

Optimales Fraktionierungsschema und Zeitintervall zwischen Radiotherapie und Operation beim Rektumkarzinom

Die multizentrische, randomisierte Stockholm-III-Studie

Emmanouil Fokas¹ · Claus Rödel¹

Online publiziert: 11. Juli 2017
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Hintergrund und Ziele. Die präoperative Radiotherapie führt zur einer signifikanten Reduktion der Lokalrezidivrate beim Rektumkarzinom. Die optimale Fraktionierung und das beste Zeitintervall zwischen Radiotherapie und Chirurgie sind bisher jedoch noch unklar und werden kontrovers diskutiert. Die Stockholm-III-Studie testete die Lokalrezidivrate nach Behandlung mit drei verschiedenen Bestrahlungsregimen.

Patienten und Methoden. Einschlusskriterien für die multizentrische, randomisierte Stockholm-III-Studie waren Patientinnen und Patienten mit histologisch gesichertem, nichtmetastasiertem und primär resektablem Adenokarzinom des Rektums. Die Patienten erhielten entweder eine neoadjuvante Radiotherapie mit 5×5 Gy gefolgt von der Operation innerhalb einer Woche (Arm A), eine neoadjuvante Radiotherapie mit 5×5 Gy und die Operation nach 4–8 Wochen (Arm B) oder eine neoadjuvante Radiotherapie mit einer Einzeldosis von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy und eine Operation nach 4–8 Wochen (Arm C). Ein Protokoll-Amendment im Jahre 2012 erlaubte die ausschließliche Randomisierung in die zwei Arme mit 5×5 Gy. Als primärer Endpunkt diente die kumulative Inzidenz von lokoregionären Rezidiven.

Ergebnisse. Von Oktober 1998 bis Januar 2013 wurden 840 Patienten rekrutiert (385 in die 3-armige und 455 in die 2-armige Randomisierung). Es zeigte sich hinsichtlich der kumulativen Inzidenz von Lokalrezidiven kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Therapiearmen: 8 von 357 Patienten im Arm A, 10 von 355 Patienten im Arm B und 7 von 128 Patienten im Arm C (Arm A vs. Arm B: HR 1,44; 95 %-KI 0,41–5,11; Arm A vs. Arm C: HR 2,24; 95 %-KI 0,71–7,10; $p = 0,48$). Der Arm B war mit der höchsten Akuttoxizität (7 %) assoziiert (Arm C 5 %, Arm A <1 %; keine Signifikanz). Die postoperative Komplikationsrate im Arm A war allerdings signifikant höher als im Arm B (53 % vs. 41 %; $p = 0,001$) und am niedrigsten im Arm C (39 %).

Schlussfolgerung der Autoren. Die postoperativen Komplikationen waren nach 5×5 Gy und längerem Intervall bis zur Operation niedriger als nach sofortiger Operation. Die Langzeitergebnisse zum primären Endpunkt (Lokalrezidive) zeigten keine Unterschiede. Die Kurzzeitradiotherapie mit 5×5 Gy und Operation 4–8 Wochen später kann als Alternative zur sofortigen Operation nach einer Woche oder der konventionell fraktionierten Radiotherapie gesehen werden.

Originalpublikation Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al (2017) Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 18(3):336–346. doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30086-4)

✉ Prof. Dr. med. Claus Rödel
claus.roedel@kgu.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Goethe Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Deutschland

Kommentar

In den prospektiven Studien, die die präoperative Kurzzeitradiotherapie mit 5×5 Gy gegenüber der alleinigen Operation etablierten, sollte die Operation innerhalb einer Woche nach Abschluss der Radiotherapie erfolgen [1, 2]. Eine Sekundäranalyse der holländischen TME-Studie (totale mesorektale Exzision) zeigte, dass insbesondere ältere Patienten (>75 Jahre) ein schlechteres Überleben hatten.

ten, wenn sie mehr als 3 Tage (d. h. Operation an Tag 4–7) nach Abschluss der Radiotherapie operiert worden waren [3]. Als Gesamtbehandlungszeit wurde daher ein Intervall von maximal 10 Tagen zwischen Beginn der Radiotherapie und der Operation empfohlen.

In der hier kommentierten, randomisierten Stockholm-III-Studie erfolgte die Operation nun entweder unmittelbar nach Applikation von 5×5 Gy oder erst nach 4–8 Wochen. Ein dritter Arm mit alleiniger, konventionell fraktionierter Radiotherapie (ohne simultaner Chemotherapie) wurde nach einem Protokoll-Amendment nur noch von wenigen Zentren bedient. In einer ersten Interimsanalyse hatte sich gezeigt, dass die Rate an ypT0-Tumoren im Arm mit 5×5 Gy nach sofortiger Operation bei 2,1 % und nach einem längeren Intervall bei 11,8 % lag ($p = 0,001$; [4]). Ein auf 4–8 Wochen verlängertes Intervall zwischen Radiotherapie und Operation führte also auch bei der Kurzzeitradiotherapie zu einer signifikant stärkeren Tumorregression. Interessanterweise war im Arm mit verlängertem Intervall nach 5×5 Gy auch die Akuttoxizität (definiert als ungeplante Hospitalisation durch radiotherapiebedingte Nebenwirkungen) signifikant höher (7 % vs. <1 %; $p < 0,001$; [4]). Dies bestätigt, dass sich therapiebedingte Akutnebenwirkungen nach 5×5 Gy verstärkt manifestieren, wenn nicht sofort in der Folgeweche operiert wird. Die postoperativen Komplikationen waren nach 5×5 Gy und längerem Intervall allerdings signifikant niedriger als bei 5×5 Gy und sofortiger Operation (41 % vs. 53 %; $p = 0,001$).

Die nun publizierten Langzeitergebnisse zu onkologischen Endpunkten (Lokalrezidive, Fernmetastasen, Überleben) zeigten keine signifikanten Unterschiede in den 3 Behandlungsarmen. Dies wird durch eine randomisierte, allerdings monozentrische Studie aus Polen mit insgesamt nur 154 Patienten bestätigt. Auch in dieser Studie zeigte sich ein signifikant verbessertes Tumor-Downstaging nach verlängertem Intervall (4–5 Wochen nach 5×5 Gy) bei ebenfalls identischer R0-Resektionsrate, Rate an schließmuskelerhaltenden Operationen und nicht signifikant unterschiedlichem Gesamtüberleben [5]. Eine polnische Phase-III-Studie verglich die konventionell fraktionierte 5-Fluorouracil-basierte Radiochemotherapie (teilweise unter Inklusion von Oxaliplatin) mit einer Kurzzeitradiotherapie, gefolgt von 3 Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie mit FOLFOX-4 und Operation in Woche 12 bei Patienten mit klinisch fixierten T3- oder T4-Tumoren [6]. Der primäre Endpunkt, die R0-Resektionsrate, war in beiden Armen nicht signifikant unterschiedlich, ebenso die lokale Kontrolle und das krankheitsfreie Überleben. Die Akuttoxizität war im Arm mit Kurzzeitradiotherapie und neoadjuvanter Chemotherapie signifikant niedriger. Eine weitere randomisierte Phase-

III-Studie (RAPIDO) testete bei mittels Magnetresonananz (MRT) definierten Hochrisikopatienten (T4, mrCRM+, N2, EMVI+) die Kurzzeitradiotherapie mit 5×5 Gy, gefolgt von 6 Zyklen CAPOX und Operation in Woche 22–24 gegen eine konventionelle Radiochemotherapie mit Capecitabin und Operation in Woche 14–16. Die Rekrutierung dieser Studie ist abgeschlossen, Ergebnisse liegen allerdings noch nicht vor [7].

Fazit

Ein verlängertes Intervall von 4–8 Wochen zwischen Kurzzeitradiotherapie und Operation kann insbesondere bei Patienten mit gewünschtem, weil notwendigem Downsizing, die sich nicht für eine Radiochemotherapie eignen oder diese ablehnen, als Alternative zur konventionell fraktionierten Radiochemotherapie angeboten werden. Zur Addition einer neoadjuvanten Chemotherapie nach 5×5 Gy und verlängertem Intervall bis zur Operation wird insbesondere die RAPIDO-Studie wichtige weitere Erkenntnisse liefern.

Emmanouil Fokas und Claus Rödel, Frankfurt

Interessenkonflikt E. Fokas und C. Rödel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al (2011) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 12:575–582
2. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al (2009) Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 373:811–820
3. van den Broek CB, Vermeer TA, Bastiaannet E et al (2013) Impact of the interval between short-course radiotherapy and surgery on outcomes of rectal cancer patients. *Eur J Cancer* 49:3131–3139
4. Pettersson D, Löhrinc E, Holm T et al (2015) Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 102:972–978
5. Pach R, Kulig J, Richter P et al (2012) Randomized clinical trial on preoperative radiotherapy 25 Gy in rectal cancer-treatment results at 5-year follow-up. *Langenbecks Arch Surg* 397:801–807
6. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A et al (2016) Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 27:834–842
7. Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GA, Pählman L et al (2013) Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer – the RAPIDO trial. *BMC Cancer* 13:279

Radiotherapie verstärkt Wirkung von PD-1-Checkpoint-Inhibitoren

René Baumann¹ · Jürgen Dunst¹

Online publiziert: 11. Juli 2017
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Hintergrund. Die Therapie mit Immuntherapeutika, insbesondere Checkpoint-Inhibitoren, die den PD-L1-Signalweg beeinflussen, hat in den letzten Jahren zu beeindruckenden Verbesserungen der Überlebenszeiten bei verschiedenen Tumoren im metastasierten Stadium geführt, zunächst und vor allem beim malignen Melanom. Mittlerweile liegen für die PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab auch Ergebnisse vor beim Hodgkin-Lymphom, Nierenzellkarzinom, bei Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC, z. T. noch nicht mit klinischen Zulassungen). In der KEYNOTE-024-Studie wurde Pembrolizumab gegen Chemotherapie bei Patienten getestet, deren Tumoren bei immunhistologischer Untersuchung eine membranständige PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ in Tumorzellen aufwiesen. Es ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit Pembrolizumab [5]. Jetzt wurden die Daten einer Vorläuferstudie (KEYNOTE-001) zur Frage analysiert, welche Patienten besonders gut auf eine Therapie mit Pembrolizumab ansprechen.

Material und Methoden. KEYNOTE-001 war eine prospektive Phase-I-Studie mit Pembrolizumab beim metastasierten NSCLC [3]. Ein Ergebnis der Studie war die Beobachtung, dass sich bei Tumoren mit hoher PD-L1-Expressi-

on ein besonders guter Effekt zeigte. Die jetzt erschienene Publikation ist eine nachträgliche Analyse der KEYNOTE-001-Studie. Von 97 auswertbaren Patienten (98 Patienten waren zwischen Mai 2012 und Juli 2014 in die Studie eingeschlossen worden) hatten 42 (43 %) vor der Pembrolizumab-Therapie eine Radiotherapie erhalten, davon 38 eine extrazerebrale Radiotherapie, und zwar überwiegend thorakal (24 Patienten).

Ergebnisse. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien und Gesamtüberleben für Patienten mit vorausgegangener Radiotherapie (medianes Überleben: 10,7 vs. 5,3 Monate; HR 0,58; $p = 0,026$). Der Vorteil der Radiotherapie bestand sowohl bei extrazerebraler als auch bei zerebraler Radiotherapie. In der multivariaten Analyse war die vorausgegangene Radiotherapie der wichtigste Faktor für das Überleben; einziger weiterer signifikanter Prognosefaktor war der Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status).

Schlussfolgerungen der Autoren. Eine vorausgegangene Radiotherapie verlängert bei Patienten mit NSCLC das Überleben. Die Mechanismen und die optimale Kombination müssen noch weiter erforscht werden.

Kommentar

Radiotherapie kann, stärker als andere zytotoxische Verfahren, immunogenen Zelltod von Tumorzellen induzieren. Im Tierexperiment sind eindrucksvolle synergistische Effekte von PD-1-Inhibitoren und Radiotherapie beschrieben [1, 2, 6]. Immunogener Zelltod ist auch eine plausible Erklärung für die seit Jahren intensiv diskutierten „abskopalen“ Effekte nach Radiotherapie (Remissionen nichtbestrahlter Metas-

Originalpublikation Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K et al (2017) Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*. doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30380-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30380-7)

✉ Prof. Dr. med. Jürgen Dunst
Juergen.Dunst@uk-sh.de

¹ Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Feldstr. 21, 24105 Kiel, Deutschland

tasen nach Radiotherapie einer anderen Läsion). Auch der systemische Effekt der prophylaktischen Lymphknotenbestrahlung beim Mammakarzinom, der in mehreren Studien einheitlich beobachtet wurde und zu einer Neubewertung der regionalen Bestrahlung führte, könnte darauf beruhen.

Wegen der großen Bedeutung und des rasch zunehmenden Einsatzes von PD-1-Inhibitoren sind mögliche synergistische Effekte dieser Substanzen mit Radiotherapie von besonderem Interesse. Einige Studien und Kasuistiken lieferten in den letzten Jahren starke Indizien, dass die im Tierexperiment beobachteten Effekte auch in der Klinik bedeutsam sein könnten [4]. Die jetzt publizierte Analyse der KEYNOTE-001-Daten bestätigt sehr eindrucksvoll, wie wichtig hier die Strahlentherapie sein könnte.

Wie so oft ergeben sich aus den Befunden aber auch zahlreiche neue Fragen. Unklar – aber für die Praxis enorm wichtig – ist, ob es eine optimale Sequenz von Bestrahlung und PD-1-Inhibitoren gibt, ob das Ausmaß der Wirkungsverstärkung von der Art der Radiotherapie abhängt (z. B. normfraktionierte Radiotherapie vs. Radiochirurgie) und welche Rolle die Größe des bestrahlten Tumors spielt.

Fazit

Radiotherapie verstärkt die Wirkung von Pembrolizumab bei Patienten mit NSCLC. Die optimale Kombination bleibt ein spannendes Thema für die Zukunft.

René Baumann und Jürgen Dunst, Kiel

Interessenkonflikt R. Baumann und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Demaria S, Golden EB, Formenti SC (2015) Role of local radiation therapy in cancer immunotherapy. *JAMA Oncol* 1:1325–1332
2. Formenti SC, Demaria S (2012) Radiation therapy to convert the tumor into an in situ vaccine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:879–880
3. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al (2015) Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 372: 2018–2028
4. Postow MA, Callahan MK, Barker CA et al (2012) Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 366:925–931
5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al (2016) Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 375:1823–1833
6. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA et al (2006) Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med* 203:1259–1271

Keine gesicherte Evidenz für strahleninduzierte Tumoren nach intrakranieller Radiochirurgie

Clemens Seidel¹ · Rolf-Dieter Kortmann¹

Online publiziert: 11. Juli 2017
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Ziel der Studie. Das Risiko von strahleninduzierten Tumoren und sekundärer Malignisierung nach intrakranieller stereotaktischer Einzeit-Radiochirurgie (SRS) soll untersucht werden.

Methode. Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Daten von 1837 Patienten, die an einem Zentrum wegen einer arteriovenösen Malformation oder gutartiger Tumoren (Meningeom, Vestibularisschwannom, Hypophysenadenom, Glomustumor) zwischen 1990 und 2009 mit SRS behandelt wurden. Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen, wenn sie der Untersuchung nicht zustimmten ($n = 31$), eine genetische Prädisposition für Tumorerkrankungen ($n = 84$) hatten, früher bzw. gleichzeitig eine andere Bestrahlung erhalten hatten ($n = 79$) oder weniger als 5 Jahre nach der Behandlung radiologisch kontrolliert worden waren ($n = 501$). Das mediane radiologische Kontrollintervall der verbleibenden 1142 Patienten betrug 9,0 Jahre (Spanne 5–24,9 Jahre).

Ergebnisse. In der Verlaufskontrolle mit 11.264 Patientenjahren wurde nach SRS kein einziger strahleninduzierter Tumor festgestellt. Das Risiko nach SRS war 0,0 % nach 5 Jahren (95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,0–0,4 %), 0,0 %

nach 10 Jahren (95 %-KI 0,0–0,9 %) und 0,0 % nach 15 Jahren (95 %-KI 0,0–2,8 %). Maligne Transformationen fanden sich bei 7 von 316 Patienten mit Meningeom (2,2 %) und bei einem der 358 Patienten mit Vestibularisschwannom (0,3 %), und zwar im Median 4,9 Jahre nach SRS (Spanne 2,8–13,8 Jahre). Bei Patienten mit Hypophysenadenomen ($n = 188$) oder Glomus-jugulare-Tumoren ($n = 47$) wurde keine sekundärer Malignisierung festgestellt. Das Risiko war nach 5, 10 und 15 Jahren bei 0,5 % (95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,0–0,9 %), 0,8 % (95 %-KI 0,0–1,8 %) und 2,4 % (95 %-KI 0,0–5,5 %). Bei Patienten mit Meningeom bestand nach primärer Resektion ein erhöhtes Risiko (HR 14,56; 95 %-KI 1,79–118,33; $P = 0,01$) und mit der Histologie eines Meningeoms ebenso (HR 11,72; 95 %-KI 1,44–96,15; $P = 0,02$).

Schlussfolgerung der Autoren. Das Risiko für strahleninduzierte Tumoren oder maligne Transformation nach SRS ist sehr gering und sollte nicht zur Rechtfertigung von therapeutischen Alternativen wie Resektion oder Beobachtung herangezogen werden.

Kommentar

Strahleninduzierte Tumoren können ein hoch emotional diskutiertes Thema sein. Spätestens im Aufklärungsgespräch gilt es, hier sehr konkret zu werden, um irrationale Ängste abzubauen. Dies gilt sowohl bei der Behandlung maligner Tumoren und noch vielmehr bei der Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen. Für Letztere ist die hier kommentierte Arbeit eine wertvolle Diskussionsgrundlage. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9 Jahren wurden bei 1142 Patienten keine strahleninduzierten Tumoren im Bestrahlungsfeld beobachtet. Dieses Ergebnis entspricht den

Originalpublikation Pollock BE, Link MJ, Stafford MD, Parney IF, Garces YI, Foote RL (2017) The risk of radiation-induced tumors or malignant transformation after single-fraction intracranial radiosurgery: results based on a 25-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97(5):919–923

✉ Dr. med. Clemens Seidel
clemens.seidel@medizin.uni-leipzig.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Leipzig, Stephanstraße 9a, 04103 Leipzig, Deutschland

Ergebnissen anderer Autoren [1–3], die nach SRS kein erhöhtes Tumorrisiko im Vergleich mit der Normalbevölkerung fanden. Insgesamt scheint das kumulative sekundäre Tumorrisiko nach SRS deutlich unter den mutmaßlichen 1–2 % nach konventioneller externer Bestrahlung zu liegen [4–6].

Allerdings bestehen bei der vorliegenden Arbeit zwei erhebliche Limitierungen der Aussagekraft, weil erstens der Nachbeobachtungszeitraum noch kurz war und zweitens bei der Stereotaxie strahleninduzierte Tumoren auch im Niedrigdosisbereich möglich sind, die von den Autoren nicht untersucht wurden. Die Autoren beschreiben zudem leider auch nicht, in welcher Form und mit welchem Intervall die radiologischen Kontrollen ausgewertet wurden.

Spannend und unabhängig von primär strahleninduzierten Tumoren ist die Frage einer Malignisierung ursprünglich gutartiger Tumoren, die nach den hier publizierten Daten entitätsspezifisch betrachtet werden muss. Bei Hypophysenadenomen und Glomus-jugulare-Tumoren wurden hier nach der SRS keine sekundär malignisierten Tumore gefunden. Aber nach Bestrahlung von Meningeomen mit einem Malignitätsgrad von 1 nach WHO traten bei vier Patienten Meningeome mit Grad 2 und bei drei Patienten vom Grad 3 auf. Es lässt sich hier aber nicht zwischen einer spontanen und einer strahleninduzierten malignen Transformation unterscheiden. Nach Bestrahlung eines allerdings nicht histologisch gesicherten Vestibularisschwannoms trat ein pleomorphes Sarkom auf. Interessanterweise war nach SRS kein maligner peripherer Nervenscheidentumor aufgetreten, obwohl dieser angeblich nach SRS vermehrt gesehen werden soll [7].

Fazit

Nach den hier kommentierten Daten von Pollock und Mitarbeitern treten nach intrakranieller stereotaktischer Bestrahlung keine strahleninduzierten Hirntumoren auf. Bei Meningeomen und auch Vestibularisschwannomen besteht vermutlich ein geringes Risiko für eine maligne Transformation der primär benignen Tumorhistologie, vielleicht therapiebedingt oder spontan. Weitere Langzeitbeobachtungen sind erforderlich.

Clemens Seidel und Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig

Interessenkonflikt C. Seidel und R.-D. Kortmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Carlson ML, Glasgow AE, Jacob JT et al (2016) The short-term and intermediate-term risk of second neoplasms after diagnosis and treatment of unilateral vestibular Schwannoma: analysis of 9460 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95(4):1149–1157. doi:[10.1016/j.ijrobp.2016.03.005](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.005)
2. Rahman M, Neal D, Baruch W et al (2014) The risk of malignancy anywhere in the body after linear accelerator (LINAC) stereotactic radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 92(5):323–333. doi:[10.1159/000365225](https://doi.org/10.1159/000365225)
3. Rowe J, Grainger A, Walton L et al (2007) Risk of malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 60(1):60–65 (discussion 65–6)
4. Minniti G, Traish D, Ashley S et al (2005) Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 90(2):800–804
5. Breen P, Flickinger JC, Kondziolka D et al (1998) Radiotherapy for nonfunctional pituitary adenoma: analysis of long-term tumor control. *J Neurosurg* 89(6):933–938
6. Marta GN, Murphy E, Chao S et al (2015) The incidence of second brain tumors related to cranial irradiation. *Expert Rev Anticancer Ther* 15(3):295–304. doi:[10.1586/14737140.2015.989839](https://doi.org/10.1586/14737140.2015.989839)
7. Seferis C, Torrens M, Paraskevopoulou C et al (2014) Malignant transformation in vestibular schwannoma: report of a single case, literature search, and debate. *J Neurosurg* 121(Suppl):160–166. doi:[10.3171/2014.7.GKS141311](https://doi.org/10.3171/2014.7.GKS141311)