

Aus der Klinik für Strahlentherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Stellenwert der stereotaktischen Radiotherapie in der  
Behandlung von Meningeomen – Eine Analyse der  
Ergebnisse der Charité**

Zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von  
Lukas Graaf  
aus Hamburg

Datum der Promotion:

04.09.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. ABSTRAKT</b> .....	<b>1</b>
<b>2. EINLEITUNG</b> .....	<b>3</b>
2.1. Meningeome - Grundlagen.....	3
2.1.1. <i>Epidemiologie</i> .....	3
2.1.2. <i>Pathogenese, Genetik, Risikofaktoren</i> .....	4
2.1.3. <i>Lokalisation, Makro- und Histopathologie</i> .....	4
2.1.4. <i>Klinik</i> .....	5
2.1.5. <i>Diagnostik</i> .....	6
2.2. Therapeutisches Management.....	7
2.2.1. <i>Therapieindikationen</i> .....	7
2.2.2. <i>Lokale Kontrolle als Erfolgsparameter</i> .....	7
2.2.3. <i>Neurochirurgische Meningeomtherapie</i> .....	8
2.2.4. <i>Limitationen des chirurgischen Ansatzes</i> .....	9
2.3. Stereotaktische Radiotherapie von Meningeomen – Eine Technik im Aufbruch.....	10
2.3.1. <i>Prinzipien moderner stereotaktischer Strahlentherapie</i> .....	10
2.3.2. <i>Fraktionierung</i> .....	12
2.3.3. <i>Strahlungsquellen</i> .....	14
2.3.4. <i>Radiogene Toxizität</i> .....	14
2.3.5. <i>Strahlentherapie in der Meningeom-Behandlung</i> .....	15
2.4. Ziel dieser Arbeit.....	17
<b>3. METHODIK</b> .....	<b>18</b>
3.1. Allgemeine Informationen zur stereotaktischen Radiotherapie von Meningeomen in der Strahlenklinik der Charité. ....	18
3.1.1. <i>Indikationsstellung</i> .....	18
3.1.2. <i>Angewandte Bestrahlungstechnik</i> .....	19
3.1.3. <i>Nachbeobachtung</i> .....	21
3.2. Datenerhebung und Studienpopulation .....	21

3.2.1. <i>Einschlusszeitraum</i> .....	21
3.2.2. <i>Datenquellen</i> .....	21
3.2.3. <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i> .....	22
3.3. Stratifizierung nach dem WHO Grading .....	22
3.4. Patienten- und Tumorvariablen .....	23
3.5. Therapeutische Variablen .....	25
3.6. Erfolgsparameter .....	26
3.6.1. <i>Progressfreies Überleben</i> .....	26
3.6.2. <i>Bildmorphologisches Ansprechen: Regressrate</i> .....	26
3.6.3. <i>Radiogene Toxizität</i> .....	27
3.7. Statistische Auswertung .....	29
3.8. Systematische Literaturrecherche.....	30
<b>4. ERGEBNISSE</b> .....	<b>32</b>
4.1. Einschlusskollektiv.....	32
4.2. WHO-Grading und Stratifizierung.....	32
4.3. Tumor- und Therapievariablen .....	34
4.3.1. <i>Geschlechterverteilung</i> .....	35
4.3.2. <i>Patientenalter zum Bestrahlungszeitpunkt</i> .....	35
4.3.3. <i>Tumorklassifikation</i> .....	36
4.3.4. <i>Tumorgroße</i> .....	37
4.3.5. <i>Multiple Meningeome</i> .....	38
4.3.6. <i>Peritumorales Ödem</i> .....	38
4.3.7. <i>Chirurgische Vorbehandlung</i> .....	39
4.3.8. <i>Zeitpunkt postoperativer Radiatio – adjuvant oder bei Rekurrenz</i> .....	39
4.3.9. <i>Vorbestrahlung</i> .....	40
4.3.10. <i>Fraktionierungsschema</i> .....	41
4.3.11. <i>Gesamtdosis</i> .....	41
4.3.12. <i>Nachbeobachtung</i> .....	42
4.4. Progressfreies Überleben – Ergebnisse des Zentrums.....	43

4.5. Progressfreies Überleben – Analyse potentiell prognostischer Faktoren.....	45
4.5.1. <i>Tumorgröße – Univariate Analyse</i> .....	45
4.5.2. <i>Tumorlokalisation – Univariate Analyse</i> .....	46
4.5.3. <i>Primäre vs. postoperative Radiotherapie – Univariate Analyse</i> .....	48
4.5.4. <i>Zeitpunkt postoperativer Radiatio – Univariate Analyse</i> .....	49
4.5.5. <i>Frühere Radiotherapie in der Anamnese – Univariate Analyse</i> .....	50
4.5.6. <i>Fraktionierungsschemata – Univariate Analyse</i> .....	51
4.5.7. <i>Vergleich nach Gesamtdosis bei Normofraktionierung</i> .....	52
4.5.8. <i>Multivariate Regressionsanalyse</i> .....	53
4.6. Radiologisches Ansprechen – Tumorregress nach Radiotherapie .....	54
4.7. Radiogene Toxizität.....	55
4.7.1. <i>Klinische Akuttoxizität</i> .....	55
4.7.2. <i>Klinische Spättoxizität</i> .....	57
4.7.3. <i>Perifokale Strahlenreaktionen nach Radiotherapie</i> .....	58
4.7.4. <i>Einsatz von Kortikosteroiden</i> .....	58
4.8. Evidenz zur LINAC-basierten Meningeom-Bestrahlung – Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche.....	59
<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>61</b>
5.1. Patientenkollektiv und Tumorvariablen .....	61
5.2. Lokale Kontrolle im ausgewerteten Kollektiv .....	63
5.3. Lokale Kontrolle benigner Meningeome - Prognostische Faktoren.....	64
5.3.1. <i>Prognostische Bedeutung der Tumorgröße</i> .....	64
5.3.2. <i>Prognostische Bedeutung der Tumorlokalisation</i> .....	65
5.3.3. <i>Prognostische Bedeutung der chirurgischen Vorbehandlung</i> .....	66
5.3.4. <i>Einfluss des Zeitpunkts der postoperativen Radiotherapie</i> .....	68
5.3.5. <i>Einfluss von Fraktionierung und Gesamtdosis</i> .....	69
5.3.6. <i>Bedeutung des Geschlechts</i> .....	69
5.4. Bildmorphologisches Ansprechen und klinische Besserung .....	70
5.5. Bewertung der Toxizität.....	71
5.5.1. <i>Limitationen der Toxizitätserfassung</i> .....	71

5.5.2. <i>Komplikationen und schwere Spättoxizität sind selten</i> .....	72
5.5.3. <i>Leichte bis moderate Akuttoxizität ist zu erwarten</i> .....	73
5.5.4. <i>Einschätzung der leichten Spättoxizität</i> .....	74
5.6. Limitationen der Arbeit .....	75
5.7. Zusammenfassung .....	77
5.8. Ausblick .....	79
<b>6. ANHÄNGE</b> .....	<b>81</b>
6.1. Abkürzungsverzeichnis .....	81
6.2. Abbildungs-, Tabellen- und Diagrammverzeichnis .....	82
6.3. Literaturverzeichnis .....	83
Eidesstattliche Versicherung .....	92
Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	93
Lebenslauf .....	94
Publikationsliste.....	96
Danksagung .....	96

# 1. Abstrakt

**Einleitung:** Meningeome sind die häufigsten intrakraniellen Tumore. Die vollständige Resektion ist bei Symptomatik und Wachstum die Therapie der Wahl, vielfach jedoch nicht unter akzeptablem Risiko zu erreichen. Hier gewinnt die stereotaktische Bestrahlung als komplementäre Therapie stetig an Bedeutung. Die laufende Evaluation fußt dabei auf retrospektiven Zentrumserfahrungen. Während zur Radiochirurgie am Gamma-Knife® umfangreiche Auswertungen publiziert wurden, gibt es zur besonders vielseitigen Bestrahlung am Teilchenbeschleuniger (LINAC) noch wenige Ergebnisse großer Kollektive. Mit 302 zwischen 1995-2009 an der Charité am LINAC bestrahlten Meningeomen wurde hiermit eines der größten bisher publizierten Kollektive analysiert und über eine umfassende Literaturrecherche in den Kontext bisheriger Zentrumsergebnisse gestellt.

**Methodik:** Retrospektiv wurden 302 Patienten ausgewertet, die aufgrund eines Meningeoms primär (144) oder postoperativ (158), radiochirurgisch (26) oder fraktioniert (276) bestrahlt und nachbeobachtet wurden. Stratifiziert in gutartige (WHO 0/1; 267) und atypische oder anaplastische Meningeome (WHO 2/3; 35) wurden das progressfreie Überleben (PFS) als primärer Erfolgsparameter sowie radiomorphologische Schrumpfung und radiogene Toxizität erfasst. Innerhalb der benignen Schicht konnten zudem Einflussvariablen ohne Verzerrung durch die Tumordignität auf prognostische Bedeutung geprüft werden. In einer systematischen Recherche wurden alle ab 2005 publizierten Studien zur LINAC-Meningeomtherapie evaluiert, die mindestens 25 Patienten umfassten und PFS oder Gesamtüberleben auswerteten.

**Ergebnisse:** Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten betrug das PFS der Patienten mit benignen Meningeomen nach 3, 5 und 10 Jahren jeweils 96,8 %, 92,8 % und 74,8 %, solcher mit atypischen nach 3 und 5 Jahren 62,7 % und 41,8 % und der Patienten mit anaplastischen Meningeomen bereits nach 3 Jahren nur 36,1 %. Univariate Analysen zeigten jeweils ein signifikant besseres PFS bei Tumorumfängen  $<15 \text{ cm}^3$  ( $p=0,009$ ), bei Schädelbasis-Lokalisation ( $p=0,001$ ) und bei primärer Radiatio ( $p=0,022$ ) – insbesondere gegenüber RT nach mehrfacher Voroperation. Bereits zuvor bestrahlte Meningeome zeigten ein schlechteres PFS ( $p<0,001$ ). In der multivariaten Analyse war nur dieser letzte Faktor signifikant ( $p=0,029$ ). Geschlecht, Fraktionierungsschema und Bestrahlungszeitpunkt (adjuvant / Rezidiv) zeigten keinen prognostischen Wert. Die bildmorphologische Regressrate betrug 7,5 %. Leichte bis moderate Akuttoxizität trat mit 42,9 % bzw. 16,8 % häufig, schwere, potentiell radiogene Toxizität dagegen akut nur in einem (0,4 %) und spät in zwei Fällen auf (0,7 %).

**Schlussfolgerung:** LINAC-basierte, stereotaktische Radiotherapie ermöglicht bei benignen Meningeomen eine hohe lokale Kontrolle, ähnlich der nach Komplettresektion. Bei niedrigen Komplikationsraten bietet sie eine sichere Therapieoption insbesondere auch an chirurgisch

problematischen Lokalisationen der Schädelbasis, nicht nur adjuvant nach unvollständiger Resektion, sondern auch primär nach bildgebender Diagnose. Um die beobachteten Zusammenhänge zu prüfen sind prospektive Untersuchungen nötig.

## **Abstract**

**Introduction:** Meningiomas are the most common intracranial tumors. While complete resection is the treatment of choice, it cannot always be achieved at an acceptable risk. Stereotactic irradiation appears to be a potent complementary therapy. However, evaluation is still in process and relies on retrospective studies by treating institutions. Compared to Gamma Knife® radiosurgery few large studies exist on the particularly versatile LINAC-based irradiation. Analyzing 302 meningioma patients treated from 1995-2009 we present one of the largest cohorts so far. Results are interpreted in the context of an extensive literature review.

**Methods:** 302 meningiomas having received LINAC-radiotherapy either as a definite treatment (144) or after surgery (158), as radiosurgery (26) or fractionated radiotherapy (276) were evaluated retrospectively. After stratification by tumor grade (group 1: WHO 0/1, 267; group 2: WHO 2/3, 35) progression free survival (PFS) as the primary parameter of efficacy was examined, as well as tumor shrinkage, acute and late toxicity. Potentially influential variables were tested only within group 1 to avoid the tumor grade as a confounding factor. In a systematic literature search all studies on LINAC-based meningioma treatment published from 2005, comprising at least 25 cases and reporting on PFS or overall survival were identified and evaluated.

**Results:** Median follow-up was 35 months. PFS of benign meningiomas was 96.8%, 92.8% and 74.8% after 3, 5 and 10 years, respectively. In atypical tumors it was 62.7 % and 41.8 % after 3 and 5 years and in anaplastic tumors only 36.1% after 3 years. Univariate analysis showed superior PFS in tumor volumes  $<15 \text{ cm}^3$  ( $p=0.009$ ), in skull base localizations ( $p=0.001$ ) and after definite radiotherapy ( $p=0.022$ ), particularly compared to multiple prior operations. PFS was inferior in cases with prior irradiation ( $p<0.001$ ). In multivariate analysis only the latter factor was significant ( $p=0.029$ ). Neither sex, nor fractionation, nor timing of treatment (adjuvant / at recurrence) were of prognostic significance. The shrinkage rate was 7.5 %. While acute toxicity of mild (42.9 %) or moderate intensity (16.8 %) was relatively common, only one case of severe acute toxicity (0.4 %) and two cases of severe potential late toxicity (0.7 %) occurred.

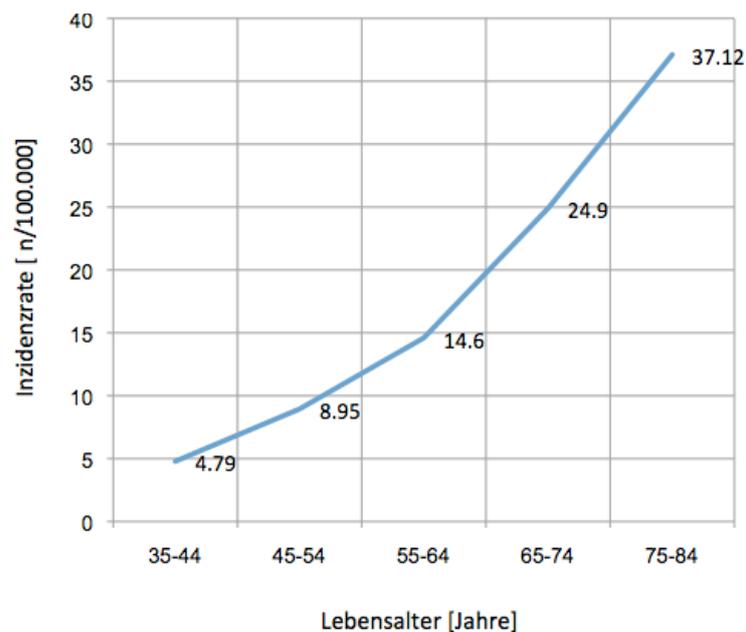
**Conclusion:** In benign meningiomas LINAC-based stereotactic irradiation allows for high local control, comparable to results after complete resection. It represents a safe treatment option for surgically demanding cases, not only in an adjuvant setting but also as a definite treatment. Prospective trials are needed to verify the influences observed.

## 2. Einleitung

### 2.1. Meningeome - Grundlagen

#### 2.1.1. Epidemiologie

Meningeome sind mit einem Anteil von 35,8 % die häufigsten primären Hirntumore <sup>1</sup>. Die Inzidenz steigt dabei mit fortschreitendem Lebensalter. Nach aktuellen Zahlen des zentralen US-Krebsregisters für Hirntumore, CBTRUS, beträgt die Inzidenzrate in den USA etwa 7,3 pro 100.000 Einwohner pro Jahr und liegt altersspezifisch zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr bereits bei 24,9 / 100.000 (vgl. Diagramm 1) <sup>1</sup>. Da Meningeome in der Regel langsam wachsen und oft gänzlich asymptomatisch bleiben, liegt die Prävalenz noch deutlich höher. MRT Screening-Studien an symptomlosen Probanden fanden bei 1,6 – 1,7 % der über 75-jährigen inzidentelle Meningeome <sup>2,3</sup>, Autopsiestudien sogar bei 2,3 % der Autopsien <sup>4</sup>. Meningeome im Kindes- und Jugendalter sind mit 2,5 % aller Meningeom-Fälle selten und meistens mit einer Neurofibromatose assoziiert <sup>5,6</sup>. Frauen sind von Meningeomen mehr als doppelt so häufig betroffen wie Männer <sup>1,7</sup>. Das Vorliegen multipler Meningeome wird auch als Meningeomatose bezeichnet, tritt in der Regel sporadisch auf und betrifft als solche ca. 4 % der Meningeompatienten. Seltener liegt eine genetisch vererbte Neurofibromatose zu Grunde <sup>5,8,9</sup>.



**Diagramm 1: Altersspezifische Inzidenzraten für Meningeome in der US-Bevölkerung;** nach dem statistischen Report 2013 des US-Krebsregisters für Hirntumore, CBTRUS.

### 2.1.2. Pathogenese, Genetik, Risikofaktoren

Die Pathogenese von Meningeomen ist noch nicht abschließend geklärt. Neue Studien deuten auf einen Ursprung aus gemeinsamen Vorläuferzellen der Arachnoidea und Dura mater hin<sup>10</sup>.

Auf genetischer Ebene finden sich bei den meisten Meningeomen Inaktivierungen des Tumorsuppressorgens *NF2*, weshalb man diesem eine Schlüsselrolle in der frühen Tumorgenese zuspricht<sup>8,11-13</sup>. Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 tragen einen autosomal dominant vererbten *NF2*-Defekt. Sie entwickeln bereits im frühen Lebensalter Schwannome und zu etwas 50 % multiple Meningeome<sup>8,9</sup>.

Der einzige sicher nachgewiesene externe Risikofaktor für Meningeomentstehung ist die Exposition mit ionisierenden Strahlen. Dies wurde erstmals an Patienten gezeigt, die in der Kindheit bei Tinea capitis niedrig dosiert bestrahlt worden waren<sup>14,15</sup>, später auch bei Atombomben-Überlebenden<sup>16-18</sup>. Für einen kausalen Einfluss anderer verdächtigter Faktoren, wie der Einnahme von Kontrazeptiva, elektromagnetischer Strahlung durch Mobiltelefone oder Schädeltraumata, gibt es keine konsistente Evidenz<sup>7,19</sup>.

### 2.1.3. Lokalisation, Makro- und Histopathologie

Prinzipiell können Meningeome im gesamten Ausdehnungsgebiet der Hirnhäute auftreten. Besonders häufig entstehen sie im Bereich der arachnoidalen Granulationen sowie entlang der venösen Sinus und Duraduplikaturen<sup>19,20</sup>. Häufige Lokalisationen sind dementsprechend der Sinus sagittalis und die Falx, sowie im Bereich der Schädelbasis der Sinus cavernosus, die Keilbeinflügel, die Olfaktoriusrinne und die petroclivale Region. Meningeome der Optikusscheide (ONSM; *opticus nerve sheath meningiomas*) stellen mit 1 - 2 % eine weitere Untergruppe dar<sup>19,20</sup>. Etwa 10 % der Meningeome entstehen extrakraniell an den spinalen Meningen<sup>21</sup>.

Makroskopisch erscheinen Meningeome meist als gut umschriebene Raumforderungen mit lobulärer Struktur, die fest der Dura aufsitzen. Bei der selteneren, flächenhaften Ausdehnung spricht man von einem „Meningioma en plaque“. Sie bilden keine Kapsel, sind aber in der Regel gut begrenzt. Invasives Wachstum ist bei benignen Meningeomen sehr selten, bei atypischen und anaplastischen Meningeomen häufiger zu beobachten, wenn es auch kein Kriterium für die histopathologische Einteilung Weltgesundheitsorganisation (WHO) mehr darstellt<sup>21,22</sup>. Metastasierung tritt insgesamt

sehr selten, bei malignen (WHO 3) Meningeomen allerdings in 11 – 43 % der Fälle auf<sup>22–25</sup>.

Wie für intrakranielle Raumforderungen typisch, entstehen Beschwerden primär durch Verdrängungseffekte, wie Pellotierung des Kortex oder Einklemmung von Hirnnerven und Gefäßen. Außerdem können perifokale, reaktive Veränderungen wie Ödeme oder ischämische Nekrosen auftreten<sup>20,21</sup>.

Die histopathologische Einteilung erfolgt nach der Klassifikation für Tumoren des zentralen Nervensystems der WHO, die zuletzt 2000 eine für Meningeome relevante Aktualisierung erfuhr<sup>22,26</sup>. Für Meningeome werden drei Differenzierungsgrade vergeben, welche als gutartig (WHO 1), atypisch (WHO 2) und anaplastisch/maligne (WHO 3) definiert sind. Der WHO Grad 4 bleibt besonders malignen Tumorentitäten, wie z.B. Glioblastomen, vorbehalten<sup>22</sup>. Über 90 % der Meningeome zeigen eine benigne Histologie (WHO 1) und damit in der Regel ein langsames Wachstum. WHO 2-Meningeome sind mit etwa 4,7 - 7,2 % deutlich seltener und nur 1 - 5 % entsprechen dem anaplastischen Typ, WHO 3<sup>7,21,27</sup>. Es ist eindeutig erwiesen, dass WHO 2 und 3-Meningeome deutlich höhere Raten posttherapeutischer Rezidive zeigen – sowohl nach Resektion<sup>28</sup> als auch nach Strahlentherapie<sup>29–31</sup>.

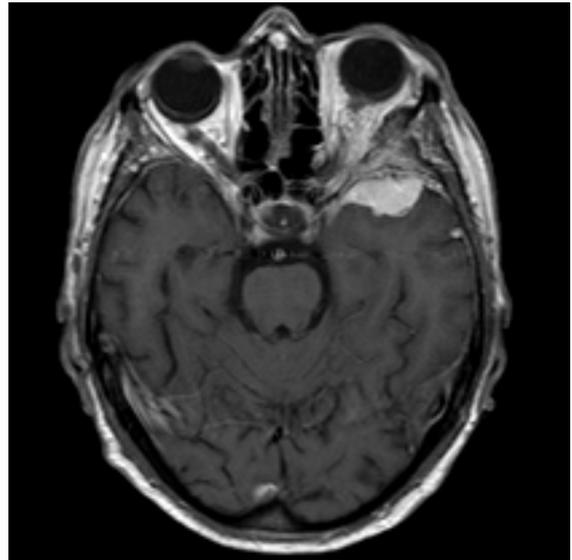
#### **2.1.4. Klinik**

Das klinische Erscheinungsbild intrakranieller Meningeome ist vielgestaltig und von Lokalisation, Größe und Differenzierungsgrad abhängig. Durch das meist langsame Wachstum hat das Hirngewebe Zeit sich anzupassen, so dass sich Symptome oft schleichend entwickeln oder ganz ausbleiben<sup>20,21</sup>. Durch die zunehmende Verbreitung hochauflösender kranialer Bildgebung werden mittlerweile über 40 % der Meningeome als asymptomatische Zufallsbefunde diagnostiziert (inzidentelle Meningeome)<sup>32,33</sup>. Patienten mit symptomatischen Meningeomen klagen häufig über Kopfschmerzen. Weitere unspezifische Symptome sind Müdigkeit und Konzentrationsstörungen. Epileptische Anfälle sind mit etwa 26 % der Fälle ebenfalls ein häufiges Erstsymptom<sup>21,32</sup>. Je nach Lokalisation können sich durch zudem spezifische fokalneurologische Defizite ergeben. Meningeome des Sinus cavernosus verursachen beispielsweise häufig Augenmuskelparesen, Visusverlust, Trigeminusneuralgie oder Exophthalmus<sup>34</sup>.

### 2.1.5. Diagnostik

In der Regel zeigen Meningeome in der Bildgebung ein hoch charakteristisches Bild, so dass die Diagnose heute mit großer Sicherheit neuroradiologisch gestellt werden kann<sup>35,36</sup>. Zwar ist eine sichere Abschätzung der Dignität radiologisch bisher nicht möglich<sup>36,37</sup>, Aspekt und Wachstumsdynamik geben jedoch Anhaltspunkte, so dass vor einer geplanten primären Radiotherapie mittlerweile häufig auf eine intrakranielle Biopsie verzichtet wird<sup>1,35,38</sup>.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist durch ihre überlegene Weichteildarstellung die Technik der Wahl. Meningeome zeigen sich in der T1-Wichtung als scharf umschriebene Raumforderungen mit einer deutlichen, homogenen Kontrastmittelanreicherung, eventuell mit Ausbreitung in die benachbarte Dura („dural tail sign“) als Ausdruck neoplastischer Infiltration und/oder begleitender Inflammation<sup>21,38,39</sup> (vgl. Abbildung 1<sup>40</sup>). Doch auch in der kraniellen Computertomographie (CCT), die zur Abklärung intrakranieller Prozesse meist zuerst zum Einsatz kommt, lassen sich Meningeome gut erkennen. Zudem bietet sie eine überlegene Darstellung knöcherner Beteiligung, sowie Informationen zur Strahlenabsorption von Geweben. Aufgrund dieser spezifischen, sich ergänzenden Vorteile werden MRT- und CCT-Aufnahmen in der Bestrahlungsplanung heute fusioniert genutzt<sup>38,39</sup>. Diagnostische Sicherheit liefert im Zweifel nur eine neurochirurgische Biopsie.



**Abbildung 1: Keilbeinflügelmeningeom (MRT, T1-Wichtung, axial) mit klarer Begrenzung und deutlicher Kontrastmittelaufnahme**

## **2.2. Therapeutisches Management**

### **2.2.1. Therapieindikationen**

Die hohe Prävalenz symptomloser Meningeome in Autopsiestudien<sup>2,4</sup> macht deutlich, dass Meningeome im Senium zwar häufig aber nicht zwangsläufig bedrohlich sind. In Studien zum natürlichen Verlauf inzidenteller Meningeome zeigten 43 - 63 % im Beobachtungszeitraum auch ohne Therapie kein Wachstum und auch Tumore, die an Größe zunahmen, wurden nur teilweise symptomatisch<sup>41-43</sup>.

Vor diesem Hintergrund ist es vor einer Therapieentscheidung besonders wichtig, Nutzen und Risiken für den Patienten genau abzuwägen. Dabei müssen neben Tumorgröße, Wachstumsdynamik, Grading und Symptomatik auch die Lebenserwartung und eventuelle Komorbiditäten berücksichtigt werden.

Für symptomlose Meningeome, insbesondere bei Patienten jenseits des 60. Lebensjahres, wird heute primär eine abwartende Beobachtung mit engmaschigen, radiologischen Verlaufskontrollen empfohlen<sup>21,43</sup>. Auch bei Patienten mit leichten Symptomen, schwacher Wachstumsdynamik des Tumors und niedriger Lebenserwartung (z.B. <10 Jahre) ist ein beobachtendes Vorgehen unter Umständen vertretbar<sup>21,43</sup>.

Bei Auftreten von Symptomen und deutlichem Wachstum, muss eine Intervention erwogen werden um Morbidität und Mortalität zu minimieren. Als weitgehend klare Therapieindikationen gelten symptomatische Meningeome bei jungen Patienten, progrediente Hirnstammkompression sowie atypische oder anaplastische Meningeome<sup>44</sup>. Es gilt auch stets zu bedenken, dass sich Therapiemöglichkeiten mit zunehmender Größe verschlechtern können<sup>45</sup>.

Die kausale Meningeomtherapie beruht heute auf zwei Ansätzen: Der neurochirurgischen Resektion und der Strahlentherapie, deren Stellenwert und Potential mit der vorliegenden Auswertung untersucht werden sollen.

### **2.2.2. Lokale Kontrolle als Erfolgsparameter**

Die Evaluation von Therapieansätzen für Meningeome birgt intrinsische Schwierigkeiten. Durch das langsame Wachstum, die guten Therapieergebnisse sowie das durchschnittlich hohe Patientenalter bedingen Meningeome meist nur einen geringen Teil der Mortalität im Beobachtungszeitraum<sup>46,47</sup>. Der prinzipiell objektivste Erfolgsparameter, das Gesamtüberleben, erfordert daher sehr lange

Beobachtungszeiträume und große Kollektive, insbesondere wenn es darum geht Unterschiede zwischen Therapiemethoden zu erkennen <sup>46,47</sup>. Um den Erfolg einer Therapie auch kurzfristig messen und Einflussfaktoren besser untersuchen zu können wird daher meistens stattdessen oder zusätzlich die sogenannte lokale Kontrolle betrachtet <sup>31,46,48</sup>. Ein Tumor gilt als lokal kontrolliert wenn sich in der radiologischen Nachbeobachtung im Resektionsbett oder am bestrahlten Tumor kein neues (nach Resektion) bzw. progredientes (nach Radiotherapie) Tumorwachstum zeigt <sup>46</sup>. Als Zeitmaß für die lokale Kontrolle wird in der Regel das sogenannte progressfreie Überleben (PFS; *progression free survival*) im Beobachtungszeitraum als Erfolgsparameter genutzt <sup>49</sup>.

### 2.2.3. Neurochirurgische Meningeomtherapie

Für behandlungsbedürftige Meningeome gilt die neurochirurgische Resektion seit je her als Therapie der ersten Wahl <sup>19,50,51</sup>. Sie verspricht dank seltener Metastasierung prinzipiell eine definitive Heilung. Durch Dekompression und Verbesserung der Blutversorgung des umgebenden Hirngewebes kann zudem potentiell eine schnelle Symptomreduktion erreicht werden <sup>51,52</sup>.

Maßgeblich für die lokale Kontrolle und letztendlich das Langzeitüberleben ist allerdings die Vollständigkeit der Resektion <sup>38,53–56</sup>. Simpson et al. zeigten dies 1957 erstmals anhand einer neuen fünfstufigen Skala des Resektions-Grades. Mit abnehmender operativer Radikalität stieg unmittelbar die Rezidivrate (vgl. Tabelle 1) <sup>53</sup> – eine Erkenntnis, die bis heute vielfach bestätigt wurde <sup>56–58</sup>

Grad der Resektion	Definition	Rezidiv - Rate
Grad I	Komplette Resektion einschließlich Dura-Basis und eventuell betroffenen Knochens	9 %
Grad II	Komplette Resektion mit Kauterisation der Dura-Basis	19 %
Grad III	makroskopisch komplette Resektion ohne Kauterisation/Resektion der Dura oder des Knochens.	29 %
Grad IV	subtotale Resektion	40 %

**Tabelle 1: Radikalität der Resektion bei Meningeomen nach Simpson 1957**

Mit längerer und MRT-gestützter Nachbeobachtung beobachteten Mathiesen et al. sogar, dass nach 20 Jahren alle subtotal resezierten Meningeome weiter wuchsen<sup>56</sup>. Als Operationsziel gilt seitdem die vollständige Resektion bis zum Simpson-Grad 1 bzw. mindestens die makroskopisch vollständige Resektion, die „*gross total resection*“ (GTR). Hierunter werden Simpson Grade 1 - 2, teilweise auch Grad 3 subsumiert<sup>59</sup>. Das progressfreie Überleben bei WHO I Meningeomen nach Simpson Grad 1 Resektion wird mit 77 - 98 % nach 5 Jahren bzw. 80 - 93 % nach 10 Jahren angegeben<sup>56,57,59</sup>.

#### **2.2.4. Limitationen des chirurgischen Ansatzes**

Leider ist eine Simpson 1 Resektion oder eine GTR bei einem erheblichen Anteil der Meningeome selbst mit den stetig verbesserten mikrochirurgischen Techniken nicht zu erreichen, ohne dabei signifikante neurologische Schäden zu riskieren. Ummauerung von Hirnnerven und Arterien, Invasion venöser Sinus sowie lange Zugangswege können eine komplette Resektion unter akzeptabler Morbidität unmöglich machen<sup>51,58,60,61</sup>. Besonders gilt dies für Meningeome der zentralen Schädelbasis. Retrospektive Analysen zeigen, dass zwar 80 - 96 % der Konvexitätsmeningeome bis zu einem Simpson Grad 1 reseziert werden können, dies aber bei Schädelbasismeningeomen nur in knapp der Hälfte der Fälle möglich ist<sup>51,58,60,61</sup>. Eine besondere Herausforderung stellen Meningeome der petroclivalen Region und des Sinus cavernosus dar<sup>51,61-63</sup>.

Diese Schwierigkeit spiegelt sich auch in verhältnismäßig hohen Komplikationsraten wieder. Postoperative Schäden wie permanente Hirnnervenläsionen, Liquorlecks, Hydrocephalus oder Hirnstamminfarkte werden etwa nach Resektionen von Tuberculum sellae-Meningeomen in 25 - 45 % und bei petroclivalen Meningeomen in 15 - 47 % der Fälle beobachtet. Angaben zur Mortalität liegen immerhin zwischen 0 - 8,7 %<sup>51,63-66</sup>. Erfolgt nur eine subtotale Resektion kann diese zwar zu Symptomverbesserung führen. Ohne zusätzliche Therapie ist jedoch dann langfristig ein fortschreitendes Wachstum des Tumorrestes zu erwarten<sup>56,60,67</sup>.

Angesichts dieser Erkenntnisse sowie der großen Fortschritte in der Strahlentherapie (vgl. Abschnitt 2.3) hat sich speziell im Management von Schädelbasismeningeomen mittlerweile ein Paradigmenwechsel zugunsten eines multimodalen Konzepts vollzogen. In diesem spielt die Radiotherapie eine wachsende Rolle<sup>21</sup>.

## **2.3. Stereotaktische Radiotherapie von Meningeomen – Eine Technik im Aufbruch**

Der Stellenwert der Strahlentherapie in der Behandlung von Meningeomen hat sich über die letzten fünf Jahrzehnte stark verändert. Führten erste Studien noch zu der Annahme, Meningeome seien strahlenresistent<sup>68</sup>, so erschienen mit verbesserter Technik in den 1970er und 80er Jahren deutliche Hinweise für die Wirksamkeit der Radiotherapie in der Meningeombehandlung<sup>54,69,70</sup>. 1985 zeigten Mirimanoff et al., dass die langfristige Tumorkontrolle nach subtotaler Resektion durch den postoperativen Einsatz konventioneller Strahlentherapie (EBRT; *external beam radiation therapy*) erheblich verbessert werden kann<sup>54</sup>. Mit dem rapiden Fortschritt der Technik haben sich seitdem die Möglichkeiten zielgenauer, intrakranieller Bestrahlung noch einmal entscheidend weiterentwickelt. Trotz fehlender Grad-1-Evidenz hat die Vielzahl positiver Zentrumserfahrungen zu steigendem Einsatz der Radiotherapie geführt<sup>21,59</sup>.

Anders als beim neurochirurgischen Ansatz besteht das Therapieziel einer Meningeombestrahlung nicht primär darin den Tumor zu verkleinern sondern vor allem ihn im weiteren Wachstum zu stoppen.

### **2.3.1. Prinzipien moderner stereotaktischer Strahlentherapie**

Die Bestrahlung von Tumorgewebe mit ionisierenden Strahlen bewirkt eine Schädigung der DNA in den Tumorzellen, primär über die Bildung von freien Radikalen. Übersteigt das Maß der Schädigung die Kapazität der zelleigenen Reparaturmechanismen, so kommt es zum Zelltod<sup>71</sup>. Man geht davon aus dass sich hierdurch die beobachtete Wachstumsinhibition nach Radiotherapie auch in benignen Tumoren erklärt<sup>39</sup>. Grundlegendes Ziel jeder onkologischen Strahlentherapie ist es, den zu behandelnden Tumor mit einer ausreichend schädigenden Strahlendosis zu treffen, gleichzeitig aber umgebendes, gesundes Gewebe bestmöglich auszusparen. Ein Ansatz dies zu erreichen, besteht in der stetigen Verbesserung der Zielgenauigkeit der Strahlenapplikation – man spricht auch von einer möglichst hohen Konformalität<sup>39,59</sup>. Dies wird in der modernen Radiotherapie mit computergestützter 3D-Bestrahlungsplanung sowie hochpräziser, stereotaktischer Strahlenapplikation erreicht<sup>72</sup>. Zusätzlich lassen sich mittels Fraktionierung der Strahlendosis günstige

radiobiologische Effekte nutzen, die eine selektive Schädigung von Tumorgewebe ermöglichen (vgl. Abschnitt 2.3.2)<sup>39,71</sup>.

### **Bestrahlungsplanung**

Voraussetzung der erfolgreichen Bestrahlung von komplex geformten Zielen wie Schädelbasismeningeomen ist die genaue bildgebende Tumorumschreibung und Bestrahlungsplanung. Während frühe Techniken ungenau waren, brachte der Einsatz der CT in den 1990er Jahren enorme Fortschritte<sup>46,69,73,74</sup>. Mittlerweile werden in aller Regel CT- und MRT-Aufnahmen fusioniert (vgl. Abschnitt 2.1.5) und daraus am Rechner ein 3D-Bestrahlungsplan angefertigt. Daran können Planungszielvolumen (PTV) und Dosisverteilung genau geplant werden<sup>19</sup>.

### **Stereotaktische, hochkonformale Strahlenapplikation**

Moderne Radiotherapie erfolgt anhand der digitalen Pläne stereotaktisch, das heißt dass ein 3D-Koordinatensystem zur hochexakten Steuerung genutzt wird. Nach Fixierung des Patienten werden noch einmal Röntgenbilder vom intrakraniellen Zielgebiet angefertigt, die sowohl mit dem Koordinatensystem des Strahlers als auch mit den Bildern des Bestrahlungsplanes in Deckung gebracht werden<sup>31,48,75</sup>.

Ein Problem der in der Radiotherapie eingesetzten Röntgen- und Gamma-Strahlung ist, dass sie in ihrem Verlauf auch Gewebe vor und hinter dem Tumor schädigt. Moderne Geräte applizieren daher Strahlen aus verschiedenen Richtungen, die erst im Planungszielvolumen konvergieren und dort die gewünschte Dosis erzeugen, während die Einstrahlgebiete deutlich geringer belastet werden<sup>72</sup>. Beim *Gamma Knife*® (vgl. Abschnitt 2.3.3) wird dies durch multiple Strahlenquellen erreicht<sup>76,77</sup>. Linearbeschleuniger (LINAC; *linear accelerator*; vgl. Abschnitt 2.3.3), wie sie im hier untersuchten Kollektiv eingesetzt wurden, nutzen dagegen eine Bogenbestrahlung, bei der sich die Strahlenquelle um den Patienten bewegt – üblicherweise heutzutage in 4 - 6 nicht-koplanaren Strahlenbögen. Mittels sogenannter Mikro-Multilamellen-Kollimatoren (mMLC) aus strahlenundurchlässigen Blei-Lamellen, die wie eine formbare Blende fungieren, kann der Strahl zusätzlich dynamisch modelliert und damit auch an komplexe Volumina angepasst werden<sup>39</sup>.

### **2.3.2. Fraktionierung**

Ein weiterer möglicher Ansatz Tumorgewebe selektiv zu schädigen ist die die Aufteilung der Gesamtdosis auf mehrere Fraktionen, die in 24-Stündigen Abständen appliziert werden. Bei einer normofraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (nFSRT) werden dabei tägliche Einzeldosen von 1,6 - 2,2 Gy eingesetzt. Bei größeren Einzeldosen bis etwa 6 Gy spricht man von hypofraktionierter Radiotherapie (hFSRT). Wird die Gesamtdosis dagegen in einer einzelnen Sitzung (bzw. per definitionem in <5 Sitzungen) appliziert, so spricht man von Radiochirurgie (SRS, *stereotactic radiosurgery*)<sup>39,71,72,78</sup>. Aufgrund spezifischer Vorteile werden diese Methoden etwas unterschiedlich eingesetzt.

#### **Stereotaktische Radiochirurgie**

Bei der stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) findet keine oder nur minimale Fraktionierung statt. Es werden hohe Einzeldosen von 13 - 20 Gy appliziert, die den Tumor aber auch gesundes Gewebe sicher letal schädigen. Dies erfordert eine sehr genaue Fokussierung und einen steilen Dosisgradienten am Rand des Zielvolumens<sup>19,72,79,80</sup>. Die hierfür nötige exakte Immobilisation des Patienten wird in der Regel mittels eines am Schädelknochen verschraubten Rahmens gewährleistet. Auch wenn Meningeome aufgrund ihrer guten Abgrenzung prinzipiell gute Ziele für die Radiochirurgie darstellen gibt es Limitationen. Bei unmittelbarer Nähe zu strahlensensitiven Strukturen wie Hirnnerven, Sehbahn oder Hirnstamm bleibt trotz steigender Präzision ein hohes Schädigungsrisiko<sup>19,74,80</sup>. Auch mit zunehmender Größe des Zielvolumens zeigt die SRS schlechtere Tumorkontrolle und höhere Toxizitätsraten, die sich durch sinkende Dosishomogenität bei Notwendigkeit mehrerer Hochdosis-Isozentren und durch plötzlichen größeren Zelluntergang erklären könnten. Aus diesen Gründen wird die SRS allgemein nur für Meningeome von maximal 35 mm Durchmesser und mindestens 2 mm Abstand zu dosislimitierenden Strukturen empfohlen<sup>76,81</sup>.

#### **Fraktionierte Radiotherapie**

Der Ansatz eine Strahlendosis in Fraktionen zu applizieren zielt darauf ab Tumorgewebe selektiv zu schädigen und ist logisch in mehreren radiobiologischen Mechanismen begründet, welche sich auch als die „4 Rs“ zusammenfassen lassen: Reparationsmechanismen, Repopulation, Redistribution und Reoxygenierung. Man

geht davon aus, dass sich gesundes Gewebe zwischen einzelnen niedrigen Strahlendosen regenerieren kann indem es subletale Schäden repariert bzw. Repopulation stattfindet, während Tumorzellen aufgrund defekter Reparaturmechanismen selektiv stärker geschädigt werden. Zudem werden Tumorzellen, die zum ersten Bestrahlungszeitpunkt strahlenunempfindlich waren, zwischen den Fraktionen durch Redistribution (auf die Zellzyklusphasen) und Reoxygenierung strahlensensitiver<sup>39,71</sup>.

Da sich aber auch Tumorgewebe regeneriert muss bei fraktionierter RT die Gesamtdosis deutlich höher liegen als bei Einzelapplikation um die gleiche schädigende Wirkung zu haben. Mit dem linearen, quadratischen Modell lässt sich diese isoeffektive Gesamtdosis errechnen, wobei hierzu ein gewebespezifischer Wert, der  $\alpha/\beta$ -Ratio, benötigt wird, der die charakteristische Reaktivität des Gewebes auf Strahlung angibt. Bei hohem  $\alpha/\beta$ -Ratio – häufig bei teilungsaktivem Gewebe – spricht man von akut-responsivem, bei niedrigem Ratio von spät-responsivem Gewebe<sup>39,71,78</sup>. Die Vorteile der Fraktionierung sind dabei um so größer, je höher der  $\alpha/\beta$ -Ratio beim Tumor im Vergleich zum Umgebungsgewebe ist. Spät-responsive Zielgewebe dagegen sprechen besser auf höhere Einzeldosen an. Das niedrigreplikative Hirngewebe hat einen sehr niedrigen  $\alpha/\beta$ -Ratio von 1 - 2 Gy und kann damit prinzipiell gut durch Fraktionierung geschont werden. Andererseits wird auch für die langsamwachsenden Meningeome ein niedriger  $\alpha/\beta$ -Ratio vermutet. Erste Berechnungen gehen von 3,3 - 3,8 Gy aus<sup>78</sup>. Dies würde wiederum dafür sprechen, dass Meningeome sich eher mit höheren Einzeldosen schädigen lassen. Letztendlich ist der  $\alpha/\beta$ -Ratio für Meningeome nicht verlässlich bestimmt, so dass aktuell sowohl normofraktionierte als auch hypofraktionierte Fraktionierungsschemata empirisch zum Einsatz kommen und noch auf mögliche Vorteile untersucht werden<sup>39,71,78</sup>.

Aus den genannten radiobiologischen Grundlagen ergeben sich für fraktionierte Bestrahlungen spezifische Vorteile: Anders als in der SRS können in der FSRT mit einem Isozentrum auch größere Zielvolumina homogen und Toxizitätsarm bestrahlt werden. Damit ist sie auch für Tumoren über 3,5 cm Durchmesser geeignet. Dank niedriger Einzeldosen sind mit nFSRT auch Bestrahlungen möglich, bei denen kritische Strukturen nicht vollständig ausgespart werden können<sup>19,80</sup>. Besonders deutlich wird dieser Vorteil angesichts der erfolgreichen, sicheren nFSRT bei ONSM, bei denen der Sehnerv zwangsläufig mitten im Strahlencentrum liegt<sup>31,82</sup>. FSRT wird an

Linearbeschleunigern durchgeführt (siehe Abschnitt 2.3.3). Zur wiederholten Immobilisation der Patienten stehen nicht-invasive Systeme wie individuelle, thermoplastische Masken zur Verfügung<sup>31,39</sup>.

### **2.3.3. Strahlungsquellen**

Prinzipiell werden Meningeome heute an drei Arten von Geräten stereotaktisch bestrahlt: Mittels Gamma Knife® und Linearbeschleuniger (LINAC), die Photonen-Strahlung nutzen, oder mit Korpuskular-Strahlern (Protonen/Schwerionen). Die Radiochirurgie wurde am Gamma Knife® system entwickelt, welches entsprechend am umfassendsten evaluiert ist. Es nutzt Strahlung aus einer Vielzahl einzelner <sup>60</sup>Co-Strahlenquellen, die halbkugelförmig angeordnet auf ein gemeinsames Isozentrum strahlen. Die Langzeitergebnisse großer retrospektiver Auswertungen sind mit PFS-Raten von 84 – 99 % nach 5 Jahren<sup>83–85</sup> bzw. etwa 69 - 89% nach 10 Jahren ausgezeichnet<sup>84,86</sup>. Das Gamma Knife ist jedoch auf den Einsatz in der Radiochirurgie beschränkt und trägt damit die genannten Limitationen<sup>39,72,84,86</sup>.

LINACs, wie sie in dem hier dargestellten Kollektiv zum Einsatz kamen, nutzen Bogenbestrahlung aus einem Teilchenbeschleuniger, und sind insofern flexibler als das Gamma Knife®, als dass sie sowohl für die SRS als auch zur FSRT eingesetzt werden können. Studien zu LINAC-basierter Meningeomtherapie sind im Vergleich zu Gamma Knife® Studien noch seltener und haben kürzere Nachbeobachtungszeiten<sup>39,72,74</sup>.

Bei der Korpuskularbestrahlung kommen Carbonionen und Protonen zum Einsatz, die ihre höchste Energie-Abgabe erst ab einer gewissen Eindringtiefe erreichen und damit potentiell eine noch höhere Konformalität ermöglichen. Aus Gründen des Umfangs kann diese noch relativ wenig evaluierte Technik hier nicht berücksichtigt werden und wird daher nur der Vollständigkeit halber erwähnt<sup>72</sup>.

### **2.3.4. Radiogene Toxizität**

Nicht selten werden nach kranieller Bestrahlung milde Symptome im Sinne einer Akuttoxizität beobachtet. Nach gebräuchlicher Definition sind dies strahlenbedingte Symptome, die innerhalb von 90 Tagen nach RT auftreten. Im Vordergrund stehen hier lokale Alopezie im Einstrahlungsgebiet (in bis zu 100 % der Fälle), Kopfschmerzen, Müdigkeit / Abgeschlagenheit und Schwindel<sup>75,87</sup>. Nach bisherigen Ergebnissen sind diese Symptome in der überwiegenden Zahl der Fälle transient und als mild

einzustufen. Bei stärkeren akuten Beschwerden führt die vorübergehende systemische Therapie mit Kortikosteroiden in der Regel zu schneller Besserung.

Schäden, die später als 90 Tage nach RT auftreten oder persistieren, werden im Allgemeinen als Spättoxizität bezeichnet. Mögliche Komplikationen sind hier vor allem die Schädigung von Hirnnerven, insbesondere des Nervus Opticus (optische Neuropathie), sowie Strahlennekrosen umliegenden Hirngewebes<sup>59</sup>. Mittlerweile sind für kritische Strukturen jeweils spezifische Maximaldosen beschrieben (z.B. 10 Gy für den Optischen Apparat, 12 Gy für den Nervus facialis), durch deren Einhaltung sich Schäden mit hoher Sicherheit vermeiden lassen<sup>88,89</sup>. Durch die niedrigen Einzeldosen bei normofraktionierter Bestrahlung sind hier direkte Schädigungen besonders unwahrscheinlich. Schäden am optischen Aparat lassen sich hier nach bisherigen Ergebnissen unter Einhaltung einer maximalen Gesamtdosis von 54 Gy vermeiden<sup>90,91</sup>. Eine relativ häufige toxische Erscheinung nach RT von Meningeomen ist die Entwicklung eines perifokalen Ödems<sup>92-94</sup>. Pathophysiologisch wird eine vasogene Genese vermutet, bei der sowohl vaskuläre Strahlenschäden als auch die Freisetzung von Mediatoren wie dem *vascular permeability factor* eine Rolle spielen könnten<sup>93</sup>. Auch wenn perifokale Ödeme nur zum Teil symptomatisch werden und sich meistens nach vorübergehender Kortikosteroidtherapie zurückbilden gibt es Fälle prolongierter und schwerer Verläufe bis zur bedrohlichen Hirndrucksteigerung<sup>85,92</sup>.

### **2.3.5. Strahlentherapie in der Meningeom-Behandlung**

In der Behandlung von Meningeomen befindet sich die Strahlentherapie in einer Aufbruchsphase. Angesichts des Stellenwertes der Meningeomerkrankung als häufigster intrakranieller Tumor mit steigender Prävalenz in der alternden Bevölkerung<sup>1</sup> erscheint die Möglichkeit einer effektiven nicht-invasiven Behandlung von hohem Interesse. Eine stetig wachsende Zahl retrospektiver Zentrumsauswertungen suggeriert bisher hohe Wirksamkeit und Sicherheit (vgl. **Tabelle 8**). Dies führte dazu, dass die Strahlentherapie in der Praxis zunehmend eingesetzt wurde und mittlerweile komplementär zur Neurochirurgie einen festen Stellenwert einnimmt, obwohl bisher keine prospektiven Studien und damit auch keine eindeutigen Leitlinien vorliegen<sup>31,59,72,95</sup>. Letzteres ist sowohl dem rapiden technischen Fortschritt als auch den langen notwendigen Nachbeobachtungszeiten geschuldet. Somit erfolgt der Einsatz der RT bisher auf der Grundlage von Zentrums- und Behandlererfahrungen. Über einige

Indikationen besteht bereits ein gewisser Konsens, in vielen Situationen bleiben Kontroversen:

Grundsätzlich gilt die chirurgische Kompletresektion, sofern möglich, als Therapie der Wahl<sup>50,72</sup>. Die Indikation zur Strahlentherapie wird als sekundäre Alternative oder komplementäre Therapie gestellt. Bei WHO 2 und 3 Meningeomen wird in Anbetracht ihrer aggressiven Wachstumsdynamik in der Regel eine adjuvante Bestrahlung nach Resektion empfohlen – in jedem Fall nach inkompletter Resektion, teils auch unabhängig vom Resektionsgrad<sup>80</sup>. Ähnliche Übereinstimmung besteht bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Meningeomen, die bei individueller Ablehnung oder aufgrund schwerer Komorbiditäten nicht für einen neurochirurgischen Eingriff in Frage kommen<sup>29</sup>. Bei WHO1 Meningeomen der Schädelbasis, die nicht sicher komplett resektabel erscheinen, gehen die Meinungen allerdings auseinander. Viele Neurochirurgen bevorzugen heute einen kombinierten Ansatz: Eine schonende, geplante subtotale Resektion mit anschließender RT. Dies verspricht eine vergleichbar gute lokale Kontrolle, vermeidet aber die Morbidität der radikalen Resektion<sup>51,65,96,97</sup>. Angesichts der heutigen Möglichkeiten der radiologischen Diagnosestellung rückt außerdem der Einsatz der Radiotherapie als Primärtherapie zusehends in den Fokus der Diskussion. In einer Studie wurde die SRS als Primärtherapie bereits retrospektiv mit dem chirurgischen Ansatz verglichen. Die SRS zeigte dabei gleichwertige Ergebnisse wie die vollständige Simpson-1-Resektion<sup>60</sup>. Hieraus folgend wird für kleine Meningeome an schwer zugänglichen Lokalisationen bereits vielfach eine primäre, definitive SRS Behandlung empfohlen<sup>60,72,83</sup>. Zum Einsatz der FSRT als Primärtherapie, die noch vielseitiger für Meningeome jeder Größe und Lokalisation einsetzbar ist, gibt es noch keine vergleichenden Studien.

Auch der Zeitpunkt postoperativer Bestrahlung ist kontrovers. Zwar ist unbestritten, dass eine alleinige subtotale Resektion mit einer hohen Progressrate verbunden ist und diese durch adjuvante Strahlentherapie gesenkt werden kann<sup>97</sup>. Ob daher jedoch immer adjuvant oder erst bei nachweislichem Progress bestrahlt werden sollte wird unterschiedlich bewertet.

## **2.4. Ziel dieser Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist es, die Zentrumsergebnisse der Strahlenklinik der Charité in der LINAC-basierten, stereotaktischen Strahlentherapie von Meningeomen umfassend auszuwerten und zu analysieren um damit einen Beitrag zur laufenden Evaluation dieser Modalität zu leisten.

Anhand der lokalen Tumorkontrolle bzw. des progressfreien Überlebens in der radiologischen Nachbeobachtung soll die Therapie zunächst auf ihre Wirksamkeit geprüft werden. Als zweiter entscheidender Aspekt werden Symptome möglicher radiogener Toxizität erfasst um die Sicherheit der Therapie zu bewerten. Neben der deskriptiven Darstellung der Zentrumsergebnisse sollen verschiedene Tumor- und Therapievariablen, wie Tumorgröße, chirurgische Vorbehandlung und das Fraktionierungsschema, retrospektiv auf statistische Unterschiede in den Therapieergebnissen hin untersucht werden. Ebenso wird retrospektiv die Frage untersucht, ob sich in Abhängigkeit vom Zeitpunkt einer postoperativen Bestrahlung, das heißt unmittelbar adjuvant oder im Intervall bei Rezidiv, Unterschiede im Therapieerfolg zeigen.

Schließlich werden die Ergebnisse durch eine systematische Literaturrecherche mit der aktuellen Evidenz zur LINAC-basierten stereotaktischen Meningeom-Bestrahlung verglichen und interpretiert, um Antworten auf kontroverse Fragen der Indikationsstellung zu geben. Spezielles Augenmerk wird hierbei auf das Potential der fraktionierten Strahlentherapie als Primärtherapie gelegt.

Zwar sind unter Clinicaltrials.gov mittlerweile 2 prospektive Studien zur Radiotherapie von Meningeomen registriert (vgl. 5.8). Die Ergebnisse werden jedoch bei Erscheinen nur auf kurzer Nachbeobachtung basieren und erst wenige konkrete Fragen beantworten. Zwischenzeitlich bleibt es wichtig die Praxiserfahrungen von Zentren zusammenzutragen um diese Therapiemodalität im Sinne der Patienten noch besser zu verstehen und einsetzen zu können. Bisher gibt es insbesondere zur LINAC-basierten Therapie von Meningeomen nur wenigen retrospektive Studien mit großen Patientenzahlen über 100. Vor diesem Hintergrund kann die vorliegende Arbeit mit ihrem umfangreichen Kollektiv dabei helfen, Potential und Sicherheit dieser Therapie besser einzuschätzen.

## 3. Methodik

### 3.1. Allgemeine Informationen zur stereotaktischen Radiotherapie von Meningeomen in der Strahlenklinik der Charité.

#### 3.1.1. Indikationsstellung

Die Indikation zur Strahlentherapie wird im untersuchten Zentrum stets interdisziplinär in Absprache mit dem behandelnden Neurochirurgen oder Neurologen gestellt. Individuelle Umstände und Patientenwünsche fließen dabei in die Abwägung ein. Im Allgemeinen werden Bestrahlungen nach folgenden Indikationen durchgeführt:

- WHO Grad 2 und 3: Hier wird nach primärer Resektion stets eine adjuvante Bestrahlung empfohlen, dies umfasst auch eine Bestrahlung des Tumorbettes nach kompletter Resektion. Bei inoperablen WHO 2 und 3 Tumoren wird eine primäre Radiotherapie empfohlen.
- WHO Grad 1: Bei symptomatischen WHO Grad 1 Meningeomen wird primär eine komplette Resektion angestrebt. Eine adjuvante Bestrahlung wird nur nach inkompletter Resektion empfohlen oder als Bestrahlung im Intervall bei radiologisch nachweislicher Rezidiv. Eine primäre Radiotherapie wird nur bei solchen Meningeomen empfohlen, die therapiebedürftig sind (symptomatisch oder deutlich progredient), jedoch durch ihre Konfiguration oder Lokalisation nicht unter akzeptabler Morbidität operabel erscheinen bzw. wenn der Patient aufgrund seines Risikoprofils oder eigener Ablehnung nicht für eine Operation in Frage kommt.

Die Wahl des Fraktionierungsschemas wird ebenfalls jeweils individuell getroffen und hängt von Tumorform, Tumolvolumen und der Nähe zu sensitiven Strukturen ab. Im Allgemeinen werden Meningeome in unmittelbarer Nähe zu radiosensitiven Strukturen mit nFSRT behandelt. Meningeome mit ausreichendem Abstand zu radiosensitiven Strukturen erhalten bei einer Größe > 2 cm Durchmesser eine hFSRT und bei 2 cm Durchmesser oder kleiner eine SRS-Behandlung.

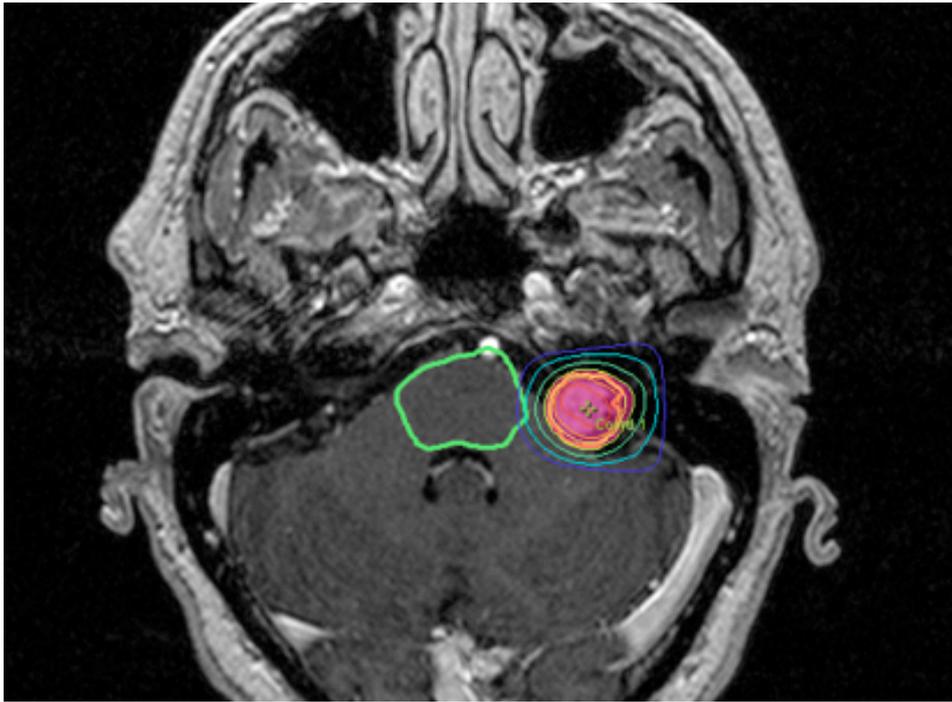
### 3.1.2. Angewandte Bestrahlungstechnik

Die Behandlung erfolgte in allen ausgewerteten Fällen an Linearbeschleunigern mit 6-10MV Photonen. Bezüglich der genauen Systemkonfiguration lassen sich zwei Subgruppen unterscheiden. Von 1995 bis 2003 kam ein konventioneller 6 MV LINAC (Varian Medical Systems, USA) zum Einsatz. Dieser war zusätzlich mit einem Mikro-Multilamellen-Kollimator (mMLC) Aufsatz sowie einem zusätzlichen Liegen-Stabilisierungssystem (BrainLab AG, Deutschland) ausgestattet. Die Fixierung erfolgte in dieser Zeit „scharf“ mit einem stereotaktischen Kopfring und einer Bissplatte. Die stereotaktische Zielplanung wurde mit einem Laser-basierten System mit sechs Freiheitsgraden erreicht.

Ab 2004 erfolgte die Therapie auf der dezidierten stereotaktischen Novalis® Plattform von Varian und BrainLab mit integrierter mMLC, dynamischer Bogenbestrahlung und Bildsteuerung. Durch das Novalis ExacTrac®-System war eine bildgesteuerte rahmenlose Positionierung auf 0,6 mm Genauigkeit möglich, so dass statt der „scharfen“ eine nicht-invasive Fixierung mit relokalisierbaren, individuell geformten, thermoplastischen Masken genutzt werden konnte, ohne dass dies die Genauigkeit verschlechterte (vgl. Abbildung 2).



**Abbildung 2: Behandlungstechnik des Zentrums: LINAC der Firma Varian mit Novalis ExacTrac®-System, das eine non-invasive Maskenfixierung erlaubt**



**Abbildung 3: Beispiel eines Bestrahlungsplanes (iPlanRT®)**

Die Bestrahlungsplanung erfolgte anhand fusionierter MRT und CT-Aufnahmen, zunächst mithilfe der 3D-Planungs-Software BrainSCAN® (BrainLab AG, Deutschland), später mit iPlanRT® (vgl. Abbildung 3). Dabei wurden Zielvolumen und empfindliche umgebende Strukturen in jeder Schicht genau abgegrenzt. Das klinische Zielvolumen (CTV) entsprach dem makroskopisch sichtbaren Tumolvolumen (GTV) und wurde als das anreichernde Volumen im kontrastmittelverstärkten, T1-gewichteten MRT definiert. Das Planungs-Ziel-Volumen (PTV) umfasste zusätzlich einen Sicherheitsabstand von 2 mm. Die 100 % Isodosis wurde für das Isozentrum (bzw. das Zentrum des GTV) verordnet, wobei die 80 % Isodosis das PTV sowie einen Sicherheitsabstand von 5 mm bei WHO Grad 2 und 3 Meningeomen abdeckte. Strahlenempfindliche Strukturen wie der Hirnstamm, der Nervus opticus und die Augenlinse wurden bei der Planung markiert und die Dosisgrenzen nach der bestehenden Evidenz eingehalten<sup>98</sup>. Es wurden maximale Tagesdosen von 50 Gy für Hirnstamm, Nervus opticus und Chiasma sowie 10 Gy für die Augenlinsen eingehalten.

Bestrahlungsschemata mit täglichen Einzeldosen von 1,6 - 2,2 Gy wurden als normofraktionierte Bestrahlung (nFSRT), solche mit Einzeldosen zwischen 2,3 - 6 Gy als hypofraktionierte Bestrahlung (hFSRT) und Bestrahlungen mit weniger als 5 Sitzungen als Radiochirurgie (SRS) definiert.

### **3.1.3. Nachbeobachtung**

Nachsorgeuntersuchungen (*Follow-Up*; FU) erfolgten planmäßig 6 Wochen, 3 Monate, 9 Monate und 15 Monate nach Strahlentherapie, anschließend jährlich, und umfassten jeweils eine bildgebende Verlaufskontrolle durch kontrastmittelgestützte MRT sowie eine neurologische und klinische Untersuchung durch einen Strahlentherapeuten. Bei stabiler Tumorkontrolle ohne Auffälligkeiten wurde nach 5 Jahren auf Untersuchungen im 2-Jahresabstand reduziert. Im Falle neu aufgetretener perifokaler Ödeme sowie bei deutlichen klinischen Symptomen im Sinne radiogener Akuttoxizität konnte vorübergehend Dexamethason verschrieben werden.

## **3.2. Datenerhebung und Studienpopulation**

### **3.2.1. Einschlusszeitraum**

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die zwischen Oktober 1995 und März 2009 zur Behandlung eines Meningeoms an der Strahlenklinik der Charite stereotaktisch bestrahlt wurden. Davon ausgehend wurden Follow-Up-Daten bis einschließlich März 2010 erhoben um prinzipiell mindestens ein Follow-Up von 12 Monaten erfassen zu können.

### **3.2.2. Datenquellen**

Alle ausgewerteten Daten wurden retrospektiv erhoben. Als primäre Quelle dienten die Epikrisen der peritherapeutischen Untersuchungen und Nachsorgeuntersuchungen sowie die dazugehörigen radiologischen Befunde. Das elektronische Epikrisen-Archiv der Strahlenklinik wurde mit Hilfe einer Volltextsuche durchsucht um im ersten Schritt alle Patienten zu identifizieren, die im genannten Zeitraum zur Behandlung eines Meningeoms stereotaktisch bestrahlt worden waren. Anschließend wurden die Epikrisen der gefundenen Fälle anhand der Ein- und Ausschlusskriterien gefiltert. Alle verfügbaren Daten wurden wie im Weiteren beschrieben operationalisiert, tabellarisch kodiert und statistisch ausgewertet.

### **3.2.3. Ein- und Ausschlusskriterien**

Vorraussetzung für den Einschluss eines Falles in die Auswertung war, dass bis zum Abschluss der Datenerhebung am 31.03.2010 mindestens eine Follow-Up Untersuchung mit radiologischer Verlaufskontrolle erfolgt war.

Im Sinne einer höheren Vergleichbarkeit und statistischer Aussagekraft wurden folgende Fälle von der Auswertung ausgeschlossen:

1. Spinale Meningeome
2. Patienten, für die zum oben genannten Zeitpunkt keine Nachsorgeuntersuchung mit Bildgebung dokumentiert war. Mögliche Gründe hierfür waren z.B. eine vollständige Nachsorge an einer wohnortnahen Klinik nach abgeschlossener Therapie.
3. Patienten mit bekannter Neurofibromatose oder Verdacht auf ein anderes Tumorprädispositionssyndrom.
4. Fälle, in denen sich im Verlauf der Nachbeobachtung begründete Zweifel an der Tumorentität ergaben.
5. Bei Patienten, die für zwei oder mehr Meningeome separate Bestrahlungen erhielten, wurde aus Gründen der statistischen Auswertbarkeit jeweils nur das erstbehandelte Meningeom in die Auswertung eingeschlossen.

### **3.3. Stratifizierung nach dem WHO Grading**

Es wurde vielfach gezeigt, dass der Differenzierungsgrad, erfasst durch das WHO Grading, eine starke prognostische Bedeutung für die lokale Kontrolle nach Radiotherapie besitzt<sup>29,30,48,73,99</sup>. Die Ergebnisse verschiedener Zentren lassen sich somit nur bedingt vergleichen, solange sich die Kollektive im Anteil nicht-benigner Meningeome (WHO 2/3) unterscheiden und diese nicht separat ausgewertet wurden<sup>87,91</sup>. Auch bei der statistischen Untersuchung auf mögliche prognostische Einflussfaktoren ist bei fehlender Stratifizierung nach dem WHO Grading eine Verzerrung der Ergebnisse, beziehungsweise in multivariaten Analysen eine Überlagerung anderer Effekte durch diesen starken Faktor zu befürchten<sup>29,30</sup>. Aus diesem Grund wurden in dieser Auswertung die Ergebnisse nach dem WHO Grading stratifiziert. Dabei erfolgte eine pragmatische Gruppierung in zwei Schichten, die eine statistisch sinnvolle Auswertung ermöglicht und dennoch die oben genannte Problematik reduziert:

Sofern vor Radiotherapie eine Biopsie oder Voroperation erfolgt war, wurde das Grading nach der WHO- Klassifikation (WHO 1-3) erfasst. In etwa der Hälfte der ausgewerteten Fälle war jedoch die Diagnose ausschließlich nach klinischen und radiologischen Kriterien gestellt worden und die Bestrahlung unter der Annahme einer benignen Dignität als Primärtherapie erfolgt. Sie werden im Folgenden als WHO 0 bezeichnet. In anderen Fällen war trotz vorangegangener Operation bei der Datenerhebung kein histopathologischer Befund erhältlich, Behandlung und übrige klinische Dokumentation ließen jedoch erkennen, dass auch hier von einem benignen Meningeom ausgegangen wurde. Solche Fälle werden im Folgenden als WHO X bezeichnet. Mit dem Ziel einer pragmatischen Stratifizierung wurden diese zwei Gruppen, WHO 0 und WHO X, mit den histopathologisch gesicherten WHO 1 Meningeomen in Schicht 1 als „benigne Meningeome“ zusammengefasst. Atypische und anaplastische Meningeome (WHO 2/3) wurden in Schicht 2 zusammengefasst. Statistische Analysen potentieller Einflußfaktoren wurden lediglich innerhalb von Schicht 1 durchgeführt um genannte Überlagerungseffekte zu vermeiden (vgl. Abschnitt 3.7). Statistische Analysen innerhalb der Schicht 2 wurden nicht durchgeführt, da die kleine Fallzahl hier keine aussagekräftigen Ergebnisse zugelassen hätte.

### **3.4. Patienten- und Tumorvariablen**

#### **Patientenalter und Geschlecht und Tumor-Lokalisation**

Für jeden Patienten wurden Geschlecht und Alter zum Bestrahlungszeitpunkt dokumentiert.

Bezüglich der Tumorlokalisierung wurden entsprechend der Dokumentation in den radiologischen Befunden zunächst 12 unterschiedliche Lokalisationen unterschieden und deskriptiv ausgewertet. Aus dieser genauen Differenzierung wurden darüber hinaus zwei unabhängige, jeweils dreigliedrige Gruppierungen vorgenommen, die therapeutisch relevant und daher für eine Auswertung interessant erschienen:

##### 1. Grobe makroskopische Gliederung:

- Schädelbasis (einschließlich ONSM & Tentoriumsmeningeome)
- Parasagittal/Falx
- Konvexität

## 2. Gliederung der Lokalisation nach dem Operationsrisiko nach dem CLASS

### Schema:

Diese zweite Einteilung wurde von Lee et al. als Teil eines Algorithmus zur Beurteilung des Operationsrisikos vor Meningeom-Resektion (CLASS) vorgeschlagen<sup>100</sup> (vgl. Tabelle 2).

---

<b>Operationsrisiko</b>	<b>Zur Gruppe gehörige Tumorlokalisationen</b>
Niedriges Risiko	Konvexität, mittlerer und lateraler Keilbeinflügel, laterales Felsenbein
Mittleres Risiko	Olfaktoriusrinne, Planum sphenoidale, parasagittal, Falx, laterales Tentorium, Kleinhirnbrückenwinkel
Hohes Risiko	medialer Keilbeinflügel, Clinoid, Tuberculum sellae, Sinus cavernosus, petroclival, mediales Tentorium, Foramen magnum (Die ONSM Meningeome wurden ebenfalls der Hochrisikogruppe zugeordnet)

---

**Tabelle 2: Einteilung der Tumorlokalisationen nach dem OP Risiko nach Lee.**

### **Tumorgröße**

Aus den radiologischen Befunden konnte die Tumorausdehnung vor Therapiebeginn in drei Dimensionen mit hoher Vollständigkeit erhoben werden. Mittels der Formel für Rotationsellipsoide (Länge x Breite x Höhe x  $\pi / 6$ ) wurde hieraus das Tumor-Volumen näherungsweise bestimmt<sup>33,101,102</sup>. Für die Untersuchung des Volumens als potentiellen Einflussfaktor wurde eine binäre Variable gebildet. Dabei wurde der Trennwert in der Nähe des errechneten medianen Volumens im Kollektiv bei 15 cm<sup>3</sup> gesetzt.

### **Multiple Meningeome und peritumorales Ödem**

Waren zu Beginn der Therapie neben dem bestrahlten Meningeom weitere, räumlich getrennt vorliegende, intrakranielle Meningeome bekannt so wurde dies als weitere bivalente Ausgangsvariable erhoben („ja“ / „nein“). Das Vorliegen eines peritumoralen Ödems vor Therapiebeginn wurde als Merkmal ebenfalls bivalent erfasst („ja“ / „nein“).

### **3.5. Therapeutische Variablen**

#### **Chirurgische Vorbehandlung**

Nach der chirurgischen Vorbehandlung wurde zunächst bivalent zwischen voroperierten (postoperative Radiotherapie) und nicht voroperierten (primäre RT) Meningeomen unterschieden. In sechs Fällen war lediglich eine Biopsie vor Strahlentherapie erfolgt. Diese wurden ebenfalls als nicht voroperiert klassifiziert. Darüber hinaus wurden die Fälle postoperativer Radiotherapie weiter differenziert, in Bestrahlungen nach einfacher Voroperation und solche nach mehrfacher Voroperation.

Darüber hinaus wurde unter den postoperativ bestrahlten Fällen nach dem Bestrahlungszeitpunkt in unmittelbar adjuvante Bestrahlung einerseits und Bestrahlung im Intervall bei Rezidiv andererseits unterschieden. Unter „bei Rezidiv“ wurden auch Fälle subsumiert, in denen nach Teilresektion ein fortschreitendes Wachstum auftrat und daher eine Bestrahlung im Intervall erfolgte. In den wenigen Fällen, in denen der zeitliche Modus aus der verfügbaren Dokumentation nicht eindeutig ersichtlich war, wurde behelfsweise das zeitliche Intervall zwischen Operation und Bestrahlung als Kriterium genutzt. Ab sechs Monaten zeitlichem Abstand wurde eine Bestrahlung bei Rezidiv angenommen.

Leider stellte es sich als schwierig heraus retrospektiv ausreichend genaue Informationen zum chirurgischen Resektionsgrad nach Simpson zu erheben, so dass dieser nicht ausgewertet werden konnte.

#### **Fraktionierungsschema**

Nach der Fraktionierung wurden folgende Gruppen unterschieden: Normofraktioniert (nFSRT; 1,6 - 2,2 Gy), hypofraktioniert (hFSRT; 2,3 - 5 Gy) und SRS (Einzeitbestrahlungen und Bestrahlungen mit weniger als 5 Sitzungen). (vgl. Abschnitt 2.3.2). Fraktionierungsschemata mit mehr als einer täglichen Einzeldosis wurden als hyperfraktioniert dokumentiert.

## **Gesamtdosis**

Die applizierte Gesamtdosis wurde erfasst. Die normofraktionierten Bestrahlungen wurden nach Höhe der Gesamtdosis zusätzlich in drei Gruppen aufgeteilt (50 - 52,2 Gy, 54 – 56 Gy sowie 57,5 – 60 Gy).

## **Vorausgegangene Strahlentherapie in der Anamnese**

Eine eventuell bereits in der Vergangenheit erfolgte strahlentherapeutische Behandlung des ausgewerteten Meningeoms wurde als bivalente Variable (ja/nein) erfasst.

## **3.6. Erfolgsparameter**

### **3.6.1. Progressfreies Überleben**

Anhand der radiologischen Nachbeobachtung wurden Größenänderungen des Tumors in den Kategorien Progress (Wachstum), idem (keine Größenveränderung) und Regress (Größenabnahme) erfasst. Kriterium war dabei jeweils eine bildmorphologisch sichtbare Veränderung im Vorher-Nachher-Vergleich, die in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Follow-Up-Befunden dokumentiert war. Entsprechend der Auflösungs-Genauigkeit der MRT Technik wurden somit Größenänderungen ab 2 mm Änderung des Durchmessers erfasst. Als lokal kontrolliert galt ein Tumor, solange sich bis zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt kein radiologischer Tumorprogress zeigte, also mit Status „idem“ oder „Regress“. Im Falle eines Tumorprogresses wurde das Datum der ersten radiologischen Dokumentation als Progress-Zeitpunkt festgehalten. Mit Hilfe der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier wurden hieraus die progressfreien Überlebens-Raten (PFS) nach drei, fünf und – wenn möglich – zehn Jahren berechnet (vgl. Abschnitt 3.7). Das PFS dient in dieser Auswertung als primärer Erfolgsparameter. Auch die untersuchten potentiellen Einflußfaktoren wurden vornehmlich anhand des PFS verglichen.

### **3.6.2. Bildmorphologisches Ansprechen: Regressrate**

Als sekundärer Erfolgsparameter sollte das bildmorphologische Ansprechen untersucht werden. Hierzu wurde jeweils erfasst, ob im beobachteten Verlauf ein Größenregress des Tumors eingetreten war. Maßgeblich war dabei der Status zum jeweils letzten erfolgten Follow-Up unabhängig von der Länge der Nachbeobachtung. Unterschiede in

den Follow-Up-Zeiten und Zensierung wurden somit hierbei statistisch nicht berücksichtigt (vgl. Abschnitt 3.7).

### **3.6.3. Radiogene Toxizität**

Als Parameter radiogener Toxizität wurden neu aufgetretene klinische Symptome, bildmorphologische perifokale Begleitreaktionen sowie der posttherapeutische Einsatz von Kortikosteroiden dokumentiert und ausgewertet.

Als Akuttoxizität wurden alle neurologischen Symptome definiert, die erstmalig innerhalb von 90 Tagen nach Abschluss der Strahlentherapie auftraten, einschließlich akuter Verschlechterung vorbestehender Beschwerden in diesem Zeitraum. Später aufgetretene oder neue Symptome, die über diesen Zeitraum hinaus dauerhaft fortbestanden, wurden als Spättoxizität erfasst.

In beiden Fällen wurde jedes neue Symptom berücksichtigt, das in den Nachsorgeuntersuchungen dokumentiert war, sofern es nicht vom Untersucher explizit einer Begleiterkrankung oder einem radiologisch nachweisbaren Tumorwachstum zugeschrieben wurde. Dabei wurden die von den Untersuchern dokumentierten Beschwerden und Befunde in enger Orientierung an den CTCAE-Kriterien v3.0<sup>103</sup> in vier Schweregrade eingeteilt. Bedingt durch die retrospektive Methodik lag die Dokumentation zu Symptomatik und Toxizität nicht in standardisierter Form vor und nur selten war vom Untersucher selbst ein CTCAE-Grad angegeben worden. Es erfolgte daher anhand der verfügbaren Befund-Dokumentation eine rückwirkende Einordnung (vgl.

Tabelle 3).

<b>Schweregrad</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>mild</b> <i>Grad 1</i>	Symptome, die explizit als „leicht“, „mild“ oder „gelegentlich“ dokumentiert waren und für die keine medikamentöse Therapie oder Intervention dokumentiert war.
<b>moderat</b> <i>Grad 2</i>	Symptome, die als ausgeprägt beschrieben waren, aber keine stationäre Therapie erforderten, sondern ambulant beispielsweise mit Analgetika oder Glukokortikoiden behandelt wurden.
<b>schwer</b> <i>Grad 3</i>	Schwere, jedoch nicht unmittelbar lebensbedrohliche Symptome, welche eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderten.
<b>lebensbedrohlich</b> <i>Grad 4</i>	Lebensbedrohliche Symptome

**Tabelle 3: Schweregradeinteilung der Nebenwirkungen anhand der Epikrisen, orientiert an den CTCAE 2010**

Auch für den klinischen Untersucher war es teilweise schwierig zwischen bereits vor Radiotherapie bestehenden und tatsächlich neu aufgetretenen Symptomen zu unterscheiden. Um Verfälschungen zu vermeiden wurden daher Fälle mit uneindeutiger oder widersprüchlicher Dokumentation (zum Beispiel bei unterschiedlichen Untersucherurteilen) als nicht beurteilbar markiert und in Auswertungen zur Toxizität als fehlend behandelt.

Als zusätzlicher Indikator für radiogene Toxizität wurde der Einsatz von Kortikosteroiden erfasst (ja / nein). Dabei wurden nur Neuverschreibungen während oder nach Radiatio registriert – bereits vor Radiotherapie begonnene Medikationen wurden nicht berücksichtigt.

Auf Basis der radiologischen Nachbeobachtung wurden neu aufgetretene Begleitreaktionen erfasst. Bereits vor Radiotherapie bestehende Veränderungen, wie ein durch den Tumor selbst verursachtes perifokales Ödem, wurden nicht berücksichtigt.

### 3.7. Statistische Auswertung

Für statistische Berechnungen diente die kommerziell erhältliche Statistik-Software SPSS® Statistics (v. 19.0, SPSS Inc., IBM Inc., Chicago, IL, USA). Es erfolgte zunächst eine deskriptive Auswertung der Daten. Hierbei wurden für stetige Variablen Mittelwerte, Mediane, Minima (Min.) und Maxima (Max.) und Standardabweichungen (SD), sowie für kategorial verteilte Merkmale absolute und relative Häufigkeiten errechnet. Diese deskriptiven Ergebnisse werden im Folgenden stets sowohl für das Gesamtkollektiv als auch separat für die beiden Schichten nach dem WHO Grading angegeben.

Die beiden Auswertungsschichten, sowie einige Subgruppen nach den erhobenen Parametern wurden darüber hinaus auf Unterschiede bezüglich anderer Ausgangs-Variablen verglichen. Bei kategorial verteilten Variablen diente hierzu der Chi-Quadrat Test ( $\chi^2$ -Test), welcher die Häufigkeitsverteilung von Zielgrößen beliebigen Messniveaus auf stochastische Unabhängigkeit prüft. Letzterer wurde wenn möglich als exakter Test durchgeführt. In Fällen, in denen der exakte Test nicht berechnet werden konnte, wurde stattdessen der asymptotische  $\chi^2$ -Test verwandt. Der T-Test für unverbundene Stichproben kam zum Einsatz um bei stetigen Merkmalen die Mittelwerte jeweils zweier Gruppen zu vergleichen.

Als primärer Erfolgsparameter der Therapie wurde das progressfreie Überleben ermittelt. Die Berechnung erfolgte dabei mittels Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier <sup>104</sup>. In Stichproben mit zensierten Fällen kann hiermit die Wahrscheinlichkeit für das Nicht-Auftreten eines Ereignisses bis zu einem bestimmten Zeitpunkt (Ereignisfreies Überleben) geschätzt und als Graph dargestellt werden.

Um Tumor- und Therapievariablen mit plausibler Relevanz auf prognostische Bedeutung hin zu prüfen erfolgten anschließend univariate und multivariate Regressionsanalysen auf Unterschiede im PFS. Wie bereits erläutert, erfolgte diese Auswertung nur innerhalb der Schicht 1, um eine Verzerrung durch den starken Einfluß der Tumordignität zu vermeiden. Für univariate Vergleiche diente der Log-Rang-Test. Dieser ermöglicht bei zensierten Zielgrößen den Vergleich der nach Kaplan-Meier errechneten Überlebenszeit zweier Gruppen <sup>105</sup>. Jedoch kann mittels Log-Rang-Test stets nur eine Variable untersucht werden. Um die Gefahr verfälschter Ergebnisse durch Zusammenhänge zwischen den Variablen beziehungsweise durch *Confounding*

zu minimieren, wurden alle Variablen, die im univariaten Vergleich einen signifikanten Einfluß gezeigt hatten, zusätzlich gemeinsam in einer multiplen Regressionsanalyse nach Cox geprüft<sup>106</sup>. Letztere wird auch als proportionales Hazard Modell bezeichnet und erlaubt den Effekt mehrerer potentieller Kovariaten auf die Überlebenszeit abzuschätzen. Sie gibt zudem einen Schätzer für die Größe des Einflusses aus: Der Hazard-Ratio ist der Quotient aus dem Ereignisrisiko zweier verglichener Gruppen. Er gibt also an um wie viel höher das Risiko für ein Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt in der einen Gruppe im Vergleich zur anderen ist<sup>105,107</sup>. Bei allen statistischen Signifikanztests wurde ein Signifikanzniveau von 5 % zugrunde gelegt und p-Werte wie folgt interpretiert:  $p < 0,05$ : signifikant,  $p < 0,01$ : sehr signifikant,  $p < 0,001$ : hoch signifikant.

### 3.8. Systematische Literaturrecherche

Um die Ergebnisse mit denen anderer Gruppen vergleichen und in diesem Kontext interpretieren zu können, sollte die bestehende Evidenz möglichst vollständig erfasst und dargestellt werden. Hierzu erfolgte eine systematische Literaturrecherche. Die elektronische Datenbank PubMed wurde mit folgender Such-Anfrage durchsucht:

*("Meningioma"[Title] OR "Meningiomas"[Title])*

*AND*

*("FSRT"[Title] OR "SRS"[Title] OR "hFSRT"[Title] OR "LINAC"[Title] OR "Radiotherapy"[Title] OR "Radiotherapy"[mesh] OR "Radiosurgery"[Title] OR "Radiosurgery"[Mesh] OR "Stereotaxic Techniques"[Mesh])*

Angesichts des großen Fortschritts in der Behandlungstechnik erschien es sinnvoll, die Auswahl auf aktuelle Studien zu begrenzen. Als Filter wurde daher ein Erscheinungszeitraum ab dem 1.1.2005 bis einschließlich 31.07.2014 gewählt. Zusätzlich wurde die Suche mit folgenden Voraussetzungen (*limits*) eingeschränkt: Abstrakt erhältlich, Text in deutscher oder englischer Sprache, menschliche Studienteilnehmer sowie Patientenalter >18J. Weitere relevante, durch die Recherche nicht erfasste Publikationen wurden aus den Literaturverzeichnissen eingeschlossener Arbeiten identifiziert.

Die 277 Treffer dieser Suche (30.07.2014) wurden anschließend anhand der *Abstracts* auf ihre Relevanz hin geprüft. Für den Literaturvergleich wurden alle klinischen Studien zur strahlentherapeutischen Meningeom-Behandlung an LINAC Geräten und

mindestens 25 ausgewerteten Patienten berücksichtig. Als Ergebnisparameter musste das progressfreie Überleben oder das krankheitsspezifische Überleben zu mindestens einem Zeitpunkt der Nachbeobachtung angegeben sein. Bei mehreren Publikationen aus einem klinischen Zentrum mit überlappenden Beobachtungszeiträumen wurde – sofern nicht explizit erkennbar ein getrenntes Kollektiv ausgewertet wurde – stets nur die aktuellste Publikation mit dem längsten Nachbeobachtungszeitraum eingeschlossen. Auf eine doppelte Relevanz-Prüfung der Abstracts durch einen zweiten Untersucher wurde in dieser systematischen Recherche aus Gründen des begrenzten Umfangs verzichtet. Außerhalb der oben genannten Kriterien wurden anhand der Abstracts weitere Publikationen identifiziert, die relevante Aspekte im therapeutischen Management von Meningeomen beleuchteten.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Einschlusskollektiv**

Die initiale Suche lieferte 372 Fälle, in denen eine Radiotherapie zur Behandlung eines intrakraniellen Meningeoms erfolgt war. Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien wurden 70 Fälle von der Auswertung ausgenommen. In fünf Fällen handelte es sich um Bestrahlungen von Zweitmeningeomen. Bei drei Patienten ergaben sich nachträglich Zweifel an der Tumorentität. Die übrigen 62 Fälle wurden ausgeschlossen, weil keine bildgebende Nachbeobachtung vorlag. Somit ergibt sich ein Gesamtkollektiv (GK) von 302 Patienten.

### **4.2. WHO-Grading und Stratifizierung**

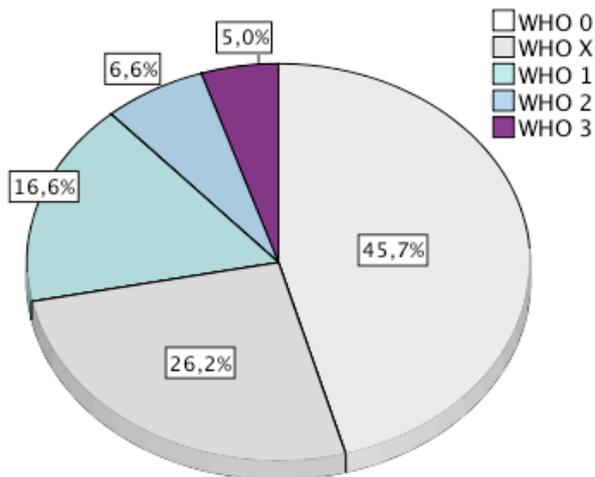
In 45,7 % der ausgewerteten Fälle (138/302) war vor Strahlentherapie weder eine Resektion noch eine Biopsie erfolgt und die Diagnose anhand radiologischer Kriterien gestellt worden (WHO 0). In weiteren 26,2 % (79/302) lag trotz Voroperation kein histopathologischer Befund vor, Therapie und sonstige Dokumentation suggerierten jedoch ein benignes Meningeom (WHO X). Für die übrigen 28,1 % (85/302) lag ein histopathologisches Grading vor: 50 (16,5 %) entsprachen einem WHO-Grad 1, 6,6 % (20/302) einem WHO-Grad 2 und 5,0 % (15/302) einem WHO-Grad 3 (vgl. Tabelle 4).

#### **Schicht 1: WHO 0 / WHO X / WHO1**

Die zur stratifizierten Auswertung gebildete Schicht 1, in der alle Fälle mit einem vermeintlich benignen Meningeom zusammengefasst wurden, nämlich WHO 0, WHO X und WHO 1, umfasste somit insgesamt 267 Fälle.

## Schicht 2: WHO 2 / WHO 3

Die übrigen 35 Meningeome, welche histopathologisch als WHO Grad 2 (n=20) oder WHO Grad 3 (n=15) eingestuft waren, wurden in Schicht 2 zusammengefasst.



**Diagramm 2: Verteilung histopathologisches Grading nach WHO (Gesamtkollektiv)**

	n	%	
WHO 0	138	45,7	
WHO X	79	26,2	
Histopathologisch gesichert	WHO 1	50	16,5
	WHO 2	20	6,6
	WHO 3	15	5,0
Gesamt	302	100	

**Tabelle 4: Verteilung histopathologisches Grading nach WHO (Gesamtkollektiv)**

### 4.3. Tumor- und Therapievariablen

	Gesamtkollektiv (n=302)	Schicht 1 WHO 0/X/1 (n=267)	Schicht 2 WHO 2 /3 (n=35)	Vergleich der Schichten
<b>WHO Grading</b> (n (%))				
WHO 0 / X	217 (71,9 %)	217 (81,3 %)	-	
WHO 1	50 (16,6 %)	50 (18,7 %)	-	
WHO 2	20 (6,6 %)	-	20 (57,1 %)	
WHO 3	15 (5,0 %)	-	15 (42,9 %)	
<b>Geschlecht</b> (Verhältnis m:w)	1 : 2,1	1 : 2,5	1,7 : 1	
m (n (%))	98 (32,5 %)	76 (28,4 %)	22 (62,9 %)	<b>p&lt;0,001<sup>++</sup></b>
w (n (%))	204 (67,5 %)	191 (71,5 %)	13 (37,1%)	
<b>Alter</b> (J ; Median (Min-Max))	60 (20-87)	60 (20-87)	61 (30-76)	p=0,79 <sup>#</sup>
<b>Tumor-Lokalisation</b> (n (%))				
Schädelbasis / Tentorium	256 (84,8 %)	248 (92,9 %)	8 (22,9 %)	<b>p&lt;0,001<sup>++</sup></b>
Falx / Parasagittal	20 (6,6 %)	10 (3,7 %)	10 (28,6 %)	
Konvexität	26 (8,6 %)	9 (3,4 %)	17 (48,6 %)	
<b>Tumorgroße</b> (cm <sup>3</sup> ; Median (Min-Max))	6,56 (0- 182)	7,06 (0-182)	3,14 (0-26)	<b>p&lt;0,01<sup>#</sup></b>
>15cm <sup>3</sup> (n (%))	62 (26,8 %)	58 (27,8 %)	4 (18,2 %)	
>60cm <sup>3</sup> (n (%))	10 (4,2 %)	10 (4,8 %)	0 (0 %)	
<b>Peritumorale Begleiterscheinungen. Prätherapeutisch</b>	14 (7,0 %)	12 (6,7 %)	2 (9,5 %)	p=0,646 <sup>++</sup>
<b>Multiple Meningeome</b>	59 (19,5 %)	52 (19,5 %)	7 (20,0 %)	p=1,0 <sup>++</sup>
<b>Chirurgische Vorbehandlung</b> (n (%))				
primäre RT	144 (47,7 %)	134 (53,6 %)	1 (2,9 %)	<b>p&lt;0,001<sup>++</sup></b>
RT nach einfacher Vor-OP	103 (34,1 %)	88 (33,0 %)	15 (42,9 %)	
RT nach mehreren Vor-OPs	55 (18,2 %)	36 (13,5 %)	19 (54,3 %)	
<b>Zeitpunkt postoperativer RT</b> (n (%))	<u>n=158:</u>	<u>n=124</u>	<u>n=34</u>	
Adjuvante RT	69 (43,7 %)	49 (39,5 %)	20 (58,8 %)	p=0,051 <sup>++</sup>
Bei Rekurrenz	89 (56,3 %)	75 (60,5 %)	14 (41,2 %)	
<b>Frühere Strahlentherapie i.d.Anamnese</b> (n (%))	16 (5,4 %)	10 (3,8 %)	6 (17,6 %)	<b>p=0,005<sup>++</sup></b>
<b>Fraktionierungsschema</b> (n (%))				
nFSRT	179 (59,3 %)	158 (59,2 %)	21 (60,0 %)	p=0,48 <sup>++</sup>
hFSRT	92 (30,5 %)	82 (30,7 %)	10 (28,6 %)	
SRS	26 (8,6 %)	25 (9,4 %)	1 (2,9 %)	
hyperfraktioniert	5 (1,7 %)	2 (0,7 %)	3 (8,6 %)	
<b>Gesamtdosis</b> (Gy; Median (Min-Max))	54 (13,5-94,4)	54 (13,5-63)	59,4 (15 -95,4)	<b>p=0,005<sup>#</sup></b>
<u>GD-Gruppen bei nFSRT</u>		<u>n=158</u>		
50-52,2Gy		21 (13,3 %)		
54-56Gy		34 (21,5 %)		
57,5-60Gy		103(65,2 %)		
<b>Nachbeobachtungszeit</b> (Monate)				
Median (Min-Max))	35,0 (1-132)	38,0 (1-132)	12,0 (2-89)	<b>p&lt;0,001<sup>#</sup></b>

**Tabelle 5: Tumorcharakteristika und Therapievariablen des ausgewerteten Kollektivs im Gesamtüberblick.** Darstellung für das Gesamtkollektiv sowie separat für die Schichten 1 und 2. In der rechten Spalte ist jeweils dokumentiert, ob sich die beiden Schichten in der Verteilung der Variable signifikant unterschieden. ++:  $\chi^2$ -Test, #: t-Test

### 4.3.1. Geschlechterverteilung

Das Gesamtkollektiv bestand aus 204 (67,5 %) Frauen und 98 (32,5 %) Männern, entsprechend einer weiblichen Prädominanz und einer Geschlechterverteilung von 1 : 2,1 (m : w). Im Vergleich der Schichten nach dem WHO-Grading zeigten sich hier jedoch hoch signifikante Unterschiede. Während die Schicht 1 mit einem Verhältnis von 1 : 2,5 aus deutlich mehr Frauen bestand, kehrte sich dies bei höhergradigen Meningeomen um: Mit 1,7 : 1 (m : w) dominierten in der Schicht der atypischen und anaplastischen Meningeome die Männer ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2$ -Test). Diagramm 3 zeigt die Geschlechterverteilung nach dem WHO Grad aufgeschlüsselt ( $p = 0,001$ )

### 4.3.2. Patientenalter zum Bestrahlungszeitpunkt

Das Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung betrug im Gesamtkollektiv im Median 60 Jahre. Der jüngste Patient war 20 Jahre alt und der älteste 87 (MW: 58,9 J, SD: 12 J). Von den bestrahlten Patienten waren 30 % älter als 65 Jahre alt (vgl. Diagramm 4) Innerhalb der Schicht 1 betrug das mediane Alter zum Bestrahlungszeitpunkt 60 Jahre (MW: 54 J, Min - Max: 20 – 87 J, SD: 12 J) und in Schicht 2 61 Jahre (MW: 58,4 J; Min - Max: 30 / 76 J, SD: 11,8 J) ( $p = 0,79$ ; t-Test).

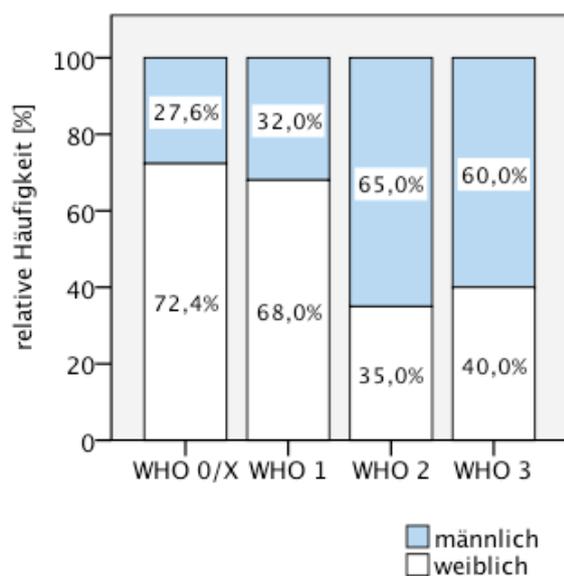


Diagramm 3: Geschlechterverteilung nach WHO-Grading (Gesamtkollektiv)

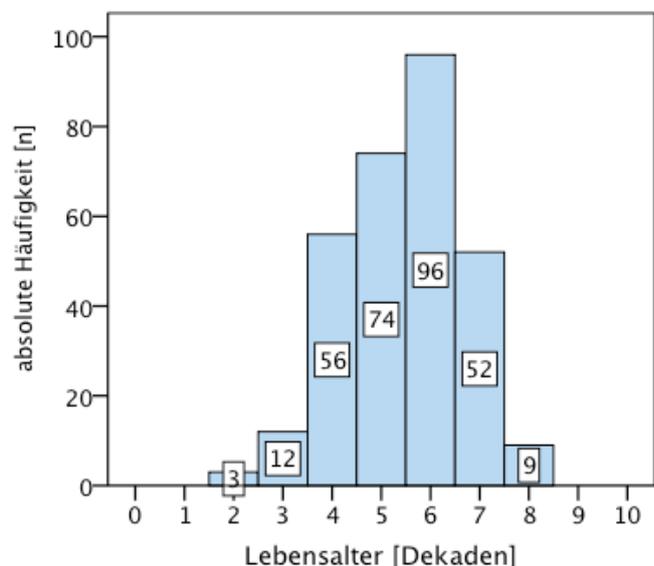


Diagramm 4: Alter zum Bestrahlungszeitpunkt in Dekaden (Gesamtkollektiv)

### 4.3.3. Tumorlokalisation

Diagramm 5 zeigt die detaillierte Aufschlüsselung der Tumorlokalisationen im Gesamtkollektiv. Mit jeweils etwa 20 % der Fälle stellten Meningeome des mittleren Keilbeinflügels (einschließlich clinoidaler und sphenoorbitaler Meningeome), des Sinus cavernosus und der petroclivalen Region die drei größten Gruppen. Nach einer größeren dreigliedrigen Aufteilung (vgl. Abschnitt 3.4) waren 84,8 % (256/302) der bestrahlten Meningeome an der Schädelbasis, 6,6 % (20/302) an der Falx bzw. parasagittal und 8,6 % (26/302) im Bereich der Konvexität lokalisiert (Diagramm 6). Gruppiert man die Lokalisationen nach ihrem operativen Risiko entsprechend der Einteilung im CLASS-Algorithmus (vgl. Abschnitt 3.4), so wird deutlich, dass sich die überwiegende Mehrheit der bestrahlten Meningeome (70,9 %) an Lokalisationen mit hohem Operationsrisiko befand (vgl. Diagramm 7).

Innerhalb der Schicht 1 war mit 92,9 % (248/267) ein noch größerer Anteil an der Schädelbasis lokalisiert. Nur zehn Tumore (3,7%) befanden hier sich an der Falx bzw. parasagittal und nur 9 (3,4%) an der Konvexität. Innerhalb der Schicht 2 war die Lokalisation hingegen fast gegensätzlich verteilt: Nur 22,9 % (8/35) der bestrahlten atypischen oder anaplastischen Meningeome befanden sich an der Schädelbasis, 28,6 % (10/35) lagen an der Falx oder parasagittal und mit 48,6 % (17/35) die meisten an der Konvexität ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2$ -Test).

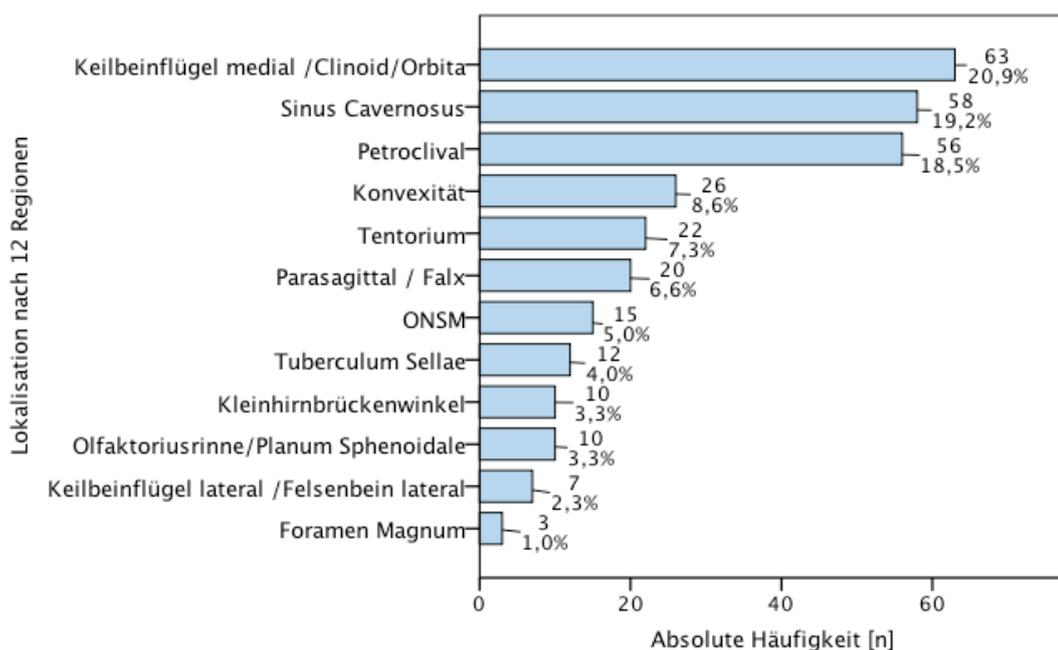
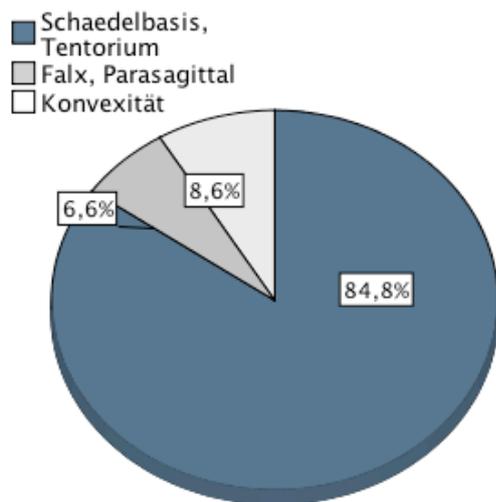
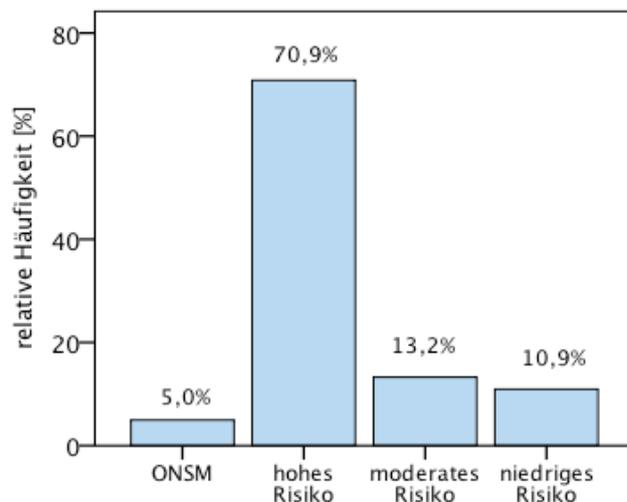


Diagramm 5: Verteilung der Meningeome nach Lokalisation (Gesamtkollektiv)



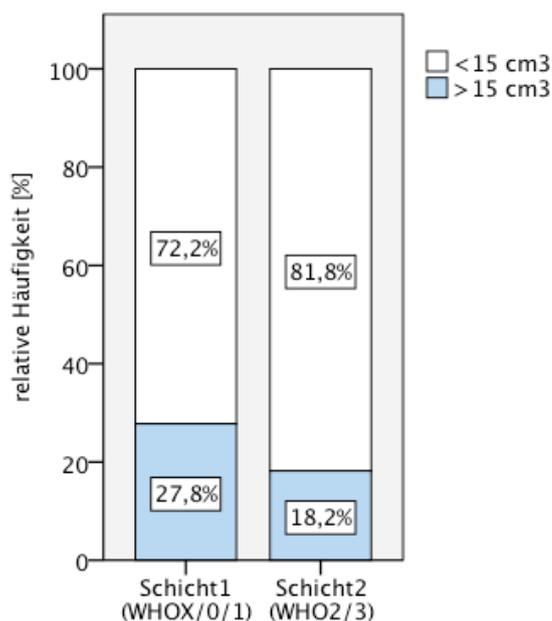
**Diagramm 6: Lokalisation dreigliedrig gruppiert** (Gesamtkollektiv)



**Diagramm 7: Lokalisations Einteilung nach dem Operationsrisiko** (Gesamtkollektiv; CLASS Schema nach Lee)

#### 4.3.4. Tumorgröße

Für insgesamt 231 Patienten waren prätherapeutische Tumormaße dokumentiert, so dass das Tumolvolumen vor RT berechnet werden konnte (vgl. Abschnitt 3.4). Im Gesamtkollektiv betrug das Tumolvolumen im Median  $6,56 \text{ cm}^3$  (MW:  $14,2 \text{ cm}^3$ ; Min - Max:  $0 - 182 \text{ cm}^3$ ; SD:  $22,3 \text{ cm}^3$ ). Bei binärer Aufteilung hatten im Gesamtkollektiv 26,8 % (62/231) der Tumore ein prätherapeutisches Volumen größer als  $15 \text{ cm}^3$ , die übrigen 73,2 % (169/231) waren kleiner. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass 13 Meningeome mit einem Volumen von  $0 \text{ cm}^3$



**Diagramm 8: Tumolvolumen </>  $15 \text{ cm}^3$  – (Schicht 1 vs. 2)**

erfasst wurden – als Ausdruck einer makroskopisch kompletten Resektion vor Bestrahlung. Schließt man diese aus, lag das mediane Tumolvolumen mit  $7,4 \text{ cm}^3$  etwas höher. Stratifiziert nach der Fraktionierung waren die radiochirurgisch (SRS) behandelten Tumore erwartungsgemäß kleiner als die fraktioniert bestrahlten (Vergleich

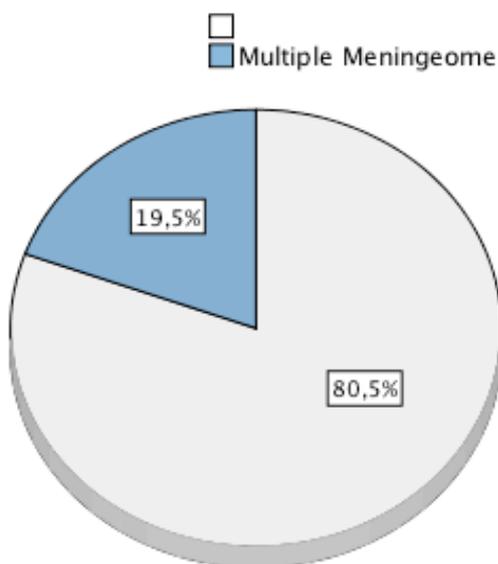
der Mittelwerte:  $5,1 \text{ cm}^3$  vs.  $16 \text{ cm}^3$ ;  $p < 0,001$ ; t-Test). In der separaten Auswertung der Schichten waren die benignen Tumore (Schicht 1) signifikant größer (Median:  $7,06 \text{ cm}^3$ ; MW:  $15,06 \text{ cm}^3$ ) als die atypischen und malignen Tumore (Schicht 2; Median:  $3,14 \text{ cm}^3$ , MW:  $6,18 \text{ cm}^3$ ;  $p < 0,01$ ; t-Test). In Schicht 1 (gültige  $n=209$ ) waren 27,8 % größer als  $15 \text{ cm}^3$ , in Schicht 2 nur 18,2 % (vgl. Diagramm 8).

#### 4.3.5. Multiple Meningeome

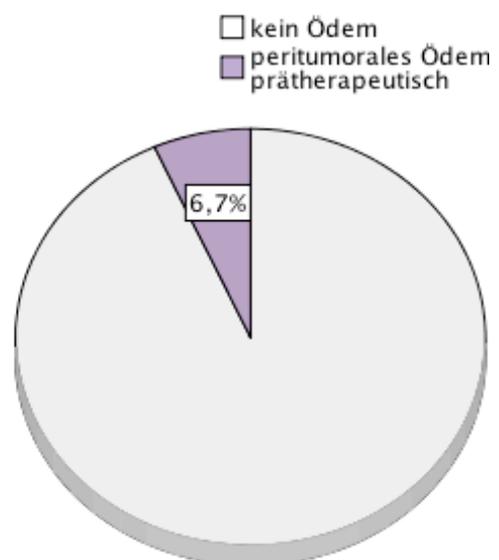
Bei 19,5% der Patienten im Gesamtkollektiv (59/302) lagen neben dem bestrahlten Tumor weitere Meningeome an anderen Lokalisationen vor. Innerhalb von Schicht 1 waren es 19,5 % (52/267)(vgl. Diagramm 9) und in Schicht 2 20%(7/35) ( $p=1,0$ ;  $\chi^2$ -Test).

#### 4.3.6. Peritumorales Ödem

Prätherapeutisch bestand bei 7 % der Patienten im Gesamtkollektiv ein peritumorales Ödem (14 von gültigen  $n=200$ ). In Schicht 1 waren es 6,7% (12/179)(vgl. Diagramm 10) und in Schicht 2 9,5% (2/21). Auch dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,646$ ;  $\chi^2$ -Test).



**Diagramm 9: Relative Häufigkeit - multiple Meningeome (Schicht 1)**



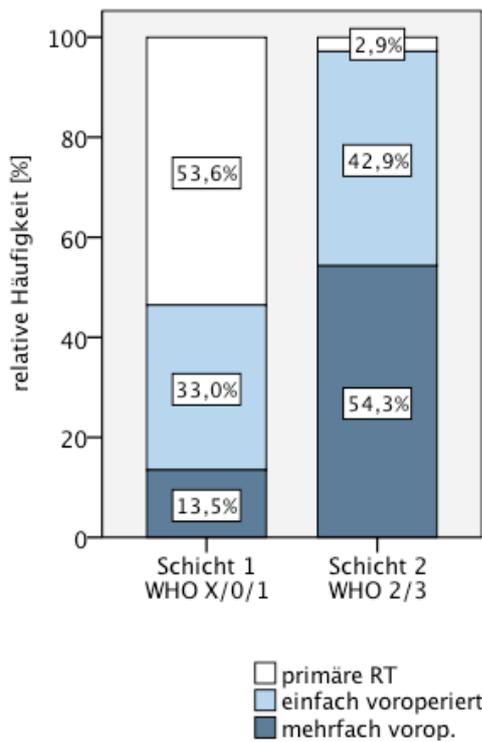
**Diagramm 10: Relative Häufigkeit - peritumorales Ödem (Schicht 1)**

#### **4.3.7 Chirurgische Vorbehandlung**

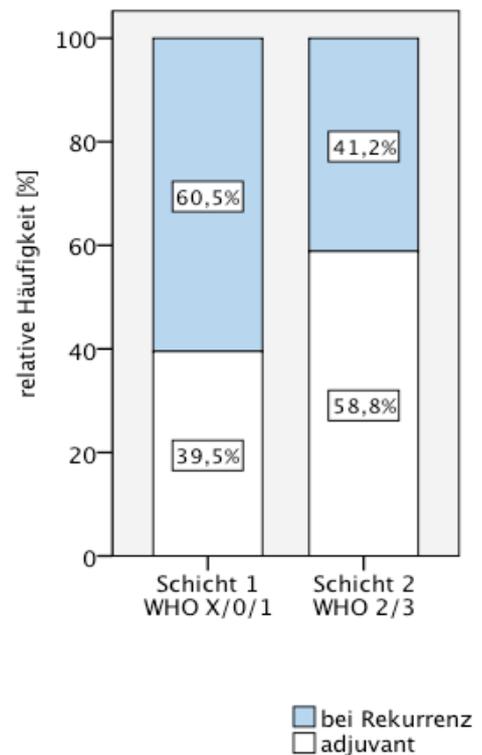
Von den 302 Meningeomen des Gesamtkollektivs (GK) wurden 47,7 % (144/302) primär bestrahlt. Sechs von ihnen hatten zuvor eine Biopsie erhalten. Die übrigen 52,3 % (158/302) waren am zu bestrahlenden Meningeom bereits voroperiert und erhielten somit eine postoperative Radiatio. Genauer differenziert waren 34,1 % (103/302) des Gesamtkollektivs einfach und 18,2 % (55/302) mehrfach voroperiert. Unter den benignen Meningeomen (Schicht 1) erfolgten mit 53,6 % (134/267) mehr primäre als postoperative Bestrahlungen (46,4 %; 124/267). 33 % (88/267) der Tumore waren hier einfach und 13,5 % (36/267) mehrfach voroperiert. Von den WHO 2 und 3 Meningeomen (Schicht 2) dagegen, waren mit 97,1% (34/35) fast alle voroperiert, 42,9 % (15/35) einfach und 54,3 % (19/35) bereits mehrfach. Nur in einem Fall (2,9 %) erfolgte hier die Bestrahlung als primäre Radiatio nach bioptischer Sicherung. Der Status chirurgischer Voroperation war somit zwischen den Schichten signifikant unterschiedlich (vgl. Diagramm 11;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2$ -Test).

#### **4.3.8 Zeitpunkt postoperativer Radiatio – adjuvant oder bei Rekurrenz**

Von den 158 Fällen postoperativer Bestrahlung im Gesamtkollektiv erfolgte die Bestrahlung in 43,7% (69/158) als adjuvante Radiatio und in 56,3 % (89/158) im Intervall aufgrund einer postoperativen Rekurrenz oder fortschreitenden Wachstums. Unter den benignen Tumoren (Schicht 1) waren von 124 postoperativen Bestrahlungen 39,5 % (49/124) adjuvante Behandlungen und 60,5 % (75/124) RT bei Rekurrenz. In Schicht 2 erfolgte die Radiatio in 58,8 % (20/34) adjuvant und in 41,2 % (14/34) bei Rekurrenz ( $p = 0,051$ ;  $\chi^2$ -Test) (vgl. Diagramm 12).



**Diagramm 11: Chirurgische Vorbehandlung**  
(Schicht 1 vs. 2;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2$ -Test)



**Diagramm 12: Zeitpunkt postoperativer Bestrahlung : adjuvant vs. bei Rekurrenz**  
(Schicht 1 vs. 2;  $p = 0,051$ ;  $\chi^2$ -Test)

#### 4.3.9. Vorbestrahlung

5,4 % (16/302) der Patienten im Gesamtkollektiv waren am behandelten Meningeom bereits zuvor bestrahlt worden. In Schicht 1 und 2 waren es jeweils 3,8 % (10/267) und 17,6 % (6/35). Die WHO2 und 3 Meningeome waren somit häufiger bereits vorbestrahlt als die der benignen Gruppe ( $p = 0,005$ ;  $\chi^2$ -Test). Ein Patient hatte im Kindesalter eine Ganzhirnbestrahlung und 2 Patienten eine intrathekale Chemotherapie erhalten. Letztere drei Fälle wurden in der statistischen Auswertung der Vorbestrahlung als fehlend behandelt.

#### 4.3.10. Fraktionierungsschema

In 91,4 % der Fälle erfolgte eine fraktionierte Bestrahlung (276/302). Insgesamt 59,3 % (179/302) aller Meningeome wurden dabei normofraktioniert (nFSRT) bestrahlt und 30,5 % (92/302) hypofraktioniert (hFSRT). In 8,6 % (26/302) der Fälle erfolgte eine radiochirurgische Behandlung (SRS). In fünf Fällen des Gesamtkollektivs (1,7 %) kam ein hyperfraktioniertes Fraktionierungsschema zum Einsatz, bei dem zwei tägliche Einzeldosen von 1,2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy appliziert wurden.

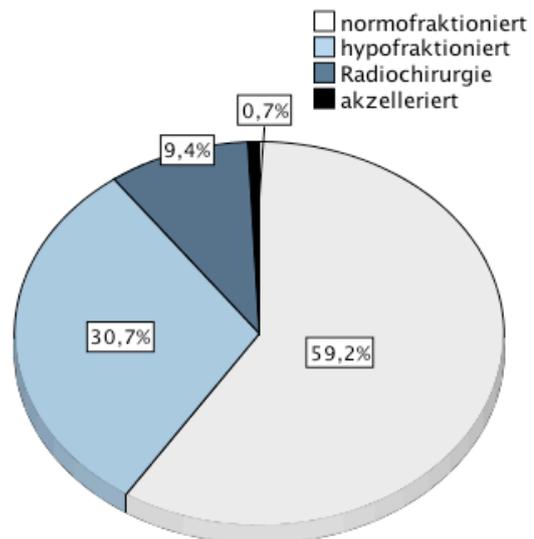


Diagramm 13: Fraktionierungsschemata (Schicht 1)

Drei dieser 5 Patienten hatten ein histologisch gesichertes anaplastisches WHO 3 Meningeom. Diese 5 Fälle wurden in den uni- und multivariaten Analysen zur Untersuchung des Bestrahlungsschemas als fehlende Werte behandelt und somit nicht berücksichtigt. Zur Verteilung in Schicht 1 vergleiche Diagramm 13. Schicht 2: 60 % nFSRT, 28,6 % hFSRT, 8,6 % hyperfraktioniert und 2,9 % SRS.

#### 4.3.11. Gesamtdosis

Die mediane Gesamtdosis lag im Gesamtkollektiv bei 54 Gy (Min - Max: 13,5 - 95,4 Gy) in den Schichten 1 und 2 bei jeweils 54 Gy (Min - Max: 13,5 – 63 Gy) und 59,4 Gy (Min - Max: 15 - 95,4 Gy). Insgesamt 8 Patienten erhielten Gesamtdosen über 60 Gy (63 - 95,4 Gy), davon sechs zur Behandlung eines anaplastischen WHO 3 Meningeoms und einer für ein WHO 2 Meningeom. In fünf Fällen erfolgten Boost-Bestrahlungen im Anschluss an das reguläre Schema, in einem Fall zwei sukzessive Bestrahlungszyklen.

Bei weiterer Differenzierung innerhalb der normofraktioniert bestrahlten, benignen Meningeome (n=158) nach der Gesamtdosis zeigten sich folgende Häufigkeiten:

GD 50-52,2Gy: n=21, davon 19 mal 50,4 Gy GD,

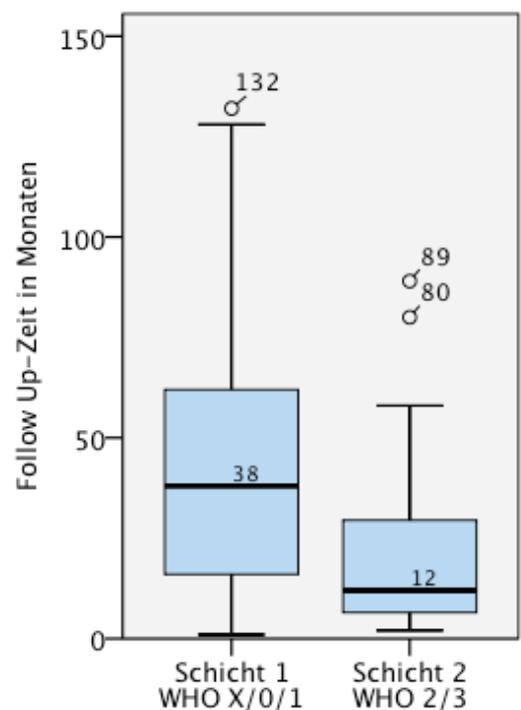
GD 54-56Gy: n=34; davon 33 mal 54 Gy GD

GD 57,5-63Gy n=103; davon 96 mal 59,4 Gy GD, 1x 63 Gy GD in mehreren Zyklen

#### 4.3.12. Nachbeobachtung

Im Gesamtkollektiv betrug die mediane Follow-Up-Zeit 35 Monate, wobei das kürzeste Follow-Up nur einen Monat und das längste 132 Monate umfasste. 62 Patienten (20,5%) hatten ein Follow-Up von weniger als 12 Monaten.

Die mediane Follow-Up-Zeit in Schicht 1 betrug 38 Monate (MW: 41,2 Min-Max: 1-132 Monate), in Schicht 2 war sie mit 12 Monaten deutlich kürzer (MW: 22,5 Min-Max: 2-89 Monate;  $p < 0,001$  ; t-Test) (vgl. Diagramm 14).



**Diagramm 14: Nachbeobachtungszeit**  
(FU; Schicht 1 vs 2;  $p < 0,001$  ; t-Test)

## **4.4. Progressfreies Überleben – Ergebnisse des Zentrums**

### **Gesamtkollektiv**

Im Gesamtkollektiv ergaben sich progressfreie Überlebensraten (PFS-Raten) von 92,3 % nach 3 Jahren, 85,6 % nach 5 Jahren und 69,0 % nach 10 Jahren. Da insgesamt nur bei 29 Patienten ein Progress beobachtet wurde, waren dabei insgesamt 273 Fälle (90,4 %) zensiert. Die Überlebenskurve für das Gesamtkollektiv ist in Diagramm 15 dargestellt.

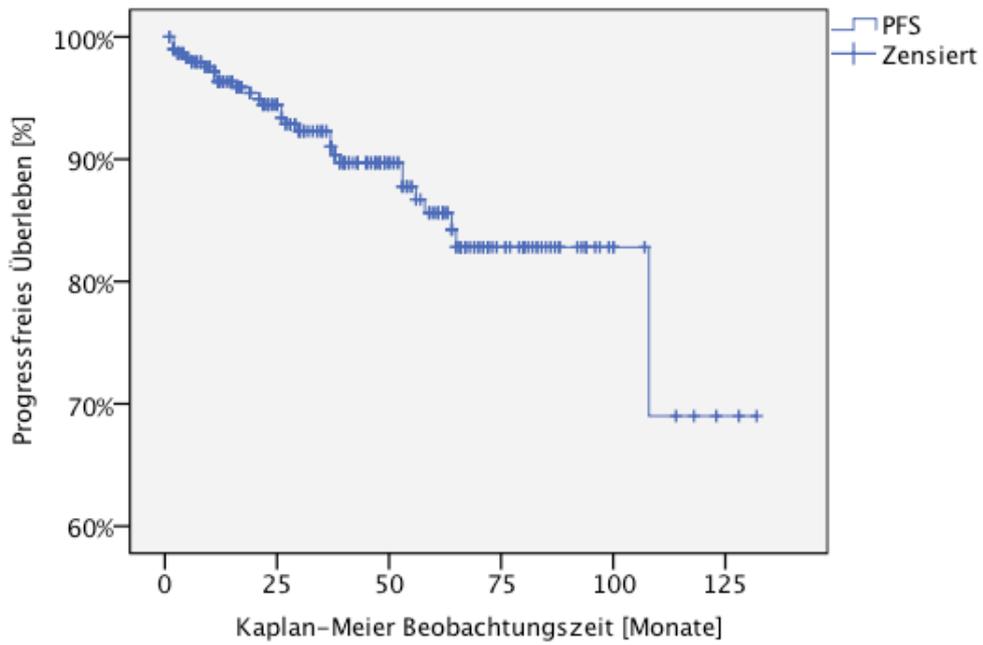
### **Schicht 1: WHO 0 / X / 1**

Bei separater Auswertung der Schicht benigner Tumore (n=267) ergaben sich erwartungsgemäß bessere PFS-Raten. Nach 3, 5 und 10 Jahren betrug das PFS hier jeweils 96,8 %, 92,8 % und 74,8 %. Insgesamt wurde in 14 Fällen ein Progress beobachtet. 253 Fälle wurden somit zensiert (94,8 %).

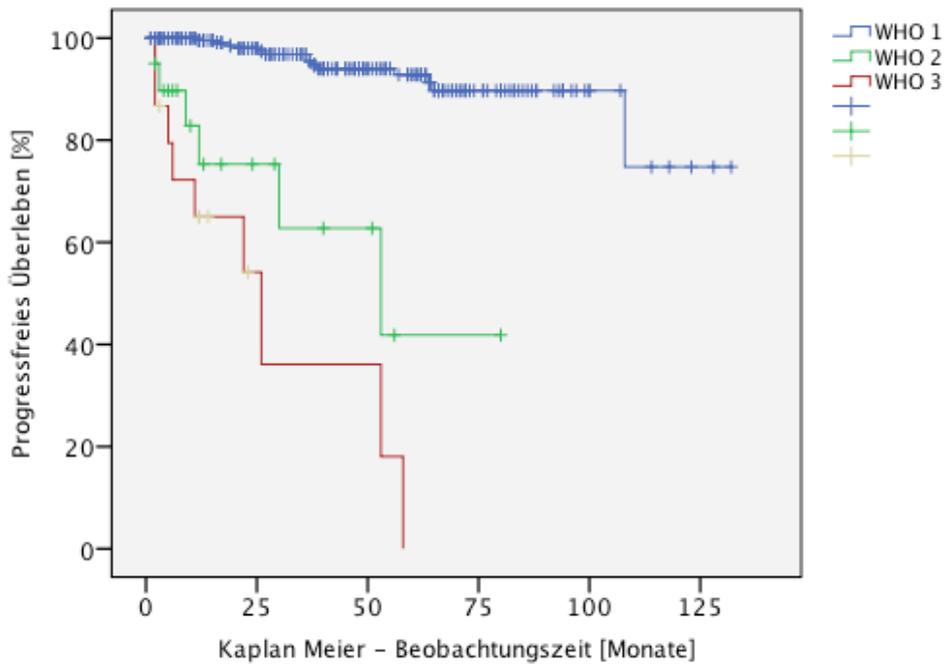
### **Schicht 2: WHO Grad 2 und 3**

Innerhalb der Schicht der histologisch gesicherten atypischen und anaplastischen Meningeome (n=35) betrug das PFS nach drei Jahren 51,9 % und nach fünf Jahren nur noch 15,6 %. Die PFS-Rate nach zehn Jahren ließ sich nicht berechnen, da vor Abschluss dieses Zeitraums alle Fälle entweder zensiert worden waren oder einen Progress gezeigt hatten. Insgesamt zeigten von den 35 Fällen dieser Schicht 15 einen Progress; 20 wurden zensiert (57,1 %).

Genauer differenziert lag das PFS bei den WHO 2 Meningeomen bei 62,7 % nach drei und 41,8 % nach fünf Jahren. Bei den WHO 3 Tumoren lag es nach drei Jahren nur noch bei 36,1% und ein 5J-PFS war nicht mehr zu errechnen. Diagramm 16 zeigt die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier im Vergleich nach dem WHO Grading. Der am Verlauf der Graphen erkennbare Unterschied im PFS war nach Log-Rang-Test hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). In allen folgenden Überlebens-Diagrammen kennzeichnen die senkrechten Striche an den Graphen jeweils Zensierungen, Stufen kennzeichnen Ereignisse (Tumorprogress).



**Diagramm 15: Progressfreies Überleben nach Kaplan-Meier (Gesamtkollektiv)**



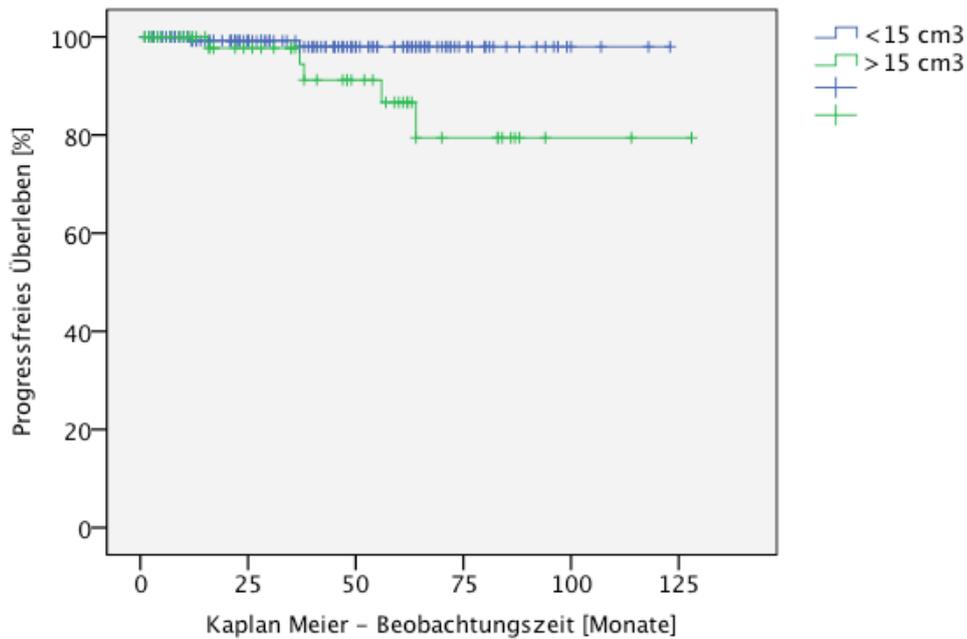
**Diagramm 16: Progressfreies Überleben nach Kaplan-Meier – im Vergleich nach dem WHO Grading. ( $p < 0,001$ ; Log-Rang)**

## 4.5. Progressfreies Überleben – Analyse potentiell prognostischer Faktoren

Wie zuvor beschrieben, wurden bestimmte Ausgangsvariablen in univariaten Vergleichen auf möglichen prognostischen Wert für das PFS untersucht. Diese Analysen erfolgten nur innerhalb der Schicht 1, also unter den benignen Meningeomen, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch den starken Einfluss der Tumordignität zu vermeiden (vgl. Abschnitt 3.3) Von den untersuchten Variablen zeigten vier eine prognostische Signifikanz: Im Vergleich nach Tumorgröße (bivalent  $< / > 15\text{cm}^3$ ), Tumorlokalisation (Schädelbasis / Falx bzw. parasaggital / Konvexität), chirurgischer Vorbehandlung (primäre RT / einfach voroperiert / mehrfach voroperiert) sowie Status einer früheren Vorbestrahlung (vorbestrahlt / nicht vorbestrahlt) zeigten sich jeweils signifikante Unterschiede im PFS. Die übrigen untersuchten Variablen, Geschlecht (m / w;  $p=0,378$ ), Vorliegen multipler Meningeome (ja / nein;  $p=0,102$ ) und prätherapeutisches peritumorales Ödem (ja / nein;  $p=0,112$ ) zeigten keinen prognostischen Wert. Auch zwischen den Fraktionierungsschemata zeigte sich kein signifikanter Unterschied (nFSRT / hFSRT / SRS;  $p=0,97$ ; vgl. Diagramm 24), ebenso wenig wie im Vergleich der drei Gesamtdosis-Gruppen bei normofraktionierter RT ( $p=0,535$ ) (Analyse jeweils per Log-Rang-Test).

### 4.5.1. Tumorgröße – Univariate Analyse

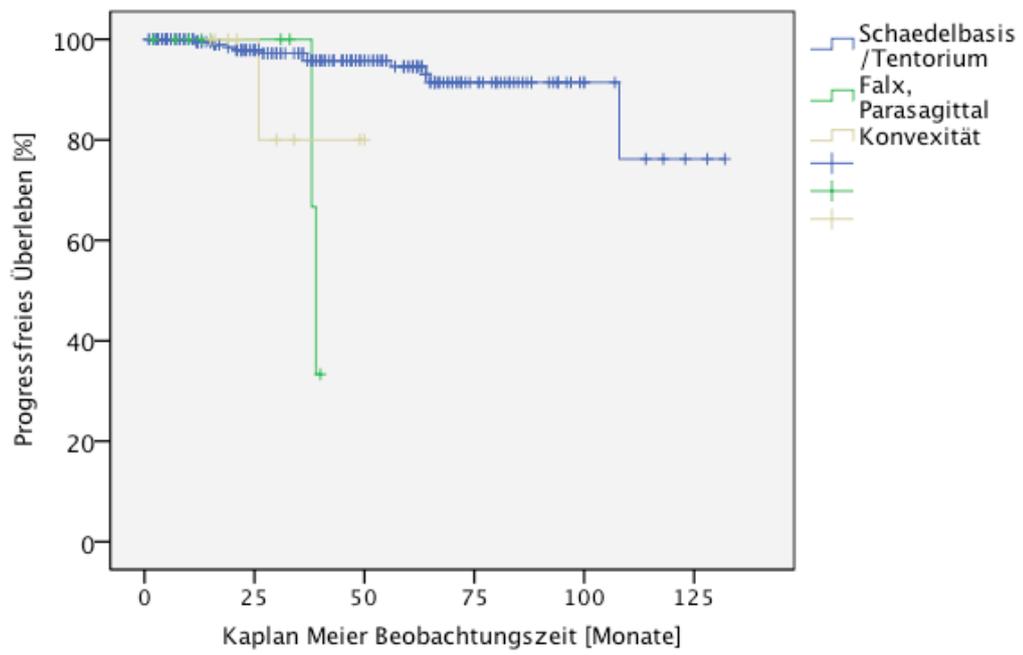
Das Tumolvolumen ist eine der Ausgangsvariablen, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das PFS zeigt: Tumore mit einem Volumen von weniger als  $15\text{ cm}^3$  blieben mit einem 5-Jahres-PFS von 98,0 % signifikant besser kontrolliert als größere Tumore mit 86,7 % ( $p=0,009$ ; Log-Rang-Test) (vgl. Diagramm 17). Das nach Kaplan-Meier geschätzte mittlere Überleben betrug dabei jeweils 121,1 Monate (SD: 1,4 M; 95 %-KI: 118,4 - 123,7 M) und 111,7 Monate (SD: 6,8 M; 95 %-KI: 98,3 – 125 M). Auf der Suche nach möglichen *Confoundern* wurden die zwei Größengruppen per Kreuztabelle auf unterschiedliche Verteilung anderer Parameter untersucht. Hierbei fiel auf, dass sich unter den Meningeomen über  $15\text{ cm}^3$  signifikant mehr mehrfachvoroperierte (19 % vs. 9,3 %;  $p=0,036$ ) und mehr vorbestrahlte Tumoren befanden als unter den kleineren (8,8 % vs. 1,3 %;  $p=0,008$ ; jeweils  $\chi^2$ -Test).



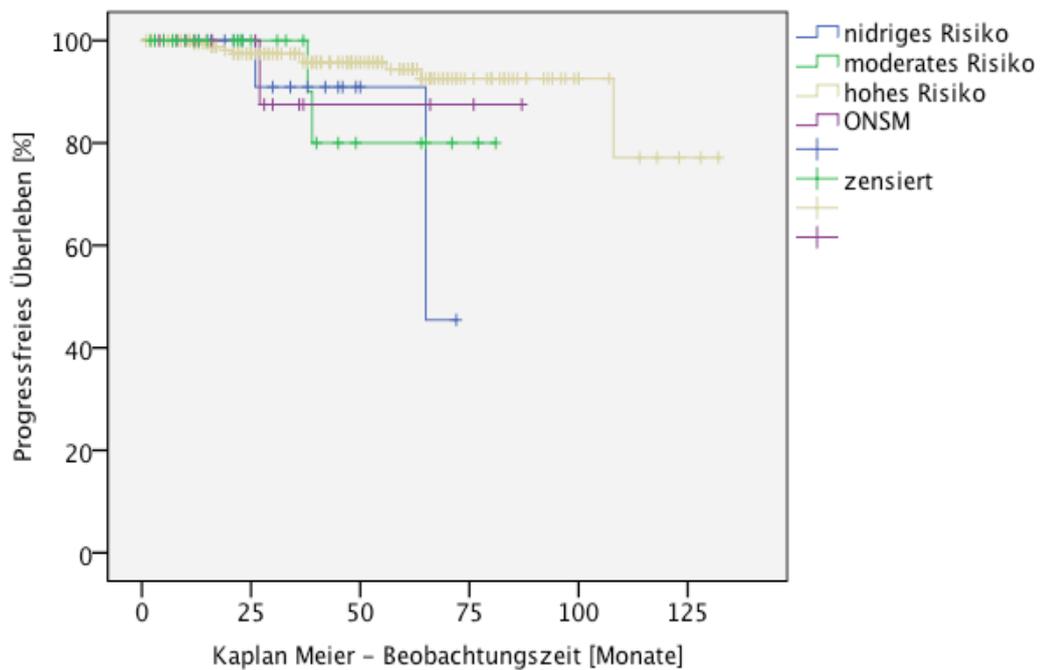
**Diagramm 17: PFS –Tumorvolumen <15cm<sup>3</sup> vs >15cm<sup>3</sup> (p=0,009; Log-Rang-Test)**

#### 4.5.2. Tumorlokalisation – Univariate Analyse

Nach der Tumorlokalisation in dreigliedriger Aufteilung (Schädelbasis / Falx / Konvexität) zeigten sich in der univariaten Analyse ebenfalls Unterschiede im PFS. So zeigten Meningeome der Schädelbasis eine signifikant bessere lokale Kontrolle als solche der Falx oder der Konvexität (p=0,001; Log-Rang; vgl. Diagramm 18). Die Überlebensschätzer waren hierbei 120,8 Monate (SD: 4 M; 95 %-KI:112,9 - 128,7 M), 39 Monate (SD: 0,5 M; 95 %-KI: 38,1 - 39,9 M) und 45,2 Monate (SD: 4,3 M; 95 %-KI: 36,8 - 53,6 M). Beim Vergleich nach der zweiten Einteilung der Lokalisation, dem CLASS Schema für das Operationsrisiko (vgl. Abschnitt 3.4), fand sich hingegen kein signifikanter Unterschied (p=0,258; Log-Rang)(vgl. Diagramm 19).



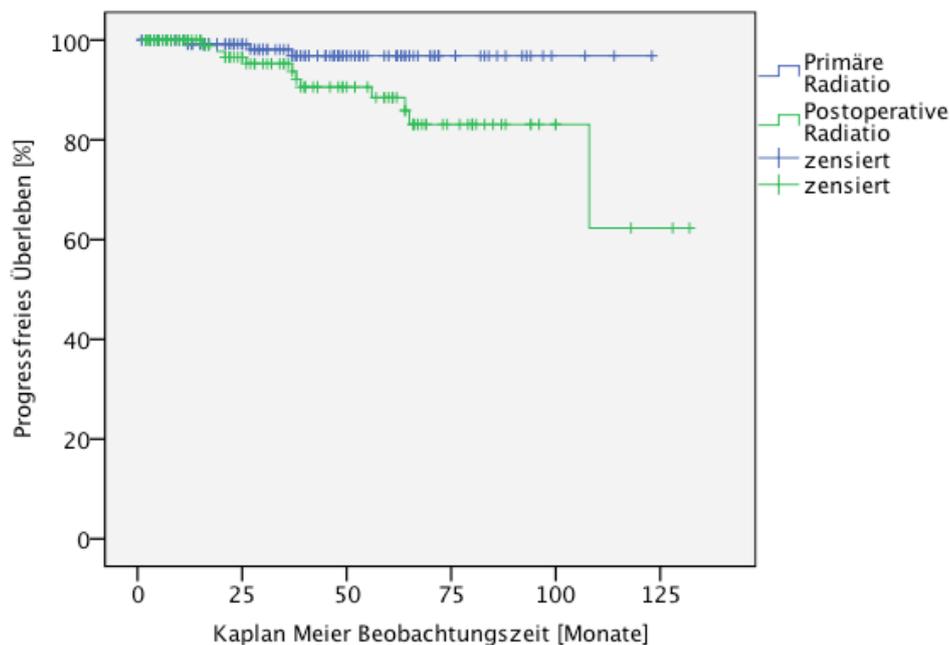
**Diagramm 18: PFS – Lokalisation dreigliedrig** ( $p=0,001$ ; Log-Rang-Test)



**Diagramm 19: PFS - Lokalisation nach dem OP Risiko (CLASS Schema)**  
(nicht signifikant  $p=0,258$ ; Log-Rang-Test)

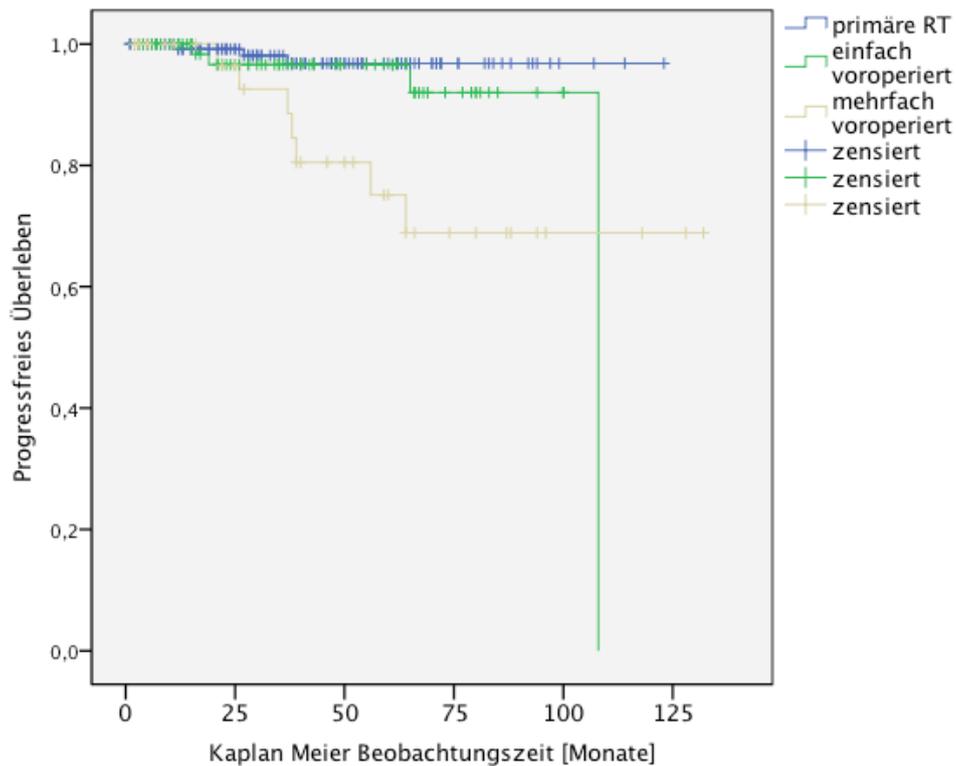
### 4.5.3. Primäre vs. postoperative Radiotherapie – Univariate Analyse

Auch in Abhängigkeit von der chirurgischen Vorbehandlung zeigten sich im univariaten Vergleich signifikante Unterschiede des PFS. Primär bestrahlte Tumoren hatten danach mit 96,8 % eine signifikant bessere 5-Jahres-PFS-Rate als postoperativ bestrahlte mit 88,5 % ( $p=0,022$ ; Log-Rang-Test) (vgl. Diagramm 20).



**Diagramm 20 : PFS – Vergleich nach der chirurgischen Vorbehandlung: primäre vs. postoperative Radiatio** (innerhalb Schicht 1;  $p=0,022$ ; Log-Rang-Test)

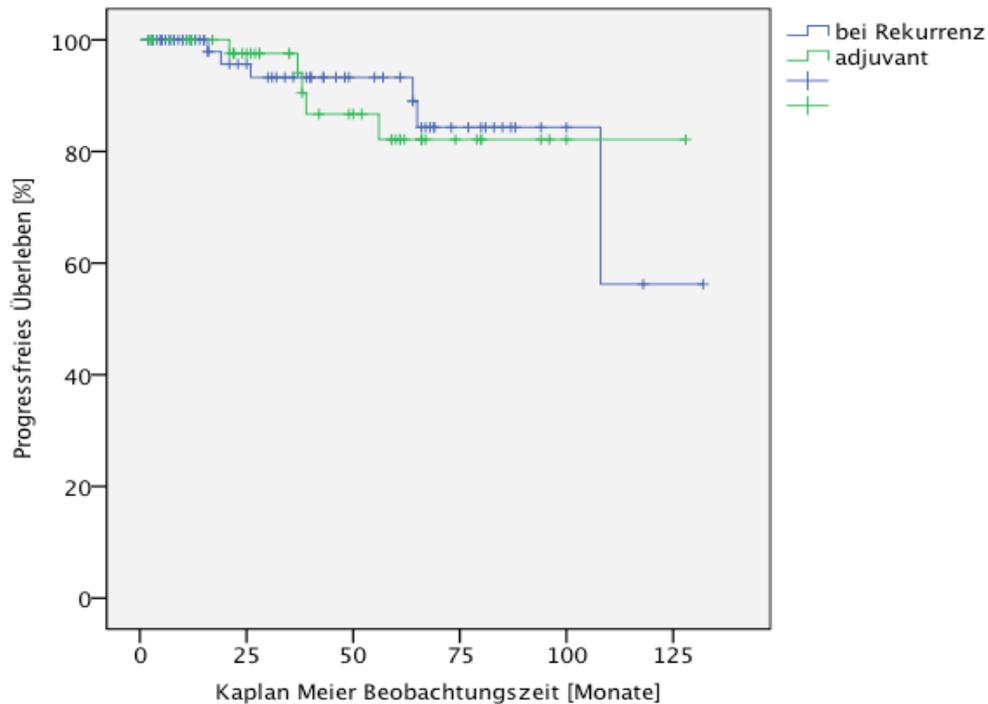
Anschließend wurde eine weitere univariate Analyse durchgeführt, bei der zusätzlich zwischen einfach und mehrfach voroperierten Meningeomen unterschieden wurde. Hier zeigte sich zwischen primär bestrahlten und einfach voroperierten Tumoren allenfalls ein minimaler, nicht signifikanter Unterschied (5J-PFS 96,8 % vs. 96,6 %;  $p=0,245$ ; Log-Rang-Test). Dagegen hatten mehrfach voroperierte Meningeome nach Radiotherapie mit einem 5J-PFS von 75,1 % eine deutlich schlechtere Tumorkontrolle, wie der Verlauf der Kaplan-Meier Kurve deutlich macht ( $p=0,005$ ; Log-Rang-Test; vgl. Diagramm 21).



**Diagramm 21: PFS - Vergleich nach der chirurgischen Vorbehandlung - primäre RT vs. einfach vs. mehrfach voroperiert** (Innerhalb Schicht 1;  $p=0,005$ ; Log-Rang-Test)

#### 4.5.4. Zeitpunkt postoperativer Radiatio – Univariate Analyse

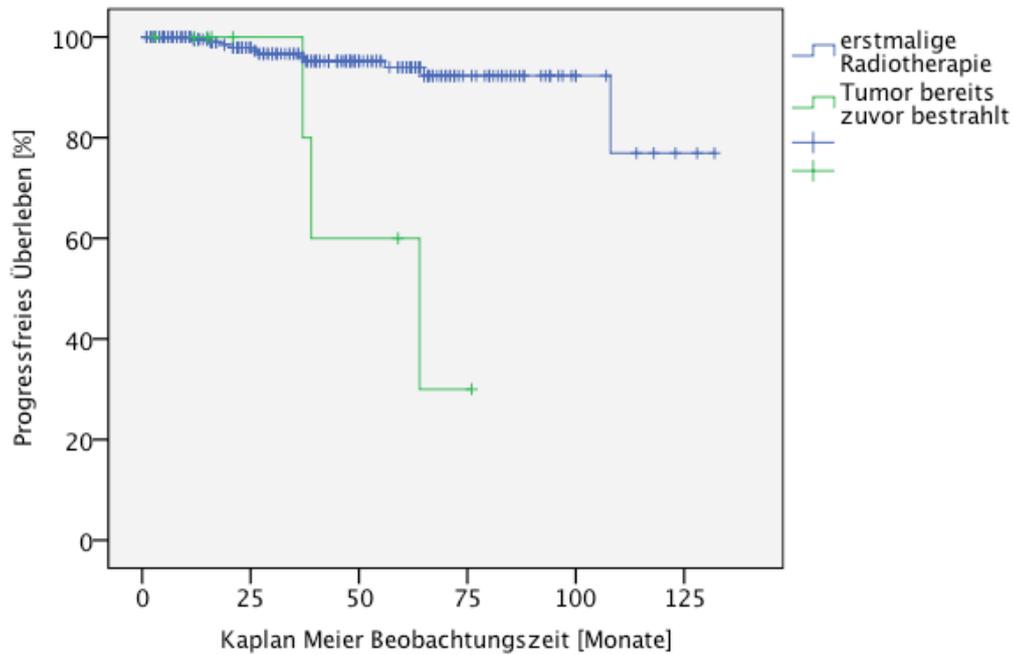
In einem weiteren univariaten Vergleich wurde innerhalb der Gruppe der postoperativ bestrahlten Tumoren der Zeitpunkt bzw. die Indikation als Variable geprüft. Interessanter Weise zeigte sich hier zwischen den Fällen mit unmittelbar adjuvanter Bestrahlung und solchen mit Bestrahlung bei Rezidiv bzw. fortschreitendem Wachstum kein Unterschied im progressfreien Überleben, wie auch am Verlauf der Kaplan-Meier Kurven deutlich wird ( $p=0,821$ ; Log-Rang-Test) (vgl. Diagramm 22).



**Diagramm 22: PFS – Vergleich nach dem Zeitpunkt postoperativer RT – adjuvant vs. Bei Rekurrenz** (Innerhalb Schicht 1, Subgruppe postoperative RT;  $p=0,821$  Log-Rang-Test)

#### 4.5.5. Frühere Radiotherapie in der Anamnese – Univariate Analyse

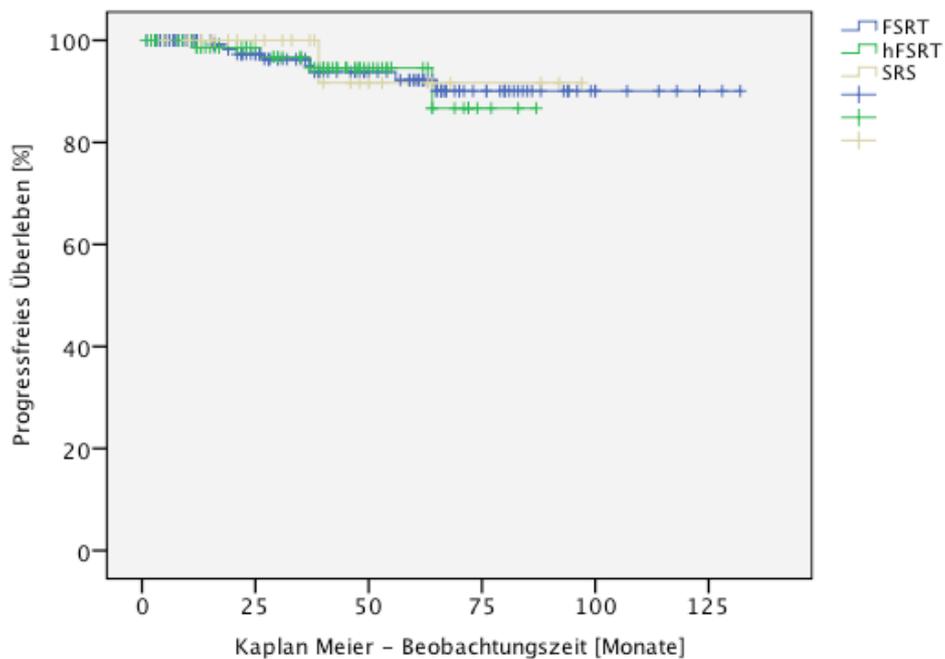
Als letzte Variable zeigte eine frühere Radiotherapie des Tumors in der Anamnese einen hoch signifikanten Einfluss. Tumore, die vor der aktuell untersuchten Radiotherapie bereits früher einmal bestrahlt worden waren, zeigten ein deutlich schlechteres PFS als solche die zum ersten Mal bestrahlt wurden ( $p<0,001$ ; Log-Rang-Test; vgl. Diagramm 23). Der Schätzer für das mittlere Überleben betrug bei den vorbestrahlten Tumoren nur 57,2 Monate (SD: 7,5 M; 95 %-KI: 42,6 - 71,8 M) im Gegensatz zu 121,1 Monaten bei den nicht-vorbestrahlten (SD: 4 M; 95 %-KI: 113,3 - 129 M).



**Diagramm 23: PFS – Vergleich nach früherer RT in der Anamnese**  
 (Innerhalb Schicht 1;  $p < 0,001$ ; Log-Rang-Test)

#### 4.5.6. Fraktionierungsschemata – Univariate Analyse

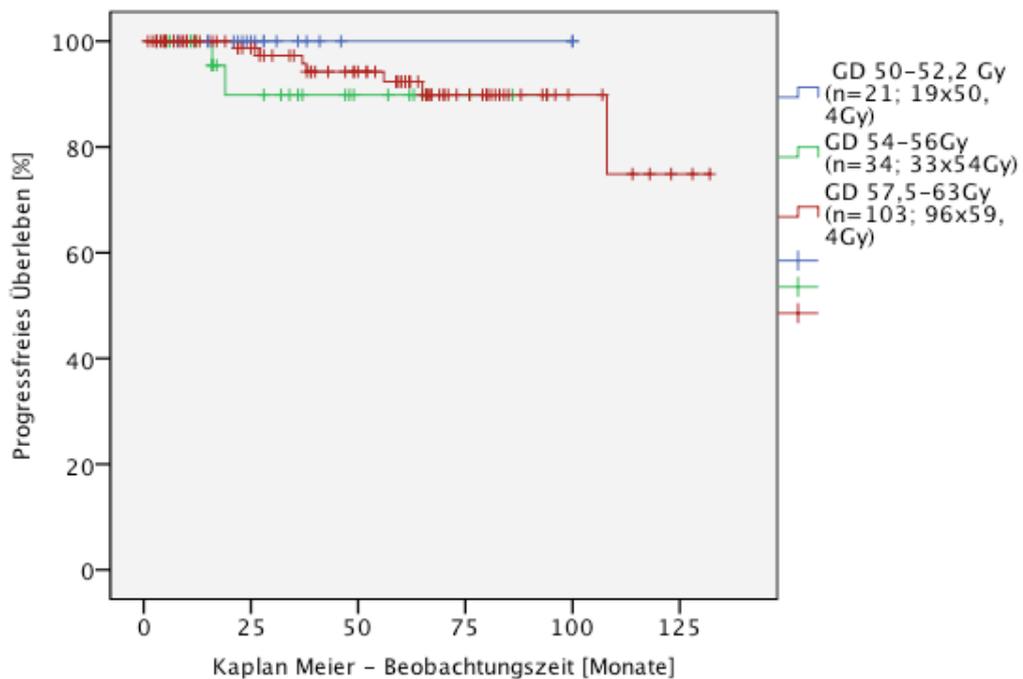
Interessanter Weise zeigten die verschiedenen Fraktionierungsschemata in der univariaten Analyse keine signifikanten Unterschiede bezüglich der lokalen Kontrolle ( $p = 0,97$ ; Log-Rang-Test; vgl. Diagramm 24).



**Diagramm 24: PFS – Vergleich nach dem Fraktionierungsschema**  
 (Innerhalb Schicht 1;  $p = 0,97$ ; Log-Rang-Test)

#### 4.5.7. Vergleich nach Gesamtdosis bei Normofraktionierung

Innerhalb der Gruppe der normofraktioniert bestrahlten, benignen Tumore wurden zusätzlich die drei Gruppen unterschiedlicher Gesamtdosis univariat verglichen (n=158). Hierbei zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der lokalen Kontrolle (p=0,535; Log-Rang-Test; vgl. Diagramm 25).



**Diagramm 25: PFS – Vergleich nach Gesamtdosis (3 Gruppen) bei normofraktionierter RT ; (Schicht 1, Subgruppe: nFSRT ; p=0,535 Log-Rang-Test)**

#### 4.5.8. Multivariate Regressionsanalyse

Die vier Variablen, die in der univariaten Analyse einen Einfluss gezeigt hatten, wurden zusätzlich in einer multivariaten Regressionsanalyse geprüft. Hierdurch sollten mögliche Überlappungen zwischen den untersuchten Faktoren ausgeschlossen und die Wahrscheinlichkeit minimiert werden, dass es sich bei den in univariaten Analysen beobachteten Signifikanzen nur um scheinbare Zusammenhänge handelt (vgl. Abschnitt 3.7). Nach Abzug der 60 Fälle mit fehlenden Daten für eine der Kovariaten sowie 35 Fällen, die bereits vor dem Auftreten eines ersten Ereignisses zensiert wurden, blieben 172 Fälle, die in die endgültige Analyse einfließen. Mit 165 Fällen wurden von diesen wiederum 95,9 % zensiert.

Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 6 dargestellt. Als einzige der eingeschlossenen Variablen zeigte sich eine frühere Strahlentherapie in der Anamnese als signifikanter Prediktor der lokalen Kontrolle. Mit einem kalkulierten Hazard-Ratio von 7,29 war hiernach das Risiko für einen Tumorprogress bei vorbestrahlten Meningeomen mehr als 7 Mal höher als bei solchen ohne Radiotherapie in der Anamnese. Keine der anderen Variablen zeigte in der multivariaten Analyse noch einen signifikanten Einfluss auf das progressfreie Überleben.

	Signifikanz (p)	Hazard Ratio (HR)	95 % KI für HR
Tumorvolumen >15cm <sup>3</sup>	0,116	4,06	0,71 – 23,29
Lokalisation Schaedelbasis	0,212		
Falx/parasagittal	0,054	9,91	0,96 – 102,52
Konvexität	0,991	0,00	--
Postoperative RT (vs primäre RT)	0,427	2,014	0,36 – 11,32
<b>Frühere RT i.d. Anamnese</b>	<b>0,029</b>	<b>7,292</b>	<b>1,23 – 43,3</b>

**Tabelle 6: PFS – Multivariate Regressionsanalyse nach Cox (innerhalb von Schicht 1)**

#### 4.6. Radiologisches Ansprechen – Tumorregress nach Radiotherapie

Im beobachteten radiologischen Verlauf blieben insgesamt 90,4 % der Meningeome des Gesamtkollektivs lokal kontrolliert (273/302). Dabei zeigten 17,5 % (53/302) einen radiologisch erkennbaren Größenregress und 72,8 % (220/302) blieben größenkonstant (idem). Insgesamt zeigten im beobachteten Verlauf 29 Meningeome (9,6 %) eine Progredienz (vgl. Tabelle 7).

Innerhalb von Schicht 1 blieben 94,8 % (253/267) lokal kontrolliert. Hier zeigten 18 % (48/267) einen Regress während 76,8 % größenkonstant blieben (205/267). Nur 5,2 % waren größenprogredient (vgl. Tabelle 7). Die atypischen und anaplastischen Meningeome (Schicht 2) zeigten im Vergleich eine schlechtere lokale Kontrolle von nur 57,2 % ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2$ -Test), die Regressrate war mit 14,3 % jedoch nicht signifikant unterschiedlich (vgl. Diagramm 26).

		Progress	idem	Regress	
<b>Schicht 1</b> (WHO 0/X/1)	n	14	205	48	267
	%	5,2 %	76,8 %	18,0 %	100%
<b>Schicht 2</b> (WHO 2/3)	n	15	15	5	35
	%	42,9 %	42,9 %	14,3 %	100%
<b>GK</b>	n	29	220	53	302
	%	9,6 %	72,8 %	17,5 %	100%

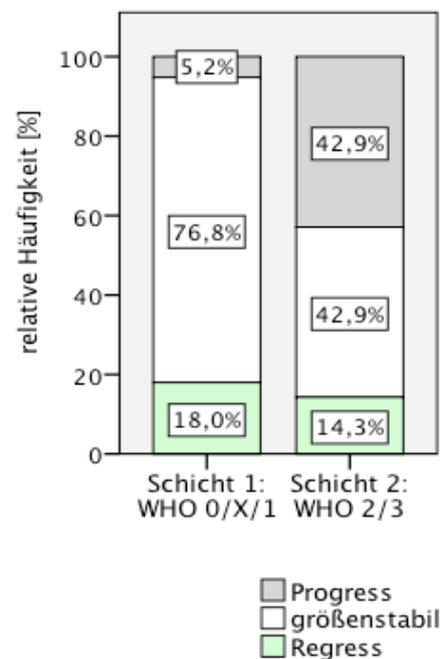


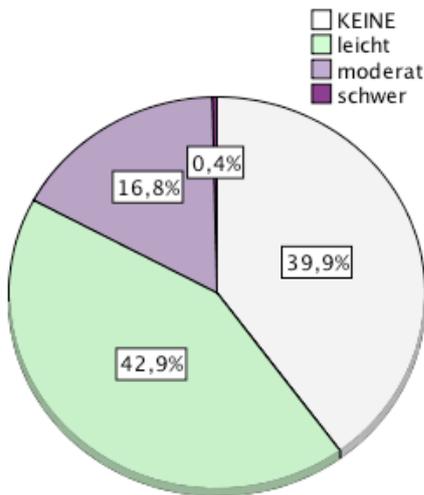
Tabelle 7: Radiologischer Verlauf – Tabellarische Übersicht

Diagramm 26: Radiologischer Verlauf - Schicht 1 vs 2

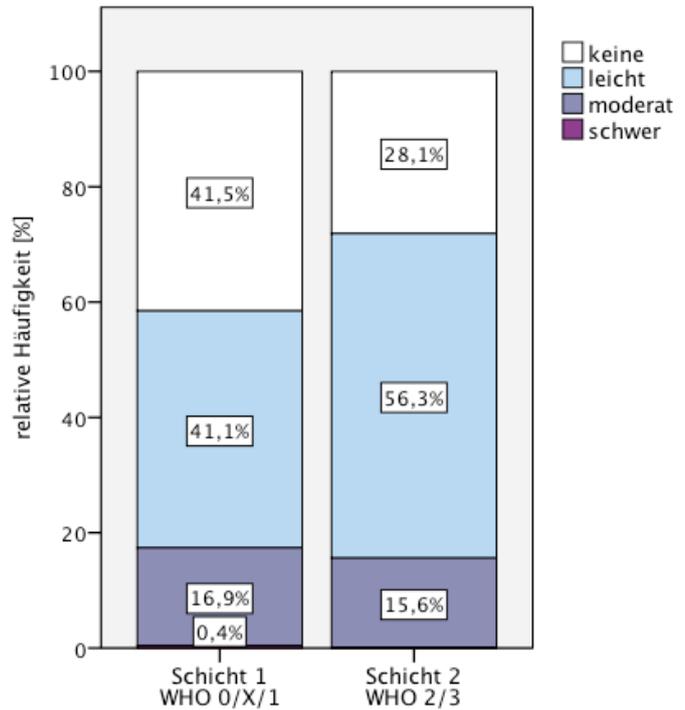
## 4.7. Radiogene Toxizität

### 4.7.1. Klinische Akuttoxizität

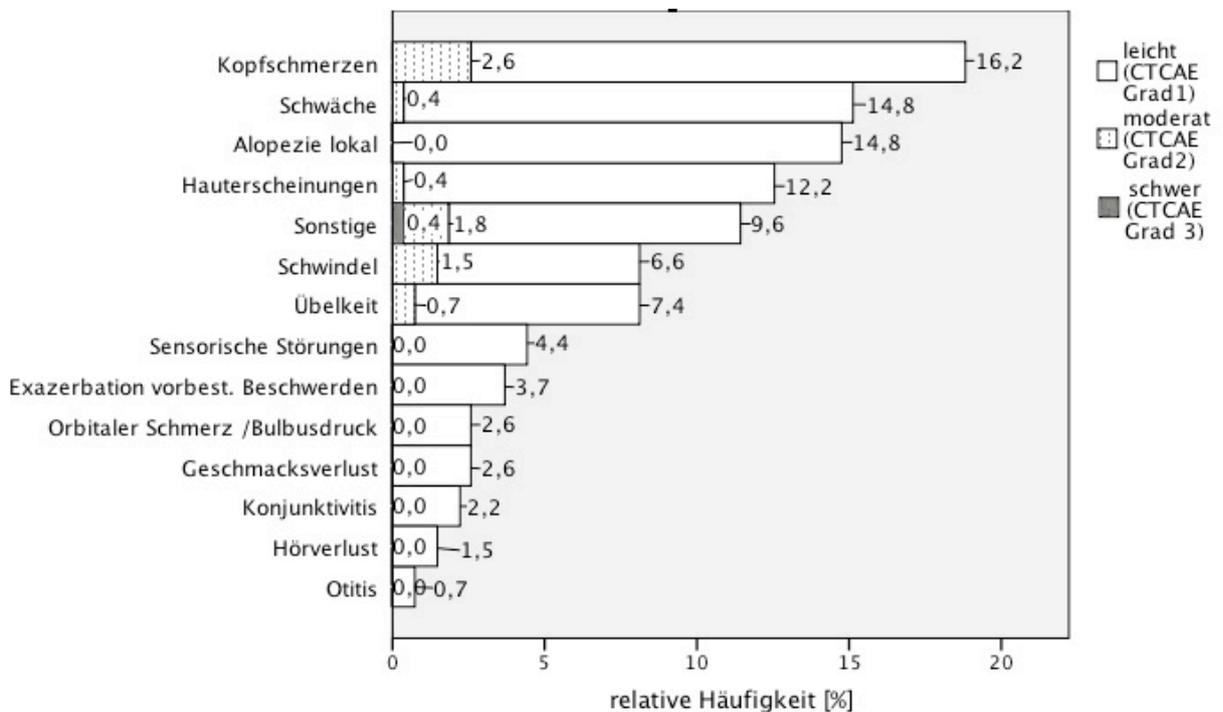
Für 268 Patienten des Gesamtkollektivs standen aussagekräftige Informationen zur Akuttoxizität zur Verfügung. Von diesen klagten 60,1 % (161/268) über mindestens ein neues Symptom im Sinne einer potentiellen Akuttoxizität innerhalb der ersten 90 Tage nach Strahlentherapie. Dabei zeigten 42,9 % (115/268) nur leichte Beschwerden entsprechend einem CTCAE Grad 1. Bei 16,8 % (45/268) waren stärkere Symptome im Sinne eines CTCAE Grad 2 dokumentiert. Nur in einem Fall (0,4%) trat innerhalb der ersten 90 Tage eine schwere Nebenwirkung (CTCAE Grad 3) auf. Dieser Patient musste aufgrund eines Hirnödems stationär behandelt werden, konnte aber im Verlauf beschwerdefrei entlassen werden. Für die übrigen 107 Patienten (39,9 %) waren im 90-Tage-Fenster der Follow-Up-Untersuchungen keine neu aufgetretenen Beschwerden dokumentiert (vgl. Diagramm 27). Diagramm 29 zeigt eine detaillierte Aufschlüsselung der CTCAE 1 und 2 -Toxizität im Gesamtkollektiv. Konkret waren die häufigsten dokumentierten Symptome Kopfschmerzen, Schwäche/Abgeschlagenheit sowie lokale Alopezie bzw. lokale Hauterscheinungen. In stärkerer Ausprägung (CTCAE Grad 2) traten vor allem Kopfschmerzen (2,6 %), Schwindel (1,5 %) und Übelkeit (0,7 %) auf. In Schicht 1 betrug der Anteil der Patienten mit mindestens einem neuen Akut-Symptom 58,5 % (138/236). Bei 41,1 % (97/236) wurden lediglich leichte Symptome dokumentiert, bei 16,9 % (40/236) auch stärkere und nur in einem Fall (0,4 %) schwere. In Schicht 2 trat bei 71,9 % (23/32) mindestens ein neues Akut-Symptom auf. Die Rate moderater Toxizität lag mit 15,6 % (5/32) auf ähnlichem Niveau ( $p=0,179$ ;  $\chi^2$ -Test). Es trat keine schwere Akuttoxizität auf (vgl. Diagramm 28).



**Diagramm 27: Klinische Akuttoxizität (< 90d nach Radiatio) (Gesamtkollektiv)**



**Diagramm 28: Klinische Akuttoxizität (<90d nach Radiatio) - Schichten nach WHO-Grading (p=0,179;  $\chi^2$ -Test)**



**Diagramm 29: Akuttoxizität – Aufgeschlüsselt nach Symptomen (Gesamtkollektiv)**

#### 4.7.2. Klinische Spättoxizität

Auswertbare Informationen zur Spättoxizität waren für 281 Patienten des Gesamtkollektivs verfügbar. Von diesen war bei 35,9 % (101/281) mindestens ein neues Symptom im Sinne einer möglichen Spättoxizität dokumentiert. Bei 24,2 % (73/281) traten lediglich leichte Symptome auf, bei 8,6 % (26/281) auch stärkere Beschwerden (CTCAE 2). Auch bei den Spätsymptomen gehörten Kopfschmerzen und Schwäche/Abgeschlagenheit zu den häufigsten Symptomen. Letzteres gehörte mit 1,8 % der Fälle auch zu den häufigsten Symptomen moderater Stärke (CTCAE 2) gefolgt von Schwindel und konvulsiven Anfällen (einmalig oder fokal) mit jeweils 1,4 % (vgl. Diagramm 30). Zwei Patienten (0,7 %) zeigten Ereignisse, die als potentielle schwere Toxizität erfasst wurden: Ein Patient erlitt rezidivierende generalisierte Anfälle ein anderer entwickelte eine Karotisstenose, die im Bestrahlungsgebiet lag und nicht durch Tumorwachstum bedingt schien.

Innerhalb von Schicht 1 trat bei 38 % (95/250) mindestens ein neues Symptom im Sinne einer potentiellen Spättoxizität auf, bei 27,2 % (68/250) lediglich leichte, bei 10 % (25/250) auch stärkere und bei 0,8 % der Patienten (2/250) schwere Symptome. Erneut waren die Raten in Schicht 2 nicht signifikant anders: CTCAE 1: 16,1 % (5/31), CTCAE 2: 3,2 % (1/31) schwer: 0 (p=0,22;  $\chi^2$ -Test).

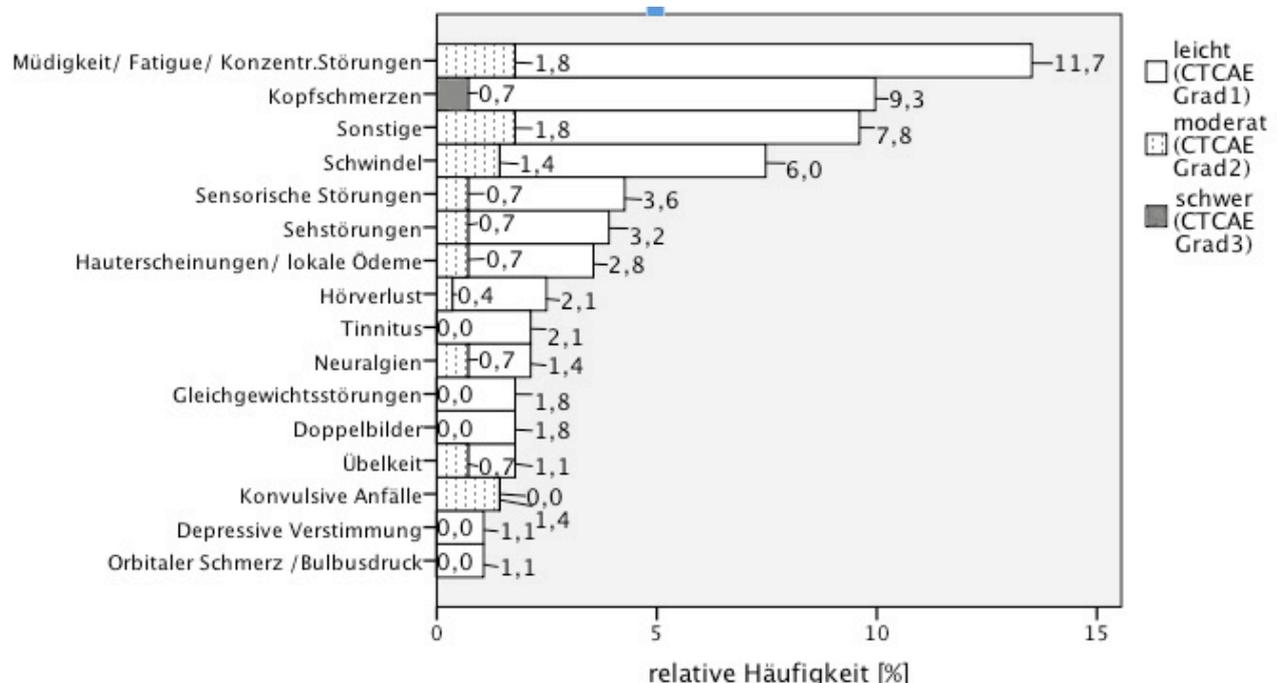


Diagramm 30: Spättoxizität – Aufgeschlüsselt nach Symptomen (Gesamtkollektiv)

### 4.7.3. Perifokale Strahlenreaktionen nach Radiotherapie

Neuaufgetretene peritumorale Ödeme und Schrankenstörungen wurden in den radiologischen Verlaufskontrollen bei 15,2 % der Patienten des Gesamtkollektivs (46/302) beobachtet. Strahlennekrosen wurden in keinem Fall beobachtet.

In Schicht 1 lag die Rate perifokaler Reaktionen mit 12,7 % (34/267) signifikant niedriger als bei den WHO 2 und 3 Meningeomen mit 34,3 % (12/35)( $p=0,002$ ;  $\chi^2$ -Test) (vgl. Diagramm 31).

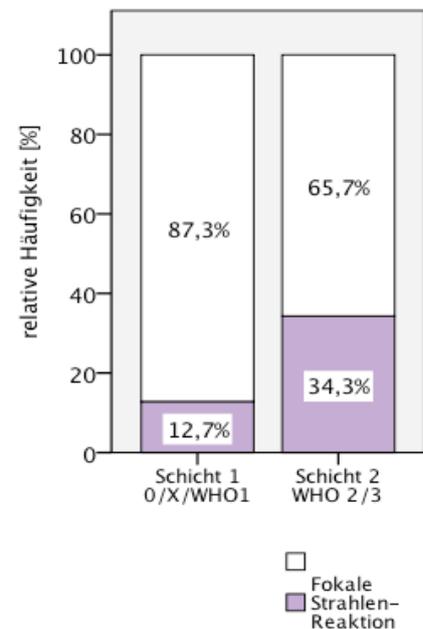


Diagramm 31: Rate perifokaler Strahlenreaktionen (Schicht 1 vs. 2)

### 4.7.4. Einsatz von Kortikosteroiden

Kortikosteroide zur Linderung potentiell strahlenbedingter Symptome wurden in 13,6 % der Fälle des Gesamtkollektivs eingesetzt (41/302). In Schicht 1 war eine Kortikosteroid-Behandlung mit 12,0 % der Fälle (32/276) seltener notwendig als in Schicht 2 mit 25,7 % der Fälle (9/35) ( $p=0,035$ ;  $\chi^2$ -Test).

## 4.8. Evidenz zur LINAC-basierten Meningeom-Bestrahlung – Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Autor	Fraktionierung	Lokalisation	Pat. Zahl	WHO - Grade	Tumorvolumen	Indikation RT	FU	5J-PFS	Radiolog Regress	Klin. Besserung	Toxizität
			[n]	[n] 0 / 1 (2 / 3)	Median [cm <sup>3</sup> ]	[%]	Median [Monate]	[%]	[%]	[%]	[%]
<b>WHO 0 / 1</b>											
<b>LINAC - FSRT</b>											
Brell 2006 <sup>108</sup>	FSRT	SC	30	13 / 17	11,3	p: 43, pO: 57	50	4J: 93,0	20	50	Akut: 46 % (alle mild+transient) Spät: 6,6 % (Dysphasie+Amnesie, Epilepsie)
Estall 2009 <sup>29</sup>	FSRT	Alle	128	35 / 62 (20 / 11)	–	p:32, pO: 68	64	93,0	–	–	–
Litre 2009 <sup>34</sup>	FSRT	SC	100	–	–	p: 74, r: 26	33	94,0	9	50-81	keine
Metellus 2010 <sup>87</sup>	FSRT	SC	53	39 / 11 (3 / -)**	11,7	p: 53, pO: 47	83	98,1** 10J: 95,9**	30,2	59	Akut: 16,9 % mild, 5,7% moderat Spät: 1,9 % (1 Abducensparese)
Adeberg 2011 <sup>109</sup>	FSRT	ONSM	40	19 / 21	9,2	p: 48, a: 22, r: 30	60	100,0	–	44	Akut: ca.20 % Müdigkeit, Kopfschmerzen, Spät: 2,5 % (Skotome)
Minniti 2011 <sup>75</sup>	FSRT	SB große Tum	52	-- / 52	35,4	p: 18, r: 34	42	93,0	23	20	mild: 27 %
Onodera 2011 <sup>47</sup>	FSRT	SB	27	10 / 17	9,1	p: 41, a: 15, r: 44	63	84,6	7,4	–	keine „adverse events“
Tanzler 2011 <sup>49</sup>	FSRT, IMRT 19xakzell.	96% SB	146	55 / 91	3,0cm DM	p:60, pO: 40	88	97,0	–	–	Spät: schwer: 6,8 %, (Nervenschäden, Visusverlust), 1 tödliche Radionekrose (hyperfraktionierte RT).
Compter 2012 <sup>30</sup>	FSRT	–	72	37 / 29 (6)	10,0	p:64, pO: 36	50	95,0	18,6	47	spät: 20,8 % schwer: 4,2%
Paulsen 2012 <sup>82</sup>	FSRT	ONSM	113	65 / 44 (4 / -)**	5,5	p: 63, a: 37, r: 2	43	98,0**	4,4	>17	mild: ≥ 39 % einschl. Alopezie moderat: ≥ 21 %
Shen 2012 <sup>110</sup>	FSRT	SB	224	112 / 108 (4 / -)**	8,7	p:51, a:18, r:26 reRT: 5	53	90,6**	–	30-40	12,5 % „adverse events“ (u.A. 2,2 % Strahlennekrosen)
Soldà 2012 <sup>111</sup>	FSRT	alle	222	94 / 128	–	p:46, a:17, r: 37	43	93 10J: 86	–	27	Akut: Alopezie:100 %, Kopfschmerzen ca 5 % Spät: ca 7 % (addiert; Trigeminusneuralgie, Visusverlust, Kognitive Verschlechterung u.a.)
Combs 2013 <sup>112</sup>	FSRT, IMRT	SB	507	238 / 234 (20 / 15)	53,4 (PTV)	p:29, a:45, r:26	107	GK: 94,0** WHO1: 10J: 91	–	–	Akut: „sehr wenig“ Alopezie, Kopfschmerzen Schwäche QOL-Fragebögen: 37,5 % verbessert, 47,7 % unverändert, 11 % verschlechtert
Fokas 2014 <sup>46</sup>	49 hFSRT 16 SRS	alle	318	176 / 142	14,0	p:55, pO: 45	50	92,9 10J: 87,5	–	8-13	Akut: CTC 1-2 v.a. Kopfschmerzen, Konjunctivitis, Schwindel; CTC 3 nur bei Pat nach postop RT Spät: CTC 1-2 12 %
<b>präsentiertes Kollektiv Charite</b>	<b>nFSRT hFSRT SRS</b>	<b>alle</b>	<b>302</b>	<b>217 / 50 (20 / 15)</b>	<b>WHO0/1: 7,1</b>	<b>WHO0/1: p:54, a:18, r:28</b>	<b>WHO0/1: 38</b>	<b>WHO0/1: 92,8 10J: 74,8</b>	<b>18</b>	<b>–</b>	<b>Akut: CTC 1: 42,9 % CTC 2: 16,8 %, CTC3: 0,4 % Spät: CTC 1-2: 35,9 % CTC3:0,7 %</b>

LINAC - SRS											
Kimball 2009 <sup>113</sup>	SRS	SC	47	35 / 10 (2 / -)**	K.A.	p:74, pO: 26	50	100,0**	–	66	–
Spiegelmann 2010 <sup>114</sup>	SRS	SC	102	69 / 33	7,0 cm3	p:68, pO: 32	60	98,0	58	39	Akut: "wenige" Fälle Kopfschmerzen, Übelkeit Spät: 1 %persistierende Kopfschmerzen, 2 % transiente Neuropathien 2 % Hydrozephalus 4 % bleibende Neuropathien,
Dos Santos 2011 <sup>115</sup>	SRS	SC	88	–	K.A.	p:53, pO: 47	87	92,5	74	51	Akut: keine Angaben Spät: keine „schwere“ Spättox
Abdelaziz 2011 <sup>116</sup>	SRS	alle	30	–	4,0 cm3	p:77, pO: 23	42	93,3	30	64	–
El Majdoub 2012 <sup>117</sup>	SRS	alle	78	0 / 70 (6 / 2)**	4,8 cm3	p:41, a:33, r:26	80	98,0**	27	34	Akuttox: 4,3 %, vollst. regredient nach Steroidtherapie spät: 2,8% - permanente Trigemini-neuralgie
WHO 2 / 3											
Katz 2005 <sup>118</sup>	FSRT 22 akzell.!	alle	36	(27 / 9)	–	a: 78, r:22	41	WHO2/3: 45,0	–	–	nFSRT: 0 % CTC3-4 hyperfraktioniert: 55 % CTC3-4 ! (30,6 % Strahlennekrosen)
Estall 2009 <sup>29</sup>	FSRT	alle	31	(20 / 11)	–	–	64	WHO2: 45,0 WHO3: 81,0	–	–	–
Mair 2011 <sup>119</sup>	nur nach subtot. Resektion	alle	30	(30 / –)	–	A:100	–	WHO2: 58	–	–	–
Adeberg 2012 <sup>120</sup>	FSRT+Ca rbon- lonen Th	alle	85	(62 / 23)	PTV: 156	p:8, a:60, r:32	73	WHO2: 50 WHO3: 13	–	29	Akut: mild, transient i.d. meisten Fällen, keine „schweren“
Park 2013 <sup>121</sup>	FSRT	alle	27	(27 / –)	–	a:27	43	WHO2: 58,7	–	–	Akut: mild, transient i.d. meisten Fällen Spät: Neuropathien, Kognitive Einschränkung u.a. (keine Häufigkeiten angegeben)
Press 2014 <sup>122</sup>	IMRT	alle	46	(46 / –)	8	p: 15, a:85	26	WHO2 3J: 62,0	–	–	Strahlennekrosen bei 4 %
<b>präsentiertes Kollektiv Charite</b>	nFSRT hFSRT SRS	alle	<b>35 WHO 2/3</b>	<b>(20 / 15)</b>	<b>3,1</b>	<b>WHO2/3: p:3, a:43 r:54</b>	<b>WHO2/3: 12</b>	<b>WHO2: 41,8 WHO3: 3J: 36,1</b>	<b>14</b>	<b>–</b>	<b>s.o.</b>

**Tabelle 8: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche zur LINAC-Therapie von Meningeomen. Studien publiziert ab 2005 mit mindestens 25 Patienten, gruppiert nach WHO Grading und Fraktionierung**

– : Keine Angaben, \*\* : keine separaten Angaben zu WHO0/1 Meningeomen, Wert schließt WHO2/3 Fälle mit ein, **RT**: Radiotherapie, **FSRT**: Fraktionierte Stereotaktische Radiotherapie, **IMRT**: Intensitätsmodulierte Radiotherapie, **akzell.**: akzellertiertes/hyperfraktioniertes Bestrahlungsschema **SRS**: Radiochirurgie, **SC**: sinus cavernosus, **SB**: Schädelbasis, **ONSM**: Optikusmeningeome, **DM**: Durchmesser, Indikation: **p**: primär, **pO**: post-operativ, **a**: adjuvant, **r**: bei Rezurrenz/ fortschreitendem Wachstum, **QOL**: Quality of life ; Folgende Studien wurden wegen zwischenzeitlich aktuelleren Ergebnissen des selben Zentrums sowie vermuteten Überschneidungen im Kollektiv nicht aufgeführt: Hamm 2008<sup>123</sup> und Henzel 2006<sup>124</sup> (stattdessen: Fokas 2014<sup>46</sup>), sowie Milker Zabel 2009<sup>125</sup> (stattdessen: Adeberg 2011<sup>120</sup>).

## 5. Diskussion

### 5.1. Patientenkollektiv und Tumorvariablen

In den meisten Aspekten zeigte die hier untersuchte Population eine ähnliche Verteilung wie bisher publizierte Kollektive. Das mediane Alter zum Bestrahlungszeitpunkt lag mit 60 Jahren nahe dem Median der systematischen Literaturrecherche von 56 J (52 - 59 J) (vgl. **Tabelle 8** mit entsprechenden Belegen). Auch die Geschlechtsverteilung mit weiblicher Prädominanz im Gesamtkollektiv ( $m : w = 1 : 2,1$ ) stimmt mit der Literatur und der US-amerikanischen Krebsstatistik überein (Literaturrecherche:  $1 : 1,7 - 4,4$ ; Median:  $1 : 2,5$ , CBTRUS:  $1 : 2,27$ )<sup>1</sup> (vgl. **Tabelle 8**). Dass sich in Schicht 2 mit  $1,7 : 1$  ein signifikant höherer Männeranteil fand, deckt sich mit statistischen Beobachtungen, dass die weibliche Prädominanz bei WHO 2 und 3 Meningeomen weniger stark ausfällt (CBTRUS:  $1 : 1,3$ )<sup>1</sup>.

Von den benignen Meningeomen im Kollektiv waren mit 92,9 % die meisten an der Schädelbasis und nur wenige an Falx oder Konvexität lokalisiert (3,7 % bzw 3,4 %). Diese Verteilung stimmt mit vergleichbaren Kollektiven überein<sup>46,48,116</sup> (jeweils 90,2 %, 90 % bzw. 86,2 % Schädelbasismeningeome) und spiegelt die Patientenselektion zur RT wieder. Benigne Meningeome der Konvexität lassen sich häufiger komplett reseziieren und werden dann in der Regel nicht zusätzlich bestrahlt. Schädelbasismeningeome dagegen sind häufig nur inkomplett oder gar nicht zu reseziieren und stellen somit die typischen Ziele der Radiotherapie dar (vgl. Abschnitt 2.2.4)<sup>67</sup>. Dies zeigt sich auch in der Aufteilung nach dem CLASS Schema für das Operationsrisiko<sup>100</sup>, nach der sich 70,9 % der Meningeome an Lokalisationen mit hohem und 13,2 % an solchen mit mittlerem OP-Risiko befanden. Bemerkenswert ist diese Erkenntnis vor allem in Anbetracht der niedrigen Komplikationsraten nach Strahlentherapie im Vergleich mit den hohen Operationsrisiken an diesen Lokalisationen. Von den WHO 2 und 3 Meningeomen lagen dagegen nur 22,9 % an der Schädelbasis und mit 48,6 % die meisten an der Konvexität. Einerseits ist die beschriebene Patientenselektion hier nicht zu erwarten, da WHO 2 und 3 Meningeome unabhängig vom Resektionsgrad bestrahlt werden, andererseits scheinen diese bösartigeren Typen auch prinzipiell seltener an der Schädelbasis aufzutreten<sup>126</sup>.

Das kalkulierte mediane Tumolvolumen betrug bei den fraktioniert bestrahlten Tumoren  $7,5 \text{ cm}^3$  und bei den SRS Behandlungen  $1,8 \text{ cm}^3$  und war damit in beiden Gruppen relativ gering. Im Literaturvergleich wurden für Kollektive fraktionierter RT Tumorumfänge von  $8,0$ ,  $8,7$ ,  $9,1$ ,  $11,3$ ,  $11,7$ , und  $14 \text{ cm}^3$  angegeben (reine ONSM Kollektive ausgenommen) (vgl. **Tabelle 8**). Aus der Reihe fielen lediglich das Kollektiv von Minniti et al. mit  $35,4 \text{ cm}^3$  (hier wurden allerdings spezifisch große Schädelbasismeningeome ausgewertet)<sup>75</sup>, und Combs et al.<sup>112</sup>, die das mediane PTV angaben. Für radiochirurgische Kohorten wurden  $4,0$ ,  $4,8$  und  $7,0 \text{ cm}^3$  angegeben<sup>114,116,117</sup>. Ein möglicher Grund für die vergleichsweise geringe Tumorgöße des präsentierten Kollektivs könnte in der Erhebung voroperierter Tumoren liegen. In der hier präsentierten Auswertung wurde nur die tatsächlich verbleibende Tumormasse vor RT im MRT erfasst, so dass beispielsweise 13 komplett resezierte Tumore mit einem Volumen von  $0 \text{ cm}^3$  in die Berechnung einfließen. Keine andere Publikation macht zum Vorgehen hier konkrete Angaben. Es wäre jedoch möglich, dass teilweise das primäre Tumolvolumen vor Resektion (und anschließender RT) oder aber das Planungszielvolumen inklusive Tumorbett nach Resektion als Tumorgöße erfasst wurde. Behandelt man die Fälle mit  $0 \text{ cm}^3$  Volumen als fehlend, lag das mediane Volumen der fraktioniert bestrahlten Tumore bei  $8,8 \text{ cm}^3$  und damit eher im Spektrum des Literaturvergleichs. Dass die atypischen und anaplastischen Meningeome im Schicht-Vergleich signifikant kleiner waren als die benignen Tumore, erklärt sich dadurch, dass sie fast ausschließlich postoperativ adjuvant bestrahlt wurden.

Mit einem Anteil von  $53,6 \%$  wurden über die Hälfte der benignen Meningeome im Kollektiv ohne chirurgische Vorbehandlung primär bestrahlt. Im Literaturvergleich schwankte der Anteil in zwischen  $28,6 - 77 \%$  und lag meistens ähnlich hoch bei  $45 - 60 \%$  (vgl. **Tabelle 8** mit entsprechenden Belegen). Hieraus wird deutlich dass die Primärtherapie nicht resektabler Fälle in der Praxis der Meningeom-Bestrahlungen bereits einen ebenso großen Anteil einnimmt wie die adjuvante Behandlung.

Die mediane Nachbeobachtungszeit (FU) der vorliegenden Auswertung betrug im Gesamtkollektiv 35 Monate (Schicht 1: 38 M) und lag damit im unteren Feld des Literaturvergleichs. In den 19 Studien zu benignen Meningeomen schwankte das mediane FU zwischen  $30 - 107$  Monaten (MW:  $60,2 \text{ M}$ ) (vgl. **Tabelle 8**). Grund für das vergleichsweise kurze FU war vor allem eine große Zahl von Patienten, die frühzeitig die Nachsorge abbrachen oder in einem anderen Zentrum fortsetzten. Ob dies an langen Anfahrtswegen vom Wohnort oder anderen Gründen liegt bleibt unklar. In

Schicht 2 war das mediane FU mit 12 Monaten sehr kurz. Da mit dem Auftreten eines Progresses die Nachbeobachtung endet, ist dies auch auf die deutlich schlechtere lokale Kontrolle der WHO 2 und 3 Meningeome zurückzuführen.

## **5.2. Lokale Kontrolle im ausgewerteten Kollektiv**

Die Auswertung der lokalen Kontrolle nach LINAC Therapie zeigte für die 267 gutartigen Tumore des Kollektivs (Schicht 1) eine hohe lokale Kontrolle mit PFS-Raten von jeweils 96,8 % nach 3 Jahren, 92,8 % nach 5 Jahren und 74,8 % nach 10 Jahren. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Zentren. In den 19 in der Literaturrecherche eingeschlossenen Studien zur LINAC-Bestrahlung von benignen Meningeomen mit insgesamt über 2000 Patienten wurden 5J-PFS-Raten zwischen 84,6 und 100 % beobachtet. Nur in einem Zentrum lag die Rate unter 90 %<sup>47</sup>. Im Median aller Studien lag das 5J-PFS bei 95 % (vgl. **Tabelle 8**).

Zwar muss man voranstellen, dass alle bisher vorliegenden retrospektiven Auswertungen mangels Kontrollgruppen keinen eindeutigen Beweis liefern können, dass die gute Tumor-Kontrolle tatsächlich auf die Radiotherapie und nicht auf das langsame Wachstum der Meningeome zurückzuführen ist. Doch vor dem Hintergrund, dass für ähnliche Kollektive nach lediglich subtotaler Resektion durchweg hohe Rezidiv- bzw. Wachstumsraten beschrieben wurden<sup>56-58,67</sup>, scheint es naheliegend, dass die stereotaktische Bestrahlung in der Lage ist Meningeome in Ihrem Wachstum aufzuhalten oder zumindest zu bremsen.

Die Tumorkontrolle nach LINAC-RT scheint dabei ähnlich gut zu sein wie nach erfolgreicher Komplettresektion. Eine Auswertung von 465 komplett resezierten, benignen Meningeomen ergab progressfreie Überlebensraten von 88 % nach 5 Jahren sowie 75 % nach 10 Jahren<sup>57</sup>. Condra et al. beobachteten bei 174 Meningeomen die komplett reseziert werden konnten (hier definiert als Simpson 1-3) PFS-Raten von 93 % nach 5 und 80 % nach 10 Jahren<sup>67</sup>. Eine aktuelle Auswertung von Konvexitätsmeningeomen nach Simpson-1- oder 2-Resektion sah nach ca. 36 Monaten Nachbeobachtung bei den WHO 1 Meningeomen 100% lokale Kontrolle<sup>127</sup>.

Dass die Prognose der atypischen und anaplastischen Meningeome signifikant schlechter ausfiel, (WHO 2: 3J-PFS: 62,7, 5J-PFS: 41,8 %; WHO 3: 3J-PFS: 36,1%;  $p < 0,001$ ; log-Rang) ist ebenfalls konform mit den Erfahrungen anderer Zentren. In den

fünf Studien der Literaturrecherche, die eine spezifische Auswertung von WHO 2-Meningeomen enthielten, wurden ebenfalls deutlich niedrigere 5J-PFS-Raten von jeweils 45 %, 50 %, 58 % und 58,7 %<sup>29,119–121</sup> bzw. ein 3-Jahres PFS von 62% beobachtet<sup>122</sup>. Dies bestätigt, dass höhergradige Meningeome auch unter Einsatz moderner, hochkonformaler Strahlentherapie eine Herausforderung darstellen.

### **5.3. Lokale Kontrolle benigner Meningeome - Prognostische Faktoren**

#### **5.3.1. Prognostische Bedeutung der Tumorgroße**

Die Tumorgroße ist eine der Variablen, die in der univariaten Analyse einen prognostischen Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle zeigten. Ein Volumen unter 15 cm<sup>3</sup> war danach mit besserem PFS assoziiert (p=0,009). In der multivariaten Analyse blieb dieser Faktor jedoch nicht signifikant.

Auch in der Literatur wurde die Tumorgroße bereits vielfach und mit kontroversen Ergebnissen auf ihren Einfluss hin untersucht: Milker-Zabel et al. beobachteten bei 317 fraktioniert bestrahlten Meningeomen ein schlechteres PFS bei einer Tumorgroße über 60 cm<sup>3</sup> (univariat, p<0,001). Dabei gingen allerdings auch 8,2 % atypische Meningeome ohne Stratifizierung in die Auswertung ein<sup>48</sup>. Onodera et al. errechneten ebenfalls ein schlechteres 5J-PFS bei größeren Tumoren (<9,1 cm<sup>3</sup>: 91,7 %, >9,1 cm<sup>3</sup>: 75,8%; p=0,022)<sup>47</sup>. Multivariate Analysen wurden in beiden genannten Studien nicht durchgeführt. Auch Shen et al. sahen im univariaten Vergleich eine Verschlechterung der Tumorkontrolle mit zunehmendem Volumen (HR pro 1cm<sup>3</sup>: 1,03; p=0,03). In der multivariaten Analyse war dieser Einfluss jedoch nicht mehr signifikant<sup>110</sup>. Die Mehrzahl der Studien der Literaturrecherche entdeckte keinen prognostischen Wert in der Tumorgroße<sup>30,46,49,75,108,113,115</sup>. Die einzige Studie, die auch im multivariaten Vergleich eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle bei steigender Tumorgroße beobachtete (p=0,02; HR:1,02), ist die multizentrische Auswertung zu Gamma-Knife-basierter SRS mit 4565 Patienten von Santacrose et al.<sup>84</sup>.

Eine denkbare Erklärung für eine schlechtere lokale Kontrolle größerer Tumore bei Gamma-Knife-basierter SRS besteht darin, dass mit zunehmendem Volumen eine höhere Zahl sphärischer Isozentren benötigt wird, mit der Gefahr einer sinkenden Dosisinhomogenität. Für die LINAC-Bestrahlung, die auch bei größeren Tumoren oft nur ein einziges Isozentrum benötigt, dürfte die Größe allein jedoch unproblematisch sein.

Plausibler erscheint, dass große Schädelbasismeningeome oft auch komplexere Tumorformen aufweisen, etwa durch Wachstum entlang der Duraduplikaturen, und dass diese auch am LINAC mit moderner Mikrokolimation schwerer homogen zu bestrahlen sind. Ohne konkrete Untersuchungen kann diese Frage jedoch nicht abschließend beantwortet werden.

Mit Blick auf die widersprüchlichen Ergebnisse der Literatur und vor dem Hintergrund, dass die Tumorgröße in der vorliegenden multivariaten Analyse keinen unabhängigen Einfluss aufwies, muss auch eine Verzerrung erwogen werden. Angesichts der Feststellung, dass sich unter den Meningeomen über 15 cm<sup>3</sup> ein größerer Anteil sowohl mehrfach-voroperierter als auch vorbestrahlter Tumoren fand (vgl. Abschnitt 4.5.1), könnten diese Variablen Störfaktoren, *Confounder*, darstellen und einen scheinbaren Einfluß der Tumorgröße bedingen.

### **5.3.2. Prognostische Bedeutung der Tumorlokalisierung**

Schädelbasismeningeome zeigten im univariaten Vergleich eine bessere lokale Kontrolle als Meningeome der Falx oder Konvexität ( $p=0,001$ ), wenngleich auch dieser Faktor in der multivariaten Analyse nicht mehr signifikant war. Ein möglicher prognostischer Wert der Lokalisation wurde bereits in anderen retrospektiven Analysen beobachtet:

Solda et al. evaluierten 222 fraktioniert bestrahlte, benigne Meningeome und sahen in der multivariaten Analyse eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle bei Meningeomen der Falx als bei Schädelbasis-Meningeomen (inkl. ONSM und paraselläre Region) ( $p<0,0001$ )<sup>111</sup>. Auch in der multivariaten Analyse der großen Gamma-Knife-Studie zeigten Meningeome an der Konvexität im Vergleich zu Schädelbasismeningeom eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle (HR: 1,7;  $p=0,001$ )<sup>84</sup>. Die übrigen Studien der Literaturrecherche führten keine entsprechenden Analysen durch.

Prinzipiell muss auch hier die Möglichkeit eines scheinbaren Zusammenhangs durch *Confounder* in Betracht gezogen werden. Beispielsweise wäre plausibel, dass Konvexitätsmeningeome in strahlentherapeutischen Kollektiven durch einen Selektionsbias häufiger problematische Verläufe aufweisen und häufiger mehrfach voroperiert oder vorbestrahlt sind. In Kreuztabellen geprüft waren diese Merkmale jedoch nicht unterschiedlich verteilt. In beiden genannten Studien wurde die Lokalisation zudem multivariat mit diesen anderen Variablen getestet. Dies spricht für

einen unabhängigen Einfluss. Dass in der vorliegenden multivariaten Analyse kein signifikanter Einfluss nachzuweisen war, ist umgekehrt kein Beweis für einen fehlenden Zusammenhang. Denn neben dem allgemeinen Problem einer hohen Zahl von Zensierung in der Cox-Analyse (vgl. Abschnitt 5.6) wird die statistische Nachweiskraft hier durch eine ungleiche Größe der Vergleichsgruppen gemindert (248 benigne Schädelbasismeningeome stehen 10 Falx- und 9 Konvexitätsmeningeomen gegenüber).

Nimmt man eine tatsächliche prognostische Bedeutung der Tumorlokalisierung an, so stellt sich die Frage, welche mit der Lokalisation verbunden Eigenschaften diesen Unterschied bedingen könnten. Ketter et al., die anhand genetischer Analysen von 661 Meningeomen ein dreistufiges Modell der weiteren Entartungswahrscheinlichkeit entwickelten, beobachteten eine hochsignifikante Korrelation zwischen Lokalisation und zytogenetischen Veränderungen. Meningeome der Konvexität wiesen häufiger eine Progressions-assoziierte Zytogenetik auf als Schädelbasismeningeome<sup>128</sup>. Eine Erklärung hierfür könnte im ontogenetischen Ursprung der Meningeome liegen. Kalamarides et al., die vor kurzem gemeinsame Vorläuferzellen von Arachnoidea und Dura mater als Ursprung von Meningeomen suggerierten, stellten fest, dass diese Zellen im Bereich der Schädelbasis aus dem Mesoderm und im Bereich der Konvexität aus dem Neuralrohr entstanden<sup>10</sup>.

### **5.3.3. Prognostische Bedeutung der chirurgischen Vorbehandlung**

Interessanter Weise zeigten primär bestrahlte Meningeome im univariaten Vergleich eine bessere lokale Kontrolle als solche, die postoperativ bestrahlt wurden (5J-PFS 96,8 % vs. 88,5 %;  $p=0,022$ ). Allerdings wurde in einer weiteren Differenzierung deutlich, dass vor allem multiple Voroperationen mit einem schlechteren 5J-PFS assoziiert waren (75,1 %;  $p=0,005$ ). Einfach voroperierte Tumore schnitten nicht signifikant schlechter ab als primär bestrahlte (96,6 %;  $p=0,245$ ).

Auch der prognostische Wert einer Voroperation für die Tumorkontrolle nach RT wurde bereits in anderen Studien beleuchtet. Sowohl in der aktuellen Auswertung der Marburger Gruppe von 318 benignen Meningeomen als auch bei Soldá et al. war eine Voroperation vor RT nach univariater Analyse mit schlechterer lokaler Kontrolle assoziiert ( $p=0,028$  bzw.  $p=0,04$ )<sup>46,111</sup>. In beiden Studien blieb der Zusammenhang jedoch multivariat nicht signifikant. Die große GKRS-Studie von Santacrose et al. sah

wiederum auch multivariat eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle bei voroperierten Meningeomen als nach primärer GKRS (10J-PFS: 83,2 % vs 92,7 %;  $p < 0,001$ ).

Die Heidelberger Gruppe dagegen, die mit 507 Schädelbasismeningeomen das bisher größte LINAC-Kollektiv auswertete, verglich univariat primäre, adjuvante und bei Rezidiv durchgeführte RT und beobachtete keinen Unterschied im PFS ( $p = 0,11$ ). Combs et al.<sup>112</sup> und Brell et al.<sup>108</sup> wiesen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied nach.

Eine denkbare Erklärung für einen tatsächlichen, prognostisch negativen Einfluss einer Voroperation wäre, dass die Tumorabgrenzung in der Bestrahlungsplanung durch postoperative Artefakte wie meningeale Kontrastmittelaufnahme, unregelmäßig verteilte Tumorreste oder schwer vom Tumor differenzierbare Fettgewebssignale erschwert wird.<sup>84,129</sup>

In der hier präsentierten Analyse wurde nun erstmals zusätzlich nach der Häufigkeit der chirurgischen Vorbehandlung differenziert und dabei festgestellt, dass nicht die einfache Voroperation, sondern mehrfache Voroperationen prognostisch ungünstig waren. Diese Feststellung lässt auch hier einen Selektionsbias als Erklärung wahrscheinlich erscheinen. So könnten mehrfache Voroperationen und Rezidiven auf biologisch aggressivere Tumoren hindeuten – auch innerhalb der histologisch als benigne eingestuftene Meningeome. Das WHO Grading ist zwar klar mit dem Wachstumsverhalten assoziiert, kann aber nicht alle Differenzierungen der Dignität erkennen. Biomarker wie der MIB1-Index und die p53-Expressionsrate geben beispielsweise Hinweise zu unterschiedlichen Wachstumstendenzen unter den WHO 1 Meningeomen<sup>97</sup>. Auch das Risiko für eine fortschreitende Entdifferenzierung scheint nicht bei allen WHO 1 Tumoren gleich zu sein. Al Mefty et al. führten rückwirkende genetische Analysen bei einer Serie von Meningeomen durch, die vor RT histologisch als benigne eingestuft worden waren aber posttherapeutisch Rezidiv und histopathologische Progression zu WHO2/3 Meningeomen zeigten. Bei der Analyse prätherapeutischer Proben dieser Tumoren sahen sie bereits im benignen histologischen Stadium komplexe karyotypische Veränderungen, die mit höhergradigen Meningeomen assoziiert sind<sup>130</sup>. Mit zunehmender Kenntnis prognostisch relevanter, genetischer Marker in Meningeomen könnten in Zukunft prätherapeutische Genotypisierungen vermehrt als Therapiekriterien genutzt werden. Tumoren, die genotypisch einen indolenten natürlichen Verlauf vermuten lassen, könnte somit eine

Therapie erspart und umgekehrt Hochrisiko-Meningeome frühzeitige aggressiver behandelt werden.

Unabhängig vom fraglichen prognostischen Einfluss der Voroperation zeigt die gute lokale Kontrolle bei den primären Bestrahlungen, dass der Verzicht auf eine bioptische Kontrolle in diesen Fällen vertretbar ist.

#### **5.3.4. Einfluss des Zeitpunkts der postoperativen Radiotherapie**

Dass nach subtotaler Resektion auch bei WHO 1 Meningeomen langfristig ein weiteres Tumorwachstum zu erwarten ist und dass adjuvante RT die lokale Kontrolle in diesen Fällen verbessert, ist unbestritten<sup>54,57,80</sup>. Doch sollten subtotal resezierte Tumore deshalb zwangsläufig direkt adjuvant bestrahlt werden oder reicht es solche Fälle zu bestrahlen, die im weiteren Verlauf tatsächlich wachsen? Interessanter Weise zeigte sich im durchgeführten Direktvergleich zwischen den Fällen, die unmittelbar postoperativ adjuvant bestrahlt wurden und solchen, die erst bei Rezidiv bzw. fortschreitendem Wachstum eine RT erhielten, kein signifikanter Unterschied in der Tumorkontrolle ( $p=0,821$ ). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Nutting et al., die unter anderem 62 adjuvant und 20 bei Rezidiv bestrahlte benigne Schädelbasis-Meningeome verglichen und ebenfalls keinen signifikanten Unterschied beobachten konnten<sup>131</sup>.

Andere Studien kamen zu gegenteiligen Ergebnissen. Bei genauer Analyse bergen diese jedoch Potential für Verzerrungen: Sowohl Milker Zabel et al.<sup>48</sup> als auch Onodera et al.<sup>47</sup> verglichen Fälle, die direkt adjuvant oder primär behandelt wurden (gruppiert), mit solchen, die bei Rezidiv bestrahlt wurden und fanden jeweils eine bessere lokale Kontrolle in der ersten Gruppe ( $p<0,06$  bzw.  $p=0,01$ ). Vor dem Hintergrund, dass zwischen primärer und postoperativer RT teilweise prognostische Unterschiede beobachtet wurden, könnte die oben genannte Gruppierung bereits die Beobachtung verzerren. Die Studie von Milker Zabel umfasste zudem auch atypische Meningeome, die mit hoher Wahrscheinlichkeit unter den Rezidivbestrahlungen überrepräsentiert waren und eine Verzerrung erwarten lassen. Onodera et al. wiesen zudem darauf hin, dass die Tumoren der Rezidiv-Gruppe fast doppelt so groß waren (12,3 cm<sup>3</sup> vs. 6,3 cm<sup>3</sup>). Da in der Arbeit gleichzeitig ein signifikant schlechteres PFS bei größeren Tumoren beobachtet wurde, ist auch hier eine Verzerrung möglich<sup>47</sup>.

Letztendlich ist für eine verlässliche Beurteilung eine prospektive Studie notwendig. Sollte sich bestätigen, dass eine spätere Bestrahlung nicht per se zu verschlechterter lokaler Kontrolle führt, ist zu diskutieren, ob benigne voroperierte Meningeome erst bei tatsächlicher Rezidivbildung zu bestrahlen, da auch die Radiotherapie trotz niedriger Komplikationsraten nicht nebenwirkungsfrei ist (vgl. Abschnitt 4.7)

### **5.3.5. Einfluss von Fraktionierung und Gesamtdosis**

Die drei verwandten Fraktionierungsschemata, nFSRT, hFSRT und SRS, zeigten im univariaten Vergleich keine signifikanten Unterschiede in der lokalen Kontrolle benigner Meningeome. Auch Fokas et al., die als einzige andere Studie der Literaturrecherche diese Analyse durchführten, beobachteten keinen signifikanten Unterschied<sup>46</sup>. Zwar lassen sich die Fraktionierungsschemata angesichts ihres unterschiedlichen Einsatzes nur bedingt vergleichen. Zumindestens scheint jedoch die Fraktionierung, und damit der Verzicht auf hohe Einzeldosen nicht mit einer schlechteren lokalen Kontrolle verbunden zu sein. Dies unterstützt die gängige Praxis unterschiedliche Fraktionierungen am LINAC in Abwägung des Sicherheitsprofils als gleichwertige Optionen einzusetzen.

Interessanter Weise zeigten sich zwischen den drei Gesamtdosisbereichen, die innerhalb der normofraktionierten Bestrahlungen verglichen wurden, ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der lokalen Kontrolle. Estall et al. führten nFRST mit vergleichsweise niedrigen Gesamtdosen durch (in 65 % 50 Gy GD) und erreichten dennoch ein sehr gutes 5J-PFS von 93 %<sup>29</sup>.

Auch die hier präsentierten Ergebnisse suggerierten, dass für nFSRT bei benignen Meningeomen niedrige Gesamtdosen von 50 - 52 Gy ausreichend wirksam sind.

### **5.3.6. Bedeutung des Geschlechts**

Das Geschlecht zeigte im vorliegenden Kollektiv keinen prognostischen Wert. Dies steht im Gegensatz zu einigen Studien, die bei männlichen Patienten eine schlechtere lokale Kontrolle nachwiesen<sup>29,84,111</sup>. Zwar erscheint bei Estall et al. aufgrund fehlender Stratifizierung nach dem WHO-Grading eine Verzerrung wahrscheinlich, da bei Männern der Anteil atypischer und anaplastischer Meningeome allgemein höher liegt<sup>29</sup>. Solda et al. sowie Santacrose et al. werteten jedoch nur benigne Meningeome aus und fanden auch nach multivariater Analyse bei Männern jeweils ein erhöhtes Progressrisiko ( $p=0,006$  und  $p<0,001$ ). Wenn man einerseits in Betracht zieht, dass

Männer mit Meningeomen häufiger atypische oder anaplastische Varianten aufweisen als Frauen mit Meningeomen, und andererseits bedenkt, dass es auch innerhalb der histologischen Grade höchstwahrscheinlich noch Abstufungen der Malignität gibt, die durch die Histologie unzureichend abgedeckt sind (wie oben besprochen; vgl. Abschnitt 5.3.3), so scheint es nicht abwegig, dass unter den männlichen Patienten auch anteilig mehr solcher riskanteren Formen zu finden sind. Dies wäre eine denkbare Erklärung für die beobachtete schlechtere Prognose.

#### **5.4. Bildmorphologisches Ansprechen und klinische Besserung**

Anders als der chirurgische Ansatz zielt die Meningeombestrahlung nicht primär auf eine Verkleinerung des Tumors ab. Ziel ist Tumorstillstand und Symptomprogression zu stoppen. Dennoch tritt auch nach einem Teil der Bestrahlungen ein bildmorphologisch nachweisbarer Tumorstillstand ein<sup>30,87,124</sup>, der nach einer prospektiven Untersuchung von Henzel et al. erst etwa zwei Jahre nach RT optimal abzuschätzen ist<sup>124</sup> und sich am ehesten durch Zelluntergang und kontrahierende Narbenbildung erklären lässt. In der vorliegenden Auswertung zeigten 17,5 % der bestrahlten Meningeome im bildgebenden Verlauf eine Größenabnahme. Die Literaturrecherche ergab publizierte Regress-Raten von 4,4 - 30,2 % nach FSRT und 26,9 - 58 % nach SRS (vgl. **Tabelle 8**). Schwankende Angaben erklären sich dabei nicht nur durch unterschiedliche FU-Zeiten, sondern auch durch sehr unterschiedliche verwendete Messungen und Kriterien. In der hier präsentierten Auswertung wurde jede sichtbare Größenveränderung berücksichtigt, die in zwei aufeinanderfolgenden Befunden erwähnt war. Andere Zentren erfassten erst eine Volumen- oder Durchmesserabnahme um mindestens 25 %<sup>30,87</sup>. Henzel et al., publizierten 2006 erstmals eine prospektive Untersuchung der Regressrate nach FSRT. Unter Anwendung genauer volumetrischer Messungen im Planungsprogramm beobachteten sie sogar bei allen 82 Meningeomen (100 %) einen Größenregress. Dieses Ergebnis suggeriert, dass ein Größenregress nach RT durchaus typisch ist und es lediglich einer hohen Messgenauigkeit und ausreichend langer Beobachtungszeit bedarf um ihn nachzuweisen.

Relevanter als sichtbare Größenabnahme ist die Wahrscheinlichkeit klinischer Besserung nach Radiotherapie. Leider konnte das klinische Ansprechen in der

vorliegenden Arbeit nicht adäquat ausgewertet werden, da hierzu die verfügbare Dokumentation des Symptomverlaufs nicht ausreichend genau war. Mehrere der in der Literaturrecherche ausgewerteten Studien erhoben jedoch auch diesen Aspekt: Symptomverbesserungen wurden mit 17 - 81 % im Schnitt häufiger beobachtet als makroskopisches Ansprechen (vgl. **Tabelle 8**). Shen et al. verzeichneten z.B. in 57 % der Fälle Verbesserungen mindestens eines Symptoms<sup>110</sup>. Combs et al. werteten 283 Patientenfragebögen aus und erhoben eine subjektive Gesamtverbesserung der klinischen Symptomatik bei ca 44 % der Patienten<sup>112</sup>. Interessanter Weise scheinen makroskopischer Regress und klinische Verbesserung nur relativ schwach miteinander zu korrelieren<sup>110,124,132</sup>. Pirzkall et al. etwa beobachteten in 25 % der Fälle radiologischen Tumorregress – teilweise bereits nach 6 Wochen. Mit 60 % erlebten aber deutlich mehr Patienten eine klinische Symptomverbesserung und diese stand wiederum nur in 17 % der Fälle mit einem Tumorregress in Verbindung<sup>132</sup>. Einerseits muss also ein sichtbarer Tumoregress nach RT nicht zwangsläufig zu klinischer Verbesserung führen. Umgekehrt bewirkt die RT auch ohne sichtbares Korrelat bei einem hohen Anteil der Patienten eine klinische Besserung. Eine denkbare Erklärung hierfür ist eine Umverteilung der Blutversorgung zugunsten normalen Hirngewebes nach RT, wie von Shen et al. suggeriert<sup>110</sup>.

## **5.5. Bewertung der Toxizität**

### **5.5.1. Limitationen der Toxizitätserfassung**

Die hier präsentierten Ergebnisse zur radiogenen Toxizität, insbesondere der Spättoxizität, müssen unter dem Vorbehalt einiger methodischer Einschränkungen interpretiert werden. Im Unterschied zum radiologischen Verlauf, der in den MRT Befunden sehr einheitlich dokumentiert war, stellte sich die Erfassung der Toxizität anhand der Follow-Up-Epikrisen schwierig dar: So war der klinische Verlauf sowohl tumorbedingter Beschwerden als auch potentieller Toxizität leider nicht standardisiert dokumentiert, sondern in untersucherabhängiger Genauigkeit im Fließtext vermerkt. Die Akuttoxizität war dabei eindeutiger dokumentiert, weil in der Regel explizit von strahlenbedingten Symptomen gesprochen wurde. In den Epikrisen späterer FU-Untersuchungen war dagegen häufig nicht eindeutig, ob ein beschriebenes Symptom

bereits vor Strahlentherapie bestanden hatte und zur Verlaufsbeurteilung erwähnt wurde oder ob es sich um eine neue, potentielle Nebenwirkung handelte.

Um dennoch eine Erfassung der Therapiesicherheit zu ermöglichen wurde versucht, die Epikrisen mit einer möglichst eindeutigen, nachvollziehbaren Operationalisierung auszuwerten (vgl. Abschnitt 3.6.3). Mit dem Ziel, die Toxizität nicht zu unterschätzen, wurde hierbei jedes neu dokumentierte Symptom, das im Befundtext nicht explizit als Folge einer anderen Erkrankung gedeutet worden war, als potentielle Toxizität erfasst. Dieses Vorgehen lässt eine akzeptable Sensitivität bei niedriger Spezifität erwarten. Nicht zuletzt schränkt auch die kurze mediane Nachbeobachtungszeit die Aussagekraft der Toxizitätsauswertung ein (vgl. Abschnitt 3.6.3), da hierdurch Spätschäden, die mit größerer Latenz auftreten, übersehen worden sein könnten.

Eine Auswertung der Literatur bezüglich der Toxizität wird dadurch erschwert, dass diese von den auswertenden Zentren mit unterschiedlicher Genauigkeit und nicht standardisiert erfasst wurde. Aus der Zusammenschau der verschiedenen Angaben kann jedoch ein Eindruck gewonnen werden. Eine genaue Auflistung der berichteten Toxizität ist in der tabellarischen Übersicht zur Literaturrecherche dargestellt (vgl. **Tabelle 8**).

### **5.5.2. Komplikationen und schwere Spättoxizität sind selten**

Zunächst ist zu betonen, dass die Rate schwerer Komplikationen in dieser wie auch den anderen aktuellen Arbeiten ausgesprochen niedrig ausfiel. Es gab nur einen Fall von Akuttoxizität des CTCAE Grades 3 (0,4 %) in Form eines stationär behandlungsbedürftigen Hirnödems nach RT. Hier wurde eine restitutio ad integrum erreicht. Zwei Fälle möglicher schwerer Spättoxizität bestanden in einer Karotisstenose und einer generalisierten Epilepsie (0,7 %). Todesfälle traten nicht auf. Dabei ist anzumerken, dass fokale und einmalige generalisierte Anfälle unter noch moderater Toxizität subsumiert wurden. Zählt man diese als schwere Spättoxizität ergibt sich eine Rate von 2,1 %.

In den Auswertungen der Literaturrecherche schwankten die Angaben für Komplikationen, permanente oder „schwere“ Spättoxizität zwischen 0 und 12 % (vgl. **Tabelle 8**). Beispielhaft sollen hier nur einige Studien angeführt werden. Soldá et al. berichteten von etwa 7 % Spättoxizität in Form von Trigeminalneuralgie, kognitiver Beeinträchtigung, Visusverschlechterung und Retinopathie, sowie zwei zerebrovaskulären Ereignissen fünf bzw. sechs Jahre nach RT <sup>111</sup>. Compter et al. sahen

schwere Spättoxizität in 4,2 % der Fälle: Eine neu aufgetretene Fazialisparese und zwei Fälle von Strahlennekrosen<sup>30</sup>. Metellus et al. beobachteten bei 53 bestrahlten Sinus-cavernosus-Meningeomen nur eine permanente Abduzensparese (1,9 %) <sup>133</sup>. Erhöhte Raten schwerer Toxizität wurden in zwei Kollektiven beobachtet, in denen eine relevante Anzahl hyperfraktionierter Bestrahlungen zum Einsatz kam. Bei Katz et al. trat nach hyperfraktionierter RT in 55 % der Fälle schwere Toxizität (CTCAE 3-4) auf, einschliesslich Radionekrosen in 30,6 %, nach nFSRT dagegen keine <sup>118</sup> Auch Tanzler et al. sahen nach 19 hyperfraktionierten Bestrahlungen (von 146) eine relativ hohe Rate schwerer Toxizität von 6,8 % sowie zwei Todesfälle <sup>49</sup>.

Insgesamt scheint die LINAC-basierte RT nach diesen Ergebnissen zwar nicht gefahrlos, das Risiko für schwere Spättoxizität aber niedrig zu sein, solange die typischen Fraktionierungen verwendet und Maximaldosen für radiosensitive Strukturen eingehalten werden. Im Vergleich zu früheren Kohorten, in denen nach konventioneller EBRT noch höhere Komplikationsraten von 9 - 16 % beobachtet wurden <sup>55,131</sup>, scheint die Toxizität eher etwas abgenommen zu haben. Dies könnte sich durch die verbesserte Schonung gesunden Gewebes bei moderner stereotaktischer Bestrahlung erklären. Besonders günstig erscheinen die niedrige Spättoxizität von 0 - 7 % und Mortalität von nahezu 0 % im Hinblick auf die Therapie von schwer zugänglichen Schädelbasismeningeomen und wenn man sie in Bezug zu den Risiken einer vollständigen Resektion setzt.

### **5.5.3. Leichte bis moderate Akuttoxizität ist zu erwarten**

Leichte bis moderate Akuttoxizität während und kurz nach RT tritt dagegen häufig auf. Im präsentierten Kollektiv klagten innerhalb von 90 Tagen nach RT immerhin 42,9% der Patienten über leichte (CTCAE 1) und 16,8 % auch über stärkere neue Beschwerden (CTCAE 2). Andere LINAC-Studien, in denen die Akuttoxizität in ausreichender Genauigkeit dokumentiert war, gaben mit 16,9 - 45 % ähnliche Raten an (vgl. **Tabelle 8**). Schwankungen erklären sich hier vermutlich auch dadurch, dass Alopezie und Hautreaktionen als erwartbare, transiente Toxizität nicht immer klar miterfasst wurden. Dabei waren die Symptome Kopfschmerzen, Schwäche / Abgeschlagenheit, Schwindelgefühl, Alopezie und Hautirritationen, die im präsentierten Kollektiv mit jeweils 16,2 %, 14,8 %, 14,8 % und 12,2 % am häufigsten waren, auch in anderen Zentren mit hoher Übereinstimmung vorherrschend. Leider konnte in dieser Auswertung mit der

verfügbaren Dokumentation nicht mit ausreichender Genauigkeit untersucht werden ob und wie schnell Akutbeschwerden regredient waren. In der Literatur wird jedoch überwiegend explizit von „transienten“ bzw. „vollständig regredienten“ Akutsymptomen gesprochen<sup>87,108</sup>. Brell et al. etwa beobachteten bei 46% der Patienten leichte bis moderate Beschwerden wie Schwindel und Kopfschmerzen, die vollständig regredient waren. Metellus et al. berichteten von 16,9 % milden, „meistens“ transienten Akutsymptomen wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, sowie 5,7 % stärkeren Beschwerden, die vorübergehende Kortikosteroidtherapie erforderten<sup>87,108</sup>.

#### **5.5.4. Einschätzung der leichten Spättoxizität**

Überraschend ist, dass im präsentierten Kollektiv auch über den 90-Tage-Zeitraum hinaus noch in 35,9 % der Fälle fortbestehende oder neue Beschwerden leichter (24,2 %) bis moderater (8,6 %) Stärke dokumentiert waren. Mit Schwächegefühl / Abgeschlagenheit (11,7 %), Kopfschmerzen (9,3 %) und Schwindel (7,8 %) waren diese Symptome den typischen Akutsymptomen ähnlich.

In der Literatur werden derartige leichte Spätsymptome praktisch nicht beschrieben. Da Schwächegefühl und Kopfschmerzen auch typische unspezifische Symptome einer Meningeomerkrankung sind, erscheint es möglich, dass es sich bei den Ergebnissen um Fehlerfassungen aufgrund der beschriebenen methodischen Schwierigkeiten handelt und hier persistierende Tumorsymptomatik als Toxizität erfasst wurde. Prinzipiell wäre aber auch denkbar dass in den bisherigen Publikationen leichte Langzeit-Beschwerden tendenziell unterbewertet werden, weil die Dokumentation sich auf moderate und schwere Toxizität konzentriert. Dies wäre eine nicht unerhebliche Feststellung, schließlich können permanente Beschwerden auch bei leichter Ausprägung zu deutlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Die aktuellste Zentrumsauswertung aus Heidelberg, die durch Patientenbefragungen auch die Lebensqualität nach Meningeombestrahlung erfasst, liefert hier jedoch sehr positive Ergebnisse. 37,5 % zeigten hier eine Verbesserung der Lebensqualität nach RT, 47,7 % keine Veränderung und nur 11 % eine Verschlechterung. Auf die Frage „Wie fühlen Sie sich nach Strahlentherapie“ gaben 32 % eine Verbesserung, 55 % ein unverändertes Befinden und nur 4,2 % eine Verschlechterung nach Radiotherapie an an<sup>112</sup>. Auch Nieuwenhuizen et al. untersuchten die Lebensqualität nach Neurochirurgie und RT bei WHO 1 Meningeomen. Zudem untersuchten sie die Patienten auf Veränderungen der neurokognitiven Funktion nach Therapie<sup>134</sup>. Es zeigte sich – nach

Anpassung an die Krankheitsdauer – kein Unterschied in der Lebensqualität nach Radiotherapie. Langzeitschäden in Form von verminderter neurokognitiver Funktion, wie sie zuvor beschrieben worden waren<sup>135</sup>, wurden ebensowenig beobachtet. Vielmehr fiel auf, dass bereits vor Therapie eine hohe neurokognitive Beeinträchtigung der Meningeompatienten vorlag, die unter Umständen schwer von neuen Symptomen trennbar war<sup>134</sup>. Auch unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse erscheint es als wahrscheinlich, dass die hier präsentierten hohen Raten leichter Spättoxizität durch eine übersensitive und unspezifische Erhebung erklärbar sind. Dennoch sollten zukünftige Untersuchungen besonderes Augenmerk auf leichte Spättoxizität nach Radiotherapie legen.

## **5.6. Limitationen der Arbeit**

### **Kurze Nachbeobachtungszeit**

Die Nachbeobachtungszeit (FU) dieser Auswertung liegt mit einem Median von 35 Monaten am unteren Rand des Literaturvergleichs. Angesichts des teilweise extrem langsamen Wachstums von Meningeomen mit Rezidiv-Latenzen von 10-20 Jahren ist bei Studien zur Meningeomtherapie eigentlich ein besonders langes FU erstrebenswert, um auch spätes Wachstum zu erkennen<sup>56</sup>. Auch aus der statistischen Perspektive sinkt mit der hohen Zahl früh zensierter Fälle die *Power*, also die Kraft, tatsächliche Zusammenhänge als signifikant nachzuweisen. Vor diesem Hintergrund stellt das kurze FU eine relevante Limitation dieser Auswertung dar. Allerdings greift wohl auch das FU der meisten bisher publizierten Studien noch verhältnismäßig kurz<sup>110,136</sup>.

### **Unberücksichtigte Endpunkte**

Mehrere relevante Parameter konnten in dieser Arbeit leider nicht erfasst werden. Eine potentielle Schwäche ist, dass bei den postoperativ bestrahlten Tumoren der chirurgische Resektionsgrad nach Simpson nicht als Variable erhoben werden konnte und damit ein bekannter prognostischer Faktor nicht in die multivariate Analyse einfluss. Erwähnenswert ist darüber hinaus, dass als Erfolgsparameter der Therapie nur das PFS ausgewertet wurde und keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte wie das Gesamtüberleben, das spezifische Überleben oder die Lebensqualität. Das PFS trägt zwar verschiedene Vorteile als Erfolgsparameter, ist aber letztendlich ein Surrogatparameter für andere patientenrelevante Endpunkte. Auch das klinische Ansprechen im

Sinne einer Besserung tumorbedingter Symptome nach RT konnte aufgrund der unzureichenden Dokumentation in den verfügbaren Quellen leider nicht ausgewertet werden (vgl. Abschnitt 5.4).

### **Limitationen des retrospektiven Ansatzes**

Bezüglich der statistischen Aussagekraft trägt diese Auswertung die intrinsischen Limitationen jeder retrospektiven Analyse<sup>137</sup>. Trotz weitgehend standardisierter Behandlung und FU am Zentrum fehlte die Einheitlichkeit einer prospektiven Datenerhebung, so dass Daten teilweise unvollständig waren oder behelfsweise Operationalisierungen notwendig waren um Zielparameter zu erheben (vgl. Kapitel 3, Methodik). Auch können in retrospektiven statistischen Analysen stets nur Zusammenhänge beobachtet, keine Kausalitäten bewiesen werden. Durch die fehlende Randomisierung oder Stratifizierung sind zu vergleichende Gruppen meistens unregelmäßig zusammengesetzt. Das Potenzial für Störfaktoren und Verzerrungen ist groß<sup>137</sup>.

### **Statistische Schwierigkeiten mit Meningeomen**

Neben den typischen Einschränkungen retrospektiver Studien birgt die Analyse potentieller Einflußfaktoren im Meningeommanagement anhand uni- und multivariater Vergleiche, wie sie in der vorliegenden Arbeit und auch in den meisten Vergleichsstudien durchgeführt wurden, noch intrinsische Schwierigkeiten, die es zu bedenken gilt: Bedingt durch das langsame Wachstum der Tumorentität und die hohen Raten lokaler Kontrolle gab es in diesem wie auch in anderen Kollektiven für onkologische Studien ungewöhnlich wenige Progressfälle, also „Ereignisse“ im Beobachtungszeitraum und damit einen sehr hohen Prozentsatz zensierter Fälle. Solche zensierten Fälle können aber weder im Log-Rang-Test noch in der Cox-Regressionsanalyse zur Berechnung der Koeffizienten verwandt werden, sondern fließen lediglich in die Berechnung des *Baseline Hazards* ein. In den Cox-Analysen sinkt zudem durch die Akkumulation fehlender Werte der einzelnen Variablen (wie sie in retrospektiven Auswertungen häufiger vorkommen) die Gesamtzahl der Fälle, die in die Endberechnung einfließen können. Insbesondere die multivariate Regression verliert damit in kleinen Meningeomstudien schnell ihre statistische Nachweiskraft, ihre *Power*<sup>107,138</sup>.

Einige Autoren nutzen in vor diesem Hintergrund in der Cox-Regression das Modell der Rückwärtsselektion<sup>49,110</sup>, bei der aus einer großen Gruppe von Variablen mit automatisierten Tests schrittweise Variablen entfernt werden um das „beste“ statistische Modell zu finden. Diese Methode findet häufiger signifikante Zusammenhänge, gilt jedoch als anfällig für Zufallsergebnisse und Fehlinterpretationen<sup>139</sup>, weshalb sie hier nicht eingesetzt wurde.

Diese Aspekte müssen bei der Interpretation dieser und auch anderer retrospektiver Meningeomstudien berücksichtigt werden.

## **5.7. Zusammenfassung**

Meningeome sind die häufigsten intrakraniellen Tumore des Menschen. Einerseits zeigen viele inzidentelle Meningeome auch unbehandelt kein Wachstum, so dass die Therapie zurückhaltend gestellt werden sollte. Andererseits bedingen Meningeome mit Symptomatik und Wachstumsdynamik ein hohes Risiko progredienter Morbidität, die durch rechtzeitiges Eingriffen vermieden werden kann. Die vollständige Resektion ist die Therapie der Wahl und verspricht eine ausgezeichnete lokale Kontrolle. Bei vielen Meningeomen ist jedoch aufgrund der Lokalisation oder der Patientenverfassung eine solche Kompletresektion nicht unter akzeptablem Risiko zu erreichen. Die Radiotherapie spielt hier eine stetig wachsende Rolle. In Ermangelung prospektiver Studien muss sich die Evaluation der Technik auf die zusammengetragenen Erfahrungen behandelnder Zentren stützen.

Mit 302 zwischen 1995 und 2009 für ein Meningeom bestrahlten Patienten wurde hier eines der bisher größten Patientenkollektive in der LINAC-basierten Meningeombehandlung ausgewertet. Ergänzt um die Zusammenfassung der seit 2005 publizierten Ergebnisse anderer Zentren gibt diese Arbeit einen umfassenden Eindruck von Wirksamkeit, Potential und Risiken der Therapie und trägt damit zur laufenden Evaluation bei.

Insgesamt zeigen das präsentierte Kollektiv und die Literatur, dass benigne Meningeome nach LINAC-basierter Radiotherapie über lange Zeiträume lokal kontrolliert bleiben. Die Tumorkontrolle ist dabei ähnlich hoch wie nach kompletter Resektion. Meningeome der WHO Grade 2 und 3 zeigten – im Einklang mit der Literatur – deutlich höhere Rezidivraten.

Univariate Analysen der benignen Meningeome des Kollektivs zeigten für vier der untersuchten Ausgangsvariablen einen signifikant prognostischen Wert: Meningeome mit einer Tumorgroße unter  $15 \text{ cm}^3$  zeigten eine bessere Lokale Kontrolle als größere, eine Lokalisation an der Schädelbasis war prognostisch günstiger als an der Falx oder Konvexität, eine vorangegangene Bestrahlung des Meningeoms war prognostisch ungünstig und nach primärer Radiotherapie war das PFS besser als nach postoperativer Bestrahlung. Bemerkenswert ist für letztere Beobachtung dass insbesondere multiple Voroperationen prognostisch ungünstig waren, einfache Voroperationen dagegen nicht signifikant. Interessanter Weise waren weder das Fraktionierungsschema noch der Zeitpunkt postoperativer Bestrahlung von prognostischer Bedeutung. In der multivariaten Analyse bestätigte sich nur der Einfluss einer vorangegangenen Bestrahlung. Auch zeigten sich in der Literatur kontroverse Ergebnisse zu den genannten Einflußvariablen. Um die Beobachtungen zu überprüfen sind prospektive Untersuchungen nötig.

Schwere Toxizität nach LINAC-Radiotherapie war in diesem Kollektiv wie auch in der Literatur sehr selten zu beobachten. Akuttoxizität leichter bis moderater Stärke, insbesondere in Form von Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Schwindel oder Alopezie, tritt dagegen häufig auf. Während bisherige Publikationen diese als transient beschrieben, wurden in der vorliegenden Auswertung leichte bis moderate Beschwerden auch über den Akutzeitraum von 90 Tagen hinaus relativ häufig beobachtet. Ob dies auf eine niedrige Spezifität der Erfassung zurückzuführen ist oder leichte Spätsymptome bisher unterschätzt werden sollte in zukünftigen Studien geprüft werden.

Bildmorphologisches Ansprechen wurde in dieser Auswertung in etwa einem Fünftel, in der Literatur in bis zu der Hälfte der Fälle beobachtet. Insbesondere zeigte die Literatur dass eine klinische Symptomverbesserung nach Meningeombestrahlung oft unabhängig von Tumorregress zu beobachten ist.

Die guten Ergebnisse in der lokalen Kontrolle bei gleichzeitig niedrigen Komplikationsraten sind insbesondere vor dem Hintergrund bemerkenswert, dass die allermeisten Meningeome dieser Auswertung sowie der Kollektive der Literaturrecherche an chirurgisch schwer zugänglichen Lokalisationen der Schädelbasis lokalisiert waren, die auch für die moderne Mikrochirurgie eine Herausforderung bleiben. Auch die häufig beobachteten klinischen Verbesserungen sind ermutigend.

Dies verdeutlicht das Potential der Radiotherapie als komplementäres nicht-invasives Verfahren in der Meningeomtherapie – Nicht nur im vielfach vertretenen Konzept der zurückhaltenden subtotalen Resektion mit anschließender adjuvanter Bestrahlung sondern auch in der primären Bestrahlung nach bildgebender Diagnose. Die stereotaktische Radiotherapie am LINAC ist durch die Möglichkeit der Fraktionierung auch für komplex geformte Meningeome in der Nähe radiosensitiver Strukturen einsetzbar.

## **5.8. Ausblick**

Derzeit sind nach dem Register des nationalen U.S. Gesundheitsinstitutes nur zwei prospektive Studien zur Radiotherapie von Meningeomen bei Erwachsenen registriert<sup>140</sup>: Eine Phase-II-Studie, welche bei 65 Patienten mit WHO 2 und 3 Meningeomen das 3J-PFS nach adjuvanter RT prüft (Identifizierungsnummer (ID): NCT00626730), sowie eine Phase II Studie mit 244 Patienten, welche die Effizienz der IMRT bei Meningeomen mit mittlerem (WHO 2 oder WHO 1 nach Rekurrenz) oder hohem Risiko (WHO 3 / WHO 2 nach Rekurrenz) untersucht (ID: NCT00895622). Die Ergebnisse werden mit Neugier erwartet. Keine der beiden Studien ist jedoch randomisiert und die FU-Zeiträume werden zum Zeitpunkt der erwarteten Publikation zunächst relativ kurz sein. Zur primären oder adjuvanten Radiotherapie von „einfachen“ WHO 1 Meningeomen, die in der Praxis am häufigsten sind, läuft keine prospektive Studie. Eine Phase-III-Studie, welche bei subtotal resezierten WHO 1 Meningeomen randomisiert adjuvante RT mit abwartender Beobachtung vergleichen sollte (ID: EORTC-26021-22021), wurde leider wegen unzureichenden Patienteneinschlusses ergebnislos beendet. Dieser Fall dämpft die Hoffnung auf weitere prospektive Studien in naher Zukunft. Durch die Notwendigkeit großer Kollektive und langer Nachbeobachtungszeiten zur Erkennung von signifikanten Zusammenhängen (vgl. Abschnitt 5.6) sind prospektive Studien sehr aufwändig und werden wohl auch mittelfristig selten bleiben.

Das bedeutet, dass retrospektive Auswertungen weiterhin einen entscheidenden Teil zum Erkenntnisgewinn beitragen müssen. Um größere Populationen und damit größere statistische Aussagekraft zu erreichen sollten vermehrt multizentrische Auswertungen angestrebt werden, etwa durch Absprache einheitlicher Behandlungs- und Dokumentationstandards. Dass dies möglich ist, wurde vor kurzem mit einer

Auswertung von 4565 Patienten aus 15 Zentren nach Gamma-Knife basierter Radiochirurgie gezeigt<sup>84</sup>. Zudem sollte der Therapieerfolg perspektivisch noch stärker an patientenrelevanten Endpunkten wie dem krankheitsspezifischen Überleben, dem klinischen Symptomverlauf oder der Lebensqualität gemessen werden.

## 6. Anhänge

### 6.1. Abkürzungsverzeichnis

CT	-	Computertomographie (CCT = kraniale Computertomographie)
EBRT	-	Externe Radiotherapie ( <i>external beam radiation therapy</i> )
FSRT	-	Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
FU	-	Nachbeobachtung, Nachsorge ( <i>follow-up</i> )
GTR	-	Makroskopisch vollständige Resektion ( <i>gross total resection</i> )
hFSRT	-	Hypofraktionierte stereotaktische Radiotherapie
ID	-	Identifizierungsnummer
IMRT	-	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KI	-	Konfidenzintervall
LINAC	-	Linearbeschleuniger ( <i>LINear ACcelerator</i> )
M	-	Monate
Max	-	Maximum
Min	-	Minimum
MRT	-	Magnetresonanztomographie
MW	-	Mittelwert
nFSRT	-	Normofraktionierte Stereotaktische Radiotherapie
ONSM	-	Optikusscheidenmeningeom ( <i>opticus nerve sheath meningioma</i> )
PET	-	Positronen Emissions Tomographie
PFS	-	Progressfreies Überleben ( <i>progression free survival</i> )
PTV	-	Planungszielvolumen ( <i>planning target volume</i> )
RIM	-	Strahleninduziertes Meningeom ( <i>radiation induced meningioma</i> )
RT	-	Radiotherapie; therapeutische Bestrahlung
SD	-	Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )
SRS	-	Stereotaktische Radiochirurgie ( <i>stereotactic radiosurgery</i> )
STR	-	Subtotale Resektion
WHO	-	Weltgesundheitsorganisation ( <i>world health organisation</i> )

## 6.2. Abbildungs-, Tabellen- und Diagrammverzeichnis

Abbildung 1: Keilbeinflügelmeningeom (MRT, T1-Wichtung, axial).....	6
Abbildung 2: Behandlungstechnik des Zentrums: LINAC der Firma Varian mit Novalis ExacTrac®-System.....	19
Abbildung 3: Beispiel eines Bestrahlungsplanes (iPlanRT®) .....	20
Tabelle 1: Radikalität der Resektion bei Meningeomen nach Simpson.....	8
Tabelle 2: Einteilung der Tumorlokalisationen nach dem OP Risiko. ....	24
Tabelle 3: Schweregradeinteilung der Nebenwirkungen.....	28
Tabelle 4: Verteilung histopathologisches Grading nach WHO .....	33
Tabelle 5: Tumorcharakteristika und Therapievariablen im Gesamtüberblick. ....	34
Tabelle 6: PFS – Multivariate Regressionsanalyse nach Cox (Schicht 1) .....	53
Tabelle 7: Radiologischer Verlauf – Tabellarische Übersicht.....	54
Tabelle 8: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche .....	60
Diagramm 1: Inzidenzraten für Meningeome USA (CBTRUS 2013). ....	3
Diagramm 2: Verteilung histopathologisches Grading nach WHO (GK).....	33
Diagramm 3: Geschlechterverteilung nach WHO-Grading (GK).....	35
Diagramm 4: Alter zum Bestrahlungszeitpunkt in Dekaden (GK) .....	35
Diagramm 5: Verteilung der Meningeome nach Lokalisation (GK).....	36
Diagramm 6: Lokalisation dreigliedrig gruppiert (GK) .....	37
Diagramm 7: Lokalisationseinteilung nach dem Operationsrisiko (GK) .....	37
Diagramm 8: Tumorzvolumen $\leq 15\text{cm}^3$ (Schicht 1 vs. 2) .....	37
Diagramm 9: Relative Häufigkeit - multiple Meningeome (Schicht 1).....	38
Diagramm 10: Relative Häufigkeit - peritumorales Ödem (Schicht 1).....	38
Diagramm 11: Chirurgische Vorbehandlung (Schicht 1 vs. 2).....	40
Diagramm 12: Zeitpunkt postoperativer Bestrahlung: adjuvant vs. bei Rezidiv .....	40
Diagramm 13: Fraktionierungsschemata (Schicht 1).....	41
Diagramm 14: Nachbeobachtungszeit (FU; Schicht 1 vs 2) .....	42
Diagramm 15: Progressfreies Überleben nach Kaplan-Meier (GK).....	44
Diagramm 16: PFS nach Kaplan-Meier im Vergleich nach dem WHO Grading .....	44
Diagramm 17: PFS – Tumorzvolumen $<15\text{cm}^3$ vs $>15\text{cm}^3$ (Log-Rang-Test).....	46
Diagramm 18: PFS – Lokalisation dreigliedrig (Log-Rang-Test).....	47

Diagramm 19: PFS - Lokalisation nach dem OP Risiko (Log-Rang-Test).....	47
Diagramm 20: PFS – Primäre vs. postoperative RT (Log-Rang-Test).....	48
Diagramm 21: PFS - Primäre RT / einfach / mehrfach voroperiert (Log-Rang-Test).	49
Diagramm 22: PFS – Zeitpunkt postoperativer RT – adjuvant vs. Bei Rekurrenz (Schicht 1; Subgruppe postoperative RT; Log-Rang-Test).....	50
Diagramm 23: PFS – Frühere RT in der Anamnese (Schicht 1; Log-Rang-Test).....	51
Diagramm 24: PFS – Vergleich nach dem Fraktionierungsschema (Log-Rang-T.)...	51
Diagramm 25: PFS – Vergleich nach der Gesamtdosis (Subgruppe: nFSRT).....	52
Diagramm 26: Radiologischer Verlauf (Schicht 1 vs 2).....	54
Diagramm 27: Klinische Akuttoxizität (< 90d nach Radiatio) (GK).....	56
Diagramm 28: Klinische Akuttoxizität (<90d nach Radiatio) (Schicht 1 vs. 2) .....	56
Diagramm 29: Akuttoxizität – Aufgeschlüsselt nach Symptomen (GK) .....	56
Diagramm 30: Spättoxizität – Aufgeschlüsselt nach Symptomen (GK) .....	57
Diagramm 31: Rate perifokaler Strahlenreaktionen (Schicht 1 vs. 2) .....	58

### 6.3. Literaturverzeichnis

1. 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;ii1-56.
2. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MMB, van der Lugt A. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007;357(18);1821-8.
3. Krampla W, Newrkla S, Pfisterer W, Jungwirth S, Fischer P, Leitha T, Hruby W, Tragl KH. Frequency and risk factors for meningioma in clinically healthy 75-year-old patients: results of the Transdanube Ageing Study (VITA). *Cancer* 2004;100(6);1208-12.
4. Nakasu S, Hirano A, Shimura T. Incidental meningioma. Autopsy study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1985;25(11);928-32.
5. Antinheimo J, Sankila R, Carpén O, Pukkala E, Sainio M, Jääskeläinen J. Population-based analysis of sporadic and type 2 neurofibromatosis-associated meningiomas and schwannomas. *Neurology* 2000;54(1);71-6.
6. Kotecha RS, Pascoe EM, Rushing EJ, Rorke-Adams LB, Zwerdling T, Gao X, Li X, Greene S, Amirjamshidi A, Kim S-K, Lima M a, Hung P-C, Lakhdar F, Mehta N, Liu Y, Devi BI, Sudhir BJ, Lund-Johansen M, Gjerris F, et al. Meningiomas in children and adolescents: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2011;12(13);1229-39.
7. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neuro-Oncol* 2010;99(3);307-14.
8. De Vitis LR, Tedde a, Vitelli F, Ammannati F, Mennonna P, Bigozzi U, Montali E, Papi L. Screening for mutations in the neurofibromatosis type 2 (NF2) gene in sporadic meningiomas. *Hum Genet* 1996;97(5);632-7.

9. Hansson CM, Buckley PG, Grigelioniene G, Piotrowski A, Hellström AR, Mantripragada K, Jarbo C, Mathiesen T, Dumanski JP. Comprehensive genetic and epigenetic analysis of sporadic meningioma for macro-mutations on 22q and micro-mutations within the NF2 locus. *BMC Genomics* 2007;8(16);16.
10. Kalamarides M, Stemmer-Rachamimov AO, Niwa-Kawakita M, Chareyre F, Taranchon E, Han Z-Y, Martinelli C, Lusi E a, Hegedus B, Gutmann DH, Giovannini M. Identification of a progenitor cell of origin capable of generating diverse meningioma histological subtypes. *Oncogene* 2011;30;2333-44.
11. Zang K, Singer H. Chromosomal constitution of meningiomas. *Nature* 1967;216;84-85.
12. Rutledge MH, Xie YG, Han FY, Peyrard M, Collins VP, Nordenskjöld M, Dumanski JP. Deletions on chromosome 22 in sporadic meningioma. *Genes Chromosom Cancer* 1994;10(2);122-30.
13. Goutagny S, Yang HW, Zucman-Rossi J, Chan J, Dreyfuss JM, Park PJ, Black PM, Giovannini M, Carroll RS, Kalamarides M. Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of meningioma malignant progression dependent on the underlying NF2 status. *Clin Cancer Res* 2010;16(16);4155-64.
14. Modan B, Mart H, Baidatz D, Steinitz R, Levin SG. Radiation-induced Head and Neck Tumours. *Lancet* 1974;1(7852);277-9.
15. Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben-Tal T, Nass D. Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. *J Neurosurg* 2002;97(5);1078-82.
16. Shibata S, Sadamori N, Mine M, Sekine I. Intracranial meningiomas among Nagasaki atomic bomb survivors. *Lancet* 1994;344(8939);1770.
17. Shintani T, Hayakawa N, Hoshi M, Kodama Y, Kajikawa H. High Incidence of Meningioma among Hiroshima. *J Radiat Res* 1999;40(1);49-57.
18. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, Tokunaga M, Tokuoka S, Mabuchi K. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(20);1555-63.
19. Campbell B a, Jhamb A, Maguire J a, Toyota B, Ma R. Meningiomas in 2009: controversies and future challenges. *Am J Clin Oncol* 2009;32(1);73-85.
20. Us O, Kaya D. Clinical Presentation of Meningiomas. In: Pamir M, Black PM, Fahlbusch R, eds. *Meningiomas: A Comprehensive Text*. 1st ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders Elsevier; 2010.
21. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet* 2004;363(9420);1535-43.
22. Louis D, Scheithauer B, Budka H. *World Health Organization Classification of Tumours*. (Kleinhues P, Cavenee WK, eds.). Lyon: IARC Press; 2000.
23. Park BJ, Kim H, Sade B, Lee J. Epidemiology. In: Lee JH, ed. *Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Outcome*. 1st ed. Springer London; 2009:11-14.
24. Enam SA, Abdulrauf S, Mehta B, Malik GM, Mahmood A. Metastasis in meningioma. *Acta Neurochir* 1996;138(10);1172-8.
25. Sav A, Scheithauer B. Neuropathology of Meningiomas. In: Pamir M, Black PM, Fahlbusch R, eds. *Meningiomas: A Comprehensive Text*. Vol 152. 1st ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders Elsevier; 2010.
26. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. (Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, eds.). Lyon: IARC Press; 2007.
27. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of Intracranial Meningioma. *Neurosurgery* 2005;57(6);1088-95.

28. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol* 1997;21(12);1455-65.
29. Estall V, Treece SJ, Jena R, Jefferies SJ, Burton KE, Parker RA, Burnet NG. Pattern of relapse after fractionated external beam radiotherapy for meningioma: experience from Addenbrooke's Hospital. *Clin Oncol* 2009;21(10);745-752.
30. Compter I, Zaugg K, Houben RM a, Dings JT a, Bosmans G, Buescher C, Anten MMHME, Baumert BG. High symptom improvement and local tumor control using stereotactic radiotherapy when given early after diagnosis of meningioma. A multicentre study. *Strahlenther Onkol* 2012;188(10);887-93.
31. Kaul D, Budach V, Wurm R, Gruen A, Graaf L, Habel P, Badakhshi H. Linac-based stereotactic radiotherapy and radiosurgery in patients with meningioma. *Radiat Oncol* 2014;9(1);78.
32. Radhakrishnan K, Mokri B, Parisi JE, O'Fallon WM, Sunku J, Kurland LT. The trends in incidence of primary brain tumors in the population of Rochester, Minnesota. *Ann Neurol* 1995;37(1);67-73.
33. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg* 2000;92(5);766-70.
34. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4);1012-1017.
35. Saloner D, Uzelac A, Hetts S, Martin A, Dillon W. Modern meningioma imaging techniques. *J Neuro-Oncol* 2010;99(3);333-40.
36. Sanverdi SE, Ozgen B, Oguz KK, Mut M, Dolgun A, Soylemezoglu F, Cila A. Is diffusion-weighted imaging useful in grading and differentiating histopathological subtypes of meningiomas? *Eur J Radiol* 2011;1-7.
37. Julià-Sapé M, Acosta D, Majós C, Moreno-Torres A, Wesseling P, Acebes JJ, Griffiths JR, Arús C. Comparison between neuroimaging classifications and histopathological diagnoses using an international multicenter brain tumor magnetic resonance imaging database. *J Neurosurg* 2006;105(1);6-14.
38. Prayson RA. Pathology of Meningiomas. In: Lee JH, ed. *Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Outcome*. 1st ed. Springer London; 2009:31-43.
39. Brada M, Minniti G, Weber DC. Fractionated Radiation for Meningiomas. In: Pamir M, Black P, Fahlbusch R, eds. *Meningiomas: A Comprehensive Text*. 1st ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders Elsevier; 2010:613-22.
40. Hellerhoff. Bild-Titel: Keilbeinmenflügelmeningeom MRT T1; Lizenz: Creative Commons Attribution 3.0 Unported; unverändert. 2011.
41. Oya S, Kim S-H, Sade B, Lee JH. The natural history of intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 2011;114(5);1250-6.
42. Hashiba T, Hashimoto N, Izumoto S, Suzuki T, Kagawa N, Maruno M, Kato A, Yoshimine T. Serial volumetric assessment of the natural history and growth pattern of incidentally discovered meningiomas. *J Neurosurg* 2009;110(4);675-84.
43. Yano S, Kuratsu J. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg* 2006;105(4);538-43.
44. Krayenbühl N, Al-Mefty O. Management of Atypical and Anaplastic Meningiomas. In: Pamir M, Black PM, Fahlbusch R, eds. *Meningiomas: A Comprehensive Text*. 1st ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders Elsevier; 2010.

45. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery* 2003;53(1);62.
46. Fokas E, Henzel M, Surber G, Hamm K, Engenhart-Cabillic R. Stereotactic radiation therapy for benign meningioma: long-term outcome in 318 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(3);569-575.
47. Onodera S, Aoyama H, Katoh N, Taguchi H, Yasuda K, Yoshida D, Surtherland K, Suzuki R, Ishikawa M, Gerard B, Terasaka S, Shirato H. Long-term outcomes of fractionated stereotactic radiotherapy for intracranial skull base benign meningiomas in single institution. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(4);462-8.
48. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3);809-816.
49. Tanzler E, Morris CG, Kirwan JM, Amdur RJ, Mendenhall WM. Outcomes of WHO Grade I meningiomas receiving definitive or postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(2);508-513.
50. Maclean J, Fersht N, Bremner F, Stacey C, Sivabalasingham S, Short S. Meningioma causing visual impairment: outcomes and toxicity after intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(4);e179-86.
51. Chen C-M, Huang AP-H, Kuo L-T, Tu Y-K. Contemporary surgical outcome for skull base meningiomas. *Neurosurg Rev* 2011;34(3);281-96.
52. Fahlbusch R, Schott W. Pterional surgery of meningiomas of the tuberculum sellae and planum sphenoidale: surgical results with special consideration of ophthalmological and endocrinological outcomes. *J Neurosurg* 2002;96(2);235-43.
53. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20(1);22-39.
54. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 1985;62(1);18-24.
55. Miralbell R, Linggood RM, de la Monte S, Convery K, Munzenrider JE, Mirimanoff RO. The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas. *J Neuro-Oncol* 1992;13(2);157-64.
56. Mathiesen T, Lindquist C, Kihlström L, Karlsson B. Recurrence of cranial base meningiomas. *Neurosurgery* 1996;39(1);2-9.
57. Stafford SL, Perry A, Suman V, Meyer F, Scheithauer BW, Lohse CM, Shaw EG. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Vol 73. Mayo Clinic; 1998:936–942.
58. Hasseleid BF, Meling T, Ronning P. Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal. *J Neurosurg* 2012;117;999-1006.
59. Maclean J, Fersht N, Short S. Controversies in radiotherapy for meningioma. *Clin Oncol* 2014;26(1);51-64.
60. Pollock BE, Stafford S, Utter A, Giannini C, Schreiner S. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(4);1000-5.
61. Little KM, Friedman AH, Sampson JH, Wanibuchi M, Fukushima T. Surgical Management of Petroclival Meningiomas: Defining Resection Goals Based on Risk of Neurological

- Morbidity and Tumor Recurrence Rates in 137 Patients. *Neurosurgery* 2005;56(3);546-559.
62. Watanabe T, Katayama Y, Fukushima T, Kawamata T. Lateral supracerebellar transtentorial approach for petroclival meningiomas: operative technique and outcome. *J Neuro* 2011;115(1);49-54.
  63. Nanda A, Javalkar V, Banerjee AD. Petroclival meningiomas: study on outcomes, complications and recurrence rates. *J Neurosurg* 2011;114(5);1268-77.
  64. Couldwell WT, Fukushima T, Giannotta SL, Weiss MH. Petroclival meningiomas: surgical experience in 109 cases. *J Neurosurg* 1996;84;20-28.
  65. Natarajan SK, Sekhar LN, Schessel D, Morita A. Petroclival meningiomas: multimodality treatment and outcomes at long-term follow-up. *Neurosurgery* 2007;60(6);965-981.
  66. Almefty R, Dunn IF, Pravdenkova S, Abolfotoh M, Al-Mefty O. True petroclival meningiomas: results of surgical management. *J Neurosurg* 2014;120(1);40-51.
  67. Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, Friedman WA, Marcus RB, Rhoton AL. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(2);427-36.
  68. King DL, Chang CH, Pool JL. Radiotherapy in the management of meningiomas. *Acta Radiol* 1966;5;26-33.
  69. Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE, Boldrey EB, Wara WM. Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. *Neurosurgery* 1987;20(4);525-8.
  70. Taylor Jr BW, Marcus Jr RB, Friedman WA, Ballinger Jr WE, Million RR. The meningioma controversy: postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(2);299-304.
  71. Steel G. Clonogenic cells and the concept of cell survival. In: Steel G, ed. *Basic Clinical Radiobiology*. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2002:52-54.
  72. Johnson WD, Loredó LN, Slater JD. Surgery and radiotherapy: complementary tools in the management of benign intracranial tumors. *Neurosurg Focus* 2008;24(5);E2 1-9.
  73. Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson DA. Postoperative Irradiation for Subtotally Resected Meningiomas. *J Neurosurg* 1994;80(2);195-201.
  74. Elia AEH, Shih H a, Loeffler JS. Stereotactic radiation treatment for benign meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007;23(4);1-9.
  75. Minniti G, Clarke E, Cavallo L, Osti MF, Esposito V, Cantore G, Cappabianca P, Enrici RM. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for large benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol* 2011;6(1).
  76. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford L. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 2008;62(1);53-60.
  77. Hasegawa T, Kida Y, Yoshimoto M, Iizuka H, Ishii D, Yoshida K. Gamma Knife surgery for convexity, parasagittal, and falcine meningiomas. *J Neurosurg* 2011;114(5);1392-8.
  78. Vernimmen FJ a I, Slabbert JP. Assessment of the alpha/beta ratios for arteriovenous malformations, meningiomas, acoustic neuromas, and the optic chiasma. *Int J Radiat Biol* 2010;86(6);486-98.
  79. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, Martin JJ, Madhok R, Niranjan A, Flickinger JC. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 2008;62(1);53-60.
  80. Gondi V, Tome W a, Mehta MP. Fractionated radiotherapy for intracranial meningiomas. *J Neuro-Oncol* 2010;99(3);349-56.

81. Zada G, Pagnini PG, Yu C, Erickson KT, Hirschbein J, Zelman V, Apuzzo ML. Long-term outcomes and patterns of tumor progression after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas. *Neurosurgery* 2010;67(2);322-329.
82. Paulsen F, Doerr S, Wilhelm H, Becker G, Bamberg M, Classen J. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with optic nerve sheath meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2);773-778.
83. Skeie BS, Enger PO, Skeie GO, Thorsen F, Pedersen PH. Gamma knife surgery of meningiomas involving the cavernous sinus: long-term follow-up of 100 patients. *Neurosurgery* 2010;66(4);661-669.
84. Santacrose A, Walier M, Régis J, Liščák R, Motti E, Lindquist C, Kemeny A, Kitz K, Lippitz B, Martínez Álvarez R, Pedersen P-H, Yomo S, Lupidi F, Dominikus K, Blackburn P, Mindermann T, Bundschuh O, van Eck a TCJ, Fimmers R, et al. Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery* 2012;70(1);32-9.
85. Novotny Jr. J, Kollova A, Liscak R. Prediction of intracranial edema after radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg* 2006;105 Suppl;120-126.
86. Williams BJ, Yen CP, Starke RM, Basina B, Nguyen J, Rainey J, Sherman JH, Schlesinger D, Sheehan JP. Gamma Knife surgery for parasellar meningiomas: long-term results including complications, predictive factors, and progression-free survival. *J Neurosurg* 2011;114(6);1571-1577.
87. Metellus P, Batra S, Karkar S, Kapoor S, Weiss S, Kleinberg L, Rigamonti D. Fractionated conformal radiotherapy in the management of cavernous sinus meningiomas: long-term functional outcome and tumor control at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(3);836-43.
88. Leber K, Berglöff J, Pendl G. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 1998;88(April 1992);43-50.
89. Petit J, Hudes R, Chen T, Einsenberg HM, Simard JM, Chin LS. Reduced-dose Radiosurgery for Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery* 2001;49(6);1299-307.
90. Goldsmith BJ, Rosenthal SA, Wara WM, Larson DA. Optic neuropathy after irradiation of meningioma. *Radiology* 1992;185(1);71-6.
91. Paulsen F, Doerr S, Wilhelm H, Becker G, Bamberg M, Classen J. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with optic nerve sheath meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2);773-8.
92. Unger KR, Lominska CE, Chanyasulkit J, Randolph-Jackson P, White RL, Aulisi E, Jacobson J, Jean W, Gagnon GJ. Risk factors for posttreatment edema in patients treated with stereotactic radiosurgery for meningiomas. *Neurosurgery* 2012;70(3);639-645.
93. Chang JH, Chang JW, Choi JY, Park YG, Chung SS. Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(2);226-30.
94. Kollova A, Liscak R, Novotny Jr. J, Vladyka V, Simonova G, Janouskova L. Gamma Knife surgery for benign meningioma. *J Neurosurg* 2007;107(2);325-336.
95. Rockhill J, Mrugala M, Chamberlain MC. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus* 2007;23(4);E1.
96. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Foote KD, Friedman W a. Radiotherapy alone or after subtotal resection for benign skull base meningiomas. *Cancer* 2003;98(7);1473-82.

97. Ohba S, Kobayashi M, Horiguchi T, Onozuka S, Yoshida K, Ohira T, Kawase T. Long-term surgical outcome and biological prognostic factors in patients with skull base meningiomas. *J Neurosurg* 2011;114(5);1278-87.
98. 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.
99. Combs SE, Schulz-Ertner D, Debus J, von Deimling A, Hartmann C. Improved correlation of the neuropathologic classification according to adapted world health organization classification and outcome after radiotherapy in patients with atypical and anaplastic meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5);1415-1421.
100. Lee JH, Sade B. The Novel " CLASS " Algorithmic Scale for Patient Selection in Meningioma Surgery. In: Lee JH, ed. *Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Outcome*. 1st ed. Springer London; 2009:217-221.
101. Rkein AM, Harrigal C, Friedman AC, Persky D, Krupinski E. Comparison of the accuracy of CT volume calculated by circumscription to prolate ellipsoid volume (bidimensional measurement multiplied by coronal long axis). *Acad Radiol* 2009;16(2);181-6.
102. Feigl GC, Samii M, Horstmann GA. Volumetric follow-up of meningiomas: a quantitative method to evaluate treatment outcome of gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery* 2007;61(2);281-287.
103. US National Cancer Institute - Cancer Therapy Evaluation Program. *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)*.; 2006:0-71.
104. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse : Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *DMW* 2002;127;14-16.
105. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(10);163-9.
106. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc* 2007;34(2);187-220.
107. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse : Die Cox-Regression. *DMW* 2004;129;1-3.
108. Brell M, Villà S, Teixidor P, Lucas A, Ferrán E, Marín S, Acebes JJ. Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of exclusive cavernous sinus meningioma: functional outcome, local control, and tolerance. *Surg Neurol* 2006;65(1);28-34.
109. Adeberg S, Welzel T, Rieken S, Debus J, Combs SE. Prior surgical intervention and tumor size impact clinical outcome after precision radiotherapy for the treatment of optic nerve sheath meningiomas (ONSM). *Radiat Oncol* 2011;6(117);1-6.
110. Shen X, Andrews DW, Sergott RC, Evans JJ, Curran WJ, Machtay M, Fragoso R, Eldredge H, Champ CE, Witek M, Mishra M V, Dicker AP, Werner-Wasik M. Fractionated stereotactic radiation therapy improves cranial neuropathies in patients with skull base meningiomas: a retrospective cohort study. *Radiat Oncol* 2012;7(225).
111. Soldà F, Wharram B, De Ieso PB, Bonner J, Ashley S, Brada M. Long-term efficacy of fractionated radiotherapy for benign meningiomas. *Radiother Oncol* 2013;109(2);330-4.
112. 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). *Radiother Oncol* 2013;106(2);186-191.
113. Kimball MM, Friedman WA, Foote KD, Bova FJ, Chi YY. Linear accelerator radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009;87(2);120-127.

114. Spiegelmann R, Cohen ZR, Nissim O, Alezra D, Pfeffer R. Cavernous sinus meningiomas: a large LINAC radiosurgery series. *J Neurooncol* 2010;98(2);195-202.
115. Dos Santos MA, de Salcedo JB, Gutierrez Diaz JA, Calvo FA, Samblas J, Marsiglia H, Sallabanda K, Santos M dos, Salcedo J de. Long-Term Outcomes of Stereotactic Radiosurgery for Treatment of Cavernous Sinus Meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5);1436-41.
116. Abdelaziz OS, Kandil A, El-Assaal S, Abdelaziz A, Rostom Y, Rashed Y. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery of intracranial meningiomas: results of the first 5 years of clinical practice. *Neurosurg Rev* 2011;34(1);87-99.
117. El Majdoub F, Elawady M, Bührle C, El-Khatib M, Hoevels M, Treuer H, Müller R-P, Sturm V, Maarouf M.  $\mu$ MLC-LINAC radiosurgery for intracranial meningiomas of complex shape. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154(4);599-604.
118. Katz TS, Amdur RJ, Yachnis AT, Mendenhall WM, Morris CG. Pushing the limits of radiotherapy for atypical and malignant meningioma. *Am J Clin Oncol* 2005;28(1);70-74.
119. Mair R, Morris K, Scott I, Carroll T a. Radiotherapy for atypical meningiomas. *J Neurosurg* 2011;115(4);811-9.
120. Adeberg S, Hartmann C, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, von Deimling A, Debus J, Combs SE. Long-term Outcome After Radiotherapy in Patients with Atypical and Malignant Meningiomas-Clinical Results in 85 Patients Treated in a Single Institution Leading to Optimized Guidelines for Early Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3);859-864.
121. Park HJ, Kang HC, Kim IH, Park SH, Kim DG, Park CK, Paek SH, Jung HW. The role of adjuvant radiotherapy in atypical meningioma. *J Neurooncol* 2013;115(2);241-247.
122. Press RH, Prabhu RS, Appin CL, Brat DJ, Shu HK, Hadjipanayis C, Olson JJ, Oyesiku NM, Curran WJ, Crocker I. Outcomes and patterns of failure for grade 2 meningioma treated with reduced-margin intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(5);1004-1010.
123. Hamm K, Henzel M, Gross MW, Surber G, Kleinert G, Engenhart-Cabillic R. Radiosurgery/stereotactic radiotherapy in the therapeutical concept for skull base meningiomas. *Zentralbl Neurochir* 2008;69(1);14-21.
124. Henzel M, Gross MW, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Failing T, Strassmann G, Engenhart-Cabillic R. Significant tumor volume reduction of meningiomas after stereotactic radiotherapy: results of a prospective multicenter study. *Neurosurgery* 2006;59(6);1188-94; discussion 1194.
125. Milker-Zabel S, Huber P, Schlegel W, Debus J, Zabel-du Bois A. Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of primary optic nerve sheath meningiomas. *J Neurooncol* 2009;94(3);419-24.
126. Sade B, Chahlavi A, Nagel S, Choi E. World Health Organisation Grades 2 and 3 Meningiomas are rare in the cranial base and spine. *Neurosurgery* 2007;61(6);1194-1198.
127. Sanai N, Sughrue ME, Shangari G, Chung K, Berger MS, McDermott MW. Risk profile associated with convexity meningioma resection in the modern neurosurgical era. *J Neurosurg* 2010;112(5);913-919.
128. Ketter R, Urbschat S, Henn W, Feiden W, Beerenwinkel N, Lengauer T, Steudel W-I, Zang KD, Rahnenführer J. Application of oncogenetic trees mixtures as a biostatistical model of the clonal cytogenetic evolution of meningiomas. *Int J Cancer* 2007;121(7);1473-80.

129. Ichinose T, Goto T, Ishibashi K, Takami T, Ohata K. The role of radical microsurgical resection in multimodal treatment for skull base meningioma. *J Neurosurg* 2010;113(5);1072-1078.
130. Al-Mefty O, Kadri P a S, Pravdenkova S, Sawyer JR, Stangeby C, Husain M. Malignant progression in meningioma: documentation of a series and analysis of cytogenetic findings. *J Neurosurg* 2004;101(2);210-8.
131. 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(5);823-7.
132. Pirzkall A, Debus J, Haering P, Rhein B, Grosser KH, Höss A, Wannemacher M. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) for Recurrent, Residual, or Untreated Skull-base Meningiomas: Preliminary Clinical Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(2);362-72.
133. Metellus P, Kapoor S, Kharkar S, Batra S, Jackson JF, Kleinberg L, Miller NR, Rigamonti D. Fractionated conformal radiotherapy for management of optic nerve sheath meningiomas: long-term outcomes of tumor control and visual function at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1);185-92.
134. Van Nieuwenhuizen D, Klein M, Stalpers LJ, Leenstra S, Heimans JJ, Reijneveld JC. Differential effect of surgery and radiotherapy on neurocognitive functioning and health-related quality of life in WHO grade I meningioma patients. *J Neurooncol* 2007;84(3);271-278.
135. Mathiesen T, Kihlström L, Karlsson B, Lindquist C. Potential complications following radiotherapy for meningiomas. *Surg Neurol* 2003;60(3);193-198.
136. Soldà F, Wharram B, Gunapala R, Brada M. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for optic nerve sheath meningiomas. *Clin Oncol* 2012;24(8);e106-12.
137. Grimes DA, Schulz KF. Epidemiology series Cohort studies : marching towards outcomes. *Lancet* 2002;359;341-45.
138. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. Study of the Number of Events per Variable in Logistic Regression Analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49(12);1373-1379.
139. Flom P, Cassell D. Stopping stepwise : Why stepwise and similar selection methods are bad , and what you should use. *NESUG - Stat Data Anal* 2007;1-7.
140. US National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov - registry and results database of publically and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lukas Graaf, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Stellenwert der stereotaktischen Radiotherapie in der Behandlung von Meningeomen – Eine Analyse der Ergebnisse der Charité“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Herr Lukas Graaf hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### Publikation 1:

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(1);78.

Beitrag im Einzelnen : Datenerhebung und statistische Analyse.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Lebenslauf

---

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

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

---

Berlin, den 20.3.2015

## **Publikationsliste**

1.) Kaul D, Budach V, Wurm R, Gruen A, Graaf L, Habel P, Badakhshi H. Linac-based stereotactic radiotherapy and radiosurgery in patients with meningioma. Radiat Oncol 2014;9(1);78.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD. Dr. med. Harun Badakhshi für seine stets freundliche, motivierende Betreuung und kompetente Beratung, sowie für das entgegengebrachte Vertrauen und Interesse an meiner Arbeit.

Danken möchte ich auch meinem Freund, Dr. med. Benjamin Ostendorf, für seine wertvolle Kritik, Korrekturarbeit und seine stetige Motivation. Meiner Frau, Lisa, danke ich für Ihre Geduld und liebevolle Unterstützung.