

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

## Habilitationsschrift

# Moderne strahlentherapeutische Verfahren in der Neuroonkologie

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Strahlentherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. David Kaul  
geboren in Frankfurt am Main

Eingereicht: 06/2017

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Claus Belka, München

2. Gutachter: Prof. Dr. Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig

*Für unsere Patienten, von denen wir alles gelernt  
haben, was wir wissen.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen</b> .....	<b>5</b>
<b>Einleitung</b> .....	<b>7</b>
<b>Stereotaktische und radiochirurgische Verfahren und Hypofraktionierung</b> .....	<b>7</b>
<b>Hyperfraktionierung und akzelerierte Hyperfraktionierung</b> .....	<b>8</b>
<b>Neuroonkologische Entitäten</b> .....	<b>9</b>
Meningeome.....	9
Glioblastome .....	11
Hirnmetastasen.....	12
<b>Zielsetzung</b> .....	<b>13</b>
<b>Eigene Arbeiten</b> .....	<b>14</b>
<b>Zusammenfassung Publikation Nummer eins: Stereotaktische Radiotherapie und Radiochirurgie bei Meningeompatienten</b> .....	<b>14</b>
<b>Zusammenfassung Publikation Nummer zwei: Dosimetrischer Vergleich verschiedener Behandlungsmodalitäten in der stereotaktischen Radiochirurgie des Meningeoms</b> ....	<b>25</b>
<b>Zusammenfassung Publikation Nummer drei: Therapieergebnisse bildgeführter stereotaktischer Radiotherapie bei älteren Meningeompatienten: Eine Studie an 100 Patienten</b> .....	<b>33</b>
<b>Zusammenfassung Publikation Nummer vier: Schädelbasismeningeome: Langzeitergebnisse nach bildgeführter stereotaktischer Radiotherapie</b> .....	<b>41</b>
<b>Zusammenfassung Publikation Nummer fünf: Akzelerierte Hyperfraktionierung plus Temozolomid beim Glioblastom</b> .....	<b>48</b>
<b>Zusammenfassung Publikation Nummer sechs: Prognostische Indizes für die stereotaktische Radiotherapie von Hirnmetastasen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom</b> .....	<b>57</b>
<b>Diskussion</b> .....	<b>66</b>
<b>Erster Teil</b> .....	<b>67</b>
Stereotaktische Radiotherapie und Radiochirurgie bei Meningeompatienten .....	67
Dosimetrischer Vergleich verschiedener Behandlungsmodalitäten in der stereotaktischen Radiochirurgie des Meningeoms.....	68
Therapieergebnisse bildgeführter stereotaktischer Radiotherapie bei älteren Meningeompatienten: Eine Studie an 100 Patienten .....	70

<b>Schädelbasismeningeome: Langzeitergebnisse nach bildgeführter stereotaktischer Radiotherapie .....</b>	<b>71</b>
<b>Zweiter Teil.....</b>	<b>74</b>
Akzelerierte Hyperfraktionierung plus Temozolomid beim Glioblastom.....	74
<b>Dritter Teil .....</b>	<b>76</b>
Prognostische Indizes für die stereotaktische Radiotherapie von Hirnmetastasen beim Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom.....	76
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>78</b>
<b>Literaturangaben.....</b>	<b>80</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>86</b>
<b>Erklärung .....</b>	<b>87</b>

## Abkürzungen

AHFRT	Akzeleriert-hyperfraktionierte Radiotherapie
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (Carmustin)
CT	Computertomographie
DFMO	Eflornithin
DS-GPA	Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FSRT	Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
GBM	Glioblastoma multiforme
GGG	Golden Grading System
Gy	Gray
hFSRT	Hypofraktionierte stereotaktische Radiotherapie
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
KPS	Karnofsky Index
LINAC	Linearbeschleuniger
MGMT	O-6-Methylguanin-DNA Methyltransferase
MV	Megavolt
nFSRT	Normofraktionierte stereotaktische Radiotherapie
nFRT	Normofraktionierte Radiotherapie
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
QOL	Lebensqualität
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SRS	Stereotaktische Radiotherapie
TMZ	Temozolomid (Temodal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
UICC	Union internationale contre le cancer
WBRT	Ganzhirnbestrahlung
WHO	Weltgesundheitsorganisation

ZNS

Zentrales Nervensystem

## Einleitung

### **Stereotaktische und radiochirurgische Verfahren und Hypofraktionierung**

Der Begriff „Stereotaxie“ wird in der Literatur und im klinischen Sprachgebrauch uneinheitlich und unpräzise benutzt. Im ursprünglichen Sinne bezieht sich der Begriff im radioonkologischen Kontext auf eine Bestrahlung, bei der ein an den Kopf fixierter Ring als Koordinatensystem für die Bestrahlung dient. Das Konzept der stereotaktischen Radiochirurgie wurde ursprünglich von Lars Leksell am Karolinska Institut in Stockholm entwickelt, wobei Leksell die stereotaktische Radiochirurgie folgendermaßen beschrieb: „A high ablative dose is applied to the lesion of interest; thus, a sharp dose fall-off is needed to spare the healthy surrounding tissue“ [1]. Von der Radiochirurgie zu unterscheiden ist die hypofraktionierte stereotaktische Radiotherapie, bei der die Dosis in mehreren Einzeldosen über 2,4 Gy verabreicht wird. Allerdings ist auch hier der Übergang von der stereotaktischen hypofraktionierten Radiotherapie zur Radiochirurgie nicht eindeutig definiert. Im klinischen Alltag in Deutschland werden üblicherweise Einzeldosen bis 5 Gy als hypofraktioniert bezeichnet, während Einzeldosen darüber als radiochirurgisch bezeichnet werden, auch wenn die Gesamtdosis in mehrere Einzeldosen aufgeteilt wird.

Die gebräuchlichsten stereotaktischen Bestrahlungssysteme sind das Leksell Gamma Knife (Elekta, Stockholm, Schweden), das Cyberknife (Accuray, Sunnyvale, CA, USA) sowie Linearbeschleuniger-(LINAC) basierte Systeme mit Micro-Multiblatt-Kollimatoren wie das Novalis Therapiesystem (BrainLAB, Feldkirchen, Deutschland).

Das Cyberknife VSI Radiochirurgie System besteht aus einem robotergesteuerten 6-MV LINAC (1,000 MU/min), der auf einen 6-Achsen-Industrieroboter montiert ist, und einer robotergesteuerten Behandlungsliege. Die Liege kann in drei Ebenen bewegt und um drei Achsen rotiert werden. Das Bildführungssystem besteht aus zwei orthogonal positionierten Röntgenröhren, die zu definierten Zeitpunkten Aufnahmen des Patienten erzeugen. Die Aufnahmen werden dann mit Projektionsaufnahmen verglichen, die aus der Planungs-CT generiert werden. Die Projektionsaufnahmen und die Aufnahmen der Röntgenröhren werden dann automatisch und in Echtzeit abgeglichen, um eventuell „Online“-Korrekturen an der Position des LINACs im Raum vorzunehmen. Der Kopf des Patienten wird während der Behandlung über eine nicht-invasive thermoplastische Maske fixiert [2].

Das Novalis Therapiesystem ist ein LINAC mit einem Micro-Multilamellen-Kollimator. Die Bestrahlung kann über isozentrische Bögen oder stehende Felder appliziert werden. Das raumintegrierte röntgenbasierte Überwachungssystem ExacTrac ermöglicht ähnlich wie beim Cyberknife eine interfraktionelle Patientenpositionierung mithilfe von zwei Röntgenröhren. Der Kopf des Patienten wird ähnlich wie beim Cyberknife mit einer nicht-invasiven thermoplastischen Maske fixiert.

Das Leksell Gamma Knife basiert im Gegensatz zu den beschriebenen Systemen nicht auf einem Linearbeschleuniger, sondern nutzt mehrere Cobalt-60-Strahlenquellen, deren Strahlung sich durch Kollimatoren in einem Punkt trifft. Das Leksell Gamma Knife Perfexion ist momentan die aktuellste Version des Gamma Knife, wobei die Geometrie der Strahlenquellen im Vergleich zu den Vorgängermodellen abgeändert wurde [3]. Insgesamt sind 192 Cobalt-Quellen auf fünf kegelförmig angeordnete Ringe montiert. Der Kopf des Patienten wird mithilfe eines invasiven stereotaktischen Rahmens fixiert. Eine künftige Version des Gamma Knifes, das Gamma Knife Icon, wird auf den stereotaktischen Rahmen zugunsten einer thermoplastischen Maske verzichtet.

### **Hyperfraktionierung und akzelerierte Hyperfraktionierung**

Der Begriff „Hyperfraktionierung“ bezeichnet ein Behandlungsschema, bei dem mehr als eine Bestrahlungsfraction am Tag gegeben wird. Bei der „akzelerierten Hyperfraktionierung“ liegt eine zeitliche Dosisintensivierung vor mit Einzeldosen pro Fraction von  $\geq 1,4$  Gy. Die gängigen Konzepte bestehen aus zwei täglichen Einzeldosen von 1,4 - 1,6 Gy resultierend in einer täglichen Gesamtdosis zwischen 2,8 - 3,2 Gy („akzelerierte Hyperfraktionierung“). Damit liegt eine tägliche Dosisintensivierung von 40 – 60% vor, wodurch auch die Gesamtbestrahlungsdauer verkürzt wird. Die radiobiologische Rationale für die Hyperfraktionierung beruht auf einer verbesserten Erholung des Normalgewebes vom subletalen Strahlenschaden, sofern die zeitlichen Intervalle zwischen den Fractionen mindestens 6 – 12 Stunden betragen. Dadurch kann bei gleicher Gesamtdosis wie bei der Normofractionierung eine Schonung des spät reagierenden Normalgewebes (insbesondere ZNS und Weichgewebe) bei in der Regel unveränderter Tumoreffektivität oder in Verbindung mit einer Dosisescalation eine Verbesserung der Tumoreffektivität bei weitgehend gleichbleibender Spätmorbidität am Normalgewebe erzielt werden im Sinne



einer Verbesserung des therapeutischen Quotienten [4, 5]. Durch die akzelerierte Bestrahlung wird die Gesamtbestrahlungszeit verkürzt, so dass eine höhere Dosisintensität in kürzerer Zeit appliziert werden kann. Dadurch kann bei schnell repopulierenden Tumoren mit hoher Wachstumsfraktion wie z.B. Glioblastomen, undifferenzierten Karzinomen oder Lymphomen die Tumorzellproliferation unter der Bestrahlung gestoppt oder minimiert werden.

### **Neuroonkologische Entitäten**

Primäre ZNS-Tumore machen ca. 1% der jährlichen Krebsneuerkrankungen aus. Für das Jahr 2017 werden für die USA 79.270 neu aufgetretene primäre ZNS-Tumore vorausgesagt. Diese Zahl setzt sich zusammen aus 26.070 primär malignen und 53.200 nicht malignen Hirntumoren [6]. Der häufigste gutartige Tumor des ZNS ist das Meningeom, der häufigste bösartige Tumor das Glioblastom. Den primären ZNS-Tumoren gegenüber stehen in den USA etwa 170.000 - 200.000 neudiagnostizierte Fälle von Hirnmetastasen jährlich.

### **Meningeome**

Meningeome machen etwa 30% aller primären intrakraniellen Neoplasien aus. Die Erkrankung tritt am häufigsten in der sechsten und siebten Lebensdekade auf. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Nach der WHO Klassifikation von 2016 werden Meningeome in die Grade I bis III eingeteilt, wobei die benignen Grad I Meningeome etwa 78% bis 80% der Fälle ausmachen [7]. Atypische Grad II Meningeome machen etwa 20% der Fälle aus und sind mit einer schlechteren Prognose behaftet. Anaplastische Grad III Meningeome machen 3-5% der Fälle aus und zeigen häufig invasives Wachstum – sie haben die schlechteste Prognose.

Üblicherweise besteht die primäre Behandlung in einer vollständigen mikrochirurgischen Resektion, wobei die Nähe zu Risikostrukturen wie Hirnnerven oder Gefäßen die Resezierbarkeit häufig limitiert. Inoperable symptomatische Meningeome werden üblicherweise primär radiotherapeutisch behandelt. Die primäre Radiatio von Meningeomen führt zu vergleichbaren klinischen Ergebnissen wie der operative Eingriff [8]. Grad II/III Meningeome werden nach der primären Resektion üblicherweise adjuvant bestrahlt, um das Lokalrezidivrisiko zu senken [9, 10].

Da die Inzidenz des Meningeoms mit dem Alter zunimmt, ergibt sich im klinischen Alltag häufig die Frage nach der prognostischen Operabilität älterer Meningeompatienten. Eine Metaanalyse auf der Basis von 7.010 Patienten über 64 Jahre ergab eine 90-Tage-Mortalität von 6,6% und eine Ein-Jahres-Mortalität von 9,6%. Die Gesamtkomplikationsrate lag bei 20% [11]. Diese Daten weisen eindrucksvoll darauf hin, dass eine gute Patientenselektion bei der Entscheidung zu einer operativen Therapie älterer Meningeompatienten eine wichtige Rolle spielt und dabei eine Risikoabwägung gegen die nicht-invasive SRS vorgenommen werden muss.

Aufgrund der anatomisch komplexen Lagebeziehungen sind Schädelbasismeningeome besonders schwierig zu operieren. Keilbeinmeningeome können Kontakt zum Sinus cavernosus, zur Arteria carotis interna oder zu verschiedenen Hirnnerven haben. Tumoren der hinteren Schädelgrube können Kontakt zum Nervus facialis und trigeminus haben oder das Kleinhirn bzw. den Hirnstamm komprimieren. Historisch galt die Neurochirurgie als Goldstandard in der Therapie der meisten Schädelbasismeningeome [12]. Für eine chirurgische Intervention spricht die Tatsache, dass hier eine eindeutige Histologie gewonnen wird. Ein chirurgischer Zugang bietet sich vor allem bei relativ avaskularisierten Läsionen ohne allzu große Nähe zu Risikostrukturen an. Stark vaskularisierte, tief gelegene Läsionen der Schädelbasis hingegen sind anspruchsvoll zu operieren und zum Teil ist es notwendig, Kollegen der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde hinzuzuziehen [13-15]. Als alternative Behandlungsmöglichkeit von Schädelbasismeningeomen bietet sich die Radiotherapie an. In den letzten zwei Dekaden zeigte sich ein massiver technologischer Fortschritt im Bereich der Radiotherapie [12]. Bildgeführte Hochpräzisionstechniken, wie die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie und die Radiochirurgie, haben Einzug in den klinischen Alltag gehalten und ermöglichen die Strahlentherapie von Läsionen in unmittelbarer Nähe zu sensiblen anatomischen Strukturen [16-18]. Große Studien haben gezeigt, dass die fraktionierte Radiotherapie und die Radiochirurgie sichere und effektive Methoden zur Behandlung von Meningeomen darstellen [19-24]. Die Anzahl der Publikationen zur fraktionierten Radiotherapie von Schädelbasismeningeomen am Linearbeschleuniger ist jedoch sehr limitiert, historisch wurden vor allem Datensätze zur Behandlung am Gammaknife publiziert [25, 26].

## **Glioblastome**

Gliome sind die häufigsten malignen Hirntumore des Erwachsenen. Sie bilden ca. ein Drittel aller primären Hirntumore und etwa 80% aller primären malignen Hirntumore in den USA [6]. Das häufigste und bösartigste Gliom ist das Glioblastom. Die mediane Überlebenszeit beträgt nach Resektion und adjuvanter Radiochemotherapie etwa 15 Monate. Die Inzidenz ist bei Patienten über 50 Jahren am höchsten, so dass anzunehmen ist, dass die Inzidenz mit der steigenden Lebenserwartung in Zukunft ansteigen wird. Positive prognostische Faktoren für OS und PFS sind jüngeres Alter, hoher Karnofsky Index (KPS), fehlender oder geringer postoperativer Residualtumor und eine O-6-Methylguanin-DNA Methyltransferase (MGMT)-Genmethylierung [27-29]. Der derzeitige Therapiestandard sieht eine maximale mikrochirurgische Resektion gefolgt von einer adjuvanten konkomitanten Radiochemotherapie mit Temodal (TMZ) gefolgt von einer 6 monatigen alleinigen Temodalgabe vor [29]. Als weltweiter Standard gilt die konventionell fraktionierte Radiotherapie mit 2 Gy bis 60 Gy. Für die postoperative Behandlung älterer Patienten wurden verschiedene hypofraktionierte Bestrahlungsschemata sowie die alleinige TMZ Therapie untersucht [30, 31].

Andere Autoren testeten hyperfraktionierte (HFRT) und akzeleriert hyperfraktionierte (AHFRT) Schemata in der prä-TMZ Ära, wobei die Ergebnisse hier insgesamt widersprüchlich waren [32-34]. So zeigten Lutterbach et al. nach einer AHFRT Bestrahlung mit 3 x 1,5 Gy täglich bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy ein medianes Überleben von 8,8 Monaten [33]. In einer Akzelerierungsstudie der EORTC wurde eine dreimalige tägliche Bestrahlung mit 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 42, 48, 54 und 60 Gy getestet. Es ergab sich ein medianes Überleben von 8,7 Monaten, ohne dass signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nachgewiesen wurden [32]. In einer prospektiven Studie verglichen Nieder et al. die Schemata 2 x 1,3 bis 78 Gy, 2 x 1,5 bis 60 Gy und 2 bis 60 Gy; es ergaben sich mediane Überlebensraten von 7-10 Monaten ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen [35]. In der RTOG Studie 83-02 wurde ein Teil der Patienten mit einer HFRT bestrahlt: 2 x 1,2 bis 64,8, 72, 76,8 oder 81,6 Gy, ein weiterer Teil der Patienten wurde mit einer AHFRT behandelt: 2 x 1,6 bis 48 oder 54,4 Gy. Hierbei ergab sich ein signifikant besseres Überleben für die Patienten, die mit einer dosisesskalierten HFRT von 76,8 oder 81,6 Gy behandelt wurden im Vergleich zur AHFRT Gruppe [36].

Die RTOG-Studie 90-06 verglich ein dosiseskaliertes HFRT Schema von 2 x 1,2 bis 72 Gy + BCNU mit einem konventionellen Schema von 2 bis 60 Gy + BCNU. Hier zeigte sich kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den beiden Gruppen [37].

### **Hirnmetastasen**

Deutlich häufiger als primäre maligne Hirntumoren kommen Hirnmetastasen vor [38]. Tatsächlich entwickeln 20-40% aller Krebspatienten Hirnmetastasen im Verlauf ihrer Erkrankung [39]. Die Inzidenz von Hirnmetastasen ist in der entwickelten Welt insgesamt steigend, dies ist vermutlich auf die längere Lebenserwartung der Gesamtbevölkerung sowie auf die Entwicklung neuer Systemtherapien, die die Blut-Hirn-Schranke nicht in ausreichendem Maße penetrieren können, zurückzuführen [39]. Je nach Lokalisation verursachen Hirnmetastasen unterschiedliche neurologische Defekte, generell führen sie häufig zu kognitivem Verfall. Etwa 20% aller krebsbedingten Todesfälle sind auf Hirnmetastasen zurückzuführen. Das mediane Gesamtüberleben liegt unter einem Jahr. Hier gibt es allerdings erhebliche Unterschiede; das Gesamtüberleben wird unter anderem von den folgenden Faktoren beeinflusst: KPS, extrakranieller Krankheitsstatus, Anzahl der metastatischen Läsionen, Tumorgroße und Histologie [40]. Bis vor kurzem galt die Ganzhirnbestrahlung (WBRT) als Goldstandard der Therapie von hirnmetastasierten Patienten – diese Behandlung verlängert das Überleben und verbessert die Lebensqualität (QOL) [41]. Als Kritikpunkte werden üblicherweise die lange Therapiedauer von 2-3 Wochen, die Verzögerung einer Chemotherapie und der wahrscheinlich negative Einfluss auf neurokognitive Funktionen bei Langzeitüberlebenden genannt [42]. Nachdem Hellmann und Weichselbaum 1995 das Konzept der „Oligometastasierung“ entwickelt hatten, wurden vermehrt Anstrengungen unternommen, gezieltere stereotaktische Behandlungsverfahren in der Therapie von Hirnmetastasen zu etablieren [43, 44]. Es wurde gezeigt, dass lokale Therapieverfahren weniger neurokognitive Langzeitnebenwirkungen haben und die Lebensqualität weniger stark beeinflussen, ohne das Gesamtüberleben zu verkürzen [45]. Im klinischen Alltag werden üblicherweise Patienten mit längerer Lebenserwartung und eher oligometastasierten Tumoren stereotaktisch behandelt, während Patienten mit ausgeprägter Metastasierung und kürzerer Lebenserwartung einer WBRT zugeführt werden. Für den Radioonkologen kann es im klinischen Einzelfall schwierig sein, die Lebenserwartung

des Patienten abzuschätzen. In verschiedenen Arbeiten wurde daher versucht, prognostische Indizes aus diesen Faktoren zu berechnen, die eine Entscheidung darüber erlauben, welche Patienten von einer aggressiven Therapie der Hirnmetastasen profitieren [46, 47].

### **Zielsetzung**

Ziel der vorliegenden Arbeiten war die Untersuchung der drei häufigsten intrakraniellen onkologischen Entitäten im Kontext der modernen Strahlentherapie. Die Fragen, die sich hierbei im Laufe der letzten Jahre ergaben, waren die folgenden:

- 1) Welche Rolle spielt die stereotaktische Radiotherapie bzw. Radiochirurgie bei der Behandlung des Meningeoms?
- 2) Welches der gebräuchlichsten Hochpräzisionssysteme kann aus dosimetrischer Perspektive die präziseste Strahlentherapie liefern?
- 3) Sollte die Rolle der Strahlentherapie in der Behandlung älterer Meningeompatienten gestärkt werden?
- 4) Welche Rolle spielt die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie bei der Behandlung von Schädelbasismeningeomen?
- 5) Spielt die (akzelerierte) Hyperfraktionierung mit ihren postulierten radiobiologischen Vorteilen eine Rolle in der Therapie des Glioblastoms in der Temodal-Ära?
- 6) Welche Daten können wir der Therapieentscheidung bei Patienten mit Hirnmetasen zugrunde legen bzw. sind die historisch im Kontext der Ganzhirnbestrahlung genutzten prognostischen Indizes auch für allein stereotaktisch behandelte Patienten anwendbar?

## Eigene Arbeiten

### **Zusammenfassung Publikation Nummer eins: Stereotaktische Radiotherapie und Radiochirurgie bei Meningeompatienten**

Kaul D, Budach V, Wurm R, Gruen A, Graaf L, Habbel P, Badakhshi H

#### **Linac-based stereotactic radiotherapy and radiosurgery in patients with meningioma.**

Radiation Oncology, 2014, 9:78.

DOI: <https://doi.org/10.1186/1748-717X-9-78>

In dieser ersten Arbeit sollten Faktoren untersucht werden, die das klinische Ergebnis fraktionierter LINAC-basierter stereotaktischer Radiotherapie (FSRT) und Radiochirurgie (SRS) bei Patienten mit intrakraniellem Meningeom beeinflussen. Hierfür wurden die Daten aller Patienten ausgewertet, die im Zeitraum zwischen 10/95 und 03/2009 an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin behandelt worden waren. Es wurden insgesamt 297 Patienten identifiziert. Das mediane Alter lag bei 59 Jahren. Fünfundzwanzig Patienten präsentierten sich mit einem Grad I Meningeom, 20 Patienten mit einem Grad II Meningeom und 12 Patienten mit einem Grad III Meningeom. Bei 215 Patienten erfolgte kein histologischer Nachweis (Grad 0). Insgesamt erhielten 144 Patienten eine primäre und 158 Patienten eine postoperative Radiotherapie. Hundertneunundsiebzig Patienten erhielten eine normofraktionierte Bestrahlung (nFSRT), 92 Patienten wurden mit einem hypofraktionierten Schema behandelt, 26 Patienten erhielten eine Radiochirurgie. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 35 Monate. Für das Gesamtkollektiv betrug das progressionsfreie Überleben (PFS) 92,3% nach 3 Jahren, 87% nach 5 Jahren und 84,1% nach 10 Jahren. Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie erhalten hatten, zeigten niedrigere PFS-Raten als Patienten, die eine primäre Radiotherapie erhalten hatten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den PFS-Raten der Patienten im Hinblick auf die Fraktionierung (nFSRT, hFSRT und SRS) und auch kein Zusammenhang zwischen Tumorgröße und PFS.

Patienten, die normofraktioniert bestrahlt worden waren, zeigten weniger akute Toxizität als jene, die hypofraktioniert behandelt worden waren. Die Rate an lokalen Strahlenreaktionen im Sinne von Ödemen war in der Grad 0/I Gruppe signifikant niedriger als in der Grad II/III Gruppe.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass FSRT eine effektive und sichere Behandlungsmodalität für die Behandlung intrakranieller Meningeome ist. Als prognostische Faktoren des progressionsfreien Überlebens wurde der pathologische Malignitätsgrad identifiziert. Weiterhin zeigen sich signifikant bessere PFS-Raten für Patienten, die primär radiotherapiert wurden, im Vergleich zu Patienten, die adjuvant bestrahlt wurden. Die normofraktionierte Bestrahlung scheint in der akuten Phase der Nebenwirkungen besser verträglich zu sein.

RESEARCH

Open Access

# Linac-based stereotactic radiotherapy and radiosurgery in patients with meningioma

David Kaul<sup>1\*</sup>, Volker Budach<sup>1</sup>, Reinhard Wurm<sup>3</sup>, Arne Gruen<sup>1</sup>, Lukas Graaf<sup>1</sup>, Piet Habbel<sup>2</sup> and Harun Badakhshi<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** It was our purpose to analyze long-term clinical outcome and to identify prognostic factors after Linac-based fractionated stereotactic radiotherapy (Linac-based FSRT) and stereotactic radiosurgery (SRS) in patients with intracranial meningiomas.

**Materials and methods:** Between 10/1995 and 03/2009, 297 patients with a median age of 59 years were treated with FSRT for intracranial meningioma. 50 patients had a Grade I meningioma, 20 patients had a Grade II meningioma, 12 patients suffered from a Grade III tumor, and in 215 cases no histology was obtained (Grade 0). Of the 297 patients, 144 underwent FSRT as their primary treatment and 158 underwent postoperative FSRT. 179 patients received normofractionated radiotherapy (nFSRT), 92 patients received hypofractionated FSRT (hFSRT) and 26 patients underwent SRS. Patients with nFSRT received a mean total dose of  $57.31 \pm 5.82$  Gy, patients with hFSRT received a mean total dose of  $37.6 \pm 4.4$  Gy and patients who underwent SRS received a mean total dose of  $17.31 \pm 2.58$  Gy.

**Results:** Median follow-up was 35 months. Overall progression free survival (PFS) was 92.3% at 3 years, 87% at 5 years and 84.1% at 10 years. Patients with adjuvant radiotherapy showed significantly better PFS-rates than patients who had been treated with primary radiotherapy. There was no significant difference between PFS-rates of nFSRT, hFSRT and SRS patients. PFS-rates were independent of tumor size. Patients who had received nFSRT showed less acute toxicity than those who had received hFSRT. In the Grade 0/I group the rate of radiologic focal reactions was significantly lower than in the atypical/malignant histology group.

**Conclusion:** This large study showed that FSRT is an effective and safe treatment modality with high PFS-rates for intracranial meningioma. We identified "pathological grading" and "prior surgery" as significant prognostic factors.

**Keywords:** Meningioma, Local control, Stereotactic fractionated radiotherapy, Image-guided radiotherapy

## Background

Meningioma is the second most common primary intracranial tumor that arises from the cap cells of the arachnoid membrane and is more common in women than in men, incidence peaks in the fifth, sixth, and seventh decade [1]. About 85% of meningiomas are slow growing Grade I tumors, approximately 10% are Grade II atypical lesions, and 3–5% are anaplastic Grade III lesions.

Microsurgical resection is usually the treatment of choice for symptomatic tumors but may not always be possible, due to proximity to critical structures. Higher Grade tumors have higher risks of recurrence after

surgical resection [2,3]. Postoperative FSRT may prolong time to recurrence and is usually recommended after incomplete resection. Inoperable symptomatic Grade I meningiomas can be treated using FSRT with results comparable to those of complete resection [4,5].

Grade II meningiomas are found in 5-20% of the patients; 40-60% of these patients remain disease-free at 10 years after definitive treatment [6,7]. Grade III tumors account for 1-5% and recurrence-free survival is usually less than 2 years [7]. Grade II/III meningiomas are commonly treated with postoperative FSRT after incomplete or complete resection [8,9]. In the present study, we analyzed the results in one of the largest populations of meningioma-patients treated with Linac-based image-guided FSRT in a single institution. The purpose was to gain information on long-term clinical outcome, relevant

\* Correspondence: David.Kaul@charite.de

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, Charité School of Medicine and University Hospital, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Kaul et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.



prognostic factors and contribute to the ongoing multidisciplinary discussions.

## Methods

### Treatment decisions, patient selection and dose regimens

We performed a retrospective analysis of 372 patients who underwent FSRT of an intracranial meningioma between 10/1995 and 03/2009. 5 patients receiving re-irradiation due to a secondary meningioma were excluded. In 3 patients the diagnosis was questionable, 62 patients were excluded because of incomplete follow-up. In 5 patients the fractionation scheme was not determinable. Follow-up data were analyzed until March 2010. The study was approved by the local Ethics Committee of Charité University Medicine, Berlin. The research was in compliance with the Helsinki Declaration.

In our institution treatment decisions are based on an interdisciplinary vote. Adjuvant FSRT is offered to all resected Grade II and III meningioma-patients; Symptomatic Grade I meningiomas are treated with adjuvant RT only after incomplete resection or when recurrence occurs after total resection. Inoperable Grade II or III tumors as well as inoperable symptomatic Grade I tumors are treated using primary FSRT.

1.6-2.2 Gy were considered normofractionated (nFSRT), 2.2-5 Gy were considered hypofractionated (hFSRT) and high single doses delivered in less than 5 sessions were considered stereotactic radiosurgery (SRS).

Tumors in close proximity to critical structures were assigned to nFSRT, while large tumors (> 2 cm) distant to critical structures underwent hFSRT and small tumors (< 2 cm) were treated by SRS.

### Stratification and variables

Patient data were analyzed according to grading, location, predicted peri-operative risk/operability, tumor size and sequence of therapy. Two groups were defined: group 1 encompasses all Grade I meningiomas, as well as all meningiomas with no histology available (Grade 0). Group 2 encompasses all Grade II and III meningiomas.

The tumor location was divided into 3 groups according to the Novel "CLASS" Algorithmic Scale for Patient Selection in Meningioma Surgery: low risk, medium risk, high risk and optical nerve sheath (ONSM) [10].

Follow-up examinations, including MRI as well as clinical, and neurologic examinations were performed at 6 weeks, 3 months, 9 months, 15 months after treatment and then annually.

We distinguished between primary radiation treatment and postoperative radiotherapy. Acute toxicity in the first 90 days after FSRT was graded using a modified version of the Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE v4.0).

### Technical set-up

From 1995–2003 meningioma patients underwent "sharp" fixation using a stereotactic head ring and an oral bite Plate. A 6 MV Linac (Varian® USA) with an add-on micro-multileaf collimator (mMLC) (BrainLab® Co, Germany) was used. Coordinates for SRS were set by a laser-based stereotactic localizer. This set up allowed delivering shaped beams. In 2004 we started using Novalis® (BrainLab®) with beam shaping capability using build-in MLC and image guidance. Novalis ExacTrac® image guided frameless system enabled us to image the patient at any couch position using a frameless positioning array. MRI/CT-fusion planning was performed. The three-dimensional treatment planning system Brainscan® (Brain Lab AG, Germany) was used, which was later replaced by iplanRT®. The gross tumor volume (GTV) was defined as the area of contrast enhancement on T1-weighted MRI images, the planning target volume (PTV) included a 2 mm isotropic safety margin. The dose was prescribed to a reference point, which was the isocenter (or the center of GTV), though 100% was not the maximum dose but the dose at the aforementioned reference point. Patients received the prescribed dose to the 80th isodose at the tumor margin plus a safety margin of 5 mm in Grade II and III meningiomas. Organs at risk (OAR) such as optic nerves, the chiasm, lenses and the brainstem, were delineated. Dose constraints were according to the data published by Emami et al. 1991 [11]. The TD 5/5 to be respected was as follows: for optic nerves 50 Gy, for chiasm 50 Gy, for lenses 10 Gy and for the brainstem 50 Gy, respectively.

### Formulas and statistics

The equivalent 2 Gy dose (EQD2) was calculated according to the formula,  $EQD2 = n \times d \times (a/b + d)/(a/b + 2)$ .

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 19 (New York, USA).

## Results

### Patients

297 meningioma patients treated in our department between October 1995 and March 2009 were included in the analysis. Patient characteristics are summarized in Table 1.

### Localization

Tumors were grouped according to the "CLASS" Algorithmic Scale for Patient Selection in Meningioma Surgery: 9.8% had a low risk localization, 13.5% showed a moderate risk localization, 71.7 showed a high risk localization and 5.1 percent were ONSM.

### Progression free survival

PFS-rates are summarized in Table 2. In the entire cohort progression free survival was 92.3% after 3 years, 87% after 5 years and 84.1% after 10 years (Figure 1).

**Table 1 Characteristics of the 297 meningioma patients analyzed**

		Overall collective (n = 297)		Group 1 U/WHO1 (n = 265)		Group 2 WHO2/3 (n = 32)	
		Mean	Min/Max	Mean	Min/Max	Mean	Min/Max
Age with beginn of RT		59	20/87	59	20/87	60.13	38/76
Mean volume		15.01	0.26/190.85	15.77	0.26/190.85	6.62	0.84/27.42
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Gender	m	95	32	75	28.3	20	62.5
	f	202	68	190	71.7	12	37.5
Location	Skull Base	254	85.5	246	92.8	8	25
	Falx/Parasagittal	20	6.7	10	3.8	10	31.3
	Convexity	23	7.7	9	3.4	14	43.8
WHO grading	n/a	215	72.4	215	81.2	-	-
	WHO 1	50	16.8	50	18.9	-	-
	WHO 2	20	6.7	-	-	20	62.5
	WHO 3	12	4.0	-	-	12	37.5
Prior surgery	Primary RT	144	48.5	143	54	1	3.1
	Adjuvant RT	153	51.5	122	46	31	96.9
Peritumoral edema	yes	13 <sup>§</sup>	6.6	12 <sup>¶</sup>	6.7	1	5.56 <sup>§</sup>
Multiple meningiomas	yes	58	19.5	52	19.6	6	18.8
Fractionation Scheme	FSRT	179	60.3	158	59.6	21	65.6
	hFSRT	92	31.0	82	30.9	10	31.3
	SRS	26	8.8	25	9.4	1	3.1
Mean total dose		47.7	13.5/95.4	47.1	13.5/63	52.4	15/95.4
Follow up-time in months		35	1/132	38	1/132	12.5	2/80

<sup>§</sup>n = 197.

<sup>¶</sup>n = 197.

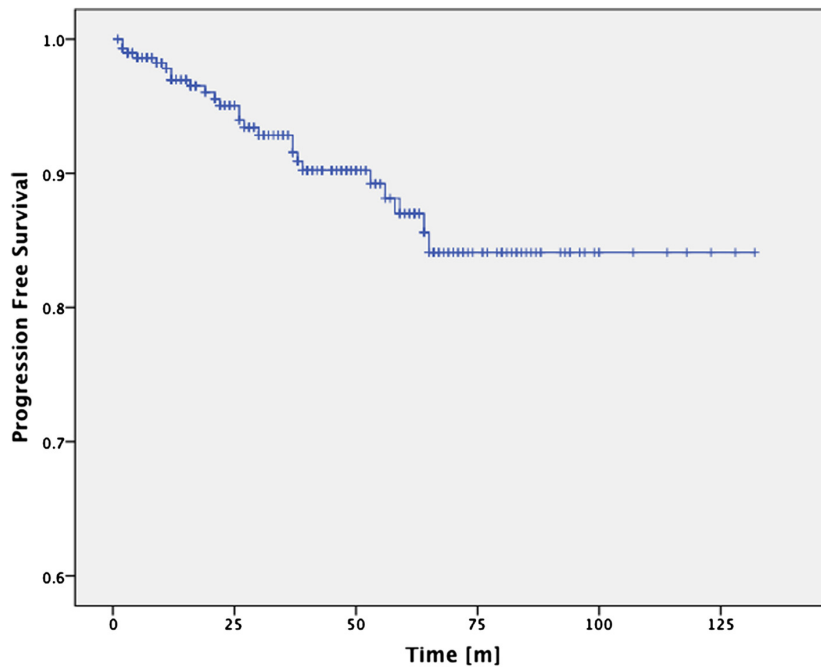
<sup>§</sup>n = 18.

In the benign/unknown histology group PFS-rates were 96.8%, 92.7% and 89.6% at 3, 5 and 10 years (Figure 2). Patients with histologically proven Grade I meningioma showed PFS-rates of 93.9% after 3 years and 85.8% after 5 years and 10 years and patients with unknown histology showed PFS-rates of 97.4%, 94.2% and 90.4% for 3, 5 and 10 years (Figure 3), there was no significant difference between PFS-rates of proven Grade I tumors and tumors of unknown histology ( $p = 0.172$ , Log-Rank Test). In the Grade II/III group PFS-rates were 52.6% after 3 years and 19.7% after 5 years, 10 year rates could not be calculated since all cases had been censored (Figure 2). The difference in PFS-rates between group 1 and group 2 was highly significant in the Log-Rank Test ( $p < 0.0001$ ). Patients with Grade II meningioma had PFS-rates of 62.7% after 3 years and 41.8% after 5 years, 10 year rates could not be calculated since all cases had been censored (Figure 3).

Patients with a target volume of more than 60 cm<sup>3</sup> have been described to have significantly worse local control rates [12]. In this study tumors with a volume below 60 cm<sup>3</sup> had no significantly better PFS-rate than

**Table 2 PFS-rates**

	PFS-rates		
	3 years	5 years	10 years
Entire cohort	92.30%	87.00%	84.10%
Group 1 (unknown/Grade I)	96.80%	92.70%	89.60%
Group 2 (Grade II/III)	52.60%	19.70%	n/a
Unknown histology	97.40%	94.20%	90.40%
Grade I	93.90%	85.80%	85.80%
Grade II	62.70%	41.80%	n/a
Grade II	29.30%	n/a	n/a
Volume < 60 ccm	95.80%	91.20%	89.30%
Volume > 60 ccm	100%	85.70%	n/a
Primary RT	98.10%	98.10%	96.80%
Postoperative RT	87.60%	78.10%	73.40%
nFSRT	92.70%	88.90%	86.90%
hFSRT	92.40%	80.90%	n/a
SRS	95.80%	87.80%	n/a



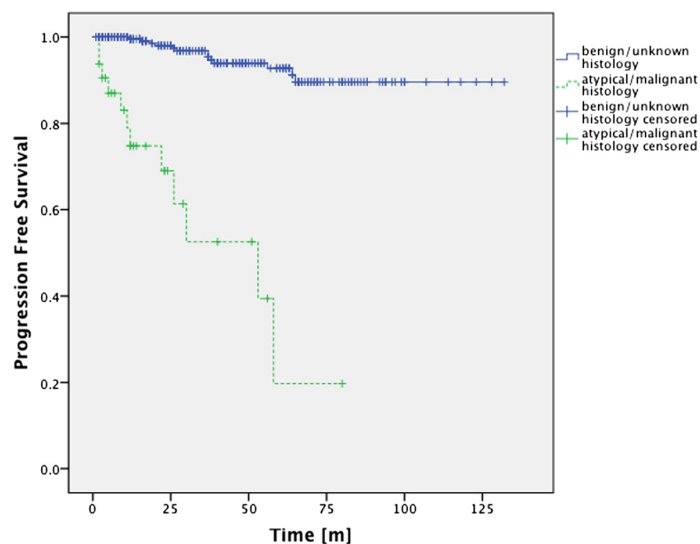
**Figure 1** PFS-rates of the entire cohort.

those over 60 cm<sup>3</sup> (Figure 4). It has to be mentioned though, that there is a bias in treatment selection, since tumors with a diameter < 2 cm usually received SRS.

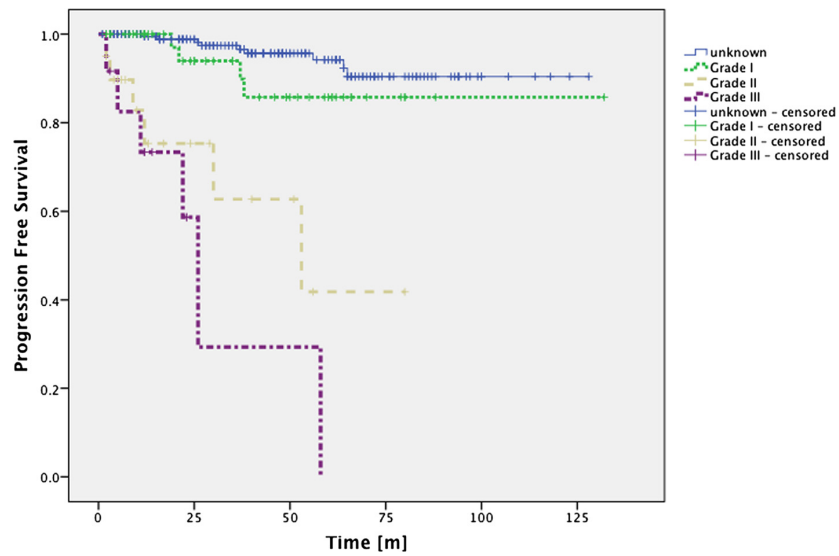
An analysis of the factor “prior surgery” showed significant differences in PFS-rates. Patients who had

undergone surgical resection showed worse PFS-rates (Figure 5).

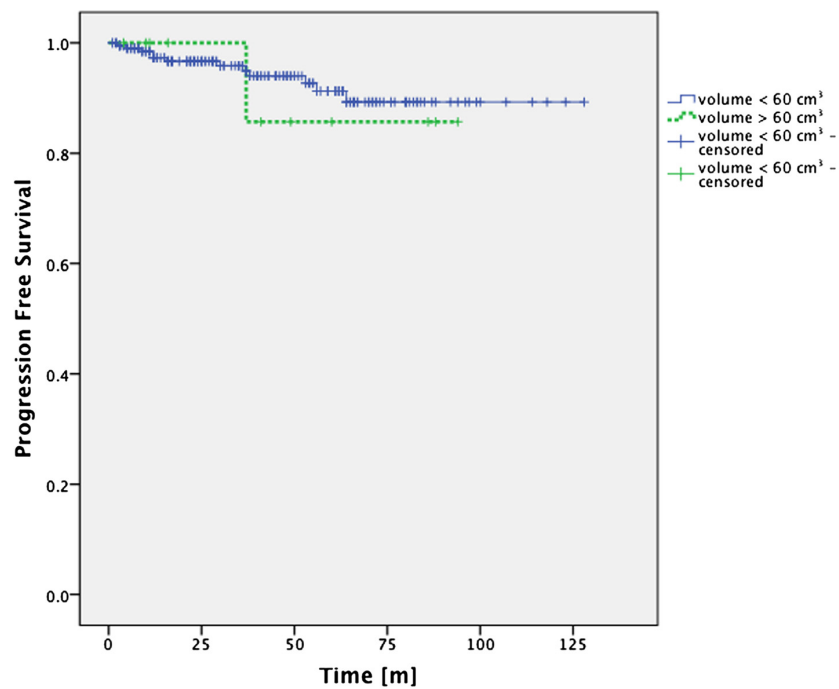
Patients with nFSRT received a mean total dose of 57.31 ± 5.82 Gy, patients with hFSRT received a mean total dose of 37.6 ± 4.4 Gy and patients who underwent



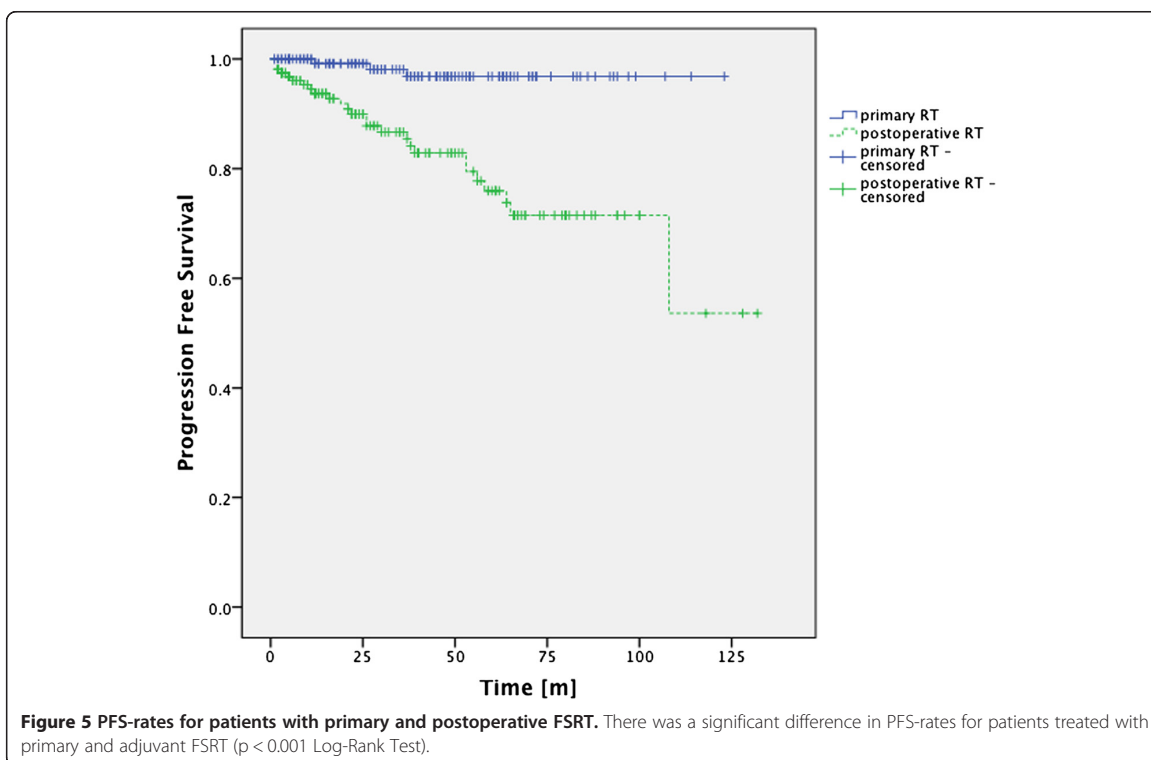
**Figure 2** PFS-rates of group 1 and group 2. There is a significant difference between the PFS-rates of both groups ( $p < 0.001$ ; Log-Rank Test).



**Figure 3 PFS-rates for meningiomas of unknown histology as well as Grade I, II and III meningiomas.** There is no significant difference between the PFS-rates of meningiomas of unknown histology and Grade I tumors ( $p = 0.172$ ; Log-Rank Test). Unknown histology vs. Grade II ( $p < 0.0001$ ; Log-Rank Test), unknown histology vs. Grade III ( $p < 0.0001$ ; Log-Rank Test), Grade I vs. Grade II ( $p < 0.002$ ; Log-Rank Test), Grade I vs. Grade III ( $p < 0.0001$ ; Log-Rank Test).



**Figure 4 PFS-rates of patients with tumors above and below 60 cm<sup>3</sup>.** There is no significant difference between the PFS-rates of patients with tumors above and patients with tumors below 60 cm<sup>3</sup> ( $p = 0.768$ ; Log-Rank Test).



SRS received a mean total dose of  $17.31 \pm 2.58$  Gy. These values translate into EQD<sub>2,10</sub>-values of  $56.37 \pm 5.72$  Gy for nFSRT,  $45.17 \pm 3.26$  Gy for hFSRT and  $38.93 \pm 9.66$  Gy for SRS. There was no significant difference in terms of PFS-rates between nFSRT, hFSRT and SRS treatment. the 3 groups ( $p = 0.811$ ; Log-Rank Test) (Figure 6).

#### Radiologic response

Radiologic response was evaluated using MRI (T1, T2 and FLAIR sequence). Response rates are shown in Table 3. In group 1 252 patients (95.1%) were locally controlled, 18.1% tumor regression. Only 4.9% of patients showed local progression. In the atypical/malignant histology group worse local control was seen (62.5%,  $p < 0.001$ ), but interestingly there was no significant difference between group 1 and group 2 when looking at tumor regression (18.1% in group 1 vs. 15.6% in group 2). In our analysis of subgroups none of the following variables showed significant influence on tumor regression, neither “tumor volume” nor “prior surgery” nor the fractionation scheme.

#### Acute toxicity

The most common acute Grade I symptoms for the entire cohort were headache, fatigue, local alopecia and

local skin reaction. The most common acute Grade II symptoms were headache, vertigo and nausea.

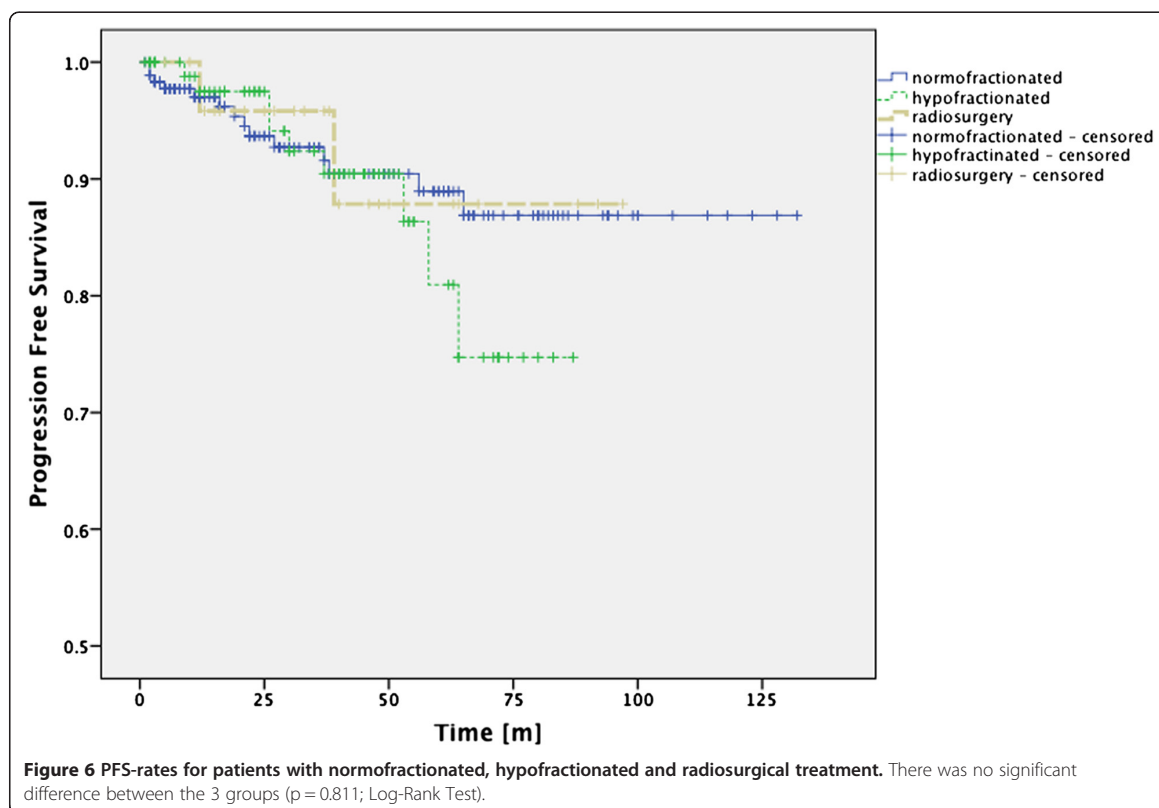
The difference in acute toxicity between group 1 and group 2 was not significant.

Patients with tumors smaller than  $60 \text{ cm}^3$  did not show a significantly different rate of acute toxicity than patients with a tumor diameter above  $60 \text{ cm}^3$  ( $n = 192$ ,  $p = 0.28$ ). As mentioned above though there is a bias in treatment, since smaller tumor usually received SRS.

There was a significant difference in acute toxicity for different fraction schemes: Patients receiving nFSRT showed more acute toxicity compared to hFSRT or SRS (67.1% vs. 47.9% and 35%). This difference was mainly due to Grade I reactions (FSRT: 50.3%, hFSRT: 31% SRS: 10%;  $p < 0.001$ ), Grade II and III reactions were even a bit higher in Patients receiving hFSRT or SRS, although this effect was not significant.

#### Late toxicity

For  $n = 276$  patients (92.9%) of the entire cohort evaluation of late toxicity was available, 98 (35.5%) showed late toxicity. The most common Grade I symptoms were headache and fatigue. The most common Grade II symptoms were headache, dizziness and seizures. Grade III late toxicity was seen 0.7% of the patients.



The difference in late toxicity between group 1 and group 2 was not significant.

#### Focal reactions and corticosteroid treatment

New peritumoral edema during follow-up was described in 14.8% of all patients in the entire cohort. In group 1 the rate of focal reaction was significantly lower than in group 2; 12.8% compared to 31.2% ( $p = 0.014$ ).

Therapy with corticosteroids was necessary in 12.8% of the patients. There was no significant difference between group 1 and group 2 concerning treatment with steroids (16.2% vs. 13.3%).

**Table 3** Tumor response rates

		Tumor response			Total
		Progress	Stable	Regression	
Group 1	n	13	204	48	265
	%	4.9%	77%	18.1%	100.0%
Group 2	n	12	15	5	32
	%	37.5%	46.9%	15.6%	100.0%
Overall collective	n	25	219	53	297
	%	8.4%	73.7%	17.8%	100.0%

#### Discussion

This study is the second largest analysis of Linac-based FSRT for intracranial Grade I-III meningiomas after the study by Milker-Zabel et al. [13]. We show here that Linac-based FSRT is a safe option in the treatment of intracranial meningiomas with a low risk of acute or late toxicity and can thus corroborate the findings by Milker-Zabel et al. Patients with meningiomas that score high on the “CLASS” -scale are more likely to receive primary radiotherapy meaning that the patients have undergone negative preselection. Considering this fact the good PFS rates seen after radiotherapy are even more encouraging.

In the entire cohort (Grade 0-III) progression free survival was 92.3% at 3 years, 87% at 5 years and 84.1% at 10 years. Similar results have been shown for gamma knife radiosurgery of Grade I-III meningiomas by Nakaya et al. who found PFS-rates of 94%, 83%, and 58% at 3, 5 and 10 years respectively [14].

In the benign/unknown histology group PFS-rates were 96.8%, 92.7% and 89.6% at 3, 5 and 10 years. In a study by Compton et al. similar PFS-rates for FSRT-treated benign and unknown histology meningiomas are shown: 96.3% at 3 years and 93% at 5 years [15].

Only looking at patients with histologically proven Grade I meningioma PFS-rates were 93.9% at 3 years and 85.8% at 5 years and at 10 years. Milker-Zabel et al. found similar PFS-rates of 98.5% at 3 years, 90.5% at 5 years, and 89% at 10 years for FSRT-treated Grade I meningiomas. In a study by Debus et al. the overall actuarial survival rate of patients with WHO Grade I meningioma was 97% at 5 years and 96% at 10 years [16]. Kreil et al. showed similar results for benign histology meningiomas treated with gamma knife radiosurgery: 98.5% at 5 years and 97.2% at 10 years [17].

We found that group 2 had PFS-rates 52.6% at 3 years and 19.7% at 5 years, 10 year rates could not be calculated since all cases had been censored. Compten et al. showed a slightly lower PFS-rate of 40% for Grade II/III meningiomas at 3 years [15].

Patients with Grade II meningioma had PFS-rates of 62.7% at 3 years and 41.8% at 5 years, 10 year rates could not be calculated since all cases had been censored. Milker-Zabel et al. showed better recurrence-free survival rates of 96% at 3 years, 89% at 5 years, and 67% at 10 years for Grade II meningiomas [12]. However these data might be a statistically biased due to the small number of patients with proven Grade II meningioma.

In general it must be mentioned that the role of adjuvant radiotherapy of Grade II/III meningiomas remains unclear due to inconsistent evidence from retrospective studies [18].

Independent of histology we showed 5 year PFS-rates of 96.8% for patients who had undergone primary radiation and 78.1% for patients who had received surgical resection. Nutting et al. found a 5-year PFS-rate of 92% in patients with benign meningiomas which had been treated with adjuvant conventional FSRT after surgery [19]. In a study by Goldsmith et al. a 5-year progression-free survival rate of 89% was reported for patients with subtotaly resected Grade I meningioma after postoperative FSRT [20].

We found a significant difference in PFS-rates for patients who had undergone surgical resection and those who had received primary radiation ( $p < 0.001$ , log-rank test). This result was to be expected since Grade I meningiomas are usually not treated with adjuvant FSRT after complete resection.

Milker-Zabel et al. found that patients with a tumor volume  $>60 \text{ cm}^3$  had a higher recurrence rate than patients with a lower tumor volume. We did not find significant differences in PFS-rates between these two groups. However, considering that only 11 of the entire cohort showed a tumor volume above  $60 \text{ cm}^3$ , the number of cases analyzed here might just be too low to be significant.

We found that patients with nFSRT showed more acute toxicity than those with hFSRT or SRS. This

difference was mainly due to Grade I reactions. The rate of Grade II and III reactions was higher in patients who received hFSRT or SRS (however this effect was not significant). This might be due to the prolonged treatment in nFSRT-patients. These patients had the time to develop Grade I reactions whereas hypofractionated patients might have skipped Grade I reactions and developed Grade II/III reactions faster.

In the entire cohort 35.5% of the patients showed late toxicity. Compten et al. found late toxicity in 20.8% of meningioma patients after FSRT. Hamm et al. found late toxicity of only 14.3% in a cohort of 224 patients (183 nFSRT, 30 hFSRT and 11 SRS). However it has to be noticed that retrospective analyses of toxicity are bias-prone due to interobserver variabilities. Also the relatively high total dose delivered may play a role here.

Engenhardt et al. who found 30% of patients to show chronic late toxicity after a mean single fraction dose of 29 Gy which is similar to 36% late toxicity found in SRS patients in this study [21].

We found Grade III late toxicity in 0.7% of the patients, which is similar to the results shown in a study by Goldsmith et al. where 3.6% of 140 patients treated with a radiation dose of 57.6 Gy showed Grade III late toxicity [20]. Jalali et al. found chronic late toxicity in 6% of 67 patients [22].

In our study new peritumoral edema was described in 14.8% of all patients in the entire cohort, slightly worse results were found in a study by Chang et al., where radiologic complications were seen in 23.6% of 179 patients treated with gamma knife radiosurgery after a mean follow-up of 37.3 months [23].

## Conclusion

The good long-term clinical outcome of FSRT in regard to its high effectiveness and low morbidity is indicating that it should be considered as an equivalent treatment option complementary to microsurgery and gamma knife radiosurgery.

## Competing interests

All authors confirm that there is no conflict of interests.

## Authors' contributions

DK performed statistical analysis, wrote the manuscript, and supervised the discussion of the manuscript, HB planned experiments and took part in the discussion of the manuscript, LG collected data and performed statistical analysis, PH, AG and VB took part in the discussion of the manuscript, RW planned experiments. All authors read and approved the final manuscript.

## Author details

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, Charité School of Medicine and University Hospital, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. <sup>2</sup>Department of Oncology and Hematology, Charité School of Medicine and University Hospital, Campus Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. <sup>3</sup>Department of Radiation Oncology, Hospital Frankfurt/Oder, Müllroser Chaussee 7, 15236 Frankfurt, Germany.

Received: 9 December 2013 Accepted: 16 March 2014  
Published: 20 March 2014

#### References

- van Alkemade H, de Leau M, Dieleman EM, Karदाun JW, van Os R, Vandertop WP, van Furth WR, Stalpers LJ: **Impaired survival and long-term neurological problems in benign meningioma.** *Neuro Oncol* 2012, **14**:658–666.
- Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL: **Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection.** *J Neurosurg* 1985, **62**:18–24.
- Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Huber P, Schlegel W, Debus J: **Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of benign cavernous sinus meningiomas: long-term experience and review of the literature.** *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft* 2006, **182**:635–640.
- Glaholm J, Bloom HJ, Crow JH: **The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: the Royal Marsden Hospital experience with 186 patients.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990, **18**:755–761.
- Thilmann C, Schulz-Ertner D, Unterberg A, Wannenmacher M, Debus J: **Stereotaktische strahlenbehandlung schädelbasalnäher meningiome und schwannome.** *Dtsch Arztebl* 2004, Heft 15:1022–1026.
- Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM: **Epidemiology of intracranial meningioma.** *Neurosurgery* 2005, **57**:1088–1095. discussion 1088–1095.
- Gondi V, Tome WA, Mehta MP: **Fractionated radiotherapy for intracranial meningiomas.** *J Neuro-Oncol* 2010, **99**:349–356.
- Engenhart-Cabillic R, Farhoud A, Sure U, Heinze S, Henzel M, Mennel HD, Bertalanffy H: **Clinicopathologic features of aggressive meningioma emphasizing the role of radiotherapy in treatment.** *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft* 2006, **182**:641–646.
- DeVries A, Munzenrider JE, Hedley-Whyte T, Hug EB: **[The role of radiotherapy in the treatment of malignant meningiomas].** *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft* 1999, **175**:62–67.
- Lee JH, Sade B: **The novel "CLASS" algorithmic scale for patient selection in meningioma surgery.** In *Meningiomas*. Edited by Lee JH. London: Springer London; 2009:217–221.
- Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M: **Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, **21**:109–122.
- Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannenmacher M, Debus J: **Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **61**:809–816.
- Maire JP, Vendrely V, Dautheribes M, Bonichon N, Darrouzet V: **[Fractionated radiotherapy of intracranial meningiomas and neurinomas].** *Cancer Radiotherapie: journal de la Société française de radiotherapie oncologique* 2000, **4 Suppl** 1:84s–94s.
- Nakaya K, Chernov M, Kasuya H, Izawa M, Hayashi M, Kato K, Kubo O, Muragaki Y, Iseki H, Hori T: **Risk factors for regrowth of intracranial meningiomas after gamma knife radiosurgery: importance of the histopathological grade and MIB-1 index.** *Minim Invasive Neurosurg* 2009, **52**:216–221.
- Compter I, Zaugg K, Houben RM, Dings JT, Bosmans G, Buescher C, Anten MM, Baumert BG: **High symptom improvement and local tumor control using stereotactic radiotherapy when given early after diagnosis of meningioma. A multicentre study.** *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft* 2012, **188**:887–893.
- Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, Hoess A, Schlegel W, Zuna I, Engenhart-Cabillic R, Wannenmacher M: **High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results.** *J Clin Oncol: J Am Soc Clin Oncol* 2001, **19**:3547–3553.
- Kreil W, Luggin J, Fuchs I, Weigl V, Eustacchio S, Papaefthymiou G: **Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, **76**:1425–1430.
- Stessin AM, Schwartz A, Judanin G, Pannullo SC, Boockvar JA, Schwartz TH, Stieg PE, Wernicke AG: **Does adjuvant external-beam radiotherapy improve outcomes for nonbenign meningiomas? a surveillance, epidemiology, and end results (SEER)-based analysis.** *J Neurosurg* 2012, **117**:669–675.
- Nutting C, Brada M, Brazil L, Sibtain A, Saran F, Westbury C, Moore A, Thomas DG, Traish D, Ashley S: **Radiotherapy in the treatment of benign meningioma of the skull base.** *J Neurosurg* 1999, **90**:823–827.
- Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson DA: **Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990.** *J Neurosurg* 1994, **80**:195–201.
- Engenhart R, Kimmig BN, Hover KH, Wowra B, Sturm V, van Kaick G, Wannenmacher M: **Stereotactic single high dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990, **19**:1021–1026.
- Jalali R, Loughrey C, Baumert B, Perks J, Warrington AP, Traish D, Ashley S, Brada M: **High precision focused irradiation in the form of fractionated stereotactic conformal radiotherapy (SCRT) for benign meningiomas predominantly in the skull base location.** *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002, **14**:103–109.
- Chang JH, Chang JW, Choi JY, Park YG, Chung SS: **Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, **74**:226–230.

doi:10.1186/1748-717X-9-78

Cite this article as: Kaul et al.: Linac-based stereotactic radiotherapy and radiosurgery in patients with meningioma. *Radiation Oncology* 2014 **9**:78.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit





**Zusammenfassung Publikation Nummer zwei: Dosimetrischer Vergleich verschiedener Behandlungsmodalitäten in der stereotaktischen Radiochirurgie des Meningeoms**

Kaul D\*, Badakhshi H\*, Gevaert T, Pasemann D, Budach V, Tulaesca C, Gruen A, Prasad V, Levivier M, Kufeld M

**Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of meningioma.** Acta Neurochirurgica, 2015, 157:559–564.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-014-2272-9>

\* Gleichermaßen beigetragen

In dieser zweiten Arbeit über Meningeome wurden die drei bekanntesten Hochpräzisionssysteme im Hinblick auf dosimetrische Qualitätsparameter untersucht - das Cyberknife-, das Novalis- und das Gamma Knife Perfexion Therapiesystem. Hierfür wurden 10 Patienten identifiziert, die in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Cyberknife behandelt worden waren. Zur Berechnung entsprechender Vergleichspläne wurden die Konturen der Cyberknifepläne in die entsprechenden Planungssysteme für das Novalis Therapiesystem und das Gamma Knife Perfexion importiert.

Die Bestrahlungspläne wurden dann im Hinblick auf dosimetrische Qualitätsparameter verglichen: Abdeckung, Konformitätsindex, Gradientenindex und Bestrahlungszeit (Beam-on-Zeit).

Die Abdeckung der Zielvolumina war für alle drei Therapiesysteme vergleichbar. Im Hinblick auf die Konformität zeigten das Gamma Knife Perfexion und das Cyberknife signifikant bessere Werte als das Novalis Therapiesystem.

Der Dosisgradient des Gamma Knife Perfexion zeigte einen signifikant steileren Abfall als der Dosisgradient von Novalis und Cyberknife. Auch war die Beam-on-Zeit des Gamma Knife Perfexion signifikant länger als die Beam-on-Zeit der anderen beiden Bestrahlungsgeräte.

Zusammenfassend lässt sich mit dem Gamma Knife Perfexion und Cyberknife eine höhere Konformität erreichen als mit dem Novalis Therapiesystem. Mit dem Gamma Knife Perfexion ließen sich zwar die steilsten Dosisabfälle erreichen, diese werden jedoch mit

längeren Beam-on-Zeiten erkaufte. Die LINAC basierten Bestrahlungsgeräte (Novalis und Cyberknife) bieten hingegen den Vorteil der bildgeführten Strahlentherapie mit Lageverifikation unter Bestrahlung.

**Zusammenfassung Publikation Nummer drei: Therapieergebnisse bildgeführter stereotaktischer Radiotherapie bei älteren Meningeompatienten: Eine Studie an 100 Patienten**

Kaul D, Budach V, Graaf L, Gollrad J, Badakhshi H

**Outcome of Elderly Patients with Meningioma after Image-Guided Stereotactic Radiotherapy: A Study of 100 Cases.** BioMed Research International, 2015, Article ID 868401.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/868401>

Die Inzidenz an Meningeomen steigt mit dem Patientenalter, wobei die wichtigste Therapie bis zum heutigen Tag die chirurgische Intervention darstellt. Mit dem höheren Alter jedoch steigt auch das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei chirurgischen Eingriffen. Aus diesem Grund sollten in dieser Studie die Langzeitergebnisse und die prognostischen Einflussfaktoren der LINAC-basierten fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (FSRT) bei älteren Meningeompatienten (Alter  $\geq 65$  Jahre) untersucht werden.

Zwischen 10/98 und 03/2009 wurden an der Charité Universitätsmedizin Berlin 100 ältere Meningeompatienten ( $\geq 65$ , medianes Alter 71 Jahre) mit FSRT behandelt. Hiervon konnten zwei Patienten nicht nachbeobachtet werden ("lost to follow-up"). Acht Patienten hatten ein Grad I Meningeom, 8 Patienten ein Grad II Meningeom und fünf Patienten hatten ein Grad III Meningeom. In 77 Fällen war die Histologie unbekannt (Grad 0). Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 37 Monaten. Die progressionsfreien Überlebensraten (PFS) nach 3, 5 und 10 Jahren betragen 93,7%, 91,1% und 82%. Die PFS-Raten von Patienten mit Grad 0/1 Meningeom betragen 98,4% nach 3 Jahren und 95,6% bei 5 Jahren. Patienten mit Grad II/III Meningeom zeigten nach 3 Jahren eine PFS-Rate von 36%. In der univariablen Analyse zeigten Patienten mit niedrigem Grading (Grad 0/1), primärer Radiotherapie (vs. adjuvante Radiotherapie) und Lokalisation an der Schädelbasis bessere PFS-Raten. In der multivariablen Analyse bestätigten sich diese Ergebnisse nicht. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelte akute Grad I oder Grad II Toxizitäten. Chronische Grad I Nebenwirkungen

wurden bei 16,3% der Patienten gesehen, höhergradige chronische Nebenwirkungen kamen nicht vor.

Zusammenfassend ist zu bemerken, dass die FSRT eine wichtige nichtinvasive Methode bei der Behandlung des Meningeoms des älteren Patienten darstellt. Höhergradige Nebenwirkungen kamen weder in der akuten Phase noch in der chronischen Phase vor.

## Research Article

# Outcome of Elderly Patients with Meningioma after Image-Guided Stereotactic Radiotherapy: A Study of 100 Cases

David Kaul, Volker Budach, Lukas Graaf, Johannes Gollrad, and Harun Badakhshi

Department for Radiation Oncology, Charité School of Medicine and University Hospital Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

Correspondence should be addressed to Harun Badakhshi; [harun.badakhshi@charite.de](mailto:harun.badakhshi@charite.de)

Received 24 November 2014; Accepted 22 December 2014

Academic Editor: Pablo González-López

Copyright © 2015 David Kaul et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Introduction.** Incidence of meningioma increases with age. Surgery has been the mainstay treatment. Elderly patients, however, are at risk of severe morbidity. Therefore, we conducted this study to analyze long-term outcomes of linac-based fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for older adults (aged  $\geq 65$  years) with meningioma and determine prognostic factors. **Materials and Methods.** Between October 1998 and March 2009, 100 patients ( $\geq 65$ , median age, 71 years) were treated with FSRT for meningioma. Two patients were lost to follow-up. Eight patients each had grade I and grade II meningiomas, and five patients had grade III meningiomas. The histology was unknown in 77 cases (grade 0). **Results.** The median follow-up was 37 months, and 3-year, 5-year, and 10-year progression-free survival (PFS) rates were 93.7%, 91.1%, and 82%. Patients with grade 0/I meningioma showed 3- and 5-year PFS rates of 98.4% and 95.6%. Patients with grade II or III meningiomas showed 3-year PFS rates of 36%. 93.8% of patients showed local tumor control. Multivariate analysis did not indicate any significant prognostic factors. **Conclusion.** FSRT may play an important role as a noninvasive and safe method in the clinical management of older patients with meningioma.

## 1. Introduction

Meningioma is the second most common primary brain tumor. It arises from the cap cells of the arachnoid membrane and occurs more frequently in women than men [1].

The incidence of meningioma increases with increasing age. While the incidence rate in 45–54 year olds is 4.9/100,000, this increases to 7.9/100,000 and 12.8/100,000 in 55–64 year olds and those of  $\geq 65$  years of age, respectively [2]. A high percentage of meningiomas diagnosed present as small, slow growing, asymptomatic tumors without brain edema; especially in the elderly these cases are often offered conservative clinical observation and radiologic follow-up [3, 4]. However, once the tumors become clinically symptomatic, treatment is needed.

Surgery has traditionally been the mainstay of treatment of symptomatic and fast growing tumors in all age groups. It has obvious advantages in terms of removal of an expansively growing mass. It also allows histological diagnosis, significantly reduces neurological symptoms, and is associated with long-term local tumor control [5, 6].

However, elderly patients may be at risk of severe complications, due to limited physiological capacities and the presence of comorbidities. A recent meta-analysis of the effects of surgery in the older population reported that the overall rates of complications ranged from 2.7% to 29.8%, and the overall incidence of complications was 20% (range, 3–61%) [7]. These findings indicate the need for careful consideration when deciding to perform surgery on older patients. Balancing the potential risks of surgery with the benefits of alternative noninvasive procedures, including image-guided high precision stereotactic radiotherapy (SRT), is important for multidisciplinary decision making with regard to the choice of treatment modality. In addition, only few studies have evaluated the efficacy and benefits of radiotherapy for this patient population.

In this monocentric study, we critically analyzed the feasibility of treatment and clinical outcomes, including tumor control and survival, in older patients ( $\geq 65$  years) with meningioma treated with linac-based fractionated SRT (FSRT) to evaluate the advantages and limitations of SRT for this particular patient group.

## 2. Material and Methods

**2.1. Treatment Decisions, Patient Selection, and Dose Regimens.** Our local ethics committee approved this study. The research complied with the Helsinki Declaration. We performed a retrospective analysis of 100 elderly patients ( $\geq 65$ ) who underwent SRT of an intracranial meningioma between 10/1998 and 03/2009. Two patients were lost to follow-up. Follow-up data were analyzed until March 2010.

All patients underwent computed tomography and magnetic resonance imaging including a diffusion-weighted series of the head. All images were evaluated by a neuroradiologist. In our institution an interdisciplinary team encompassing radiation oncologists, neurosurgeons, pathologists, and radiologists makes treatment decisions. Adjuvant SRT is offered to all resected grade II and III meningioma patients; symptomatic grade I meningiomas are treated with adjuvant RT only after incomplete resection or when recurrence occurs after total resection. Clinically symptomatic and fast growing tumors that are considered inoperable either by the anesthesiology department due to comorbidities or by the neurosurgery department due to difficult localization are treated using primary FSRT. Tumors are classified according to the Novel "CLASS" Algorithmic Scale for Patient Selection in Meningioma Surgery: low risk, medium risk, high risk, and optical nerve sheath (ONSM) [8]. High-risk patients usually receive FSRT rather than surgical treatment.

1.6–2 Gy were considered normofractionated (nFSRT), 2.8–5 Gy were considered hypofractionated (hFSRT), and high single doses delivered in less than 5 sessions were considered stereotactic radiosurgery (SRS). Tumors in close proximity to critical structures were assigned to nFSRT, while large tumors ( $> 2$  cm) distant to critical structures underwent hFSRT and small tumors ( $< 2$  cm) were treated by SRS.

**2.2. Stratification and Variables.** Patients were stratified according to grading, localization (skull base, falx/ parasagittal, and convexity), predicted perioperative risk/operability, tumor size, and sequence of therapy. Two groups were defined: group 1 encompasses all grade I meningiomas, as well as all meningiomas with no histology available (grade 0). Group 2 encompasses all grade II and III meningiomas.

The tumor location was divided into 3 groups: skull base, falx/parasagittal, and convexity.

Follow-up examinations, including MRI as well as clinical and neurologic examinations, were performed at 6 weeks, 3 months, 9 months, and 15 months after treatment and then annually.

We distinguished between primary radiation treatment and postoperative radiotherapy. Acute toxicity in the first 90 days after FSRT was graded using a modified version of the Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE v4.0).

**2.3. Technical Set-Up.** From 1995–2003 meningioma patients underwent "sharp" fixation using a stereotactic head ring and an oral bite plate. A 6 MV Linac (Varian USA) with an add-on micro-multileaf collimator (mMLC) (BrainLab Co,

Germany) was used. Coordinates for SRS were set by a laser-based stereotactic localizer. This set-up allowed delivering shaped beams. In 2004 we started using Novalis (BrainLab) with beam shaping capability using build-in MLC and image guidance. Novalis ExacTrac image-guided frameless system enabled us to image the patient at any couch position using a frameless positioning array. MRI/CT-fusion planning was performed. The three-dimensional treatment planning system Brainscan (Brain Lab AG, Germany) was used, which was later replaced by iplanRT. The gross tumor volume (GTV) was defined as the area of contrast enhancement on T1-weighted MRI images; the planning target volume (PTV) included a 2 mm isotropic safety margin. The dose was prescribed to a reference point, which was the isocenter (or the center of GTV), though 100% was not the maximum dose but the dose at the aforementioned reference point. Patients received the prescribed dose to the 95% isodose at the tumor margin. Organs at risk (OAR), such as optic nerves, the chiasm, lenses, and the brainstem, were delineated. Dose constraints were according to the data published by Emami et al. 1991 [9]. The TD 5/5 to be respected was as follows: for optic nerves 50 Gy, for chiasm 50 Gy, for lenses 10 Gy, and for the brainstem 50 Gy, respectively.

**2.4. Statistics.** All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 19 (New York, USA).

## 3. Results

**3.1. Patient Characteristics.** An initial review of medical records revealed 100 cases of older patients ( $\geq 65$ ) who received FSRT for meningioma. Two patients were lost to follow-up in the early posttherapeutic period. The remaining 98 patients included 62 women and 36 men. Histology was unknown for 77.6% of patients, 8.2% of patients presented with World Health Organization (WHO) grade I lesions, 8.2% presented with grade II lesions, and 5.1% were diagnosed as grade III meningioma. The majority of the lesions were located in the skull base (79.6%), 8.2% were located in the falx or parasagittal region, and 12.2% were meningiomas of the convexity. The median follow-up period following treatment was 37 months. Patient characteristics are summarized in Table 1.

**3.2. Progression-Free Survival and Univariate and Multivariate Analysis.** The results of univariate analysis (UVA) and multivariate analysis (MVA) of predictive factors are shown in Table 2. In the entire cohort, 3-year, 5-year, and 10-year progression-free survival (PFS) rates were 93.7%, 91.1%, and 82%, respectively (Figure 1). Patients with grade I meningioma or unknown histology (grade 0) had 3-year and 5-year PFS rates of 98.4% and 95.6%, respectively, while patients with grade II or III meningioma showed a 3-year PFS rate of 36% (Figure 2). The difference in PFS rates between the grade 0/I group and the grade II/III group was statistically significant using the Log-Rank Test ( $P < 0.0001$ ).

The 3-year and 5-year PFS rates for patients who had not undergone prior surgery were both 97.9%. The difference

TABLE 1: Patient characteristics.

	Overall collective (n = 98)	
	Median	Min/max
Age with beginning of RT	71	65/87
Tumor volume	6.4	0.26/86.39
	n	%
Gender		
m	36	36.7
f	62	63.3
Location		
Skull base	78	79.6
Falx/parasagittal	8	8.2
Convexity	12	12.2
WHO grading		
n/a	77	77.6
WHO 1	8	8.2
WHO 2	8	8.2
WHO 3	5	5.1
Prior surgery		
Primary RT	61	62.2
Adjuvant RT	37	37.8
Peritumoral edema		
Yes	4	4.1
Multiple meningiomas		
Yes	26	26.5
Fractionation scheme		
FSRT	50	51
hFSRT	38	38.8
SRS	10	10.2
	Median	Min/max
FSRT total dose (Gy)	56.5	28.8/72
hFSRT total dose (Gy)	36.3	30/42
SRS total dose (Gy)	17.6	13.5/21.4
Follow-up time in months	37	1/132

in PFS rates between the patients who had undergone prior surgery and the patients who had not received surgical treatment was significant using the Log-Rank Test ( $P < 0.01$ , Figure 3).

Patients with a target volume of  $<6.4 \text{ cm}^3$  did not show significantly improved PFS rates compared to those with target volumes  $>6.4 \text{ cm}^3$ . PFS rates were independent of age ( $>71$  versus  $\leq 71$  years), sex (male versus female), location of tumor, and fractionation scheme. None of the factors analyzed showed significant predictive value on multivariate analysis.

**3.3. Radiologic Response.** Radiologic response rates are shown in Table 3. Ninety-two patients (93.8%) showed local tumor control, 21.4% of which showed tumor regression. Only 6.1% of patients showed local tumor progression.

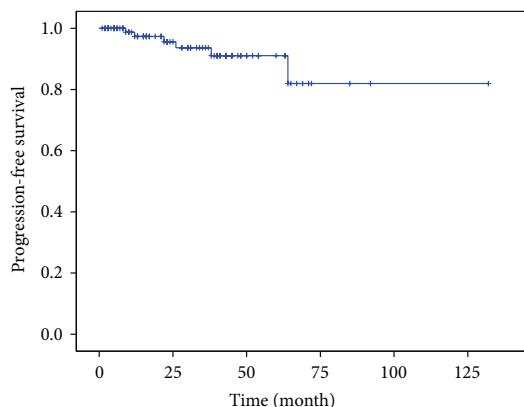


FIGURE 1: PFS rates of the entire cohort. PFS rates were 93.7% after 3 years, 91.1% after 5 years, and 82% after 10 years.

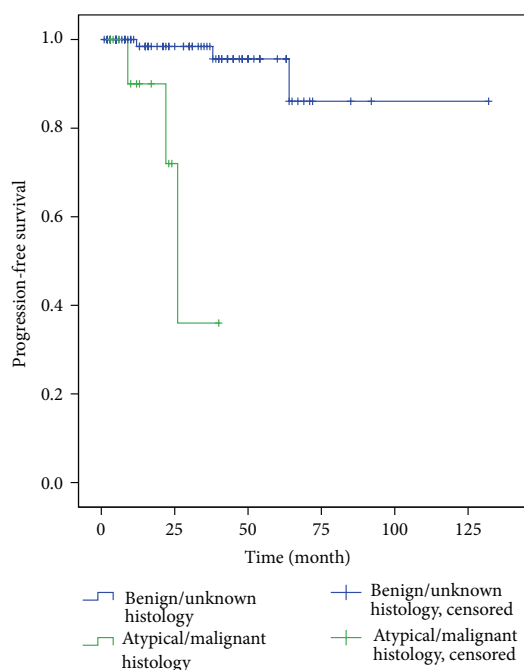


FIGURE 2: PFS rates of group 1 and group 2. Patients with grade I meningioma or unknown histology showed PFS rates of 98.4% and 95.6% at 3 and 5 years, respectively; patients with grade II or III meningioma showed PFS rates of 36% after 3 years ( $P < 0.0001$ ).

**3.4. Acute Toxicity.** Acute toxicity data were available for 88 patients (89.8%), and of these patients, 53 (54.1%) showed acute toxicity. The most common acute grade I symptoms for the entire cohort were headache, fatigue, and local alopecia. The most common acute grade II symptoms were vertigo, headache, and local alopecia.

TABLE 2: Univariate and multivariate analysis of PFS rates. In univariate analysis localization, prior surgery and grading showed a significant effect on prognosis ( $P < 0.0001$ ,  $P < 0.01$ , and  $P < 0.0001$ ); however multivariate analysis could not confirm these findings.

	Univariate		Multivariate		P value
	P value	HR	95% CI		
			Lower	Upper	
Age ( $\leq 71$ versus $> 71$ years)	0.24	2.87	0.32	25.43	0.35
Sex (m versus f)	0.36	3.67	0.37	35.90	0.26
Grading (unknown histology and grade I versus grade II/III)	<b>0.0001</b>	9.646	0.383	242.687	0.168
Localization (skull base, falx/parasagittal, and convexity)	<b>0.0001</b>	1.64	0.25	10.59	0.603
Target volume ( $\leq 6.4$ versus $> 6.4$ ccm)	0.54	3.41	0.38	30.72	0.27
RT regimen (FSRT versus hSRT versus SRS)	0.32	1.40	0.30	6.56	0.67
Prior surgery	<b>0.01</b>	4.49	0.28	71.64	0.29

TABLE 3: Tumor response rates.

	Frequency	%
Progression	6	6.1
Stable disease	71	72.4
Regression	21	21.4

3.5. *Chronic Toxicity.* Late toxicity data were available for 98 patients (100%), and of these patients, 16 (16.3%) showed late toxicity. The most common grade I symptoms were fatigue, local alopecia, and headache. No grade II or III symptoms were found.

#### 4. Discussion

Increased incidence of intracranial meningioma correlates with increasing age [2, 10–14]. It is widely accepted that a demographic shift toward an ageing population is occurring worldwide, and this will lead to an expected increase in the incidence of meningioma. While some data on surgical treatment of meningioma are available [7], only few reports focusing on the safety and efficacy of radiotherapy in older adults have been published. Therefore, this study aimed to explore the potential utility of a noninvasive therapeutic procedure, high-precision image-guided FSRT, with regard to feasibility, safety, and clinical outcomes in older patients with meningioma [15–18].

This study shows that FSRT is feasible on the procedural level and is safe with regard to toxicity. Furthermore, non-invasive FSRT was effective in terms of tumor control and survival for this ever-expanding patient group. Our results indicate that older patients (aged  $\geq 65$ ) may benefit from FSRT for the treatment of meningiomas.

In the entire cohort, 3-year, 5-year, and 10-year progression-free survival (PFS) rates were 93.7%, 91.1%, and 82%, respectively. This is in accordance with a recent study carried out by Fokas et al. of 121 cases of meningioma with a similar follow-up time (40 months) reporting local control rates of 98.3% at 1 and 3 years and 94.7% at 5 years [15].

We carried out UVA to examine the prognostic relevance of clinical factors (Table 2) and found that tumor localization,

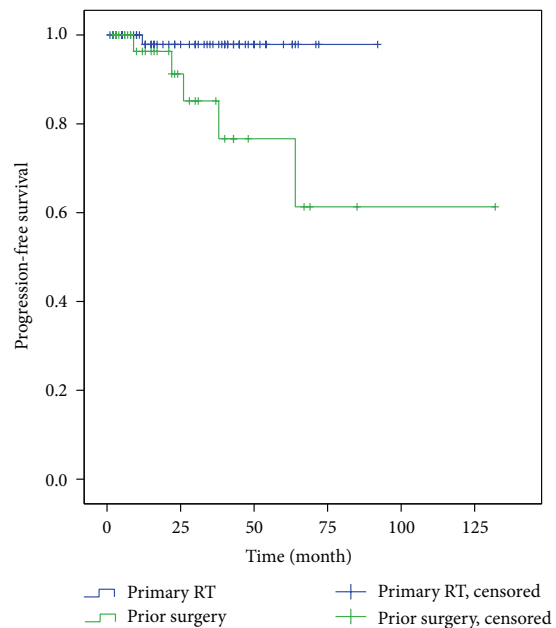


FIGURE 3: PFS rates for patients with primary and postoperative FSRT. There was a significant difference in PFS rates for patients treated with primary and adjuvant FSRT ( $P < 0.01$  Log-Rank Test).

prior surgery, and grade had an association with prognosis ( $P < 0.0001$ ,  $P < 0.01$ , and  $P < 0.0001$ , resp.) in UVA. However, in agreement with the findings of Fokas et al., (MVA, Table 2) no significant prognostic associations with age, sex, grade, tumor localization, target volume, radiotherapy regimen, or prior surgery were found in MVA.

With regard to toxicity outcomes, our results indicate the safety of this treatment modality for the older population, who is at risk of higher treatment-related complications due to lower performance indices and comorbidities. Reports of several surgical series in older adults have found that the incidence of associated morbidity ranges from 9% to 54% in this population [19–22]. The largest surgical series that examined outcome in 258 older patients with meningioma



indicated morbidity rates of 29.8% [20]. Schul et al. published outcome data for surgically treated patients and reported a 21% rate of surgery-related morbidity [21]. Similar numbers (17.8%) were reported by Boviatsis et al. [23]. This study, in agreement with other studies of older patients, found that FSRT, in contrast to surgical treatment, is a safe and effective treatment modality for meningioma in the older population.

Our study had some limitations. Firstly the retrospective nature of the analysis is prone to bias. Secondly, the median follow-up was only 37 months and it is known that late recurrences do occur in meningioma patients even after 5 years. The number of patients with more than five years of follow-up was  $n = 13$ . Thirdly the treatment heterogeneity must be mentioned here, as different fractionation regimens were used.

In conclusion, this is one of the first large studies to evaluate feasibility, safety, and the efficacy of FSRT in older patients with meningioma. We demonstrated the safety and efficacy of SRT in this particular patient group. The demographic shift towards and ageing population requires innovative disease management. Radiotherapy may play an important role as a noninvasive, safe, and relatively cost-effective method in the clinical management of older patients with meningioma.

### Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

### References

- [1] D. Kaul, V. Budach, R. Wurm et al., "Linac-based stereotactic radiotherapy and radiosurgery in patients with meningioma," *Radiation Oncology*, vol. 9, no. 1, article 78, 2014.
- [2] E. B. Claus, M. L. Bondy, J. M. Schildkraut, J. L. Wiemels, M. Wrensch, and P. M. Black, "Epidemiology of intracranial meningioma," *Neurosurgery*, vol. 57, no. 6, pp. 1088–1095, 2005.
- [3] A. M. Stessin, A. Schwartz, G. Judanin et al., "Does adjuvant external-beam radiotherapy improve outcomes for nonbenign meningiomas? A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-based analysis," *Journal of Neurosurgery*, vol. 117, no. 4, pp. 669–675, 2012.
- [4] R. J. Komotar, J. Bryan Lorgulescu, D. M. S. Raper et al., "The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas," *Journal of Neurosurgery*, vol. 117, no. 4, pp. 679–686, 2012.
- [5] I. Pechlivanis, S. Wawrzyniak, M. Engelhardt, and K. Schmieder, "Evidence level in the treatment of meningioma with focus on the comparison between surgery versus radiotherapy: a review," *Journal of Neurosurgical Sciences*, vol. 55, no. 4, pp. 319–328, 2011.
- [6] K. S. Cahill and E. B. Claus, "Treatment and survival of patients with nonmalignant intracranial meningioma: results from the surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute. Clinical article," *Journal of Neurosurgery*, vol. 115, no. 2, pp. 259–267, 2011.
- [7] M. T.-C. Poon, L. H.-K. Fung, J. K.-S. Pu, and G. K.-K. Leung, "Outcome of elderly patients undergoing intracranial meningioma resection—a systematic review and meta-analysis," *British Journal of Neurosurgery*, vol. 28, no. 3, pp. 303–309, 2014.
- [8] J. Lee and B. Sade, "The novel 'CLASS' algorithmic scale for patient selection in meningioma surgery," in *Meningiomas*, J. Lee, Ed., pp. 217–221, Springer, London, UK, 2009.
- [9] B. Emami, J. Lyman, A. Brown et al., "Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation," *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, vol. 21, no. 1, pp. 109–122, 1991.
- [10] B. T. Bateman, J. Pile-Spellman, P. H. Gutin, and M. F. Berman, "Meningioma resection in the elderly: Nationwide inpatient sample, 1998–2002," *Neurosurgery*, vol. 57, no. 5, pp. 866–871, 2005.
- [11] T. A. Dolecek, J. M. Propp, N. E. Stroup, and C. Kruchko, "CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009," *Neuro-Oncology*, vol. 14, supplement 5, pp. v1–v49, 2012.
- [12] D. Kondziolka, E. I. Levy, A. Niranjan, J. C. Flickinger, and L. D. Lunsford, "Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives," *Journal of Neurosurgery*, vol. 91, no. 1, pp. 44–50, 1999.
- [13] S. L. Stafford, B. E. Pollock, R. L. Foote et al., "Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients," *Neurosurgery*, vol. 49, no. 5, pp. 1029–1038, 2001.
- [14] B. W. Taylor Jr., R. B. Marcus Jr., W. A. Friedman, W. E. Ballinger Jr., and R. R. Million, "The meningioma controversy: postoperative radiation therapy," *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, vol. 15, no. 2, pp. 299–304, 1988.
- [15] E. Fokas, M. Henzel, G. Surber, K. Hamm, and R. Engenhart-Cabillic, "Stereotactic radiotherapy of benign meningioma in the elderly: clinical outcome and toxicity in 121 patients," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 111, no. 3, pp. 457–462, 2014.
- [16] H. Igaki, K. Maruyama, T. Koga et al., "Stereotactic radiosurgery for skull base meningioma," *Neurologia Medico-Chirurgica*, vol. 49, no. 10, pp. 456–461, 2009.
- [17] Y. Iwai, K. Yamanaka, and H. Ikeda, "Gamma knife radiosurgery for skull base meningioma: long-term results of low-dose treatment," *Journal of Neurosurgery*, vol. 109, no. 5, pp. 804–810, 2008.
- [18] M.-A. Kalogeridi, P. Georgolopoulou, V. Kouloulis, J. Kouvaris, and G. Pissakas, "Long-term follow-up confirms the efficacy of Linac radiosurgery for acoustic neuroma and meningioma patients. A single institution's experience," *Journal of B.U.O.N.*, vol. 15, no. 1, pp. 68–73, 2010.
- [19] O. Tucha, C. Smely, and K. W. Lange, "Effects of surgery on cognitive functioning of elderly patients with intracranial meningioma," *British Journal of Neurosurgery*, vol. 15, no. 2, pp. 184–188, 2001.
- [20] C. G. Patil, A. Veeravagu, S. P. Lad, and M. Boaky, "Craniotomy for resection of meningioma in the elderly: a multi-centre, prospective analysis from the national surgical quality improvement program," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 81, no. 5, pp. 502–505, 2010.
- [21] D. B. Schul, S. Wolf, M. J. Krammer, J. F. Landscheidt, A. Tomasino, and C. B. Lumenta, "Meningioma surgery in the elderly: outcome and validation of 2 proposed grading score systems," *Neurosurgery*, vol. 70, no. 3, pp. 555–565, 2012.

- [22] M. Locatelli, G. Bertani, G. Carrabba et al., "The trans-sphenoidal resection of pituitary adenomas in elderly patients and surgical risk," *Pituitary*, vol. 16, no. 2, pp. 146–151, 2013.
- [23] E. J. Boviatsis, T. I. Bouras, A. T. Kouyialis, M. S. Themistocleous, and D. E. Sakas, "Impact of age on complications and outcome in meningioma surgery," *Surgical Neurology*, vol. 68, no. 4, pp. 407–411, 2007.

**Zusammenfassung    Publikation    Nummer    vier:    Schädelbasismeningeome:  
Langzeitergebnisse nach bildgeführter stereotaktischer Radiotherapie**

Kaul D, Budach V, Misch M, Wiener E, Exner S, Badakhshi H

**Meningioma of the skull base: Long-term outcome after image-guided stereotactic radiotherapy.** Cancer/Radiothérapie 18 (2014) 730–735

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.07.159>

In dieser Arbeit wurde die normofraktionierte stereotaktische Radiotherapie (nFSRT) von Schädelbasismeningeomen unter Aspekten der klinischen Wirksamkeit und Patientensicherheit untersucht. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen 10/1995 und 03/2009 in unserer Klinik mittels nFSRT an Schädelbasismeningeomen behandelt worden waren. Hierbei wurden 136 Patienten identifiziert. Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Therapie betrug 57 Jahre. Vierunddreißig Patienten hatten ein Grad 1 Meningeom; bei 102 Patienten war die Histologie unbekannt (Grad 0). Siebenundfünfzig Patienten wurden primär bestrahlt und 79 Patienten postoperativ behandelt. Die mediane applizierte Dosis betrug 56,95 Gy. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 44,9 Monaten. Das progressionsfreie Überleben betrug 96,9% nach drei Jahren, 93,8% nach fünf Jahren und 91,5% nach 10 Jahren. Patienten mit unbekannter Histologie zeigten PFS-Raten von 100%, 98,7% und 93,5% nach 3,5 und 10 Jahren, während Patienten mit histologisch gesichertem Meningeom progressionsfreie Überlebensraten von 100%, 98,7% und 93,5% zeigten. Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie erhalten hatten, zeigten signifikant schlechtere PFS-Raten als Patienten, die eine primäre Therapie erhalten hatten. Die Tumorgöße hatte keinen Einfluss auf die progressionsfreien Überlebensraten.

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen bestanden in Kopfschmerzen, Fatigue und lokaler Alopezie. Als häufigste chronische Nebenwirkungen traten Fatigue und Kopfschmerzen auf.

## **Zusammenfassung Publikation Nummer fünf: Akzelerierte Hyperfraktionierung plus Temozolomid beim Glioblastom**

Kaul D\*, Florange J\*, Badakhshi H, Grün A, Ghadjar P, Exner S, Budach V

**Accelerated hyperfractionation plus temozolomide in glioblastoma.** Radiation Oncology, 2016, 11:70.

DOI: <https://dx.doi.org/10.1186/s13014-016-0645-3>

\* Gleichermaßen beigetragen

In dieser vierten Publikation wird die Rolle der Hyperfraktionierung gemeinsam mit dem Chemotherapeutikum Temozolomid (TMZ) untersucht. In der Behandlung des Glioblastoms werden seit längerer Zeit hyperfraktionierte (HFRT) und akzeleriert–hyperfraktionierte (AHFRT) Konzepte diskutiert mit dem Ziel einer Reduktion der Spätmorbidität und einer geringeren Repopulierung der Tumorzellen zugunsten besserer Resultate. Bestrahlungskonzepte mit HFRT und AHFRT wurden vor der Einführung von TMZ in mehreren Studien untersucht, wobei die Ergebnisse insgesamt uneindeutig waren. In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Rolle der AHFRT zusammen mit TMZ. Es wurden 64 Glioblastompatienten, die mit einer AHFRT behandelt worden waren (62 hatte TMZ erhalten), verglichen mit 67 Patienten, welche normofraktioniert (nFRT) bestrahlt worden waren (64 hatten TMZ erhalten). Alle Patienten waren im Zeitraum zwischen 02/2009 und 10/2014 an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin behandelt worden. Die Nachbeobachtungsdaten wurden bis 01/2015 analysiert.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 6 Monate für das Gesamtkollektiv. Patienten, die mit nFRT behandelt worden waren, lebten im Median 7 Monate ohne Progress. Patienten, die mit AHFRT behandelt worden waren, lebten im Median 6 Monate ohne Progress.

Das mediane Gesamtüberleben betrug 13 Monate im Gesamtkollektiv. Patienten, die mit nFRT behandelt worden waren, überlebten im Median 15 Monate. Bei Patienten, die mit

AHFRT behandelt worden waren, betrug das mediane Gesamtüberleben 10 Monate. Das Fraktionierungsschema war sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Analyse für progressionsfreies oder Gesamtüberleben kein signifikanter Prädiktor des Gesamtüberlebens. Es gab keinen Hinweis auf Unterschiede in Bezug auf die akute Toxizität zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich in dieser Studie keine Unterschiede in den beiden Überlebensendpunkten PFS und OS in Abhängigkeit von der Art der Fraktionierung ergaben. Bei zusätzlich gleichem Toxizitätsprofil sollte aufgrund der potentiellen Vorteile der AHFRT für die Lebensqualität des Patienten (kürzere Behandlungszeiten in einem Patientenkollektiv mit ohnehin kurzer Lebenserwartung) diese Therapie in einer randomisierten Studie prospektiv evaluiert werden.

randomisierten Studie.

RESEARCH

Open Access



# Accelerated hyperfractionation plus temozolomide in glioblastoma

David Kaul<sup>\*†</sup>, Julian Florange<sup>†</sup>, Harun Badakhshi, Arne Grün, Pirus Ghadjar, Sebastian Exner and Volker Budach

## Abstract

**Introduction:** Hyperfractionated (HFRT) or accelerated hyperfractionated radiotherapy (AHFRT) have been discussed as a potential treatment for glioblastoma based on a hypothesized reduction of late radiation injury and prevention of repopulation. HFRT and AHFRT have been examined extensively in the pre-Temozolomide era with inconclusive results. In this study we examined the role of accelerated hyperfractionation in the Temozolomide era.

**Materials and methods:** Sixty-four patients who underwent AHFRT (62 of which received Temozolomide) were compared to 67 patients who underwent normofractionated radiotherapy (NFRT) (64 of which received TMZ) between 02/2009 and 10/2014. Follow-up data were analyzed until 01/2015.

**Results:** Median progression-free survival (PFS) was 6 months for the entire cohort. For patients treated with NFRT median PFS was 7 months, for patients treated with AHFRT median PFS was 6 months. Median overall survival (OS) was 13 months for all patients. For patients treated with NFRT median OS was 15 months, for patients treated with AHFRT median OS was 10 months. The fractionation regimen was not a predictor of PFS or OS in univariable- or multivariable analysis. There was no difference in acute toxicity profiles between the two treatment groups.

**Conclusions:** Univariable and multivariable analysis did not show significant differences between NFRT and AHFRT fractionation regimens in terms of PFS or OS. The benefits are immanent: the regimen does significantly shorten hospitalization time in a patient collective with highly impaired life expectancy. We propose that the role of AHFRT + TMZ should be further examined in future prospective trials.

## Introduction

Gliomas are the most common primary tumors of the central nervous system (CNS) in adults representing about one third of central nervous system tumors and 81 % of all malignant CNS tumors reported in the United States [1]. The most common and most malignant type of glioma is glioblastoma (GBM), with a median overall survival (OS) rate of 15 months after surgical resection followed by adjuvant radiotherapy (RT) and Temozolomide (TMZ) chemotherapy. The prevalence of GBM is highest in patients aged 50 years or older and is likely to increase with the ongoing demographic shift toward older ages [2].

Well-known positive prognostic factors for OS in GBM patients are young age at diagnosis, high Karnofsky performance score (KPS), great extent of neurosurgical

resection, O-6-methylguanine-DNA methyltransferase- gene (MGMT) methylation as well as isocitrate dehydrogenase (IDH) 1-mutational status [3–5]. Current standard of care for newly diagnosed GBM comprises maximal safe resection, adjuvant radiotherapy with (RT) with concurrent TMZ and post-RT TMZ chemotherapy [6, 7]. Fractionated RT to the tumor bed in 30 fractions of 2 Gy in single doses of 2 Gy to a total accumulated dose of 60 Gy delivered over the course of 6 weeks has been widely accepted as the standard fractionation regimen, balancing effectiveness with radiation toxicity. Recently some authors have suggested hypofractionated regimens for the elderly and frail patient population [8, 9] other authors have evaluated the role of hypofractionation plus TMZ [10].

Other authors have examined the potential role of hyperfractionated- (HFRT) and accelerated hyperfractionated radiotherapy (AHFRT) as well as the role of protons in GBM [11]. The use of HFRT and AHFRT is based on a hypothesized reduction of late radiation injury and prevention of tumor repopulation in treatment intervals [12].

\* Correspondence: david.kaul@charite.de

<sup>†</sup>Equal contributors

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany



© 2016 Kaul et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Despite plausible rationales, various trials have failed to prove the superiority of dose-escalated HFRT and AHFRT in the pre-TMZ era [13].

In 1994, the European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) reported an AHFRT dose escalation trial using doses of 42–60 Gy in 2 Gy fractions three times daily, which failed to show differences in survival in all groups. No additional chemotherapy was used [13]. In 1999 Lutterbach et al. showed survival rates for 1.5 Gy thrice daily to 54 Gy comparable to conventional RT, again no chemotherapy was used [14]. In 2001 Prados et al. showed data for AHFRT with or without difluoromethylornithine (DFMO) vs. conventional irradiation with or without DFMO with no OS benefit for the experimental groups [15].

The RTOG 83–02 study tested HFRT ( $2 \times 1.2$  Gy to doses of 64.8, 72, 76.8, or 81.6 Gy) vs. AHFRT ( $2 \times 1.6$  Gy to doses of 48 or 54.4 Gy), all groups received concurrent bis-chloroethyl (BCNU). Contrary to the other aforementioned studies HFRT patients who had received higher doses of 76.8 and 81.6 Gy showed superior survival compared to the AHFRT groups [16].

In summary, the data on HFRT and AHFRT mainly stem from the pre-TMZ era and are not fully conclusive. We therefore want to present experience from our institution on the treatment of patients with newly diagnosed GBM with AHFRT of  $2 \times 1.6$  Gy to 59.2 Gy and concurrent and sequential Temozolomide following the Stupp regimen. Apart from a potential reduction of tumor repopulation as well as a hypothesized reduced late toxicity rate, the regimen does significantly shorten hospitalization time in a group of patients with highly impaired life expectancy.

## Materials and methods

### Treatment decisions, patient selection and dose regimens

Starting from 01/2009 patients with resected GBM with organs-at-risk (OAR) in close proximity to the resection cavity were offered adjuvant radio-chemotherapy (RCTx) with single doses of 1.6 Gy twice daily to a total dose of 59.2 Gy (19 days schedule) as an alternative to a conventional fractionation with single doses of 2 Gy up to 60 Gy (30 days schedule, NFRT). Of 131 patients 126 received continuous daily TMZ (75 mg per square meter of body-surface area per day, 7 days per week from the first to the last day of radiotherapy), followed by six cycles of adjuvant TMZ (150 mg per square meter for 5 days during each 28-day cycle).

In this study we carried out a retrospective analysis of 64 patients who underwent AHFRT plus TMZ and compared them with 67 patients who underwent NFRT plus TMZ between 02/2009 and 10/2014. Follow-up data were analyzed until 01/2015.

In our institution treatment decisions are based on the votes of an interdisciplinary tumor board. Usually all

patients <70 years with a KPS >50 % are offered adjuvant AHFRT + TMZ or NFRT + TMZ. AHFRT + TMZ is offered when OARs such as the optic nerves, chiasm or brainstem would be touched by the CTV and covered by the PTV, and in case that the patient is willing and fit enough to undergo treatment twice daily.

Patients  $\geq 70$  years of age either receive hypofractionated radiotherapy or TMZ only (depending on MGMT-status).

### Stratification, variables and follow-up

Patients were stratified according to fractionation scheme, age, gender, KPS, extent of surgery (biopsy, partial-, gross total resection), MGMT-status, tumor localization (frontal, parietal, temporal, occipital, central) and planning target volume (PTV). Follow-up examinations, including MRI as well as clinical and neurologic examinations were performed at 6–8 week intervals after radiotherapy.

### Treatment planning

Target delineation in GBM varies substantially between different institutions and several consensus statements are available. However, an ESTRO-ACROP guideline is available since January 2016 [17]. Adjuvant RCTx was initiated within 4 weeks after surgical resection or stereotactic biopsy. Contrast agent enhanced computed tomography in a thermoplastic mask as well as gadolinium enhanced magnetic resonance imaging (MRI) was performed before RT planning.

Target volumes were based on preoperative and postoperative MRI. The gross tumor volume (GTV) was defined as the summation of the postoperative surgical cavity with or without residual tumor lesion(s) as well as tumor extension on the preoperative T1-weighted gadolinium-enhanced imaging. The diffusion-weighted imaging (DWI) images were also used in the estimation of GTV. The extent of peritumoral edema was not routinely included in the clinical target volume (CTV), however, an all-round GTV margin of 2 cm was mandatory. For the planning target volume (PTV) an additional 0.5 cm margin was added. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) was applied using a 6-MV linear accelerator with multileaf collimators. Until 2012 treatment was performed using step-and-shoot intensity-modulated radiation therapy (IMRT), starting in early 2012 all patients were treated using volumetric arc therapy (VMAT).

### Toxicity

Higher grade acute toxicity ( $\geq 3^\circ$ ) was analyzed for 90 days post treatment according to CTCAE 4.0.

### Formulas and statistics

Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were calculated from the first day of irradiation

using Kaplan-Meier analysis and the log-rank test. Progression was defined retrospectively by clinical note assessments that included integration of imaging and clinical status. Subgroups were compared using univariable analysis and the Cox proportional hazard model for multivariable analysis. A *p*-value of less than 0.05 was considered statistically significant. A *p*-value of less than 0.1 was considered a trend. All variables from the univariable analysis were included in multivariable analysis. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 19 (New York, USA).

**Results**

**Patient characteristics**

Patient characteristics are shown in Table 1. One hundred thirty-one patients treated for GBM were identified in our retrospective analysis. Sixty-seven were treated with NFRT and 64 patients were treated using AHFRT.

The two groups were well matched in terms of gender, PTV, tumor localization, MGMT-status, extent of surgery, KPS and TMZ treatment and salvage treatment. Median age in the AHFRT group was lower than in the NFRT group (*p* < 0.001).

**Table 1** Patient characteristics of the 131 GBM patients analyzed

		Overall Collective (n = 131)		NFRT (n = 67)		AHFRT (n = 64)		<i>p</i> -value
Median Age (min/max) [y]		61	12/80	63	43/78	59	12/80	<i>p</i> < 0.001 (*)
Mean PTV ± sd [ccm]		355	±142	339	±141.4	373	±141.8	<i>p</i> = 0.17
		n	%	n	%	n	%	
Gender	m	88	67.2 %	46	68.7 %	42	65.6 %	<i>p</i> = 0.85
	f	43	32.8 %	21	31.3 %	22	34.4 %	
Localization	Frontal	42	32.1 %	16	23.9 %	26	40.6 %	<i>p</i> = 0.38
	Parietal	31	23.7 %	17	25.4 %	14	21.9 %	
	Temporal	38	29.0 %	22	32.8 %	16	25.0 %	
	Occipital	9	6.9 %	4	6.0 %	5	7.8 %	
	Central	9	6.9 %	6	9.0 %	3	4.7 %	
	n/a	2	1.5 %	2	3.0 %	0	0.0 %	
MGMT-status	unmethylated	63	48.1 %	32	47.8 %	31	48.4 %	<i>p</i> = 0.66
	methylated	43	32.8 %	23	34.3 %	20	31.3 %	
	n/a	25	19.1 %	12	17.9 %	13	20.3 %	
Extent of surgery	Biopsy	16	12.2 %	6	9.0 %	10	15.6 %	<i>p</i> = 0.38
	Partial resection	57	43.5 %	28	41.8 %	29	45.3 %	
	Gross tumor resection	51	38.9 %	29	43.3 %	22	34.4 %	
	n/a	7	5.3 %	4	6.0 %	3	4.7 %	
KPS	50 %	7	5.3 %	4	6 %	3	4.7 %	<i>p</i> = 0.3
	60 %	49	37.4 %	27	40 %	22	34.4 %	
	70 %	47	35.9 %	24	36 %	23	35.9 %	
	80 %	28	21.4 %	12	18 %	16	25.0 %	
Temozolomide	yes	126	96.2 %	65	97.0 %	61	95.3 %	<i>p</i> = 0.68
	no	5	3.8 %	2	3.0 %	3	4.7 %	
Salvage treatment	Re-irradiation	20	15.3 %	12	17.9 %	8	12.5 %	
	Chemotherapy (tmz)	45	34.4 %	24	35.8 %	21	32.8 %	
	Chemotherapy (other)	6	4.6 %	3	4.5 %	3	4.7 %	
	Bevacizumab	11	8.4 %	5	7.5 %	6	9.4 %	
	Imatinib	1	0.8 %	0	0.0 %	1	1.6 %	
	Dendritic cell vaccination	1	0.8 %	1	1.5 %	0	0.0 %	

NFRT normofractionated radiotherapy, AHFRT accelerated hyperfractionated radiotherapy, PTV planning target volume, n/a not applicable, MGMT O-6-methylguanine-DNA methyltransferase, KPS Karnofsky performance status, tmz temozolomide



**Table 2** Univariable analysis of potential predictive factors of progression-free survival

Variable	Univariable analysis			Median PFS [m]	Multivariable analysis		
	HR	95 % CI	p		HR	95 % CI	p
Age (< vs. >= median of 61 years)	1.08	0.75–1.55	0.69	6 vs. 6	–	–	–
Gender (m vs. f)	0.68	0.46–1.01	0.05	6 vs. 9	0.57	0.35–0.92	0.022 (*)
KPS (< vs. >= median of 70 %)	0.5	0.34–0.72	<0.001 (*)	4 vs. 9	0.5	0.33–0.78	0.002 (*)
MGMT-status (methylated vs. unmethylated)	1.46	0.97–2.2	0.07	9 vs. 6	1.61	1.03–2.52	0.036 (*)
Localization (other vs. central)	1.51	0.76–3	0.24	6 vs. 5	–	–	–
PTV (< vs. >= median of 337 ccm)	1.13	0.79–1.62	0.51	7 vs. 6	–	–	–
Subtotal resection or biopsy vs. gross total resection	0.71	0.49–1.02	0.07	4 vs. 8	–	–	–
Fractionation regimen (NFRT vs. AHFRT)	1.01	0.95–1.01	0.95	7 vs. 6	–	–	–

(\*) p-value ≤ 0.05, HR hazard ratio, CI confidence interval, PFS progression-free survival, KPS Karnofsky performance status, MGMT O-6-methylguanine-DNA methyltransferase, PTV planning target volume, NFRT normofractionated radiotherapy, AHFRT accelerated hyperfractionated radiotherapy

**Progression-free survival**

Median PFS was 6 months for the entire cohort (Table 2). For patients treated with NFRT median PFS was 7 months, for patients treated with AHFRT median PFS was 6 months. At 6 months PFS was 56.9 % in the NFRT group and 51.7 % in the AHFRT group. At 12 months PFS was 16.9 % in the NFRT group and 19 % in the AHFRT group, (Fig. 1). There was no difference between both dose regimens in univariable analysis (p = 0.95).

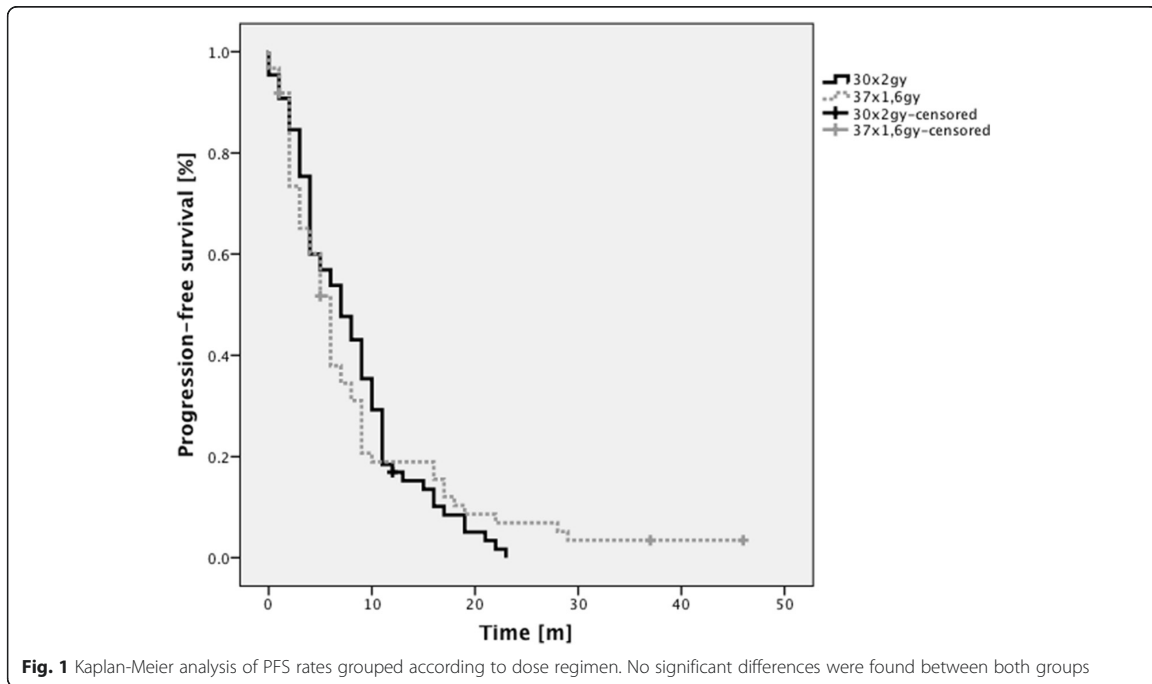
**Overall survival**

Of 131 patients analyzed 107 had died at the time of analysis (01/2015).

Median OS was 13 months for all patients (Table 3). For patients treated with NFRT median OS was 15 months, for patients treated with AHFRT median OS was 10 months. At 12 months OS was 66 % in the NFRT group and 48.2 % in the AHFRT group. At 24 months OS was 14.7 % in the NFRT group and 16.7 % in the AHFRT group (Fig. 2). There was no difference between both dose regimens in univariable analysis (p = 0.46).

**Prognostic factors**

Positive predictors of survival in univariable analysis were female gender, higher KPS, MGMT methylation and gross total resection. In multivariable analysis MGMT methylation and gross total resection remained significant



**Table 3** Univariable analysis of potential predictive factors of overall survival

Variable	Univariable analysis			Multivariable analysis			
	HR	95 % CI	p	Median OS [m]	HR	95 % CI	p
Age (< vs. >= median of 61 years)	1.18	0.8–1.7	0.4	14 vs. 12	–	–	–
Gender (m vs. f)	0.62	0.4–0.95	0.028 (*)	11 vs. 16	0.64	0.38–1.08	0.095
KPS (< vs. >= median of 70 %)	0.96	0.94–0.98	<0.001 (*)	9 vs. 15	–	–	–
MGMT-status (methylated vs. unmethylated)	1.68	1.08–2.61	0.021 (*)	16 vs. 11	1.89	1.158–3.09	0.011 (*)
Localization (other vs. central)	1.71	0.83–3.56	0.15	13 vs. 13	–	–	–
PTV (< vs. >= median of 337 ccm)	1.37	0.93–2.02	0.11	14 vs. 12	1.61	1–2.6	0.048 (*)
Subtotal resection or biopsy vs. gross total resection	0.64	0.43–0.95	0.025 (*)	11 vs. 15	0.62	0.39–0.98	0.041 (*)
Fractionation regimen (NFRT vs. AHFRT)	1.16	0.79–1.71	0.46	15 vs. 10	–	–	–

(\*) p-value ≤ 0.05, HR hazard ratio, CI confidence interval, OS overall survival, KPS Karnofsky performance status, MGMT O-6-methylguanine-DNA methyltransferase, PTV planning target volume, NFRT normofractionated radiotherapy, AHFRT accelerated hyperfractionated radiotherapy

predictors, the factor “smaller PTV” became significant in multivariable analysis. Gender and lower KPS were not significant in multivariable analysis.

The fractionation regimen was not a predictor of survival in univariable- or multivariable analysis.

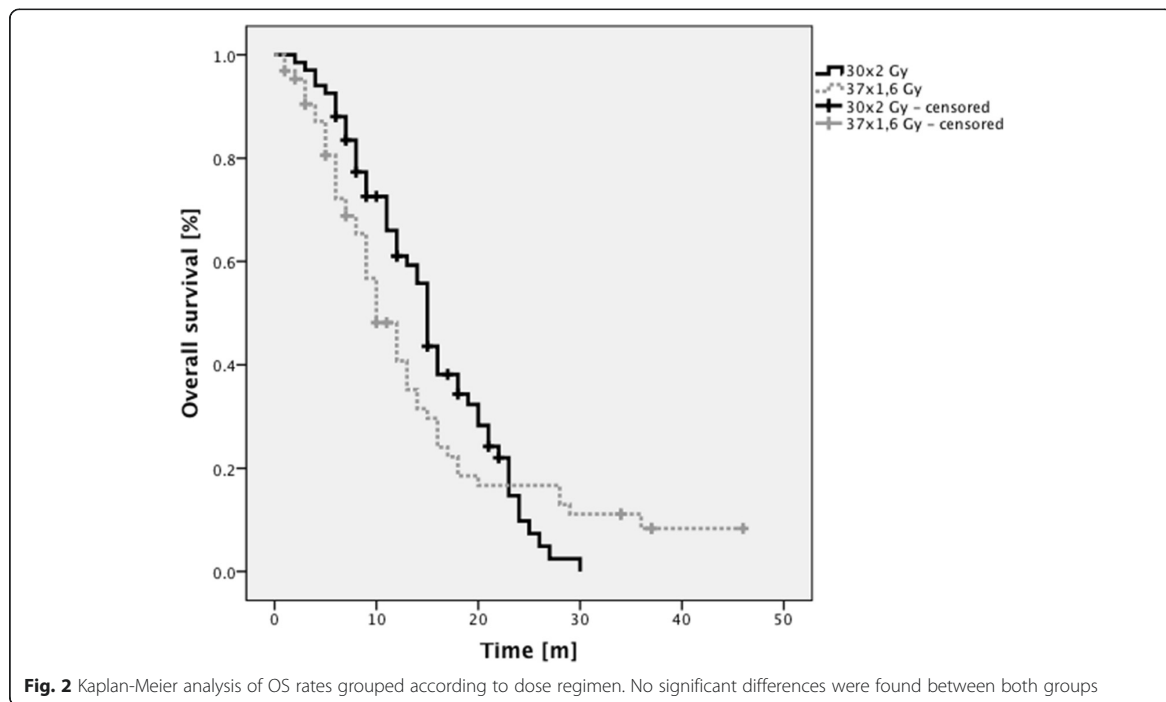
Subgroup analysis according to predictive factors did not reveal any specific group to benefit from either NFRT compared to AHFRT or vice versa (Table 4).

**Toxicity**

All patients in both groups completed radiotherapy. All patients scheduled for concurrent chemotherapy (126/131)

completed concurrent TMZ. In the normofractionated group seven patients did not complete post-radiotherapy TMZ due to neutropenia or thrombocytopenia. In the hyperfractionated group 3 patients did not complete post-radiotherapy TMZ due to neutropenia or thrombocytopenia.

There was no difference in acute toxicity profiles between the two treatment groups. There were seven grade 3 and six grade 4 events in the normofractionated group (grade 3 events: 1 × headache, 2 × neurological, 3 × neutropenia, 1 × thrombocytopenia. Grade 4 events: 2 × neutropenia and 4 × thrombocytopenia).



**Table 4** Subgroup analysis of potential predictive factors of overall survival did not identify any specific subgroup to benefit from either NFRT compared to AHFRT or vice versa

Variable		Median OS [m]		
		NFRT	AHFRT	<i>p</i>
Age	< median of 61 years	15	12	0.66
	>= median of 61 years	15	9	0.28
Gender	m	14	9	0.31
	f	16	14	0.98
KPS	< median of 70 %	12	6	0.16
	>= median of 70 %	15	13	0.67
MGMT-status	methylated	16	15	0.73
	unmethylated	14	9	0.09
Localization	other	15	10	0.41
	central	9	17	0.44
PTV	< median of 337 ccm	15	12	0.82
	>= median of 337 ccm	15	9	0.24
Extent of resection	Subtotal resection or biopsy	13	8	0.14
	gross total resection	15	13	0.6

KPS Karnofsky performance status, MGMT O-6-methylguanine-DNA methyltransferase, PTV planning target volume, NFRT normofractionated radiotherapy, AHFRT accelerated hyperfractionated radiotherapy

In the hyperfractionated group there were two grade 3 events and six grade 4 events (grade 3 events: 1 × neurological, 1 × nausea/vomiting. Grade 4 events: 3 × neutropenia, 3 × thrombocytopenia).

## Discussion

### Survival

Most studies on hyperfractionation and accelerated hyperfractionation stem from the pre-TMZ era, comparability of PFS and OS rates is thus limited. In our study median OS was 13 months for all patients, 15 months for patients treated using NFRT and 10 months for patients treated with AHFRT. Univariable and multivariable analysis did not show significant differences between the fractionation regimens. This is worthwhile to know, because an AHFRT-regimen with 3.5 weeks overall treatment time was capable to equalize the OS-results of the classical 6 weeks treatment. Bearing in mind the limited prognosis of these patients the dose-intensified treatment is a clear benefit.

One of the first studies on AHFRT in GBM was published in 1994 by González et al. who used doses of 42–60 Gy in 2 Gy fractions three times a day. Median survival was  $8.7 \pm 0.7$  months and no statistically significant differences were found for the four different dose-level groups [13].

Lutterbach et al. published median OS rates of 8.8 months for 1.5 Gy thrice daily to 54 Gy [14].

In 2001 Prados et al. published survival rates of patients treated with AHFRT ± DFMO vs. conventional irradiation ± DFMO with no OS benefit for the experimental groups (8.6–9.8 months) [15].

Werner et al. published the RTOG 83–02 data in 1996, patients received HFRT (2 × 1.2 Gy to doses of 64.8, 72, 76.8, or 81.6 Gy) vs. AHFRT (2 × 1.6 Gy to doses of 48 or 54.4 Gy), all groups received concurrent BCNU. Contrary to the other aforementioned studies HFRT patients who had received higher doses of 76.8 and 81.6 Gy showed superior survival compared to the AHFRT groups. The authors found median OS rates between 10.8 and 12.7 months [16].

In 2005 Stupp et al. published data demonstrating a survival benefit for GBM patients that received concurrent Temozolomide with postoperative radiation, with median survival of 14.6 months for patients receiving concurrent therapy versus 12.1 months for patients who received only radiotherapy [7]. This treatment has since become the standard of care for primary GBM and is referred to as the “Stupp regimen” in everyday clinical routine.

OS rates for all patients of 13 months as shown here are comparable to the data published by Stupp et al. and we did not find significant differences in OS between AHFRT and NFRT in our patient collective.

### Limitations

Our study had several limitations. Firstly, the two groups analyzed were not perfectly matched in terms of age. Secondly, the MGMT-status is unknown in approximately 20 % of patients in both treatment groups. Thirdly, no analysis of chronic toxicity was performed due to the intrinsic uncertainties of retrospective analysis. Fourthly, the number of patients analyzed here in both groups might simply be too low to find significant differences in survival between the both regimens. Fifthly, patients with GBM in close proximity to the brainstem were more likely to receive AHFRT, potentially biasing OS rates.

### Conclusions

The role of AHFRT in the TMZ era remains unclear. The potential benefits are a reduction of tumor repopulation as well as reduced late toxicity. Other benefits are immanent; the regimen does significantly shorten hospitalization time in a patient collective with highly impaired life expectancy. We propose that the role of AHFRT + TMZ should be further examined in future prospective trials.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contributions**

DK drafted the manuscript, performed statistical analysis and supervised the discussion of the manuscript. JF helped drafting the manuscript, collected data and helped with statistical analysis. HB planned the study and took part in the discussion of the manuscript. AG, PG and SB took part in the discussion of the manuscript. VB planned the study and helped drafting the manuscript. All authors approved the final version of this manuscript.

Received: 11 February 2016 Accepted: 10 May 2016

Published online: 21 May 2016

**References**

- Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, Stroup NE, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006–2010. *Neuro Oncol.* 2013;15 Suppl 2:i11–56.
- Paszat L, Laperriere N, Groome P, Schulze K, Mackillop W, Holowaty E. A population-based study of glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:100–7.
- Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001;95:190–8.
- Bauchet L, Mathieu-Daude H, Fabbro-Peray P, Rigau V, Fabbro M, Chinot O, Pallusseau L, Carnin C, Laine K, Schlama A, et al. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro Oncol.* 2010;12:725–35.
- Leu S, von Felten S, Frank S, Vassella E, Vajtai I, Taylor E, Schulz M, Hutter G, Hench J, Schuch P, et al. IDH/MGMT-driven molecular classification of low-grade glioma is a strong predictor for long-term survival. *Neuro Oncol.* 2013;15:469–79.
- Keles GE, Anderson B, Berger MS. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol.* 1999;52:371–9.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987–96.
- Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:916–26.
- Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, Hentati D, Guedes de Castro D, Dytus-Cebulok K, Drodge S, et al. International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol.* 2015;33:4145–50.
- Chen C, Damek D, Gaspar LE, Waziri A, Lillehei K, Kleinschmidt-DeMasters BK, Robischon M, Stuhr K, Rusthoven KE, Kavanagh BD. Phase I trial of hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with temozolomide chemotherapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:1066–74.
- Mizumoto M, Tsuboi K, Igaki H, Yamamoto T, Takano S, Oshiro Y, Hayashi Y, Hashii H, Kanemoto A, Nakayama H, et al. Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:98–105.
- Withers HR, Peters LJ, Thames HD, Fletcher GH. Hyperfractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8:1807–9.
- Gonzalez DG, Menten J, Bosch DA, van der Schueren E, Troost D, Hulshof MC, Bernier J. Accelerated radiotherapy in glioblastoma multiforme: a dose searching prospective study. *Radiother Oncol.* 1994;32:98–105.
- Lutterbach J, Weigel P, Guttenberger R, Hinkelbein W. Accelerated hyperfractionated radiotherapy in 149 patients with glioblastoma multiforme. *Radiother Oncol.* 1999;53:49–52.
- Prados MD, Wara WM, Sneed PK, McDermott M, Chang SM, Rabbitt J, Page M, Malec M, Davis RL, Gutin PH, et al. Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:71–7.
- Werner-Wasik M, Scott CB, Nelson DF, Gaspar LE, Murray KJ, Fischbach JA, Nelson JS, Weinstein AS, Curran WJ, Jr. Final report of a phase I/II trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas. *Radiation Therapy Oncology Group Study 83–02. Cancer.* 1996;77:1535–43.
- Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, Grosu AL, Lagerwaard FJ, Minniti G, Mirimanoff RO, et al. ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas”. *Radiother Oncol.* 2016;118:35–42.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit



**Zusammenfassung Publikation Nummer sechs: Prognostische Indizes für die stereotaktische Radiotherapie von Hirnmetastasen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom**

Kaul D\*, Angelidis A\*, Budach V, Ghadjar P, Kufeld M, Badakhshi H

**Prognostic indices in stereotactic radiotherapy of brain metastases of non-small cell lung cancer.** Radiation Oncology, 2015, 10:244.

DOI: <https://dx.doi.org/10.1186/s13014-015-0550-1>

\* Gleichermaßen beigetragen

In der fünften Arbeit dieser Habilitationsschrift sollte die Wertigkeit der gängigen prognostischen Indizes für Patienten mit Hirnmetastasen von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) an einem Patientenkollektiv überprüft werden, das ausschließlich mit stereotaktischer Radiotherapie bzw. Radiochirurgie behandelt worden war.

Hierzu wurden 90 Patienten identifiziert, die zwischen 04/2004 und 05/2014 an Hirnmetastasen eines NSCLC behandelt worden waren und vorher keine chirurgische Behandlung oder Ganzhirnbestrahlung der Hirnmetastasen erhalten hatten. Die Nachbeobachtungsdaten bis Mai 2015 wurden ausgewertet. Mögliche prognostische Einflussfaktoren wurden einer univariablen und multivariablen Analyse unterzogen. Weiterhin wurden die gängigsten prognostischen Indizes untersucht: Das „Golden Grading System“ (GGS), das krankheitsspezifische „Graded Prognostic Assessment“ (GS-GPA), der prognostische Index „RADES II“ und der NSCLC-spezifische Index von Rades et al. aus dem Jahre 2013 (NSCLC-RADES). Die genannten Indizes wurden für jeden Patienten kalkuliert, der prädiktive Wert der Indizes wurde dann in univariabler Analyse geprüft.

Die mediane Nachbeobachtungszeit der überlebenden Patienten betrug 14 Monate. Die Gesamtüberlebensrate (OS) betrug nach 6 Monaten 51% und nach 12 Monaten 29,9%. Als signifikante Prädiktoren für ein längeres Überleben identifizierten wir niedrigeres Stadium

nach UICC bei der Erstdiagnose, Adenokarzinom Histologie, operative Behandlung des Primarius und ein geringeres Hirnmetastasenvolumen. Nach multivariabler Analyse blieb der Faktor „Adenokarzinom Histologie“ signifikant, weiterhin zeigten sich in dieser Analyse die Faktoren „Hoher Karnofsky Index“ und „Extrakranielle Metastasen“ als signifikant. Die Indizes RADES II und NSCLC-RADES waren signifikante Prädiktoren für das Überleben. Der NSCLC-RADES konnte jedoch nicht zwischen Patienten mit niedrigem Risiko und Patienten mit hohem Risiko unterscheiden. Der DS-GPS und das GGS waren keine signifikanten prädiktiven Wert für das Überleben der Patienten in der univariablen Analyse. Zusammenfassend ist zu sagen, dass der ideale prognostische Index für Patienten mit NSCLC im oligometastasierten Kontext noch nicht gefunden wurde. Wir gehen davon aus, dass in Zukunft subspezialisierte Indizes entwickelt und molekulare Marker hier eine größere Rolle spielen werden. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Aufnahme des histologischen Subtyps in die Berechnungsalgorithmen zu einer Verbesserung des prädiktiven Wertes zukünftiger Indizes beitragen könnte. In unserem Kollektiv ergab der Index „RADES II“ die beste prädiktive Information.

RESEARCH

Open Access



# Prognostic indices in stereotactic radiotherapy of brain metastases of non-small cell lung cancer

David Kaul<sup>1\*†</sup>, Alexander Angelidis<sup>1†</sup>, Volker Budach<sup>1</sup>, Pirus Ghadjar<sup>1</sup>, Markus Kufeld<sup>2</sup> and Harun Badakhshi<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Our purpose was to analyze the long-term clinical outcome and to identify prognostic factors after Linac-based stereotactic radiosurgery (SRS) or fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) on patients with brain metastases (BM) from non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Materials and Methods:** We performed a retrospective analysis of survival on 90 patients who underwent SRS or FSRT of intracranial NSCLC metastases between 04/2004 and 05/2014 that had not undergone prior surgery or whole brain radiotherapy (WBRT) for BM. Follow-up data was analyzed until May 2015. Potential prognostic factors were examined in univariable and multivariable analyses. The Golden Grading System (GGS), the disease-specific graded prognostic assessment (DS-GPA), the RADES II prognostic index as well as the NSCLC-specific index proposed by Rades et al. in 2013 (NSCLC-RADES) were calculated and their predictive values were tested in univariable analysis.

**Results:** The median follow-up time of the surviving patients was 14 months. The overall survival (OS) rate was 51 % after 6 months and 29.9 % after 12 months. Statistically significant factors of better OS after univariable analysis were lower International Union Against Cancer (UICC) stage at first diagnosis, histology of adenocarcinoma, prior surgery of the primary tumor and lower total BM volume. After multivariable analysis adenocarcinoma histology remained a significant factor; higher Karnofsky Performance Score (KPS) and the presence of extracranial metastases (ECM) were also significant. The RADES II and the NSCLC-RADES indices were significant predictors of OS. However, the NSCLC-RADES failed to differentiate between intermediate- and low-risk patients. The DS-GPA and GGS were not statistically significant predictors of survival in univariable analysis.

**Conclusion:** The ideal prognostic index has not been defined yet. We believe that more specific indices will be developed in the future. Our results indicate that the histologic subtype of NSCLC could add to the prognostic value of specialized future indices. The RADES II index had the highest predictive value in the examined patient cohort.

**Keywords:** Brain metastases, Radiation therapy, Survival, Prognostic scores

\* Correspondence: David.Kaul@charite.de

†Equal contributors

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, Charité School of Medicine and University Hospital, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© 2015 Kaul et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

Brain metastases (BM) are four to five times more common than primary intracranial malignancies [1] and 20–40 % of cancer patients will develop such lesions in the course of their disease [2]. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the leading causes of BM accounting for 18–64 % of all lesions [3].

Several factors have led to an increase in the incidence of BM including an aging population, improvements in imaging techniques as well as systemic therapies that do not effectively penetrate the blood–brain barrier [4]. Morbidities caused by BM include neurologic deficits and cognitive decline and around 20 % of cancer deaths are linked to intracranial metastases.

Overall prognosis for patients suffering from BM is generally poor with a median overall survival (OS) of less than 1 year. However, OS may vary significantly between different patients depending on prognostic factors such as performance status, extracranial disease status, number of metastatic lesions, tumor size, and histology among others [4]. Several studies have thus tried to identify prognostic markers in order to identify subgroups of patients that are more likely to benefit from aggressive therapy [5, 6].

Traditionally BM were managed by whole brain radiotherapy (WBRT), which has been shown to improve survival as well as quality of life (QOL) [7]. Points of criticism of WBRT are treatment times of 2–3 weeks, preclusion of concurrent chemotherapy as well as a decline in neurocognitive function in long-term survivors [8]. As a consequence, several studies have evaluated the role of local approaches such as surgery or stereotactic radiosurgery (SRS), either alone or in combination with WBRT [9]. Some studies have shown that stand-alone local therapies minimize neurocognitive long-term impairment and improve QOL without compromising OS [10]. Other studies have shown higher rates of intracranial relapse but not worse survival rates in patients who received SRS compared to patients who received a combination of SRS and WBRT [11]. In everyday clinical practice, WBRT is commonly used for palliative patients, while local therapies are reserved for patients with longer life expectancy.

Several authors have tried to develop prognostic indices in order to facilitate decision making when treating BM patients. Four recently published indices are the Golden Grading System (GGS), the disease-specific graded prognostic index (DS-GPA), the second prognostic index published by Rades et al. in 2011 (RADES II) as well as the NSCLC-specific index published by RADES et al. in 2013 (NSCLC-RADES) [12–15]. These indices are helpful when discussing treatment decisions of NSCLC BM patients. While the GGS uses the factors age, Karnofsky Performance Score (KPS) and presence

of extracranial metastases (ECM), the NSCLC DS-GPA includes these three factors as well as the number of cranial metastases. The RADES II also uses age, KPS, ECM and number of BM and adds the interval from primary tumor diagnosis to radiotherapy as a parameter. The NSCLC-RADES is calculated using the factors gender, KPS and ECM. These indices have become accepted in everyday clinical life because most other indices developed to this date use components that are difficult to quantify or are subjective (e.g. control of extracranial disease or BM volume) [6].

It was the aim of this study to evaluate the prognostic value of these four indices for the NSCLC BM patient population seen in our department that received stereotactic radiotherapy as primary BM treatment.

## Methods

### Treatment decisions, patient selection and dose regimens

We performed a retrospective analysis on 90 patients who underwent stereotactic radiosurgery (SRS) or fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) of intracranial NSCLC metastases between 04/2004 and 05/2014 and who had not undergone prior surgery or WBRT for BM. Follow-up data was analyzed until May 2015.

In our institution, treatment decisions are based on an interdisciplinary vote and treatment planning is decided upon individually for every single case. Planning depends not only on the size of the tumor but also on the location and KPS. High single doses were considered SRS and doses applied in multiple fractions were considered FSRT. Generally speaking, small tumors with a volume  $\leq 10$  ccm or tumors distant to critical structures were treated with SRS, while larger tumors  $>10$  ccm or tumors in close proximity to critical structures were assigned to FSRT. However, there could be exceptions made for individual cases.

### Stratification and variables

Patients were stratified according to age, gender, KPS, histology, International Union Against Cancer (UICC) stage, number of treated lesions, prior surgery on the primary tumor, total planning target volume (PTV), highest biologically effective dose ( $BED_{10}$ ) per patient, synchronous vs. metachronous diagnosis of BM ( $>1$  month after NSCLC diagnosis was considered metachronous), tumor localization, presence of ECM and interval from BM diagnosis to radiotherapy. The four prognostic scores DS-GPA, RADES II, NSCLC-RADES and GGS were calculated.

Salvage therapy after the first radiotherapy was noted as well. Patients with tumor progress could undergo salvage SRS, WBRT or a resection of the BM.



Follow-up examinations, including MRI as well as clinical and neurologic examinations were performed at 6–8 week intervals after radiotherapy.

#### Technical set-up

Patients were treated using Novalis® (BrainLab®) with beam shaping capability, built-in multi-leaf collimator (MLC) and image guidance. The Novalis ExacTrac® image guided frameless system enabled us to image the patient in any couch position using a frameless positioning array. Magnetic resonance imaging (MRI)/ computed tomography (CT) fusion planning was performed. The three-dimensional treatment planning system iplanRT® was used. Gross tumor volume (GTV) was defined as the area of contrast enhancement on T1-weighted MRI images, the PTV included a 1–2 mm isotropic safety margin. If fusion images were considered to be of good quality, the PTV margin used was only 1 mm. If fusion images were not considered adequate, a safety margin of 2 mm was used. The dose was prescribed to the 80 % isodose at the PTV margin.

#### Formulas and statistics

The BED was calculated for every metastasis treated according to the following formula, where  $n$  is the number of fractions and  $d$  the dose per fraction. Following the Linear quadratic model, a value of ten was used for the  $\alpha/\beta$ -ratio.

$$BED = nd \left[ 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] \quad (1)$$

OS started with the first day of irradiation and was estimated using Kaplan-Meier analysis. Subgroups were compared using the log-rank test for univariable analysis and the Cox proportional hazard model for multivariable analysis. A  $p$ -value of less than 0.05 was considered statistically significant. A  $p$ -value of less than 0.1 was considered a trend and was the criterion for inclusion in multivariable analysis. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 19 (New York, USA).

## Results

### Patients

Patient characteristics are summarized in detail in Table 1.

90 patients treated for 137 BM in our department between 04/2004 and 05/2014 were included in the analysis. The majority of the patients were male (63.3 %) and the median age was 63 years. Most Patients (71.1 %) had a good KPS of 70 % or higher. Most patients were already diagnosed UICC stage IV at the time of cancer diagnosis (74.4 %) and almost half of the patients showed synchronous brain metastases (46.7 %). Adenocarcinoma

was the most common histologic subtype of cancer (61.1 %).

The majority of patients (56.7 %) also showed ECM. More than half of the patients (61.1 %) were initially treated for a single brain metastasis. Median total lesion volume was 2.32 ccm.

Metastases were treated with SRS (78.8 %) or FSRT (20.4 %). SRS was usually administered with 25.6 Gray (Gy) (90.7 %). FSRT was mostly conducted in 11 or 13 fractions (64.3 %) and a single dose of 3.8 Gy, resulting in a total dose of 41.8 or 49.4 Gy. The median of the highest BED<sub>10</sub> per patient was 91.14 Gy (range 20.98–97.36 Gy).

### Overall survival

Of patients alive at last follow-up, median follow-up time was 14 months. The OS rate was 51 % after 6 months and 29.9 % after 12 months. After 2 and 5 years, 15.7 and 9.1 % of the patients were still alive, respectively.

The univariable analysis of potential predictive factors is shown in Table 2. Statistically significant factors of better OS were lower UICC stage at first diagnosis, adenocarcinoma histology, lower total BM volume and prior surgery on the primary tumor. There was a trend towards better survival rates for lower KPS, metachronous BM and absence of ECM.

In multivariable analysis higher KPS, adenocarcinoma histology and presence of ECM were significant predictive factors (Table 3).

### Prognostic indices

An overview of the prognostic value of the four examined indices is given in Fig. 1 and Table 4. In our patient population the RADES II and the NSCLC-RADES index were significant predictors of OS in univariable analysis, while the DS-GPA and the GGS were not statistically significant. However, the NSCLC-RADES failed to differentiate between intermediate- and low-risk patients: Intermediate-risk patients according to the NSCLC-RADES showed far better median OS rates than low-risk patients (10.8 months vs. 5.2 months). High-risk patients had the worst OS rates (3 months).

## Discussion

The question which BM subpopulation benefits from brain radiotherapy has been a controversial issue [16]. Prognostic indices may be used to identify subpopulations eligible for more intensive therapies. In this study we retrospectively examined four of the more recently published prognostic indices in a patient population treated with SRS or FSRT in our department. These

**Table 1** Characteristics of the 90 BM patients analyzed

Characteristics	No./median (range)	%
Sex (m/f)	57/33	63.3 %/36.7 %
Age (y)	63.3 (38.9–83)	
KPS		
100	6	6.7 %
90	12	13.3 %
80	25	27.8 %
70	21	23.3 %
60	6	6.7 %
50	7	7.8 %
n/a	13	14.4 %
Histology		
Adenocarcinoma	55	61.1 %
Squamous cell carcinoma	19	21.1 %
Large cell carcinoma	6	6.7 %
Other	8	8.9 %
n/a	2	2.2 %
UICC stage at time of first diagnosis		
I	5	5.6 %
II	7	7.8 %
III	7	7.8 %
IV	67	74.4 %
n/a	4	4.4 %
Synchronous BM	42	46.7 %
ECM	51	56.7 %
Number of treated lesions		
1	55	61.1 %
2	24	26.7 %
≥ 3	11	12.2 %
Total BM volume (PTV) per patient (ccm)	2.32 (0.2–45.2)	
Highest BED <sub>10</sub> per patient	91.14 (20.98–97.36)	
Fractionation		
SRS	108	78.8 %
FSRT	28	20.4 %
n/a	1	0.7 %
Localization		
Temporal lobe	15	10.8 %
Occipital lobe	29	20.9 %
Parietal lobe	34	24.5 %
Frontal lobe	28	20.1 %
Cerebellum	21	15.1 %
Brainstem	5	3.6 %

**Table 1** Characteristics of the 90 BM patients analyzed (Continued)

Basal ganglia	4	2.9 %
n/a	3	2.2 %
Salvage WBRT	13	14.4 %
Salvage SRS or FSRT	10	11.1 %
Salvage resection	5	5.6 %

n/a not available

indices are simple to calculate and do not rely on subjective variables.

Several studies have tried to compare established prognostic indices for BM patients. In a recent systematic review by Rodrigues et al. from 2013 no index could be identified as superior [17].

All examined indices (GGS, DS-GPA, RADES II and NSCLC-RADES) use the KPS and the presence of ECM. Both variables were highly significant predictors after multivariable analysis in our patient collective.

The GGS, DS-GPA and RADES II use the factor age, which was not a significant predictor either in univariable or in multivariable analysis. Some authors have questioned the predictive value of the factor age in NSCLC populations and even the authors of the NSCLC-RADES study did not find age to be a significant predictor in a homogenous NSCLC population either [15].

The RADES II as well as the DS-GPA also use the number of BM, which was not a predictive factor in our patient collective either. However, the total volume of BM was highly predictive in univariable analysis. The first study of prognostic scores for patients in whom

**Table 2** Univariable analysis of potential predictive factors

Variable	p
Log-Rank test	
Age (< vs. ≥ median)	0.65
Sex	0.42
KPS (< vs. ≥ median)	0.09 (**)
UICC stage	0.020 (*)
Histology (adeno vs. other)	0.016*
Prior surgery	0.001 (*)
Single vs. multiple lesions	0.41
Number of lesions	0.59
Synchronous BM	0.065 (**)
ECM	0.076 (**)
Total BM volume (PTV) per patient (< vs. ≥ 5ccm)	0.026 (*)
SRS vs. FSRT	0.84
Highest BED <sub>10</sub> per patient (< vs. ≥ median)	0.52
Interval PT diagnosis to RT (< vs. ≥ median)	0.17

\* p-value ≤ 0.05; \*\* p-value ≤ 0.1

**Table 3** Multivariable analysis of potential predictive factors

Variable	HR	95 % CI	p
KPS (in %, continuous)			0.042 (*)
50 %	7.16	1.61–31.73	
60 %	2.52	0.59 - 10.80	
70 %	1.09	0.29–4.12	
80 %	1.84	0.53–6.45	
90 %	1.81	0.46–7.13	
100 % (reference)			
Histology (adeno vs. other)	0.34	0.17–0.67	0.002 (*)
ECM	2.003	1.09–3.69	0.026 (*)

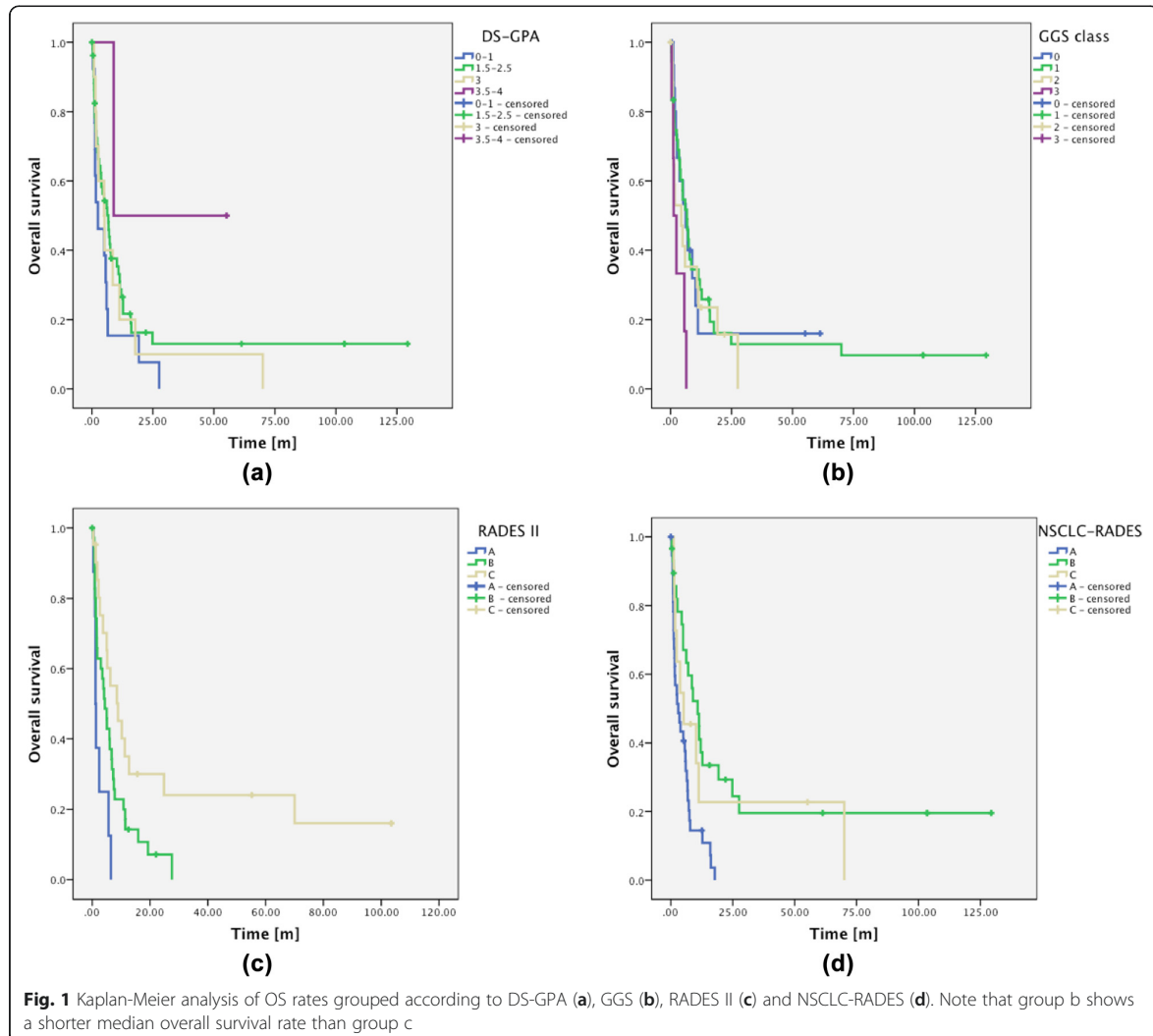
The analysis included all factors with p-values ≤ 0.1 in the log-rank test.  
\* p-value ≤ 0.05

**Table 4** Univariate analysis of prognostic scores

Variable	Log-Rank test p-value
GGS	0.11
DS-GPA	0.22
RADES II	0.001 (*)
NSCLC-RADES	0.002 (*)

\*p-value ≤ 0.05

SRS alone was used to treat newly diagnosed BM was published by Likhacheva et al. in 2013 [18]. In their patient collective, BM volume was a predictive factor for OS in multivariable analysis, while the number of BM was not a significant factor [18]. The authors argue that the decision whether to use stereotactic radiotherapy or



WBRT should not be based on the number of BM a patient presents, but rather on BM volume.

The interval from diagnosis to radiotherapy is only used in the RADES II, we did however not find it to be significant either in univariable or in multivariable analysis.

The NSCLC-RADES is the only examined index including the factor gender, which was not predictive in our study.

The factor we found to be the most significant is not used in any of the examined indices: Adenocarcinoma histology of the tumor. It must be noted that none of the studies that led to the definition of the indices examined here did analyze histological subtypes of NSCLC. This result is also in accordance with data published by Kuremsky et al. who showed significant better OS rates for adenocarcinoma compared to squamous cell carcinoma (SCC) [19]. A possible explanation for this phenomenon is the fact that SCC is often diagnosed at a higher stage than adenocarcinoma. A second reason might be the availability of newer systemic agents for adenocarcinoma patients (e.g. Pemetrexed and Erlotinib).

To substantiate this possible explanation Kuremsky et al. compared patients from the pre-Pemetrexed and -Erlotinib era (before 2005) with patients treated after 2005, however the authors did not find significant differences.

When comparing our data with the original works by Sperduto, Rades and Golden, it must be kept in mind that the patient population examined here is much more homogeneous in terms of treatment than in the original works, since we excluded all patients who had received WBRT or BM resection in the first place. The collective analyzed in the NSCLC-RADES study was treated with WBRT only, while we only included FSRT and SRS patients.

This may to some extent explain the differences in statistical significance of the examined factors.

The fact that the RADES II and the NSCLC-RADES gave better results may in part be explained by the fact that patients are grouped in three classes instead of four classes as in the DS-GPA and GGS. Furthermore, the RADES II and the NSCLC-RADES place more weight on the KPS and the presence of ECM than the GGS and the DS-GPA, which appeared to be prognostic factors in our study as well and thus may have contributed to the improved results for these two scores.

Finally, the limitations of this study should be mentioned. Firstly, the retrospective nature of the analysis is prone to bias. Secondly, the number of patients may have been too low to find significance of some potential prognostic factors (e.g. Interval from tumor diagnosis to radiotherapy) or even of the indices GGS and DS-GPA themselves.

## Conclusion

Multiple prognostic indices for BM patients have been developed and are currently in use, but the ideal index has not been defined yet and further research into alternative approaches is needed. Of the indices examined here, the RADES-II showed the best results for a SRS and FSRT-treated patient collective with NSCLC BM. Our results indicate that the factor adenocarcinoma histology could add to the prognostic value of specialized future indices.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

DK performed statistical analysis, wrote the manuscript, and supervised the discussion of the manuscript, AA acquired Data, performed statistical analysis and took part in the discussion of the manuscript, VB and PG took part in the discussion of the manuscript, HB planned the study and took part in the discussion of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Author details

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, Charité School of Medicine and University Hospital, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. <sup>2</sup>Charité CyberKnife Center, Charité School of Medicine and University Hospital, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany.

Received: 29 September 2015 Accepted: 18 November 2015

Published online: 26 November 2015

## References

- Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol.* 2005;75:5–14.
- Nussbaum ES, Djallilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer.* 1996;78:1781–8.
- Lasman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin.* 2003;21:1–23. vii.
- Jenkinson MD, Haylock B, Shenoy A, Husband D, Javadpour M. Management of cerebral metastasis: evidence-based approach for surgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2011;47:649–55.
- Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:745–51.
- Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:510–4.
- Deutsch M, Parsons JA, Mercado Jr R. Radiotherapy for intracranial metastases. *Cancer.* 1974;34:1607–11.
- Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:1037–44.
- Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96:45–68.
- Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer.* 2012;118:2486–93.
- Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:2483–91.
- Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients

- with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:655–61.
13. Rades D, Dziggel L, Haatanen T, Veninga T, Lohynska R, Dunst J, et al. Scoring systems to estimate intracerebral control and survival rates of patients irradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:1122–7.
  14. Golden DW, Lamborn KR, McDermott MW, Kunwar S, Wara WM, Nakamura JL, et al. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. *J Neurosurg.* 2008;109(Suppl):77–86.
  15. Rades D, Dziggel L, Segedin B, Oblak I, Nagy V, Marita A, et al. A new survival score for patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol.* 2013;189:777–81.
  16. Nieder C, Mehta MP. Prognostic indices for brain metastases—usefulness and challenges. *Radiat Oncol.* 2009;4:10.
  17. Rodrigues G, Bauman G, Palma D, Louie AV, Mocanu J, Senan S, et al. Systematic review of brain metastases prognostic indices. *Pract Radiat Oncol.* 2013;3:101–6.
  18. Likhacheva A, Pinnix CC, Parikh NR, Allen PK, McAleer MF, Chiu MS, et al. Predictors of survival in contemporary practice after initial radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:656–661.
  19. Kuremsky JG, Urbanic JJ, Petty WJ, Lovato JF, Bourland JD, Tatter SB, et al. Tumor histology predicts patterns of failure and survival in patients with brain metastases from lung cancer treated with gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery.* 2013;73:641–7. discussion 647.

Submit your next manuscript to BioMed Central  
and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## Diskussion

In dieser Arbeit wurden die drei wichtigsten onkologischen intrakraniellen Entitäten im Kontext der modernen Radioonkologie untersucht. Im ersten Teil wurde mit dem Meningeom als der häufigsten gutartigen Raumforderung begonnen. Zunächst wurde die Frage untersucht, welche Rolle die stereotaktische Radiotherapie bzw. Radiochirurgie bei der Behandlung des Meningeoms spielt [48]. Anschließend wurde diskutiert, welches der gebräuchlichsten Hochpräzisionssysteme aus dosimetrischer Perspektive die genaueste Strahlentherapie liefern kann [49, 50]. Schließlich wurde untersucht, ob die Strahlentherapie in der Behandlung älterer Meningeompatienten gestärkt werden sollte [51].

Im zweiten Teil wurde das Glioblastom als die häufigste bösartige primäre Raumforderung untersucht. Hierbei wurde insbesondere auf die Rolle der Hyperfraktionierung mit ihren postulierten radiobiologischen Vorteilen in der Temodal-Ära eingegangen.

Im dritten Teil der Arbeit wurde auf Hirnmetastasen mit besonderem Augenmerk auf das NSCLC eingegangen. Hier wurde insbesondere untersucht, ob die historisch im Kontext der Ganzhirnbestrahlung genutzten prognostischen Indizes auch für stereotaktisch behandelte Patienten anwendbar sind.

## Erster Teil

### **Stereotaktische Radiotherapie und Radiochirurgie bei Meningeompatienten**

Bei dieser Studie handelt es sich um die zweitgrößte Auswertung intrakranieller Meningeome nach dem Heidelberger Kollektiv von Milker-Zabel et al. [48, 52]. Es wurde gezeigt, dass die LINAC-basierte FSRT eine sichere primäre Behandlungsoption für Patienten mit Meningeom ist. Die Raten an akuten Nebenwirkungen sind äußerst gering. Die normofraktionierte Bestrahlung verursacht weniger akute Toxizität als hypofraktionierte Schemata. Dieser Unterschied in Bezug auf die Akuttoxizität scheint sich jedoch nicht in einen signifikanten Unterschied in Bezug auf chronische Toxizität zu übersetzen.

In der Gesamtkohorte (Grad 0-III) lag das PFS 92,3% nach 3 Jahren, 87% nach 5 Jahren und 84,1% nach 10 Jahren. Diese Daten sind vergleichbar mit den von Nakaya et al. publizierten Daten zur Gamma Knife Radiochirurgie beim Meningeom. Hier wurden PFS Raten von 94%, 83% und 58% bei 3, 5 und 10 Jahren gezeigt [53].

In der Patientengruppe mit Grad I- oder ungesicherter Histologie zeigten sich PFS Raten von 96,8%, 92,7% und 89,6% nach 3, 5 und 10 Jahren. Diese Werte ähneln den von Compter et al. publizierten Werten von 96,3% nach 3 Jahren und 93% nach 5 Jahren [54].

Unabhängig vom histologischen Grad zeigten sich 5-jahres PFS-Raten von 96,8% für Patienten, die eine primäre Radiotherapie erhalten hatten im Vergleich zu nur 78,1% für Patienten, die adjuvant nach primärer Resektion behandelt worden waren. Der Unterschied zwischen den PFS-Raten der Patienten, die primär bestrahlt worden waren, und jenen, die adjuvant bestrahlt worden waren, war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ , Log-Rank Test). Dieses Ergebnis lässt sich dadurch erklären, dass Grad I Meningeome üblicherweise nach kompletter Resektion nicht nachbestrahlt werden und somit wahrscheinlich Grad II/III Meningeome in der Gruppe der adjuvant bestrahlten Patienten überrepräsentiert sind.

Patienten, die normofraktioniert bestrahlt worden waren, zeigten signifikant mehr akute Grad I Toxizität. Bei Patienten, die hypofraktioniert oder radiochirurgisch behandelt worden waren, gab es eine nicht-signifikante Tendenz zu höheren Raten an akuten Grad II und Grad III Nebenwirkungen.

In der Gesamtkohorte zeigten 35,5% der Patienten Spättoxizität. Compter et al. fanden geringere Raten von nur 20,8% [54]. Hier muss allerdings auf die Schwierigkeit

retrospektiver Toxizitätsanalyse hingewiesen werden, die sehr von der Dokumentationsqualität abhängt.

Die Schwächen der vorliegenden Arbeit liegen vor allem in der retrospektiven Datenauswertung, die eine sichere Aussage über akute Nebenwirkungen erschwert. Des Weiteren wäre eine multivariable Analyse der Daten wünschenswert gewesen. Derzeit arbeitet der Erstautor an einer Folgestudie, in der auch die Patienten ab 2009 eingeschlossen werden sollen, so dass der fertige Datensatz dann der größte Datensatz von LINAC behandelten Meningeompatienten wäre.

Zusammenfassend weisen die präsentierten Daten auf eine hohe Effektivität der Strahlentherapie in der primären und adjuvanten Behandlung des Meningeoms mit geringen akuten und chronischen Nebenwirkungen hin.

### **Dosimetrischer Vergleich verschiedener Behandlungsmodalitäten in der stereotaktischen Radiochirurgie des Meningeoms**

In dieser Studie wurden die dosimetrischen Parameter Abdeckung, Konformität, Dosisgradient zum gesunden Gewebe und Beam-on-Zeit bei der Behandlung von Meningeomen mit den gebräuchlichsten stereotaktischen Therapiesystemen untersucht (Cyberknife, Gamma Knife und Novalis). Die Schwierigkeit beim Planvergleich ist der Tatsache geschuldet, dass es keine Möglichkeit gibt, den perfekten Bestrahlungsplan für einen Patienten an einem Bestrahlungsgerät zu finden. Jeder Plan ist die Summe unzähliger Kompromisse des planenden Physikers und Arztes. Beim Planvergleich besteht immer ein Risiko, dass die Pläne so überoptimiert werden, dass sie im klinischen Alltag nicht akzeptiert würden, weil beispielsweise die Bestrahlungszeit viel zu lang wäre – die Physiker der verschiedenen Kliniken wurden daher angewiesen, die Pläne so zu berechnen, wie sie dies unter normalen Bedingungen im klinischen Alltag tun würden. Des Weiteren besteht natürlich die Möglichkeit, dass ein besonders erfahrener oder talentierter Physiker eine besonders gute Lösung für die Bestrahlung einer Läsion findet.

Da bei einem radiochirurgischen Eingriff üblicherweise die gesamte Dosis in einer einzigen Bestrahlung appliziert wird, gibt es keine Erholungsperiode für das mitbestrahlte umliegende gesunde Gewebe wie bei fraktionierten Konzepten. Aus diesem Grunde wird bei radiochirurgischen Plänen noch mehr Wert auf Konformalität und steile Dosisgradienten



gelegt. In dieser Studie zeigte das Gamma Knife das höchste Level an Konformalität und den steilsten Dosisgradienten – dieser Vorteil wird allerdings durch signifikant längere Beam-on-Zeiten im Vergleich zu Cyberknife und Novalis erkauft.

Das micro-MLC basierte Novalis lieferte demgegenüber signifikant niedrigere Konformalität und flachere Dosisgradienten. Dieses Ergebnis bestätigt die Daten von Gevaert et al., die 2013 eine Vergleichsstudie zwischen Novalis und Gamma Knife für arteriovenöse Malformationen und Akustikusneurinome publizierten [55].

Das nicht-isozentrische und nicht-koplanare LINAC-basierte Cyberknife zeigte ein dem Gamma Knife vergleichbares Konformitätsniveau und damit signifikant bessere Konformalität als das Novalis. Die bessere Konformalität des Cyberknives im Vergleich zum Novalis wurde ebenfalls von Gevaert et al. an arteriovenösen Malformationen und Akustikusneurinomen gezeigt [55]. Die Beam-on-Zeit für Cyberknife und Novalis war signifikant kürzer als die des Gamma Knives. Dies kann einerseits eine wichtige Rolle aus organisatorischer und ökonomischer Perspektive spielen, andererseits ist nicht klar, welche Rolle die längere Beam-on-Zeit des Gamma Knives aus radiobiologischer Sicht beispielsweise für Reparaturprozesse im Tumorgewebe spielt. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass die totale Bestrahlungszeit nicht nur von der Beam-on-Zeit, sondern auch von Patientenlagerung und Bildverifikationsprozessen abhängt [56]. Anders als das Gamma Knife Perfexion liefert das Cyberknife Verifikationsaufnahmen des Patienten in Echtzeit und benötigt keinen invasiven stereotaktischen Ring. Wobei diese beiden Nachteile seit der Einführung des Gamma Knife Icon keine Rolle mehr spielen werden, da dieses neue System ebenfalls eine nichtinvasive Fixierung sowie ein integriertes Cone-Beam CT anbietet.

Die Schwächen der Arbeit liegen zum einen in der oben erläuterten Schwierigkeit von Planvergleichen im Allgemeinen: Unterschiedliche Physiker mögen für die Bestrahlung der gleichen Läsion unterschiedlich gute Bestrahlungspläne erzeugen. Zum anderen ist darauf hinzuweisen, dass für das Gamma Knife üblicherweise die 50% Isodosenlinie als Verschreibungsisodose genutzt wird, während für das Cyberknife üblicherweise die 70%-Isodose genutzt wird, für das Novalis System wurde in dieser Publikation ebenfalls die 70% Isodose genutzt. Die Konsequenz ist, dass die Dosismaxima im Zielvolumen für das Gamma Knife deutlich höher sind. Dies ist möglicherweise auch ein Grund dafür, dass das Gamma Knife steilere Dosisgradienten erzeugen kann. Die Frage, inwiefern die größere

Inhomogenität der Gamma Knifepläne klinische Relevanz hat, wird in Zukunft noch zu klären sein.

## **Therapieergebnisse bildgeführter stereotaktischer Radiotherapie bei älteren**

### **Meningeompatienten: Eine Studie an 100 Patienten**

Mit höherem Alter steigt die Inzidenz des Meningeoms, so dass bei Anhalten des demographischen Trends zur gesellschaftlichen Überalterung in der entwickelten Welt mit einer vermehrten Inzidenz zu rechnen ist [57, 58]. Einige wenige Autoren haben sich mit der Rolle der Meningeomchirurgie im höheren Patientenalter befasst, Publikationen zur Strahlentherapie des Meningeoms beim älteren Patienten gab es jedoch bis zur Veröffentlichung dieser Arbeit nicht [11]. Die vorliegende Arbeit zeigt hohe PFS-Raten und geringe Toxizität für die FSRT beim Meningeom des älteren Patienten. In der Gesamtkohorte liegen die 3-, 5- und 10- Jahres- progressionsfreien Überlebensraten bei 93,7%, 91,1% und 82%, die Follow-up-Zeit betrug 37 Monate. Fokas et al. publizierten einen Datensatz von 121 Fällen mit ähnlicher Follow-up-Zeit (40 Monate), die lokalen Kontrollraten lagen hier bei 98,3% nach einem und drei Jahren und bei 94,7% nach 5 Jahren [59]. In der univariablen Analyse zeigten sich die Faktoren „vorherige Operation“, „Tumorlokalisierung“ und „Grading“ als Prädiktoren des PFS. Es ist davon auszugehen, dass der Faktor Lokalisation vor allem deswegen signifikanter Prädiktor ist, weil Schädelbasismeningeome häufiger primär bestrahlt werden, während die anderen Lokalisationen eher primär operiert werden und dann nur in Risikosituationen nachbestrahlt werden, so dass Grad II und Grad III bei den Patienten mit Nicht-Schädelbasis-Lokalisation überrepräsentiert sind. Der gleiche Effekt ist wahrscheinlich dafür verantwortlich, dass primär bestrahlte Patienten deutlich bessere PFS-Raten zeigten als adjuvant bestrahlte. Die drei prädiktiven Faktoren waren in einer multivariablen Cox-Regression, die alle univariabel getesteten Faktoren einschloss, nicht signifikant. Die Tatsache, dass der Faktor „Grading“ sich hier nicht bestätigte, ist vermutlich auf die zu geringe Fallzahl zurückzuführen.

Die Schwächen der vorliegenden Studie liegen zunächst in der retrospektiven Natur der Analyse. Des Weiteren ist die kurze Follow-up-Zeit von 37 Monaten problematisch, da bekannt ist, dass es bei Meningeomen auch noch nach 5 Jahren zu Spätrezidiven kommt. Drittens ist auf die Heterogenität der Bestrahlungsschemata hinzuweisen, da

normofraktionierte, hypofraktionierte und radiochirurgische Schemata eingeschlossen wurden.

Eine weitere Schwäche der Arbeit findet sich im Diskussionsteil. Der Vergleich zwischen Chirurgie und Radiotherapie erscheint dem Autor rückblickend zu oberflächlich. So wird bei der Diskussion der großen chirurgischen Datensätze nicht auf perioperative Mortalitätsraten von ca. 5% bei unter 70-jährigen und über 10% bei über 70-jährigen hingewiesen (im Vergleich zu 0% Mortalitätsrate bei der Strahlentherapie) [60]. Zusammenfassend ist dies die erste Analyse von radioonkologisch behandelten älteren Meningeompatienten. Unsere Daten weisen auf ein gutes Nebenwirkungsprofil und hohe Effektivität hin.

### **Schädelbasismeningeome: Langzeitergebnisse nach bildgeführter stereotaktischer Radiotherapie**

Schädelbasismeningeome sind aufgrund ihrer Nähe zu Gefäßen, Hirnnerven und Hirnstamm häufig schwierig zu operieren. Bis zum heutigen Tage gibt es keine prospektiven, randomisierten Daten zum Vergleich der primären Bestrahlung und der primären Resektion. Weiterhin gibt es keine prospektiven Daten zum Thema Lebensqualität des Patienten nach Radiotherapie und operativer Resektion. In der vorliegenden Arbeit wurde eine große homogen behandelte Patientenkohorte retrospektiv ausgewertet. Bisher gibt es nur eine kleine Anzahl an großen publizierten Patientenkohorten mit stereotaktisch behandelten Schädelbasismeningeomen (siehe Tabelle 3 der Publikation).

Hamm et al. publizierten 2008 eine Analyse von 183 Patienten mit Schädelbasismeningeomen [61]. Die applizierte mediane Dosis von 55,8 Gy ist vergleichbar mit der in unserer Kohorte gewählten Dosis. Die mediane Nachbeobachtungszeit und die PFS-Raten waren ebenfalls vergleichbar (36 Monate mediane Nachbeobachtung, PFS-Raten von 100%, 96,9% und 96,9% nach 1,3 und 5 Jahren). Litré und Kollegen untersuchten ein Kollektiv von 100 Sinus cavernosus Meningeomen und zeigten lokale Kontrollraten von 94% nach 7 Jahren [62].

Han und Kollegen untersuchten eine Kohorte von 143 Patienten mit Schädelbasismeningeomen, die 50,4 Gy in 28 Fraktionen erhalten hatten [22]. Die Mehrheit der Patienten wurde ohne invasiven stereotaktischen Rahmen in einem bildgeführten

Ansatz behandelt – ähnlich dem von uns gewählten. In einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32 Monaten wurde eine lokale Kontrollrate von 97% erreicht.

Das Team um Michael Brada publizierte 2013 eine Kohorte von 145 Patienten mit Schädelbasismeningeomen, die ebenfalls mit einer FSRT behandelt worden waren. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug hier 43 Monate. Die lokale Kontrolle nach 10 Jahren betrug 89% [18].

Die größte bisher publizierte Studie zur FSRT bei Schädelbasismeningeomen wurde von der Gruppe um Combs et al. aus Heidelberg veröffentlicht, in dieser wurden 507 Patientendatensätze ausgewertet [21]. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 107 Monaten. Die lokalen Kontrollraten betrugen 98%, 95%, 94% und 88% nach 1,3,5 und 10 Jahren. Patienten mit Grad 1 Meningeomen zeigten, wie erwartet, höhere lokale Kontrollraten als Patienten mit Grad 2 oder Grad 3 Meningeomen. Die lokalen Kontrollraten für histologisch gesicherte Grad 1 Meningeome betrugen 91% nach 10 Jahren. Für Grad 2 und Grad 3 Meningeome betrugen die lokalen Kontrollraten 53% nach 10 Jahren. Die Behandlung wurde insgesamt gut vertragen und die Rate an akuten Nebenwirkungen war gering. Es wurden vor allem lokale Alopezie, Erytheme, Konjunktivitis, Kopfschmerzen und Fatigue beobachtet. Bei 47,7% der Patienten war die Lebensqualität nach der Radiotherapie unverändert, bei 37,5% zeigte sich eine Verbesserung.

Insgesamt bestätigen die genannten Studien unsere Beobachtung, dass die FSRT eine sichere und effektive Behandlungsmethode für Schädelbasismeningeome darstellt. Die Frage, welche Therapie die optimale Behandlungsmodalität der Schädelbasismeningeome darstellt, bleibt jedoch unbeantwortet. Unsere Publikation zeigt ausgesprochen gute PFS-Raten für die primäre FSRT von Schädelbasismeningeomen. Die PFS-Raten in dem von uns untersuchten Kollektiv sind bei primär bestrahlten Patienten deutlich erhöht im Vergleich zu adjuvant bestrahlten Patienten. Bei der Betrachtung dieser Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass Patienten nach einer Resektion üblicherweise nur dann nachbestrahlt werden, wenn es sich um ein Rezidiv oder ein Grad 2 oder Grad 3 Meningeom handelt, so dass adjuvant bestrahlte Patienten also per se ein Hochrisikokollektiv darstellen. Beim Planen der Therapie von Schädelbasismeningeomen muss des Weiteren berücksichtigt werden, dass die Nähe zu anatomischen Risikostrukturen nicht nur einen Risikofaktor für die chirurgische Behandlung darstellt, sondern auch die FSRT erschwert. Ein weiterer Faktor, der Berücksichtigung finden muss, ist das Risiko von Sekundärmalignomen nach

Strahlentherapie. Hier wird in Zukunft möglicherweise die Protonentherapie richtungsweisend sein. Arvola und Kollegen berechneten eine 50% Risikoreduktion für Sekundärmalignome nach Protonenbestrahlung im Vergleich zur Photonenbestrahlung [63]. In Zukunft wird in prospektiven Studien zu klären sein, ob derzeit nicht zu viele Patienten einer unnötigen OP-bedingten Morbidität ausgesetzt werden.

## Zweiter Teil

### **Akzelerierte Hyperfraktionierung plus Temozolomid beim Glioblastom**

Die vierte Arbeit dieser Habilitation untersuchte die Rolle hyperfraktionierter Bestrahlung plus TMZ beim Glioblastom. Alle bisher veröffentlichten Studien zum Thema Hyperfraktionierung und akzelerierter Hyperfraktionierung (AHFRT) stammen aus der Prä-Temozolomid-Ära, was die Einordnung unserer Überlebensdaten in den Gesamtkontext erschwert. In der univariablen und multivariablen Analyse dieser Arbeit gab es keinen Hinweis auf Überlebensunterschiede zwischen normofraktioniert und akzeleriert hyperfraktioniert behandelten Patienten. Vor dem Hintergrund der immer noch sehr limitierten Überlebenszeit von Glioblastompatienten scheint eine kürzere Behandlungsdauer für die Patienten wünschenswert.

Eine der ersten Studien zu AHFRT beim Glioblastom wurde 1994 von González et al. publiziert [32]. Hier wurden Einzeldosen von 2 Gy, dreimal täglich bis zu einer Gesamtdosis von 42-60 Gy appliziert. Das Gesamtüberleben betrug  $8,7 \pm 0,7$  Monate ohne signifikanten Unterschied zwischen den 4 unterschiedlichen Gruppen.

Lutterbach et al. publizierten mediane Überlebensraten von 8,8 Monaten bei dreimal täglicher Bestrahlung mit 1,5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy [33]. Prados et al. untersuchten AHFRT  $\pm$  DFMO (Eflornithin) sowie konventionelle Bestrahlung  $\pm$  DFMO, ohne dass sich hier signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt hätten [34]. 1996 publizierten Werner et al. die RTOG 83-02 Daten, hier wurde entweder mit 2 x 1,2 Gy täglich bestrahlt (Gesamtdosen: 64,8, 72, 76,8, oder 81,6 Gy) oder mit 2 x 1,6 Gy (Gesamtdosen 48, 54,4 Gy), alle Patienten erhielten konkomitant BCNU. In dieser Studie zeigten die Patienten, die höhere Gesamtdosen von 76,8 und 81,6 Gy erhalten hatten, einen Überlebensvorteil. Die medianen Überlebensraten für alle Gruppen lagen bei 10,8 bzw. 12,7 Monaten [36].

Die Limitationen unserer Daten liegen zunächst in ihrer retrospektiven Natur und auch in der niedrigen Patientenzahl. Des Weiteren gab es Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen im Hinblick auf das Patientenalter, wobei die AHFRT Patienten im Mittel jünger waren. Des Weiteren war der MGMT-Status bei etwa 20% der Patienten unbekannt, so dass hier möglicherweise ein Ungleichgewicht bestehen könnte. Der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)-Status wurde erst in jüngster Zeit eine klinische Routineuntersuchung,

ist aber einer der wichtigsten prognostischen Marker des Glioblastoms [64, 65]. In zukünftigen Arbeiten muss also unbedingt auch nach IDH stratifiziert werden. Weiterhin war die untersuchte Fallzahl möglicherweise zu niedrig, um signifikante Überlebensunterschiede zwischen den beiden Gruppen zu finden. Zuletzt muss darauf hingewiesen werden, dass Patienten mit eher zentraler Lage des Tumors eher mit AHFRT behandelt wurden als Patienten mit peripherer Lage.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das AHFRT-Konzept die Gesamtbehandlungsdauer signifikant verkürzt, ohne anscheinend das Überleben zu beeinflussen. Wir empfehlen die Durchführung prospektiver Studien zur weiteren Klärung.

## Dritter Teil

### **Prognostische Indizes für die stereotaktische Radiotherapie von Hirnmetastasen beim Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom**

Patienten mit Hirnmetastasen haben eine deutlich reduzierte Lebenserwartung und die Frage welche Subpopulation von einer Strahlentherapie profitiert, wird kontrovers diskutiert [66]. In diesem Kontext können prognostische Indizes genutzt werden, um Subpopulationen zu identifizieren, die von intensivierten Therapieschemata profitieren. Nachdem das Konzept der Oligometastasierung in den letzten Jahren immer mehr Einzug in den klinischen Alltag gefunden hat, wurden vermehrt stereotaktische Behandlungsverfahren in der Therapie von Hirnmetastasen genutzt [43, 44]. Hier wird davon ausgegangen, dass lokale Therapieverfahren weniger neurokognitive Langzeitnebenwirkungen haben und die Lebensqualität weniger stark beeinflussen, ohne das Gesamtüberleben zu verkürzen [45]. Im klinischen Alltag werden üblicherweise Patienten mit längerer Lebenserwartung und eher oligometastasierten Tumoren stereotaktisch behandelt. In dieser Studie untersuchten wir vier prognostische Indizes in einer Patientenpopulation mit NSCL-Hirnmetastasen, die mit stereotaktischen Therapieverfahren behandelt worden waren. Es wurden ausschließlich Indizes getestet, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung berechenbar sind und nicht auf Variablen zurückgreifen, die erst im Verlauf kalkulierbar werden (z.B. Tumorkontrolle). Die von uns untersuchten Indizes sind das „Golden Grading System“ (GGS), das krankheitsspezifische „Graded Prognostic Assessment“ (DS-GPA), der prognostische Index „RADES II“ und der NSCLC-spezifische Index von Rades et al. aus dem Jahre 2013 (NSCLC-RADES) [67-70]. Alle vier Indizes beinhalten die Faktoren „KPS“ und „extrakranielle Metastasierung“. Beide Faktoren waren auch in unserem Kollektiv signifikante Prädiktoren. GGS, DS-GPA und RADES II beinhalten das Patientenalter als Faktor. In unserem Kollektiv war das Patientenalter allerdings weder in der univariablen noch in der multivariablen Analyse ein signifikanter Prädiktor. Einige Autoren haben den Einfluss des Patientenalters auf das Überleben von NSCLC-Patienten in Frage gestellt, hier ist insbesondere die Publikation von Rades et al. zum NSCLC-RADES Index zu erwähnen, in der die Autoren in einem homogenen NSCLC Kollektiv keinen Hinweis auf einen prädiktiven Wert des Patientenalters finden konnten [70].



Sowohl RADES II als auch DS-GPA beziehen die Anzahl der Hirnmetastasen in die Berechnung mit ein. Dieser Faktor war jedoch in unserem Kollektiv nicht prädiktiv, dafür zeigte sich das Metastasenvolumen in der univariablen Analyse als hochprädiktiv. Diese Beobachtung findet sich auch in der Publikation von Likhacheva et al. aus dem Jahre 2013, hier wurden neudiagnostizierte Patienten mit Hirnmetastasen alleinig mit einer SRS behandelt [71].

Der RADES II nutzt als einziger untersuchter Index die Länge des Intervalls von Diagnose bis zur Radiotherapie, in dem von uns untersuchten Kollektiv war dieser Faktor jedoch weder in der univariablen noch in der multivariablen Analyse signifikant.

Der NSCLC-RADES nutzt als einziger untersuchter Index das Geschlecht des Patienten zur Vorhersage des Überlebens. In unserer Analyse hatte das Geschlecht jedoch prädiktiven Wert für das Überleben.

Der von uns identifizierte Faktor mit dem höchsten prädiktiven Wert wurde bisher in keiner der betrachteten Analysen evaluiert: Patienten mit dem histologischen Subtyp Adenokarzinom überlebten signifikant länger als die restlichen Patienten. Dieser Zusammenhang wurde schon einmal 2013 in einer Publikation von Kuremsky et al. beschrieben. Die Autoren zeigten hier bessere Überlebensraten für hirnmetastasierte Adenokarzinompatienten im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelkarzinom [72]. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist die Verfügbarkeit neuer systemischer Therapeutika für die Behandlung des Adenokarzinoms wie Pemetrexed oder Erlotinib. Um diese These zu untermauern, verglichen Kuremsky et al. Überlebensdaten aus der Zeit vor der Einführung von Erlotinib und Pemetrexed (vor 2005) und danach – hier fanden die Autoren allerdings keinen signifikanten Unterschied.

Beim Vergleich unserer Daten mit den Patientenkollektiven der Originalpublikationen muss berücksichtigt werden, dass es sich in Bezug auf die Behandlung bei den von uns untersuchten Patienten um ein viel homogeneres Kollektiv handelt, da wir alle Patienten ausschlossen, die zunächst eine Ganzhirnbestrahlung oder eine Resektion erhalten hatten. Diese Unterschiede in der Patientenauswahl können möglicherweise die Unterschiede in Bezug auf die Signifikanz der untersuchten Faktoren erklären. Die Tatsache, dass der RADES II und der NSCLC-RADES besser zwischen Patienten mit unterschiedlicher Lebenserwartung diskriminieren konnten, ist möglicherweise teilweise dadurch zu erklären, dass diese Indizes die Patienten in drei Gruppen anstatt vier Gruppen (wie der DS-GPS und das GGS) aufteilen.

Des Weiteren gewichten der RADES und der NSCLC-RADES den KPS und die extrakranielle Metastasierung stärker als das GGS und der DS-GPA. Beide Faktoren waren in unserer Analyse signifikante Prädiktoren.

Als Limitation der vorliegenden Studie ist zunächst ihre retrospektive Natur zu erwähnen. Als zweiter Punkt ist die relativ geringe Zahl an Patienten zu nennen, die möglicherweise dazu geführt hat, dass bestimmte signifikante Prädiktoren nicht identifiziert werden konnten.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in unserem Kollektiv stereotaktisch behandelte Patienten mit NSCLC-Hirnmetastasen der RADES II Index zu den besten Ergebnissen geführt hat. Wir schlagen vor, bei der Entwicklung künftiger Indizes den histologischen Subtyp mit zu berücksichtigen.

## **Zusammenfassung**

Die klinische Radioonkologie hat in den letzten Jahrzehnten enorme technische Fortschritte gemacht. Neue Beschleunigergenerationen bzw. Bestrahlungsgeräte liefern ein nie dagewesenes Level an Präzision und damit der Möglichkeit, hohe Bestrahlungsdosen in ein Zielgebiet einzubringen und dabei das gesunde umliegende Gewebe maximal zu schonen. Gerade bei intrakraniellen Raumforderungen ist die Wichtigkeit dieser Präzision auch für den medizinischen Laien sofort verständlich, denn das umliegende gesunde Hirngewebe ist nicht nur gewebliches Korrelat überlebenswichtiger Funktionen, sondern konstituiert auch das, was das Menschsein selbst ausmacht. Hieraus erklärt sich auch der starke Patientenwunsch nach nicht-invasiven Behandlungsmethoden. Im ersten Teil der Arbeit wurde die Rolle der Strahlentherapie beim Meningeom - der häufigsten gutartigen intrakraniellen Raumforderung – untersucht. Die präsentierten Daten zeigen, dass die radioonkologische Behandlung hier ein hohes Maß an Effektivität bei geringer Nebenwirkungsrate liefert. Auch bei älteren Patienten, die bei operativen Eingriffen am ZNS besonders gefährdet sind, zeigte sich die Radioonkologie als sichere und effektive Behandlungsoption. Das gleiche gilt für Schädelbasismeningeome, die aufgrund ihrer Nähe zu sensiblen Strukturen eine besondere Herausforderung an den Behandler darstellen. Es wurden die häufigsten stereotaktischen Bestrahlungsgeräte für die Behandlung des

Meningeoms untersucht, wobei Cyberknife und Gamma Knife deutlich präzisere Bestrahlungen liefern konnten als das Novalis Therapiesystem.

Im zweiten Teil wurde die Rolle hyperfraktionierter Bestrahlungskonzepte beim häufigsten primären intrakraniellen Malignom – dem Glioblastom – untersucht. Hier zeigte sich die hyperfraktionierte und deutlich kürzere Behandlung dem klassischen von Roger Stupp etablierten Behandlungsschema nicht unterlegen. Es handelt sich um die erste Untersuchung eines hyperfraktioniert akzelerierten Konzeptes in der Temozolomid-Ära.

Im dritten Teil der Arbeit wurden Patienten betrachtet, die eine Hochpräzisionsbestrahlung an Hirnmetastasen bei NSCLC erhalten hatten. Da im Zuge der Etablierung oligometastasierter Konzepte immer mehr Patienten stereotaktisch bei Hirnmetastasen behandelt werden, stellt sich die Frage, ob prognostische Indizes aus der Ganzhirn-Ära weiter angewendet werden können. In unserer Arbeit wurde der RADES II Index validiert und als bester getesteter Algorithmus identifiziert. Des Weiteren ergaben sich Hinweise darauf, dass in Zukunft der histologische Subtyp beim NSCLC als Faktor in prognostische Indizes eingehen sollte.

## Literaturangaben

1. Leksell L: **The stereotaxic method and radiosurgery of the brain.** *Acta chirurgica Scandinavica* 1951, **102**:316-319.
2. Adler JR, Jr., Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL: **The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery.** *Stereotactic and functional neurosurgery* 1997, **69**:124-128.
3. Lindquist C, Paddick I: **The Leksell Gamma Knife Perfexion and comparisons with its predecessors.** *Neurosurgery* 2007, **61**:130-140; discussion 140-131.
4. Withers HR, Thames HD, Mason KA, Hussey DH: **The relationship of acute to late skin injury in 2 and 5 fraction/week  $\gamma$ -ray therapy.** *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 1978, **4**:595-601.
5. Thames HD, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH: **Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships.** *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 1982, **8**:219-226.
6. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: **CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009–2013.** *Neuro-Oncology* 2016, **18**:v1-v75.
7. 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 neuropathologica* 2016, **131**:803-820.
8. Glaholm J, Bloom HJ, Crow JH: **The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: the Royal Marsden Hospital experience with 186 patients.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1990, **18**:755-761.
9. Engenhart-Cabillic R, Farhoud A, Sure U, Heinze S, Henzel M, Mennel HD, Bertalanffy H: **Clinicopathologic features of aggressive meningioma emphasizing the role of radiotherapy in treatment.** *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2006, **182**:641-646.
10. DeVries A, Munzenrider JE, Hedley-Whyte T, Hug EB: **[The role of radiotherapy in the treatment of malignant meningiomas].** *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 1999, **175**:62-67.
11. Poon MT, Fung LH, Pu JK, Leung GK: **Outcome of elderly patients undergoing intracranial meningioma resection--a systematic review and meta-analysis.** *British journal of neurosurgery* 2014, **28**:303-309.
12. Combs SE, Ganswindt U, Foote RL, Kondziolka D, Tonn JC: **State-of-the-art treatment alternatives for base of skull meningiomas: complementing and controversial indications for neurosurgery, stereotactic and robotic based radiosurgery or modern fractionated radiation techniques.** *Radiat Oncol* 2012, **7**:226.

13. Roser F, Ebner FH, Ritz R, Samii M, Tatagiba MS, Nakamura M: **Management of skull based meningiomas in the elderly patient.** *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2007, **14**:224-228.
14. Samii M, Gerganov VM: **Petroclival meningiomas: quo vadis?** *World neurosurgery* 2011, **75**:424.
15. Schick B, Długaiczny J: **Surgery of the ear and the lateral skull base: pitfalls and complications.** *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery* 2013, **12**:Doc05.
16. Badakhshi H, Barelkowski T, Wust P, Budach V, Boehmer D, Graf R: **Intrafraction variations in linac-based image-guided radiosurgery of intracranial lesions.** *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2013, **17**:664-667.
17. Maclean J, Fersht N, Short S: **Controversies in radiotherapy for meningioma.** *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014, **26**:51-64.
18. Solda F, Wharram B, De Ieso PB, Bonner J, Ashley S, Brada M: **Long-term efficacy of fractionated radiotherapy for benign meningiomas.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2013, **109**:330-334.
19. Bloch O, Kaur G, Jian BJ, Parsa AT, Barani IJ: **Stereotactic radiosurgery for benign meningiomas.** *Journal of neuro-oncology* 2012, **107**:13-20.
20. Brkic H, Hodzic M, Moranjkic M: **Intracranial meningioma--ten-year evaluation.** *Medicinski glasnik : official publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina* 2013, **10**:157-160.
21. Combs SE, Adeberg S, Dittmar JO, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, Huber PE, Debus J: **Skull base meningiomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT).** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2013, **106**:186-191.
22. Han J, Girvigian MR, Chen JC, Miller MJ, Lodin K, Rahimian J, Arellano A, Cahan BL, Kaptein JS: **A comparative study of stereotactic radiosurgery, hypofractionated, and fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of skull base meningioma.** *American journal of clinical oncology* 2014, **37**:255-260.
23. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL: **Stereotactic radiosurgery of World Health Organization grade II and III intracranial meningiomas: treatment results on the basis of a 22-year experience.** *Cancer* 2012, **118**:1048-1054.
24. Stessin AM, Schwartz A, Judanin G, Pannullo SC, Boockvar JA, Schwartz TH, Stieg PE, Wernicke AG: **Does adjuvant external-beam radiotherapy improve outcomes for nonbenign meningiomas? A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-based analysis.** *Journal of neurosurgery* 2012, **117**:669-675.
25. Starke RM, Williams BJ, Hiles C, Nguyen JH, Elsharkawy MY, Sheehan JP: **Gamma knife surgery for skull base meningiomas.** *Journal of neurosurgery* 2012, **116**:588-597.

26. Starke RM, Przybylowski CJ, Sugoto M, Fezeu F, Awad AJ, Ding D, Nguyen JH, Sheehan JP: **Gamma Knife radiosurgery of large skull base meningiomas.** *Journal of neurosurgery* 2015, **122**:363-372.
27. Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, et al: **A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival.** *Journal of neurosurgery* 2001, **95**:190-198.
28. Bauchet L, Mathieu-Daude H, Fabbro-Peray P, Rigau V, Fabbro M, Chinot O, Pallusseau L, Carnin C, Laine K, Schlama A, et al: **Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004.** *Neuro Oncol* 2010, **12**:725-735.
29. Leu S, von Felten S, Frank S, Vassella E, Vajtai I, Taylor E, Schulz M, Hutter G, Hench J, Schucht P, et al: **IDH/MGMT-driven molecular classification of low-grade glioma is a strong predictor for long-term survival.** *Neuro Oncol* 2013, **15**:469-479.
30. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, et al: **Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial.** *The Lancet Oncology* 2012, **13**:916-926.
31. Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, Hentati D, Guedes de Castro D, Dytus-Cebulok K, Drodge S, et al: **International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015, **33**:4145-4150.
32. Gonzalez DG, Menten J, Bosch DA, van der Schueren E, Troost D, Hulshof MC, Bernier J: **Accelerated radiotherapy in glioblastoma multiforme: a dose searching prospective study.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1994, **32**:98-105.
33. Lutterbach J, Weigel P, Guttenberger R, Hinkelbein W: **Accelerated hyperfractionated radiotherapy in 149 patients with glioblastoma multiforme.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1999, **53**:49-52.
34. Prados MD, Wara WM, Sneed PK, McDermott M, Chang SM, Rabbitt J, Page M, Malec M, Davis RL, Gutin PH, et al: **Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2001, **49**:71-77.
35. Nieder C, Nestle U, Ketter R, Kolles H, Gentner SJ, Steudel WI, Schnabel K: **Hyperfractionated and accelerated-hyperfractionated radiotherapy for glioblastoma multiforme.** *Radiation oncology investigations* 1999, **7**:36-41.
36. Werner-Wasik M, Scott CB, Nelson DF, Gaspar LE, Murray KJ, Fischbach JA, Nelson JS, Weinstein AS, Curran WJ, Jr.: **Final report of a phase I/II trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas. Radiation Therapy Oncology Group Study 83-02.** *Cancer* 1996, **77**:1535-1543.

37. Scott C, Curran W, Yung W, Scarantino C, Urtasun R, Movsas B, Jones C, Simpson J, Fischbach A, Petito C: **Long term results of RTOG 9006: a randomized trial of hyperfractionated radiotherapy (RT) to 72.0 Gy and carmustine vs. standard RT and carmustine for malignant glioma patients with emphasis on anaplastic astrocytoma (AA) patients.** In *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998: 401.
38. Gavrilovic IT, Posner JB: **Brain metastases: epidemiology and pathophysiology.** *Journal of neuro-oncology* 2005, **75**:5-14.
39. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA: **Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival.** *Cancer* 1996, **78**:1781-1788.
40. Jenkinson MD, Haylock B, Shenoy A, Husband D, Javadpour M: **Management of cerebral metastasis: evidence-based approach for surgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy.** *Eur J Cancer* 2011, **47**:649-655.
41. Deutsch M, Parsons JA, Mercado R, Jr.: **Radiotherapy for intracranial metastases.** *Cancer* 1974, **34**:1607-1611.
42. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA: **Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial.** *The Lancet Oncology* 2009, **10**:1037-1044.
43. Hellman S, Weichselbaum RR: **Oligometastases.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1995, **13**:8-10.
44. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, Ammirati M, Cobbs CS, Gaspar LE, Loeffler JS, et al: **The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline.** *Journal of neuro-oncology* 2010, **96**:45-68.
45. Tsao M, Xu W, Sahgal A: **A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases.** *Cancer* 2012, **118**:2486-2493.
46. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R: **Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1997, **37**:745-751.
47. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W: **A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008, **70**:510-514.
48. Kaul D, Budach V, Wurm R, Gruen A, Graaf L, Habbel P, Badakhshi H: **Linac-based stereotactic radiotherapy and radiosurgery in patients with meningioma.** *Radiat Oncol* 2014, **9**:78.
49. Kaul D, Badakhshi H, Gevaert T, Pasemann D, Budach V, Tuleasca C, Gruen A, Prasad V, Levivier M, Kufeld M: **Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of meningioma.** *Acta neurochirurgica* 2015, **157**:559-563; discussion 563-554.
50. Kaul D, Badakhshi H, Gevaert T, Pasemann D, Budach V, Tuleasca C, Gruen A, Prasad V, Levivier M, Kufeld M: **Erratum to: dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of meningioma.** *Acta neurochirurgica* 2015, **157**:565.

51. Kaul D, Budach V, Graaf L, Gollrad J, Badakhshi H: **Outcome of Elderly Patients with Meningioma after Image-Guided Stereotactic Radiotherapy: A Study of 100 Cases.** *BioMed research international* 2015, **2015**:868401.
52. Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannemacher M, Debus J: **Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005, **61**:809-816.
53. Nakaya K, Chernov M, Kasuya H, Izawa M, Hayashi M, Kato K, Kubo O, Muragaki Y, Iseki H, Hori T, et al: **Risk factors for regrowth of intracranial meningiomas after gamma knife radiosurgery: importance of the histopathological grade and MIB-1 index.** *Minimally invasive neurosurgery : MIN* 2009, **52**:216-221.
54. Compter I, Zaugg K, Houben RM, Dings JT, Bosmans G, Buescher C, Anten MM, Baumert BG: **High symptom improvement and local tumor control using stereotactic radiotherapy when given early after diagnosis of meningioma. A multicentre study.** *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2012, **188**:887-893.
55. Gevaert T, Levivier M, Lacornerie T, Verellen D, Engels B, Reynaert N, Tournel K, Duchateau M, Reynders T, Depuydt T, et al: **Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations and acoustic neuromas.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2013, **106**:192-197.
56. Mindermann T: **Gamma Knife, CyberKnife or micro-multileaf collimator LINAC for intracranial radiosurgery?** *Acta neurochirurgica* 2015, **157**:557-558.
57. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM: **Epidemiology of intracranial meningioma.** *Neurosurgery* 2005, **57**:1088-1095; discussion 1088-1095.
58. Bateman BT, Pile-Spellman J, Gutin PH, Berman MF: **Meningioma resection in the elderly: nationwide inpatient sample, 1998-2002.** *Neurosurgery* 2005, **57**:866-872; discussion 866-872.
59. Fokas E, Henzel M, Surber G, Hamm K, Engenhardt-Cabillic R: **Stereotactic radiotherapy of benign meningioma in the elderly: clinical outcome and toxicity in 121 patients.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2014, **111**:457-462.
60. Patil CG, Veeravagu A, Lad SP, Boakye M: **Craniotomy for resection of meningioma in the elderly: a multicentre, prospective analysis from the National Surgical Quality Improvement Program.** *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2010, **81**:502-505.
61. Hamm K, Henzel M, Gross MW, Surber G, Kleinert G, Engenhardt-Cabillic R: **Radiosurgery/stereotactic radiotherapy in the therapeutical concept for skull base meningiomas.** *Zentralblatt fur Neurochirurgie* 2008, **69**:14-21.
62. Litre CF, Colin P, Noudel R, Peruzzi P, Bazin A, Sherpereel B, Bernard MH, Rousseaux P: **Fractionated stereotactic radiotherapy treatment of cavernous sinus meningiomas: a study of 100 cases.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009, **74**:1012-1017.
63. Arvold ND, Niemierko A, Broussard GP, Adams J, Fullerton B, Loeffler JS, Shih HA: **Projected second tumor risk and dose to neurocognitive structures after**



- proton versus photon radiotherapy for benign meningioma.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2012, **83**:e495-500.
64. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, et al: **An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme.** *Science* 2008, **321**:1807-1812.
  65. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, Westphal M, Schackert G, Simon M, Tonn JC, et al: **Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, **27**:5743-5750.
  66. Nieder C, Mehta MP: **Prognostic indices for brain metastases--usefulness and challenges.** *Radiat Oncol* 2009, **4**:10.
  67. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H, et al: **Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010, **77**:655-661.
  68. Rades D, Dziggel L, Haatanen T, Veninga T, Lohynska R, Dunst J, Schild SE: **Scoring systems to estimate intracerebral control and survival rates of patients irradiated for brain metastases.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011, **80**:1122-1127.
  69. Golden DW, Lamborn KR, McDermott MW, Kunwar S, Wara WM, Nakamura JL, Sneed PK: **Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site.** *Journal of neurosurgery* 2008, **109 Suppl**:77-86.
  70. Rades D, Dziggel L, Segedin B, Oblak I, Nagy V, Marita A, Schild SE, Trang NT, Khoa MT: **A new survival score for patients with brain metastases from non-small cell lung cancer.** *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2013, **189**:777-781.
  71. Likhacheva A, Pinnix CC, Parikh N, Allen PK, Guha-Thakurta N, McAleer M, Sulman EP, Mahajan A, Shiu A, Luo D, et al: **Validation of Recursive Partitioning Analysis and Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment in patients treated initially with radiosurgery alone.** *Journal of neurosurgery* 2012, **117 Suppl**:38-44.
  72. Kuremsky JG, Urbanic JJ, Petty WJ, Lovato JF, Bourland JD, Tatter SB, Ellis TL, McMullen KP, Shaw EG, Chan MD: **Tumor histology predicts patterns of failure and survival in patients with brain metastases from lung cancer treated with gamma knife radiosurgery.** *Neurosurgery* 2013, **73**:641-647; discussion 647.

## **Danksagung**

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

## Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

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

Datum

Unterschrift