

DISSERTATION

Die Rolle der Radiotherapie bei intra- und extrakraniellen  
solitären fibrösen Tumoren  
The role of radiotherapy in intra- and extracranial solitary  
fibrous tumors

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Yasemin Alberti

Erstbetreuer: PD Dr. David Kaul

Datum der Promotion: 30.06.2024

## *Meinen Eltern*

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.



1.8	Systemische Therapie .....	21
1.8.1	Chemotherapie .....	21
1.8.2	Zielgerichtete Therapien und Antikörper .....	21
1.9	Ziel der Arbeit .....	22
<b>2</b>	<b>Materialien und Methoden .....</b>	<b>23</b>
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	23
2.2	Diagnostik und Therapie .....	24
2.3	Bestrahlungstechnik und Dosierung .....	24
2.4	Nachsorge .....	24
2.5	Zielgrößen .....	25
2.5.1	Gesamtüberleben (OS) .....	25
2.5.2	Progressionsfreies Überleben (PFS) .....	25
2.5.3	Überleben ohne Lokalrezidiv (LRFS) .....	25
2.6	Untersuchte Einflussfaktoren .....	26
2.7	Statistische Analyse .....	26
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
3.1	Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika .....	27
3.2	Überleben ohne Lokalrezidiv aller Patienten .....	30
3.3	Überleben ohne Lokalrezidiv intrakraniell vs. extrakraniell .....	31
3.4	Überleben ohne Lokalrezidiv aller Patienten nach Resektionsgrad (Biopsie vs. STR vs. GTR) .....	32
3.5	Überleben ohne Lokalrezidiv der Patienten mit SFT/HPC nach Biopsie oder STR +/- PORT .....	33
3.6	Überleben ohne Lokalrezidiv aller Patienten mit GTR +/- PORT .....	34
3.7	Überleben ohne Lokalrezidiv von Patienten mit intrakraniell SFT/HPC +/- PORT .....	35
3.8	Progressionsfreies Überleben aller Patienten .....	36
3.9	Progressionsfreies Überleben intrakraniell vs. extrakraniell .....	37
3.10	Progressionsfreies Überleben von Patienten mit intrakraniellen Tumoren +/- PORT .....	38
3.11	Gesamtüberleben aller Patienten .....	39
3.12	Gesamtüberleben intrakraniell vs. extrakraniell .....	40
3.13	Gesamtüberleben intrakraniell +/- PORT .....	41

3.14 Toxizität der Bestrahlung .....	42
3.15 Salvagetherapie von Lokalrezidiven, klinischer Verlauf und OS .....	43
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>47</b>
4.1 Prognosefaktoren .....	47
4.1.1 Alter und Geschlecht .....	47
4.1.2 Lokalisation.....	47
4.1.3 Klinische Symptome .....	48
4.1.4 Grading.....	48
4.1.5 Tumorgröße.....	49
4.1.6 Resektionsgrad.....	49
4.2 Einfluss der PORT auf das LRFS, PFS und OS .....	50
4.3 Ergebnisse der PORT intra- und extrakranieller SFT/HPC .....	53
4.4 Toxizität nach PORT intrakranieller und extrakranieller SFT/HPC .....	54
4.5 Radiochirurgie intrakranieller SFT/HPC.....	55
4.6 Nachsorge von Patienten mit SFT/HPC .....	56
4.7 Bewertung der Literatur zur Rolle der PORT bei SFT/HPC.....	57
4.8 Limitationen .....	59
4.9 Zusammenfassung .....	60
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>62</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>70</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>71</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>74</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>77</b>
<b>Bescheinigung Statistik.....</b>	<b>78</b>

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Solitärer fibröser Tumor/Hämangioperizytom (WHO-Grad III) mit storiformem Wuchsmuster und kollagenreichem Hintergrund. Die Tumorzellen weisen langgestreckte Zellkerne auf und zeigen einen mäßig dichten Chromatingehalt. 100-fache Vergrößerung.  
Tumorlokalisation: Subkutan links temporal..... 4
- Abbildung 2:** Solitärer fibröser Tumor/Hämangioperizytom mit Merkmalen der Anaplasie (WHO-Grad III) mit solid-epitheloidem Wuchsmuster. Die Tumorzellen weisen epitheloide Zellkerne auf und zeigen einen dichten Chromatingehalt (Inlet). 100-fache Vergrößerung.  
Tumorlokalisation: Cerebellär. .... 5
- Abbildung 3:** Solitärer fibröser Tumor/Hämangioperizytom mit teils epitheloidem und teils spindelförmigem Wuchsmuster und fokale regressiven Veränderungen. 100-fache Vergrößerung. Tumorlokalisation: Subkutan gluteal. .... 5
- Abbildung 4:** Solitärer fibröser Tumor/Hämangioperizytom mit durchgehend kräftiger nukleärer STAT6-Expression. 100-fache Vergrößerung.  
Tumorlokalisation: Subkutan links temporal, derselbe Tumor wie in Abbildung 1. .... 6
- Abbildung 5:** a. Präoperatives CT eines SFT/HPC rechts frontal an der Konvexität, Einwachsen zur linken Seite unter die Falx und Abdrängen der A. Cerebri anterior nach links lateral. b. CT eine Woche postoperativ nach vollständiger Resektion: Blutanteile und geringe Luftanteile. Unveränderte SV-Kompression, insbesondere durch perifokales Ödem mit Mittellinienverlagerung nach links um 7 mm. .... 9
- Abbildung 6:** a. Präoperatives CT eines SFT/HPC: Raumforderung links temporal (31 x 29 mm) mit deutlichem Umgebungsödem und Mittellinienverlagerung nach rechts. Keine Arrosion des Os temporale. b. Postoperatives CT, nativ, eine Woche nach vollständiger Resektion des Tumors. .... 10
- Abbildung 7:** a. Präoperatives MRT eines SFT/HPC, T1-gewichtet. b. Postoperatives MRT desselben Patienten drei Tage später:

Resektionshöhle links präzentral mit Spiegel-Phänomen und perifokalem Marklagerödem. Nach KM-Applikation lateral des Resektionsrandes weiterhin noduläres Enhancement, möglicherweise Tumorresiduum. Inkomplette Tumorresektion. Tumorgröße 12 x 8 x 5 cm. ....	11
<b>Abbildung 8:</b> MRT nach Teilresektion: Der retrobulbäre Tumor pelotiert im cranio-lateralen Aspekt den N. opticus und ist nach caudal verlagert. Geringer Exophthalmus. ....	12
<b>Abbildung 9:</b> Isodosenplan für eine stereotaktische Bestrahlung mittels CyberKnife (5 x 5 Gy), zur Behandlung eines SFT-/HPC-Rezidivs in der Sellaregion nach Biopsie. ....	19
<b>Abbildung 10:</b> Isodosenplan in drei Ebenen für eine IMRT eines SFT/HPC der mittleren Schädelgrube (5 x 1,8 Gy bis 59,4 Gy). ....	20
<b>Abbildung 11:</b> Überleben ohne Lokalrezidiv aller Patienten. Als hellblaues Band ist der 95 %-Vertrauensbereich für die Überlebenskurve dargestellt. Strichmarken auf der Überlebenskurve zeigen zensierte Beobachtungen an. ....	30
<b>Abbildung 12:</b> Überleben ohne Lokalrezidiv: Patienten mit intrakraniellen Tumoren (rote Kurve) oder extrakraniellen Tumoren (blaue Kurve). ....	31
<b>Abbildung 13:</b> Überleben ohne Lokalrezidiv aller Patienten nach Resektionsgrad (Biopsie (blaue Kurve), STR (rote Kurve), GTR (grüne Kurve)). ....	32
<b>Abbildung 14:</b> Überleben ohne Lokalrezidiv von Patienten mit Biopsie oder STR nach PORT (rote Kurve) oder ohne PORT (blaue Kurve). ....	33
<b>Abbildung 15:</b> Überleben ohne Lokalrezidiv der Patienten mit GTR nach PORT (rote Kurve) oder ohne PORT (blaue Kurve). ....	34
<b>Abbildung 16:</b> Überleben ohne Lokalrezidiv von Patienten mit intrakraniellem SFT/HPC nach PORT (rote Kurve) oder ohne PORT (blaue Kurve). ....	35
<b>Abbildung 17:</b> Progressionsfreies Überleben aller Patienten. ....	36
<b>Abbildung 18:</b> Progressionsfreies Überleben von Patienten mit extrakraniellen (blaue Kurve) oder intrakraniellen Tumoren (rote Kurve). ....	37
<b>Abbildung 19:</b> Progressionsfreies Überleben von Patienten mit intrakraniellen Tumoren nach PORT (rote Kurve) oder ohne PORT (blaue Kurve). ....	38
<b>Abbildung 20:</b> Gesamtüberleben aller Patienten. ....	39

---

<b>Abbildung 21:</b> Gesamtüberleben nach Lokalisation von Patienten mit intrakraniellen Tumoren (rote Kurve) oder extrakraniellen Tumoren (blaue Kurve).....	40
<b>Abbildung 22:</b> Gesamtüberleben von Patienten mit intrakraniellen Tumoren nach PORT (rote Kurve) oder ohne PORT (blaue Kurve). .....	41

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika .....	28
<b>Tabelle 2:</b>	Symptome der Patienten bei Diagnosestellung .....	29
<b>Tabelle 3:</b>	Akute Nebenwirkungen nach PORT bei Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC, Klassifikation nach CTCAE 5.0 (69) .....	42
<b>Tabelle 4:</b>	Chronische Nebenwirkungen nach PORT bei Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC (Klassifikation nach CTCAE 5.0) .....	42
<b>Tabelle 5:</b>	Intrakranielle SFT/HPC: Behandlung der Lokalrezidive, Verlauf und OS .....	44
<b>Tabelle 6:</b>	Extrakranielle SFT/HPC: Behandlung der Lokalrezidive.....	45
<b>Tabelle 7:</b>	Intra- und extrakranielle SFT/HPC: Behandlung der Metastasen .....	45
<b>Tabelle 8:</b>	Übersicht über Studien mit intrakraniellen SFT/HPC mit Resektion und PORT .....	52

## Abkürzungsverzeichnis

CI	Conformity Index
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CTV	klinisches Zielvolumen (Clinical Target Volume)
3D-CRT	Dreidimensionale konformale Radiotherapie
DFS	krankheitsfreies Überleben (Disease-free Survival)
DRR	Digitally Reconstructed Radiograph
GTR	vollständige Resektion (Gross Total Tumor Resection)
Gy	Gray
HPC	Hämangioperizytome
HPF	Hauptgesichtsfeld (High-Power Field)
IGRT	Bildgeführte Bestrahlung (Image Guided Radiotherapy)
IMRT	Intensitätsmodulierte Bestrahlung (Intensity Modulated Radiotherapy)
KH-Bereich -	Kopf-Hals-Bereich
KI	Konfidenzintervall
KV	Kilovolt
LC	lokale Kontrolle
Linac	Linearbeschleuniger
LRFS	Überleben ohne Lokalrezidiv
MLC	Multileaf-Kollimator
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
NCI	National Cancer Institute
NOS	Not Otherwise Specified
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PORT	Postoperative Radiotherapie
PTV	Planungszielvolumen (Planning Target Volume)
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group

SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SFT	Solitärer fibröser Tumor
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie (Stereotactic Radiosurgery)
SRT	Stereotaktische Radiotherapie
STR	subtotale Resektion (Subtotal Tumor Resection)
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem (Englisch: CNS Central Nervous System)

## Abstrakt

**Hintergrund:** Solitäre fibröse Tumoren (SFT), früher als Hämangioperizytome (HPC) bezeichnet, sind sehr seltene, aggressive, gefäßreiche Tumoren, die von den Zimmermanschen Perizyten ausgehen. Sie treten am häufigsten in den Extremitäten, dem Becken und Retroperitoneum, Kopf-Hals-Bereich sowie den Meningen bzw. dem ZNS auf. Die Therapie der Wahl ist eine möglichst vollständige Tumorresektion. Jedoch ist das Rezidivrisiko auch nach radikaler Operation hoch. Deshalb wird in mehreren Einrichtungen nach subtotaler (STR), aber auch nach vollständiger Resektion (GTR) eine postoperative Bestrahlung (PORT) mit unterschiedlichen Techniken und Strahlendosen durchgeführt. Allerdings sind die Ergebnisse retrospektiver Studien zum Nutzen der PORT widersprüchlich. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Rolle der Strahlentherapie und deren Einfluss auf das Überleben ohne Lokalrezidiv (LRFS), das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) zu untersuchen.

**Methodik:** In diese retrospektive Studie wurden alle Patienten mit SFT-/HPC-Diagnose eingeschlossen, die im Zeitraum von 1982 bis 2021 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt worden sind. Bestimmt wurden LRFS, PFS und OS in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren wie PORT, GTR und STR, die mit der Kaplan-Meier-Methode getestet wurden. Die Signifikanz wurde mit den Log-Rank-Test berechnet.

**Ergebnisse:** 44 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Das mediane Follow-up betrug 167,8 Monate. 24 Tumoren waren meningeal bzw. intrakraniell und 20 extrakraniell lokalisiert: HNO (9), Extremitäten (5), WS (2), Abdomen (3), Thorax (1). Bei 25 Patienten wurden die Tumoren vollständig und bei zwölf subtotal reseziert. Bei zwei Patienten wurde eine Biopsie durchgeführt. Elf Patienten erhielten postoperativ eine Bestrahlung.

Das 5- und 10-Jahres-LRFS aller Patienten betrug 67 % bzw. 48 %, die mediane LRFS-Zeit 120 Monate (KI: 72 bis 121). LRFS nach GTR war signifikant besser als nach Biopsie + STR ( $p = 0,0405$ ). Der Tumorsitz (intra- vs. extrakraniell) wirkte sich nicht auf das LRFS aus. Diesbezüglich hatte die PORT bei intrakraniellen HPC ( $p = 0,1829$ ) ebenfalls keinen Einfluss. Da nur zwei Patienten mit extrakraniellem Tumor bestrahlt wurden, wurde der Einfluss der PORT hier nicht betrachtet.

Das 5- und 10-Jahres-PFS aller Patienten war identisch mit dem LRFS. Weder Lokalisation des Tumors (intra- vs. extrakraniell) ( $p = 0,5635$ ) noch PORT ( $p = 0,1829$ ) beeinflussten das PFS signifikant. Das 5- und 10-Jahres-OS aller Patienten betrug 90 % bzw. 69 % und die mediane Überlebenszeit 243 Monate (KI: 129 bis > 400). Weder Tumorsitz ( $p = 0,8266$ ) noch PORT ( $p = 0,2968$ ) beeinflussten das OS. In Subgruppenanalysen konnte die PORT das OS nach GTR ( $p = 0,6140$ ) und nach Biopsie + STR ( $p = 0,3502$ ) nicht verbessern.

**Schlussfolgerung:** Das LRFS nach GTR war im Vergleich zur Biopsie + STR signifikant besser. Dagegen zeigte die PORT keinen signifikanten Einfluss auf LRFS, PFS und OS. Unsere Daten weisen darauf hin, dass bei SFT/HPC eine GTR angestrebt werden sollte.

## Abstract

**Background:** Solitary fibrous tumors (SFT), formerly called hemangiopericytomas (HPCs) are very rare, aggressive, vascular tumors originating from Zimmerman's pericytes. They occur most frequently in the extremities, pelvis and retroperitoneum, head and neck, and meninges or CNS. The treatment of choice is complete tumor resection. However, the risk of recurrence is high even after radical surgery. For this reason, postoperative radiation (PORT) with different techniques and radiation doses is carried out in many institutions after complete (GTR) as well as sub-total resection (STR). However, the results of these studies are contradictory. The aim of this study was to investigate the role of radiotherapy and its influence on local relapse-free survival (LRFS), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

**Methods:** This retrospective study included all patients diagnosed with SFT/HPC who were treated at Charité – Universitätsmedizin Berlin from 1982 to 2021. LRFS, PFS and OS were determined as a function of prognostic factors such as PORT, GTR, and STR, which were tested using the Kaplan-Meier method. Significance was calculated using the log-rank test.

**Results:** 44 patients met the inclusion criteria. The median follow-up was 167.8 months. 24 tumors were meningeal or intracranial and 20 extracranial: ENT (9), extremities (5), spine (2), abdomen (3), thorax (1). 25 patients underwent complete and twelve subtotal resections. Two patients underwent biopsy. Eleven patients received postoperative radiotherapy.

The 5- and 10-year LRFS of all patients was 67 % and 48 %, respectively, median LRFS time was 120 months (Confidence Interval: 72 to 121). LRFS after GTR was significantly better than after biopsy + STR ( $p = 0.0405$ ). Tumor location (intra- vs. extracranial) did not affect LRFS. Similarly, PORT had no effect on LRFS in intracranial SFT/HPC ( $p = 0.1829$ ). As only two patients with extracranial tumors were irradiated, the influence of PORT was not tested.

The 5- and 10-year PFS of all patients was identical to the LRFS. Neither tumor location (intra- vs. extracranial) ( $p = 0.5635$ ) nor PORT ( $p = 0.1829$ ) significantly influenced the PFS. The 5- and 10-year survival of all patients was 90 % and 69 %, respectively, and the median survival time was 243 months (Confidence Interval: 129 to > 400). Neither

tumor site ( $p = 0.8266$ ) nor PORT ( $p = 0.2968$ ) had an influence on the OS. In subgroup analyses, PORT did not improve OS after GTR ( $p = 0.6140$ ) and after biopsy + STR ( $p = 0.3502$ ).

**Conclusion:** LRFS after GTR was significantly better compared to biopsy + STR. In contrast, PORT had no significant effect on LRFS, PFS and OS. Our data show that GTR should be intended in SFT/HPC.

# **1 Einleitung**

## **1.1 Epidemiologie**

SFT/HPC traten in den USA im Jahr 2016 mit einer Inzidenz von 0,060 pro 100.000 Individuen auf (1). Eine Entstehungsursache ist nicht bekannt, diskutiert wurde eine Assoziation mit Traumen, Langzeiteinnahme von Corticosteroiden, Schwangerschaft und Hypertension (2). SFT/HPC wurden erstmalig 1942 von Stout und Murray als von den Zimmermann-Perizyten ausgehende vaskuläre Tumoren beschrieben, die Blutgefäße umgeben (3). Der erste Bericht eines meningealen bzw. intrakraniellen SFT/HPC stammt aus dem Jahr 1954 (4). Ursprünglich wurde dieser Tumor als eine Art Meningeom angesehen und als angioblastisches Meningeom bezeichnet.

## **1.2 Alter und Geschlecht**

Die meisten intrakraniellen SFT/HPC entstehen bei Patienten im Alter von 40 bis 50 Jahren. Eine Übersicht aktueller Studien zeigt, dass Männer und Frauen meistens gleich häufig betroffen sind. In manchen Studien überwiegen Männer leicht (5, 6, 7, 8). Intrakranielle SFT/HPC können auch im Kindesalter auftreten (9). Nach einer populationsbasierten Studie betrug das mediane Alter bei der Erstdiagnose von SFT/HPC aller Lokalisationen 57 Jahre (1). In einer Metaanalyse mit 549 Patienten mit extrakraniellen SFT/HPC lag das mittlere Alter bei 54 Jahren (10).

## **1.3 Lokalisation und Ausbreitung**

Rund 1 % dieser Tumoren finden sich intrakraniell an den Meningen von Gehirn und Rückenmark (11). Intrakranielle SFT/HPC sind innerhalb des ZNS ähnlich wie Meningeome hauptsächlich im Tentorium cerebelli (62 %), der hinteren Schädelgrube (weniger als 20 %) und im Rückenmark (weniger als 14 %) lokalisiert (2).

Seltener sind die Tumoren am cerebello-pontinen Winkel, in der Pinealisdrüse und Sellaregion (5, 12, 13, 14). Die spinalen SFT/HPC werden als ZNS-Tumoren klassifiziert, während Tumoren des Wirbelkörpers selbst (vorwiegend lumbosakral) als SFT/HPC der Weichteile oder des Knochens und damit als extrakranielle SFT/HPC bezeichnet werden (15).

Laut einer Studie aus den Niederlanden mit 549 Patienten traten extrakranielle SFT/HPC in den Extremitäten (32,4 %), dem Retroperitoneum (23,9 %), der Pleura

(19,9 %), dem Stamm (17,7 %) und der HNO-Region (6,2 %) auf. Rund 30 % dieser Patienten wiesen einen SFT/HPC ohne Mitosen auf, der als benigne gilt (10). Laut einer anderen Studie auf Basis der SEER-Datenbank waren SFT/HPC in der HNO-Region gewöhnlich in der Nasenhöhle, Orbita, dem Kiefer, den Speicheldrüsen und der Mundhöhle lokalisiert (16). Beide genannten Arbeitsgruppen machten keine Angaben über die Ausbreitung und das Auftreten von Metastasen bei 549 (10) bzw. 631 Patienten (16) mit extrakraniellen SFT/HPC.

In einer Metaanalyse von 71 Studien mit intrakraniellen SFT/HPC betrug die Gesamtrate extrakranieller Metastasen 28 % (251/904). Das minimale Intervall bis zur Metastasierung war drei Monate, das maximale Intervall erstreckte sich 372 Monate (17). Spinale Metastasen von intrakraniellen SFT/HPC, die entweder durch direkte Ausbreitung, lymphogen oder hämatogen entstehen können, waren außerordentlich selten (18). Sie lagen am häufigsten intradural und extramedullär in der Hals- und Brustwirbelsäule (15, 19).

Bei intraduralen SFT/HPC zeigen eine populationsbasierte Studie (SEER-Datenbank) (20) und eine Metaanalyse (21), dass Metastasen am häufigsten in der Lunge, den Knochen, der Leber, intraabdominell, dem subkutanen Gewebe, der Brust, sowie der Pleura und Schilddrüse auftreten.

## **1.4 Pathologie**

### **1.4.1 Klassifikation und Histologie**

SFT/HPC sind seltene Neoplasien der Weichteile, die 3 bis 5 % aller Weichteiltumoren und 1 % aller Gefäßtumoren ausmachen. SFT/HPC können wegen der Ubiquität von Blutgefäßen überall im Körper entstehen, primär im Weichteilgewebe der Gliedmaßen oder der retroperitonealen und retropleuralen Räume, aber auch im Larynx, in den Knochen, der Milz oder dem ZNS (11).

#### **1.4.1.1 Intrakranielle SFT/HPC**

Die Einteilung der intrakraniellen SFT/HPC als eine eigene Entität von ZNS-Tumoren wurde lange diskutiert, bis die WHO sie im Jahr 1993 von den Meningeomen durch die Einordnung in die Gruppe der „mesenchymalen, nicht meningotheelialen Tumoren“ unterschied (22).

Nach der nicht mehr gebräuchlichen WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS von 2016 wurden die vormals als unterschiedliche Tumoren betrachteten meningealen SFT und HPC aufgrund ihres klinischen und pathologischen Verhaltens in einer Kategorie zusammengefasst (23). Intrakranielle SFT/HPC wurden nach dieser Klassifikation in WHO-Grad I, II und III eingeteilt. Grad-I-Tumoren weisen nach dieser Einteilung eine geringe Zellularität mit Spindelzellen auf und werden als SFT bezeichnet. Sie besitzen sparsam verteilte Fasern, manchmal um Lämpchen von Tumorzellen, und werden als benigne angesehen. Grad-II-Tumoren haben mehr Zellen und weniger Kollagen, sind von Gefäßen umgeben und weisen bis zu fünf Mitosen pro Haupt Gesichtsfeld (High-Power Field, HPF) auf. Diese werden als Hämangioperizytome bezeichnet. Sie weisen feine, auffällige, perizelluläre Retikulinfaser auf. Bei mehr als fünf bis zehn Mitosen pro HPF und Nekrosen und/oder Blutungen wird der Tumor als Grad III eingestuft und ist mit Rezidiven und Metastasen assoziiert. In sog. anaplastischen Grad-III-Tumoren wurden ungewöhnliche Muster, wie Mikropapillen und pseudoangiomatöse Anordnungen von Tumorzellen beobachtet (23). In einer Studie machten anaplastische HPC 39 % aller SFT/HPC Tumoren aus (24), 54 % dagegen in einer anderen Serie (25).

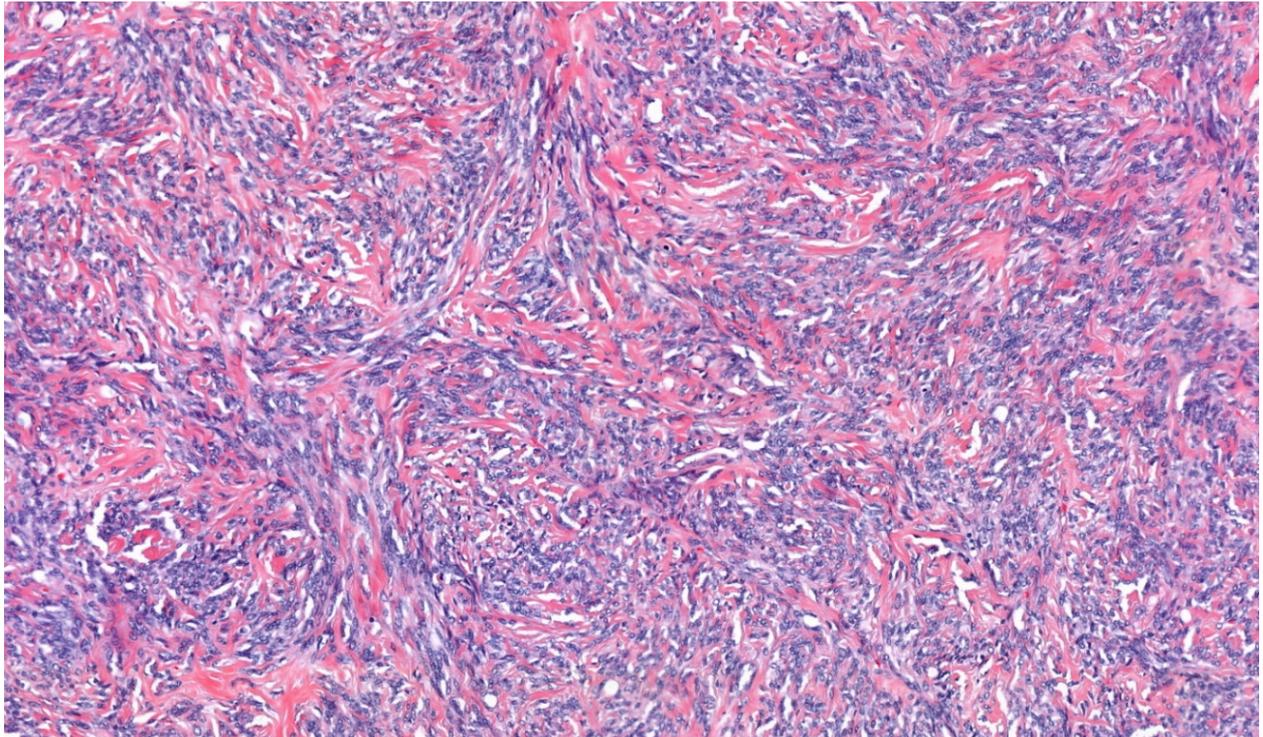
Im Jahr 2021 erfolgte die 5. Revision der WHO-Klassifikation von ZNS-Tumoren (26). In dieser neuen Klassifikation wurde der Begriff „Hämangioperizytom“ eliminiert und unter SFT eingeordnet. Diese werden jetzt in die drei Kategorien aggressives Wachstum, NOS (Not Otherwise Specified) und anaplastische Tumoren gruppiert. Sie entsprechen damit weitgehend der bisherigen Einteilung in WHO-Grad I-, II- und III-Tumoren der Klassifikation von 2016. In der vorliegenden Arbeit werden die meningealen bzw. intrakraniellen SFT/HPC nach dem Differenzierungsgrad (gut, mittelgradig und schlecht eingeteilt, die den WHO-Klassifikationen I bis III von 2016 und dem Begriff „SFT/HPC“ entsprechen.

#### **1.4.1.2 Extrakranielle SFT/HPC**

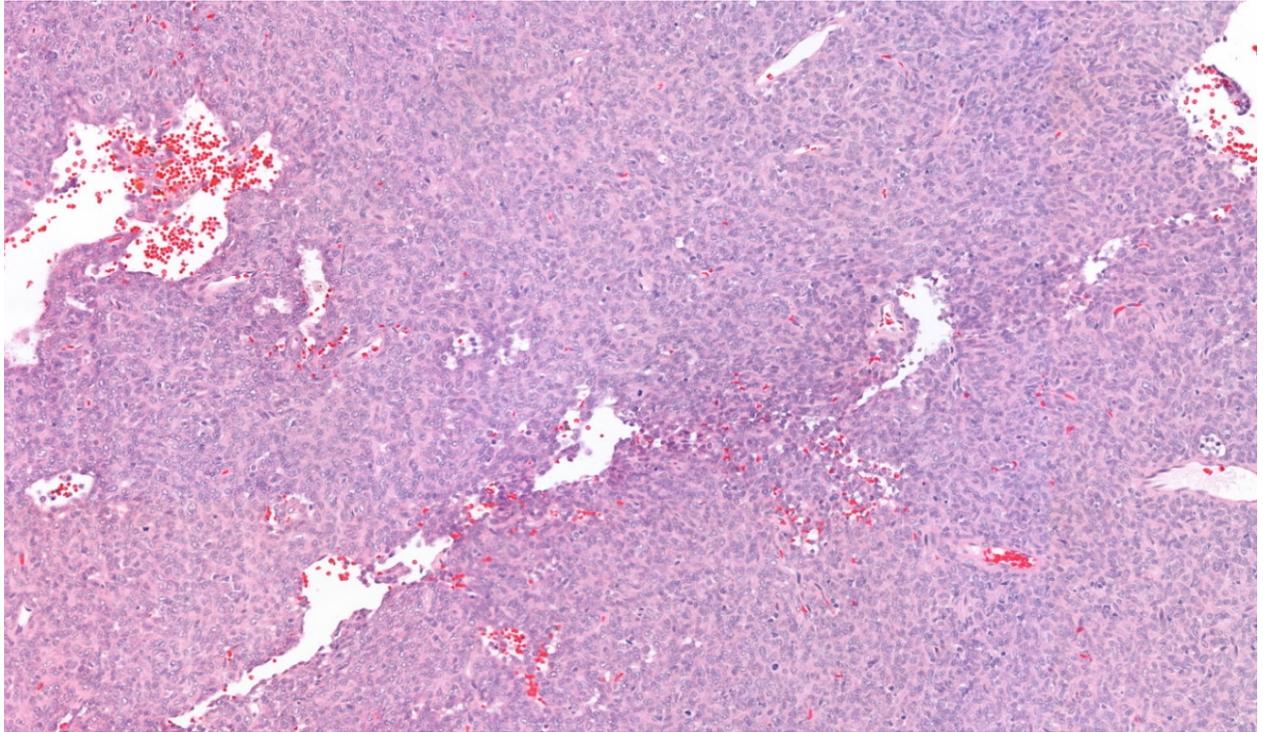
Für die Einteilung der extrakraniellen SFT/HPC gilt die WHO-Klassifikation der Tumoren der Weichteile und Knochen von 2013. Hier werden SFT unter dem Begriff „extrapleuraler solitärer fibröser Tumor“ als Untergruppe der fibroblastischen/myeloblastischen Tumoren aufgeführt (27). Die histologischen und immunhistochemischen Merkmale entsprechen denen der bereits beschriebenen

intrakraniellen SFT/HPC. Nach der Literatur sind meningeale und nicht-meningeale SFT/HPC histologisch identisch (28). Immunhistochemisch und auch ultrastrukturell weisen sie ähnliche Merkmale auf (29).

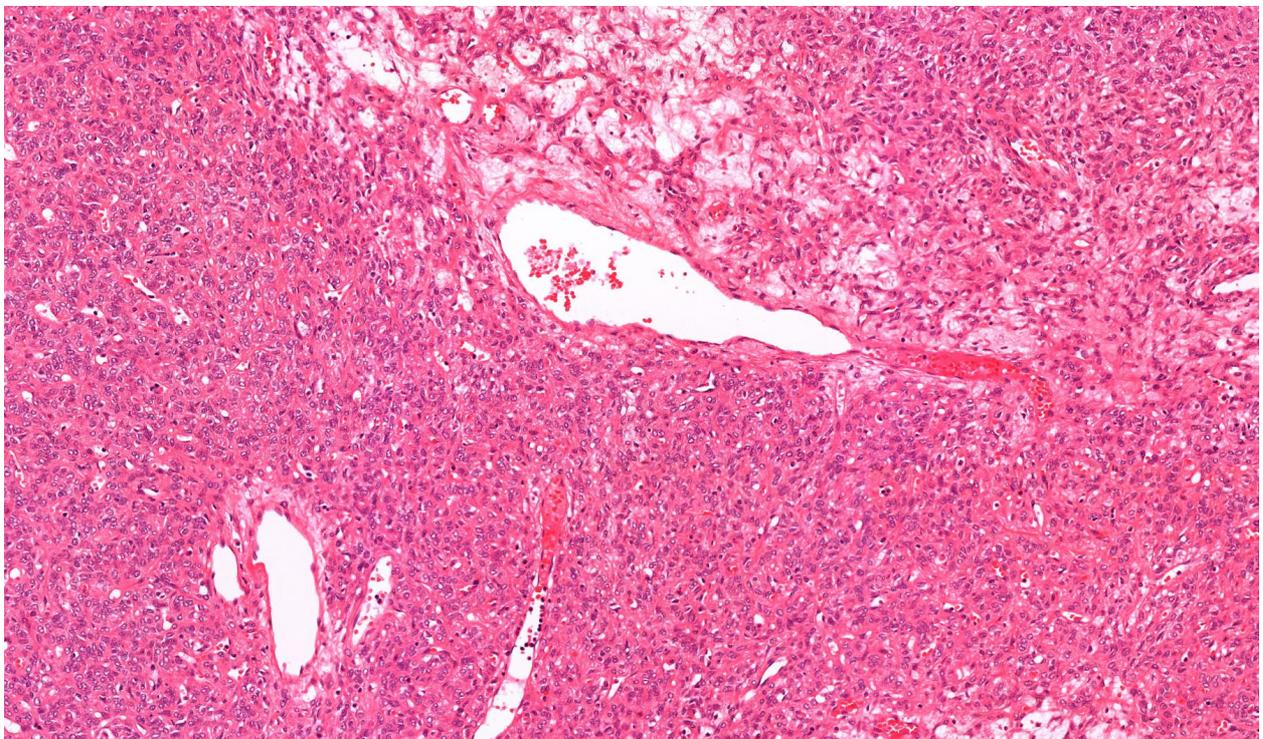
Die Abbildungen 1 bis 4 zeigen histologische bzw. immunhistochemische Aufnahmen von SFT/HPC (überlassen von Dr. Armin Jarosch, Institut für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin).



**Abbildung 1:** Solitärer fibröser Tumor/Hämangioperizytom (WHO-Grad III) mit storiformem Wachsmuster und kollagenreichem Hintergrund. Die Tumorzellen weisen langgestreckte Zellkerne auf und zeigen einen mäßig dichten Chromatingehalt. 100-fache Vergrößerung. Tumorlokalisierung: Subkutan links temporal.

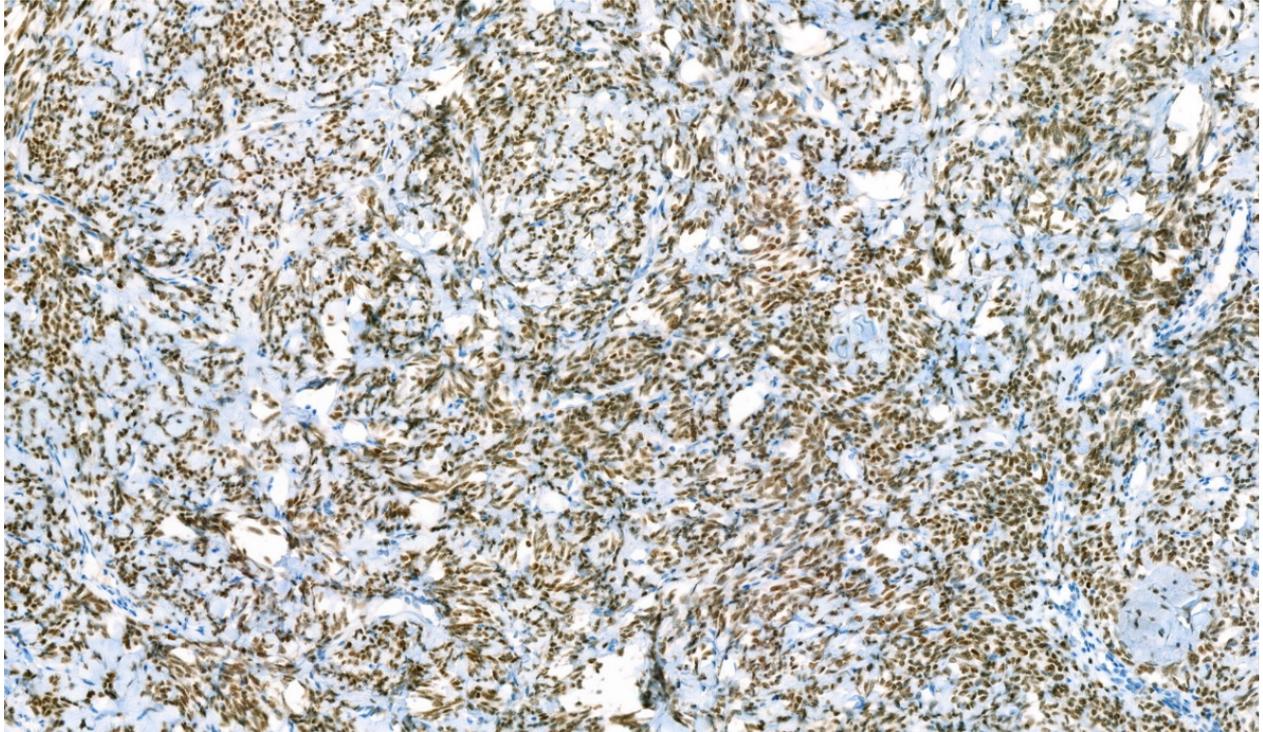


**Abbildung 2:** Solitärer fibröser Tumor/Hämangioperizytom mit Merkmalen der Anaplasie (WHO-Grad III) mit solid-epitheloidem Wuchsmuster. Die Tumorzellen weisen epitheloide Zellkerne auf und zeigen einen dichten Chromatingehalt (Inlet). 100-fache Vergrößerung. Tumorlokalisation: Cerebellär.



**Abbildung 3:** Solitärer fibröser Tumor/Hämangioperizytom mit teils epitheloidem und teils spindelförmigem Wuchsmuster und fokal regressiven

Veränderungen. 100-fache Vergrößerung. Tumorlokalisation: Subkutan gluteal.



**Abbildung 4:** Solitärer fibröser Tumor/Hämangioperizytom mit durchgehend kräftiger nukleärer STAT6-Expression. 100-fache Vergrößerung. Tumorlokalisation: Subkutan links temporal, derselbe Tumor wie in Abbildung 1.

#### 1.4.2 Immunhistochemie und molekulare Genetik

Die heutige Pathologie verfügt über zahlreiche immunhistologische und molekulargenetische Verfahren zur differentialdiagnostischen Einordnung von Tumoren. Intrakranielle SFT/HPC und Meningeome können z. B. immunhistochemisch unterschieden werden. Danach wird beim SFT/HPC nur der mesenchymale Marker Vimentin exprimiert, die epithelialen Marker Keratin und epitheliales Membranantigen (EMA) werden jedoch nicht exprimiert. Die beiden Letzteren werden üblicherweise bei Meningeomen gefunden. Der vaskuläre Marker CD34 (Hämopoetisches Vorläuferzellprotein) sowie CD99 (Transportprotein) und Bcl-2 (Apoptose regulierendes Protein) sind in den meisten SFT/HPC positiv, während CD34 in Meningeomen üblicherweise negativ ist (2). Die genannten Marker sind entscheidend für die Differenzialdiagnose der SFT/HPC und Meningeome. Sie zeigen auch in Grad-I-Tumoren eine starke Immunreaktion. Das Antikörperpanel EMA, CD99, bcl-2, Claudin-1

(IHC) und 1p, 14q, NF2 und die Gensonde 4.1B FISH sind besonders geeignet, um anaplastische Meningeome von HPC zu unterscheiden (31).

STAT6 (Transcription Factor, der zur Familie der Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) gehört) ist ein immunhistologischer Marker, der in 89 % (99/111) von SFT/HPC positiv und dadurch bei der Differentialdiagnose von histologisch ähnlichen Tumoren sehr wertvoll ist (30). Die NAB2-STAT6-Genfusion wird als charakteristisches pathologisches molekulares Merkmal der SFT/HPC angesehen. Das NAB2-STAT6 Fusionsgen stellt das Markergen für SFT/HPC dar und besteht aus einer gekürzten Repressordomäne des NGFI-A-bindenden Proteins 2 (NAB2) und der intakten Aktivierungsdomäne des STAT6-Moleküls (32). Die STAT6-Immunhistochemie ist somit ein sensitives und spezifisches Surrogat für die Identifizierung von SFT/HPC (33). In ähnlicher Weise wird der Nachweis der nukleären STAT6-Expression zur Bestätigung der Diagnose von SFT/HPC gemäß WHO-Richtlinien empfohlen (23). Eine Literaturrecherche ergab, dass die Spezifität von nukleärem STAT6 für SFT/HPC bei 100 % lag, gefolgt von ALDH1 (Aldehyddehydrogenase 1) (97,2 %) und CD34 (93,6 %) (34). Im Gegensatz hierzu wiesen SSTR2A (Somatostatinrezeptor2a) (95,2 %) und EMA (Epitheliales Membranantigen) (85 %) eine hohe Spezifität für Meningeome auf. Die Sensitivität und Spezifität von ALDH1 für die Diagnose von SFT/HPC betrug 84 % bzw. 98,8 %, die Sensitivität für Meningeome dagegen nur 1,2 % (35). Außerdem waren 77,9 % der SFT/HPC CD34-positiv, verglichen mit 6,4 % der Meningeome. Interessanterweise betrugen die CD34-Expressionsraten in Tumoren der WHO-Grade I, II und III 90,2 %, 76,3 % bzw. 67,7 %, was eine inverse Beziehung zwischen dem SFT-/HPC-Grad und dem CD34-Gehalt aufzeigte. Dieser Trend wurde für keinen anderen Marker beobachtet. SFT/HPC waren im Allgemeinen positiv für CD99, Vimentin und BCL-2, aber negativ für EMA und S-100 (34).

## **1.5 Symptome und klinische Zeichen**

Die Symptome intrakranieller SFT/HPC sind unspezifisch und ähneln häufig denen anderer intrakranieller Tumoren wie Meningeomen. Sie hängen von der Tumorgroße, Lokalisation, Ausdehnung und dem Befall der umgebenden Strukturen ab. Intrakranielle HPC können das Hirngewebe komprimieren und Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Anfälle, Papillenödem, Paresen oder Ataxien hervorrufen (2, 36). Aufgrund der starken Vaskularität und der Nekrose assoziierten

Erosion großer Gefäße können auch akute intrakranielle, lebensbedrohliche Blutungen auftreten (37, 38).

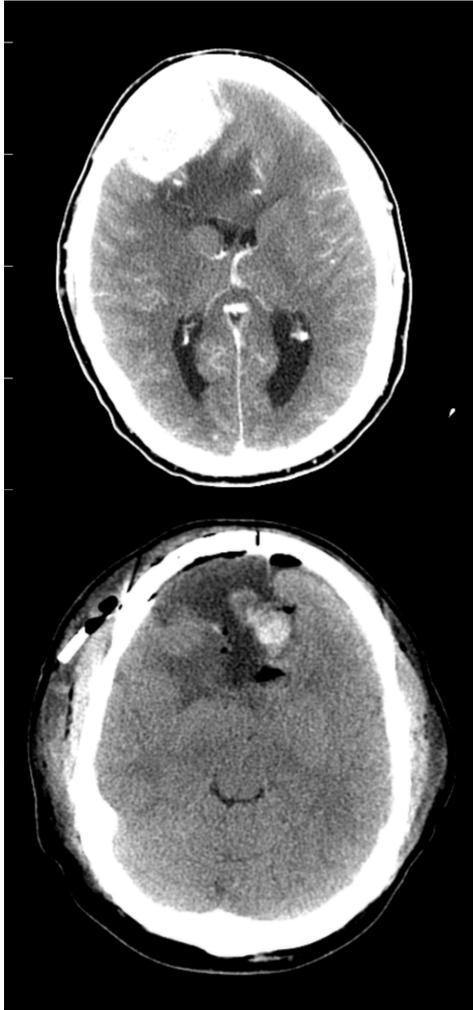
Extrakranielle SFT/HPC werden in der Regel später als intrakranielle SFT/HPC diagnostiziert und können eine erhebliche Größe erreichen, wenn sie abdominell oder thorakal entstehen (16). Wenn der Tumor in der Orbita oder im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert ist, unterscheiden die Symptome sich nicht von anderen Tumoren in diesen Bereichen. In einer Kohorte aus 36 Patienten war das häufigste Symptom Schmerz (72 %), gefolgt von einem tastbare Tumor (69 %), neurologischen (17 %) und anderen Symptomen (23 %) (48). In einer anderen Studie gaben die meisten Patienten dagegen vage, nicht spezifische Symptome über viele Monate an, wie abdominelles Völlegefühl durch einen großen Tumor oder durch eine perineurale Infiltration (39).

Extrakranielle SFT/HPC anderer Körperregionen sind im Vergleich zum KH-Bereich bei Diagnosestellung signifikant größer. Wegen der topografischen Einschränkungen werden SFT/HPC im KH-Bereich früher entdeckt als Tumoren anderer Lokalisationen, wie des Retroperitoneums oder der Extremitäten (16).

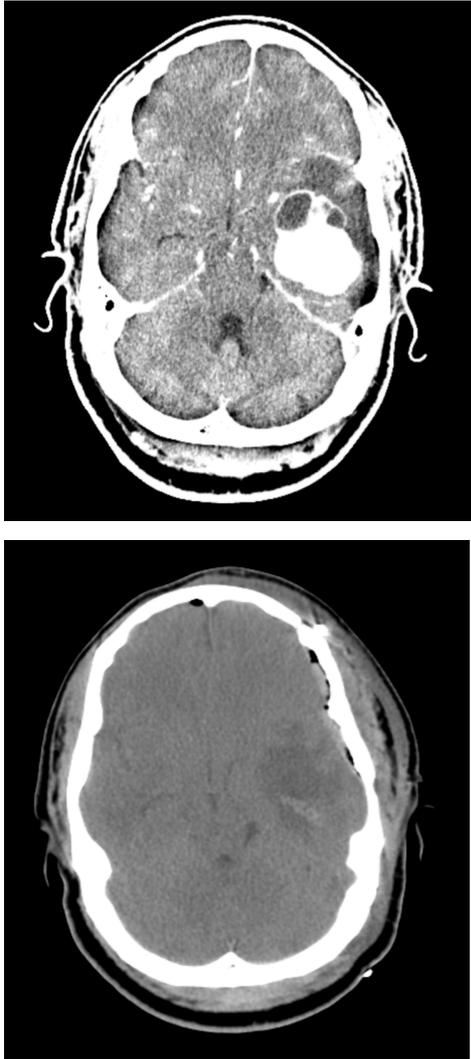
## **1.6 Bildgebende Diagnostik**

### **1.6.1 Computertomographie (CT)**

Die Unterscheidung der intrakraniellen SFT/HPC von anderen Schädelbasistumoren wie Meningeomen, Schwannomen und Neurofibromen ist für eine adäquate Behandlung wichtig. In der Computertomographie zeigen sich hyperdense Läsionen, die größenabhängig einen Masseneffekt, eine Mittellinienverschiebung und ein Ödem hervorrufen können. Sie zeigen üblicherweise keine Kalzifikationen (40). Die meisten SFT/HPC sind umschrieben, multilobulär sowie Dura-basiert und weisen ein Ödem um die Läsion auf. Im Gegensatz zu den Meningeomen, die häufig durch eine Hyperostosis der angrenzenden Knochen oder intratumorale Kalzifikationen gekennzeichnet sind (Phänomen langsam wachsender Tumoren), zeigen SFT/HPC eher Knochenerosionen, während Kalzifikationen und Hyperostosis fehlen. Deshalb können diese durch Osteolysen von Meningeomen unterschieden werden, die Proliferationen oder Kalzifikationen der angrenzenden Knochen aufweisen (41). Die beiden Abbildungen 5 a und b sowie 6 a und b zeigen CT-Aufnahmen von Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC präoperativ sowie nach der Resektion aus dieser Studie.



**Abbildung 5:** a. Präoperatives CT eines SFT/HPC rechts frontal an der Konvexität, Einwachsen zur linken Seite unter die Falx und Abdrängen der A. Cerebri anterior nach links lateral. b. CT eine Woche postoperativ nach vollständiger Resektion: Blutanteile und geringe Luftanteile. Unveränderte SV-Kompression, insbesondere durch perifokales Ödem mit Mittellinienverlagerung nach links um 7 mm.

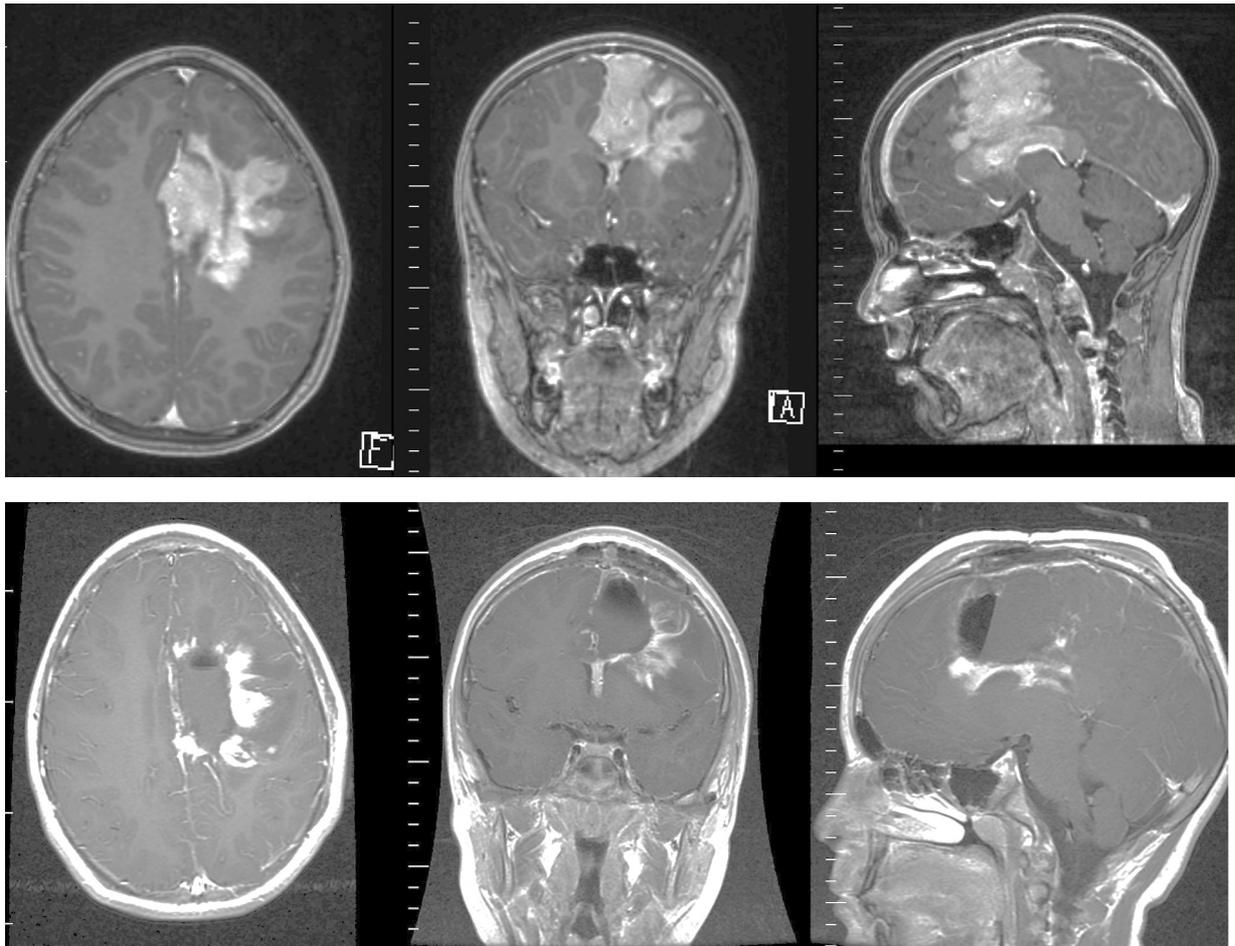


**Abbildung 6:** a. Präoperatives CT eines SFT/HPC: Raumforderung links temporal (31 x 29 mm) mit deutlichem Umgebungsödem und Mittellinienverlagerung nach rechts. Keine Arrosion des Os temporale. b. Postoperatives CT, nativ, eine Woche nach vollständiger Resektion des Tumors.

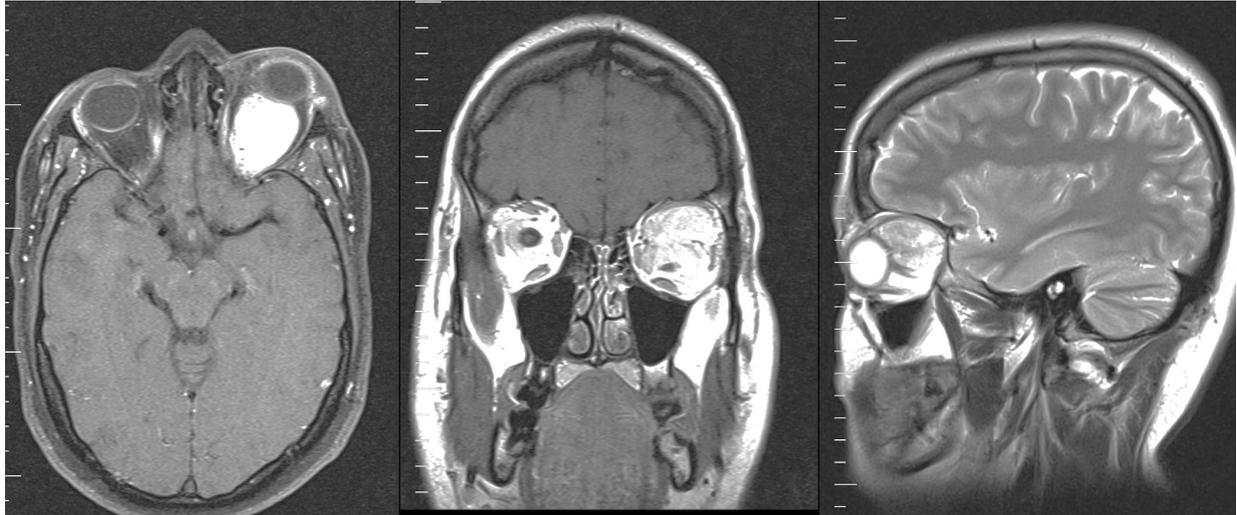
### 1.6.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

T1- und T2-gewichtete MRT-Bilder (umgangssprachlich auch Kernspintomographie) zeigen typischerweise heterogene, isointense Tumoren. Deshalb müssen bei hypervaskularisierten Tumoren an der Dura immer meningeale SFT/HPC in Betracht gezogen werden (41).

Die folgenden Abbildungen zeigen MRT-Aufnahmen intrakranieller SFT/HPC (Abbildung 7 a und b) und ein SFT/HPC der Orbita (Abbildung 8) aus dieser Studie.



**Abbildung 7:** a. Präoperatives MRT eines SFT/HPC, T1-gewichtet. b. Postoperatives MRT desselben Patienten drei Tage später: Resektionshöhle links präzentral mit Spiegel-Phänomen und perifokalem Marklagerödem. Nach KM-Applikation lateral des Resektionsrandes weiterhin noduläres Enhancement, möglicherweise Tumorresiduum. Inkomplette Tumorresektion. Tumorgröße 12 x 8 x 5 cm.



**Abbildung 8:** MRT nach Teilresektion: Der retrobulbäre Tumor pelotiert im cranio-lateralen Aspekt den N. opticus und ist nach caudal verlagert. Geringer Exophthalmus.

### 1.6.3 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Durch eine DSA können die wichtigsten versorgenden Blutgefäße der SFT/HPC dargestellt werden. Die DSA ist damit eine essenzielle zusätzliche Untersuchungsmethode zur Diagnose eines SFT/HPC und Voraussetzung für die Entscheidung, ob eine präoperative Embolisation durchzuführen ist (2).

### 1.6.4 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die PET zeigt bei intrakraniellen SFT/HPC im Durchschnitt eine um den Faktor sechs erhöhte Aufnahme von Methionin im Vergleich zu Meningeomen sowie eine Hyperperfusion, während die Glukoseaufnahme in diesem Bereich vermindert ist. Diese Merkmale helfen, SFT/HPC von den Meningeomen zu unterscheiden (2).

## 1.7 Therapie

### 1.7.1 Chirurgie

Eine mikrochirurgische Resektion ist die Standardbehandlung für intrakranielle SFT/HPC. Eine komplette Resektion verlängert das rezidivfreie Intervall und verbessert die Prognose (42). Jedoch sind einer kompletten Tumorentfernung z. B. durch die duralen Sinus Grenzen gesetzt. Trotz einer radikalen Entfernung des Tumors können Rezidive auftreten. Seit langer Zeit besteht ein allgemeiner Konsens über die Bedeutung einer vollständigen Resektion von meningealen Tumoren. Die Resektion der

SFT/HPC ist in der Regel nicht schwieriger als bei Meningeomen. Der Unterschied ist, dass SFT/HPC im Gegensatz zu Meningeomen selbst nach kompletter Entfernung häufig rezidivieren und selbst subtotal entfernte Tumoren weiterwachsen können. Eine totale Resektion kann häufig erreicht werden, wenn der Tumor im Bereich der Konvexität liegt. Schwierig wird es bei parasagittalen Läsionen, die eine venöse Sinuswand infiltrieren (43).

Da die Tumoren stark vaskularisiert sind, ist das Risiko einer perioperativen Blutung erhöht, was den chirurgische Eingriff bei intrakraniellen SFT/HPC erschwert. Um die chirurgische Resektion zu erleichtern, kann präoperativ eine Gefäßembolisation durchgeführt werden. Dadurch wird der Tumor besser dargestellt und der Blutverlust verringert. Die Indikation für die Embolisation wird gestellt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Vorgeschichte mit übermäßigen Blutungen bei früheren Operationen, hypervaskuläre oder tiefsitzende Tumoren mit schwierigem Zugang zu dem früheren chirurgischen Zugang der großen Versorgungsgefäße oder Tumoren mit intratumoralen Aneurysmen. Bei intrakraniellen SFT/HPC, die größer als 6 cm sind, hat die Embolisation jedoch keine intraoperativen Vorteile gezeigt (44, 45, 46).

Invasive SFT/HPC an der Schädelbasis (z. B. petroklival) oder solche, die tief in einen venösen Sinus (Tentorium cerebelli) infiltrieren, können häufig wegen des hohen Risikos postoperativer Komplikationen nicht vollständig entfernt werden. Ziel sollte ein vernünftiger funktioneller Zustand des Patienten sein, deshalb wird angestrebt, den belassenen Tumorrest postoperativ zu bestrahlen (47).

Die Resektion extrakranieller SFT/HPC unterscheidet sich nicht von anderen Tumoren dieser Lokalisation. Auch hier ist eine möglichst radikale Resektion anzustreben, um Rezidive zu verhindern. Die Operation erfolgt in Anlehnung an das Verfahren bei Weichteilsarkomen mit einer weiten chirurgischen Exzision und einer kompletten Resektion aller Tumoranteile (48).

## **1.7.2 Radiotherapie**

### **1.7.2.1 Dreidimensionale, konformale Radiotherapie**

Durch den Einsatz der Computergraphen, neuer schneller Rechner sowie der Entwicklung moderner Software war es Anfang der 90er-Jahre erstmals möglich, den Schwächungskoeffizienten der Gewebe bei Exposition mit Röntgenstrahlung

zuverlässig zu berechnen. Auf der Basis dieser CT-Datensätze kann die Dosisverteilung bei der perkutanen Strahlentherapie im Körper zuverlässig berechnet werden. Der Begriff „konformale Bestrahlung“ bedeutet, dass die Strahlung an die meist irregulär geformten Tumoren räumlich angepasst wird.

Der erste Schritt der Bestrahlungsplanung ist die Erstellung eines CT-Datensatzes in der Behandlungsposition des Patienten. Auf den axialen CT-Schnittbildern definiert der Radioonkologe das Zielvolumen, welches das klinische Zielvolumen, d. h. den Makrotumor (GTV, Gross Tumor Volume) bzw. alle Areale einschließt, die im Verdacht stehen, noch vereinzelte Tumorzellen zu enthalten (CTV). Das GTV/CTV wird abhängig von multiplen Faktoren um einen Sicherheitssaum von wenigen Millimetern erweitert (PTV), um Lageungenauigkeiten des Patienten auszugleichen bzw. das definierte Bestrahlungsvolumen komplett zu erreichen. Ferner werden relevante Risikoorgane/-strukturen wie z. B. das Rückenmark und Chiasma opticum eingezeichnet. Risikobereiche sind „Normalgewebe“ (nicht tumorbefallene Gewebe) oder Organe, die nahe am Zielvolumen liegen und durch die Bestrahlung Risiken von Nebenwirkungen ausgesetzt sind (49).

Bei der Bestrahlungsplanung in 3-D-Technik ergeben sich meist mehrere Bestrahlungsfelder, über die aus unterschiedlichen Richtungen bei jeder Bestrahlung die Einzeldosen in Fraktionen bis zu der geplanten Gesamtdosis eingestrahlt werden. Die Form der Bestrahlungsfelder wird an das Zielvolumen angepasst, um die umgebenden Risikoorgane sowie -strukturen so weit wie möglich zu schonen. Toleranzdosen (Englisch: Constraints) dürfen nicht überschritten werden. Die Formung der Felder geschieht mithilfe von Multi-Lamellen-Kollimatoren (MLC) aus parallel verlaufenden Wolframlamellen, die rechnergestützt motorisch bewegt werden. Durch Überlagerung der über mehrere Stehfelder abgestrahlten Dosisbeiträge aus den verschiedenen Richtungen entsteht eine an das Zielvolumen angepasste (konformale) Dosisverteilung.

Durch ein digital rekonstruiertes Röntgenprojektionsbild (DRR, virtuelles Radiogramm) lässt sich aus der Quellenperspektive die Lage des Zentralstrahls und der Feldgrenzen zu den knöchernen Strukturen und den einblendbaren Konturen des Zielvolumens und der Risikoorgane darstellen. Durch Überlagerung der am Bestrahlungsgerät in reproduzierter Lagerung des Patienten erfolgten Bildgebung mit den Aufnahmen der

Bestrahlungsplanung können Abweichungen erkannt werden, wodurch es ermöglicht wird, die Lage des Patienten vor der Bestrahlung zu korrigieren (50).

### **1.7.2.2 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) und volumetrisch modulierte Arc-Therapie (VMAT)**

Die IMRT ist eine Weiterentwicklung der 3D-konformalen Radiotherapie. Auch hier erfolgt ein Planungs-CT des entsprechenden Körperbereichs vom Zielgebiet, in der der Patient in reproduzierbarer und stabiler Position bestrahlt wird. Bei der IMRT wird aus mehreren Einstrahlrichtungen über eine Vielzahl von unterschiedlich geformten Strahlenfeldern und, im Gegensatz zur 3D-Bestrahlung, mit modulierbarer Intensität der Strahlungsfelder therapiert. Die Intensität wird durch MLC-Bewegungen während der Bestrahlung innerhalb der Strahlungsfelder moduliert.

Die häufigste Form der IMRT ist die Sliding-Window-Technik, bei der die Lamellen der MLC während der kontinuierlichen Bestrahlung mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten die zahlreichen segmentalen Bestrahlungsfelder formen. Gleichzeitig bleibt die Intensität der Strahlung gleich, während typischerweise die IMRT-Bestrahlung eines Feldes mit statischer Gantry erfolgt; eine Ausnahme stellt die Pendelbestrahlung dar. Bei der VMAT, die eine Weiterentwicklung der IMRT ist, kann der Strahlerkopf bei der Bestrahlung bis zu 360° um das Isozentrum rotieren; die Dosisintensität sowie die Formung der Feldsegmente durch MLC ändern sich ebenfalls fortlaufend. Bei der VMAT fährt der Strahlerkopf über einen oder mehrere Arcs (Bögen bzw. Winkelabschnitte). Mit der IMRT-/VMAT-Technik ist es auch möglich, verschiedene Zielvolumina für den Tumor, den Bereich der subklinischen Tumorausbreitung sowie elektive Lymphknoten einzustellen und simultan mit unterschiedlichen Dosen zu bestrahlen (sog. simultaner integrierter Boost bzw. SIB).

### **1.7.2.3 Bildgeführte Bestrahlung (Image Guided Radiotherapy, IGRT)**

Da die Position des Patienten auf dem Bestrahlungstisch von Tag zu Tag geringfügig variieren kann, erfolgt vor der Therapie eine Lagekontrolle durch ein elektronisches Portal-Imaging-System, um Abweichungen zwischen der geplanten Dosisverteilung und der tatsächlich verabreichten Menge zu erkennen und zu korrigieren. Durch eine separate Röntgenröhre (KV) oder den Behandlungsstrahl (MV) werden Röntgenbilder erzeugt, mit welchen die Lage des Patienten ggf. angepasst werden kann. Die

Bildkontrollen sind ein wichtiger Bestandteil der Qualitätssicherung der IMRT/VMAT und gewährleisten, dass der Vorteil der genauen Dosisverteilung tatsächlich am Patienten umgesetzt wird. Mit dem elektronischen Portal Imaging werden vor jeder Behandlung Bilder erzeugt und beurteilt, auf deren Grundlage die Patientenlage umgehend korrigiert werden kann. Die IGRT in Kombination mit IMRT/VMAT kann die Toxizität reduzieren und erlaubt ggf. aggressivere, jedoch isotoxische Behandlungskonzepte. (51).

#### **1.7.2.4 Stereotaktische Bestrahlung (SRT) und Radiochirurgie (SRS)**

Die SRT ist eine hochpräzise Bestrahlung, entweder mit hoher einmaliger Einzeldosis von fünf bis 30 Gy (SRS) oder fraktioniert über mehrere Tage mit entweder niedrigeren Einzeldosen, in der Regel mit 1,8 Gy bis 2,0 Gy, oder hypofraktioniert mit höheren Einzeldosen (SRT). Die Methode wird vorwiegend zur Behandlung von Hirntumoren oder Metastasen eingesetzt. Die exakte Positionierung erfolgte früher stets durch Fixierung der Schädelkalotte mit Schrauben an einem Metallrahmen, der mit dem Behandlungstisch und mit einem stereotaktischen Lokalisationssystem verbunden war. Da die stereotaktische Positionierung aus der Neurochirurgie stammt, sind die Begriffe Stereotaxie und Radiochirurgie in die Strahlentherapie übernommen worden. Der Metallrahmen wird seit einigen Jahren in den meisten Institutionen durch ein thermoplastisches Maskensystem ersetzt. Die Bildgebung erfolgt vorwiegend anhand von orthogonal ausgerichteten Röntgenröhren und eine in sechs Freiheitsgraden – drei Translationsrichtungen und Rotationen um diese tischbezogenen Achsen – bewegliche Couch (6D-Couch). Eine präzise Bildgebung ist Voraussetzung für Bestrahlungstechniken mit einer hohen einmaligen Einzeldosis oder wenigen Fraktionen mit höheren Dosen („Hypofraktionierung“). Das Stereotaxie-System ermöglicht eine hochpräzise Bestrahlung im Submillimeter-Bereich (52). Bekannte Systeme zur SRS-/SRT-Bestrahlung sind das CyberKnife (Accuray, Stanford, USA), Truebeam (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA), Novalis (Brainlab AG, München) und GammaKnife (Elekta, Stockholm).

### **1.7.3 Strahlentherapie des SFT/HPC**

#### **1.7.3.1 Indikation**

Der Stellenwert der PORT bei SFT/HPC ist bisher nicht klar definiert. Viele Publikationen zu deren Therapie sind Kasuistiken oder Serien mit wenigen Fällen. Da

die SFT/HPC sehr selten sind, umfassen sämtliche retrospektiven Studien auch in großen bekannten Institutionen meist Zeiträume von mehreren Jahrzehnten, in denen die Bestrahlungen mit sehr unterschiedlichen Techniken, Geräten und Konzepten durchgeführt wurden. Resektionsstatus, Indikationsstellung der PORT, Bestrahlungstechnik, Zielvolumina und Dosierung gehen aus den Publikationen häufig nicht hervor.

Leitlinien zur Behandlung von SFT/HPC existieren nicht. In der Literatur besteht Konsens darüber, dass bei der Diagnose eines SFT/HPC nach Möglichkeit eine vollständige Resektion durchgeführt werden sollte. Aus den Berichten über kleinere Behandlungsserien mit intrakraniellen SFT/HPC geht hervor, dass die Indikationen für eine PORT sehr unterschiedlich waren: Resektionsgrad (STR oder auch GTR), Differenzierungsgrad (WHO-Grad III), Größe des Tumors, Rezidiv nach einmaliger oder mehrfacher Operation oder Tumorsitz an der Schädelbasis (53, 54). Trotz schlechter Datenlage wurde die PORT in der Literatur bei intrakraniellen Tumoren häufig selbst bei GTR (55, 57), hoher Mitoserate oder hoher Infiltrationsrate (42) durchgeführt oder generell empfohlen (56). Weitere Indikationen zur PORT ließen sich aus den Publikationen von einzelnen Institutionen mit relativ wenigen Patienten nicht entnehmen. Selbst aus Metaanalysen mit 255 bzw. 323 Patienten konnte vielfach die Indikation zur PORT von SFT/HPC nicht ermittelt werden (21, 64).

In einer retrospektiven niederländischen Studie wurden 549 Patienten mit extrakraniellen Tumoren analysiert, davon 428 nur reseziert und 121 postoperativ bestrahlt. Es wurde empfohlen, bei Patienten, die ungünstige Resektionsränder und eine hohe Mitosezahl aufweisen, eine perioperative, d. h. prä- oder postoperative Bestrahlung in Erwägung zu ziehen (10). Ähnlich vorsichtig lautete die Empfehlung nach der Analyse einer SEER-Studie von 631 Patienten mit extrakraniellen Tumoren, von denen 183 prä- oder postoperativ bestrahlt wurden. Die Bestrahlung könnte bei positiven oder unsicheren Resektionsrändern in Erwägung gezogen werden (16). Über eine neoadjuvante Bestrahlung wurde bisher weder berichtet, noch wurde diese als Therapieoption empfohlen.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung konnten bisher keine prospektiven oder randomisierten Studien zur Behandlung des SFT/HPC durchgeführt werden. Bei einer Inzidenz von 0,060 pro 100.000 Individuen im Jahr 2016 in den USA sind diese auch in der Zukunft nicht zu erwarten (1).

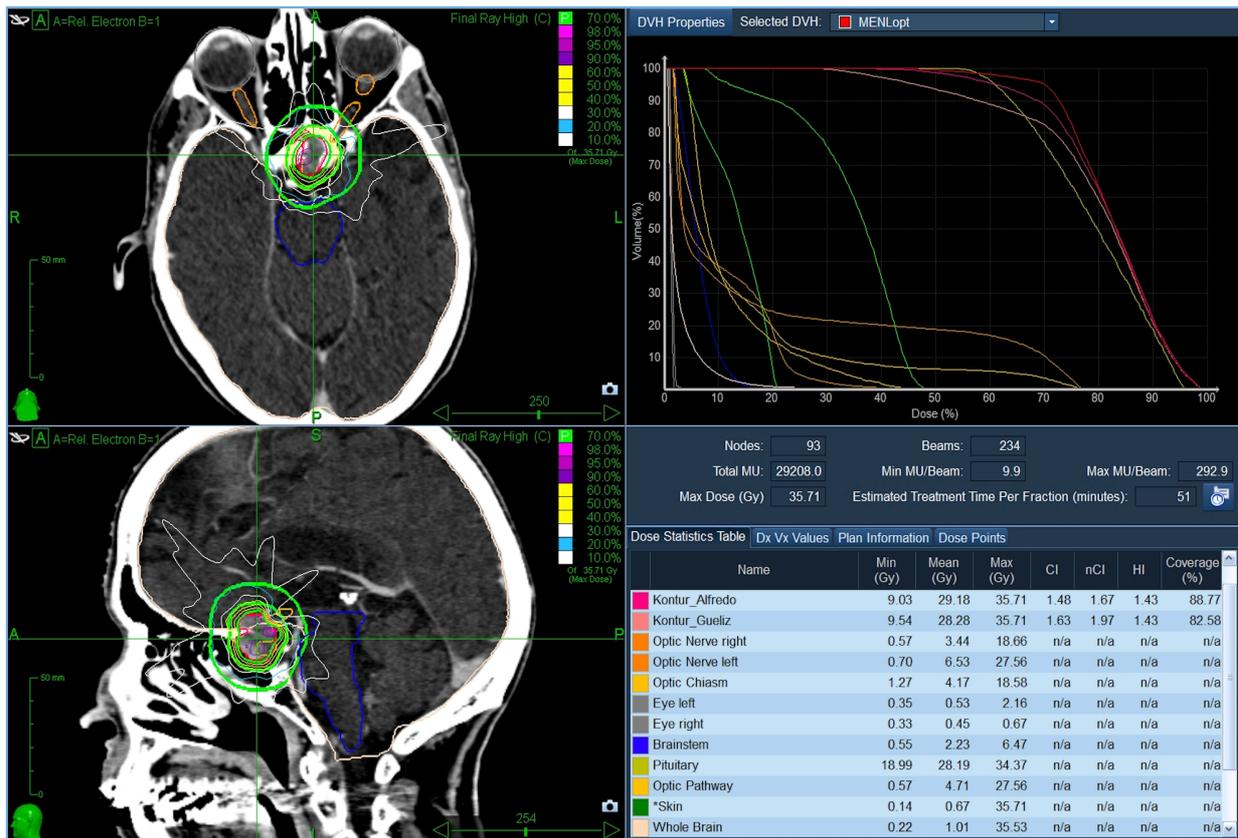
### **1.7.3.2 Bestrahlungstechnik und -dosen**

Die Bestrahlung von intrakraniellen SFT/HPC wurde in üblicher Fraktionierung mit medianen Gesamtdosen von 50 bis 60 Gy durchgeführt (7, 10, 54, 58, 59, 60, 61, 62, 63). Trotz der zahlenmäßig begrenzten Fallserien war die Empfehlung einer Gesamtdosis bei intrakraniellen SFT/HPC zwischen 50 und 60 Gy einheitlich (21, 55, 56, 57, 59).

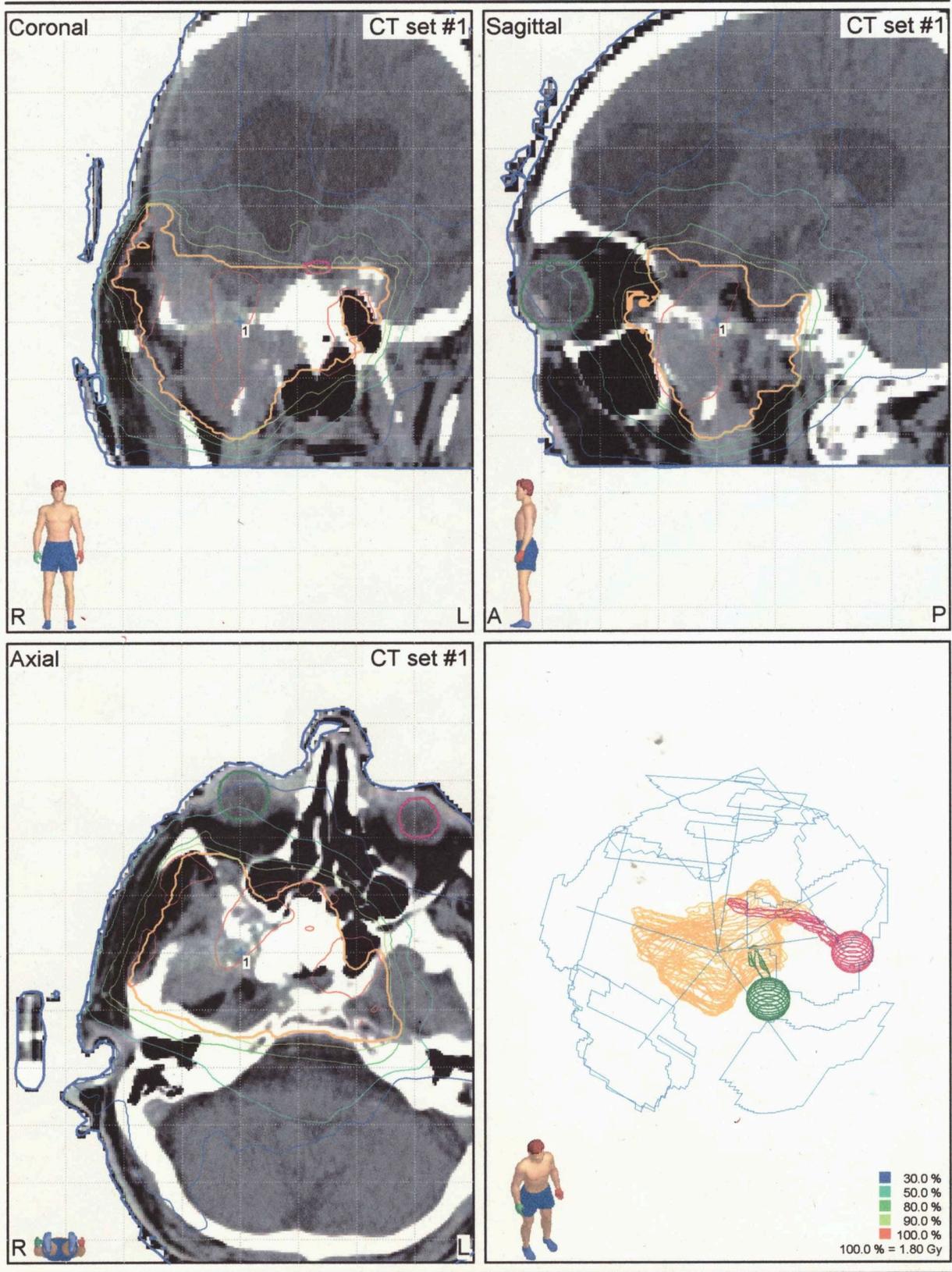
Bei Auftreten von Rezidiven oder Metastasen nach vorangegangener PORT wurde häufig eine SRS eingesetzt. In einem Literaturreview wurden 13 Studien mit 158 Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC ausgewertet, die radiochirurgisch mit Randdosen von 12 bis 21,2 Gy behandelt wurden. Die lokale Tumorkontrolle lag zwischen 46,4 und 93 %. Empfohlen wurde eine Randdosis von > 16 Gy (65).

Das strahlentherapeutische Vorgehen bei extrakraniellen SFT/HPC ist ähnlich wie bei intrakranieller Lokalisation. In einer bereits zitierten Metaanalyse wurden Patienten mit extrakraniellen SFT/HPC präoperativ mit 50 bis 50,4 Gy (n = 63) bzw. postoperativ mit 54 bis 60 Gy (n = 58) bestrahlt (10). In einer weiteren Metaanalyse von 631 Patienten mit extrakraniellen SFT/HPC fehlen dagegen Details über die Bestrahlung hinsichtlich Dosis und Timing für Patienten, bei denen eine PORT eingesetzt wurde (16).

Abbildung 9 zeigt einen Isodosenplan für eine stereotaktische Bestrahlung eines SFT-/HPC-Rezidivs nach Biopsie mit einem CyberKnife, in Abbildung 10 ist ein Isodosenplan einer stereotaktischen IMRT eines SFT/HPC der mittleren Schädelgrube dargestellt.



**Abbildung 9:** Isodosenplan für eine stereotaktische Bestrahlung mittels CyberKnife (5 x 5 Gy), zur Behandlung eines SFT-/HPC-Rezidivs in der Sellaregion nach Biopsie.



**Abbildung 10:** Isodosenplan in drei Ebenen für eine IMRT eines SFT/HPC der mittleren Schädelgrube (5 x 1,8 Gy bis 59,4 Gy).

## **1.8 Systemische Therapie**

### **1.8.1 Chemotherapie**

Die Rolle der systemischen Therapie in der Behandlung des SFT/HPC ist unklar. Aus einer aktuellen Übersicht retrospektiver Studien und Fallberichte zum Thema Chemotherapie bei SFT/HPC geht hervor, dass vorwiegend Doxorubicin allein oder in Kombination mit Ifosfamid eingesetzt wurde. Die Übersicht enthält die Ergebnisse von sieben retrospektiven Studien mit 165 Patienten, die im Zeitraum der letzten zehn Jahre vor Veröffentlichung mit metastatischen SFT/HPC chemotherapeutisch behandelt wurden. Lediglich bei 8,5 % (14/165) der Patienten konnte eine partielle Remission erreicht werden (66).

Interessant ist das Ergebnis einer anderen retrospektiven Studie mit 153 SFT-/HPC-Patienten, welche zeigte, dass das Gesamtüberleben ( $p \leq 0,001$ ) und das krankheitsspezifische Überleben ( $p \leq 0,001$ ) von Patienten mit Chemotherapie schlechter war als bei Patienten ohne Chemotherapie (1). Hierbei kann es sich jedoch um einen Selektionseffekt handeln.

### **1.8.2 Zielgerichtete Therapien und Antikörper**

Die Angiogenese ist ein wichtiges Merkmal des Tumorwachstums und der metastatischen Ausbreitung der SFT/HPC, sodass es erfolgversprechend sein könnte, durch Hemmung der Angiogenese die Tumorzellen an der Proliferation zu hindern. In einer aktuellen Übersicht wurden Fallberichte, retrospektive sowie Phase-I- und II-Studien ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten, dass durch den Einsatz von Bevacizumab, einem gegen den Gefäßwachstumsfaktor VEGF gerichteten Antikörper, in Kombination mit Temozolomid und durch verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren eine verlängerte Tumorkontrolle bis zu 30 Monaten erreicht wurde (66).

In einer multizentrischen Phase-2-Studie wurden 40 Patienten mit metastatischen oder inoperablen malignen oder dedifferenzierten SFT/HPC mit dem Thyrosinkinase-Hemmer Pazopanib behandelt. Der Endpunkt der Studie war das Gesamtansprechen nach den Kriterien laut Choi. Die Methode beruht auf einer radiologischen Beurteilung der Größenreduktion um  $\geq 10\%$  und/oder des Röntgendichteabfalls um  $\geq 15\%$  in Hounsfield-Einheiten. Auch bei unveränderter Tumorgröße kann bei gleichzeitiger Abnahme der Tumordichte von einem Therapieansprechen ausgegangen werden (67).

18 (51 %) von 35 auswertbaren Patienten hatten eine partielle Remission, neun (26 %) eine stabile und acht (23 %) eine progrediente Erkrankung. Zehn Patienten verstarben. Nach einem medianen Follow-up von 27 Monaten waren 32 (91 %) der Tumoren progredient. Das mediane PFS betrug 5,57 Monate (68).

## **1.9 Ziel der Arbeit**

Der Rolle der postoperativen Strahlentherapie ist bei Patienten mit SFT/HPC wegen der Seltenheit der Erkrankung und fehlender prospektiven Studien nicht mit hoher Evidenz definiert. Unklar ist, ob und bei welchen Risikofaktoren eine PORT eingesetzt werden soll. Spezielle Leitlinien zu SFT/HPC existieren nicht. Das Ziel meiner Doktorarbeit ist es, das Überleben ohne Lokalrezidiv nach PORT beim intrakraniell gelegenen SFT/HPC sowie das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben beim intra- und extrakraniell gelegenen SFT/HPC zu analysieren. Nach Auswertung des eigenen Patientenkollektivs und der wesentlichen Publikationen zu diesem Thema soll ein optimales strahlentherapeutisches Behandlungskonzept erstellt werden.

## **2 Materialien und Methoden**

### **2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 44 Patienten mit intra- oder extrakranieller SFT-/HPC-Diagnose jeglichen TNM-Stadiums eingeschlossen, die an der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum vom 01.01.1982 bis 21.06.2021 behandelt wurden. Die Suche nach Patienten mit SFT/HPC erfolgte über das GTDS (Gießener Tumordokumentationssystem) des Charité Comprehensive Cancer Centers. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Charité –Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA2/033/21).

Die Daten wurden anhand von papierbasierten Akten der Strahlentherapie und den digitalen Krankenakten (SAP, GePACS (GE Healthcare's Universal Viewer), Aria und Eclipse der Firma Varian) erhoben.

#### **Einschlusskriterien:**

Alle Patienten mit SFT-/HPC-Diagnose und Operation im Zeitraum von 1982 bis 2021

#### **Ausschlusskriterien:**

- Andere histologische Diagnose als SFT/HPC

#### **Folgende Parameter wurden dokumentiert:**

- Demographische Daten (Alter bei Diagnose, Geschlecht: männlich/weiblich)
- Pathologie (histologischer Grad, Ergebnisse der Immunhistochemie)
- Tumorcharakteristika (Tumorgröße, -lokalisierung, Klassifikation nach WHO für meningeale SFT/HPC)
- Operation (totale, subtotale Resektion, Biopsie)
- Postoperative oder primäre Strahlentherapie (Einzeldosis, Gesamtdosis und Bestrahlungstechnik)
- Nebenwirkungen der Bestrahlung nach CTCAE -Kriterien
- Andere Therapieformen (Embolisation, systemische Therapie)
- Tumorkontrolle (lokale Kontrolle: Rezidiv und Rezidivtherapie)
- Fernmetastasen (Lokalisierung, Therapie)
- Überlebensstatus

## **2.2 Diagnostik und Therapie**

Alle Patienten erhielten eine klinische Untersuchung mit Symptomerhebung, eine adäquate radiologische Bildgebung mit CT der tumortragenden Körperregion und/oder MRT. Bei allen Patienten wurde zusätzlich zur histologischen Sicherung eine möglichst vollständige Resektion des Tumors angestrebt. Ab 2009 wurden die Behandlungsempfehlungen im interdisziplinären neuroonkologischen und/oder Sarkom-Tumorboard der Charité – Universitätsmedizin Berlin festgelegt. Eine postoperative Bestrahlung erfolgte in Abhängigkeit von individuellen Risikofaktoren wie Restbefund, Grading, Tumorgröße und Lokalisation.

## **2.3 Bestrahlungstechnik und Dosierung**

Die Bestrahlung wurde 3D-konformal, Intensitäts-moduliert, stereotaktisch oder radiochirurgisch am Linearbeschleuniger (Varian Truebeamsystem, Novalis oder CyberKnife) durchgeführt. 3D-Bestrahlung und IMRT erfolgte mit Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 bis 60 Gy. Fünf Patienten wurden stereotaktisch bestrahlt, drei von diesen mit Einzeldosen zwischen 1,8 und 2,2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 59,4 Gy bis 66 Gy und ein Patient mit einer Einzeldosis von 3,8 Gy bis zur Gesamtdosis von 41,8 Gy. Von einem Patienten fehlen die Bestrahlungsdaten. Ein anderer Patient wurde mit 16 Gy in Einzeit radiochirurgisch behandelt.

## **2.4 Nachsorge**

Nach Behandlungsabschluss wurden die Patienten in regelmäßigen Abständen klinisch untersucht sowie radiologisch mit MRT und/oder CT evaluiert. Weitere Kontrollen, wie endokrinologische Untersuchungen, wurden nach Bedarf durchgeführt. Nebenwirkungen der Therapie sind nach den Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 retrospektiv anhand der Patientenakten erhoben worden.

## **2.5 Zielgrößen**

### **2.5.1 Gesamtüberleben (OS)**

Die Mortalitätsdaten wurden durch eine Überprüfung der Krankenakten, des GTDS-Datensatzes oder durch Abfrage beim Sozialversicherungs- und Todesregister erhoben sowie bestätigt. Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit vom Datum der Erstoperation (Erstdiagnose SFT/HPC) bis zum Tod. Bei zuletzt noch lebenden Patienten wurde die Beobachtung des OS am Datum der letzten Nachsorge oder der Registermeldung zum Stichtag 21.06.2021 zensiert.

### **2.5.2 Progressionsfreies Überleben (PFS)**

Analog der Methode beim OS erfolgte eine Überprüfung der Mortalitätsdaten anhand der Krankenakten, des GTDS-Datensatzes oder durch Abfrage beim Sozialversicherungs- und Todesregister. Das PFS wurde definiert als die Zeit von der ersten OP bzw. Erstdiagnose des SFT/HPC bis zum Ereignis eines Lokalrezidivs, des Auftretens von Fernmetastasen oder Tod. Bei Patienten ohne ein derartiges Ereignis wurde die Beobachtung des PFS am Datum der letzten Nachsorge oder des letzten Registereintrags bis zum Stichtag 21.06.2021 zensiert.

### **2.5.3 Überleben ohne Lokalrezidiv (LRFS)**

Die MRT und/oder CT bei der Nachsorge wurde mit den präoperativen bzw. prätherapeutischen Aufnahmen und im Falle eines auffälligen Befunds (Größenprogress, neuer Befund) mit den Bestrahlungsplänen verglichen. Suspekte Befunde (klinisch oder bildgebend) wurden im interdisziplinären Tumorboard diskutiert und das weitere Vorgehen vorgeschlagen. Wurde im ehemaligen Bestrahlungsfeld ein neuer Tumor histologisch oder bildmorphologisch nachgewiesen, wurde dieser als ein Lokalrezidiv gewertet. Das Überleben ohne Lokalrezidiv wurde vom Datum der ersten Operation bzw. Erstdiagnose des SFT/HPC bis zum Tod, Nachweis eines Rezidivs oder bis zum Datum der letzten Nachsorge oder Registermeldung berechnet.

## 2.6 Untersuchte Einflussfaktoren

### **Patientenvariablen:**

Alter und Geschlecht

### **Tumorvariablen:**

Tumorlokalisation (intra- oder extrakraniell), bei intrakraniellen SFT/HPC infra- oder supratentoriell, Tumorgröße, -ausdehnung, WHO-Grad bzw. histologische Differenzierung

### **Therapiemerkmale:**

Resektion (total, subtotal, Biopsie)

Bestrahlung (3D-RT, SRT/RC, IMRT, Dosierung, Fraktionierung)

## 2.7 Statistische Analyse

Die deskriptive Statistik und alle statistischen Analysen wurden mit der SAS-Software Version 14.3 durchgeführt (SAS-Institute, Cary, NC). Die Verteilung quantitativer Variablen wurde durch den Median zusammen mit der Spannweite (Minimum, Maximum) oder dem 95 %-Konfidenzintervall beschrieben. Kategorische Variablen wurden anhand von Häufigkeit und Prozentsatz bewertet.

Primäre Zielgröße der Dissertation ist das Überleben ohne Lokalrezidiv nach fünf und zehn Jahren. Sekundäre Zielgrößen beinhalten das OS und PFS im selben Zeitraum. Für LRFS, PFS und OS wurde die Kaplan-Meier-Methode (Procedure LIFETEST) verwendet. Die Signifikanz wurde mit den Log-Rank-Test ermittelt, wobei der p-Wert bei einem Niveau von 5 % ( $p < 0,05$ ) als signifikant angesehen wurde.

Das LRFS, PFS und OS der Patienten wurde vom Operationsdatum bzw. von der Erstdiagnose bis zum Ereignis (Lokalrezidiv, Fernmetastasen oder Tod), oder bei fehlendem Ereignis bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit erhoben.

Alle Auswertungen waren rein explorativ. Entsprechend haben die p-Werte keinen confirmatorischen Charakter. Eine Adjustierung für multiples Testen wurde nicht vorgenommen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika

Nach Überprüfung der Einschlusskriterien ergab sich ein Kollektiv von 44 Patienten mit intra- und extrakraniellen SFT/HPC, die im Zeitraum von 1982 bis 2021 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt worden sind (Tabelle 1).

	<b>Gesamt</b>	<b>Intrakraniell</b>	<b>Extrakraniell</b>
Anzahl (n)	44	24	20
Medianes Alter bei Erstdiagnose in Jahren (min. bis max.)	51 (10 bis 83)	47 (10 bis 74)	52 (24 bis 83)
Geschlecht (w/m)	21/23	13/11	8/12
Lokalisation:			
Infratentoriell	4	4	
Supratentoriell	20	20	
KH-Region	4		4
Abdomen	3		3
Wirbelsäule	2		2
Extremität	5		5
Thorax	1		1
Orbita	5		5
Medianer Tumordurchmesser X-/Y-Achse (cm)*	X: 3,55 Y: 3,7	X: 3,7 Y: 4,0	X: 2,7 Y: 3,3
n	26	14	12
Grading: I/II/III*	2/13/5	0/9/4	2/4/1
n	21	14	7
Mitosezahl (10 HPF)* wenig: < 5/mittel: 5 bis 10/stark: > 10	7/6/5	3/4/4	4/2/1
n	18	11	7
Metastasen	7	3	4
Primäre OP (GTR/STR/Biopsie) *	25/12/1	13/8/0	12/4/1
n	38	21	17
Primäre Embolisation (Ja/Nein)	3/41	0/24	3/17
Primäre postoperative RT (Ja/Nein))	11/33	9/15	2/18
RT-Fraktionierung: (Mediane ED/GD)	1,8 Gy/ 59,4 Gy	1,8 Gy/59,4 Gy	2Gy/52 Gy
Normofraktioniert	9	7	2
Hypofraktioniert	1	1	0
Radiochirurgie	1	1	0
Salvage-OP (Ja/Nein)	18/3	10/2	8/1
n (gesamt)	21	12	9
Salvage-RT (Ja/Nein)	10/2	8/4	2/7
Palliative Chemotherapie (Ja/Nein)	5/2	1/3	4/4

STR = subtotale Resektion, GTR = komplette Resektion, ED = Einzeldosis, GD = Gesamtdosis. HPF = High Power Field, \* = nicht bei allen Patienten bestimmt

**Tabelle 1:** Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika

Elf Patienten (25 %) wurden postoperativ bestrahlt, je drei wurden entweder stereotaktisch oder mit IMRT behandelt. Fünf Patienten wurden 3D-konformal bestrahlt. Von dieser Gesamtkohorte wiesen vier Personen ein intrakranielles SFT/HPC WHO-Grad III auf. Nur einer dieser Patienten erhielt eine PORT nach GTR. Danach lebt er 23 Monate rezidivfrei. Zwei Patienten mit einem extrakraniellen SFT/HPC wurden nach GTR bestrahlt. Ein Patient verstarb 14 Monate nach Diagnosestellung an einer Metastasierung und der zweite nach 72 Monaten aus unbekannter Ursache. Das mediane PTV aller Patienten mit PORT war 96,7 cm<sup>3</sup> (Spanne: 8,95 bis 213,32). Eine Chemotherapie wurde ausschließlich palliativ bei Metastasierung eingesetzt.

Bezüglich der Symptome bei Erstdiagnose standen Kopfschmerzen und neurologische Symptome im Vordergrund, die hauptsächlich Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC betrafen. Die Symptome waren überwiegend geringgradig (Grad 1 bis 2). Lediglich acht Patienten hatten starke Kopfschmerzen (Grad 3) und ein Patient wies einen herabgesetzten Visus (Grad 3) auf. Die Symptome wurden nach den subjektiven Angaben der Patienten klassifiziert: Grad 1 und 2 gering und mittelgradig und Grad 3 mit starker Beeinträchtigung (Tabelle 2).

Symptome	Grad*	Gesamtkohorte N = 44 (100 %)	Intrakraniell N = 24 (100 %)	Extrakraniell N = 20 (100 %)
Kopfschmerzen	2	5 (11,4 %)	3 (12,5 %)	2 (10 %)
	3	8 (18,2 %)	7 (29,2 %)	1 (5 %)
Schwindel	2	1 (2,3 %)	0	1 (2,3 %)
Motorische Störung	1	3 (6,8 %)	3 (6,8 %)	0
	2	1 (2,3 %)	0	1 (2,3 %)
Parese		4 (9,1 %)	4 (9,1 %)	0
Ataxie	2	2 (4,5 %)	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)
Sensorische Störung		4 (9,1 %)	3 (6,8 %)	1 (2,3 %)
Affektive Störung	2	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	0
Epilepsie	1	3 (6,8 %)	3 (6,8 %)	0
Visusverlust	1	2 (4,5 %)	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)
	2	3 (6,8 %)	3 (6,8 %)	0
	3	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	0
Exophthalmus		3 (6,8 %)	0	3 (6,8 %)
Legasthenie		3 (6,8 %)	3 (6,8 %)	0
Apraxie		1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	0

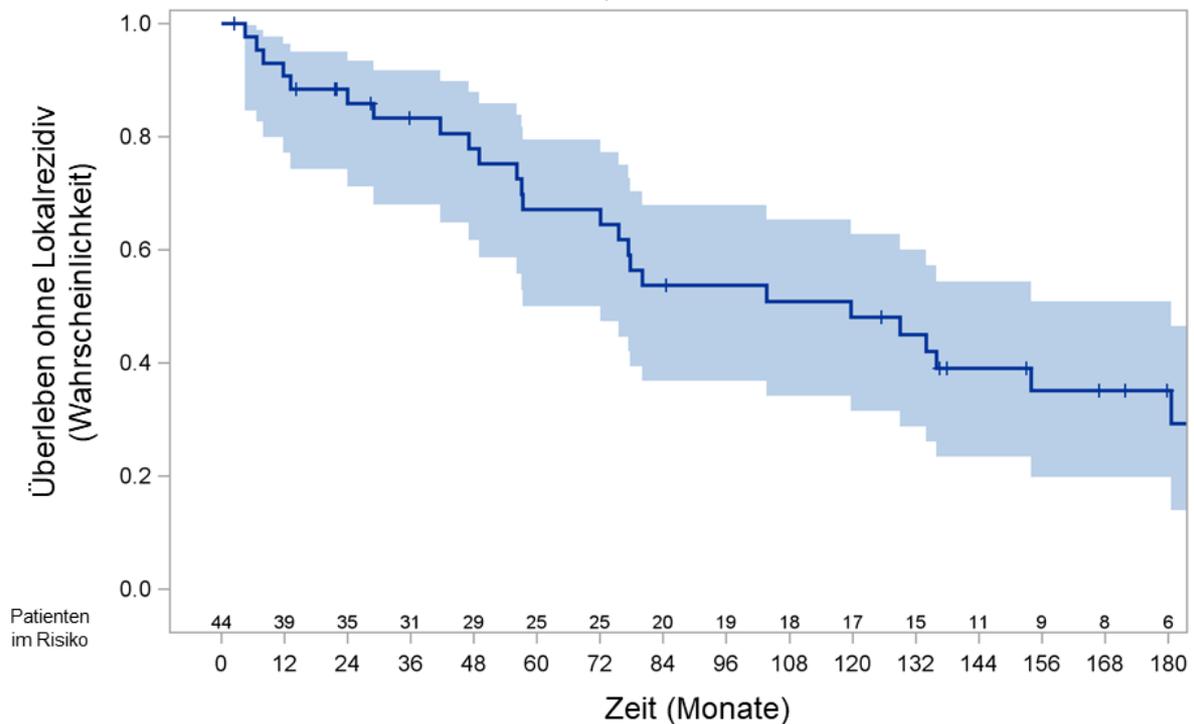
Symptome	Grad*	Gesamtkohorte N = 44 (100 %)	Intrakraniell N = 24 (100 %)	Extrakraniell N = 20 (100 %)
Nausea		3 (6,8 %)	3 (6,8 %)	0
Dysphasie		4 (9,1 %)	4 (9,1 %)	0
Fatigue	1	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	0
	2	2 (4,5 %)	2 (4,5 %)	0
Dysphagie		2 (4,5 %)	2 (4,5 %)	0
Gewichtsabnahme		1 (2,3 %)	0	1 (%)
Hypogonadismus	2	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	0
Diarrhoe	2	1 (2,3 %)	0	1 (2,3 %)

\*Grad 1 leicht, Grad 2 mittelgradig, Grad 3 stark

**Tabelle 2:** Symptome der Patienten bei Diagnosestellung

### 3.2 Überleben ohne Lokalrezidiv aller Patienten

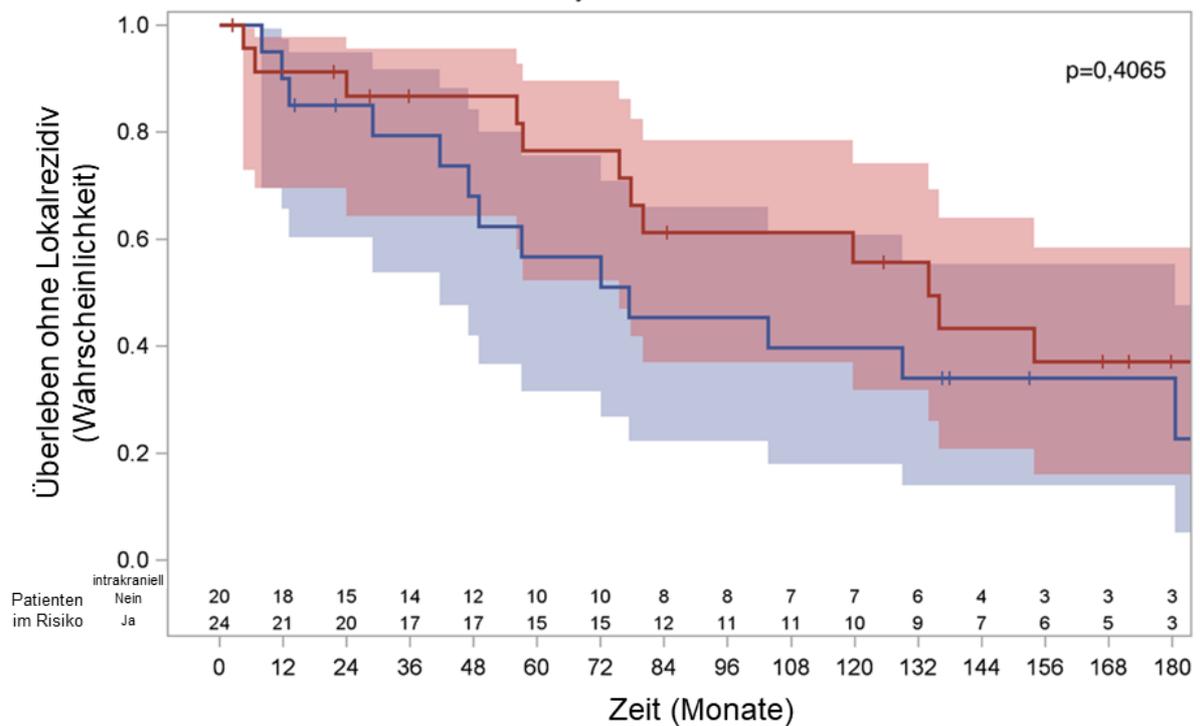
Die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate ohne Lokalrezidiv aller Patienten betrug 67 % (95 %, CI: 50 bis 80 %) bzw. 48 % (95 %, CI: 32 bis 63 %) und die mediane Überlebenszeit ohne Lokalrezidiv 120 Monate (95 %, CI: 72 Monate bis 181 Monate) (Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Überleben ohne Lokalrezidiv aller Patienten. Als hellblaues Band ist der 95%-Vertrauensbereich für die Überlebenskurve dargestellt. Strichmarken auf der Überlebenskurve zeigen zensierte Beobachtungen an.

### 3.3 Überleben ohne Lokalrezidiv intrakraniell vs. extrakraniell

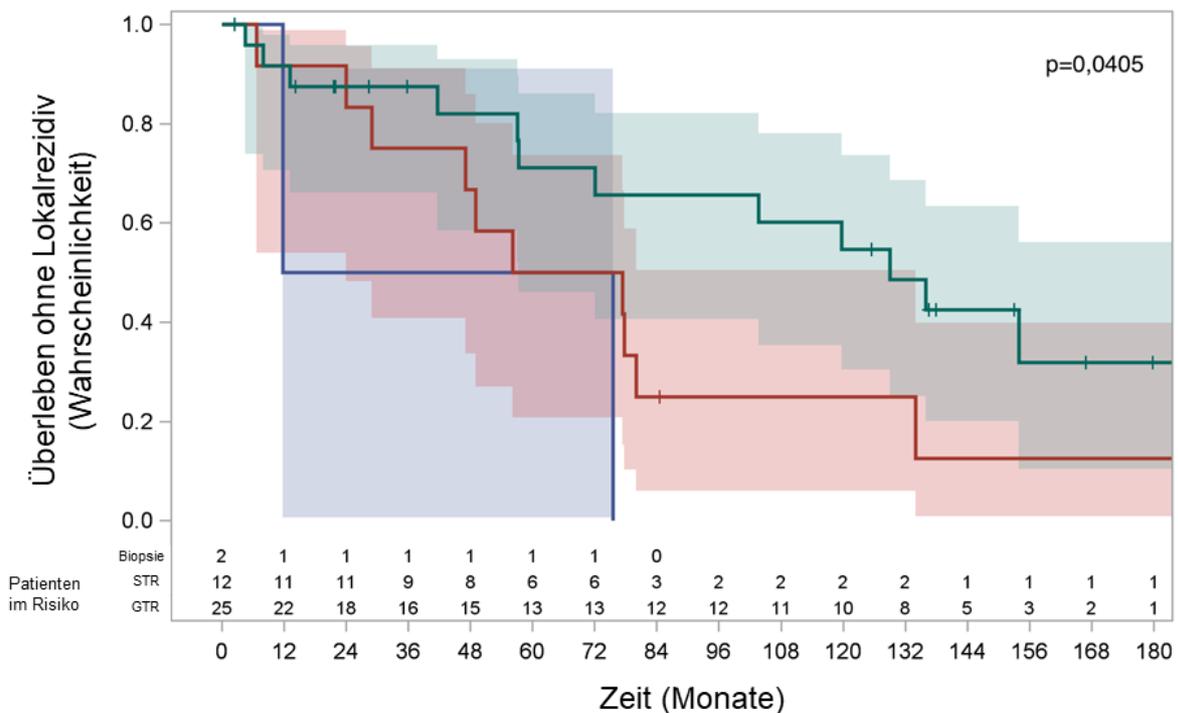
Die Tumorlokalisation hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ohne Lokalrezidiv (intrakraniell vs. extrakraniell;  $p = 0,4065$ , Log-Rank-Test) (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Überleben ohne Lokalrezidiv: Patienten mit intrakraniellen Tumoren (rote Kurve) oder extrakraniellen Tumoren (blaue Kurve).

### 3.4 Überleben ohne Lokalrezidiv aller Patienten nach Resektionsgrad (Biopsie vs. STR vs. GTR)

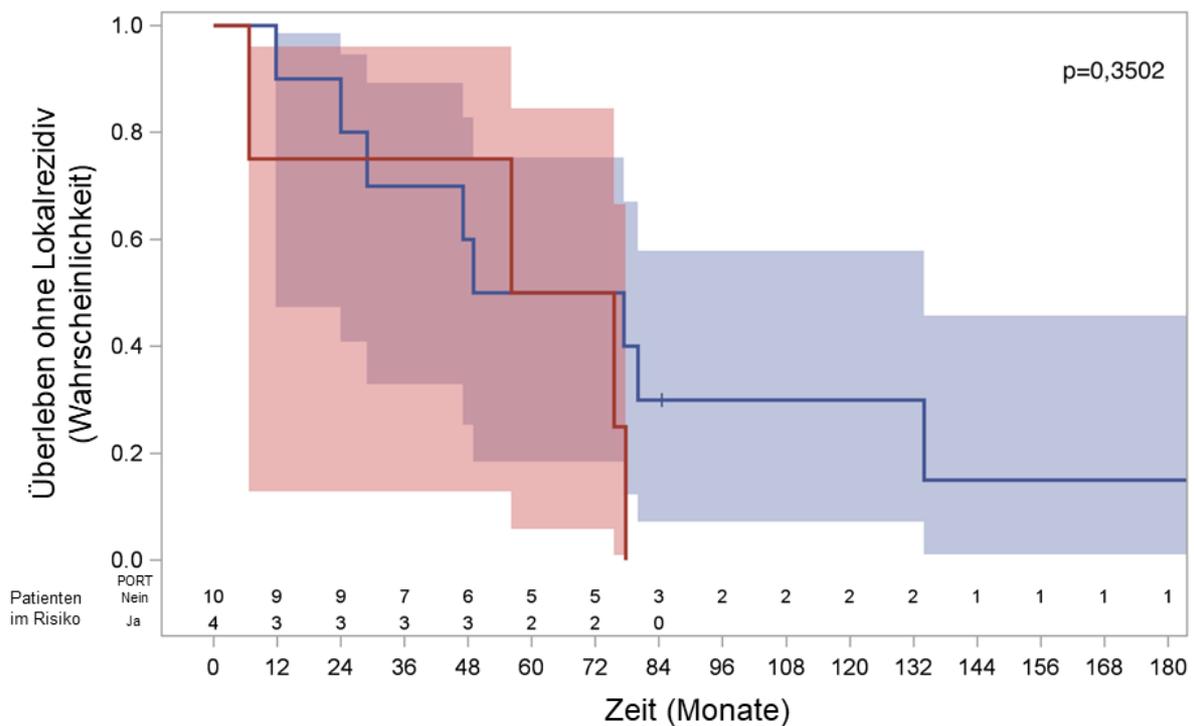
Das Überleben ohne Lokalrezidiv für alle Patienten wurde je nach Resektionsgrad (Biopsie vs. STR vs. GTR) berechnet. Fünf Patienten ohne bekannten Resektionsgrad wurden nicht in die Analyse inkludiert. Der p-Wert beträgt im Log-Rank-Test  $p = 0,0405$ . Das bedeutet, dass Patienten nach GTR im Vergleich zur STR oder Biopsie signifikant länger ohne Lokalrezidiv überlebten (Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Überleben ohne Lokalrezidiv aller Patienten nach Resektionsgrad (Biopsie (blaue Kurve), STR (rote Kurve), GTR (grüne Kurve)).

### 3.5 Überleben ohne Lokalrezidiv der Patienten mit SFT/HPC nach Biopsie oder STR +/- PORT

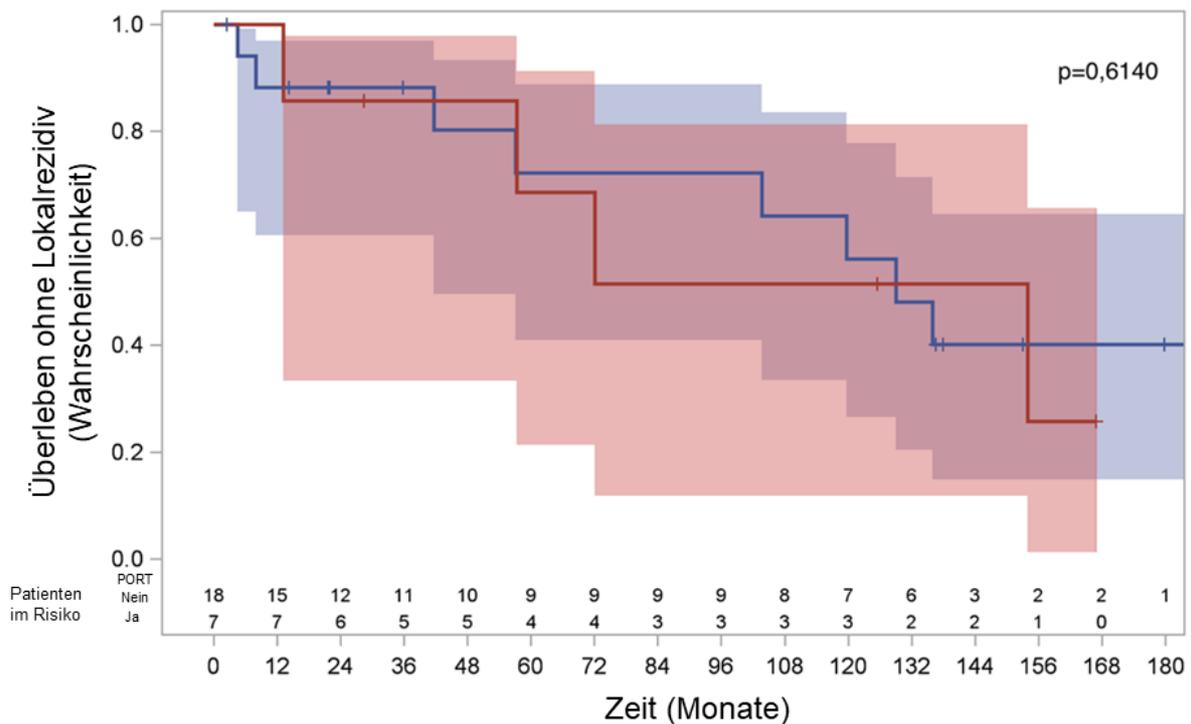
Im Folgenden sind die Überlebenskurven der Patienten mit SFT/HPC dargestellt, die eine subtotale Resektion oder Biopsie erhielten, nach PORT (ja/ nein). Der p-Wert für die PORT im Log-Rank-Test nach Resektionsgrad (Biopsie und STR) betrug ( $p = 0,3502$ , Log-Rank-Test), d. h. Patienten mit STR und Biopsie überlebten ohne Lokalrezidiv nach PORT nicht länger als ohne PORT (Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Überleben ohne Lokalrezidiv von Patienten mit Biopsie oder STR nach PORT (rote Kurve) oder ohne PORT (blaue Kurve).

### 3.6 Überleben ohne Lokalrezidiv aller Patienten mit GTR +/- PORT

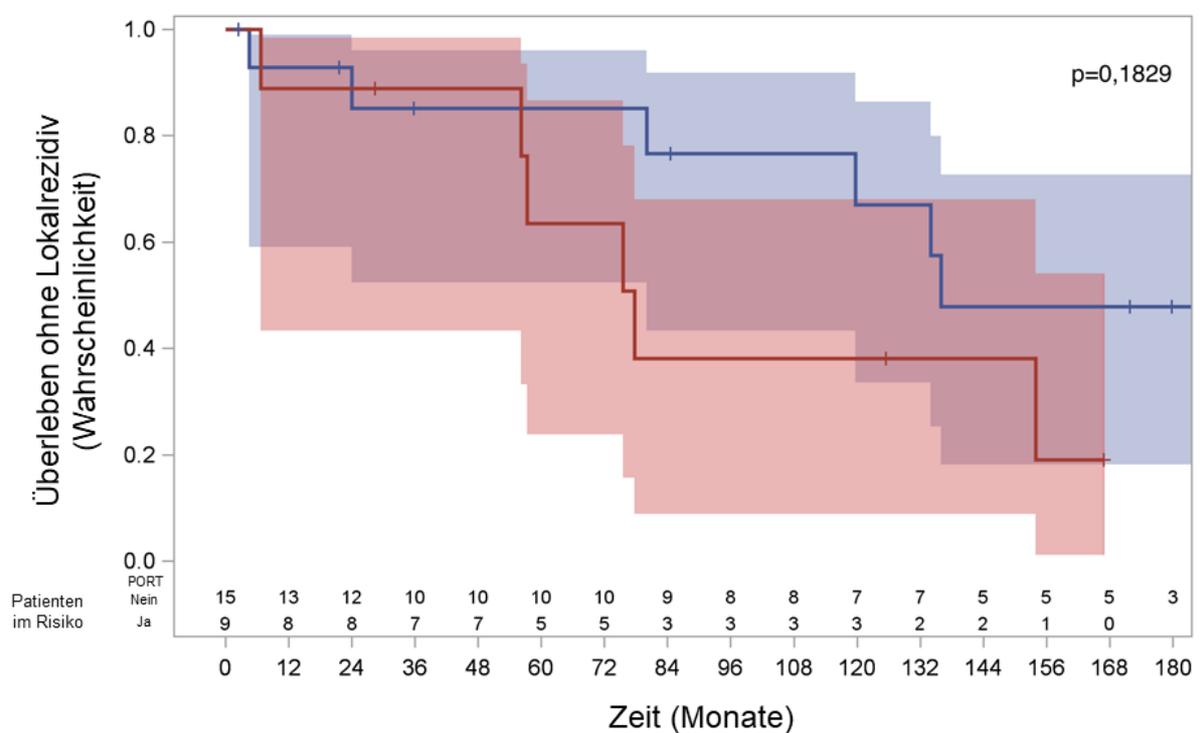
Der p-Wert zum Vergleich der Überlebenskurven ohne Lokalrezidiv mit GTR betrug im Log-Rank-Test nach PORT (ja, nein)  $p = 0,6140$  und war damit nicht signifikant. Die PORT verbesserte also nicht das Überleben ohne Lokalrezidiv (Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Überleben ohne Lokalrezidiv der Patienten mit GTR nach PORT (rote Kurve) oder ohne PORT (blaue Kurve).

### 3.7 Überleben ohne Lokalrezidiv von Patienten mit intrakraniell SFT/HPC +/- PORT

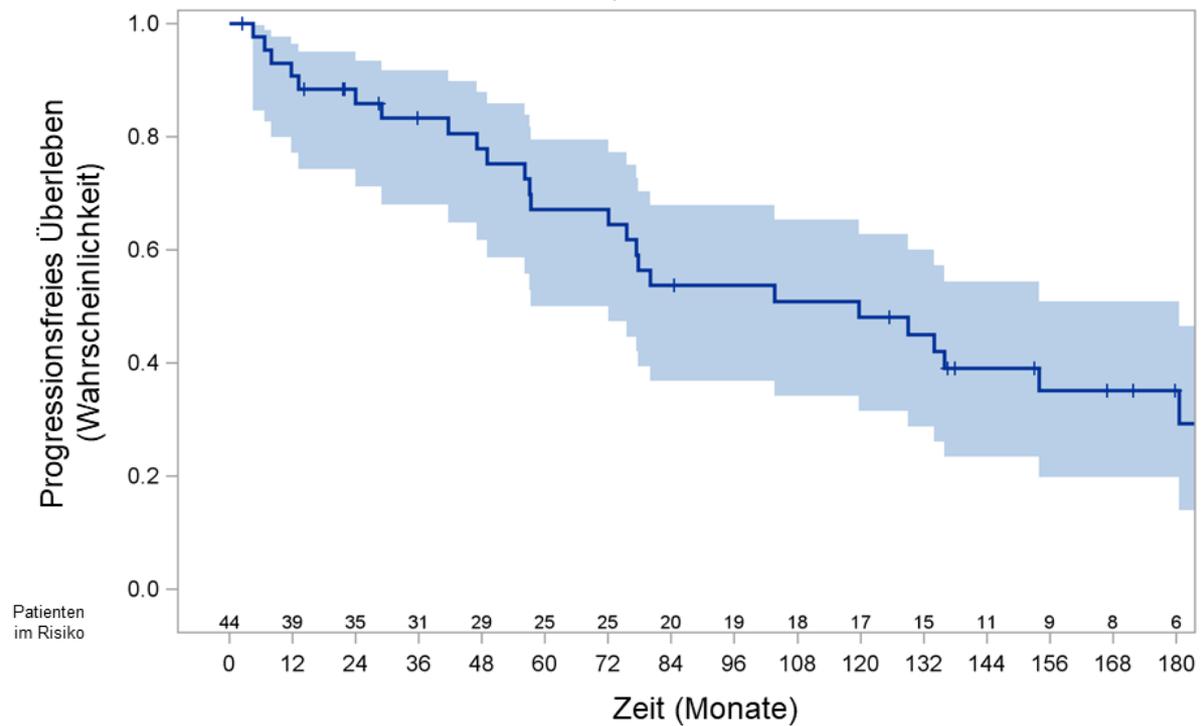
Die PORT hatte bei intrakraniellen Tumoren keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ohne Lokalrezidiv (PORT: ja vs. nein;  $p = 0,1829$ , Log-Rank-Test). Hier wurden nur intrakranielle Tumoren betrachtet, da nur zwei Patienten mit extrakraniellen Tumoren bestrahlt wurden (Abbildung 16).



**Abbildung 16:** Überleben ohne Lokalrezidiv von Patienten mit intrakraniell SFT/HPC nach PORT (rote Kurve) oder ohne PORT (blaue Kurve).

### 3.8 Progressionsfreies Überleben aller Patienten

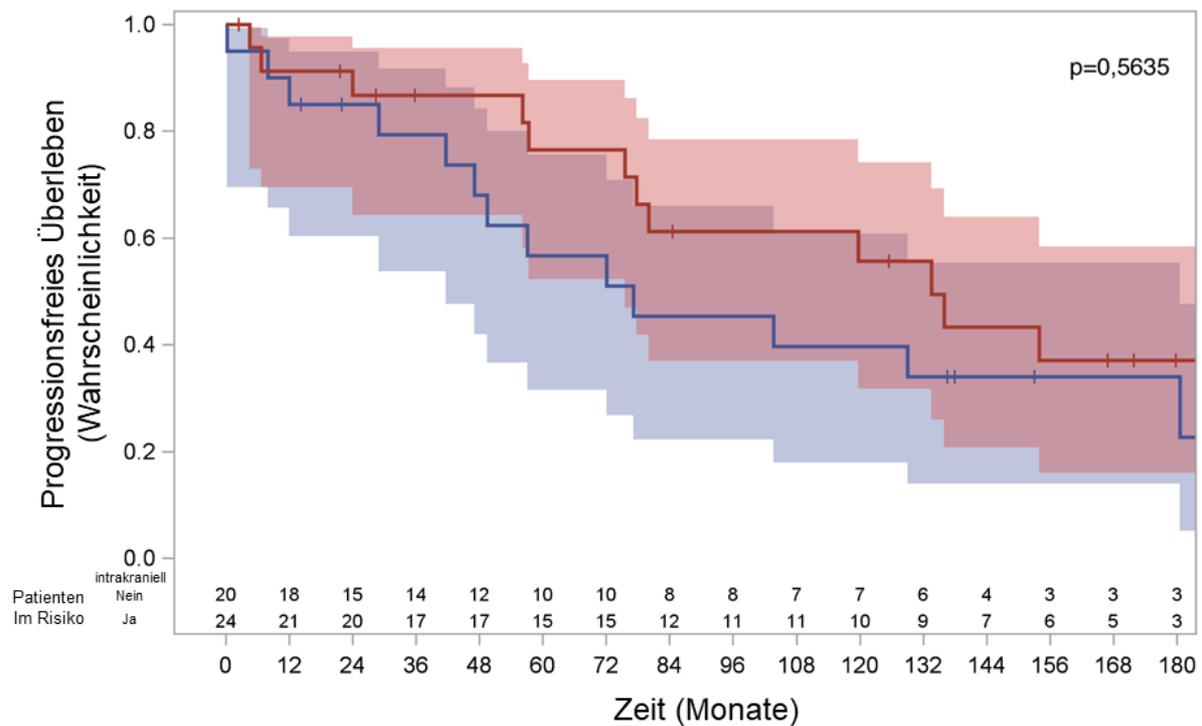
Die 5- und 10-Jahres-PFS-Rate aller Patienten betrug 67 % (95 %, CI: 50 bis 80 %) bzw. 48 % (95 %, CI: 32 bis 63 %) und die mediane PFS-Zeit 120 Monate (95 %, CI: 72 bis 181 Monate) (Abbildung 17).



**Abbildung 17:** Progressionsfreies Überleben aller Patienten.

### 3.9 Progressionsfreies Überleben intrakraniell vs. extrakraniell

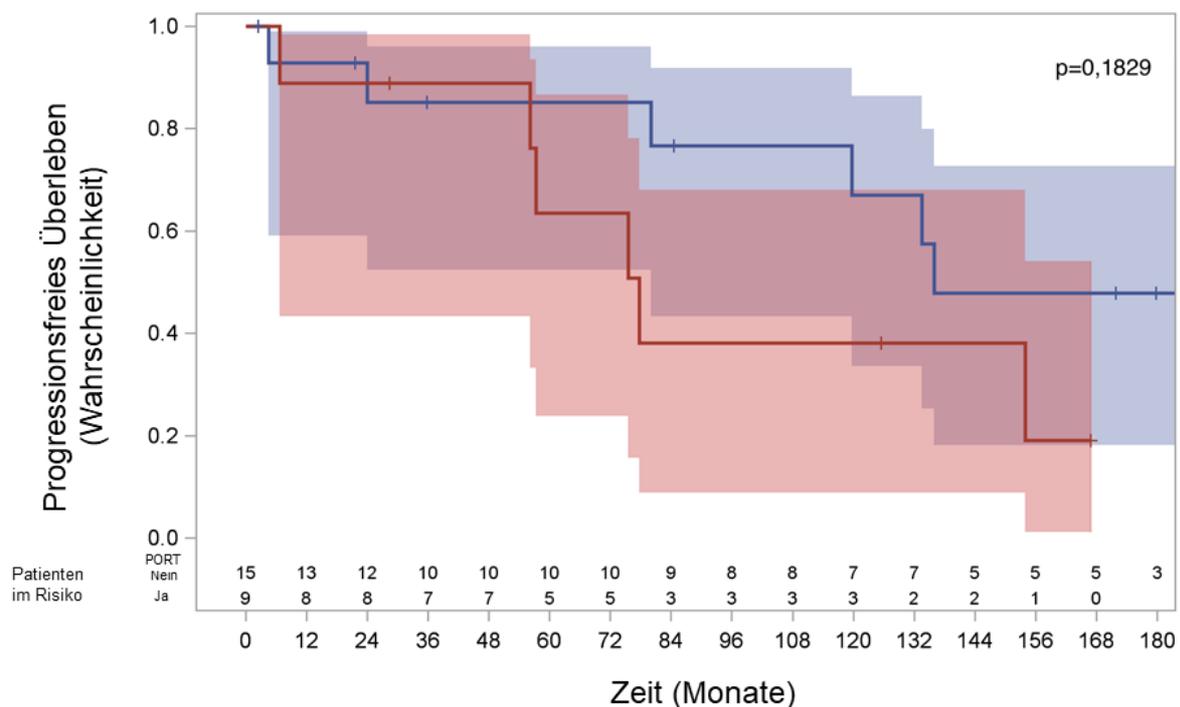
Zwischen Patienten mit intrakraniellen und extrakraniellen SFT/HPC gab es keinen signifikanten Unterschied im PFS ( $p = 0,5635$ , Log-Rank-Test) (Abbildung 18).



**Abbildung 18:** Progressionsfreies Überleben von Patienten mit extrakraniellen (blaue Kurve) oder intrakraniellen Tumoren (rote Kurve).

### 3.10 Progressionsfreies Überleben von Patienten mit intrakraniellen Tumoren +/- PORT

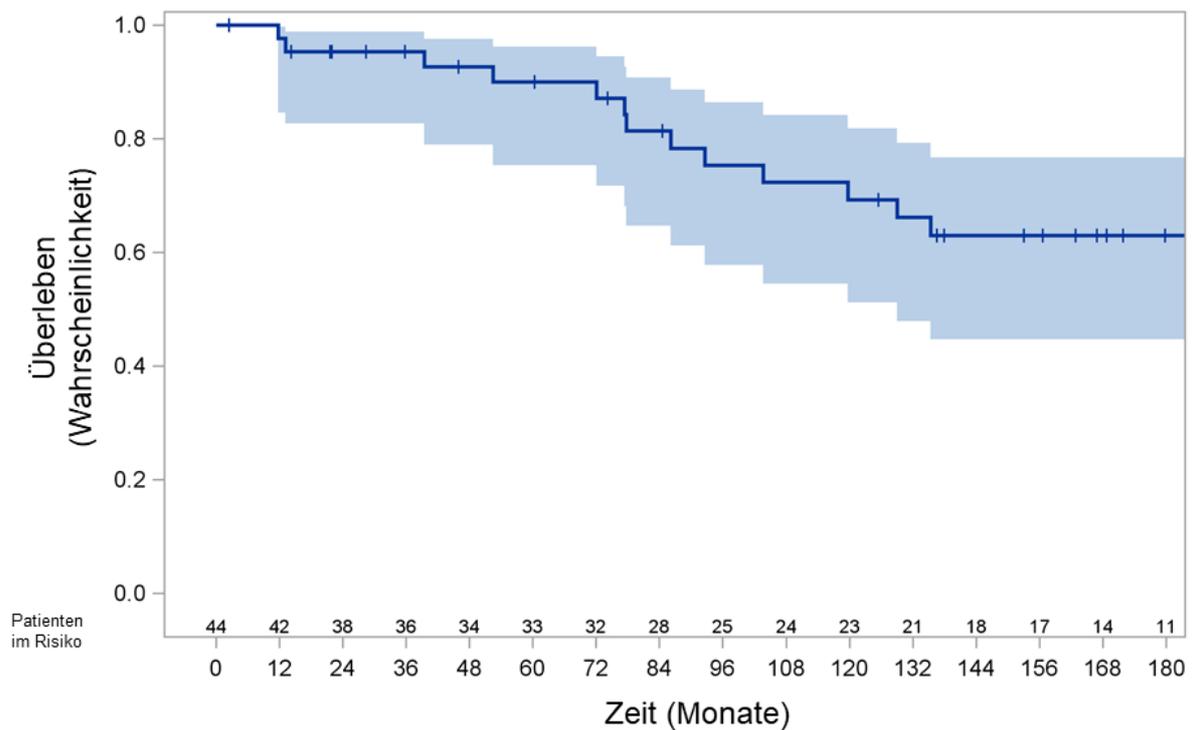
Die PORT bei intrakraniellen Tumoren wirkte sich nicht auf das PFS aus (PORT: ja vs. nein;  $p = 0,1829$ , Log-Rank-Test). Das PFS wurde also durch die PORT nicht verbessert. Hier wurden nur intrakranielle SFT/HPC betrachtet, weil nur zwei Patienten mit extrakraniellen Tumoren bestrahlt wurden (Abbildung 19).



**Abbildung 19:** Progressionsfreies Überleben von Patienten mit intrakraniellen Tumoren nach PORT (rote Kurve) oder ohne PORT (blaue Kurve).

### 3.11 Gesamtüberleben aller Patienten

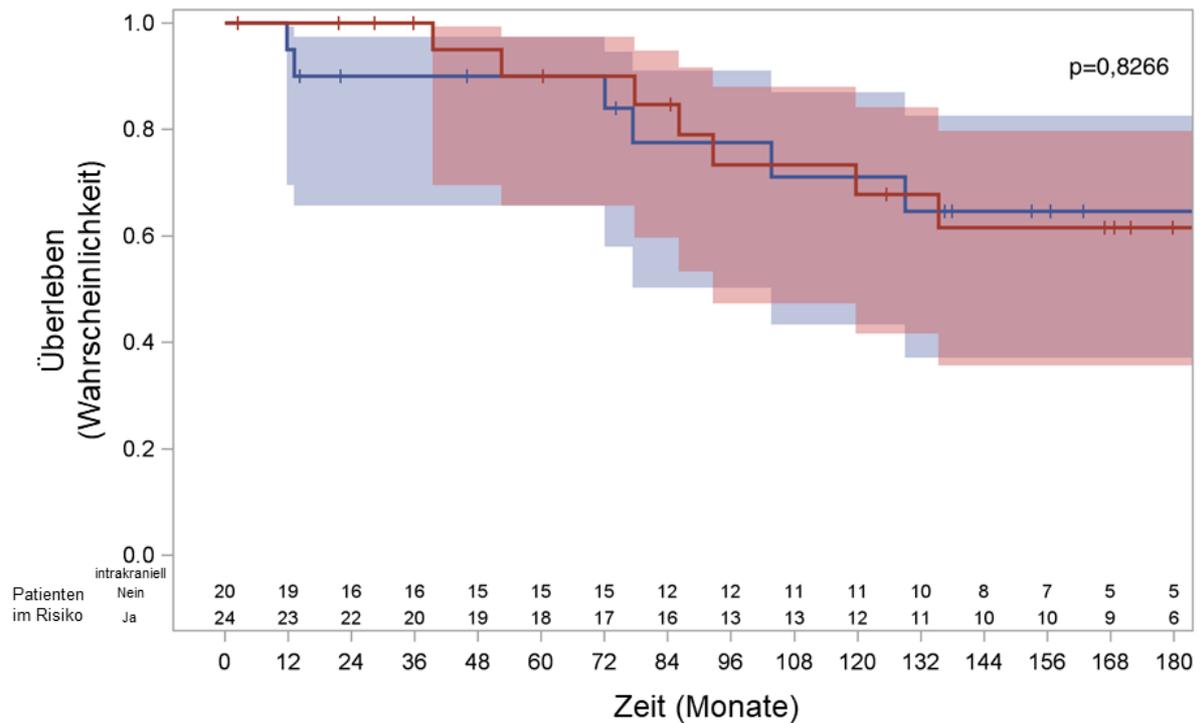
Das mediane Follow-up aller Patienten betrug 167,8 Monate und das 5- und 10-Jahres-Überleben 90 % (95 %, CI: 75 bis 96 %) bzw. 69 % (95 %, CI: 51 bis 82 %). Die Patienten überlebten im Median 243 Monate (95 %, CI: 129 Monate bis > 400 Monate) (Abbildung 20).



**Abbildung 20:** Gesamtüberleben aller Patienten.

### 3.12 Gesamtüberleben intrakraniell vs. extrakraniell

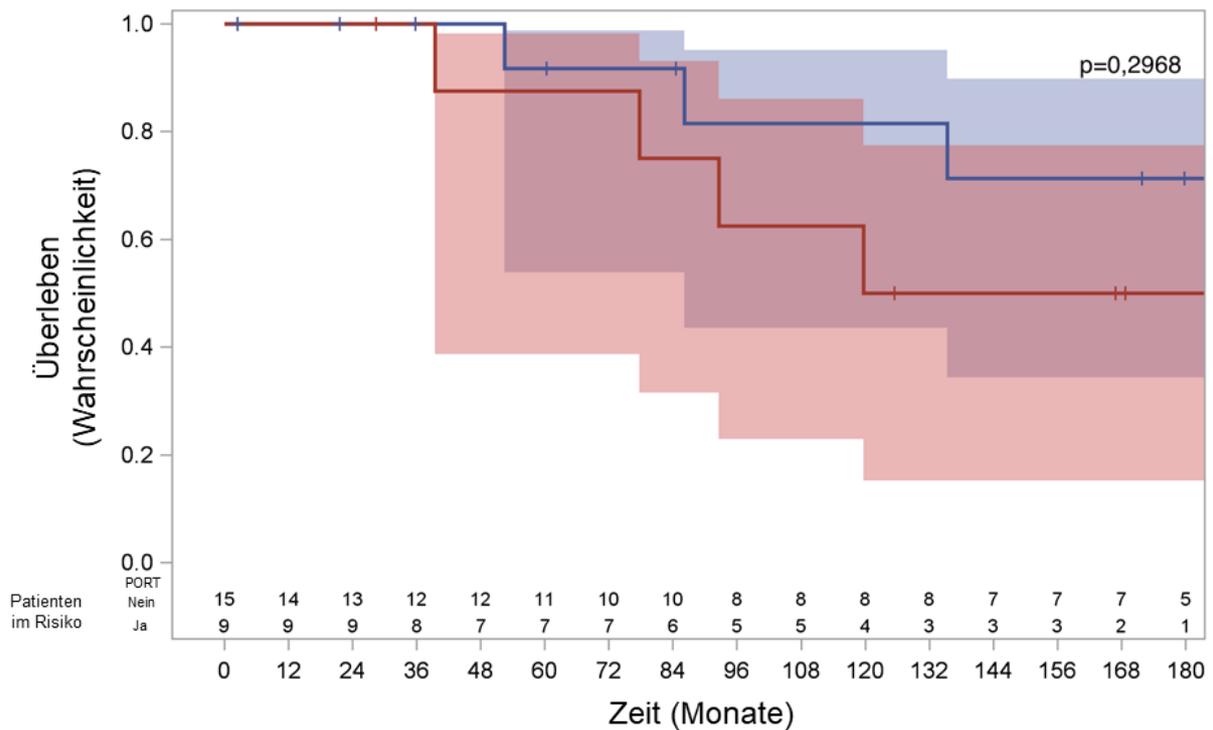
Die Tumorlokalisation (intrakraniell vs. extrakraniell) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,8266$ , Log-Rank-Test) (Abbildung 21).



**Abbildung 21:** Gesamtüberleben nach Lokalisation von Patienten mit intrakraniellen Tumoren (rote Kurve) oder extrakraniellen Tumoren (blaue Kurve).

### 3.13 Gesamtüberleben intrakraniell +/- PORT

Die PORT bei intrakraniellen Tumoren wirkte sich nicht signifikant auf das OS aus ( $p = 0,2968$ , Log-Rank-Test). Da nur zwei Patienten mit extrakraniellen Tumoren bestrahlt wurden, wurden nur Patienten mit intrakraniellen Tumoren analysiert (Abbildung 22).



**Abbildung 22:** Gesamtüberleben von Patienten mit intrakraniellen Tumoren nach PORT (rote Kurve) oder ohne PORT (blaue Kurve).

### 3.14 Toxizität der Bestrahlung

Dokumentierte akute und chronische Nebenwirkungen sind nur bei den Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC (n = 9) aufgetreten (Tabelle 3 und 4). Alle diese Nebenwirkungen waren Folge der primären PORT nach Resektion. Bei den beiden bestrahlten Patienten mit extrakraniellem SFT/HPC (Befall des Unterarms und der Thoraxwand) wurden keine Nebenwirkungen dokumentiert.

Nebenwirkung*	n	Grad 1	Grad 2
Kopfschmerzen	4	3	1
Fatigue	2	1	1
Schwindel	1	1	0
Nausea	1	1	0
Sensorische Störung	1	1	0
Hörminderung	2	2	0
Sehstörung	1	1	0
Erythem	4	4	0
Motorische Störung	1	1	0
Geschmackstörung	1	1	0

\*Bei einem Patienten sind mehrere Nebenwirkungen möglich

**Tabelle 3:** Akute Nebenwirkungen nach PORT bei Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC, Klassifikation nach CTCAE 5.0 (69)

Nebenwirkung*	n	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Kopfschmerzen	4	2	1	1	0
Fatigue	2	0	2	0	0
Schwindel	2	2	0	0	0
Nausea	1	0	1	0	0
Epileptischer Anfall	3	2	1	0	0
Hörminderung	1	1	0	0	0
Sehstörung	3	0	2	0	1
Motorische Störung	3	3	0	0	0
Ataxie	1	1	0	0	0
Hirnekrose	1	0	0	1	0
Alopezie	6	6	0	0	0

\*Bei einem Patienten sind mehrere Nebenwirkungen Grad 1 und 2 möglich

**Tabelle 4:** Chronische Nebenwirkungen nach PORT bei Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC (Klassifikation nach CTCAE 5.0)

Die Spättoxizität war nur in einem Fall ein Visusverlust (Grad 4) und in je einem Fall stark (Kopfschmerzen bzw. epileptische Anfälle) (Grad 3). Die übrigen Patienten wiesen nur geringe oder moderate Spätnebenwirkungen auf.

### 3.15 Salvagetherapie von Lokalrezidiven, klinischer Verlauf und OS

Aus Tabelle 5 geht hervor, mit welchen Therapiemethoden Patienten mit Rezidiven intrakranieller SFT/HPC behandelt wurden. Zwölf Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC (50 %) entwickelten Lokalrezidive nach einem medianen Intervall von 77,5 Monaten (4 bis 204) nach Diagnosestellung (Tabelle 5).

Pat.-Nr.	Alter (Jahre) w/m	Primär-Therapie	Erstes Rezidiv		Zeit von der Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv (Mo)	Zweites Rezidiv		Zeit von der Erstdiagnose bis zum zweiten Rezidiv (Mo)	OS (Mo)
			Lokalisation	Therapie		Lokalisation	Therapie		
1	33/m	OP (GTR)+ PORT	Schädelbasis	RT + CT	63				98
2	54/w	Biopsie	Sinus cavernosus	OP (STR) + PORT mit CyberKnife	75	Sinus cavernosus	RT (Cyber-Knife)	94	119
3	34/m	OP (GTR)	Cerebellär	OP (GTR)	135				245 +
4	53/w	OP (GTR)	Cerebellär	OP (GTR) + PORT	4				29+
5	54/m	OP (STR)+ PORT	3. Ventrikel	Nicht bekannt	7				39+
6	48/m	OP (GTR)+ PORT	Temporal + präaurikulär	OP (STR) + PORT	154				201 +
7	24/w	OP (STR)+ PORT	Frontal + parieto-occipital	OP (GTR)	54				168 +
8	54/m	OP (GTR)	Temporal	OP	119				135
9	39/m	OP (STR)	Temporal	OP (STR)	134				312
10	46/m	OP (STR)	parasagittal, parietal	OP (GTR)	204				207 +
11	55/w	OP (STR)	temporal, fronto-parietal	OP (STR) + PORT	80				86
12	72/m	OP	fronto-	OP (STR)	24				52

		(STR)	parietal						
--	--	-------	----------	--	--	--	--	--	--

OS = zensierte Überlebenszeiten der am Ende der Nachbeobachtung lebenden Patienten sind mit einem (+) gekennzeichnet; Pat.-Nr. = Patientenummer; Mo = Monate; m = männlich; w = weiblich; OP = Operation; GTR = komplette Resektion; STR = subtotale Resektion; RT = Radiotherapie; PORT = postoperative Radiotherapie; CT = Chemotherapie „Progression, verstorben“ bedeutet, dass der Patient am lokalen Progress verstorben ist. „Metastasen, verstorben“ bedeutet, dass Fernmetastasen und nicht das Rezidiv die Todesursache waren. Das OS bezieht sich auf das Überleben seit Diagnose des Primärtumors.

**Tabelle 5:** Intrakranielle SFT/HPC: Behandlung der Lokalrezidive, Verlauf und OS

Neun Patienten mit extrakraniellen SFT/HPC (45 %) entwickelten Lokalrezidive nach einem medianen Intervall von 43 Monaten (8 bis 180) nach Diagnosestellung (Tabelle 6). Aus der Tabelle 6 geht hervor, mit welchen Methoden die Patienten mit extrakraniellen SFT/HPC bei Auftreten von Lokalrezidiven behandelt wurden.

Pat - Nr.	Alter (Jahre) w/m	Primäre Therapie	Erstes Rezidiv		Zeit von der Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv (Mo)	Zweites Rezidiv		Zeit von der Erstdiagnose bis zum zweiten Rezidiv (Mo)	OS (Mo)
			Lokalisation	Therapie		Lokalisation	Therapie		
13	54/w	OP (GTR)+ PORT	Orbita	OP	57				214
14	83/m	OP (GTR)	Orbita		8				45+
15	33/w	OP (STR)	Orbita	GTR	47				4+
16	74/w	OP (STR)	Orbita	GTR	49	Orbita + NNH	OP (STR)	85	156+
17	48/m	OP	Thoraxwand	OP + SRS	180				243
18	50/m	OP (STR)	Oberkiefer	OP	29	Schädelbasis	RT	53	162+
19	27/m	OP (GTR)	Mundhöhle	OP	43				45+
20	54/m	OP	BWK 9	OP (GTR)	14				161
21	72/w	OP (STR)	Abdominell	Chemoembolisation	35				77

OS = Gesamtüberleben von Erstdiagnose, zensierte Überlebenszeiten der am Ende der Nachbeobachtung lebenden Patienten sind mit einem (+) gekennzeichnet; Pat.-Nr. = Patientenummer; Mo = Monate; m = männlich; w = weiblich; OP = Operation; GTR = komplette Resektion; STR = subtotale Resektion; RT = Radiotherapie; PORT = postoperative Radiotherapie; CT = Chemotherapie, NNH= Nasennebenhöhlen „Progression, verstorben“ bedeutet, dass der Patient am lokalen Progress verstorben ist. „Metastasen, verstorben“ bedeutet, dass Fernmetastasen und nicht das Rezidiv die Todesursache waren. „Progression, verstorben“ bedeutet, dass der Patient an oder mit einem lokalen Progress verstorben ist. „Metastasen, verstorben“ bedeutet, dass Fernmetastasen und nicht das Rezidiv die Todesursache waren.

**Tabelle 6:** Extrakranielle SFT/HPC: Behandlung der Lokalrezidive

Die Ergebnisse zeigen, dass bei extra- wie auch intrakraniellen SFT/HPC selbst nach langem Intervall Lokalrezidive ohne gleichzeitige Fernmetastasen auftraten. Deshalb ist es auch hier sinnvoll, Operation und/oder Bestrahlung einzusetzen, um das OS zu verlängern.

Betrachtet man alle in Tabelle 5 und 6 aufgeführten Patienten, sind sieben Patienten an oder mit einem lokalen Progress verstorben, davon vier mit einem primären intrakraniellen und drei mit einem extrakraniellen SFT/HPC. Elf Patienten verstarben median 35 Monate (Spannweite: 6 bis 179) nach Auftreten und Therapie von Fernmetastasen. Sieben (15,9 %) unserer Patienten entwickelten Fernmetastasen nach einem medianen Intervall von 72 Monaten (1 bis 323) nach Diagnosestellung, davon drei mit intrakraniell und vier mit extrakraniell SFT/HPC (Tabelle 7).

Pat. Nr.	Alter (Jahre) w/m			Fernmetastasen		Zeit von der Erstdiagnose bis zur Detektion von Fernmetastasen (Mo)	OS (Mo)
		Primäre Tumorklassifikation	Primärtherapie	Lokalisation	Therapie		
1	33/m	Intrakraniell	OP (GTR) + PORT	Lunge und Leber	RT + CT	72	98
9	39/m	Intrakraniell	OP (GTR)	Lunge und Leber	Teilresektion (Lunge + Leber)	275	312
22	38/w	Intrakraniell	OP (STR)	Leber	Hepatektomie	237	237+
23	72/w	Extrakraniell	OP (STR)	LWK 4 und Lunge	Laminektomie und CT	12	13
17	48/m	Extrakraniell	OP	Lunge	OP, RT + BT + CT	72	243
24	24/m	Extrakraniell	OP (STR)	Nicht bekannt	OP + CT	323	380+
25	52/w	Extrakraniell	OP (GTR)	Oberschenkel	Biopsie + RT + CT	1	11

OS = Gesamtüberleben von Erstdiagnose, zensierte Überlebenszeiten der am Ende der Nachbeobachtung lebenden Patienten sind mit einem (+) gekennzeichnet; Pat.-Nr. = Patientennummer; Mo = Monate; m = männlich; w = weiblich; OP = Operation; GTR = komplette Resektion; STR = subtotale Resektion; RT = Radiotherapie; PORT = postoperative Radiotherapie; CT = Chemotherapie

**Tabelle 7:** Intra- und extrakranielle SFT/HPC: Behandlung der Metastasen

Nach palliativer Therapie verstarben fünf Patienten median nach 35 Monaten (1 bis 51) und zwei Patienten überlebten 57 bzw. 164 Monate nach Auftreten der Fernmetastasen. Die Ergebnisse zeigen, dass bei extra- und intrakraniellen SFT/HPC Fernmetastasen nach langem Intervall auftraten und Patienten nach palliativer Therapie bis 13,7 Jahre überlebten.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Prognosefaktoren**

#### **4.1.1 Alter und Geschlecht**

Das mediane Alter der hier evaluierten 44 Patienten betrug bei Erstdiagnose 51 Jahre und ist mit dem Alter anderer Untersuchungen von intra- und extrakraniellen SFT/HPC vergleichbar (1, 7, 16, 21, 42).

Während in unserer Studie Männer mit 52,3 % (23/44) und Frauen mit 47,7 % (21/44) betroffen waren, wiesen zwei Metaanalysen mit insgesamt ca. 1600 Patienten eine minimale weibliche Dominanz von jeweils 53 % (20, 52) auf. Wegen der geringen Patientenzahlen konnten wir den Einfluss von Alter und Geschlecht auf das Überleben nicht untersuchen.

In einer Metaanalyse mit 563 Patienten mit SFT/HPC konnte kein Zusammenhang zwischen Alter und Geschlecht mit dem OS gefunden werden (6). In einer populationsbasierten SEER-Studie schnitten jüngere Patienten in Bezug auf das OS signifikant besser ab. Geschlecht und ethnische Herkunft hatten in dieser Studie keinen Einfluss auf das Überleben (72), dagegen war in einer anderen Studie das männliche Geschlecht mit einem besseren Überleben assoziiert (12).

#### **4.1.2 Lokalisation**

Bei allen unseren 44 Patienten lag ein solitärer Tumor vor. 24 Patienten hatten ein meningeales bzw. intrakranielles SFT/HPC. Intrakranielle SFT/HPC fanden sich überwiegend supratentoriell (62 %), aber auch infratentoriell (20 %) und im Rückenmark (weniger als 14 %) (2). Infratentorielle wiesen ein signifikant schlechteres Überleben als supratentorielle SFT/HPC auf (7, 55, 70, 71, 72). In unserer Patientenkohorte hatten vier Patienten einen infratentoriellen Tumor, der vollständig reseziert werden konnte. Zwei dieser Patienten entwickelten Rezidive, die erneut reseziert wurden; sie leben 29 bzw. 100 Monate rezidivfrei. Der Einfluss des Tumorsitzes (intra- vs. extratentoriell) auf das LRFS, PFS und OS wurde in unserer Patientenkohorte wegen der geringen Patientenzahl nicht untersucht.

In unserer Studie waren die Primärlokalisationen der extrakraniellen SFT/HPC in den Extremitäten, dem Kopf-Hals-Bereich, der Orbita, der Wirbelsäule, dem Abdomen oder

der Thoraxwand. Nach der Literatur waren die häufigsten Lokalisationen Oberschenkel (25,5 %), pelvines Retroperitoneum (24,5 %) und Kopf-Hals-Bereich (16 %) (22). Neben den unteren Extremitäten und dem Retroperitoneum waren extrakranielle SFT/HPC auch im Becken, der Lunge und Pleura, dagegen seltener in der Mamma, dem Skelettsystem der Leber, dem Pankreas, dem Magen, den Ovarien und der Vagina lokalisiert (73). In unserer Patientenkohorte hatte die Tumorlokalisierung (intra- vs. extrakraniell) keinen signifikanten Einfluss auf das LRFS ( $p = 0,4065$ ).

#### **4.1.3 Klinische Symptome**

Bei unseren untersuchten Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC war Kopfschmerz mit ca. 30 % das führende klinische Symptom, gefolgt je nach Lokalisation von verschiedenen sensorischen und motorischen Defiziten. Ähnliche Symptome wurden auch von anderen Autoren berichtet. Je nach der Lokalisation riefen meningeale SFT/HPC früh Symptome durch fokale neurologische Defizite oder Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks hervor. Wegen des im Vergleich zu Meningeomen schnelleren Wachstums traten neben Kopfschmerzen häufig auch fokale oder generalisierte Krampfanfälle auf (43, 74). Die Patienten mit extrakraniellen SFT/HPC gaben allgemeine Symptome wie Gewichtsabnahme, Dysphagie, Diarrhöe oder Nausea an. Nach der Literatur bleiben extrakranielle SFT/HPC wegen des indolenten Verhaltens auch im fortgeschrittenen Stadium häufig asymptomatisch. Sie verdrängen oder komprimieren bei entsprechender Größe andere Organe, was dann üblicherweise zur Entwicklung von lokalen Beschwerden führt (10).

#### **4.1.4 Grading**

Der Anteil von Tumoren mit mehr als fünf Mitosen pro HPF bei den 19 auswertbaren Patienten mit intrakraniellem Tumor betrug 72,7 % (8/11) und lag damit deutlich höher als bei Patienten mit extrakraniellen SFT/HPC mit 37,5 % (3/8). Ob in unserer Serie der Differenzierungsgrad oder die Mitosezahl einen Einfluss auf die Prognose hatten, ließ sich wegen der geringen Patientenzahlen in den Subgruppen nicht feststellen, zumal in vielen Fällen Differenzierungsgrad und Mitosezahl nicht bestimmt worden waren.

Nach der Literatur war ein höheres Grading eines intrakraniellen SFT/HPC mit einem höheren Risiko eines Rezidivs und einer Fernmetastasierung assoziiert. So betrug bei anaplastischen SFT/HPC die mediane Überlebenszeit 62 Monate, während Patienten

mit einem höherem Differenzierungsgrad mit 144 Monaten deutlich länger lebten ( $p < 0,05$ ) (5). Weitere Studien bestätigten, dass Patienten mit anaplastischen intrakraniellen SFT/HPC eine geringere Überlebenszeit als die mit Tumoren höheren Differenzierungsgrades aufwiesen (12, 43). Ebenfalls stieg die lokale Progressionsrate bei extrakraniellen SFT/HPC in einer Metaanalyse signifikant bei einer Mitosezahl von  $> 4$  in 10 HPF ( $p = 0,001$ ) (10).

#### **4.1.5 Tumorgröße**

In unserer Patientenkohorte mit einem medianen maximalen Tumordurchmesser aller SFT/HPC von 3,7 cm lag die Lokalrezidivrate mit 48,8 % (21/43) insgesamt relativ niedrig, besonders unter Berücksichtigung der langen medianen Beobachtungszeit von 167,8 Monaten (1 bis 381).

Nach der Literatur rezidivieren größere intrakranielle SFT/HPC mit einem Durchmesser von  $\geq 6$  cm signifikant früher als kleinere Tumoren. Dasselbe gilt für Tumoren der Schädelbasis im Vergleich zu anderen Lokalisationen, wobei durch die postoperative Bestrahlung keine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden konnte (57). Das trifft nach GTR ebenso wie nach STR zu. Die Relevanz dieser Aussage ist allerdings wie auch in anderen publizierten Serien beschränkt, da sie auf einer retrospektiven Analyse von nur 35 Patienten basiert, die in einer einzelnen Einrichtung über einen Zeitraum von drei Jahrzehnten mit unterschiedlichen Konzepten behandelt wurden (57). Allerdings machten weitere Autoren hinsichtlich des Rezidivrisikos großer und ungünstig gelegener Tumoren ähnliche Beobachtungen (43). SFT/HPC mit einem maximalen Durchmesser von  $\geq 7$  cm sowie mit Invasion der duralen Sinus rezidivierten häufiger, da sie nach Meinung der Autoren wegen der großen Masse schwieriger zu resektieren waren. Der Einfluss der Tumorgröße auf das Entstehen von Rezidiven war nach Meinung der Autoren wahrscheinlich multifaktoriell.

#### **4.1.6 Resektionsgrad**

In zahlreichen Studien wurde der Einfluss der Radikalität der Resektion auf den klinischen Verlauf untersucht. Alle Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die vollständige Exzision des Tumors den wichtigsten Prognosefaktor für das Rezidivrisiko darstellt (55, 56, 59, 74, 75, 76). Dieses Resultat konnte durch unsere Studie bestätigt werden. Hier beeinflusste das Ausmaß der Resektion (GTR vs. Biopsie vs. STR) das

LRFS signifikant ( $p = 0,0405$ ). Patienten nach GTR überlebten ohne Lokalrezidiv also signifikant länger als nach STR oder Biopsie. Dabei stieg das Auftreten von Lokalrezidiven mit der Dauer der Beobachtungszeit. In einer chirurgischen Serie lag die Rezidivrate nach fünf, zehn und 15 Jahren bei 20 %, 54 % bzw. 77 % (12), während in einer anderen Studie die entsprechenden Raten 65 %, 76 % bzw. 87 % betragen (7). Diese Ergebnisse wie auch eine weitere Studie (42) zeigen, dass selbst nach kompletter Tumorsektion das Rezidivrisiko auch nach langem Intervall von 15 Jahren noch sehr hoch war und deshalb eine lebenslange Nachsorge notwendig ist. In einer weiteren Studie wurde zwischen Patienten mit GTR, STR und Biopsie allein ebenfalls kein signifikanter Unterschied im OS gefunden (72). Dagegen konnten andere Autoren zeigen, dass eine GTR im Vergleich zur STR mit einem signifikant verbesserten OS assoziiert war (7, 55, 56, 71).

Die Tumorlokalisation (intra- vs. extrakraniell) hatte in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf LRFS ( $p = 0,4065$ ), PFS ( $p = 0,5635$ ) und OS ( $p = 0,8266$ ). In der Literatur wurde dieser Einfluss nicht untersucht.

## 4.2 Einfluss der PORT auf das LRFS, PFS und OS

In Tabelle 8 sind die Merkmale und Ergebnisse der Studien zur PORT intrakranieller SFT/HPC aufgeführt, die ausreichende Daten zur Strahlentherapie enthielten. Studien mit SRS sind nicht eingeschlossen und werden an anderer Stelle besprochen (siehe Kapitel 4.5).

Erstautor/ Jahr (Literatur)	Pat. RT/ gesamt	Mittleres Follow-up (Jahre)	Rezidive (%)	LC, PFS, OS und Empfehlungen zur PORT
Guthrie/1989 (7)	17/44	KA	PORT +/-: 1. Rezidiv median nach 58 Mo vs. 29 Mo ( $p < 0,05$ ) 0 % bei 50 bis 56 Gy, 88 % bei < 45 Gy	PORT +/-: OS median 92,1 vs. 62,1 Mo. ( $p \geq 0,2$ ) n. s. PORT empfohlen für bessere LC und besseres OS bei STR und GTR
Bastin/1992 (58)	23/44	KA	14 % bei > 50 Gy, 78 % bei < 45 Gy	nach PORT > 50 Gy besseres DFS
Dufour/2001 (59)	8/17	5	12 % bei 50 bis 64 Gy	PORT verbessert mittlere OS von 62 auf 92 Mo ( $p < 0,05$ ), PORT > 50 Gy empfohlen, auch bei GTR
Kim/2003 (55)	18/31	6,5	Nach GTR besser als STR: 27,3 % vs. 79,2 %	> 50 Gy empfohlen für bessere LC bei GTR
Soyuer/2004	10/24	9	LC nach PORT + GTR besser	OS nicht verbessert, PORT mit

Erstautor/ Jahr (Literatur)	Pat. RT/ gesamt	Mittleres Follow-up (Jahre)	Rezidive (%)	LC, PFS, OS und Empfehlungen zur PORT
(56)			als PORT + STR (p = 0,003)	50 bis 60 Gy empfohlen
Combs/2005 (54)	25/37	3	28 % (7/25)	5-Jahres-PFS 66,1%, PORT (SRT oder IMRT), mediane Dosis: 54 Gy, Sicherheitsraum 5 bis 20 mm
Rutkowski/2010 (71)	194/563	KA	KA	OS nach PORT mit > 50 Gy signifikant schlechter als < 50 Gy (4 vs. 18,6 Jahre, p = 0,01)
Rutkowski/2012 (57)	19/35	KA	PORT verbessert mediane Zeit zum 1. Rezidiv von 3,9 auf 6,6 Jahre (p = 0,082)	Keine Verbesserung des OS durch PORT nach GTR und STR
Stessin/2013 (77)	35/76	7,9		OS signifikant (p = 0,027) durch PORT, besonders für STR (p < 0,008)
Ghia/2013 (60)	39/63	KA	Signifikant weniger Rezidive nach > 60 Gy vs. < 60 Gy (p = 0,045)	PORT ohne Verbesserung von OS
Sonabend/2014 (72)	75/227	2,8 (median)	KA	PORT + GTR: OS signifikant verbessert (p = 0,022)
Ghose/2014 (21)	255/523	5 (Minimum)	KA	PORT verbessert OS signifikant (p < 0,0001) Empfehlung: GTR plus PORT mit 55 Gy (nach Literatur)
Melone/2014 (43)	21/43	9,8 (median)	Rezidivrate: 41,9 % PORT +/-: rezidivfreies Intervall 108 vs. 64 Mo, n.s.	PORT verlängert OS (178 vs. 154 Mo.) n. s.
Lee/2016 (8)	39/52	5,1 (median)	PORT verbessert LC (p = 0,001) signifikant	PORT verbessert OS (p = 0,007) und PFS (p = 0,001) signifikant
Zhou/2016 (25)	64/103	6,3	45,6 %	PFS nach PORT bei HPC mit p53-negativer Expression signifikant verlängert (p = 0,044), OS nicht verbessert
Jeon/2018 (61)	31/49	4,2	Trend zur besseren LC nach GTR + PORT vs. nach GTR allein (p = 0,056)	Mediane Dosis: 61,2 Gy, OS nach PORT nicht verbessert
Lee/2018 (64)	323/588	4,6	KA	Durch PORT OS nicht verbessert, mediane Dosis: 59,4 Gy
Lee/2022 (63)	85/133	6,4	LC durch PORT verbessert (p < 0,001), Zeit bis zum Rezidiv von 25 auf 53,6 Mo (median) signifikant verlängert (p = 0,048)	PFS signifikant durch PORT verbessert, (p < 0,001), jedoch nicht das OS
Eigene Daten	9/24	14 (median)	55,6 % (5/9)	PFS und OS nicht verbessert, mediane Dosis 59,4 Gy

DFS = krankheitsfreies Überleben GTR = komplette Tumorresektion, OS = Gesamtüberleben, LC = lokale Kontrolle, KA = keine Angabe, Mo = Monate, Pat. = Patienten, PFS = progressionsfreies Überleben, PORT = postoperative Radiotherapie, PTV = Planungsvolumen, RT = Radiotherapie, STR = subtotale Tumorresektion, n. s. = nicht signifikant

**Tabelle 8:** Übersicht über Studien mit intrakraniellen SFT/HPC mit Resektion und PORT

Aus der Tabelle ergibt sich, dass in fünf von 20 Studien die LC durch PORT signifikant verbessert wurde (7, 8, 13, 60, 63), wobei in zwei Studien auch eine signifikante Verbesserung der PFS erreicht werden konnte (8, 25), darunter in einer Publikation nur bei Patienten mit einem SFT/HPC ohne p53-Expression (25). In fünf Studien (21, 25, 59, 72, 77) wurde durch eine PORT eine signifikante Verbesserung der OS und in einer Patientenserie des DFS erreicht (58). Widersprüchlich sind die Ergebnisse einer Metastudie mit 194 Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC, bei denen Daten zur OS vorlagen. Patienten mit GTR und PORT hatten im Vergleich zur GTR ein statistisch besseres OS als nach GTR allein. Allerdings zeigten Patienten nach PORT mit mehr als 50 Gy ein signifikant schlechteres OS als mit weniger als 50 Gy. Die Autoren vermuteten, dass möglicherweise Patienten mit aggressiveren Tumoren höhere Strahlendosen erhielten und dadurch eine erhöhte Morbidität aufwiesen, ohne jedoch Einzelheiten zur Bestrahlung oder Toxizität mitzuteilen (71). Auch andere Studien müssen kritisch bewertet werden, da entweder vorwiegend Orthovolttherapie und Cobalt-60 verwendet wurden (7), oder die mediane Nachbeobachtungszeit von 34 Monaten eine verlässliche Aussage über einen Einfluss auf das LC und OS nicht zulässt (72).

Von den 44 Patienten unserer Serie wurden elf postoperativ mit einer medianen Dosis von 59,4 Gy bestrahlt, wobei neun einen intrakraniellen SFT/HPC aufwiesen. Da nur zwei in der Gruppe von 20 Patienten mit extrakraniellen SFT/HPC bestrahlt worden waren, wurde der Einfluss von PORT nur bei Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC analysiert. Dabei zeigte das LRFS für GTR +/- PORT keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,6140$ ). Dasselbe galt für das LRFS nach GTR vs. Biopsie/STR +/- PORT ( $p = 0,4537$ ). Ebenso zeigte das LRFS nach Biopsie/STR +/- PORT keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,3502$ ). Die PORT verbesserte weder das LRFS noch PFS signifikant ( $p = 0,1829$ ), ebenso wenig das OS ( $p = 0,2968$ ). Gründe waren am ehesten die geringen Patientenzahlen in den Subgruppen und viele unterschiedliche prognostische Faktoren, sodass die statistische Aussagekraft sehr eingeschränkt bzw. nicht gegeben ist.

### **4.3 Ergebnisse der PORT intra- und extrakranieller SFT/HPC**

In einer Metaanalyse der Daten von 277 Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC war GTR allein mit einer signifikant besseren OS als STR +/- PORT assoziiert. STR + PORT zeigte ein hochsignifikant schlechteres OS im Vergleich zu GTR allein (71). In einer weiteren Metaanalyse mit 523 Patienten konnte gezeigt werden, dass die PORT signifikant das OS bei Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC verbessern konnte (21). Kritisch anzumerken ist, dass in vier von 15 der in dieser Publikation analysierten Studien keine, und in den übrigen elf Studien Strahlendosen mit großer Bandbreite von 18 bis 75 Gy angegeben wurden. Deshalb kann nicht gesagt werden, welche Dosis am wirksamsten ist. In einer südkoreanischen Studie erhielten 85 Patienten eine PORT, 77 fraktioniert mit einer medianen Gesamtdosis von 60 Gy nach GTR und STR und acht mit einer Einzeldosis von 18 Gy mit SRS. Nach PORT wiesen die Patienten eine signifikant bessere LC und ein signifikant verbessertes PFS als ohne PORT auf (65).

In einer Untersuchung von 549 Patienten mit extrakraniellen SFT/HPC war nach Resektion und PORT das Risiko auf ein Lokalrezidiv im Vergleich zur Resektion allein signifikant reduziert, besonders wenn ungünstige Resektionsränder oder eine hohe Mitosezahl vorlagen. Dieses drückte sich jedoch nicht in einem verbesserten OS aus (10). In einer weiteren Studie mit 114 Patienten mit SFT/HPC der Extremitäten und dem oberflächlichen Stamm verbesserte sich die LC nach Resektion und PORT mit einer medianen Dosis von 60 Gy, ebenso das DFS. Der Unterschied war hochsignifikant. In der Gruppe der Patienten mit intrathorakalen und retroperitonealen SFT/HPC verbesserte die PORT in der multivariaten Analyse ebenfalls das LC signifikant, außerdem bestand der Trend zu einem verbesserten DFS (62).

In unserer Patientenkohorte wurden zwei Personen mit extrakraniellen SFT/HPC mit 50 bzw. 54 Gy fraktioniert postoperativ bestrahlt. Sie verstarben nach 14 Monaten an Metastasen bzw. 72 Monaten ohne bekannte Ursache. Schlussfolgerungen lassen sich daraus nicht ziehen. Aus den Ergebnissen der beiden zitierten Studien scheint aber die Folgerung möglich, dass eine fraktionierte PORT mit einer Gesamtdosis von 60 Gy die LC und das DFS am wirksamsten verbessern kann.

#### **4.4 Toxizität nach PORT intrakranieller und extrakranieller SFT/HPC**

Die meisten Studien zur Strahlentherapie von SFT/HPC enthielten keine Angaben zur Toxizität. Dies trifft auch auf eine Studie auf der Basis der SEER-Daten mit 442 Patienten mit intra- und extrakraniellen SFT/HPC mit PORT zu (1). In einer weiteren Studie mit zehn Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC entwickelte ein Patient nach 61,2 Gy und einer Therapie mit Alpha-Interferon eine Strahlennekrose. Bei einem zweiten Patienten trat nach 60 Gy bzw. 52 Gy (im Abstand von fünf Jahre appliziert) ebenfalls eine Nekrose auf (56). Bei einem von 26 Patienten aus dem MD Anderson Cancer Center Houston wurde nach PORT mit 60 Gy fraktioniert und bei 18 Gy SRS eine Radionekrose beobachtet (60).

Bei einer medianen Gesamtdosis der PORT in unserer Studie von 59,4 Gy trat bei je einem von neun Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC eine Grad-3-Toxizität (Kopfschmerzen bzw. Hirnnekrose) auf. Ein Patient erblindete (Grad 4) Alle übrigen dokumentierten akuten und chronischen Nebenwirkungen waren gering/moderat (Grad 1 bis 2).

Eine populationsbasierte SEER-Studie über die Ergebnisse von 219 bestrahlten Patienten mit extrakraniellen SFT/HPC erwähnte keine Nebenwirkungen (16). In einer Metastudie von 549 Patienten mit extrakraniellen SFT/HPC wurde berichtet, dass Nebenwirkungen nach PORT signifikant häufiger auftraten als nach Resektion allein. Dies betraf jedoch hauptsächlich ein Hauterythem Grad 1. Darüber hinaus war die Wundheilung nach Resektion gestört, es fehlen jedoch Angaben, ob diese nach PORT häufiger als nach alleiniger Resektion beobachtet wurden (10). In der Studie mit 36 Patienten mit extrakraniellen SFT/HPC trat nach PORT bei drei Patienten eine Grad-3- und bei einem eine Grad-4-Toxizität auf (62).

Bei den beiden bestrahlten Patienten unserer Serie mit extrakraniellen SFT/HPC (Befall der Extremitäten) wurden keine Nebenwirkungen von Grad > 2 beobachtet. Unabhängig von den Angaben der Literatur kann angenommen werden, dass die radiogenen Nebenwirkungen an Intensität denen ähneln, die bei einer Bestrahlung mit 50 bis 60 Gy anderer Tumoren in anderen Lokalisationen auftreten.

## 4.5 Radiochirurgie intrakranieller SFT/HPC

In einer populationsbasierten SEER-Studie über die Ergebnisse von 219 bestrahlten Patienten mit extrakraniellen SFT/HPC wurden Nebenwirkungen nicht erwähnt (16). Obwohl die SRS bei intrakraniellen SFT/HPC bereits seit Anfang der 90iger-Jahre durchgeführt wird (70), sind die Erfahrungen mit dieser Methode begrenzt, nicht zuletzt wegen der Seltenheit des Tumors. In einer Literaturübersicht wurden 13 publizierte SRS-Serien im Hinblick auf die verwendete Technik, Dosierung und lokale Tumorkontrolle ausgewertet. Die größte Patientenzahl wurde in einer Studie von acht GammaKnife-Zentren mit 90 Patienten (133 Tumoren) beschrieben. Der SRS waren eine oder mehrere Resektionen oder bei ca. einem Drittel der Patienten eine fraktionierte Bestrahlung mit median 54 Gy vorausgegangen. Die mediane SRS-Randdosis betrug 15 Gy, bezogen auf die Isodosenlinie von 50 % median (30 bis 90 %). Eine lokale Kontrolle wurde bei 54,9 % (73/133) der Tumoren erreicht (65). In den weiteren zwölf Studien dieser Publikation, in denen insgesamt 158 Patienten (332 Tumore) radiochirurgisch mit Randdosen von 12 bis 21,2 Gy behandelt wurden, lag die lokale Tumorkontrolle zwischen 46,4 % und 93 %. Die Autoren dieses Reviews folgerten, dass die postoperative SRS mit einer Randdosis von > 16 Gy eine effektive Option für Patienten mit rezidivierenden oder residualen SFT/HPC ist, um eine Tumorkontrolle zu erreichen bzw. die Zeit bis zur Progression zu verlängern. Die Nebenwirkungen nach RTOG-Grad II bis IV waren mit 6,7 % gering, besonders vor dem Hintergrund, dass die meisten Patienten vorher teilweise mehrfach reseziert und bestrahlt worden waren (65).

Diese Studie ist insofern bemerkenswert, als in einer größeren Serie erstmals Bestrahlungsmethode, Dosierung, CTV und PTV detailliert beschrieben wurden. Interessant ist, dass es durch eine exakte Definition des PTV möglich war zu untersuchen, welcher Sicherheitssaum um den Tumor bzw. das Tumorbett (CTV) notwendig ist, um eine möglichst hohe LC zu erreichen. In der Literatur wurden unterschiedliche Randdosen und Isodosenlinien, auf welche sich die verschriebene Randdosis bezogen hat, angegeben. Meist wurde eine mediane 50 %-Isodose dosiert (65, 70, 78, 79, 80, 81), oder der Dosierungspunkt lag auf der 77 %-Isodose (82). Bei zwei Studien fehlten diesbezügliche Angaben (19, 83).

Die angegebene niedrige Komplikationsrate (65) entspricht auch unseren Erfahrungen, auch wenn diese bei nur zwei Patienten mit SRS sehr begrenzt sind. Diese zwei Patienten aus unserer Studie entwickelten innerhalb von vier Jahren nach der letzten Bestrahlung weder Grad-3- noch Grad-4-Nebenwirkungen.

#### **4.6 Nachsorge von Patienten mit SFT/HPC**

In wenigen Publikationen wird über das Zeitintervall bis zum Auftreten eines Rezidivs nach der Primärtherapie berichtet. In einer australischen Studie traten bei sieben von 25 Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC Lokalrezidive nach einem medianen Follow-up von 14 Jahren auf (12). Die Zeit bis zum Lokalrezidiv reichte in einer anderen Studie mit 14 Patienten von einem Monat bis zu elf Jahren (84). Von anderen Autoren wird das Intervall bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs mit median 31 Monaten (12 bis 129) nach Resektion des Primärtumors angegeben (61), während britische Autoren im Median 80 Monate (12 bis 325) berichteten (42).

In unserer Patientenkohorte von 44 Patienten traten bei 21 Patienten (47,7 %) nach einem medianen Intervall von 54 Monaten (4 -bis 204) Rezidive ausschließlich an der Stelle des Primärtumors auf.

In einer Metaanalyse lag der Anteil extrakranieller Metastasen nach intrakraniellen SFT/HPC bei 202 von 868 (23 %) Patienten und das maximale Intervall mit 31 Jahren in der gleichen Größenordnung wie in unserer Studie. Die häufigsten Lokalisationen waren nach einem Literaturreview ähnlich wie in unserer Patientenkohorte Skelettsystem, Lunge und Leber (17). Die Metastaserate lag höher als in unserer Studie (15,9 %). In einer weiteren Studie trat bei 19 von 32 Patienten mit einem intrakraniellen SFT/HPC das Rezidiv an dem initialen Sitz des Primärtumors, bei elf Patienten gleichzeitig im früheren Tumorbereich und davon entfernt intrakraniell und bei zwei Patienten eine leptomeningeale Aussaat an der Stelle des Primärtumors auf, jedoch ohne Rezidiv an der initialen ZNS-Lokalisation. Aufgrund dieser multiplen Lokalisationen wäre nach Ansicht dieser Autoren regelmäßig eine Ganzkörperbildgebung notwendig, um eine frühzeitige Erkennung dieser Metastasen und entsprechender Intervention zu ermöglichen. Die Autoren fanden jedoch keine Hinweise dafür, dass eine routinemäßige Screening-Bildgebung gerechtfertigt ist, da der größte Teil der Metastasen beim Auftreten von Symptomen erkannt würde (78).

In unserer Studie entwickelten sieben Patienten (15,9 %) Fernmetastasen nach einem medianen Intervall von 238,5 Monaten (12 bis 323) nach Diagnosestellung, wobei drei Patienten ein intrakranielles und vier ein extrakranielles SFT/HPC hatten. Die Metastasen wurden mit CT, MRT und/oder PET diagnostiziert. Bemerkenswert ist, dass das maximale Intervall bis zum Auftreten einer Fernmetastasierung mit ca. 26,9 Jahren sehr lang war.

Basierend auf diesen Ergebnissen sollte die Nachsorge bei Patienten mit SFT/HPC lebenslang und möglichst symptombezogen erfolgen. Selbstverständlich hat die Nachsorge auch den Zweck, radiogene Spätfolgen rechtzeitig zu erkennen und bei Bedarf zu behandeln.

#### **4.7 Bewertung der Literatur zur Rolle der PORT bei SFT/HPC**

Die Präzision der Strahlentherapie ist in den letzten zehn Jahren durch die moderne Entwicklung von Techniken wie IMRT, IGRT, SRT, SRS und Protonentherapie revolutioniert worden. Ein Vergleich mit früheren „konventionellen“ Techniken wie konformaler 3D-Bestrahlung oder sogar mit Cobalt-60 oder Orthovolt-Technik ist in einer wissenschaftlichen Studie eigentlich kaum zulässig. Trotzdem wurden in populationsbasierten Studien mit hunderten Patienten, wie auch in Studien einzelner bekannter medizinischer Einrichtungen mit kleineren Patientenzahlen, die sich über einen Zeitraum von mehreren Jahrzehnten erstreckten, die Ergebnisse nach unterschiedlichen strahlentherapeutischen Methoden verglichen. In einer Metastudie des Rare Cancer Networks wurden Patienten mit extrakraniellen SFH/HPC, die von 1982 bis 2012 in der Mehrzahl eine PORT mit 2D- und 3D-Technik erhielten, evaluiert. Nur 11,1 % der Patienten wurden mit IMRT behandelt, der aus heutiger Sicht optimalen Technik neben SRT und SRS (62).

In einer populationsbasierten Studie von 2016 auf Basis der SEER-Datenbank wurden ebenfalls Daten von Patienten mit extrakraniellen SFH/HPC analysiert, die von 1973 bis 2012 behandelt wurden (16). Auch wenn in der Publikation keine Einzelheiten zur Strahlentherapie angegeben sind, ist davon auszugehen, dass Planung und Durchführung der PORT bei den meisten Patienten weder mit IMRT noch IGRT oder SRT erfolgten, da diese sehr präzisen Techniken zu dieser Zeit noch nicht existierten, oder sich in Entwicklung befanden. In einer weiteren Studie über Patienten mit SFT/HPC basierend auf SEER-Daten (1) fehlen ebenfalls Angaben zur

Bestrahlungstechnik, Dosis und zum PTV, wenn eine PORT eingesetzt wurde. Auch hier ist davon auszugehen, dass aus den genannten Gründen die moderneren Bestrahlungstechniken noch nicht angewendet wurden. Das Ergebnis dieser Studie, dass Resektion mit nachfolgender PORT gegenüber der alleinigen Resektion im Hinblick auf die OS nicht signifikant überlegen ist, muss deshalb infrage gestellt werden (1). Außerdem ist kritisch anzumerken, dass von verschiedenen Arbeitsgruppen Patientendaten der SEER aus unterschiedlichen und zum Teil überlappenden Zeitintervallen analysiert und verglichen wurden. Das trifft nicht nur regelmäßig auf Studien aus der SEER-Datenbank der USA zu, sondern auch auf in unterschiedlichen Jahren publizierte Patientendaten am MD Anderson Cancer Center der USA (56). Für eine zeitabhängige Verbesserung spricht, dass in einer früheren Studie die PORT keinen signifikanten Einfluss auf das LC hatte, sich in der neueren Studie die LC durch PORT aber signifikant verbesserte (60).

Neben der PORT können noch eine Vielzahl mehr oder weniger sicherer Faktoren wie Tumorgroße, Differenzierungsgrad, Mitosezahl, Resektionsgrad, Sitz und Ausdehnung des Tumors sowie Patientenalter die lokale Tumorkontrolle, Metastasierung und das Überleben beeinflussen. Die allgemeine Erfahrung zeigt, dass diese häufig erst spät ersichtlichen Einflussfaktoren in retrospektiven Studien selten vollständig dokumentiert sind. Das ist auch in der eigenen Patientenserie der Fall. Teilweise fehlen Angaben zum Resektionsstatus, zum Tumordurchmesser, zur Differenzierung des Tumors und der Mitosezahl. In solchen langen Zeitspannen einzelner Behandlungsserien, unsere eingeschlossen, können auch durch unterschiedliche diagnostische Präzision und operative Behandlungstechniken die Ergebnisse verfälscht werden. Selbst wenn alle Daten vollständig sind, sind die Studien häufig statistisch nicht ausreichend belastbar, um große, geschweige denn kleine Unterschiede zu entdecken.

Geringe Patientenzahlen bei nicht sehr häufigen Tumorerkrankungen insgesamt und besonders in den Subgruppen sind weitere Ursachen für Verzerrungen. Da in unserer Untersuchung nur neun von 24 Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC eine PORT erhielten, muss die statistische Relevanz der Ergebnisse infrage gestellt werden, oder die Auswertung kann nur deskriptiv bleiben. Weiterhin führt die Selektion auch in retrospektiven Studien zur Verzerrung. So fehlen in allen in dieser Arbeit analysierten Publikationen zur Rolle der PORT bei SFT/HPC Angaben, warum eine PORT durchgeführt worden ist. Häufig hat man den Eindruck, dass die Indikationsstellung

zufällig oder in den Tumorboards nach der Präferenz der wechselnden Teilnehmer erfolgte. Anders ist nicht erklärbar, dass ein Teil der Patienten nach GTR und STR eine PORT erhielten, andere dagegen nicht.

Dies führt in Kombination mit fehlenden und unpräzisen Angaben zur Bestrahlungstechnik, Definition des Zielvolumens und Dosierung dazu, dass weder die Wirksamkeit der Strahlentherapie hinsichtlich LC noch deren Einfluss auf das PFS oder den OS zuverlässig bestimmt werden konnte. Offenbar sind aus all diesen Gründen die Ergebnisse einer PORT nach Resektion von SFT/HPC hinsichtlich LRFS, PFS und OS in der Literatur sehr widersprüchlich (7, 8, 13, 58, 60, 63). Dabei wurden nur Studien ausgewertet, die wenigstens Angaben zur Strahlendosis enthielten. In drei dieser Studien fand sich außerdem eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für die LC, die sich jedoch nicht auf das OS übertrug (7, 58, 60). Die in diesen Studien angewendeten Dosen waren > 50 Gy (58), 50 bis 56 Gy (7) bzw. > 60 Gy (60). Dagegen fanden Autoren der University of California, San Francisco USA in einer Metaanalyse auf der Basis von 97 Studien nach einer PubMed-Suche, dass Patienten mit intrakraniellen SFT/HPC nach PORT mit  $\geq 50$  Gy eine signifikant niedrigere OS aufwiesen als Patienten mit < 50 Gy (71). Dieses erstaunliche Ergebnis ist am ehesten durch die Selektionsbias erklärbar, die sich bei 97 analysierten Studien addiert oder sogar potenziert hat. Die Erklärung der Autoren, dass das OS durch die erhöhte Morbidität bei höheren Strahlendosen reduziert sein könnte, ist spekulativ, wenig plausibel und kaum klinisch relevant.

#### **4.8 Limitationen**

Bei den SFT/HPC handelt es sich um außerordentlich seltene Tumorerkrankungen, bei denen bisher keine prospektiven Studien durchgeführt werden konnten und wohl auch in Zukunft kaum zu erwarten sein werden. Deswegen wurden in dieser Arbeit die Behandlungsergebnisse von 44 Patienten analysiert, die über einen Zeitraum von vier Jahrzehnten an der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. In dieser Zeit konnten aber nicht nur die operativen Techniken optimiert werden, auch die diagnostischen und therapeutischen radiologischen Methoden verbesserten sich signifikant. Außerdem wurden in der feingeweblichen und molekularen Diagnostik Methoden entwickelt, die heute eine sichere zelluläre Diagnose des sehr seltenen Tumors ermöglichen.

Auch die Erfassung und Dokumentation dieser Patientendaten waren über einen so langen Zeitraum unterschiedlich und häufig nicht kompatibel, sodass die Aussagekraft einer Analyse dadurch erheblich gemindert ist. Es fehlten z.T. Angaben zum Resektionsstatus, zur Differenzierung des Tumors, Mitosezahlen und dem Tumordurchmesser. Diese prognostischen Faktoren können für sich schon einen Einfluss auf die Endpunkte LKRS, PFS und OS haben. Darüber hinaus erhielten nur neun von 24 Patienten mit einem intrakraniellen SFT/HPC eine PORT. Diese Patientengruppe ist so klein, dass der endgültige Nachweis der Wirksamkeit einer PORT nicht eindeutig sein kann und in weiteren kooperativen Untersuchungen mehrerer Zentren eindeutig gesichert werden muss.

#### **4.9 Zusammenfassung**

1. Das Ziel dieser Arbeit war, die Rolle der Strahlentherapie anhand einer retrospektiven Untersuchung von Patienten mit intra- und extrakraniellen SFT/HPC zu beschreiben, die an der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum vom 01.01.1982 bis 21.06.2021 behandelt wurden. Endpunkte der Auswertung waren der Einfluss der PORT auf das LRFS, RFS und OS der Patienten mit intrakraniell SFT/HPC, nicht dagegen bei extrakraniell SFT/HPC, da nur zwei Patienten mit dieser Primärlokalisierung bestrahlt wurden.

2. In dem untersuchten Kollektiv war die GTR intrakranieller SFT/HPC im Vergleich zur STR oder Biopsie mit einer signifikanten Verbesserung des LRFS assoziiert. Durch PORT nach GTR, STR oder Biopsie im Vergleich zur alleinigen Resektion konnte keine signifikante Verbesserung des LRFS bzw. des PFS und der OS nachgewiesen werden. Die Nachweisstärke für die Wirksamkeit einer PORT war allerdings bei der kleinen Fallzahl in den Subgruppen gering. Die Lokalisation (intra- vs. extrakraniell) hatte keinen signifikanten Einfluss auf LRFS, PFS und OS.

3. Durch die Analyse von umfangreicheren Behandlungsserien in der Literatur mit detaillierten Angaben zur PORT wurde versucht, die Bedeutung der Strahlentherapie näher zu definieren und ein Behandlungskonzept zu entwickeln. Die Ergebnisse dieser Daten aus der Literatur sprechen dafür, dass eine Strahlentherapie zum Erreichen einer dauerhaften Tumorkontrolle, unabhängig von der Radikalität der Resektion, eine Gesamtdosis von 60 Gy in Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy aufweisen sollte, vorzugsweise mit IMRT oder STR. Sollte dadurch die Toleranz des umgebenden

Normalgewebes überschritten werden, ist mindestens eine Gesamtdosis von 50 Gy anzustreben. Besonders bei intrakraniellen SFT/HPC ist wegen des steilen Dosisabfalls eine SRT anzustreben, entweder fraktioniert oder bei kleinen Zielvolumina als SRS in einer Einzelfraktion mit einer Randdosis von mindestens 16 Gy auf der 50 %-Isodose.

4. Dieselben Empfehlungen gelten auch für die Therapie von Lokalrezidiven und Metastasen. Sie können strahlentherapeutisch effektiv mit niedrigem Komplikationsrisiko behandelt werden. Nach der eigenen Auswertung und in Übereinstimmung mit aktuellen interdisziplinären Reviews zur Therapie des SFT/HPC empfiehlt sich die PORT bei GTR oder bei Vorhandensein von Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv wie STR oder dedifferenzierten Tumoren (Grad II bis III).

## Literaturverzeichnis

1. Wang K, Mei F, Wu S, Tan Z. Hemangiopericytoma: Incidence, treatment, and prognosis analysis based on SEER Database. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 2468320.
2. Chen J, You H, Zhong Y, Lian X, Wu Z. Intracranial meningeal hemangiopericytomas: Articles review and case report. *Int J Radiol Imaging Technol.* 2019; 5: 047.
3. Stout AP, Murray MR. Hemangiopericytoma: A vascular tumor featuring Zimmermann's pericytes. *Ann Surg.* 1942; 116(1): 26-33.
4. Begg CF, Garret R. Hemangiopericytoma occurring in the meninges: case report. *Cancer.* 1954; 7(3): 602-6.
5. Mena H, Ribas JL, Pezeshkpour GH, Cowan DN, Parisi JE. Hemangiopericytoma of the central nervous system: a review of 94 cases. *Hum Pathol.* 1991; 22(1): 84-91.
6. Rutkowski MJ, Sughrue ME, Kane AJ, Aranda D, Mills SA, Barani IJ, Parsa AT. Predictors of mortality following treatment of intracranial hemangiopericytoma. *J Neurosurg.* 2010; 113(2): 333-9.
7. Guthrie BL, Ebersold MJ, Scheithauer BW, Shaw EG. Meningeal hemangiopericytoma: histopathological features, treatment, and long-term follow-up of 44 cases. *Neurosurgery.* 1989; 25(4): 514-22.
8. Lee EJ, Kim JH, Park ES, Khang SK, Khang SK, Cho YH, Hong SH, Kim CJ. The impact of postoperative radiation therapy on patterns of failure and survival improvement in patients with intracranial hemangiopericytoma. *J Neurooncol* 2016; 127(1): 181-90.
9. Sweid A, Noureldine MHA, Nasser S, Badra M, Saikali I. A case report of meningeal hemangiopericytoma: A 9-year journey from the brain to the spine. *World Neurosurg.* 2019; 122: 459-63.
10. Haas RL, Walraven I, Lecoite-Artzner E, van Houdt WJ, Strauss D, Schrage Y, Hayes AJ, Chandrajit PR, Fairweather M, Baldini EH, Gronchi A, de Rosa, I, Griffin AM, Ferguson PC, Wunder J, van de Sande MAJ, Krol ADG, Skoczylas J, Sangalli C, Stacciotti S. Extrameningeal solitary fibrous tumors-surgery alone or surgery plus perioperative radiotherapy: A retrospective study from the global solitary fibrous tumor initiative in collaboration with the Sarcoma Patients EuroNet. *Cancer.* 2020; 126(13): 3002-12.
11. Bisceglia M, Galliani C, Giannatempo G, Lauriola W, Bianco M, D'Angelo V, Pizzolitto S, Vita G, Pasquinelli G, Magro G, Ben Dor D. Solitary fibrous tumor of the central nervous system: a 15-year literature survey of 220 cases (August 1996-July 2011). *Adv Anat Pathol.* 2011; 18(5): 356-92.
12. Damodaran O, Robbins P, Knuckey N, Bynevelt M, Wong G, Lee G. Primary intracranial haemangiopericytoma: comparison of survival outcomes and

- metastatic potential in WHO grade II and III variants. *J Clin Neurosci*. 2014; 21(8): 1310-4.
13. Maiti TK, Nagarjun MN, Arimappamagan A, Mahadevan A, Pandey P. Hemangiopericytoma of pineal region: case report and review. *Neurol India*. 2014; 62(4): 460-2.
  14. Lin Z, Wang Y, Zhao M, Li Z, Chen X, Jiang Z. Unusual presentation of an intracranial hemangiopericytoma as a cystic intraparenchymal mass lesion closely mimicking a glioma. *Neurol India*. 2017; 65(1): 208-9.
  15. Cole CD, Schmidt MH. Hemangiopericytomas of the spine: case report and review of the literature. *Rare Tumors*. 2009; 1(2): e43.
  16. Shaigany K, Fang CH, Patel TD, Park RC, Baredes S, Eloy JA. A population-based analysis of head and neck hemangiopericytoma. *Laryngoscope*. 2016; 126(3): 643-50.
  17. Ratneswaren T, Hogg FRA, Gallagher MJ, Ashkan K. Surveillance for metastatic hemangiopericytoma-solitary fibrous tumors-systematic literature review on incidence, predictors, and diagnosis of extra-cranial disease. *J Neurooncol*. 2018; 138(3): 447-67.
  18. Joo MS, Rho YJ, Song SW, Koh YC, Roh HG, Lim SD. Metastatic intracranial hemangiopericytoma to the spinal column: A Case Report. *Brain Tumor Res Treat*. 2016; 4(2): 128-32.
  19. Ecker RD, Marsh WR, Pollock BE, Kurtkaya-Yapicier O, McClelland R, Scheithauer BW, Buckner JC. Hemangiopericytoma in the central nervous system: treatment, pathological features, and long-term follow up in 38 patients. *J Neurosurg*. 2003; 98(6): 1182-7.
  20. Kinslow CJ, Bruce SS, Rae AI, Sheth SA, McKhann GM, Sisti MB, et al. Solitary-fibrous tumor/hemangiopericytoma of the central nervous system: a population-based study. *J Neurooncol*. 2018; 138(1): 173-82.
  21. Ghose A, Guha G, Kundu R, Tew J, Chaudhary R. CNS Hemangiopericytoma: A Systematic Review of 523 Patients. *Am J Clin Oncol*. 2017; 40(3): 223-7.
  22. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol*. 1993; 3(3): 255-68.
  23. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016; 131(6): 803-20.
  24. Shukla P, Gulwani HV, Kaur S, Shanmugasundaram D. Reappraisal of morphological and immunohistochemical spectrum of intracranial and spinal solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas with impact on long-term follow-up. *Indian J Cancer*. 2018; 55(3): 214-21.

25. Zhou JL, Liu JL, Zhang J, Zhang M. Thirty-nine cases of intracranial hemangiopericytoma and anaplastic hemangiopericytoma: a retrospective review of MRI features and pathological findings. *Eur J Radiol.* 2012; 81(11): 3504-10.
26. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23(8): 1231-51.
27. Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours- an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology.* 2014; 64: 2-11.
28. Enzinger FM, Smith BH. Hemangiopericytoma. An analysis of 106 cases. *Hum Pathol.* 1976; 7(1): 61-82.
29. D'Amore ES, Manivel JC, Sung JH. Soft-tissue and meningeal hemangiopericytomas: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Hum Pathol.* 1990; 21(4): 414-23.
30. Fritchie K, Jensch K, Moskalev EA, Caron A, Jenkins S, Link M, et al. The impact of histopathology and NAB2-STAT6 fusion subtype in classification and grading of meningeal solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma. *Acta Neuropathol.* 2019; 137(2): 307-19.
31. Rajaram V, Brat DJ, Perry A. Anaplastic meningioma versus meningeal hemangiopericytoma: immunohistochemical and genetic markers. *Hum Pathol.* 2004; 35(11): 1413-8.
32. Park YS, Kim HS, Kim JH, Choi SH, Kim DS, Ryoo ZY, Kim JY, Lee S. NAB2-STAT6 fusion protein mediates cell proliferation and oncogenic progression via EGR-1 regulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 526(2): 287-292.
33. Schweizer L, Koelsche C, Sahn F, Piro RM, Capper D, Reuss DE, Pusch S, Habel A, Meyer J, Göck T, Jones DTW, Mawrin C, Schittenhelm J, Becker A, Heim S, Simon M, Herold-Mende C, Mechttersheimer G, Paulus W, König R, Wiestler OD, Pfister SM, von Deimling A. Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the NAB2-STAT6 fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol.* 2013; 125(5): 651-8.
34. Yamashita D, Suehiro S, Kohno S, Ohue S, Nakamura Y, Kouno D, et al. Intracranial anaplastic solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma: immunohistochemical markers for definitive diagnosis. *Neurosurg Rev.* 2021; 44(3): 1591-600.
35. Bouvier C, Bertucci F, Metellus P, Finetti P, Maues de Paula A, Forest F, Mokhtari K, Miquel C, Birnbaum D, Vasilijevic A, Jouvret A, Coindre J, Loundou A, Figarella-Branger D. ALDH1 is an immunohistochemical diagnostic marker for solitary fibrous tumours and haemangiopericytomas of the meninges emerging from gene profiling study. *Acta Neuropathol Commun.* 2013; 1: 10.
36. Ciliberti MP, D'Agostino R, Gabrieli L, Nikolaou A, Sardaro A. The radiation therapy options of intracranial hemangiopericytoma: An overview and update on a rare vascular mesenchymal tumor. *Oncol Rev.* 2018; 12(2): 354.

37. Maruya J, Seki Y, Morita K, Nishimaki K, Minakawa T. Meningeal hemangiopericytoma manifesting as massive intracranial hemorrhage--two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2006; 46(2): 92-7.
38. Tanaka T, Kato N, Hasegawa Y, Murayama Y. Unpredicted sudden death due to recurrent infratentorial hemangiopericytoma presenting as massive intratumoral hemorrhage: A case report and review of the literature. *Case Rep Neurol Med*. 2014: 230681.
39. Vasdeki D, Bompou E, Diamantis A, Anagnostou A, Tepetes K, Efthimiou M. Hemangiopericytoma of the greater omentum: a rare tumour requiring long-term follow-up. *J Surg Case Rep*. 2018; 2018(5): rjy087.
40. Shukla P, Gulwani HV, Kaur S, Shanmugasundaram D. Reappraisal of morphological and immunohistochemical spectrum of intracranial and spinal solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas with impact on long-term follow-up. *Indian J Cancer*. 2018; 55(3): 214-21.
41. Chen Q, Chen XZ, Wang JM, Li SW, Jiang T, Dai JP. Intracranial meningeal hemangiopericytomas in children and adolescents: CT and MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012; 33(1): 195-9.
42. Schiariti M, Goetz P, El-Maghraby H, Tailor J, Kitchen N. Hemangiopericytoma: long-term outcome revisited. *Clinical article. J Neurosurg*. 2011; 114(3): 747-55.
43. Melone AG, D'Elia A, Santoro F, Salvati M, Delfini R, Cantore G, Santoro A. Intracranial hemangiopericytoma--our experience in 30 years: a series of 43 cases and review of the literature. *World Neurosurg*. 2014; 81(3-4): 556-62.
44. Campobasso D, Ferretti S, Pilato FP, Frattini A. Giant bilateral renal metastases from a meningeal hemangiopericytoma. *J Cancer Res Ther*. 2018; 14(6): 1434-6.
45. Towner JE, Johnson MD, Li YM. Intraventricular hemangiopericytoma: A case report and literature review. *World Neurosurg*. 2016; 89: 728 e5-e10.
46. Koc AM, Oner AY, Ucar M, Borcek AO. Intracranial hemangiopericytoma in a child: A case report with magnetic resonance spectroscopy findings. *Turk Neurosurg*. 2016; 26(1): 173-175.
47. Champeaux C, Khan AA, Wilson E, Thorne L, Dunn L. Meningeal haemangiopericytoma and solitary fibrous tumour: a retrospective bi centre study for outcome and prognostic factor assessment. *J Neurooncol*. 2017; 134(2): 387-95.
48. Spitz FR, Bouvet M, Pisters PW, Pollock RE, Feig BW. Hemangiopericytoma: a 20-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol*. 1998; 5(4): 350-5.
49. Richter J, Flentje M. Zielvolumenkonzepte, Dosispezifikation, Bestrahlungsplanungssysteme, Bestrahlungsplanung. In: Bamberg M, Molls M, Sack H, Hsg. *Radioonkologie*. Band 1. 2. ed, München: Zuckschwerdt Verlag; 2009, p. 143-52.
50. Bamberg M, Molls M, Sack H, Hrg. *Radioonkologie*. Band 1. 2. ed. München: Zuckschwerdt Verlag; 2009, p. 153-72.

51. Simpson DR, Mell LK, Mundt AJ, Atwood TF. Image Guided Radiotherapy. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, editors. Principles and Practice of Radiation Oncology. 7. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p. 288-305.
52. Schlegel W, Grosu AL. Stereotaktische Strahlentherapie. In: Bamberg M, Molls M, Sack H, editors. Radioonkologie. Band 1. 2. ed. München: Zuckschwerdt Verlag; 2009. p. 43-56.
53. Gonzalez-Vargas PM, Thenier-Villa JL, Sanroman Alvarez P, Serantes Combo A, Calero Felix L, Galarraga Campoverde RA, Gonzalez EA, Martin-Gallego A, Matinez-Rolan R, de la Lama Zaragoza A, Alonso CC. Hemangiopericytoma/Solitary Fibrous Tumor in the central nervous system. Experience with surgery and radiotherapy as a complementary treatment: A 10-year analysis of a heterogeneous series in a single tertiary center. Neurocirugia. 2019; 31(1): 14-23.
54. Combs SE, Thilmann C, Debus J, Schulz-Ertner D. Precision radiotherapy for hemangiopericytomas of the central nervous system. Cancer. 2005; 104(11): 2457-65.
55. Kim JH, Jung HW, Kim YS, Kim CJ, Hwang SK, Paek SH, Kim DG, Kwun BD. Meningeal hemangiopericytomas: long-term outcome and biological behavior. Surg Neurol. 2003; 59(1): 47-53.
56. Soyuer S, Chang EL, Selek U, McCutcheon IE, Maor MH. Intracranial meningeal hemangiopericytoma: the role of radiotherapy: report of 29 cases and review of the literature. Cancer. 2004; 100(7): 1 491-7.
57. Rutkowski MJ, Jian BJ, Bloch O, Chen C, Sughrue ME, Tihan T, Barani IJ, Berger MS, McDermott MW, Parsa AT. Intracranial hemangiopericytoma: clinical experience and treatment considerations in a modern series of 40 adult patients. Cancer. 2012; 118(6): 1628-36.
58. Bastin KT, Mehta MP. Meningeal hemangiopericytoma: defining the role for radiation therapy. J Neurooncol. 1992; 14(3):2 77-87.
59. Dufour H, Metellus P, Fuentes S, Murracciole X, Regis J, Figarella-Branger D, Grisoli F. Meningeal hemangiopericytoma: a retrospective study of 21 patients with special review of postoperative external radiotherapy. Neurosurgery. 2001; 48(4): 756-62; discussion 62-63.
60. Ghia AJ, Chang EL, Allen PK, Mahajan A, Penas-Prado M, McCutcheon IE, Brown PD. Intracranial hemangiopericytoma: patterns of failure and the role of radiation therapy. Neurosurgery. 2013; 73(4): 624-30; discussion 30-1.
61. Jeon SH, Park SH, Kim JW, Park CK, Paek SH, Kim IH. Efficacy of adjuvant radiotherapy in the intracranial hemangiopericytoma. J Neurooncol. 2018; 137(3): 567-73.
62. Krengli M, Cena T, Zilli T, Jereczek-Fossa BA, De Bari B, Villa Freixa S, Kaanders J HAM, Torrente S, Pasquier D, Sole CV, Lutsyk M, Dincbas FO, Habboush Y, Fariselli L, Dragan T, Baumert BG, Khanfir K, Ugurluer G, Thariat J. Radiotherapy

- in the treatment of extracranial hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor: Study from the Rare Cancer Network. *Radiother Oncol.* 2020; 144: 114-20.
63. Lee JH, Jeon SH, Park CK, Park SH, Yoon HI, Chang JH, Suh C, Kang SJ, Lim DH, Kim IH, Im JH, Wee CW, Kim IH. The role of postoperative radiotherapy in intracranial solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma: A multi-institutional retrospective study (KROG 18-11). *Cancer Res Treat.* 2022; 54(1): 65-74.
  64. Lee A, Wang SA, Safdieh J, Schreiber D. Patterns of care and outcomes of postoperative radiation for intracranial hemangiopericytoma in United States hospitals. *Clin Neurol Neurosurg* 2018; 167: 1-5.
  65. Cohen-Inbar O, Lee CC, Mousavi SH, Kano H, Mathieu D, Meola A, Nakaji P, Honea N, Johnson M, Abbassy M, Mohammadi AM, Silva D, Yang H, Grills I, Kondziolka D, Barnett GH, Lunsford D, Sheehan J. Stereotactic radiosurgery for intracranial hemangiopericytomas: a multicenter study. *J Neurosurg.* 2016; 126(3): 744-54.
  66. de Bernardi A, Dufresne A, Mishellany F, Blay JY, Ray-Coquard I, Brahmi M. Novel therapeutic options for solitary fibrous tumor: Antiangiogenic therapy and beyond. *Cancers (Basel).* 2022; 14(4).
  67. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 2007; 25(13): 1753-9.
  68. Martin-Broto J, Stacchiotti S, Lopez-Pousa A, Redondo A, Bernabeu D, de Alava E, de Italiano A, Gutierrez A, Moura DS, Pena-Chilet M, Diaz-Martin J, Biscuola M, Taran M, Collini P., Ranchere-Vince D, Gaecia del Muro X, Grignani G, Dumont S, Martinez-Trufero J, Palmerini E, Hindi N, Sebio A, Dopazo J, dei Tos AP, LeCesne A, Blay J, Cruz J. Fibrous tumour: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1): 134-44.
  69. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf) (letzter Zugriff: 03.05.2023, 18:15 Uhr).
  70. Coffey RJ, Cascino TL, Shaw EG. Radiosurgical treatment of recurrent hemangiopericytomas of the meninges: preliminary results. *J Neurosurg.* 1993; 78(6): 903-8.
  71. Rutkowski MJ, Sughrue ME, Kane AJ, Aranda D, Mills SA, Barani IJ, Parsa, A. Predictors of mortality following treatment of intracranial hemangiopericytoma. *J Neurosurg.* 2010; 113(2): 333-9.
  72. Sonabend AM, Zacharia BE, Goldstein H, Bruce SS, Hershman D, Neugut AI, Bruce JN. The role for adjuvant radiotherapy in the treatment of hemangiopericytoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *J Neurosurg.* 2014; 120(2): 300-8.

73. Koch M, Nielsen GP, Yoon SS. Malignant tumors of blood vessels: angiosarcomas, hemangioendotheliomas, and hemangiopericytomas. *J Surg Oncol*. 2008; 97(4): 321-9.
74. Fountas KN, Kapsalaki E, Kassam M, Feltes CH, Dimopoulos VG, Robinson JS, Smith JR. Management of intracranial meningeal hemangiopericytomas: outcome and experience. *Neurosurg Rev*. 2006; 29(2): 145-53.
75. Heiser MA, Waldron JS, Tihan T, Parsa AT, Cheung SW. Temporal fossa hemangiopericytoma: a case series. *Otol Neurotol*. 2009; 30(7): 985-9.
76. Kumar N, Kumar R, Kapoor R, Ghoshal S, Kumar P, Salunke PS, Radotra BD, Sharma SC. Intracranial meningeal hemangiopericytoma: 10 years' experience of tertiary care Institute. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012; 154(9): 1647-51.
77. Stessin AM, Sison C, Nieto J, Raifu M, Li B. The role of postoperative radiation therapy in the treatment of meningeal hemangiopericytoma-experience from the SEER database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85(3): 784-90.
78. Galanis E, Buckner JC, Scheithauer BW, Kimmel DW, Schomberg PJ, Piepgras DG. Management of recurrent meningeal hemangiopericytoma. *Cancer*. 1998; 82(10): 1915-20.
79. Sheehan J, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery for treatment of recurrent intracranial hemangiopericytomas. *Neurosurgery*. 2002; 51(4): 905-10; discussion 10-1.
80. Kano H, Niranjana A, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Adjuvant stereotactic radiosurgery after resection of intracranial hemangiopericytomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72(5): 1333-9.
81. Kim BS, Kim Y, Kong DS, Nam DH, Lee J, Suh Y, Seol HJ. Clinical outcomes of intracranial solitary fibrous tumor and hemangiopericytoma: analysis according to the 2016 WHO classification of central nervous system tumors. *J Neurosurg* 2018; 129: 1384-1396.
82. Veeravagu A, Jiang B, Patil CG, Lee M, Soltys SG, Gibbs IC, Chang S. CyberKnife stereotactic radiosurgery for recurrent, metastatic, and residual hemangiopericytomas. *J Hematol Oncol*. 2011; 4: 26.
83. Copeland WR, Link MJ, Stafford SL, Pollock BE. Single-fraction stereotactic radiosurgery of meningeal hemangiopericytomas. *J Neurooncol*. 2014; 120(1): 95-102.
84. Jha N, McNeese M, Barkley HT, Jr., Kong J. Does radiotherapy have a role in hemangiopericytoma management? Report of 14 new cases and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987; 13(9): 1399-402.
85. Bishop AJ, Zagars GK, Demicco EG, Wang W-L, Feig BW, Guadagnola BA. Soft tissue solitary fibrous tumor. Combined surgery and radiation therapy results in excellent local control. *Am J Clin Oncol* 2018; 41(1): 81-85.

86. Martin-Broto J, Mondaza-Hernandez J, Moura DS, Hindi N. A comprehensive review on solitary fibrous tumor: new insights for new horizons. *Cancers* 2021; 13(12): 2913.
87. Martinez-Trufero J, Jurado JC, Gomez-Mateo MC, Bernabeu D, Floria LJ, Lavernia J, Sebio A, Garcia Del Muro X, Alvarez, Correa R, Hernandez-Leon CN, Marquina G, Hindi N, Redondo A, Maritinez V, Asensio JM, Mata C, Valverde Morales CM, Martin-Broto J. Uncommon and peculiar soft tissue sarcomas: Multidisciplinary review and practical recommendations for diagnosis and treatment. Spanish group for Sarcoma research (GEIS-GROUP). Part I. *Cancer Treatment Reviews* 2021; 99: 102259.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Yasemin Alberti, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die Rolle der Radiotherapie bei intra- und extrakraniellen solitären fibrösen Tumoren (The role of radiotherapy in intra- and extracranial solitary fibrous tumors) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## Publikationsliste

(Publikationen teilweise unter meinem Mädchennamen Yasemin Kılıç)

Roohani S, Alberti Y, Mirwald M, Ehret F, Stromberger Carmen, Roohani S F, Bender K, Flörcken A, Märdian S, Zips D, Kaul D: Meningeal solitary fibrous tumor: a single-center retrospective cohort study. *Sarcoma Vol.* 2024, Article ID 8846018

Guberina M, Santiago Garcia A, Khouya A, Pöttgen C, Holubjev K, Ringbaek, TK, Lachmuth M, Alberti Y, et al. Comparison of Online-Onboard Adaptive Intensity - Modulated Radiation Therapy or Volumetric-Modulated Arc Radiotherapy with Image-Guided Radiotherapy for Patients with Gynecologic Tumors in Dependence on Fractionation and the Planning Target Volume Margin. *JAMA Network Open.* 2023; 6(3): e234066.doi:10.100/jamanetworkopen.2023.4066

Tribius S., Kronemann S., Kılıç, Y., Schroeder U., Hakim S., Schild S.E., Rades D. Radiochemotherapy including cisplatin alone versus cisplatin + 5-fluorouracil for locally advanced unresectable stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther Onkol* 185 (10) (2009), 675-68

Tribius, S., Kılıç, Y., Stöhr, M., Walz, A., Schild, S., Rades, D. Comparison of two fractionated cisplatin-based radiochemotherapy regimens for locally advanced stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther Onkol (Sonder-Nr. 1)* (2008), 69

Kılıç Y, Rajewski K, Dörr W. Effect of post-exposure administration of keratinocyte growth factor (Palifermin) on radiation effects in oral mucosa in mice *Radiat Environ Biophys*, 46(2007), 13-19

### Vorträge und Abstrakte

Alberti Y, Stromberger C, Rohani S, Ehret F, Budach V, Zips D, Kaul D. Ergebnisse der Radiotherapie bei intra- und extrakraniellen solitären fibrösen Tumoren. 29. Kongress der DEGRO 2023, *Strahlenther Onkol*, eingereicht.

Pöttgen C, Guberina M, Santiago A, Indenkampen F, Lübcke W, Guberina N, Gauler T, Alberti Y, Kiwitt LO, Ton TTM, Khouya A, Stuschke M. Online-adaptive Strahlentherapie bei der kurativen Strahlentherapie von Lungentumoren in tiefer Inspiration, welche Bedeutung hat sie? 29. Kongress der DEGRO 2023, Strahlenther Oncol, eingereicht.

Santiago Garcia A, Khouya A, Gogishvili A, Hoffmann C, Alberti Y, Gauler T, Pöttgen C, Guberina M, Guberina N, Stuschke M. Inter- und infrafraktionale Variabilität der Position der ventralen Rektumwand bei Verwendung eines Rektumballons während der online adaptiven Strahlentherapie (oART) von Prostatakarzinomen. 29. Kongress der DEGRO 2023, Strahlenther Oncol, eingereicht.

Qamhiyeh S, Mucha, MA, Alberti Y, Santiago A, Khouya A, Levergrün S, Pöttgen C, Stuschke M. Evaluierung der KI-Segmentierungssoftware MIMContour Protege AIM im Thorax-Bauch-Bereich. Strahlenther Onkol (2022) (Suppl 1) 198: S. 1-198

Tribius, S., Kılıç, Y., Stöhr, M., Walz, A., Schild, S., Rades, D. Comparison of two fractionated cisplatin-based definitive radiochemotherapy regimens for locally advanced stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Abstraktband zum DEGRO-ÖGRO Kongress, 184(1), (2008), 69

Kılıç Y, Dörr W. Potential of recombinant human keratinocyte growth factor (rHuKGF, Palifermin) for amelioration of radiation injury after accidental radiation exposure Abstraktband, p: 76 Experimentelle Strahlentherapie und Klinische Strahlenbiologie 14: 76 (2005).

Kılıç Y, Sturm P., Dörr W. Effect of immunomodulation on radiation induced oral mucositis (mouse). The 34.th Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology (ESRB) and the Annual scientific Meeting of the Association for Radiation Research (ARR), 2005, Abstraktband S. 62

Sturm P, Kılıç Y, Dörr W. Modulation of radiation effects in oral mucosa(mouse) by immunomodulation with BDSL 8. Jahrestagung der Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung, 2005 Abstraktband, S. 24

Kılıç Y, Kaytan E, Oral E.N, Kizir A, Peksayar G. Choroidal metastasis in lung carcinoma: case report. 15. Nationaler Kongress für Onkologie, Antalya (Türkei), 2003, Abstraktband, S. 35

Kılıç Y, Karadeniz A, Karnap M, Olgaç V. Palliation of inoperable skin carcinoma: case report. 15. Nationaler Kongress für Onkologie, Antalya (Türkei), April 2003, Abstraktband, S. 65

Fayda EM, Karadeniz A, Arslan M Aksu G, Kılıç Y, Çamlıca H. Hypofractionated radiotherapy experience in adult glioblastoma multiforme treatment after surgery. 15. Nationaler Kongress für Onkologie, Antalya (Türkei), Apr 2003, Abstraktband, S. 174

## **Danksagung**

Die vorliegende Dissertation wurde in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. Volker Budach) angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf vielfältige Weise bei meiner Arbeit unterstützt haben:

- Bei Herrn PD Dr. David Kaul für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung bei der Durchführung der Arbeit.
- Bei Frau PD Dr. Dr. Carmen Stromberger für die sehr wertvolle Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.
- Bei Herrn Prof. Dr. Stephan Störkel, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, für die Durchsicht insbesondere des Kapitels über die Pathologie und Immunhistochemie.
- Bei meinem Ehemann für die Durchsicht der Arbeit, seine Ermutigungen und große Geduld.

# Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

**Name, Vorname:** Alberti, Yasemin  
**Emailadresse:** yasemin.alberti@charite.de  
**Matrikelnummer:** 4000939  
**PromotionsbetreuerIn:** PD Dr. med. David Kaul  
**Promotionsinstitution / Klinik:** CC14 Klinik für Radioonkologie  
und Strahlentherapie CVK

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin  
Tel. +49 (0)30 450 562171  
frank.konietschke@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Yasemin Alberti innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 02.08.2021
- Termin 2: 10.06.2022
- Termin 3: 07.07.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- zunächst deskriptive Darstellung
- bei kleinen Fallzahlen, keine statistischen Tests durchführen
- nur wenn statistischer Test durchgeführt wurde, von 'statistischer Signifikanz' sprechen
- bitte explizit in den Methoden schreiben, dass alle Auswertungen rein explorativ sind und die p-Werte entsprechend keinen confirmatorischen Charakter haben, und dass keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen wurde

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 11.08.2022

Name der Beraterin: [REDACTED]

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

