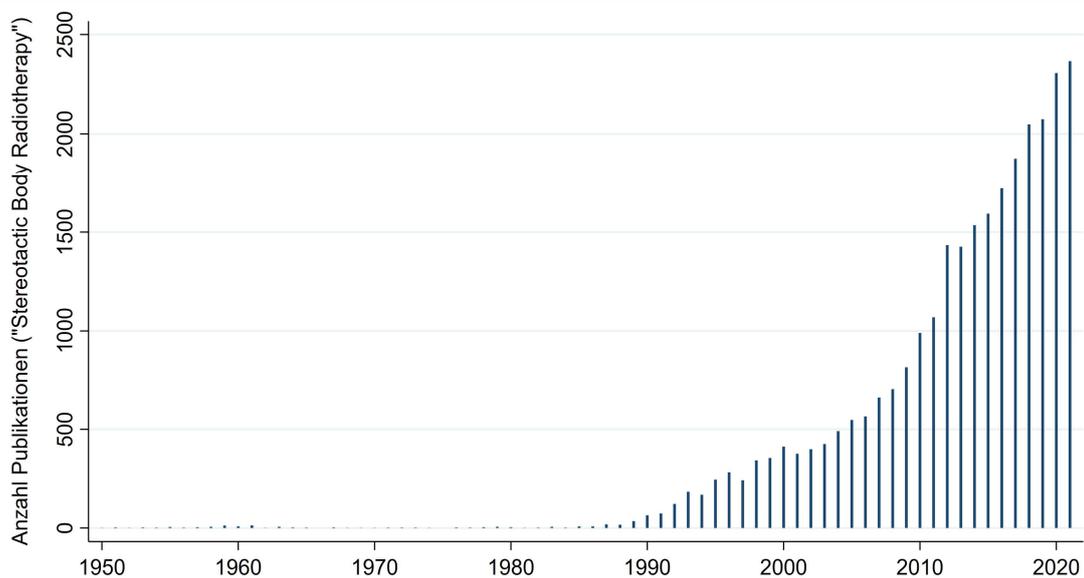


Abbildung 2. Anzahl der Publikationen mit dem PubMed-Suchbegriff „Stereotactic Body Radiotherapy“ von 1950 bis 2021,

Abrufdatum 16.03.2022.

Der Stellenwert der Stereotaxie in der Onkologie hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen. Dies zeigt sich auch durch die stetige Zunahme an wissenschaftlichen Studien und Übersichtsarbeiten. So hat sich die Anzahl an jährlichen Publikationen mit den Suchbegriffen „Stereotactic Radiosurgery“ und „Stereotactic Body Radiotherapy“ seit dem Jahr 2000 in der Meta-Datenbank PubMed der National Library of Medicine der Vereinigten Staaten von Amerika

jeweils mehr als vervierfacht (Abbildung 1 und 2). Die Stereotaxie findet derzeit bei zahlreichen Tumoren Anwendung, unter anderem in der Primärbehandlung von Prostatatumoren, Lungen- und Nierenzellkarzinomen sowie im Rahmen der ablativen Therapie von Organ-, Lymphknoten- und Knochenmetastasen²⁰⁻²⁸.

Die Effektivität und Sicherheit der stereotaktischen Strahlentherapie bergen aber ebenfalls das Potenzial, die Behandlung seltener Entitäten zu verbessern und auch bei unüblichen Tumorlokalisationen bzw. Indikationsstellungen einen therapeutischen Mehrwert zu erbringen. Die vorliegende Arbeit soll daher bei den folgenden Anwendungsgebieten mehr Evidenz für den Einsatz der Stereotaxie schaffen und diese in den Kontext der bestehenden Literatur einordnen. Dabei liegt der Fokus vor allem auf der Radiochirurgie – der Behandlung mit hoher Dosis^{**} und nur einer Bestrahlungsfraction.

Untersuchte Anwendungsbereiche

Foramen magnum Meningeome

Meningeome sind die häufigsten Hirntumoren des erwachsenen Menschen²⁹. Sie entstehen aus den Deckzellen der Arachnoidea und können somit an verschiedenen kranialen und spinalen Lokalisationen auftreten. Meist treten diese Tumoren im Bereich der Falx cerebri, der Schädelkonvexität sowie Schädelbasis auf³⁰. Gemäß aktueller Leitlinien stehen je nach Lokalisation und Symptomatik die operative Resektion und die primäre Bestrahlung als Therapieoptionen zur Verfügung³¹. Bei inzidentellen bzw. asymptomatischen Meningeomen ist ein zuwartendes Vorgehen mit regelmäßigen bildgebenden Kontrollen ebenfalls eine gerechtfertigte Herangehensweise^{31,32}. Eine Entscheidung zur weiterführenden Therapie nach Operation ist unter anderem abhängig vom Resektionsgrad und Tumorgrading gemäß der Tumorklassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO)^{31,33}. Systemtherapien gehören bisher nicht zum Therapiestandard³¹. Zentrale Ziele bei der Behandlung von Meningeomen sind das Verhindern eines weiteren Tumorwachstums und die Beseitigung tumorbedingter Symptome³¹.

^{**}Dosisangabe in Gray (Gy) gemäß des internationalen Einheitensystems (SI-Einheit).

Circa 3% aller Meningeome wachsen im Bereich des Foramen magnum^{34,35}. In dieser anatomischen Lage stellen sie aufgrund der räumlichen Verhältnisse und der Nähe zu kritischen Strukturen eine onkologische Herausforderung dar, die in den meisten Fällen zu einer neurochirurgischen Intervention führt^{35,36}. Während die SRS eine etablierte Behandlungsmethode für Meningeome in anderer Lokalisation darstellt, gibt es bisher nur eine limitierte Anzahl an publizierten Fällen von Foramen magnum Meningeomen (FMM), welche mittels SRS oder FSRT behandelt wurden^{31,37,38}. Hier sind in der Literatur vor allem Publikationen über die Gamma Knife®-gestützte SRS zu nennen^{38,39}.

Da eine operative Therapie von FMM zu nennenswerter Morbidität und Mortalität führen kann und sich nicht alle betroffenen Patienten aufgrund von Komorbiditäten einer neurochirurgischen Resektion unterziehen können, sind alternative Behandlungsmodalitäten erstrebenswert und zur Verbesserung der Patientenversorgung erforderlich³⁵⁻³⁷. In diesem Sinne kann die SRS eine mögliche und wirksame Alternative darstellen, bedarf aber weiterer Evidenz und systematischer Prüfung, um als belastbare Therapieoption in Frage zu kommen³⁷. Aus diesem Grund wurde die stereotaktische Bestrahlung von FMM im Rahmen dieser Arbeit mittels einer multizentrischen Analyse untersucht und durch eine Aufarbeitung der bestehenden Literatur genauer definiert³⁷.

Nebennierenmetastasen

Die Onkologie hat in den vergangenen Jahren einen Paradigmenwechsel erlebt – hin zum Konzept der Oligometastasierung⁴⁰⁻⁴². Als oligometastatische Erkrankungen zählen im weiteren Sinne Tumorerkrankungen, die zwar nicht mehr lokal begrenzt sind, sich aber nur auf wenige metastatische Absiedelungen begrenzen^{41,42}. Studiendaten deuten darauf hin, dass eine gezielte Behandlung dieser Tumormetastasen Vorteile beim progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bewirken kann⁴³⁻⁴⁶. In diesem Kontext kommt der Strahlentherapie im Sinne der Stereotaxie eine besondere Rolle zu, da hiermit Metastasen zielgenau und lokal kurativ therapiert werden können – so auch im

Fälle von Nebennierenmetastasen (NNM), welche oft im Rahmen metastasierter Lungenkarzinome auftreten⁴⁷⁻⁴⁹.

Die Nebennieren haben eine primär retroperitoneale Lage, liegen unmittelbar kranial der Nieren und spielen im Rahmen der in der Nebennierenrinde und im Nebennierenmark produzierten Hormone eine zentrale endokrinologische Rolle. Sie sind stark vaskularisiert und daher häufiges Ziel metastatischer Absiedelungen^{47,48}. Dank des zunehmend standardisierten Tumorstagings mit funktioneller und nicht-funktioneller Bildgebung sowie entsprechender Nachsorge können NNM heute meist zuverlässig erkannt werden⁵⁰⁻⁵².

Abseits der chirurgischen Resektion, die nicht für alle Patienten in Frage kommt oder gewünscht ist, gibt es nach wie vor Uneinigkeit, wie diese Metastasen aus strahlentherapeutischer Sicht mittels der SBRT am effektivsten und sichersten adressiert werden können. Viele unterschiedliche Dosen und Fraktionierungen wurden bisher angewandt⁴⁹. Die aktuellen Studiendaten legen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nahe, bei der die biologisch effektive Dosis (BED) eine maßgebliche Rolle für die lokale Kontrolle (LC) zu spielen scheint^{49,53-55}. Zusätzlich konnte auf Basis der bestehenden Arbeiten das nebenwirkungsarme Risikoprofil der stereotaktischen Behandlung bestätigt werden⁴⁹.

Analysen zur SBRT bei NNM mit einer oder wenigen Fraktionen sind jedoch noch begrenzt und könnten unter dem Aspekt einer sicheren und zeiteinsparenden Metastasentherapie von besonderer Bedeutung sein⁵⁶. Aus diesem Grund erfolgte für diese Arbeit eine bizenrische Analyse der SBRT von NNM mit fünf oder weniger Fraktionen⁵⁶. Insbesondere wurde der Einfluss der BED auf die LC untersucht und mit den aktuellen Literaturergebnissen verglichen.

Intramedulläre Metastasen

Metastasen solider Tumoren können in jeder Körperlokalisierung auftreten^{57,58}. Je nach Art des Primarius, zeitlichem Verlauf und therapeutischer Intervention sind hierbei bestimmte Lokalisationen öfter als andere von Tumorabsiedelungen betroffen. So sind bei den epidemiologisch bedeutsamsten bösartigen Neoplasien

– Prostata-, Brust-, Lungenkrebs und dem kolorektalen Karzinom – vor allem Metastasen in die Lunge, Knochen, Leber, Lymphknoten und in das Hirn von zentraler Bedeutung⁵⁹.

Dank der Fortschritte auf den Gebieten der zielgerichteten Therapie („targeted therapy“) und Immuntherapien können Subgruppen von betroffenen Patienten heute länger im metastasierten Krankheitszustand überleben – auch in diesem Kontext darf auf das Konzept der Oligometastasierung verwiesen werden^{41,42,60,61}. Intramedulläre Metastasen stellen nach wie vor eine Rarität in der Behandlung von Tumorpatienten dar und können zu einer signifikanten Symptomatik führen⁶²⁻⁶⁵. Aufgrund des anatomischen Aufbaus des Rückenmarks führen Verletzungen oder Metastasen, die eine konsekutive Zerstörung der neuronalen Strukturen bewirken, zu schweren neurologischen Beschwerden wie Paresen sowie Dys- und Hypästhesien^{62,65,66}. Folglich müssen therapeutische Interventionen für intramedulläre Metastasen besonders hohe Ansprüche erfüllen und dabei insbesondere die Lebensqualität, die bestehende Symptomatik und die onkologische Gesamtsituation des Patienten berücksichtigen.

In der bisher publizierten Literatur sind vor allem Fallbeschreibungen („case reports“) intramedullärer Metastasen verfügbar^{62,66,67}. Es gibt kaum größere Patientenkohorten, die systematisch aufgearbeitet wurden⁶⁵. Die primären Therapieoptionen umfassen vor allem die neurochirurgische und strahlentherapeutische Behandlung^{62,65}. Insbesondere stereotaktische Bestrahlungsdaten sind für diese Metastasenlokalisierung aber kaum verfügbar⁶⁵. Vor dem Hintergrund der deutlich reduzierten Lebenserwartung betroffener Patienten – das mediane Überleben beträgt nur wenige Monate – steht mit der Hochpräzisionsbestrahlung eine zeitsparende und effektive Behandlungsoption zur Verfügung.

Um den Stellenwert dieser Therapie für intramedulläre Metastasen genauer zu definieren, erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine multizentrische Studie⁶⁸. Zusätzlich wurden die verfügbaren Publikationen zur stereotaktischen Behandlung zusammengetragen und kritisch evaluiert⁶⁸.

Spinale Ependymome

Ependymome sind seltene Tumoren des zentralen Nervensystems (CNS) und treten überwiegend bei Kindern und Heranwachsenden auf^{29,69,70}. Sie entspringen nach heutigem Verständnis den radialen Gliazellen und kleiden die inneren Liquorräume aus⁷¹. Bei pädiatrischen Patienten werden meist intrakranielle Tumoren diagnostiziert, es kann jedoch auch zu spinalen Tumorabsiedelungen kommen^{70,72}. Bei Erwachsenen treten Ependymome vorrangig in spinaler Lokalisation auf^{69,70,73}.

Aktuelle Therapieoptionen umfassen je nach Lokalisation und Tumorgrading gemäß der WHO Tumorklassifikation die Operation, Strahlentherapie und Systemtherapie^{33,69,74}. Aufgrund der zunehmenden Tumorklassifikation anhand von molekularpathologischen Eigenschaften, wie zum Beispiel auf Basis der Methylomanalyse, ist eine zukünftige Therapieindividualisierung für Tumorsubgruppen angestrebt^{75,76}.

Die chirurgische Resektion stellt im Großteil aller Primärfälle die zentrale Therapieoption dar⁶⁹. Im Falle einer disseminierten Erkrankung mit intrakraniellen und spinalen Läsionen wird eine kraniospinale Bestrahlung mit Boost auf die makroskopischen Tumormanifestationen empfohlen⁶⁹. Bei Patienten mit mehrfachen Rezidiven oder inkompletter Resektion, sowie im Zustand nach kraniospinaler Bestrahlung, sind die verbleibenden Therapieoptionen stark limitiert^{69,72}. Auch für diese – meist palliativen – Situationen bedarf es weiterer therapeutischer Möglichkeiten, um einen raschen Tumorprogress und eine damit einhergehende neurologische Symptomatik zu begrenzen.

Wie bei intramedullären Metastasen kann durch die vorteilige Dosisapplikation einer stereotaktischen Bestrahlung potenziell Abhilfe geschaffen werden. Es finden sich jedoch in der aktuellen Literatur kaum Informationen und Analysen über die Effektivität und Sicherheit dieser Behandlungsoption bei spinalen Ependymomläsionen^{77,78}. Aus diesem Grund erfolgte für die vorliegende Arbeit eine bizenrische Analyse dieser Therapie⁷⁸.

Prostatakarzinomlokalrezidive

Das Prostatakarzinom (PCa) stellt die häufigste bösartige Neoplasie des Mannes dar⁵⁹. Je nach Tumorstadium und Tumoraggressivität kommen unter anderem eine operative Therapie mit radikaler Prostatektomie (RPE), Strahlentherapie, Androgendeprivationstherapie (ADT) oder eine aktive Überwachung („active surveillance“) zum Einsatz⁷⁹. In den vergangenen Jahren konnte sich die SBRT als Behandlungsoption beim lokal begrenzten PCa zunehmend etablieren²⁰. Zusätzlich gab es beachtliche Fortschritte auf dem Gebiet der funktionellen und nicht-funktionellen Bildgebung – hier sind vor allem die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRI) und die Prostata-spezifisches Membranantigen Positronenemissionstomographie (PSMA-PET) in Verbindung mit der Computertomographie (PSMA-PET-CT) bzw. Magnetresonanztomographie (PSMA-PET-MRI) zu nennen^{80,81}. Durch beide Verfahren können Ausbreitung und Ausmaß einer lokalen und metastasierten Prostatakarzinomerkrankung stratifiziert und detektiert werden⁷⁹⁻⁸¹. Diese Vorteile finden auch im Zusammenspiel mit der Prostata-spezifisches Antigen (PSA) Testung beim lokal rezidierten PCa Anwendung. So entwickelt ein nennenswerter Anteil an Patienten mit lokalisiertem PCa nach kurativ intendierter Therapie Lokalrezidive^{79,82,83}. Diese stellen nach wie vor eine therapeutische Herausforderung dar⁷⁹. Auch im Kontext der Lokalrezidivbehandlung konnte die SBRT an Stellenwert gewinnen⁸⁴⁻⁹⁰. Dennoch bleiben auch hier noch wichtige Fragen unbeantwortet – unter anderem, ob es bei einer auf das Lokalrezidiv selbst begrenzten (Re-)Bestrahlung im Vergleich zur Prostatabett- bzw. vollständigen Prostatabestrahlung zu einer anhaltenden

Krankheitskontrolle kommt. Eine solch gezielte Bestrahlung mittels SBRT ist durch die Fortschritte und Anwendung der mpMRI und PSMA-PET-Bildgebung nun realisierbar^{80,81}. Unklar ist ebenfalls, ob das beschriebene Vorgehen auch den Einsatz einer ADT verzögern oder in ausgewählten Fällen sogar verhindern kann und wie sich mögliche behandlungsassoziierte Nebenwirkungen darstellen⁹¹. Während die derzeitigen Studienergebnisse im Bereich der SBRT für das PCa überwiegend fraktionierte Bestrahlungen beschreiben, sind Untersuchungen einer Einzeitbestrahlung kaum verfügbar^{20,91}. In Anbetracht all der genannten Aspekte soll die fokale, PSMA-PET- und mpMRI-geführte Einzeit-SBRT als mögliche Behandlungsoption von Prostatakarzinomlokalrezidiven^{††} evaluiert werden⁹¹.

Gyroskopische Radiochirurgie

Heutzutage gibt es verschiedene Möglichkeiten, um stereotaktische Bestrahlungen durchzuführen. Behandlungsgeräte hierfür umfassen üblicherweise spezialisierte Linearbeschleuniger, welche die spezifischen Anforderungen für die Hochpräzisionsbestrahlung erfüllen^{1,3}. Während es stetige Fortschritte für stereotaktische Behandlungskonzepte zu verzeichnen gibt, ist auch die technische Weiterentwicklung von zentraler Bedeutung für die Hochpräzisionsbestrahlung. So sind die bildgeführte Stereotaxie von beweglichen Tumoren mittels Tracking und die SRS multipler Hirnmetastasen mit nichtinvasiver Kopffixierung und kurzer bis mittellanger Behandlungszeit nur zwei Beispiele für die technischen Leistungen der modernen stereotaktischen Strahlentherapie. Doch auch in anderen Bereichen der Stereotaxie zeigen sich relevante Weiterentwicklungen.

Die Durchführung einer Strahlentherapie erfordert spezifische Sicherheitsvorkehrungen zum Schutz von Patienten und Personal, die auch bauliche Maßnahmen beinhalten. In Deutschland werden diese Anforderungen zum Strahlenschutz im Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) und in der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) definiert. Da die Strahlentherapie in den

^{††}Um die Lesbarkeit und den Textfluss im Rahmen der deutschen Übersetzung zu erhalten, wurde auf die Einführung der Abkürzung „PCa“ für Prostatakarzinom im Rahmen des zusammengesetzten Substantivs „Prostatakarzinomlokalrezidiv“ verzichtet.

letzten Jahren in besonderem Maße vom technologischen Fortschritt profitiert hat, ergeben sich hieraus immer wieder bedeutsame Innovationen. In diesem Kontext ist auch die selbstabschirmende gyroskopische Radiochirurgie (GRS) mithilfe des ZAP-X® (ZAP Surgical Systems Inc., San Carlos, CA, USA) zu nennen. Durch eine integrierte Selbstabschirmung ist die GRS in der Lage, ohne gesonderte bauliche Maßnahmen stereotaktische Bestrahlungen im Kopf- und Halsbereich durchzuführen^{15,16,18,92}. Dies eröffnet die Möglichkeit, kraniale Hochpräzisionsbestrahlungen auch dort zu etablieren, wo aufgrund anderweitiger Gegebenheiten keine Installation eines sonst benötigten Strahlenschutzbunkers möglich ist. Folglich kann der Bedarf an stereotaktischen Bestrahlungen in unterversorgten Regionen besser gedeckt werden^{93,94}. Da die Erfahrungen mit dem ZAP-X® und der GRS noch sehr limitiert sind, ist eine Betrachtung der klinischen Funktionsfähigkeit und der dosimetrischen Eigenschaften von besonderem radioonkologischen Interesse.

Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Rolle der stereotaktischen Bestrahlung bei verschiedenen gut- und bösartigen Tumoren, bei deren Behandlung weitere radioonkologische Analysen und Fortschritte nötig sind, um die Patientenversorgung zu verbessern. Hierbei wurde der Fokus insbesondere auf Einzeitbestrahlungen, seltenere Entitäten und Indikationsstellungen gelegt, um einen konkreten Fortschritt auf dem Gebiet der Hochpräzisionsbestrahlung zu leisten.

Zusammenfassend hat sich diese Arbeit zum Ziel gesetzt, in diesem Kontext weitere Evidenzen zu generieren und die Rolle der SRS, FSRT und SBRT bei den genannten Pathologien weiter zu definieren. Gleichzeitig soll aufgrund der technischen Innovationskraft eine erste Betrachtung der GRS bei der Behandlung intrakranialer Neoplasien erfolgen¹⁴.

Eigene Arbeiten

Publikation I

Ehret F., Kufeld M., Fürweger C., Haidenberger A., Fichte S., Lehrke R., Senger C., Kaul D., Bleif M., Becker G., Rueß D., Ruge M., Schichor C., Tonn JC., Muacevic A.

The Role of Stereotactic Radiosurgery in the Management of Foramen Magnum Meningiomas-A Multicenter Analysis and Review of the Literature.

Cancers (Basel). 2022 Jan 11;14(2):341.

<https://doi.org/10.3390/cancers14020341>. PMID: 35053504.

In dieser Arbeit wurde im Rahmen einer multizentrischen Analyse mit insgesamt sechs teilnehmenden Zentren und im Kontext einer Prüfung der aktuellen Literatur der Stellenwert der SRS beim FMM besser beleuchtet und definiert. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit³⁷.

„Hintergrund: Foramen magnum Meningeome (FMM) stellen aufgrund ihrer Lokalisation und potenziellen Morbidität eine beträchtliche neurochirurgische Herausforderung dar. Die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) ist eine etablierte, nicht-invasive Behandlungsmodalität für verschiedene gut- und bösartige Hirntumoren. Berichte über die Einzeit- oder fraktionierte SRS[‡] für die Handhabung und Behandlung von FMM sind äußerst selten. Wir berichten über die bisher größte Behandlungsserie und beschreiben unsere multizentrische Behandlungserfahrung mittels robotischer Radiochirurgie. Methoden: Patienten, welche sich einer SRS für ein FMM zwischen 2005 und 2020 an sechs verschiedenen Behandlungszentren unterzogen, kamen für diese Analyse in Frage. Ergebnisse: 62 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 28,9 Monate. Die mediane Verschreibungsdosis und Isodosenlinie betragen 14 Gy und 70%. Einzeitbehandlungen machten 81%

[‡]Wird auch als FSRT bezeichnet.

der Behandlungen aus. Die verbliebenen Patienten erhielten drei bis fünf Bestrahlungsfractionen mit Dosen zwischen 19,5 und 25 Gy. Zehn Patienten (16%) wurden im Rahmen eines Tumorrezidivs nach Operation behandelt und dreizehn (21%) absolvierten eine adjuvante Therapie. Die restlichen 39 FMM (63%) erhielten eine SRS als primäre Therapie. Bei Patienten mit einer vorangegangenen chirurgischen Resektion ergab die histopathologische Untersuchung 22 WHO Grad 1 Tumoren und ein Grad 2 FMM. Das mediane Tumolvolumen betrug 2,6 Kubikzentimeter. Während des Beobachtungszeitraums wurden keine Lokalrezidive identifiziert, auch nicht bei Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als fünf Jahren (16 Patienten), womit eine Tumorkontrolle von 100% erreicht wurde. Das Tumolvolumen verkleinerte sich signifikant nach der Therapie mit einer medianen Volumenreduktion von 21% beim letztmöglichen Nachbeobachtungszeitpunkt ($p < 0.01$). Das 1-, 3- und 5-Jahres progressionsfreie Überleben betrug 100%, 96,6% und 93%. Die meisten Patienten zeigten stabile oder verbesserte neurologische Beschwerden beim letzten Nachbeobachtungszeitpunkt. Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden beobachtet. Schlussfolgerung: Die SRS ist eine effektive und sichere Therapiemodalität für FMM. Trotz des Mangels an vorangegangenen Berichten sollte die SRS für ausgewählte Patienten erwogen werden, insbesondere für solche mit unvollständiger Tumorsektion, Tumorrezidiven und Patienten, die sich keiner operativen Therapie unterziehen können.“ Übersetzung durch den Autor³⁷.

Publikation 2

Ehret F., Kaul D., Kufeld M., Endt CV., Budach V., Senger C., Fürweger C., Haidenberger A., Muacevic A.

Robotic stereotactic body radiotherapy for the management of adrenal gland metastases: a bi-institutional analysis.

J Cancer Res Clin Oncol. 2022 Mar 15.

<https://doi.org/10.1007/s00432-022-03943-0>. PMID: 35290521.

Für diese Arbeit wurde der Stellenwert der SBRT für die Behandlung von NNM untersucht. Hierfür wurden die Daten von zwei Zentren gepoolt und insbesondere im Hinblick auf die BED und deren Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle sowie kürzere Fraktionierungskonzepte (weniger oder gleich fünf Fraktionen) analysiert. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit⁵⁶.

„Ziel: Nebennierenmetastasen (NNM) sind eine häufige Manifestation einer metastatischen Tumorausbreitung, vor allem bei nicht-kleinzelligen (NSCLC) und kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC). Bei Patienten mit einer limitierten systemischen Tumorlast sind effektive Therapieoptionen für NNM vonnöten. Aufgrund variierender Fraktionierungskonzepte und begrenzter Untersuchungen fehlen Behandlungsergebnisse für die Kurzzeit-SBRT. Diese Arbeit analysiert die Ergebnisse der Kurzzeit-SBRT für NNM. Methoden: Patienten, die sich einer robotischen SBRT mit einer bis fünf Fraktionen für NNM unterzogen haben, kamen für diese Analyse in Frage. Ergebnisse: Insgesamt wurden Daten von 55 Patienten mit 72 NNM von zwei Zentren analysiert. Der Großteil der NNM entsprang Nierenzellkarzinomen (38%) und NSCLC (35%). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 16,4 Monate. Die mediane Verschreibungsdosis und Isodosenlinie betrugen 24 Gy und 70%. Die meisten Patienten (85%) erhielten eine SBRT mit nur einer Fraktion. Die mediane BED bei einem angenommenen α/β -Wert von 10 betrug 80,4 Gy (BED_{10}). Die lokale Kontrolle (LC) und das

progressionsfreie Überleben nach ein und zwei Jahren betragen 92,9%, 67,8% sowie 46,2% und 24,3%. Dreizehn Patienten entwickelten Grad 1 oder 2 Toxizitäten. Die BED_{10} zeigte einen signifikanten Einfluss auf die LC ($p < 0.01$). Behandlungen mit einer BED_{10} gleich oder über dem Median waren mit einer besseren LC assoziiert ($p < 0.01$). Schlussfolgerung: Die robotische SBRT ist eine effiziente und sichere Therapiemodalität für NNM. Behandlungsassoziierte Nebenwirkungen treten sporadisch auf und sind beherrschbar. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Kurzzeit-SBRT eine bevorzugte und zeitsparende Therapieoption für die Behandlung von NNM darstellt, sofern eine angemessene BED_{10} sicher appliziert werden kann.“ Übersetzung durch den Autor⁵⁶.

Publikation 3

Ehret F., Senger C., Kufeld M., Fürweger C., Kord M., Haidenberger A., Windisch P., Rueß D., Kaul D., Ruge M., Schichor C., Tonn JC., Muacevic A.

Image-Guided Robotic Radiosurgery for the Management of Intramedullary Spinal Cord Metastases-A Multicenter Experience.

Cancers (Basel). 2021 Jan 15;13(2):297.

<https://doi.org/10.3390/cancers13020297>. PMID: 33467434.

Im Rahmen dieser Analyse wurde der Stellenwert der stereotaktischen Bestrahlung für intramedulläre Metastasen an drei Zentren näher untersucht und die bisherigen in der Literatur verfügbaren Fälle im Kontext der Stereotaxie aufgearbeitet. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit⁶⁸.

„Intramedulläre Metastasen sind selten und haben eine schlechte Prognose. Es sind nur begrenzt Behandlungsdaten für diese Art von Läsionen verfügbar. Während die Chirurgie die Grundlage der Therapie für Patienten mit resektabler und lokalisierter Metastasierung darstellt, legen vorangegangene Fallberichte und Fallserien nahe, dass die Radiochirurgie eine weitere tragfähige Therapiemodalität darstellt. Diese multizentrische Analyse untersucht die Effektivität und Sicherheit der robotischen Radiochirurgie (RRS) für intramedulläre Metastasen. Methoden: Patienten, welche für die Behandlung von mindestens einer intramedullären Metastase eine Therapie mittels RRS erhalten haben, wurden eingeschlossen. Ergebnisse: Dreiunddreißig Patienten mit 46 intramedullären Metastasen wurden mit einer medianen Dosis von 16 Gy, verschrieben auf eine mediane Isodosenlinie von 70%, behandelt. Die lokale Kontrolle betrug 79% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,5 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 11,7 Monate, mit einem 12- und 24-monatigen OS von 47% und 31%. Das 12-monatige progressionsfreie Überleben betrug 42% und 25% nach 24 Monaten. Zusätzlich zeigten 57% der Patienten eine verbesserte oder stabile neurologische

Funktion nach der Behandlung. Der systemische Krankheitsprogress war die häufigste Todesursache. Signifikante Therapienebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Schlussfolgerung: Die RRS scheint eine sichere, zeitsparende und effektive Therapiemodalität für intramedulläre Metastasen zu sein, insbesondere für Patienten mit nicht-resektablen Läsionen und einer hohen Krankheitslast.“
Übersetzung durch den Autor⁶⁸.

Publikation 4

Ehret F., Kufeld M., Fürweger C., Haidenberger A., Windisch P., Senger C., Kord M., Träger M., Kaul D., Schichor C., Tonn JC., Muacevic A.

Image-Guided Robotic Radiosurgery for the Management of Spinal Ependymomas.

Front Oncol. 2021 Apr 29;11:654251.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.654251>. PMID: 33996577.

Die folgende Arbeit fasst die Behandlungsergebnisse der stereotaktischen Bestrahlung spinaler Ependymome zweier Zentren zusammen. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit⁷⁸.

„Hintergrund: Ependymome sind seltene Neoplasien des zentralen Nervensystems (CNS), sie sind üblicherweise intrakranial lokalisiert und werden meist bei Kindern diagnostiziert. Spinale Ependymome finden sich häufiger bei jungen Erwachsenen. Diese sind entweder primäre Läsionen oder manifestieren sich als disseminierte Aussaat kranialer Tumoren. Behandlungsdaten für spinale Ependymome sind spärlich verfügbar, vor allem bezüglich der stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) und Körperstereotaxie (SBRT). Das Ziel dieser Studie ist es, die Behandlungsergebnisse mittels robotischer Radiochirurgie (RRS) zweier Zentren für die Therapie spinaler Ependymome zu dokumentieren. Materialien und Methoden: Alle Patienten mit der histopathologischen Diagnose eines Ependymoms WHO Grad 2 oder 3, welche für eine oder mehrere spinale Läsion mithilfe der RRS behandelt worden waren, wurden in diese Analyse eingeschlossen. Ergebnisse: Zwischen 2005 und 2020 erhielten zwölf Patienten eine Therapie mittels RRS für 32 spinale Ependymomläsionen. Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt der Behandlung jünger als 18 Jahre, während neun Patienten (75%) an einem primären spinalen Ependymom litten. Die mediane Dosis betrug 15 Gy, welche auf eine mediane Isodosenlinie von 70% verschrieben wurde. Siebenundzwanzig Läsionen (84%) erhielten eine Einzeitbehandlung. Die lokale

Kontrolle (LC) nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56,7 Monaten betrug 84%. Die LC-Raten nach 1, 3 und 5 Jahren betragen 92, 85 und 77%. Das Kaplan-Meier bestimmte Gesamtüberleben nach 1, 3 und 5 Jahren betrug 75, 75 und 64%. Fünf Patienten verstarben, alle litten an einem anaplastischen Ependymom, während eine ausgedehnte CNS Tumorprogression die Todesursache bei vier Patienten darstellte. Der Großteil der Patienten (58%) zeigte einen stabilen neurologischen Status zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt. Insgesamt wurde die Therapie gut toleriert. Schlussfolgerung: Die RRS scheint eine sichere und effiziente Therapiemodalität für die Behandlung primärer und sekundärer spinaler ependymaler Tumoren bei Patienten mit multiplen Läsionen und Lokalrezidiven zu sein.“ Übersetzung durch den Autor⁷⁸.

Publikation 5

Ehret F., Hofmann T., Fürweger C., Kufeld M., Staehler M., Muacevic A., Haidenberger A.

Single-fraction PSMA-PET- and multiparametric MRI-guided SBRT for Prostate Cancer Local Recurrences

BJU Int. 2023 Jan;131(1):101-108.

<https://doi.org/10.1111/bju.15894>. PMID: 36114771.

Um den Stellenwert einer fokalen Bestrahlung von Prostatakarzinom-lokalrezidiven zu evaluieren, wurde in nachfolgender Analyse erstmalig die PSMA-PET- und mpMRI-geführte SBRT und deren Ergebnisse untersucht. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit⁹¹.

„Zielsetzung: Analyse der Effektivität und Sicherheit der Prostata-spezifisches Membranantigen Positronenemissionstomographie (PSMA-PET) und multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRI) gestützten Einzeit-Körperstereotaxie (SBRT) für die Behandlung von Prostatakarzinom-lokalrezidiven. Patienten und Methoden: Patienten mit einem PSMA-PET-positiven Prostatakarzinomlokalrezidiv, behandelt zwischen 2016 und 2020 mit einer Einzeit-SBRT, wurden eingeschlossen. Die Identifikation für nachfolgende Rezidive oder metastatische Absiedelungen basierte auf steigenden Prostata-spezifischen Antigenwerten (PSA) mit nachfolgender Evaluation mittels PSMA-PET-Bildgebung. Ergebnisse: Vierundsechzig Patienten wurden identifiziert. Die Patienten erhielten verschiedene Behandlungen vor SBRT (31 Patienten mit radikaler Prostatektomie (RPE), 18 perkutane Strahlentherapie (EBRT) mit RPE, fünf EBRT und die verbliebenen zehn andere Therapiekombinationen). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 21,6 Monate. Der mediane PSA-Wert vor SBRT betrug 1,47 ng/ml. Alle Patienten erhielten eine Einzeit-SBRT mit einer medianen Verschreibungsdosis und Verschreibungsisodosenlinie von 21 Gy bzw. 65%. Zum Zeitpunkt der SBRT erhielten sechs Patienten eine

Androgendeprivationstherapie (ADT). Die PSA-Werte sanken nach SBRT ($p = 0.03$) und drei Lokalrezidive wurden während der verfügbaren Nachbeobachtungszeit detektiert. Das progressionsfreie Überleben nach 1, 2 und 3 Jahren betrug 85,3%, 65,9% und 51,2%. Sechs Patienten (9%) begannen eine ADT aufgrund eines Krankheitsprogresses nach SBRT. Die Raten der Neubeginnenen ADT nach 1, 2 und 3 Jahren betrugen 1,8%, 7,3% und 22,7%. Grad 1 oder 2 Nebenwirkungen traten bei sechs Patienten (9%) auf, keine hochgradige Nebenwirkung wurde beobachtet. Schlussfolgerung: Während die verfügbaren Daten der SBRT für Prostatakarzinomlokalrezidive Ergebnisse für fraktionierte Bestrahlungen beschreiben, sind die Ergebnisse dieser ersten Analyse einer PSMA-PET- und mpMRI-gestützten Einzeit-SBRT vielversprechend. Diese Behandlung scheint eine sichere, effiziente und zeitsparende Therapie selbst für intensiv vorbehandelte Patienten zu sein. Rezidivgerichtete Behandlungen können den Einsatz einer ADT verzögern und die Prostatabettbestrahlung bei ausgewählten Patienten verhindern.“ Übersetzung durch den Autor⁹¹.

Publikation 6

Muacevic A., Eder MM., Hofmann T., Fürweger C., Ehret F.

Self-Shielding Gyroscopic Radiosurgery – A First Clinical Experience, Case Series, and Dosimetric Comparison.

World Neurosurg. 2022 May 11:S1878-8750(22)00573-3.

<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.04.120>. PMID: 35568128.

In der nachfolgenden Arbeit erfolgte eine erste Betrachtung des Einsatzes der selbstabschirmenden Radiochirurgie. Hierbei wurden die bisher behandelten Patienten analysiert und ein erster dosimetrischer Vergleich zur robotischen Radiochirurgie (RRS) gezogen. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit¹⁴.

„Hintergrund: Die selbstabschirmende gyroscopische Radiochirurgie (GRS) repräsentiert eine technische Innovation auf dem Gebiet der stereotaktischen Radiochirurgie. Die GRS benötigt keinen Strahlenschutz bunker und ist für radiochirurgische Behandlungen optimiert. Berichte über ihre Anwendung sind begrenzt. Hier beschreiben wir die erste klinische Erfahrung der GRS an unserem Zentrum, um die Anwendung der GRS bei der Behandlung kranialer Tumoren zu evaluieren. Zudem führen wir einen dosimetrischen Vergleich zur robotischen Radiochirurgie (RRS) mit GRS Patienten mit Vestibularisschwannom (VS) durch. Methoden: Patienten, welche zwischen Juli und November 2021 mittels GRS behandelt worden sind, wurden einbezogen. Patienten-, Tumor- und Dosimetrieigenschaften wurden retrospektiv zusammengefasst und analysiert. Ergebnisse: 41 Patienten mit 48 intrakranialen Tumoren wurden eingeschlossen. Die Tumorentitäten umfassten vor allem VS, Hirnmetastasen und Meningeome. Die mediane Verschreibungsdosis und -isodosenlinie betragen 13,5 Gy und 50% für gutartige Neoplasien versus 20 Gy und 60% für bösartige Tumoren. Das mittlere Planungszielvolumen betrug 1,5 cm³. Alle Patienten erhielten eine

Einzeitbehandlung ohne technische Konfigurationsprobleme. Behandlungsplanvergleiche mit der RRS zeigten vergleichbare Planeigenschaften hinsichtlich Dosisgradienten und Risikoorgandosen. Signifikante Unterschiede wurden bezüglich des neuen Konformitätsindex und der Anzahl an Monitoreinheiten pro Behandlung festgestellt (beide $p < 0.01$). Schlussfolgerungen: Diese Fallserie bietet mehr Evidenz hinsichtlich der Nutzung der selbstabschirmenden GRS beim Management kranialer Tumoren. Die Dosimetriegegenüberstellung für VS-Fälle zeigte hauptsächlich vergleichbare Dosimetrieigenschaften im Vergleich zur RRS. Weitere klinische und physikalische Analysen zur GRS sind in Arbeit.“ Übersetzung durch den Autor¹⁴.

Diskussion

Tumorkontrolle und Therapieoptimierung

Als lokale Therapieverfahren stellt die Tumorkontrolle von bestrahlten Tumoren und Läsionen das wesentliche Behandlungsziel der SRS, FSRT und SBRT dar. Im Rahmen der verfügbaren Literatur werden über viele Bereiche und Entitäten hinweg vielversprechende Therapieergebnisse berichtet. So zeigen sich bei der stereotaktischen Behandlung kranialer Tumoren und Läsionen wie Hirnmetastasen, Paragangliomen, Vestibularisschwannomen (VS), Uveamelanomen, Meningeomen, Ependymomen und arteriovenösen Malformationen hohe Kontrollraten^{31,77,95-105}. Gleiches gilt bei extrakranialen Anwendungsbereichen wie Nierenzellkarzinomen, Nebennieren- und Lebermetastasen, Pankreas-karzinomen, PCa, Knochenmetastasen und Lungenkarzinomen^{20-22,28,49,56,106-111}. Aus diesem Grund finden die genannten Therapieformen bei einer Vielzahl von Patienten schon heute regelmäßig Anwendung. Auch in den hier dargestellten Arbeiten konnten selbst bei seltenen Indikationen gute lokale Tumorkontrollraten erreicht werden^{37,56,68,78,91}.

Dennoch besteht noch weiteres Potenzial zur Therapieoptimierung. Am Beispiel der NNM kann gezeigt werden, dass strahlentherapeutische Faktoren wie die BED einen beachtlichen Einfluss auf das Therapieergebnis haben können^{49,53,56}. So zeigte sich nicht nur in vorliegender Arbeit, dass eine höhere BED mit einer verbesserten Tumorkontrolle assoziiert war^{49,53,56}. Folglich muss diese im Rahmen der Behandlung betroffener Patienten als wichtiger Parameter in die Therapieentscheidung und -durchführung einfließen. In diesem Kontext ist zu beachten, dass bisher angewandte Fraktionierungskonzepte in der stereotaktischen Strahlentherapie oft heterogen und kaum standardisiert sind. Dies liegt vor allem an der meist retrospektiven Natur der publizierten Daten. Während es bei epidemiologisch bedeutsamen Tumorentitäten wie dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), PCa oder auch Knochenmetastasen größere prospektive Studien zur Stereotaxie gibt, stützen sich Analysen für seltene Entitäten wie zum Beispiel intramedulläre Metastasen, FMM oder NNM

wie hier beschrieben überwiegend oder sogar ausschließlich auf retrospektive Analysen von Patientenkohorten^{21,22,28,37,49,68,110}. Während für letztere Tumoren aufgrund der niedrigen Inzidenz und Prävalenz kaum größere, prospektive Studien durchführbar sind, ist es dennoch von zentraler Bedeutung, stereotaktische Behandlungen an entsprechenden Zentren standardisiert durchzuführen. Hier darf auf den International Commission on Radiation Units and Measurements Report 91 verwiesen werden^{112,113}.

So ist es nötig, spezifische radioonkologische bzw. dosimetrische Variablen zu dokumentieren, um Behandlungen auch über Zentren und Institute hinweg vergleichbar zu machen¹¹². Hier sind zum Beispiel Größen wie der Konformitätsindex, Homogenitätsindex und Gradientenindex zu nennen¹¹³⁻¹¹⁶. Zusätzlich sollen spezifische Dosiswerte des „planning target volume“ (PTV) dokumentiert werden, unter anderem die mittlere, mediane und „near maximum“ ($D_{2\%}$) sowie „near minimum“ ($D_{98\%}$) Dosis^{§§112,113}. Darüber hinaus ist es empfehlenswert, die klinische Entscheidungsfindung für Dosisverschreibung und Schonung von Risikoorganen zu hinterlegen^{112,113}. Dies kann wiederum helfen, die klinische Versorgung zu verbessern und Hypothesen für kommende prospektive Studien zu generieren.

Aufgrund der technischen Weiterentwicklungen in der Radiologie und Nuklearmedizin ergibt sich auch in diesem Kontext Potenzial zur Optimierung der Hochpräzisionsstrahlentherapie. Hier kann auf die funktionelle Bildgebung mittels verschiedener radioaktiver Tracer verwiesen werden, die im Rahmen nuklearmedizinischer Untersuchungen vermehrt zum Einsatz kommen. So werden zum Beispiel bei der Diagnostik von Meningeomen in der Nuklearmedizin zunehmend Tracer wie ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-Octreotid (DOTATOC), ⁶⁸Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotat (DOTATATE) und ⁶⁸Ga-DOTA-I-Nal3-Octreotid (DOTANOC) eingesetzt¹¹⁷. Die Anwendung dieser im Rahmen der

^{§§}Bei PTV kleiner als 2 cm³ soll das jeweilige maximal bzw. minimal belastete Volumen mit einer Größe von 35 mm³ betrachtet werden.

Positronenemissionstomographie (PET) macht sich die starke Expression von Somatostatinrezeptoren auf Meningeomzellen zunutze¹¹⁸.

Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, die Ausdehnung von Meningeomen sowohl bei der Erstdiagnose als auch bei Tumorrezidiven genauer zu bestimmen¹¹⁷. Zusätzlich scheint der Einsatz einer PET-basierten Diagnostik eine höhere Sensitivität im Vergleich zur kontrastmittelgestützten MRI zu erreichen¹¹⁹. Da Meningeome teilweise eine ossäre Infiltration und damit intraossäres Wachstum zeigen, ist eine gezielte Identifikation für die weitere Therapiewahl und -planung ebenfalls von hoher Relevanz. Hier konnte gezeigt werden, dass die Spezifität mittels einer DOTATATE-PET-CT im Vergleich zur MRI höher ist¹²⁰.

Aus den genannten Ergebnissen leiten sich potenzielle Vorteile bei der strahlentherapeutischen Therapieplanung von Meningeomen ab. So zeigt sich durch den Einsatz der DOTATATE-PET-CT eine geänderte Zielidentifikation bezüglich des Bestrahlungsvolumens einschließlich dessen anatomischer Ausdehnung^{121,122}. Doch auch bei der Unterscheidung poststrahlentherapeutischer Veränderungen und dem Auftreten eines Tumorrezidivs können PET-basierte Bildgebungen wertvolle Informationen liefern^{119,123}. Genannte Vorteile gilt es jedoch noch prospektiv zu prüfen. In der hier dargestellten Arbeit zu FMM erfolgte standardmäßig keine PET-basierte Bestrahlungsplanung oder eine PET-gestützte Nachsorgediagnostik – letztere jedoch im Wesentlichen aufgrund der fehlenden Anhaltspunkte für Tumorrezidive³⁷.

Ein weiterer wichtiger Anwendungsbereich der nuklearmedizinischen Bildgebung in der Radioonkologie ist das PCa. Der Einsatz der PSMA-PET-CT bei der Detektion, Ausbreitungsdiagnostik und Therapieplanung bietet einen wesentlichen Informationsgewinn^{79,81,124,125}. Insbesondere im Rahmen der Identifikation von Metastasen ist die PSMA-PET-gestützte Bildgebung von großer Bedeutung, da im Falle einer Oligometastasierung die gezielte Therapie von Tumorabsiedelungen zunehmend an Bedeutung gewinnt und auf Basis aktueller Studien in ausgewählten Fällen zu einem verlängerten Überleben führen

kann^{44,126,127}. Doch auch bei Lokalrezidiven kann die Verwendung der PSMA-PET-CT in Verbindung mit der mpMRI einen diagnostischen und für die radioonkologische Therapieplanung wichtigen Mehrwert bieten^{80,81,125}. Beide Modalitäten ermöglichen eine gezielte funktionelle und anatomisch hochaufgelöste Darstellung des Beckens einschließlich aller dort befindlichen Organe. Hierdurch kann eine genaue Identifikation des Lokalrezidivs erreicht werden, welche die Möglichkeit einer fokalen Hochpräzisionsbestrahlung bietet⁹¹. In der hier beschriebenen und diskutierten Arbeit konnten mit diesem Ansatz selbst bei intensiv vorbehandelten Patienten nach RPE und fraktionierter Strahlentherapie vielversprechende Resultate bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil beobachtet werden⁹¹. Insbesondere die hohe LC spricht für eine suffiziente Identifikation des zu behandelnden Zielvolumens⁹¹.

Aufgrund der genannten Vorteile der beiden Bildgebungsmodalitäten könnte so von einer Prostatalogen- bzw. umfassenden Prostatabestrahlung, wie sie derzeit in der Literatur beschrieben wird, potenziell abgesehen werden^{84,85,90}. Ein solcher Ansatz bedarf jedoch der prospektiven Validierung und einer standardisierten Patientenselektion, um mögliche Therapieverbesserungen und Nebenwirkungen klarer zu erfassen.

Während die Hochpräzisionsbestrahlung im Sinne der Radiochirurgie mit nur einer Fraktion zwingend eine einmalige Definition des Zielvolumens erfordert, ergibt sich bei fraktionierten stereotaktischen Therapiekonzepten im Rahmen der adaptiven Bestrahlung ein weiterer Bereich mit Optimierungspotenzial^{128,129}. Dieses adressiert intra- und interfraktionelle Unterschiede bezüglich des Zielvolumens, dessen Lage sowie der Lokalisation umliegender Risikoorgane^{128,129}. In diesem Kontext spielt die Verknüpfung der MRI mit Linearbeschleunigern eine zentrale Rolle und stellt einen weiteren signifikanten technischen Fortschritt in der modernen Strahlentherapie und Radioonkologie dar^{128,129}.

Durch eine Online- und MRI-gestützte Bestrahlung kann eine laufende Adaption der Strahlentherapie erfolgen, die die Nachteile hinsichtlich der klassischen

bildgeführten Therapie ausgleichen kann¹²⁹. Diese Schwächen umfassen zum Beispiel den niedrigen Weichgewebekontrast und die Strahlenexposition¹³⁰⁻¹³². Zusätzlich besteht das Potenzial mittels MRI-gestützten Linearbeschleunigern, auf Marker zum Tracking zu verzichten, da eine fortlaufende Ziel- und Risikoorganidentifikation möglich wird¹²⁹. All dies kann potenziell für eine sichere Dosisescalation und somit Applikation einer hohen BED genutzt werden.

“If you can't see it, you can't hit it and if you can't hit it, you can't cure it.”¹³³

— Harold Johns

Der Einsatz von MRI-gestützten Linearbeschleunigern wurde bereits in ersten Studien im Kontext der Körperstereotaxie erprobt¹³⁴⁻¹³⁸. In diesem Zusammenhang sind mehrere prospektive Studien angelaufen, die die Anwendung zum Beispiel im Bereich der Schmerzkontrolle beim metastasierten Pankreaskarzinom, bei lokalisierten PCa und ultrazentralen Lungentumoren oder zur Therapie von Lebermetastasen evaluieren¹³⁹⁻¹⁴². Weiterer Vorteil der integrierten MRI ist die Möglichkeit, quantitative Biomarker in die adaptive Bestrahlungsplanung einfließen zu lassen¹⁴³. Longitudinale Veränderungen in diffusionsgewichteten Sequenzen, zum Beispiel beim „apparent diffusion coefficient“, können Aufschluss über Therapieeffekte im bestrahlten Gewebe geben und diese auch lokalisierbar machen^{143,144}. Dies kann perspektivisch eine weitere Individualisierung der Stereotaxie ermöglichen, die weitere Implikationen für die Dosis, Fraktionierung und Zielvolumendefinition haben.

Es ist zu erwähnen, dass in keiner der hier vorgestellten Arbeiten eine adaptive Bestrahlung im Sinne einer kontinuierlichen Anpassung des PTV zwischen den applizierten Fraktionen erfolgte. Dies ist vor allem dem Großteil der radiochirurgischen Behandlungen zuzurechnen (>90% der untersuchten Behandlungen in den vorliegenden Studien waren Einzeitbestrahlungen^{14,37,56,68,78,91}).

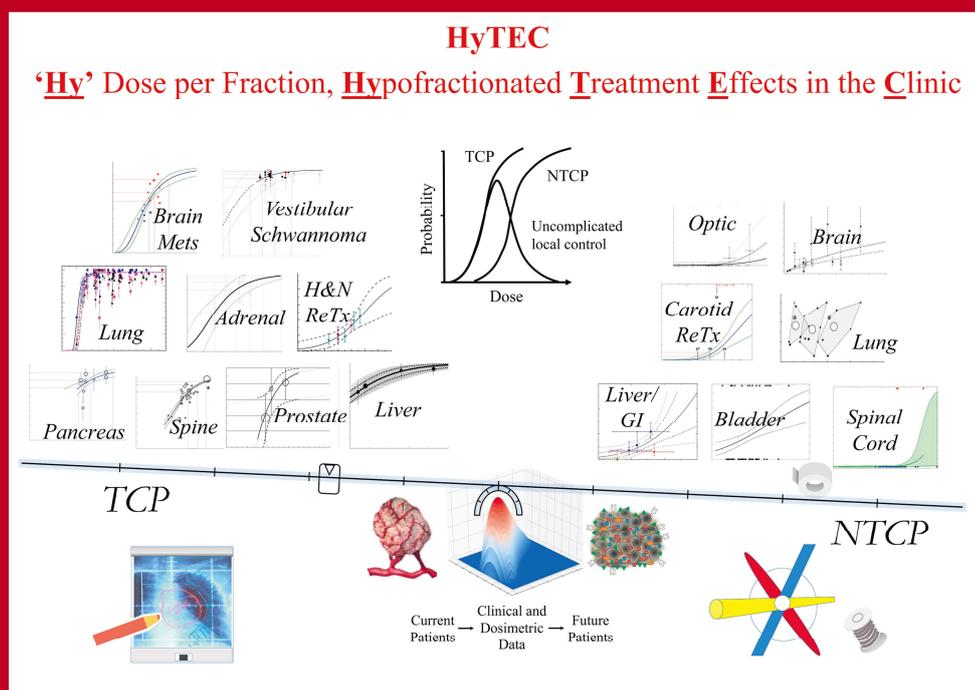
Abschließend wird es im Rahmen der genannten Punkte nötig sein, Daten von selteneren Tumorentitäten mehrerer Zentren zu kombinieren, um auch hier einen entsprechenden Erkenntnisgewinn zur Therapieoptimierung zu erlangen. Diesbezüglich bieten die Publikationen der High Dose per Fraction, Hypofractionated Treatment Effects in the Clinic (HyTEC) Analyse neue Erkenntnisse für eine Vielzahl an unterschiedlichen Tumorentitäten (Abbildung 3)¹⁴⁵. Eine weitere Herausforderung wird sein, die stereotaktische Strahlentherapie mit der Immuntherapie und zielgerichteten Therapie („targeted therapy“) erfolgreich abzustimmen¹⁴⁶⁻¹⁴⁹. Der mögliche Zusatznutzen im Rahmen abkoppler Effekte durch die stereotaktische Bestrahlung bedarf ebenfalls weiterer Aufarbeitung. An dieser Stelle wird abschließend auf laufende Studien und Analysen zu dieser Thematik verwiesen^{150,151}.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Stereotaxie und deren Optimierung in Bezug auf Tumorkontrolle und Therapieeffektivität einer Vielzahl von verschiedenen Einflussfaktoren unterliegen, deren systematische und idealerweise prospektive Aufarbeitung unabdingbar sind, um betroffenen Patienten eine bestmögliche Behandlung zu ermöglichen.

Normalgewebsreaktionen, Nebenwirkungsprofil und Sicherheit

Die Einzel- und Gesamtdosen und damit auch BED, die in der stereotaktischen Strahlentherapie angewandt werden, sind im Vergleich zu anderen perkutanen Bestrahlungsformen hoch. Dies ist eine der definierenden Eigenschaften dieser Form der Strahlentherapie¹. Daher ist ein hohes Maß an Präzision gefordert, um die hohe Dosis sicher im Zielvolumen anzubringen¹. Trotz technischer Fortschritte und in Anbetracht der mannigfaltigen anatomischen Lokalisationen von Tumoren ist es unvermeidlich, umliegendes Normalgewebe mit einem Teil der verschriebenen Dosis zu belasten². Dies ist eine grundlegende Limitation der strahlentherapeutischen Behandlung und eventueller Dosisescalationsansätze².

International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics



A Red Journal Special Issue: HyTEC

HyTEC Steering Committee:

Jimm Grimm, PhD, Ellen Yorke, PhD, Lawrence B. Marks, MD,

Andrew Jackson, PhD, Brian D. Kavanagh, MD, Jinyu Xue, PhD

AAPM Working Group on SBRT (WGSBRT), Biological Effects Subcommittee (BESC)

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN
SOCIETY FOR RADIATION ONCOLOGY

ASTRO



Abbildung 3. Cover der Hypofractionated Treatment Effects in the Clinic (HyTEC) Sonderausgabe des International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics (Verwendung mit Genehmigung von Elsevier, datiert auf den 31.03.2022)¹⁴⁵.

Seit Jahrzehnten wird anhand verfügbarer Daten versucht, die Gewebetoleranz verschiedener Organe anhand des bestrahlten Volumens, der Dosis und der Fraktionierung abzuleiten und präziser zu definieren^{145,152-155}. So behandeln die Arbeiten von Emami et al., der Task Group 101 Report der American Association of Physicists in Medicine, das Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) Review sowie die HyTEC Analyse Dosisangaben für Normalgewebsreaktionen bzw. Normalgewebskomplikationswahrscheinlichkeiten („normal tissue complication probability“) und teilweise auch entsprechende Tumorkontrollwahrscheinlichkeiten („tumor control probability“)^{145,152,153,155}. Letztere insbesondere im Kontext der SRS, FSRT und SBRT.

In den hier vorgestellten Arbeiten begrenzten sich die Normalgewebsreaktionen auf leicht- bis mittelgradige, meist vorübergehende Nebenwirkungen^{37,56,68,78,91}. Aber auch langfristige Folgen der stereotaktischen Bestrahlung konnten erfasst und dokumentiert werden – hier sei zum Beispiel auf die Nebenniereninsuffizienzen nach SBRT von NNM verwiesen⁵⁶. An dieser Stelle muss erneut auf die retrospektive Natur der Daten und die z.T. besonderen epidemiologischen Umstände der untersuchten Erkrankungen verwiesen werden. Es besteht beispielsweise die Möglichkeit, dass in bestimmten Fällen Unterlagen hinsichtlich aufgetretener Komplikationen nicht vorlagen. In diesem Kontext sind vor allem palliative Szenarien zu nennen. Dennoch lässt sich in Zusammenschau der hier durchgeführten Studien grundsätzlich festhalten, dass das Nebenwirkungsprofil der Stereotaxie als positiv zu bewerten ist. Weiterhin muss bei Langzeitüberlebenden jedoch das Risiko einer therapieassoziierten, sekundären Neoplasie beachtet werden¹⁵⁶. Ein derartiges Risiko scheint bei der SRS jedoch begrenzt zu sein^{157,158}.

Durch mögliche Therapieoptimierungen mittels adaptiver Bestrahlung und biomarkergestützter Zielvolumendefinition verspricht man sich zukünftig eine weitere Reduktion radiogener Akut- und Spätnebenwirkungen. Dennoch bestehen im Rahmen des medizinischen Fortschritts auch Risiken für die Zunahme

an signifikanten Nebenwirkungen, die noch nicht abschließend beurteilt werden konnten. Hier kann zum Beispiel der Einsatz der SRS für Hirnmetastasen im Kontext der Immuntherapien und zielgerichteten Therapien („targeted therapy“) genannt werden¹⁵⁹⁻¹⁶². So ist es Gegenstand laufender Diskussionen und Analysen, ob die Kombination dieser Therapien zu einem gehäuftem Auftreten von Radionekrosen führt^{162,163}.

Darüber hinaus gebieten die hohen Dosen im Rahmen der Stereotaxie in ausgewählten Körperregionen besondere Vorsicht. Hier kann das Beispiel zentraler Lungentumoren genannt werden, bei denen die Körperstereotaxie zu inakzeptablen Nebenwirkungen führen kann¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Zur Sicherung einer hohen lokalen Tumorkontrolle bei gleichzeitig guter Verträglichkeit sind bei der Anwendung der Stereotaxie für solche Tumoren somit weitere kritische Analysen notwendig¹⁶⁷.

Die Hochpräzisionsbestrahlung und deren Nebenwirkungsprofil als lokal kuratives Behandlungskonzept muss jedoch auch in den Kontext möglicher Therapiealternativen gesetzt werden. Als weitere lokale Therapie stellt die chirurgische Tumoresektion eine Behandlungsoption dar. Je nach Tumorstadium, -lokalisierung, -ausdehnung und bestehenden Komorbiditäten ist eine operative Therapie jedoch häufig nicht durchführbar. Im Falle eines chirurgischen Vorgehens sind im Rahmen der Anästhesie und der Operation selbst auch entsprechende Nebenwirkungen und weitreichende Komplikationen möglich. Folglich ist bei der Indikationsstellung im Rahmen einer onkologischen Therapie im Kontext einer Operation oder Strahlentherapie stets auch das zu erwartende Nebenwirkungsprofil der entsprechenden Behandlung besonders zu berücksichtigen. Die Therapiewahl muss somit sorgfältig und interdisziplinär getroffen werden. Hierbei sind auch die persönlichen Präferenzen des Patienten gesondert zu beachten.

Ausblick

Die Stereotaxie stellt heute in der multimodalen Tumorbehandlung eine zentrale Therapiesäule dar. Die SRS, FSRT und SBRT sind effektive und verträgliche lokale Therapieformen bei einer Vielzahl von Tumorentitäten. Dennoch besteht auf dem Gebiet der Hochpräzisionsbestrahlung weiteres Verbesserungspotenzial.

So ist es für ausgewählte Tumoren notwendig, prospektive Evidenz hinsichtlich der Fraktionierung, Dosis bzw. BED zu sammeln, um Therapieergebnisse bezüglich der LC zu verbessern. Zusätzlich bestehen im Kontext der Oligometastasierung offene Fragen hinsichtlich einer sinnvollen Patientenselektion^{41,42,127}. Hier müssen auch die potenziellen Interaktionen zwischen stereotaktischen Bestrahlungen und der Immuntherapie genannt werden. In welchem Ausmaß eine therapeutische Synergie besteht und inwiefern die Risiken stärkerer Nebenwirkungen zu beachten sind, ist Gegenstand aktueller und zukünftiger Forschungsarbeiten. Weiterhin ist eine künftige Therapieindividualisierung, basierend auf biologischen, radiologischen bzw. nuklearmedizinischen und molekularpathologischen Befunden und Tumoreigenschaften, anzustreben. Zeitgleich verspricht der Fortschritt auf dem Gebiet der adaptiven Strahlentherapie Raum für weitere Therapieoptimierungen¹²⁹. Ergänzend sei auch hier die klinische Erprobung der FLASH-Bestrahlung genannt^{168,169}.

Wie in den behandelten Arbeiten beschrieben, wird es für seltenere Tumoren nur schwer möglich sein, umfassende prospektive Evidenzen bzgl. stereotaktischer Behandlungen zu generieren. Insbesondere in diesem Kontext, aber auch grundlegend, ist eine standardisierte Erhebung von Bestrahlungsdaten und -ergebnissen von zentraler Bedeutung, um die radioonkologische Versorgung der betroffenen Patienten zu verbessern. Diesbezüglich stellt die zunehmende Digitalisierung einen potenziellen Lösungsansatz dar.

Abschließend wird es auch Aufgabe sein, mehr Patienten Zugang zu stereotaktischen Bestrahlungen zu ermöglichen^{93,94}. Hierfür können technische

Innovationen eine zentrale Rolle spielen, wie am Beispiel der selbstabschirmenden GRS mit dem ZAP-X[®] gezeigt werden konnte¹⁴. Da das ZAP-X[®] keinen Strahlenschutz bunker zur Therapiedurchführung benötigt, kann es an Orten zum Einsatz kommen, die diese Anforderung an den baulichen Strahlenschutz nicht leisten können. Somit können potenziell dazugehörige Kosten eingespart werden, was sich wiederum positiv auf die Verfügbarkeit einer solchen Therapiemodalität auswirken kann¹⁴⁻¹⁶.

Zusammenfassung

Die Hochpräzisionsbestrahlung mittels SRS, FSRT und SBRT stellt heutzutage eine unverzichtbare Therapiemodalität in der modernen Onkologie dar. Die hier dargestellten Arbeiten und Daten zeigen, dass die Stereotaxie auch im Rahmen seltener Indikationen und Tumorlokalisationen meist effektiv und sicher eingesetzt werden kann. Durch weitere Fortschritte auf dem Gebiet der funktionellen und nicht-funktionellen Bildgebung, adaptiven Strahlentherapie sowie der molekularpathologischen Diagnostik und biologischen Charakterisierung von Tumoren wird sich zusätzliches Potenzial zur Therapieoptimierung ergeben. Darüber hinaus wird es Aufgabe zukünftiger radioonkologischer Forschung sein, die Patientenselektion für die SRS, FSRT und SBRT weiter zu verfeinern und die Stereotaxie sinnvoll in den Kontext multimodaler Therapiekonzepte zu implementieren. Hierfür werden eine standardisierte und prospektive Datenerhebung und Evaluation von zentraler Bedeutung sein. Weiterhin sind technische Innovationen – wie bei der GRS oder MRI-gestützten Linearbeschleunigern ersichtlich – von großer Relevanz, um die Verfügbarkeit, Effektivität und Sicherheit der Hochpräzisionsbestrahlung weiter voranzutreiben.

Literaturangaben

1. Guckenberger M, Baus WW, Blanck O, et al. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol*, 2020.
2. Wannemacher M, Wenz F, Debus J. *Strahlentherapie*. Springer, 2013.
3. Schmitt D, Blanck O, Gauer T, et al. Technological quality requirements for stereotactic radiotherapy : Expert review group consensus from the DGMP Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 2020.
4. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*, 1951.
5. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1983.
6. Trifiletti DM, Ruiz-Garcia H, Quinones-Hinojosa A, et al. The evolution of stereotactic radiosurgery in neurosurgical practice. *J Neurooncol*, 2021.
7. Lax I, Blomgren H, Näslund I, et al. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol*, 1994.
8. Blomgren H, Lax I, Näslund I, et al. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol*, 1995.
9. Adler JR, Jr., Chang SD, Murphy MJ, et al. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1997.
10. Becker G, Bleif M, Kocher M. *Robotergeführte Radiochirurgie: Extracranielle Indikationen*. De Gruyter, 2021.
11. Becker G, Muacevic A, Ruge M. *Robotergeführte Radiochirurgie: Cranielle und Spinale Indikationen*. De Gruyter, 2020.
12. Fatima N, Meola A, Ding VY, et al. The Stanford stereotactic radiosurgery experience on 7000 patients over 2 decades (1999-2018): looking far beyond the scalpel. *J Neurosurg*, 2021.
13. Adler JR, Jr., Chang SD. Cyberknife image-guided radiosurgery. *Neurosurgery*, 2009.
14. Muacevic A, Eder MM, Hofmann T, et al. Self-Shielding Gyroscopic Radiosurgery - A First Clinical Experience, Case Series, and Dosimetric Comparison. *World Neurosurg*, 2022.
15. Weidlich GA, Bodduluri M, Achkire Y, et al. Characterization of a Novel 3 Megavolt Linear Accelerator for Dedicated Intracranial Stereotactic Radiosurgery. *Cureus*, 2019.
16. Weidlich GA, Schneider MB, Simcic V, et al. Self-Shielding for the ZAP-X®: Revised Characterization and Evaluation. *Cureus*, 2021.
17. Cao Q, Tan J, Ren Y, et al. Evaluation of Radiation Shielding Requirements and Self-shielding Characteristics for a Novel Radiosurgery System. *Health Phys*, 2021.
18. Weidlich GA, Schneider MB, Adler JR. Self-Shielding Analysis of the Zap-X System. *Cureus*, 2017.

19. Hendricks BK, DiDomenico JD, Barani IJ, et al. ZAP-X Gyroscopic Radiosurgery System: A Preliminary Analysis of Clinical Applications within a Retrospective Case Series. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2021.
20. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019.
21. Ball D, Mai GT, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage I non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2019.
22. Chang JY, Mehran RJ, Feng L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol*, 2021.
23. Siva S, Correa RJM, Warner A, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for \geq T1b Primary Renal Cell Carcinoma: A Report From the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020.
24. Rühle A, Andratschke N, Siva S, et al. Is there a role for stereotactic radiotherapy in the treatment of renal cell carcinoma? *Clin Transl Radiat Oncol*, 2019.
25. Stera S, Miebach G, Buergy D, et al. Liver SBRT with active motion-compensation results in excellent local control for liver oligometastases: An outcome analysis of a pooled multi-platform patient cohort. *Radiother Oncol*, 2021.
26. Rieber J, Streblow J, Uhlmann L, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases-A pooled analysis of the German working group "stereotactic radiotherapy". *Lung Cancer*, 2016.
27. Shahi J, Poon I, Ung YC, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Mediastinal and Hilar Lymph Node Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021.
28. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*, 2021.
29. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*, 2019.
30. Sun C, Dou Z, Wu J, et al. The Preferred Locations of Meningioma According to Different Biological Characteristics Based on Voxel-Wise Analysis. *Front Oncol*, 2020.
31. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol*, 2021.
32. Behbahani M, Skeie GO, Eide GE, et al. A prospective study of the natural history of incidental meningioma-Hold your horses! *Neurooncol Pract*, 2019.
33. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*, 2021.
34. Arnautović KI, Al-Mefty O, Husain M. Ventral foramen magnum meningiomas. *J Neurosurg*, 2000.
35. Paun L, Gondar R, Borrelli P, et al. Foramen magnum meningiomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*, 2021.

36. Bruneau M, George B. Foramen magnum meningiomas: detailed surgical approaches and technical aspects at Lariboisière Hospital and review of the literature. *Neurosurg Rev*, 2008.
37. Ehret F, Kufeld M, Fürweger C, et al. The Role of Stereotactic Radiosurgery in the Management of Foramen Magnum Meningiomas-A Multicenter Analysis and Review of the Literature. *Cancers (Basel)*, 2022.
38. Mehta GU, Zenonos G, Patibandla MR, et al. Outcomes of stereotactic radiosurgery for foramen magnum meningiomas: an international multicenter study. *J Neurosurg*, 2018.
39. Zenonos G, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Gamma Knife surgery in the treatment paradigm for foramen magnum meningiomas. *J Neurosurg*, 2012.
40. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*, 1995.
41. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*, 2020.
42. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*, 2020.
43. Gomez DR, Blumenschein GR, Jr., Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2016.
44. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*, 2019.
45. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2018.
46. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst*, 2017.
47. Lam K-Y, Lo C-Y. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002.
48. Kung AW, Pun KK, Lam K, et al. Addisonian crisis as presenting feature in malignancies. *Cancer*, 1990.
49. Chen WC, Baal JD, Baal U, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy of Adrenal Metastases: A Pooled Meta-Analysis and Systematic Review of 39 Studies with 1006 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020.
50. Kim SJ, Lee SW, Pak K, et al. Diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET or PET/CT for the characterization of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*, 2018.

51. Elsayes KM, Emad-Eldin S, Morani AC, et al. Practical Approach to Adrenal Imaging. *Radiol Clin North Am*, 2017.
52. Allen BC, Francis IR. Adrenal Imaging and Intervention. *Radiol Clin North Am*, 2015.
53. Stumpf PK, Yorke ED, El Naqa I, et al. Modeling of Tumor Control Probability in Stereotactic Body Radiation Therapy for Adrenal Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021.
54. Buergy D, Würschmidt F, Gkika E, et al. Stereotactic or conformal radiotherapy for adrenal metastases: Patient characteristics and outcomes in a multicenter analysis. *Int J Cancer*, 2021.
55. Buergy D, Würschmidt F, Gkika E, et al. Stereotactic body radiotherapy of adrenal metastases-A dose-finding study. *Int J Cancer*, 2022.
56. Ehret F, Kaul D, Kufeld M, et al. Robotic stereotactic body radiotherapy for the management of adrenal gland metastases: a bi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022.
57. Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med*, 2008.
58. Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, et al. Systems Biology of Cancer Metastasis. *Cell Syst*, 2019.
59. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 2021.
60. Gotwals P, Cameron S, Cipolletta D, et al. Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2017.
61. Jackson SE, Chester JD. Personalised cancer medicine. *Int J Cancer*, 2015.
62. Goyal A, Yolcu Y, Kerezoudis P, et al. Intramedullary spinal cord metastases: an institutional review of survival and outcomes. *J Neurooncol*, 2019.
63. Hernandez-Duran S, Hanft S, Komotar RJ, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the treatment of intramedullary spinal cord neoplasms: a systematic literature review. *Neurosurg Rev*, 2016.
64. Sung WS, Sung MJ, Chan JH, et al. Intramedullary spinal cord metastases: a 20-year institutional experience with a comprehensive literature review. *World Neurosurg*, 2013.
65. O'Neill AH, Phung TB, Lai LT. Intramedullary spinal cord metastasis from thyroid carcinoma: Case report and a systematic pooled analysis of the literature. *J Clin Neurosci*, 2018.
66. Rades D, Schiff D. Epidural and intramedullary spinal metastasis: clinical features and role of fractionated radiotherapy. *Handb Clin Neurol*, 2018.
67. Schiff D, O'Neill BP. Intramedullary spinal cord metastases: clinical features and treatment outcome. *Neurology*, 1996.
68. Ehret F, Senger C, Kufeld M, et al. Image-Guided Robotic Radiosurgery for the Management of Intramedullary Spinal Cord Metastases-A Multicenter Experience. *Cancers (Basel)*, 2021.
69. Rudà R, Reifenberger G, Frappaz D, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. *Neuro Oncol*, 2018.

70. Villano JL, Parker CK, Dolecek TA. Descriptive epidemiology of ependymal tumours in the United States. *Br J Cancer*, 2013.
71. Taylor MD, Poppleton H, Fuller C, et al. Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. *Cancer Cell*, 2005.
72. Dorfer C, Tonn J, Rutka JT. Ependymoma: a heterogeneous tumor of uncertain origin and limited therapeutic options. *Handb Clin Neurol*, 2016.
73. Khalid SI, Adogwa O, Kelly R, et al. Adult Spinal Ependymomas: An Epidemiologic Study. *World Neurosurg*, 2018.
74. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, 2016.
75. Pajtler KW, Mack SC, Ramaswamy V, et al. The current consensus on the clinical management of intracranial ependymoma and its distinct molecular variants. *Acta Neuropathol*, 2017.
76. Witt H, Gramatzki D, Hentschel B, et al. DNA methylation-based classification of ependymomas in adulthood: implications for diagnosis and treatment. *Neuro Oncol*, 2018.
77. Shi S, Jin MC, Koenig J, et al. Stereotactic Radiosurgery for Pediatric and Adult Intracranial and Spinal Ependymomas. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2019.
78. Ehret F, Kufeld M, Fürweger C, et al. Image-Guided Robotic Radiosurgery for the Management of Spinal Ependymomas. *Front Oncol*, 2021.
79. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 2021.
80. Stabile A, Giganti F, Rosenkrantz AB, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: current status and future directions. *Nat Rev Urol*, 2020.
81. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, et al. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol*, 2016.
82. Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, et al. Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer. *Cancer*, 2008.
83. van Son M, Peters M, Moerland M, et al. Focal Salvage Treatment of Radiorecurrent Prostate Cancer: A Narrative Review of Current Strategies and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*, 2018.
84. Fuller D, Wurzer J, Shirazi R, et al. Retreatment for Local Recurrence of Prostatic Carcinoma After Prior Therapeutic Irradiation: Efficacy and Toxicity of HDR-Like SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020.
85. Pasquier D, Martinage G, Janoray G, et al. Salvage Stereotactic Body Radiation Therapy for Local Prostate Cancer Recurrence After Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study of the GETUG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019.
86. Leroy T, Lacornerie T, Bogart E, et al. Salvage robotic SBRT for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: preliminary results of the Oscar Lambret Center. *Radiat Oncol*, 2017.

87. Loi M, Di Cataldo V, Simontacchi G, et al. Robotic Stereotactic Retreatment for Biochemical Control in Previously Irradiated Patients Affected by Recurrent Prostate Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2018.
88. Bergamin S, Eade T, Kneebone A, et al. Interim Results of a Prospective Prostate-Specific Membrane Antigen-Directed Focal Stereotactic Reirradiation Trial for Locally Recurrent Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020.
89. Francolini G, Loi M, Di Cataldo V, et al. Stereotactic Re-irradiation in Recurrent Prostate Cancer after Previous Postoperative or Definitive Radiotherapy: Long-term Results after a Median Follow-up of 4 Years. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2022.
90. Schröder C, Tang H, Windisch P, et al. Stereotactic Radiotherapy after Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer in the Adjuvant or Salvage Setting: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*, 2022.
91. Ehret F, Hofmann T, Fürweger C, et al. Single-fraction PSMA-PET- and multiparametric MRI-guided SBRT for Prostate Cancer Local Recurrences. *BJU Int*, 2022.
92. Weidlich GA, Chung W, Kolli S, et al. Characterization of the ZAP-X® Peripheral Dose Fall-Off. *Cureus*, 2021.
93. Abdel-Wahab M, Gondhowiardjo SS, Rosa AA, et al. Global Radiotherapy: Current Status and Future Directions-White Paper. *JCO Glob Oncol*, 2021.
94. Yap ML, Zubizarreta E, Bray F, et al. Global Access to Radiotherapy Services: Have We Made Progress During the Past Decade? *J Glob Oncol*, 2016.
95. Sahgal A, Ruschin M, Ma L, et al. Stereotactic radiosurgery alone for multiple brain metastases? A review of clinical and technical issues. *Neuro Oncol*, 2017.
96. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol*, 2022.
97. Ehret F, Kufeld M, Fürweger C, et al. Image-guided robotic radiosurgery for glomus jugulare tumors-Multicenter experience and review of the literature. *Head Neck*, 2020.
98. Fatima N, Pollom E, Soltys S, et al. Stereotactic radiosurgery for head and neck paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*, 2021.
99. Windisch PY, Tonn JC, Fürweger C, et al. Clinical Results After Single-fraction Radiosurgery for 1,002 Vestibular Schwannomas. *Cureus*, 2019.
100. Soltys SG, Milano MT, Xue J, et al. Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: Tumor Control Probability Analyses and Recommended Reporting Standards. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021.
101. Lo SS, Chang EL, Sloan AE. Role of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy in the management of intracranial ependymoma. *Expert Rev Neurother*, 2006.
102. Greve T, Ehret F, Hofmann T, et al. Magnetic Resonance Imaging-Based Robotic Radiosurgery of Arteriovenous Malformations. *Front Oncol*, 2021.
103. Chen CJ, Ding D, Derdeyn CP, et al. Brain arteriovenous malformations: A review of natural history, pathobiology, and interventions. *Neurology*, 2020.
104. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2020.

105. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)*, 2017.
106. Siva S, Louie AV, Warner A, 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.
107. Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis - clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiat Oncol*, 2018.
108. Tchelebi LT, Lehrer EJ, Trifiletti DM, et al. Conventionally fractionated radiation therapy versus stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer (CRiSP): An international systematic review and meta-analysis. *Cancer*, 2020.
109. Panje C, Andratschke N, Brunner TB, et al. Stereotactic body radiotherapy for renal cell cancer and pancreatic cancer: Literature review and practice recommendations of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 2016.
110. Morrison K, Tree A, Khoo V, et al. The PACE trial: International randomised study of laparoscopic prostatectomy vs. stereotactic body radiotherapy (SBRT) and standard radiotherapy vs. SBRT for early stage organ-confined prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2018.
111. Lee P, Loo BW, Jr., Biswas T, et al. Local Control After Stereotactic Body Radiation Therapy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021.
112. Wilke L, Andratschke N, Blanck O, et al. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams: Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Strahlenther Onkol*, 2019.
113. Seuntjens J, Lartigau E, Cora S, et al. ICRU report 91. Prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. *J ICRU*, 2014.
114. Nakamura JL, Verhey LJ, Smith V, et al. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001.
115. Shaw E, Kline R, Gillin M, et al. Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993.
116. Paddick I, Lippitz B. A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index. *J Neurosurg*, 2006.
117. Galldiks N, Angenstein F, Werner JM, et al. Use of advanced neuroimaging and artificial intelligence in meningiomas. *Brain Pathol*, 2022.
118. Dutour A, Kumar U, Panetta R, et al. Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors. *Int J Cancer*, 1998.
119. Afshar-Oromieh A, Giesel FL, Linhart HG, et al. Detection of cranial meningiomas: comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012.

120. Kunz WG, Jungblut LM, Kazmierczak PM, et al. Improved Detection of Transosseous Meningiomas Using (68)Ga-DOTATATE PET/CT Compared with Contrast-Enhanced MRI. *J Nucl Med*, 2017.
121. Perlow HK, Siedow M, Gokun Y, et al. (68)Ga-DOTATATE PET-Based Radiation Contouring Creates More Precise Radiation Volumes for Patients With Meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022.
122. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Henze M, 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.
123. Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, et al. Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. *J Nucl Med*, 2015.
124. Hoffmann MA, Wieler HJ, Baues C, et al. The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT and PET/MRI on the Management of Prostate Cancer. *Urology*, 2019.
125. Wang Y, Galante JR, Haroon A, et al. The future of PSMA PET and WB MRI as next-generation imaging tools in prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 2022.
126. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol*, 2019.
127. Ryckman JM, Thomas TV, Wang M, et al. Local Treatment of the Primary Tumor for Patients with Metastatic Cancer (PRIME-TX): A Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022.
128. Hunt A, Hansen VN, Oelfke U, et al. Adaptive Radiotherapy Enabled by MRI Guidance. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2018.
129. Otazo R, Lambin P, Pignol JP, et al. MRI-guided Radiation Therapy: An Emerging Paradigm in Adaptive Radiation Oncology. *Radiology*, 2021.
130. Pollard JM, Wen Z, Sadagopan R, et al. The future of image-guided radiotherapy will be MR guided. *Br J Radiol*, 2017.
131. Doemer A, Chetty IJ, Glide-Hurst C, et al. Evaluating organ delineation, dose calculation and daily localization in an open-MRI simulation workflow for prostate cancer patients. *Radiat Oncol*, 2015.
132. Noel CE, Parikh PJ, Spencer CR, et al. Comparison of onboard low-field magnetic resonance imaging versus onboard computed tomography for anatomy visualization in radiotherapy. *Acta Oncol*, 2015.
133. Njeh CF. Tumor delineation: The weakest link in the search for accuracy in radiotherapy. *J Med Phys*, 2008.
134. Chetty IJ, Doemer AJ, Dolan JL, et al. MRI-guided Radiotherapy (MRgRT) for treatment of Oligometastases: Review of clinical applications and challenges. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022.

135. Regnery S, Buchele C, Weykamp F, et al. Adaptive MR-Guided Stereotactic Radiotherapy is Beneficial for Ablative Treatment of Lung Tumors in High-Risk Locations. *Front Oncol*, 2021.
136. Finazzi T, Palacios MA, Haasbeek CJA, et al. Stereotactic MR-guided adaptive radiation therapy for peripheral lung tumors. *Radiother Oncol*, 2020.
137. Mazzola R, Figlia V, Rigo M, et al. Feasibility and safety of 1.5 T MR-guided and daily adapted abdominal-pelvic SBRT for elderly cancer patients: geriatric assessment tools and preliminary patient-reported outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020.
138. Hadi I, Eze C, Schönecker S, et al. MR-guided SBRT boost for patients with locally advanced or recurrent gynecological cancers ineligible for brachytherapy: feasibility and early clinical experience. *Radiat Oncol*, 2022.
139. Pavic M, Niyazi M, Wilke L, et al. MR-guided adaptive stereotactic body radiotherapy (SBRT) of primary tumor for pain control in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC): an open randomized, multicentric, parallel group clinical trial (MASPAC). *Radiat Oncol*, 2022.
140. Ristau J, Hörner-Rieber J, Buchele C, et al. Stereotactic MRI-guided radiation therapy for localized prostate cancer (SMILE): a prospective, multicentric phase-II-trial. *Radiat Oncol*, 2022.
141. Regnery S, Ristau J, Weykamp F, et al. Magnetic resonance guided adaptive stereotactic body radiotherapy for lung tumors in ultracentral location: the MAGELLAN trial (ARO 2021-3). *Radiat Oncol*, 2022.
142. Hoegen P, Zhang KS, Tonndorf-Martini E, et al. MR-guided adaptive versus ITV-based stereotactic body radiotherapy for hepatic metastases (MAESTRO): a randomized controlled phase II trial. *Radiat Oncol*, 2022.
143. van Houdt PJ, Yang Y, van der Heide UA. Quantitative Magnetic Resonance Imaging for Biological Image-Guided Adaptive Radiotherapy. *Front Oncol*, 2020.
144. Hall WA, Paulson ES, van der Heide UA, et al. The transformation of radiation oncology using real-time magnetic resonance guidance: A review. *Eur J Cancer*, 2019.
145. Grimm J, Marks LB, Jackson A, et al. High Dose per Fraction, Hypofractionated Treatment Effects in the Clinic (HyTEC): An Overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021.
146. Lubas MJ, Kumar SS. The Combined Use of SBRT and Immunotherapy-a Literature Review. *Curr Oncol Rep*, 2020.
147. Lin AJ, Roach M, Bradley J, et al. Combining stereotactic body radiation therapy with immunotherapy: current data and future directions. *Transl Lung Cancer Res*, 2019.
148. Arina A, Gutiontov SI, Weichselbaum RR. Radiotherapy and Immunotherapy for Cancer: From "Systemic" to "Multisite". *Clin Cancer Res*, 2020.
149. Pitroda SP, Chmura SJ, Weichselbaum RR. Integration of radiotherapy and immunotherapy for treatment of oligometastases. *Lancet Oncol*, 2019.
150. Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, et al. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer*, 2018.
151. Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, et al. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol*, 2017.

152. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991.
153. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*, 2010.
154. Timmerman R. A Story of Hypofractionation and the Table on the Wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022.
155. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010.
156. De Ruyscher D, Niedermann G, Burnet NG, et al. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Primers*, 2019.
157. Pollock BE, Link MJ, Stafford SL, et al. The Risk of Radiation-Induced Tumors or Malignant Transformation After Single-Fraction Intracranial Radiosurgery: Results Based on a 25-Year Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017.
158. Wolf A, Naylor K, Tam M, et al. Risk of radiation-associated intracranial malignancy after stereotactic radiosurgery: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Oncol*, 2019.
159. Gagliardi F, De Domenico P, Snider S, et al. Role of stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastasis in the era of immunotherapy: A systematic review on current evidences and predicting factors. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021.
160. Trapani S, Manicone M, Sikokis A, et al. Effectiveness and safety of "real" concurrent stereotactic radiotherapy and immunotherapy in metastatic solid tumors: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019.
161. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018.
162. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, et al. Immunotherapy and Symptomatic Radiation Necrosis in Patients With Brain Metastases Treated With Stereotactic Radiation. *JAMA Oncol*, 2018.
163. Kim PH, Suh CH, Kim HS, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy may increase the incidence of treatment-related necrosis after stereotactic radiosurgery for brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 2021.
164. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006.
165. Tekatli H, Haasbeek N, Dahele M, et al. Outcomes of Hypofractionated High-Dose Radiotherapy in Poor-Risk Patients with "Ultracentral" Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2016.
166. Senti S, Haasbeek CJ, Slotman BJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol*, 2013.
167. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol*, 2019.

168. Taylor PA, Moran JM, Jaffray DA, et al. A roadmap to clinical trials for FLASH. *Med Phys*, 2022.

169. Mascia AE, Daugherty EC, Zhang Y, et al. Proton FLASH Radiotherapy for the Treatment of Symptomatic Bone Metastases: The FAST-01 Nonrandomized Trial. *JAMA Oncol*, 2022.

Danksagung

Die Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version dieser Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

§ 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 und 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.

10.10.2022

Datum

Felix Ehret

Unterschrift