

Klinik für Strahlentherapie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Günther Gademann)

## **Strahlenbehandlung von Meningeomen**

### **Retrospektive Auswertung zur Wirksamkeit der stereotaktischen Radiatio von Meningeomen des WHO- Grades I und II in der Universitätsklinik für Strahlentherapie Magdeburg von 1996 bis 2012**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von: Marcus Meyer

aus: Annaberg-Buchholz

Magdeburg: 2017

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	4
1. Einleitung und Zielstellung.....	5
2. Grundlagen.....	6
2.1. Histologie.....	6
2.2. Stellung der Strahlentherapie in der Meningeomtherapie.....	7
Totalentfernung des Tumors.....	7
Subtotale Entfernung des Tumors.....	9
Präoperative Radiatio.....	10
Primäre Radiatio.....	10
2.3. alternative Therapien.....	11
a) Anti-hormonelle Therapie.....	12
b) Biologika.....	12
c) Chemotherapeutika.....	13
d) Immunmodulatoren.....	13
e) Kombinationstherapie verschiedener Agenzien.....	13
3. Klinisches Material und Methoden.....	15
3.1. Patienten.....	15
3.2. Meningeome.....	18
3.3. Bestrahlung.....	23
3.4. Recherche.....	27
3.5. Statistische Berechnung.....	30
4. Ergebnisse.....	32
4.1. Analyse der Indikationen der Radiatio.....	32
4.2. Analyse von Zusammenhängen der verschiedenen Überlebenskurven.....	36
4.3. Analyse des progressionsfreien Überlebens vor und nach Radiatio.....	42
4.4. Vergleich der Fraktionierungsmodi.....	44
4.5. Analyse auf Einflussfaktoren des Early Delayed Radiation Effect.....	48
4.6. Analyse auf Einflussfaktoren der Tumorgöße.....	49
4.7. Analyse auf Einflussfaktoren des Histologiewechsels.....	50
4.8. Analyse der Einflussgröße der Tumorlokalisierung.....	50
4.9. Zusammenhang zu Spätnebenwirkungen der Radiatio.....	51
4.10. Vergleich bestrahlter und nicht-bestrahlter Meningeome.....	51
4.11. Klinischer Verlauf.....	53
4.12. Weitere Ergebnisse.....	57
5. Diskussion.....	58
5.1. Korrelation mit anderen Studien.....	58

5.2. Vergleich der Überlebenskurven mit den Ergebnissen der anderen Studien .....	61
5.3. Analyse von Einflussfaktoren der Überlebenskurven .....	61
5.4. Diskussion weiterer Ergebnisse .....	63
5.5. Kritikpunkte der Studie .....	67
6. Schlussfolgerungen .....	69
7. Zusammenfassung.....	73
8. Anhang .....	74
8.1. Abbildungen zur Korrelation mit anderen Studien .....	74
8.2. Abbildungsverzeichnis .....	91
8.3. Tabellenverzeichnis .....	93
8.4. Bescheinigung der Ethikkommission der Universität Magdeburg .....	94
8.5. Lebenslauf.....	96
9. Literaturverzeichnis .....	97
10. Ehrenerklärung.....	102
11. Danksagung.....	103

# Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AZ	Allgemeinzustand
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CR	komplette Remission (engl. <i>complete remission</i> )
CT	Computertomographie
engl.	englisch
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ggf.	gegebenenfalls
Gy	Gray
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
NC	keine Änderung (engl. <i>no change</i> )
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. <i>progression-free survival</i> )
PFS-6	Progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten
PR	Partielle Remission
PRO	Progression
RANO	<i>Revised Assessment in Neuro-Oncology</i>
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SD	Stabile Erkrankung (engl. <i>stable disease</i> )
Tab.	Tabelle
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
Vgl.	vergleiche
WHO	Weltgesundheitsorganisation

# 1. Einleitung und Zielstellung

Seit 1996 werden Meningeome im Universitätsklinikum für Strahlentherapie Magdeburg stereotaktisch geführt radiotherapiert. In dieser Arbeit sollen nun die ersten Ergebnisse dieser bereits 17 Jahre währenden Behandlung von intrakraniellen Tumoren ausgewertet werden. Ziel dieser Studie ist es nicht nur, als Qualitätsmanagement unsere Resultate mit den *Outcomes* in der Literatur zu vergleichen. Darüber hinaus sollen die hier dargestellten Daten, ausgewerteten Analysen und aufgestellte Hypothesen als Ausgangspunkt und Material für folgende Forschungen und Veröffentlichungen dienen, damit die Therapie der Meningeome weiter untersucht und eine möglichst optimale Behandlung erreicht werden kann. Damit soll die Rolle der Bestrahlung in der Behandlung von Meningeomen näher definiert und den Einfluss der Radiatio auf die Klinik, das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und das krankheitsspezifische Überleben und wiederum deren Einflussfaktoren weiter untersucht werden.

Obwohl die erste erfolgreiche Exstirpation eines Meningeoms im Jahre 1835 gelang und diese Tumorentität 1938 durch Cushing und Eisenhardt sowie 1959 durch Russell und Rubinstein in einzelne Subtypen klassifiziert worden ist und Meningeome die häufigste intrakranielle Tumorentität darstellen, gibt es immer noch viele Unklarheiten über die optimale Therapie dieser Tumoren. Dies ist teilweise auch darauf zurückzuführen, dass die stereotaktische Radiatio eine relativ neue Therapiemethode ist, zumal auch durch die Bestrahlungsplanung mittels Computertomographie und Magnetresonanztomographie. Die Kombination aus einer für Tumore des Zentralen Nervensystems vergleichsweise hohen Patientenzahl, den neuen Möglichkeiten in Diagnostik und Therapie und der Forschungsbedarf darüber, wie diese optimal eingesetzt werden, macht die Evaluation der eigenen Studienpopulation und der Ergebnisse der Literatur zu einer spannenden Tätigkeit.

Im Folgenden sollen zunächst die Histologie und die Therapiemöglichkeiten von Meningeomen erläutert werden. Hier soll besonders auf die Entwicklung der Indikationsstellung der Strahlentherapie dieser Tumore eingegangen werden, da sie die Grundlage der Bestrahlungsweise für diese Studie darstellt. Zugleich soll aufgezeigt werden, welche Kontroversen zum Studienbeginn beziehungsweise zum Zeitpunkt der jeweiligen Radiatio bestanden.

## 2. Grundlagen

### 2.1. Histologie

Meningeome sind Proliferate der Deckzellen der Arachnoidea des Gehirns und des Rückenmarks und können daher intrakraniell, intraorbital, spinal und ektop vorkommen. Sie stellen die häufigsten intrakraniellen Tumoren der westlichen Welt dar. Ihr Anteil wird je nach Studie bis zu 35 Prozent angegeben [Vgl. 1, 2, 3, 4, 5, 6]. Sie sind vor allem in der 5. oder 6. Lebensdekade vorherrschend [2, 6], können jedoch in jedem Lebensjahr auftreten und sogar, wenn auch sehr selten, angeboren sein [2].

Diese Tumore wurden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) nach ihrer Histopathologie in drei Grade eingeteilt – bestehend aus histologischem Subtyp, Proliferationsindex, Differenzierungsgrad und Vorliegen einer Hirninvasion – sowie nach ihrem Wachstumsverhalten und ihrer Rezidivierungsrate [7].

Der Großteil der Meningeome ist benigne und hat ein geringes Risiko, zu rezidivieren oder aggressiv zu wachsen, und wird als Meningeom vom WHO-Grad I bezeichnet [5, 8, 7, 9]. Zu ihnen gehören meningotheliomatöse, fibroblastische, transitionale, psammomatöse, angiomatöse, sekretorische, mikrozystische, lymphoplasmazellreiche und metaplastische Meningeome, wobei transitionale Tumoren meningotheliomatöse und fibroblastische Bestandteile enthalten [7, 9]. Nach Russell und Rubinstein gibt es nur kleine Unterschiede im Verhalten der unterschiedlichen Subtypen.

Ein größeres Risiko für Rezidivierung und aggressives Wachstum – und damit auch eine größere Morbidität und Mortalität – haben WHO-Grad-II-Meningeome, zu denen atypische, klarzellige und chordoide Meningeome zählen, und solche des WHO-Grads III. Sie werden unterteilt in anaplastische, papilläre, rhabdoide Meningeome und solche mit hoher Proliferationsrate, gleich welchen Subtyps oder Differenzierungsgrades [4, 7, 9].

Dadurch, dass der vorherrschende Typus derjenige des WHO-Grades I ist, kann man gemeinhin sagen, dass diese Tumore gewöhnlicherweise langsam wachsen und schon Jahre vor der Diagnosestellung präsent sein können, indem sie nur geringe neurologische Beeinträchtigungen hervorrufen [5].

## 2.2. Stellung der Strahlentherapie in der Meningeomtherapie

Zunächst wurden symptomatische Meningeome rein operativ behandelt. Dabei gelang die erste erfolgreiche Exstirpation im Jahre 1835 dem italienischen Professor für Chirurgie und operative Medizin Zanobi Pecchioli der Universität Siena [10].

Mit der Entwicklung der Strahlentherapie im Laufe des 20. Jahrhunderts wurde die Radiotherapie von Meningeomen kontrovers diskutiert: Sie galten zunächst als relativ radioresistent [6, 11, 12, 13, 14], wohl deshalb, weil die Radiotherapie nur eine geringe Wirkung im Hinblick auf die Größenreduktion des Tumors zeigte. Neuere in-vitro- und in-vivo-Studien weisen darauf hin, dass Meningeome tatsächlich eine geringere Radiosensibilität besitzen [Vgl. 15].

### Totalentfernung des Tumors

Die Totalentfernung des Tumors – wenn diese möglich ist – ist für viele Autoren die Therapie der Wahl [5, 6, 8, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]. Ein wichtiger, wenn nicht sogar der wichtigste Risikofaktor besteht in dem Ausmaß der chirurgischen Exzision: je radikaler die Exzision, desto geringer die Rezidivrate [14, 16, 23, 24]. Adegbite et al. gehen sogar so weit zu sagen, dass allein die Vollständigkeit der Entfernung der signifikante Faktor sei, der die Rezidivierung beeinflusst.

Im Falle einer Totalexstirpation – im besten Falle eine radikale Exzision inklusive Duraansatz, also Grad I der Simpson-Klassifikation [Vgl. 14] – stellte sich im Vergleich zur subtotalen Exzision

– die Rezidivrate mit Werten zwischen 0 und 11 % als relativ gering [Vgl. 3, 6, 14, 17, 22, 25],

– die Zeitspanne des rezidivfreien Überlebens als verlängert [17, 20, 21, 22, 24],

– die Zeitspanne des Gesamtüberlebens [25] als erweitert

– und diese höhere Lebensdauer auch mit einer höheren Lebensqualität [25]

dar.

Damit war auch ohne zusätzliche Therapie die Prognose nach vollständiger Exzision am günstigsten [26]. Bei einer zusätzlichen, direkt-postoperativen Radiatio des Tumorbettes eines vollständig entfernten Meningeoms des ersten WHO-Grades konnten Glaholm et al. sogar signifikant niedrigere krankheitsspezifische und progressionsfreie Überlebensraten finden. Dies führte dazu, dass diese Behandlung von vielen Autoren nicht empfohlen wurde [Vgl. 1, 3, 6, 22, 26, 27] und eine Radiatio oft erst im Falle von Rezidiven stattfand [Vgl. 1, 5, 6, 11].

Ob im Falle eines rezidivierten Grad-I-Meningeoms eine adjuvante Radiatio nach Exzision oder eine alleinige Bestrahlung das Mittel der Wahl zur Behandlung ist, bleibt unklar: Eine alleinige Radiatio von Rezidiven befürworten bzw. empfehlen wenige Autoren ausdrücklich, obwohl hierfür in der Studie von Leibel et al. eine höhere Heilungsrate gefunden werden konnte. Eine adjuvante Radiatio

von Meningeomrezidiven ist aufgrund des Mangels an Studien nicht gut definiert und basiert oftmals auf der guten Evidenz der Radiatio von Residualtumoren [8]. Buglione et al. befürworten eine aggressivere Therapierungsweise, da rezidivierende Meningeome im Vergleich zu nicht-rezidivierenden Meningeomen des gleichen WHO-Grades eine ungünstigere Prognose zeigten. Diese Autoren fanden höhere, statistisch signifikante Gesamtüberlebensraten, wenn der Tumor gleich beim ersten Rezidiv bestrahlt wurde, im Vergleich dazu, wenn dies erst beim zweiten oder dritten Rezidiv erfolgte.

Eine ähnliche Diskussion findet sich für die adjuvante Radiatio von Meningeomen höheren WHO-Grades. In der Literatur wird teilweise empfohlen, die postoperative Radiatio aller Tumoren maligner Histologie – natürlich als Fall-zu-Fall-Entscheidung am Befinden des Patienten und dessen Prognose orientiert – in Erwägung zu ziehen, unabhängig davon, wie weit reseziert wurden [1, 5, 28]. Dies wird damit begründet, dass nach einer Hochdosis-Radiotherapie eine signifikant bessere Kontrollrate für atypische und maligne Meningeome und damit auch eine höhere Überlebensrate gefunden werden konnte [29, Vgl. 28].

Aizer et al. fanden für komplett resezierte Meningeome ein verbessertes progressionsfreies Überleben, wenn diese adjuvant eine Strahlentherapie erhielten. Dies übertrug sich allerdings nicht in ein verlängertes Gesamtüberleben. Allerdings wiesen Jenkinson et al. ein verlängertes progressionsfreies Überleben ohne Verlängerung des Gesamtüberlebens bereits für Simpson-Grad I bis III resezierte Meningeome nach, die nicht nachbestrahlt worden sind. Komotar et al. und Aghi et al. fanden nur eine Tendenz in Richtung Signifikanz für eine verminderte Rezidivrate bei bestrahlten, komplett resezierten Meningeomen. Bei Champeaux et al., Lee et al., Mair et al., Park et al. und Sun et al. waren die Resultate diesbezüglich weiter von statistischer Signifikanz entfernt. Sie fanden kein Nutzen einer Nachbestrahlung in toto exzidierten Meningeome. Mair et al. empfahlen sogar in einer der größten Studien zur Radiotherapie von WHO-Grad-II-Meningeomen, keine adjuvante Radiatio nach Totalexzision durchzuführen, da man bei einem Rezidivrisiko von etwa 50 % die Hälfte der Patienten unnötig den Risiken der Bestrahlung aussetzen würde. Sun et al. sowie Yang et al. schlugen vor, dass eine adjuvante Bestrahlung komplett resezierter Meningeome bei Hirninvasion eine höhere lokale Kontrollrate erzielen könnte, Sun et al. empfehlen dies auch, wenn das komplett exzidierte atypische Meningeom einen hohen Mitoseindex aufweist.



## Subtotale Entfernung des Tumors

Die meisten Autoren unterstützen eine postoperative Radiatio nicht-vollständig resezierter Tumoren [1, 3, 5, 11, 13, 14, 16, 20, 21, 22, 30, 31]. Hierbei wurde, anstatt eine Größenreduktion erzielen zu wollen, besonderes Augenmerk daraufgelegt, dass sich nach der Radiatio der Meningeome – gleich ob sie WHO-Grad I oder II sind – die Zeit des progressfreien Überlebens [Vgl. 3, 6, 17, 19, 21, 26, 28, 31] als verlängert darstellte und die Rezidivrate niedriger war [30, Vgl. 3, 6, 17, 22], verglichen mit einer allein chirurgischen Behandlung und dass diese Parameter sogar vergleichbar mit denen nach Totalexzision waren. Zudem konnte beobachtet werden, dass eine neurologische Stabilisierung beziehungsweise sogar deren Verbesserung eintrat [Vgl. 1].

Nach der subtotalen Entfernung des Tumors herrschen – in Bezug auf die Bestrahlung – zwei Therapieprinzipien: Das der direkt-postoperativen Radiatio und das des *watchful waiting* mit einer Bestrahlung bei Progress des Residualtumors.

Aufgrund der guten Evidenz der direkt-postoperativen Radiatio empfahlen einige Autoren eine routinemäßige postoperative Radiatio des Tumorrestes [1, 14, 19, 20, 22, 30]. Matsui schränkte dabei ein, den postoperativen Tumorrest nicht zu bestrahlen, wenn nach der operativen Versorgung keine neurologischen Defizite vorliegen [Vgl. 1]. King et al. jedoch konnten keine Signifikanz in der Verlängerung des rezidivfreien Zeitraums finden und zweifelten am Nutzen dieser Bestrahlungsmethode für benigne Meningeome. Sie sprachen sich jedoch für die postoperative Radiatio von angioblastischen und sarkomatösen Subtypen aus [6, 12, 13].

Es gibt jedoch Zweifel, ob es hinsichtlich des Outcomes einen Unterschied macht, ob man ein Meningeom benigner Histologie direkt-postoperativ bestrahlt oder erst zum Zeitpunkt des Progresses [3, 32]. Studien von Solan et al. und Miralbell et al. weisen darauf hin, dass es diesbezüglich keinen zusätzlichen Nutzen gibt. Wara et al., Carella et al. und Pourel et al. beobachteten hingegen im Falle einer direkt-postoperativen Radiatio bessere Kontrollraten, wobei Pourel et al. keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Zudem gibt es Hinweise, dass die progressionsfreien Überlebensraten von subtotal resezierten Meningeomen, die direkt-postoperativ nachbestrahlt werden, mit denen vergleichbar sind von in toto entfernten Meningeomen [19, 22, 32]. Miralbell et al. widersprechen diesen Beobachtungen jedoch.

Im Falle, dass ersteres zutrifft, würde die Anzahl an Patienten mit progredienten Residualtumoren abnehmen. Somit wären auch weniger Patienten dem Risiko ausgesetzt, sich eines chirurgischen Eingriffs unterziehen zu müssen beziehungsweise, dass der Tumor nun inoperabel ist und eine chemotherapeutische oder radiochirurgische Therapie durchgeführt werden muss [20, 22, 28, 33]. Zudem wurde beobachtet, dass jedes aufgetretene Rezidiv einen nachteiligen Effekt auf die

Gesamtüberlebenszeit [21, 22] und auf das Rezidivierungsintervall zwischen Therapie und Sicherung des erneuten Rezidivs [25] haben kann. Außerdem ist es möglich, dass das progrediente Meningeom während des Zuwartens eine maligne Transformation durchläuft und damit die Möglichkeit einer einfachen und erfolgreichen Therapiemaßnahme verspielt wurde [20].

Vergleicht man das Behandlungsergebnis höhergradiger Meningeome mit dem nicht-bestrahlter Tumore, so kann unabhängig vom Resektionsstatus und aber vor allem bei subtotaler Resektion ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben ohne – wenn untersucht – Verlängerung des Gesamtüberlebens festgestellt werden [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40].

### **Präoperative Radiatio**

Die präoperative Radiatio wurde angewandt bei vorübergehender Verweigerung der operativen Intervention [5, 12] und für hochvaskularisierte Läsionen [1, 3, 5, 6, 12]. Hierbei konnte beobachtet werden, dass sich durch eine Bestrahlung erstens die Vaskularisierung der Tumore verringern kann [12], wodurch einerseits der perioperative Blutverlust vermindert werden kann [1] und andererseits die Tumoren vollständiger und einfacher resezierbar werden [3, 6, 12], sei es durch eine so eintretende Größenreduktion [12] oder durch eine Zerstörung von Tumorzellen [3]. Zweitens fanden Glaholm et al. nach der präoperativen Bestrahlung eine Verbesserung der neurologischen Ergebnisqualität. Nach Fukui et al. erreiche man jedoch mit einer präoperativen Bestrahlung von Meningeomen keinen oder nur einen geringen Benefit, mit Ausnahme von malignen Meningeomen und Hämangioperizytomen, da diese im Gegensatz zu den anderen Meningeomsubtypen eine hohe Radiosensibilität besäßen. Dieser Bestrahlungsindikation wird deshalb heute nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt [1].

### **Primäre Radiatio**

Die primäre Radiatio wurde bis zum Zeitpunkt des Studienbeginns eher zurückhaltend durchgeführt und hatte deswegen wenige Befürworter [16]. Sie wurde nur eingesetzt als definitive Therapie für inoperable Fälle [5, 18, 22, 26] und bei Ablehnung der Operation [5]. Einige Autoren jedoch erwägen in diesen Fällen die primäre Radiatio als Standardbehandlung durchzuführen [32]: Eine alleinige Radiatio vermag es, inoperable Meningeome auch großer Ausdehnung für einige Jahre progressfrei zu kontrollieren [18, 26]. Die 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate ist nach Bloom vergleichbar mit den Fällen, in denen eine Radiatio postoperativ nach totaler oder subtotaler Resektion durchgeführt wurde.

Die Bestrahlung ist die einzige Therapiemaßnahme, die Carella et al. nicht befürworten, außer bei der Behandlung von basal gelegenen Tumoren, die keine Symptome einer Raumforderung verursachen. Hier würden neurologische Defizite nicht durch eine chirurgische Entfernung verbessert werden. Eine

weitere Ausnahme stellen Situationen dar, in denen die operative Intervention eine erhebliche Gefahr oder einen permanenten neurologischen Schaden verursachen würde. Auch King et al. sehen keinen Wert in einer primären Radiatio von Meningeomen.

Dem widersprechend konnte durch eine primären Radiatio einerseits eine Verbesserung des Karnofsky-Index nachgewiesen [26] und andererseits Tumor-assoziierte Symptome wie Kopfschmerzen, Augenmuskellähmung und Exophthalmus gelindert werden [18]. Außerdem befürworten Smith et al. eine Radiatio als primäre Therapiemaßnahme von primären Meningeomen des Nervus opticus, wenn dem eine eindeutige klinische und bildgebende Diagnosestellung zu Grunde liegt.

Der Wert der primären Radiatio im Management von Meningeomen ist letztlich schwierig zu beurteilen. Das liegt an ihrem langen und variablen natürlichen Verlauf, ihrem oft langsamen Wachstum, dem Einfluss der Tumorlage im klinischen Bild, die nicht vorhersagbare Response auf die Bestrahlung und das lange Überleben vieler Patienten auch nach inkompletter Exstirpation ohne weitere Behandlung [18, 41].

### **2.3. alternative Therapien**

Alternative Behandlungsmöglichkeiten wurden in vielen Studien bei Patienten angewandt, bei denen die Progression bzw. die Rezidivierung des meist höhergradigen, d.h. WHO-Grad II und III entsprechenden Meningeoms trotz operativer Entfernung und/oder Bestrahlung nicht verhindert werden konnte und bei denen eine erneute operative Intervention und/oder eine erneute Bestrahlung nicht möglich war bzw. sinnvoll erschien [Vgl. 4, 42, 43, 44].

Für Therapie-refraktäre Meningeome gibt es bisher keine gesicherte Therapie. Grund dafür ist, dass bei diesen Tumoren von Natur aus mit potentiell niedrigeren Outcomes zu rechnen ist. Dazu kommt die Tatsache, dass es für diese Fälle ein geringes Patientengut gibt, mit dem konsekutiven Mangel an Studien und dessen Patientengut – oft resultierend nicht Nichtsignifikanz – und der in den Studien enthaltenen Stichprobenverzerrung und dem Einschluss von Meningeomen verschiedener histologischer Grade und Krankheitsstadien. Zudem treten die Probleme der Heterogenität von Patienten in Hinblick auf Nebenerkrankungen und Vorbehandlungen des Tumors sowie des Mangels an Kontrollgruppen bzw. dem begrenzten Vorhandensein von Daten über den natürlichen Verlauf unbehandelter rezidivierender Meningeome auf. Aufgrund dieser Gesichtspunkte ist es schwierig, eine Benchmark festzulegen, auf der die verschiedenen statistischen Endpunkte, wie beispielsweise progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben, basieren [Vgl. 43, 44, 45].

Einen ersten Vorstoß in diese Richtung machte die *Revised-Assessment-in-Neuro-Oncology-(RANO)-Arbeitsgruppe*: Sie schlug als Ergebnis einer großen Metaanalyse als Benchmark das sechsmonatige

progressionsfreie Überleben (PFS-6) von über 40% bei WHO I°-Meningeomen und von über 30% für solche des WHO-Grades II und III vor [Vgl. 45]. Diese soll der Ausgangspunkt auch der folgenden Betrachtungen sein. In diese wurden nur Studien eingeschlossen, in denen PFS-6-Werte – nach WHO I und II+III klassifiziert – dargestellt werden oder aus den Daten berechnet werden konnten. Anders als von Norden et al. vorgeschlagen, werden 95%-Konfidenzintervalle bei dieser Darstellung nicht berücksichtigt, da diese aufgrund der oft niedrigen Patientenzahl sehr groß sind [Vgl. 46].

## **a) Anti-hormonelle Therapie**

### ***RU-486 als Anti-Progesteron***

Bis zum heutigen Tage ist Mifepriston das einzige Agens, mit dem für Therapie-refraktäre Meningeome eine randomisierte, doppelverblindete, placebokontrollierte Phase-III-Studie durchgeführt wurde. Das Ergebnis war enttäuschend: Es konnte kein signifikanter Unterschied der beiden Studienarme in Hinblick auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben festgestellt werden [47, 48].

### ***Somatostatin-Analoga***

Sandostatin LAR und Pasireotide LAR konnten beide für WHO-Grad I Meningeome mit einer PFS-6-Rate von 47% und 50% die Benchmark erfüllen. Für höhergradige Meningeome gelang dies nur Pasireotide LAR mit einer PFS-6 von 33%, Sandostatin LAR mit 17% dagegen nicht [Vgl. 46, 49]. Hierbei muss jedoch angemerkt werden, dass die Meningeompopulation von Chamberlain et al. selektiert ist, da nur Somatostatin-Rezeptor-positive Meningeome in dieser Studie mit Sandostatin LAR behandelt wurden. Auch Octreotid konnte bei höhergradigen Meningeomen mit einem PFS-6-Werten von 44,4% und 62,5% einen Effekt erzielen [Vgl. 4, 50].

Für Tamoxifen als Anti-Östrogen und Medroxyprogesteroneacetat (MPA) als Anti-Progesteron erfolgte keine Berechnung des PFS-6 bzw. eine Darstellung der Daten, sodass dieser Wert hätte berechnet werden können.

## **b) Biologika**

In diesem Kontext wurden auch Studien über die Wirkung verschiedener Biologika durchgeführt: über Tyrosinkinase-Inhibitoren verschiedener Wirkmechanismen und über den VEGF-Antikörper.

Die Tyrosinkinase-Inhibitoren Imatinib und Vatalanib konnten mit PFS-6-Raten von 45% und 100% die von der RANO-Arbeitsgruppe vorgeschlagene Benchmark für WHO-I-Meningeome erfüllen, Erlotinib und Gefitinib schafften dies nicht [43, 44, 51].

Bei höhergradigen Meningeomen gelang dies Sunitinib und Vatalanib [Vgl. 42, 43], Erlotinib,

Gefitinib und Imatinib dagegen nicht [Vgl. 44, 51]. Allerdings konnte eine Applikation von Imatinib bei Patienten mit höhergradigen Meningeomen, die in genügender Menge die Angriffsziele des Tyrosinkinase-Inhibitors exprimierten, eine PFS-6-Rate von 75% erreichen [Vgl. 52].

Der VEGF-Antikörper Bevacizumab konnte bei Therapie-refraktären Meningeome vom WHO-Grad I mit PFS-6-Raten von 80% [53] als auch bei höhergradigen Meningeomen eine suffiziente Therapie ermöglichen [53, 54].

### c) Chemotherapeutika

#### *Hydroxyurea*

Hydroxyurea konnte in den vorliegenden Studien sowohl für WHO-Grad-I-Meningeome mit PFS-6-Werten zwischen 80 und 100% [Vgl. 55, 56, 57] und für höhergradige Meningeome mit PFS-6-Werten von 75% und 100% [Vgl. 55, 56] einen ausreichenden Behandlungserfolg erzielen. Die Studien von Chamberlain et al. widersprechen allerdings diesen Aussagen, da sie nur Ergebnisse von 10% bzw. 3% erlangten [58, 59].

#### *Irinotecan, Temozolomid*

Eine Chemotherapie mit Temozolomid und Irinotecan von WHO-I<sup>o</sup>-Meningeomen erwies sich mit PFS-6-Werten mit 0% bzw. 6% als insuffizient [60, 61].

### d) Immunmodulatoren

Eine Therapie mit Interferon- $\alpha$  stellte in allen Studien sowohl für benigne Meningeome mit PFS-6-Raten von 54% und 100% [62, 63] als auch für atypische und maligne Meningeome mit PFS-6-Raten von 75% [Vgl. 63] eine durchweg suffiziente Therapiemaßnahme dar.

### e) Kombinationstherapie verschiedener Agenzien

Eine Kombination aus Hydroxyurea und Imatinib konnte sowohl für WHO-Grad-I-Meningeome (PFS-6 = 87,5%) und für solche des WHO-Grades II und III (PFS-6 = 46,2%) eine genügend hohe Wirksamkeit zeigen [64].

In der Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), Version 2.2014, werden für Therapie-refraktäre Meningeome nur noch Interferon- $\alpha$  und ein Somatostatin-Analogon empfohlen, die Empfehlung von Hydroxyurea wurde in der Version 2.2014 zurückgezogen [65, 66].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es derzeit keine effektive systemische Therapie für Patienten mit rezidivierenden, Therapie-refraktären Meningeomen [43] gibt. Trotz einer großen Anzahl an Studien über die in diesen Fällen angewandten Agenzien aus der Chemotherapie, Hormontherapie und biologischen Therapie sowie aus der Therapie mit Immunmodulatoren konnte keine davon eine suffiziente Aktivität demonstrieren, die für sich den weiteren Therapiestandard definieren könnte [43].

Aus diesen Betrachtungen ist die Wichtigkeit erkennbar, die bisherigen Therapiestandards weiterzuentwickeln, sodass Meningeome mittels Operation und Strahlentherapie so optimal wie möglich behandelt werden, damit Meningeome so selten wie möglich Therapie-refraktär sind. Dazu soll diese Studie beitragen.

## 3. Klinisches Material und Methoden

### 3.1. Patienten

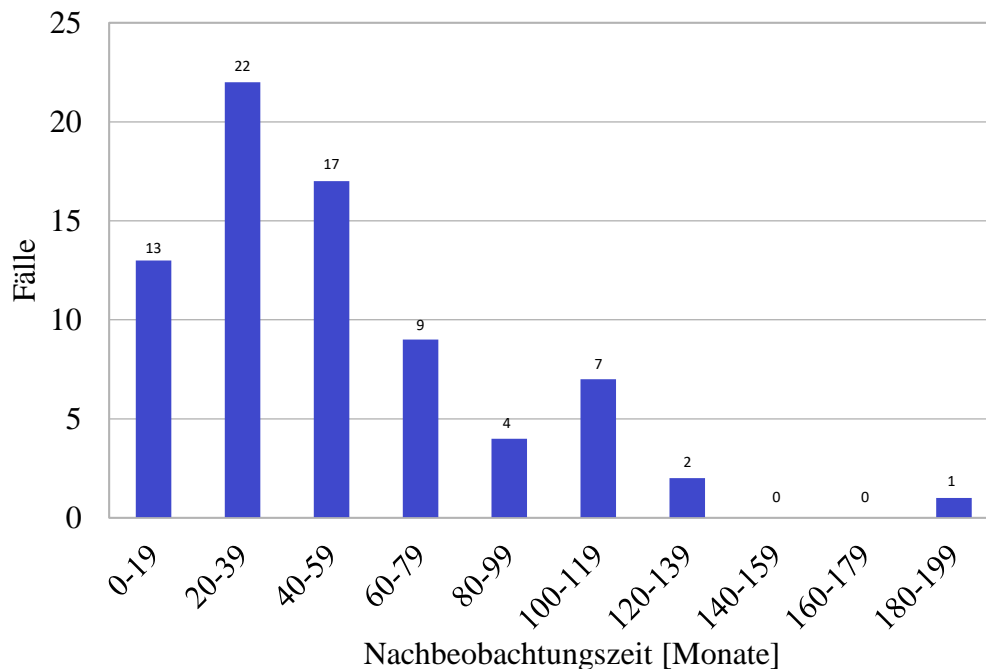
Es traten im Zeitraum zwischen dem 24.10.1996 und dem 31.05.2012 in der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Magdeburg insgesamt 75 Patienten zur stereotaktischen Bestrahlung von Meningeomen des WHO-Grades I und II an. Von diesen erhielten zwei Patientinnen zwei und zwei Patientinnen eine weitere Radiatio für das jeweilige Zweit- oder Drittmeningeom, wobei kein Tumor zweimal bestrahlt wurde, sodass bei insgesamt 81 Meningeomen eine stereotaktische Bestrahlung durchgeführt wurde. Zudem wurden in dem Patientenkollektiv 16 weitere Meningeome radiologisch diagnostiziert, aber im Untersuchungszeitraum nicht therapiert. Von diesen stellten sich zwei als progredient dar. Bei sechs Patienten wurden zudem weitere Tumore diagnostiziert: Zwei litten an einem Mammakarzinom, eine an einem Plattenepithelkarzinom der Vulva, eine an einem Cervixkarzinom, eine an Leukämie und einer an einem Bronchialkarzinom.

Untersucht werden hierbei nur Tumoren, die sich histologisch oder klinisch bzw. bildgebend als Meningeome des WHO-Grades I oder II darstellten, unter Ausschluss von Meningeomen vom WHO-Grad III, da diese eines differenten Therapiemanagements bedürfen.

Stichtag der Auswertung ist der 18.06.2013. Ziel ist es, eine Nachbeobachtungszeit von mindestens zwölf Monaten zu gewährleisten. Dieses konnte bei 68 von 75 Patienten (90,6%) erreicht werden. Der frühere *Loss to follow-up* ist in 71,4% (n = 5) durch den Tod des Patienten in 28,6% (n = 2) Fällen und durch Nichterscheinen zur Nachsorge aufgrund von Wohnortwechsel zu erklären. In einem Fall ist eine Patientin einen Monat nach der Bestrahlung zur Nachsorge erschienen und im Kalenderjahr darauf an einem unbekanntem Datum verstorben, nach Einsetzen des Mittelwertes nach 13 Monaten. Nach Angaben der weiterbehandelnden Ärzte verstarb sie am Meningeom. Das Versterben der anderen Patienten wurde einmal ausgelöst durch einen Apoplex zweieinhalb Monate nach Einzeitbestrahlung des parieto-occipitalen Meningeoms links, einmal durch ein hepatisch und pulmonal metastasiertes Bronchialkarzinom zehn Monate nach Beginn der Radiatio, einmal durch eine akute Nierenschädigung zirka zwei Monate nach Abschluss der Radiatio, durch eine Kardialdekomensation mit akuter Nierenschädigung während der Radiatio und einmal durch ein dem Meningeom zugeordnetem Versterben.

Die Spanne der klinischen Nachbeobachtungszeit reicht von Null bis 199 Monate, mit einem Mittelwert von 49,3 Monaten und einem Median von 42 Monaten [Vgl. Abb. 1].

Bei den Patienten, bei denen eine Nachsorge mindestens zwölf Monate betrug, misst die maximale Nachbeobachtungszeit 199 Monate, mit einem Mittelwert von 53 Monaten und einem Median von 43 Monaten. Bei 31% (n = 23) konnte eine klinische Nachsorge über 60 Monate durchgeführt werden.



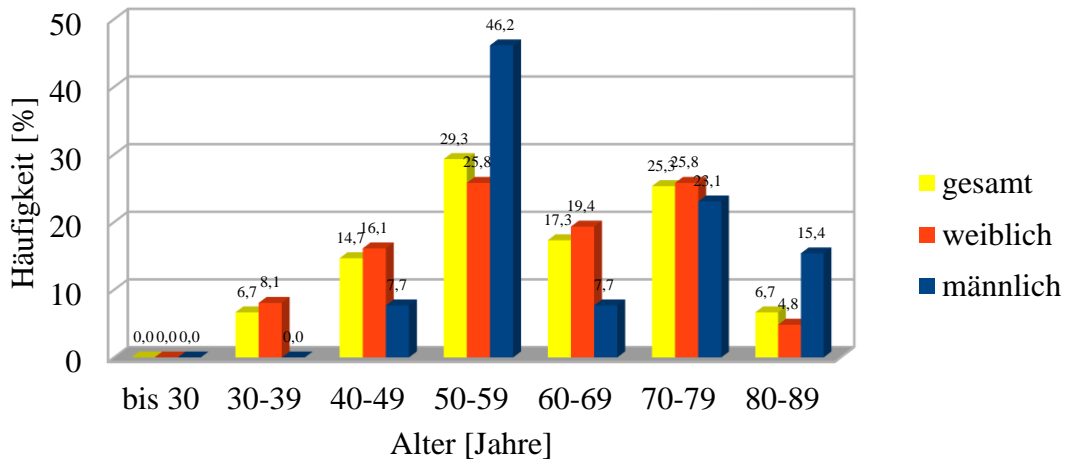
**Abb. 1:** Nachbeobachtungszeit

Aufgrund der Tatsache, dass zwei Patientinnen mehr als eine Bestrahlung erhalten haben und während der Erstdiagnose und bei Verlaufskontrollen weitere Meningeome diagnostiziert wurden, muss im Folgenden, je nach Fragestellung, zwischen dem Patientenkollektiv (aus 75 Patienten), dem Bestrahlungskollektiv (81 Meningeome) und dem Meningeomkollektiv (97 Meningeome) unterschieden werden. Dabei wird jeder Tumor als unabhängig betrachtet, d. h. jeder Tumor wird so behandelt, als ob die durchgeführte Radiatio des einen Tumors nicht mit der Neuentstehung oder Progress eines anderen Meningeoms assoziiert wäre.

Das Patientenkollektiv bestand überwiegend aus weiblichen Patienten: 62 Frauen (82,67%) gegenüber 13 Männern (17,33%) und damit ein Verhältnis von 4,8:1.

Das Alter der Patienten hatte zum Zeitpunkt der Bestrahlung eine Spannweite von 31 bis 83 Jahren, mit einem Mittelwert von 60,33 Jahren und einem Median von 59 Jahren [Vgl. Abb. 2].





**Abb. 2:** Altersverteilung

Die Auswertung wurde der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum AÖR zur Kenntnis gegeben. Demnach „lässt sich eine grundsätzliche Beratungspflicht für Ärzte bei allgemeinen Datenauswertungen, wie in dem vorliegenden Projekt, nicht unbedingt ableiten“ [Vgl. Anhang].

## 3.2. Meningeome

Von der Gesamtzahl an bestrahlten Meningeomen von 81 wurden 58,0% (n = 47) nachweisbar histologisch gesichert, dabei wurden 38 Meningeome des WHO-Grades I nachgewiesen und 9 vom WHO-Grad II. Zehn Meningeome wurden zwar operiert, jedoch konnte deren Histologie nicht eruiert werden.

Bei 29,6% (n = 24) erfolgte eine primäre Bestrahlung und somit keine histologische Sicherung. Von diesen werden aufgrund ihrer Bildmorphologie und langsamen Progredienz 23 als WHO-Grad I angesehen und eines aufgrund des infiltrativen und schnellen Wachstums als WHO-Grad II. Der häufigste Subtyp der histologisch gesicherten Meningeome ist die meningotheliale Form mit 48,9% (n = 23).

Die Verteilung der Histologie ist in Tabelle 1 dargestellt.

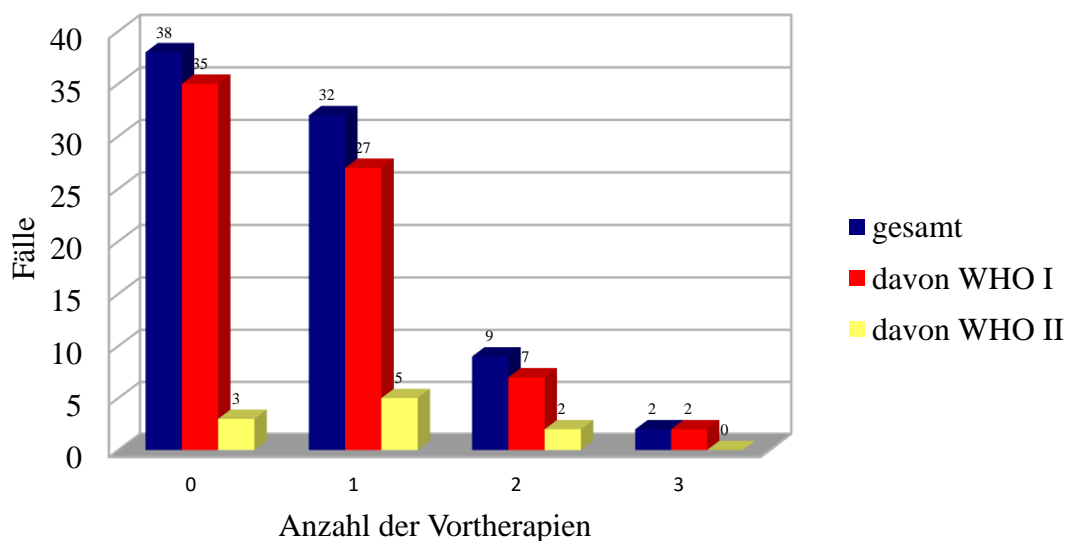
	Anzahl	Häufigkeit [%]	95% KI
<b>WHO I</b>	<b>71</b>	<b>87,65</b>	<b>78,47 – 93,92</b>
meningothelial	23	28,40	18,93 – 39,50
transitional	4	4,94	1,36 – 12,16
fibroblastisch	3	3,70	0,77 – 10,44
anderer Subtyp	3	3,70	0,77 – 10,44
unbekannter Subtyp	5	6,17	2,03 – 13,82
unbekannte Histologie, klinisch WHO I	10	12,35	6,08 – 21,53
ohne Nachweis, klinisch WHO I	23	28,40	18,93 – 39,50
<b>WHO II</b>	<b>10</b>	<b>12,35</b>	<b>6,08 – 21,53</b>
atypisch	8	9,88	4,36 – 18,54
chordoid	1	1,23	0,03 – 6,69
ohne Nachweis, klinisch WHO II	1	1,23	0,03 – 6,69
<b>insgesamt</b>	<b>81</b>	<b>100,00</b>	

**Tab. 1:** Verteilung der histologischen Befunde

Vor der Strahlentherapie sind bereits 54% (n = 44) der Meningeome in Form einer Operation therapiert worden. Keiner der Tumore wurde im Vorfeld radiotherapiert. Hierbei wurde eine Exzision in toto als Resektionsausmaß nach Simpson-Grad I bis III definiert, eine partielle Resektion als Simpson-Grad IV bis V. Zudem wurde bei einer Radiatio bis zu sechs Monate nach einer partiellen oder totalen Tumorentfernung die hierbei durchgeführte Operation nicht als vortherapeutische Maßnahme gewertet, da die Radiatio ein Teil der durchgeführten Therapie darstellt und zwischen operativer Entfernung und Bestrahlungstherapie kein Tumorneuwachstum erfolgte. Somit ist die Anzahl der Vortherapien entsprechend der Anzahl der Rezidive – bei R0-Resektion – beziehungsweise Größenprogredienzen – bei partieller Resektion – bis zur Radiatio. Zudem erfolgte bei der Patientenpopulation keine Vorbehandlung der Meningeome mittels einer anderen Radiatio oder einer Chemotherapie: Somit entspricht der Anzahl der Vortherapien auch die Anzahl an operativen Maßnahmen vor der Bestrahlung.

Eine Änderung der Histologie konnte in zwei Fällen nachgewiesen werden: eine Transformation von meningothelial zu transitional innerhalb von 16 Monaten nach Tumorexstirpation und eine Dignitätsänderung von WHO-Grad I vom Subtyp transitional zu WHO-Grad II invasiv-atypisch innerhalb von 59 Monaten zwischen beiden operativen Entfernungen beziehungsweise innerhalb von 40 Monaten zwischen Radiatio und erneuter Tumorentfernung.

Abb. 3 zeigt die Anzahl der Vortherapien und den jeweiligen Anteil der klinisch oder histologisch festgestellten WHO-Grade.



**Abb. 3:** Anzahl an Operationen und Rezidiven vor der Radiatio.

Der Status der Resektion vor der Radiatio wurde fünf verschiedenen Kategorien zugeordnet: primäre Radiatio, adjuvante Radiatio nach Totalexzision, Bestrahlung eines Rezidivs nach Totalexzision, direkte postoperative Bestrahlung eines Tumorrists und Bestrahlung eines Tumorrists nach Größenprogredienz. Die beiden letztgenannten stellen dabei jeweils einen Zustand nach unvollständiger chirurgischer Entfernung, Probeentnahme oder Entlastung angrenzender Strukturen dar. Tabelle 2 bildet die Häufigkeit der jeweiligen Indikation ab.

	WHO I		WHO II		Gesamt	
	N	%	n	%	N	%
primäre Radiatio	23	32,4	1	10	24	29,6
adjuvante Radiatio	2	2,8	4	40	6	7,4
Radiatio des Rezidivs	17	23,9	3	30	20	24,7
postoperative Radiatio	15	21,1	1	10	16	19,8
Tumorrst-Radiatio	14	19,7	1	10	15	18,5
Gesamt	71	100	10	100	81	100

**Tab. 2:** Resektionsstatus zum Zeitpunkt des Beginns der Radiatio

Die Tumorlokalisation wurde unter dem Aspekt der Resektabilität und daraus folgend dem Gesichtspunkt der Therapiemöglichkeit der Wahl eingeteilt: Bei Konvexitätsmeningeomen, hier einen Anteil von 27,2% (n = 22) ausmachend, besteht per se eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass eine Totalentfernung möglich ist, weshalb eine primäre operative Entfernung neben den oben genannten Gründen das Mittel der Wahl darstellt. Bei den Meningeomen der Schädelbasis, in dieser Studie 72,8% der Bestrahlungspopulation (n = 59), schwindet die Wahrscheinlichkeit einer Totalexstirpation, weshalb hier verstärkt subtotal resezierte, postoperativ nachbestrahlte oder nach Operation progrediente Meningeome vorkommen und solche, die einer primären Radiatio zugeführt worden sind.

Mit einem Drittel der Fälle (n = 27) waren die Keilbeinmeningeome der häufigste Befund, gefolgt von parasagittalen Tumoren mit 18,5% (n = 15). Tab. 3 gibt einen Überblick über die Lokalisation der Meningeome.

	Anzahl	Häufigkeit [%]	95% KI
<b>Schädelbasismeningeome</b>			
Keilbein	27	33,33	23,24 – 44,68
Kleinhirnbrückenwinkel / präpontin / Felsenbein	12	14,81	7,90 – 24,45
Sellaregion	10	12,35	6,08 – 21,53
Clivus / petroclival, Pyramidenspitze	7	8,64	3,55 – 17,00
Olfaktoriusrinne	3	3,70	0,77 – 10,44
<b>Konvexitätsmeningeome</b>			
Parasagittal	15	18,52	10,75 – 28,70
Tentorium	4	4,94	1,36 – 12,16
sagittal / Falx	3	3,70	0,77 – 10,44

**Tab. 3:** Lokalisation der bestrahlten Meningeome

Die Größe der Meningeome ist im Folgenden anhand des Planungs-Zielvolumens der stereotaktischen Bestrahlung dargestellt. Diese ergibt sich aus dem *gross tumor volume* (GTV), auch als makroskopisches Tumolvolumen bezeichnet, inklusive eines Sicherheitsabstandes von zwei bis drei Millimetern. Dieses Maß ist ein praktischer Parameter der Therapieplanung und direkt proportional zur realen Tumorgröße. Sie reicht von 1,0 cm<sup>3</sup> bis 270,0 cm<sup>3</sup>, mit einem Mittelwert von 37,7 cm<sup>3</sup> und einem Median von 27,0 cm<sup>3</sup>.

Im Patientengut haben sich die Tumoren auf eine unterschiedliche Art und Weise manifestiert. Bei 19,8% (n = 16) der Meningeome hat sich die Progredienz durch keinerlei Symptome bemerkbar gemacht und stellten sich ein einer bildgebenden Diagnostik als Zufallsbefunde dar. Unter diesen sind zwei Meningeome bei ein und derselben radiotherapierten Patientin sowie ein Zweitmeningeom bei einer bestrahlten Patientin, die im Rahmen der klinischen Nachsorge als progredient auffielen, ohne neue Symptome verursacht zu haben.

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Symptome, die den Tumoren zugeordnet wurden.

	Anzahl	Häufigkeit [%]	95% KI
Wohlbefinden (Zufallsbefund)	16	19,8	11,7 – 30,1
Kopfschmerzen	31	38,3	27,7 – 49,7
Schwindel	14	17,3	9,8 – 27,3
Visusminderung	14	17,3	9,8 – 27,3
Hyp- und Parästhesie des Trigemusbereichs	11	13,6	7,0 – 23,0
Diplopie	9	11,1	5,2 – 20,1
Gangunsicherheit / GGW-Störungen	8	9,9	4,4 – 18,5
Gesichtsfeldeinschränkung	7	8,6	3,6 – 17,0
Fazialisparese	6	7,4	2,8 – 15,4
Trigemineuralgie	5	6,2	2,0 – 13,8
Krampfanfall	5	6,2	2,0 – 13,8
Exophthalmus	5	6,2	2,0 – 13,8
Übelkeit / Erbrechen	4	4,9	1,4 – 12,2
Druckgefühl des Auges	4	4,9	1,4 – 12,2
Allgemeine Schwäche	4	4,9	1,4 – 12,2
Hypakusis	3	3,7	0,8 – 10,4
Konzentrations- und Gedächtnisstörungen	3	3,7	0,8 – 10,4
Bewusstseinsstörungen / Synkope	3	3,7	0,8 – 10,4
Dys-/Ageusie partiell/total	3	3,7	0,8 – 10,4

**Tab. 4:** Erstsymptome der Meningeome

Zu den selteneren Erstsymptomen zählen in dieser Studie Tinnitus und Hypästhesie bzw. Parese im Bereich des Armes und Beines, die jeweils bei zwei Patienten (2,5%) auftraten sowie Heiserkeit, Ptosis, abgeschwächter Cornealreflex, Störungen der Speichelsekretion, Hypophyseninsuffizienz, akuter Verwirrtheitszustand, Nasenbluten und Anosmie, die bei je einem Patienten zu den Erstsymptomen zählen. Bei einem Patienten stellte sich lediglich eine leichte Anisokorie dar.

### 3.3. Bestrahlung

Nach ausführlicher Aufklärung über Notwendigkeit und Nebenwirkungen der Therapie erfolgte zunächst zur Vorbereitung der perkutanen Radiatio die Anfertigung einer stereotaktischen Immobilisationsmaske (Brainlab-Maske). In dieser Maske immobilisiert, wurde daraufhin eine Computertomographie (CT) durchgeführt, wonach diese Planungs-CT mit den bereits vorhandenen Daten der zurückliegenden Magnetresonanztomographie (MRT) fusioniert wird, damit eine CT-gestützte dreidimensionale Bestrahlungsplanung erfolgen kann. Hierin erfolgte die Definition des Zielvolumens durch Markierung der Tumorränder, Addition des Sicherheitsabstands von zwei bis drei Millimetern und daraufhin folgend die Dosisverteilung in die Einzelfelder. Mit dieser Bestrahlungsplanung sowie der täglich erneuten Einstellung nach stereotaktischen Kriterien kann eine Genauigkeit von ca. 1 mm bis 1,5 mm gewährleistet werden.

Danach konnte die definierte Gesamtdosis Befund-orientiert stereotaktisch am Linearbeschleuniger appliziert werden. Hierbei wurden zwei Therapieregime angewandt: die einzeitige und die mehrzeitige Hochvolttherapie, wobei diese noch untergliedert wurde in normo- und hypofraktionierte Bestrahlung.

Bei normofraktionierten Bestrahlungen lag die minimal applizierte Gesamtdosis bei 10,0 Gy bei einer 76-jährigen Patientin mit einem WHO-Grad-I-Konvexitätsmeningeom, die auf eigenen Wunsch die Bestrahlung nach einer AZ-Verschlechterung nach fünf Applikationen abbrach, bzw. 39 Gy bei einem zum Zeitpunkt der Radiatio 83-jährigen Patienten mit einem parasellärem WHO-Grad-I-Meningeom, bei dem die Gesamtdosis in 13 3 Gy-Fraktionen vollständig appliziert worden sind. Das Maximum lag bei 61,2 Gy, der Median bei 55,8 Gy und der Mittelwert bei 55,5 Gy.

Bei dieser Bestrahlungsweise, mit der 62 Meningeome (76,5%) bestrahlt wurden, wurde eine Fraktionsdosis zwischen 1,8 Gy und 3,0 Gy mit einem Mittelwert und einem Median von 1,8 Gy bei Toleranz des Patienten im Üblichen täglich 5-mal pro Woche die gleiche Einzeldosis appliziert. Sich daraus ergebend erhielten die meisten Patienten eine Fraktionsdosis von 1,8 Gy (n = 58; 93,5%). Die Anzahl der erhaltenen Fraktionen liegt in dieser Studie zwischen 5 und 34, mit einem Mittelwert von 30,5 und einem Median von 31. Am häufigsten wurden die Bestrahlungen in 31 (n = 28; 45,2%) bzw. 33 Fraktionen (n = 19; 30,6%) untergliedert.

Es wurden 7 Meningeome (8,6%) hypofraktioniert bestrahlt, mit einem Minimum von 24 Gy, einem Maximum von 26,4 Gy, einem Median von 24,0 Gy und einem Mittelwert von 25,0 Gy.

Es wurde eine Fraktionsdosis zwischen 4,0 Gy und 4,4 Gy mit einem Mittelwert von 4,2 Gy und einem Median von 4,0 Gy 3-mal pro Woche über zwei Wochen die gleiche Einzeldosis appliziert.

Die Gesamtdosis rangierte bei der mehrzeitigen Bestrahlung zwischen 10,0 Gy und 61,2 Gy, mit einem Mittelwert von 52,4 Gy und einem Median von 55,8 Gy, wobei 10 Tumore (14,5%) mit einer Gesamtdosis von kleiner als 40 Gy bestrahlt worden sind, 34 Tumore (49,3%) mit einer zwischen 40 Gy und 55,8 Gy und die verbleibenden 25 Tumore (36,2%) mit einer Gesamtdosis von über 55,8 Gy. Bzw. Wurden 44 Tumore (63,8%) mit einer Gesamtdosis von bis zu 55,8 Gy behandelt, 25 Tumore (36,2%) mit einer Gesamtdosis von über 55,8 Gy.

Bei der einzeitigen Bestrahlung, mit der zwölf Tumore des Bestrahlungskollektivs (14,8%) behandelt wurden, wurden die Patienten mit einer Fraktionsdosis und damit einer Gesamtdosis von minimal 13 Gy bis maximal 20 Gy bestrahlt, mit einem Mittelwert von 15,7 Gy und einem Median von 13,5 Gy, wobei drei Meningeome (25%) mit 13,0 Gy, vier (33,3%) mit 13,5 Gy, eines (8,3%) mit 15 Gy und vier Tumore (33,3%) mit 20,0 Gy behandelt wurden. Bei diesem Therapieregime wurden den Patienten zur Prophylaxe eines Hirnödems am Bestrahlungstag vor der Bestrahlung 20 mg Dexamethason intravenös als Kurzinfusion sowie 8 mg Dexamethason per os zirka 10 Stunden nach der Radiatio verabreicht.

Tabelle 5 zeigt einen Vergleich der Bestrahlungsregimes.

	Gesamtdosis [Gy]	Einzeldosis [Gy]	Zeitablauf	Anzahl der bestrahlten Meningeome
normofraktionierte Bestrahlung	10,0 bzw. 39 – 61,2	1,8 – 3	5 x / Woche	62 (76,5%)
hypofraktionierte Bestrahlung	24,0 – 26,4	4,0 – 4,4	3 x / Woche 2 Wochen	7 (8,6%)
Einzeit- bestrahlung	13 – 20	13 – 20	einzeitig	12 (14,8%)

**Tab. 5:** Bestrahlungsregimes

WHO-Grad-I-Meningeome erhielten im Median 55,8 Gy, mit einer Spannweite von 10 Gy bis 61,2 Gy mit einer Nachbeobachtungszeit von 1 bis 199 Monaten und einem Median von 43 Monaten, während solche vom WHO-Grad II im Median 44,1 Gy mit einer Spannweite von 13 bis 60 Gy erhielten, mit einer Nachbeobachtungszeit von 1 bis 99 Monaten und einem Median von 27,5 Monaten.

Um die Response festzustellen, wurde eine Bildgebung durchgeführt. Vorzugsweise mit einer Kontrastmittel-verstärkten MR-Tomographie, bei Kontraindikationen wurde hierfür auch eine



Kontrastmittel-Computertomographie und in Ausnahmefällen auch eine native Bildgebung verwendet. Diese wurde dann mit den Voraufnahmen verglichen, indem die Läsionen mit dem jeweils längsten und breitesten und tiefsten Durchmesser ausgemessen wurden. Diese Bildgebung erfolgte zunächst in halbjährlichen Abständen für etwa ein bis zwei Jahre, in Abwesenheit von progredienter klinischer Symptomatik und Wachstumstendenzen des Tumors konnte das Intervall auf jährliche, später zweijährliche Abstände verlängert und die Nachsorge auch in wenigen Fällen bereits während der Studienzeit beendet werden. Bei entsprechender klinischer Symptomatik, die verdächtig auf einen Progress ist, erfolgte eine frühere Bildgebung und bei fraglichen Größenprogredienzen bis zu einem Millimeter des bestrahlten Tumors bzw. der nicht-bestrahlten nebenbefundlich festgestellten Meningeome wurden kurzfristige Kontrollen durchgeführt.

### **Akute Nebenwirkungen der Bestrahlung**

Tabelle 6 zeigt welche Nebenwirkungen der Bestrahlung sich bereits während der Radiatio klinisch manifestierten. Bei diesen wurden nur positive Fälle dokumentiert, deshalb konnte nicht zwischen fehlender Befragung und Negation des Symptoms differenziert werden.

Bei 25,9% der Bestrahlungen (n = 21) wurden Nebenwirkungen verneint, bei 74,1% (n = 60) traten Nebenwirkungen auf.

	n positiv	%	95% KI
keine Nebenwirkungen	21	25,93	16,82 – 36,86
Nebenwirkungen vorhanden	60	74,07	63,14 – 83,18
Alopezie	35	43,21	32,24 – 54,69
Müdigkeit	24	29,63	19,99 – 40,81
Kopfschmerzen	22	27,16	17,87 – 38,19
Übelkeit	12	14,81	7,90 – 24,45
Dermatitis	6	7,41	2,77 – 15,53
Schwindel	6	7,41	2,77 – 15,53
Xerostomie	4	4,94	1,36 – 12,16
Dysgeusie und Ageusie	4	4,94	1,36 – 12,16
Xerophthalmie	1	1,23	0,03 – 6,69

**Tab. 6:** Nebenwirkungen der Bestrahlung

Weitere Nebenwirkungen, die sich erst nach der Radiotherapie manifestierten, ereigneten sich bei ein und derselben Patientin (1,3%), die an einem Keilbeinmeningeom leidet: eine direkt nach der Bestrahlung auftretende radiogene Otitis media sowie vier Monate nach der Bestrahlung ein eventuell mit dieser in Zusammenhang stehender, nicht-letaler ischämischer Insult des Gehirns.

### **Bleibende Nebenwirkungen und Spätnebenwirkungen**

An bleibenden Nebenwirkungen ereigneten sich Alopezien, Carotisstenosen, eine sekundäre Hypothyreose und Kopfschmerzen. Die Spannweiten der Persistenz ergeben sich im Folgenden aus der Länge der Nachsorgedauer und nicht etwa aufgrund einer Rückbildung des Befundes und zeigen, wie lange die jeweiligen Symptome persistieren können.

Ein bleibender Haarausfall wurde bei zwei Patientinnen (2,7% der Patienten) nach insgesamt drei Bestrahlungen (3,7% der Bestrahlungen) festgestellt. Die Alopezie trat in beiden Fällen schon während der Bestrahlung auf und persistierte in dieser Studie minimal 19 Monate, maximal 39 Monate, mit einem Durchschnitt von 29 Monaten.

Bei drei Patientinnen (4%) trat jeweils hervorgerufen durch Keilbeinmeningeome eine Stenose der Arteria carotis interna auf. Die Ummauerung dieser Arterie konnte schon vor der Radiatio bildgebend diagnostiziert werden, jedoch manifestierte sie sich klinisch erst nach der Bestrahlung mit zweimal jeweils 55,8 Gy und einmal 59,4 Gy und persistierte 26 Monate, 69 Monate bzw. 104 Monate.

Eine sekundäre Hypothyreose bei einer Patientin (1,3%) mit einem parasellären Meningeom persistierte 51 Monate und begann sich bereits im ersten Jahr nach der Bestrahlung mit 59,4 Gy klinisch zu manifestieren.

Eine Patientin (1,3%) berichtete bei der ersten, zwölf Monate nach der Bestrahlung stattfindenden Nachsorge, dass sie seit der Radiatio eines supra- und infratentoriell gelegenen Meningeoms mit 55,8 Gy an Kopfschmerzen leide.

An Spätnebenwirkungen der strahlentherapeutischen Intervention mit 55,8 Gy ereignete sich bei einer Patientin, die an einem temporalen Schädelbasismeningeom leidet, fünfeinhalb Monate nach diesem Eingriff eine Nekrose von Hirngewebe.

### 3.4. Recherche

Zur Datengewinnung wurden von 75 Patienten und Patientinnen folgende Daten aus dem Aufnahmebogen, der Bestrahlungsplanung, dem *Picture Archiving and Communication System* (PACS) CHILI und Epikrisen anderer Kliniken ermittelt: Geburtsdatum, Alter zum Zeitpunkt des Bestrahlungsbeginns, Geschlecht, Adresse und Telefonnummer des Patienten und der betreuenden Hausarztpraxis, Zeitspanne der Bestrahlung, Lokus des Meningeoms, Beteiligung des Sinus cavernosus, Ummauerung der Arteria carotis interna, erhaltene Gesamtdosis, erhaltene Fraktionen und Fraktionsdosis, WHO-Grading, Histologiesubtyp, Resektionsstatus (gegliedert in primäre Radiatio, adjuvante Radiatio, Radiatio des Rezidivs, postoperative Radiatio und Tumorrest-Radiatio), Anzahl der Vortherapien und ggf. Datum der letzten operativen Intervention, Tumorgröße und Größe des Zielvolumens, Nebenwirkungen der Bestrahlung (aufgeteilt in: keine Nebenwirkungen vorhanden, Xerophthalmie, Xerostomie, Dysgeusie, Ageusie, Alopezie, Dermatitis, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit und Übelkeit) als auch die Symptome der Raumforderung sowie, zur besseren Diskriminierung, die Symptome, die schon Jahre vor der Erstdiagnose bekannt waren und vom Tumor unabhängig scheinen und solche, die erst seit dem eventuellen operativen Eingriff auftraten.

Zudem wurden aus Epikrisen der Nachsorge und den zugehörigen MRT-Aufnahmen das Ansprechen der Tumore auf die Behandlung gemäß den RECIST-Kriterien (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) bzw. den Macdonald-Kriterien [Vgl. 67] beurteilt, in denen differenziert wird zwischen kompletter Remission, partieller Remission, stabiler Erkrankung und Progression.

Eine komplette Remission wurde definiert als ein Ereignis, bei dem in der bildgebenden Diagnostik im Rahmen der Nachsorge kein Tumorgewebe des vorher bestehenden (Residual)Tumors für mindestens vier Wochen mehr nachweisbar ist und in den letzten vier Wochen keine Glucocorticoid-Medikation erfolgte. Als partielle Remission wurde eine Größenminderung von mindestens einem Millimeter in mindestens zwei Achsen im Vergleich zur prätherapeutisch durchgeführten MRT-Aufnahme bezeichnet, unter der Voraussetzung, dass dem Patienten in den letzten vier Wochen keine Corticosteroide appliziert wurden und der Tumor noch nachweisbar ist. Eine Progression wurde folglich als eine Größenzunahme des Meningeoms um mindestens einen Millimeter in mindestens zwei Achsen oder der Nachweis neuer Läsionen im Vergleich zu den prätherapeutischen Voraufnahmen definiert. Als stabile Erkrankung wurden alle anderen Fälle gewertet, in denen der Tumor nach der Therapiemaßnahme weder eine Remission noch eine Progredienz zeigte.

Diese von der üblichen Einteilung abweichende Klassifizierung wurde getroffen, da Meningeome im Falle einer Bestrahlung eher schlechte Responder sind. Das bedeutet, dass eine Größenreduktion um mehr als 50% des Tumolvolumens – die übliche Definition der partiellen Remission – bei der Radiatio von Meningeomen im Allgemeinen nicht zu erwarten ist, sondern diese Tumore eher mit einem

Wachstumsstopp als mit einer Größenregredienz reagieren [21, 30].

Im Falle eines Progresses wurde das Datum notiert, an welchem der Progress festgestellt wurde und bei einer Re-Operation, ob sich ein Wechsel in der Histologie vollzogen hat. Außerdem wurde aus den Patientenakten das Auftreten eines so genannten *Early Delayed Radiation Effect* notiert – definiert als Kopfschmerzen durch ein MRT-gesichertes Perifokalödem, die sich durch Gabe von Glucocorticoiden bessern –, das Auftreten von Spätnebenwirkungen der Radiatio – definiert als Bestrahlungs-assoziierte Nebenwirkungen, die erst mindestens ein halbes Jahr nach dem Abschluss der Intervention eintraten und bei diesen Patienten bildgebend keine Progression des Tumors nachgewiesen werden konnte –, sowie das Auftreten einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, dessen Grund und Zeitraum nach der Radiatio und ob eine Besserung der Symptome seit der Bestrahlung eingetreten ist. Schließlich wurden noch weitere Meningeome und maligne Neoplasien der Patienten erfasst sowie das Datum der letzten Nachsorge bzw. der Todestag mit Todesursache in die Datenbank aufgenommen. Zusätzlich erfolgte bei Patienten, die bis zum Stichtag keine Nachsorge in unserem Hause erhalten hatten und zur Komplettierung fehlender Daten eine telefonische Kontaktierung der Patienten und der zuständigen Haus- bzw. Fachärzte.

Das Vorkommen eines *Early-Delayed-Radiation*-Effektes konnte definitionsgemäß nur ausgeschlossen werden, wenn der Patient ein halbes Jahr nach der strahlentherapeutischen Intervention noch am Leben war – dies war bei drei der bestrahlten Patienten (4%) nicht der Fall [Vgl. Kapitel 3.1].

Der klinische Verlauf wurde eingeteilt in komplette Remission (CR, für engl. *complete remission*) partielle Remission (PR), Progression (PRO) und keine Änderung (NC, für engl. *no change*).

Als partielle Remission wurde eine eindeutige Verbesserung des neurologischen Status, besonders der Tumor-bezogenen Symptome gewertet, ohne dass diese vollständig verschwanden und ohne, dass eine Steroidmedikation in letzten vier Wochen der zuletzt durchgeführten Nachsorge erfolgte bzw. eine bestehende Steroidmedikation in diesem Zeitraum erhöht wurde. Als komplette Remission wurde folglich ein komplettes Verschwinden der Tumor-bezogenen Symptome gewertet, ohne dass vier Wochen vor dem letzten Nachsorgetermin Steroide appliziert wurden bzw. eine Steroiddauermedikation erhöht wurde. Als Progression wurde analog zur Definition des progressionsfreien Überlebens nicht nur ein eindeutiger Progress der dem Tumor zugeordneten Symptome zugeordnet, sondern auch eine deutliche Verschlechterung des Allgemeinzustands, die eventuell sogar zum Tod des Patienten führte, unter Ausschluss eines *Early Delayed Radiation Effect*. Jeder weitere Verlauf des klinischen Befundes wurde als stabile Erkrankung gewertet.

## Fehlende Werte

Trotz intensiver Recherche konnten nicht immer tages- und monatsgenaue Angaben eruiert werden. In solchen Fällen wurde bei fehlender Tagesangabe die Monatsmitte genutzt und somit der 15.; bei fehlender Monatsangabe die Jahresmitte, der 30. Juni.

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über das Vorkommen von Fehlwerten und abweichenden Werten, dabei sind die Prozentangaben beim Datum der letzten OP auf die Gesamtzahl aller bestrahlten Meningeome bezogen, die anderen Angaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten. Zudem wurde bei Patienten, die keine Nachsorge, sei sie klinisch oder diagnostisch, in Anspruch genommen haben beziehungsweise nicht erreichbar waren, das jeweilige Datum auf den letzten Tag der Bestrahlung gesetzt.

	Datum fehlend		Jahresmitte eingesetzt		Monatsmitte eingesetzt	
	n	%	N	%	N	%
Datum der letzten Operation	0	0,00%	4	4,93%	1	1,18%
Datum der letzten klinischen Nachsorge	0	0,00%	1	1,33%	2	2,66%
Datum der letzten diagnostischen Nachsorge	0	0,00%	1	1,33%	12	16,00%
Todestag	0	0,00%	1	1,33%	0	0,00%
Progressdatum	0	0,00%	0	0,00%	1	1,33%

**Tab. 7:** Übersicht über Fehlwerte und abweichende Datumsangaben

Beim Geburtsdatum und der Zeitspanne der Bestrahlung waren alle Datumsangaben tagesgenau vorhanden.

Die jeweiligen Daten der Parameter Lokus bestrahlter Meningeome, erhaltene Gesamtdosis, erhaltene Fraktionen und Fraktionsdosis, Resektionsstatus, Anzahl der Vortherapien, Nebenwirkungen der Bestrahlung konnten vollständig erhoben werden. Fehlwerte zu WHO-Grading und Histologiesubtyp wurden bereits oben angegeben.

### 3.5. Statistische Berechnung

In dieser Arbeit sollen Zusammenhänge explorativ festgestellt werden. Deswegen wurden alle statistischen Analysen ohne  $\alpha$ -Adjustierung mit einem Signifikanzniveau von 5% vorgenommen und somit eine kritische Wahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$  angenommen. Da nur die vollen  $\alpha$ -Werte verwendet worden sind, sollten die Ergebnisse als rein explorative Hypothesen interpretiert werden, die in folgenden Studien bestätigt werden müssten.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das progressionsfreie Überleben und somit das Ansprechen des Tumors gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben. Zu allen sollten jeweilige Einflussfaktoren analysiert werden.

Zwei Variablen mit jeweils stetiger Verteilung, wobei Merkmale mit mehr als zehn Stufen als stetig definiert worden sind, wurden mittels Korrelation analysiert. Dabei wurde bei linearen Zusammenhängen der Korrelationskoeffizient nach Pearson und Bravais gebildet, bei nicht-linearen Zusammenhängen der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman. Eine Analyse von zwei Variablen mit quantitativen Werten – aus ersterem folgend definiert als Variablen mit bis einschließlich 10 Stufen – wurde mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt, wobei wenn mehr als eine Zeile eine erwartete Häufigkeit von kleiner als fünf aufweist der exakte Test nach Fisher durchgeführt wurde, in allen anderen Fällen der Chi-Quadrat-Test nach Pearson die exakte zweiseitige Signifikanz ermittelt. Für die Analysen, in der qualitative und stetige Merkmale analysiert werden sollen, wurde im Falle, dass das qualitative Merkmal nur zwei Stufen hat, der t-Test genutzt, ansonsten wurde der ANOVA-Test durchgeführt.

Mittels SPSS 23 [[Statistical Package For Social Sciences \(SPSS\), Version 23; IBM Corporation, Armonk, New York, USA](#)] wurde somit das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben errechnet und – jeweils binär kodiert, ob das jeweilige Ereignis eingetreten ist – mittels der Kaplan-Meier-Methode die resultierenden Überlebenskurven berechnet. Das Gesamtüberleben entspricht hierbei der Zeitspanne vom Datum des ersten Tages der Radiotherapie bis zum Datum des Todes, unabhängig von dessen Ursache, des Stichtages dieser Studie oder zum *Loss to follow-up*. In der resultierenden Überlebenskurve wurden Patienten zum Zeitpunkt der letzten durchgeführten Untersuchung, spätestens bis zum Datum des Stichtages – sofern sie an diesem noch lebten – zensiert. Analog zu diesem entspricht das tumorspezifische Überleben denselben Kriterien, mit der Ausnahme, mit der Ausnahme derjenigen Fälle, in denen der Tod am wahrscheinlichsten durch das Meningeom verursacht sein muss. In der sich ergebenden Überlebenskurve wurden zudem Patienten, bei denen der Tod am wahrscheinlichsten durch eine zwischenzeitlich auftretende

Erkrankung, also nicht durch einen Meningeomprogress verursacht wurde, zensiert. Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als die Zeitspanne vom Datum des ersten Tages der Radiatio bis zum bildgebenden Nachweis des Progresses nach den oben genannten Kriterien, zum Zeitpunkt des Todes – unabhängig von dessen Ursache – oder bis zum *Loss to follow-up*. In der Überlebenskurve wurden hierbei Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung noch lebten und keine Progression erlitten haben, wiederum spätestens bis zum Datum des Stichtages, zensiert. Die jeweiligen Überlebensraten werden in Prozent angegeben.

Für diese Überlebenskurven wurden unabhängige Einflussgrößen bzw. prognostische Einflussfaktoren auf die jeweiligen Überlebenskurven gesucht. Wenn nicht anders beschrieben, wurde dazu eine univariate Analyse mittels Log-Rank-Test durchgeführt. Hierzu wurden als Kovariate Geschlecht, Lokalisation, WHO-Grad, Alter, Gesamtdosis und Anzahl der Fraktionen genutzt. Letztere drei wurden als stetige Variablen zur Analyse dichotomisiert bzw. trichotomisiert auf der Basis von in der Literatur untersuchten Grenzwerten.

Bei den Patienten- und Tumorcharakteristika wurden bei stetigen Variablen Median, Mittelwert und Spannweiten angegeben. Bei quantitativen Parametern wurden Häufigkeiten und Prozentwerte ermittelt.

Zudem wurde überprüft, ob die vorliegende Studienpopulation vergleichbar mit dem Patientenkollektiv und der Meningeompopulation anderer Studien ist. Hierfür wurden mittels SPSS 23 durch eine auf Erfolgsereignisse gewichtete Ein-Stichproben-Analyse die 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Dabei wurde die Anzahl der Erfolge  $k$ , die sich aus den in den Studien angegebenen Prozentwerten ergibt, so gerundet, dass diese Zahl eine natürliche Zahl darstellt, sodass sie für die Berechnung der Binomialverteilung genutzt werden und die 95%-Konfidenzintervalle berechnet werden konnten.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Analyse der Indikationen der Radiatio

Im Folgenden sollen zunächst die fünf verschiedenen Indikationen der Radiatio und das zugehörige Gesamtüberleben [Vgl. Abb. 4] und progressionsfreies Überleben [Vgl. Abb. 5] dargestellt und die einleitend genannten Kontroversen geprüft werden.

#### 4.1.1. Direkt-postoperative Radiotherapie eines Residualtumors

Eine direkt-postoperative Radiatio innerhalb eines halben Jahres nach subtotaler Resektion wurde bei 19,8% (n = 16) der behandelten Meningeome durchgeführt, darunter war ein Patient mit einem WHO-Grad-II-Meningeom.

In dieser Gruppe konnte eine 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate von 93,8% und eine 4- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 84,4% gefunden werden. Für das progressionsfreie Überleben ergaben sich die gleichen Werte.

Die Nachsorgezeit betrug hierbei im Minimum einen Monat, im Maximum 117 Monate mit einem Median von 49 Monaten und einem Mittelwert von 57 Monaten.

#### 4.1.2. Bestrahlung eines progredienten Residualtumors

Im Vergleich dazu ergab sich eine Bestrahlungsindikation, wenn der nach Operation zurückbleibende Residualtumor erneut einen Progress zeigte. Diese Therapiemaßnahme wurde in allen Fällen ohne begleitende chirurgische Versorgung durchgeführt.

Diese Gruppe hat eine ähnliche Zusammensetzung wie die vorherige: Sie beinhaltet 18,5% (n = 15) der bestrahlten Meningeome, darunter wiederum eines vom WHO-Grad II.

In dieser Gruppe konnte eine progressionsfreie 1-Jahres-Überlebensrate von 93,3% sowie eine 2-, 3-, 4- und 5-Jahres-Überlebensrate von 79,0% eruiert werden. Die jeweiligen Gesamtüberlebensraten entsprechen diesen Daten. Die Nachsorgezeit betrug hierbei minimal zwei Monate, maximal 124 Monate, mit einem Median von 29 Monaten und einem Mittelwert von 39,7 Monaten.

Wenn man nun vergleicht, ob es besser ist, einen Tumorrest innerhalb von sechs Monaten oder erst nach Progress zu bestrahlen, so konnte in einem Log-Rank-Test sowohl für das Gesamtüberleben ( $p = 0,483$ ) als auch für das progressionsfreie Überleben ( $p = 0,483$ ) kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.



#### **4.1.3. Primäre Radiatio**

Eine stereotaktische Bestrahlung als erste Therapiemaßnahme wurde bei 29,6% (n = 24) der Meningeome durchgeführt, wobei auch in dieser Gruppe ein Meningeom einen WHO-Grad II aufwies. Zusätzlich wurde in 25% (n = 6) der Fälle eine Beteiligung des Sinus cavernosus bildmorphologisch gesichert.

In dieser Gruppe konnte eine progressionsfreie 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 95,8% sowie eine entsprechende 2-, 3-, 4- und 5-Jahres-Überlebensrate von 91,0% gefunden werden. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag in dieser Gruppe bei 100%, die entsprechende 2-, 3-, 4- und 5-Jahres-Überlebensrate bei 95%.

Die Nachsorgezeit betrug hierbei im Minimum 13 Monate, im Maximum 117 Monate, mit einem Median von 41 Monaten und einem Mittelwert von 49,7 Monaten.

#### **4.1.4. Radiatio bei Rezidiv nach Totalexzision**

Eine Strahlentherapie wurde bei 24,7% (n = 20) der Gesamtheit der bestrahlten Meningeome als Therapie der bildgebend diagnostizierten, neu aufgetretenen progredienten Raumforderungen nach Totalexzision durchgeführt. Auch dies wurde in allen Fällen als zu diesem Zeitpunkt einzige Therapiemaßnahme umgesetzt, also ohne begleitende chirurgische Versorgung.

In der Gruppe dieser Bestrahlungsindikation, in der sich drei Meningeome vom WHO-Grad II befanden, konnte eine progressionsfreie 1- und 2-Jahres-Überlebensrate von 84,2%, eine progressionsfreie 3-Jahres-Überlebensrate von 77,2% und eine progressionsfreie 4- und 5-Jahres-Überlebensrate von 67,5% festgestellt werden. Zudem wurde eine 1-, 2-, 3- 4- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 89,5 % vorgefunden.

Die Nachsorgezeit betrug hierbei minimal einen Monat, maximal 119 Monate, mit einem Median von 39 Monaten und einem Mittelwert von 47,6 Monaten.

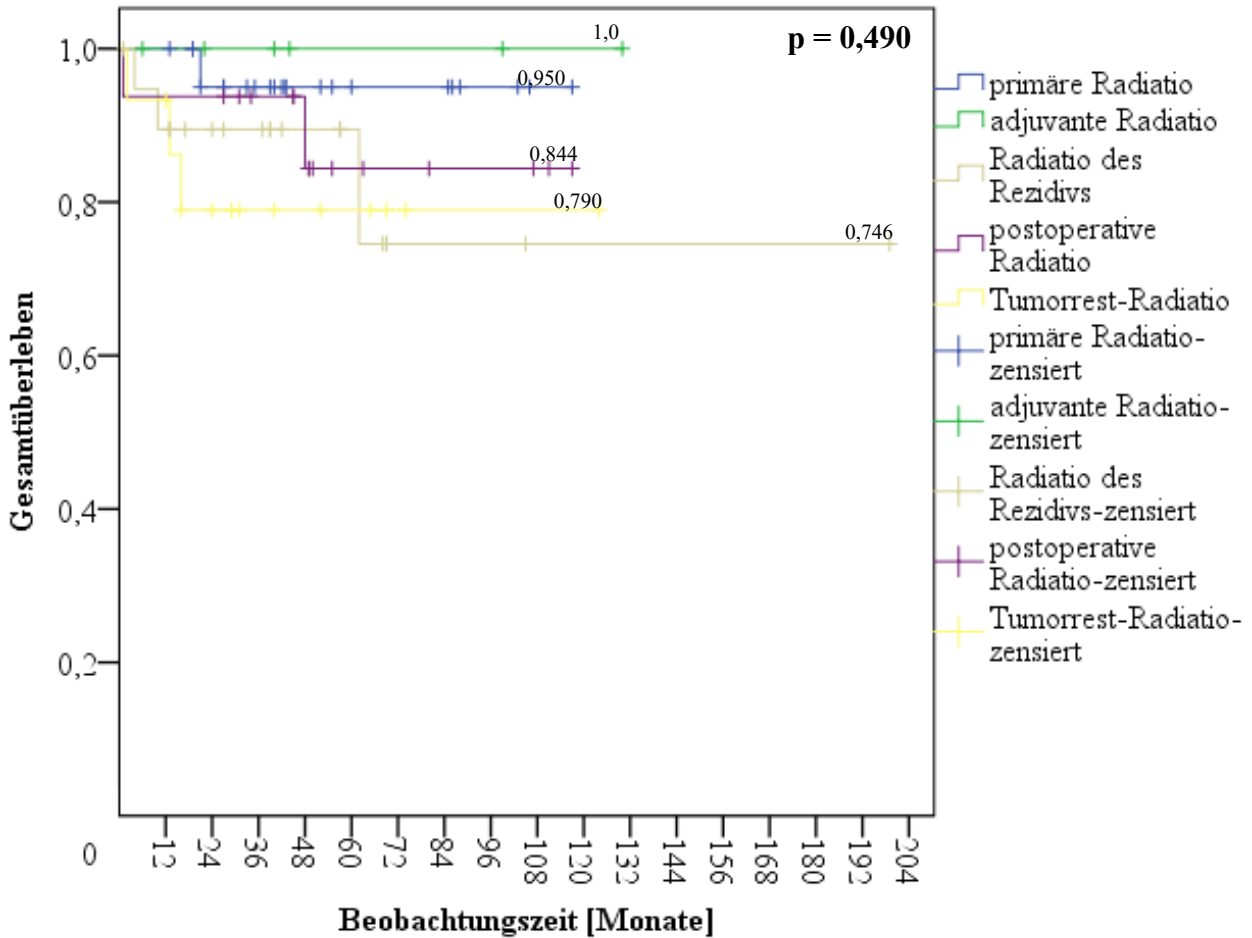
#### **4.1.5. Adjuvante Radiatio nach Totalexzision des Tumors**

Eine Bestrahlung der Lokalisation nach der Totalexzision des Meningeoms wurde in 7,4% der Fälle (n = 6) durchgeführt, darunter waren mit 66,6% (n = 4) hauptsächlich WHO-Grad-II-Meningeome. Diese Therapiemaßnahme geschah, um einem Rezidiv vorzubeugen. In dieser Indikationsgruppe wurde eine progressionsfreie 3-Jahres-Überlebensrate von 100% erreicht und eine progressionsfreie 4- und 5-Jahres-Überlebensrate von 75%. Allerdings wurde bei einer Patientin mit beginnender Demenz aufgrund des Wunsches der Angehörigen keine bildgebende Kontrolle des benignen Meningeoms durchgeführt. Die Patientin zeigte jedoch zum Stichtag 22 Monate nach der Radiatio keine klinische Symptomatik eines Progresses und wurde somit als progressfrei gewertet.

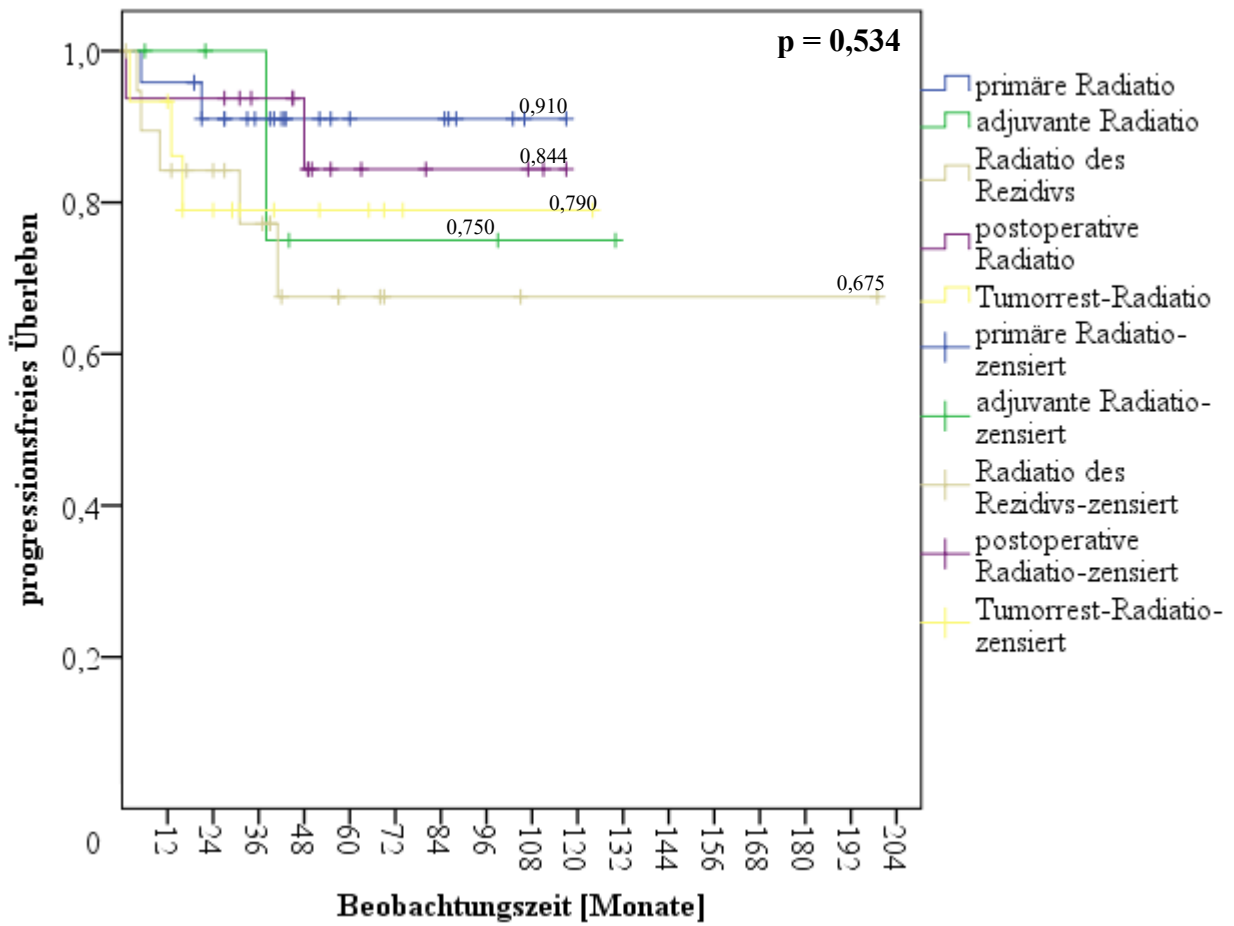
Während des Untersuchungszeitraumes ist von diesen sechs Patienten keiner verstorben, obschon eine Nachsorgezeit von mindestens sechs Monaten bei einem Patienten bis zu 130 Monaten bei einem

anderen Patienten mit einem Mittelwert von 56,8 Monaten und einem Median von 42 Monaten erreicht wurde.

Im Vergleich zu der genannten Strategie, den Tumor erst nach Rezidiv zu bestrahlen, konnte ein Log-Rank-Test sowohl für das Gesamtüberleben ( $p = 0,336$ ), als auch für das progressionsfreie Überleben ( $p = 0,622$ ) keinen signifikanten Unterschied feststellen.



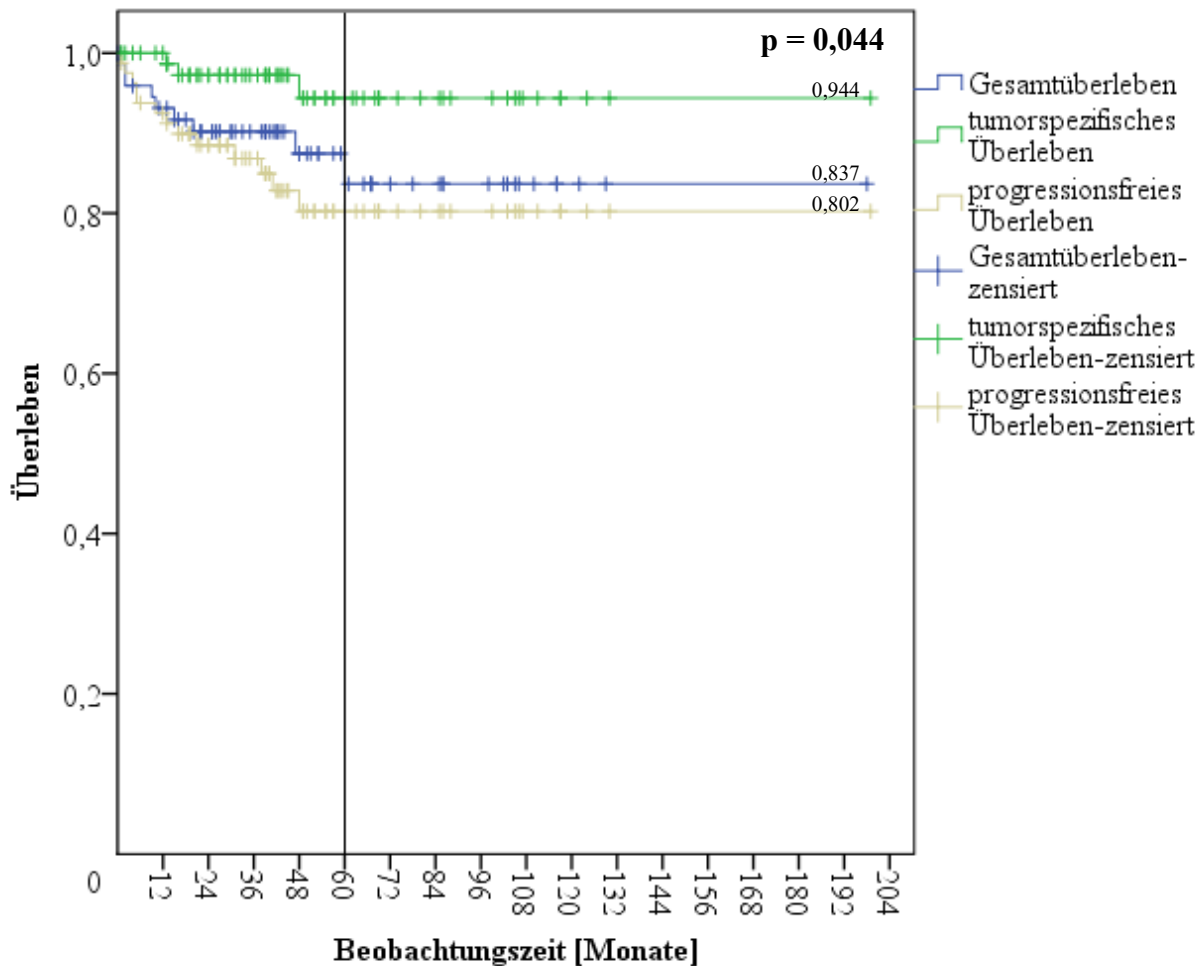
**Abb. 4:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Gesamtüberleben der verschiedenen Bestrahlungsmodi



**Abb. 5:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben der verschiedenen Bestrahlungsmodi

## 4.2. Analyse von Zusammenhängen der verschiedenen Überlebenskurven

Im Folgenden sollen Zusammenhänge der verschiedenen Überlebenskurven analysiert werden [Vgl. Abb. 6]. Die Gesamtheit der Meningeompatienten, also unabhängig vom WHO-Grad der Tumore, hatte eine progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 80,2%, eine Gesamtüberlebensrate von 83,7% und eine tumorspezifische Überlebensrate von 94,4%.



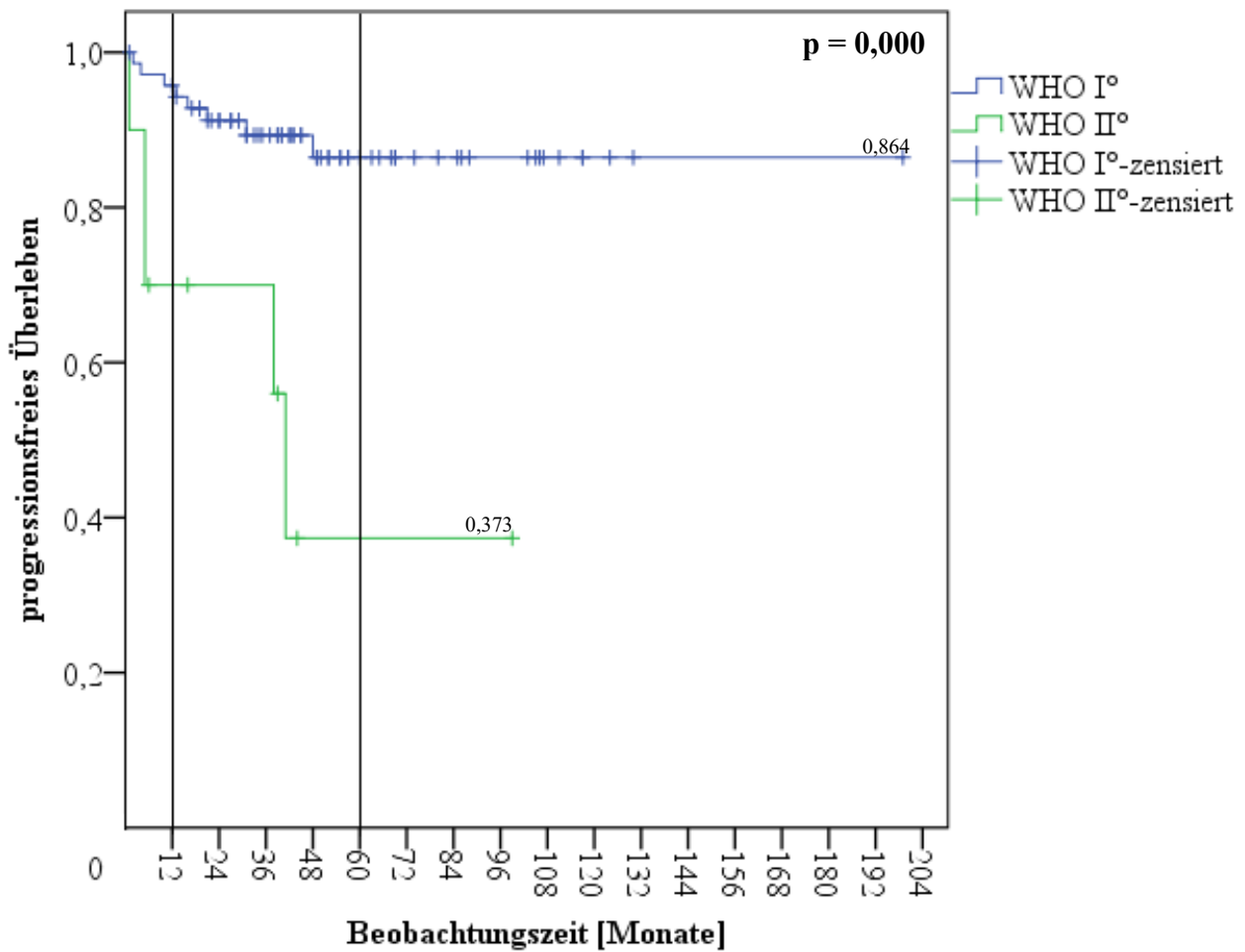
**Abb. 6:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Gesamtüberleben, tumorspezifisches Überleben, progressionsfreies Überleben mit Bezugslinie bei 5 Jahren Beobachtungszeit

#### 4.2.1. Zusammenhänge mit progressionsfreiem Überleben

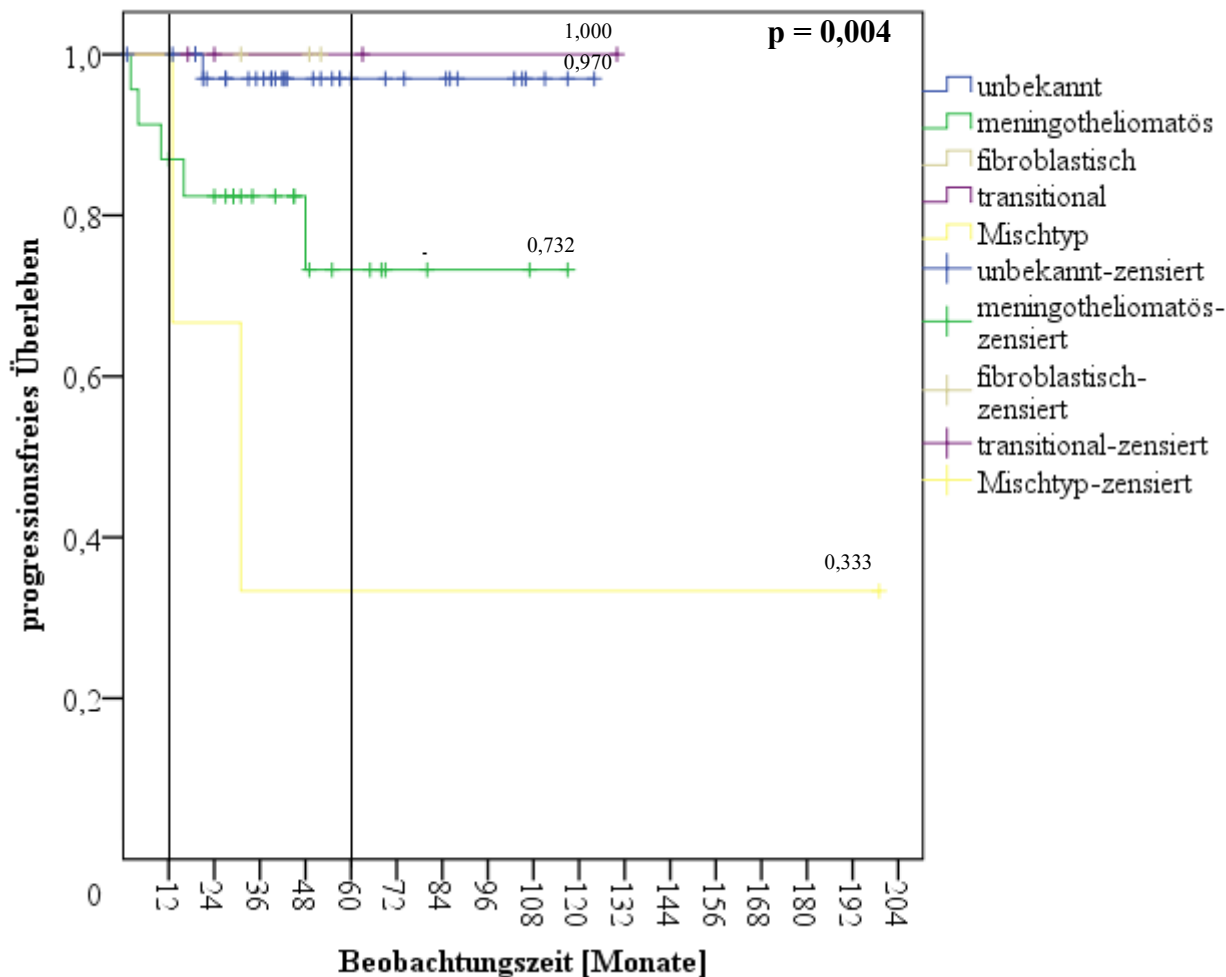
Es konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden zwischen dem progressionsfreien Überleben nach der Bestrahlung und dem Geschlecht ( $p = 0,911$ ), jedoch konnte dies zwischen Alter unter bzw. größer-gleich 50 Jahren ( $p = 0,04$ ) und Alter unter bzw. größer-gleich 60 Jahren ( $p = 0,03$ ) sowie Alter unter bzw. größer-gleich 65 Jahren ( $p = 0,009$ ) nachgewiesen werden.

Es konnte weiterhin kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben und Fraktionen weniger bzw. mehr als 20 ( $p = 0,196$ ), Gesamtdosis über und kleiner-gleich 55,8 Gy ( $p = 0,773$ ) sowie über und kleiner gleich 60,0 Gy ( $p = 0,051$ ) festgestellt werden. Dieses stark zu Signifikanz tendierende Ergebnis konnte aber auch nicht zu Signifikanz gebracht werden, wenn die WHO-Grad-II-Meningeome einzeln betrachtet wurden ( $p = 0,518$ ), als auch nicht in einer dreistufigen Staffelung der Gesamtdosen in unter 40 Gy, 40 bis einschließlich 55,8 Gy und mehr als 55,8 Gy ( $p = 0,420$ ) und in einer dreistufigen Staffelung der Gesamtdosen in unter 55 Gy, 55 bis ausschließlich 60 Gy und größer-gleich 60 Gy ( $p = 0,060$ ). Auch ein Exakter Test nach Fisher ergab, dass es hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens keinen signifikanten Unterschied macht, ob man eine Gesamtdosis von weniger oder mehr als 55,8 Gy ( $p = 1,000$ ) oder von weniger oder mehr als 60,0 Gy ( $p = 0,930$ ) anwendet. Diese Outcomes unterscheiden sich auch nicht signifikant, wenn dieser Test dreistufig mit einer Gesamtdosis von unter 40 Gy, 40 bis 55,8 Gy und über 55,8 Gy ( $p = 0,735$ ) bzw. unter 55 Gy, 55 bis ausschließlich 60 Gy und größer-gleich 60 Gy ( $p = 0,082$ ) durchgeführt wird.

Bei Meningeomen vom WHO-Grad I ergab sich in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben eine 1-Jahres-Überlebensrate von 95,7%, eine 2-Jahres-Überlebensrate von 91,2 %, eine 3-Jahres-Überlebensrate von 89,3% sowie eine 5- und 8-Jahres-Überlebensrate von jeweils 86,4%. Für WHO-Grad-II-Meningeome konnte in den ersten drei Jahren nach der Radiotherapie jeweils eine progressionsfreie Jahres-Überlebensrate von 70% und eine 5- und 8-Jahres-Überlebensrate von 37,3% erreicht werden. Ein Log-Rank-Test konnte einen hochsignifikanten Einfluss ( $p = 0,000$ ; genauer: 0,0003) des histologisch oder klinisch bzw. bildgebend diagnostizierten WHO-Grades auf das progressionsfreie Überleben nachweisen [Vgl. Abb. 7]. Auch ein Vergleich des progressionsfreien Überlebens der verschiedenen Subtypen der WHO-Grad-I-Meningeome ergibt einen signifikanten Zusammenhang [Vgl. Abb. 8], wobei dieser als unbekannt angegeben wurde, wenn bei histologisch gesichertem Meningeom der Subtyp nicht bekannt war oder das Meningeom primär bestrahlt und deswegen nicht festgestellt wurde.



**Abb. 7:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben für die verschiedenen WHO-Typen mit Bezugslinie bei 1 und 5 Jahren Beobachtungszeit



**Abb. 8:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben der verschiedenen WHO-I-Subtypen mit Bezugslinie bei 1 und 5 Jahren Beobachtungszeit

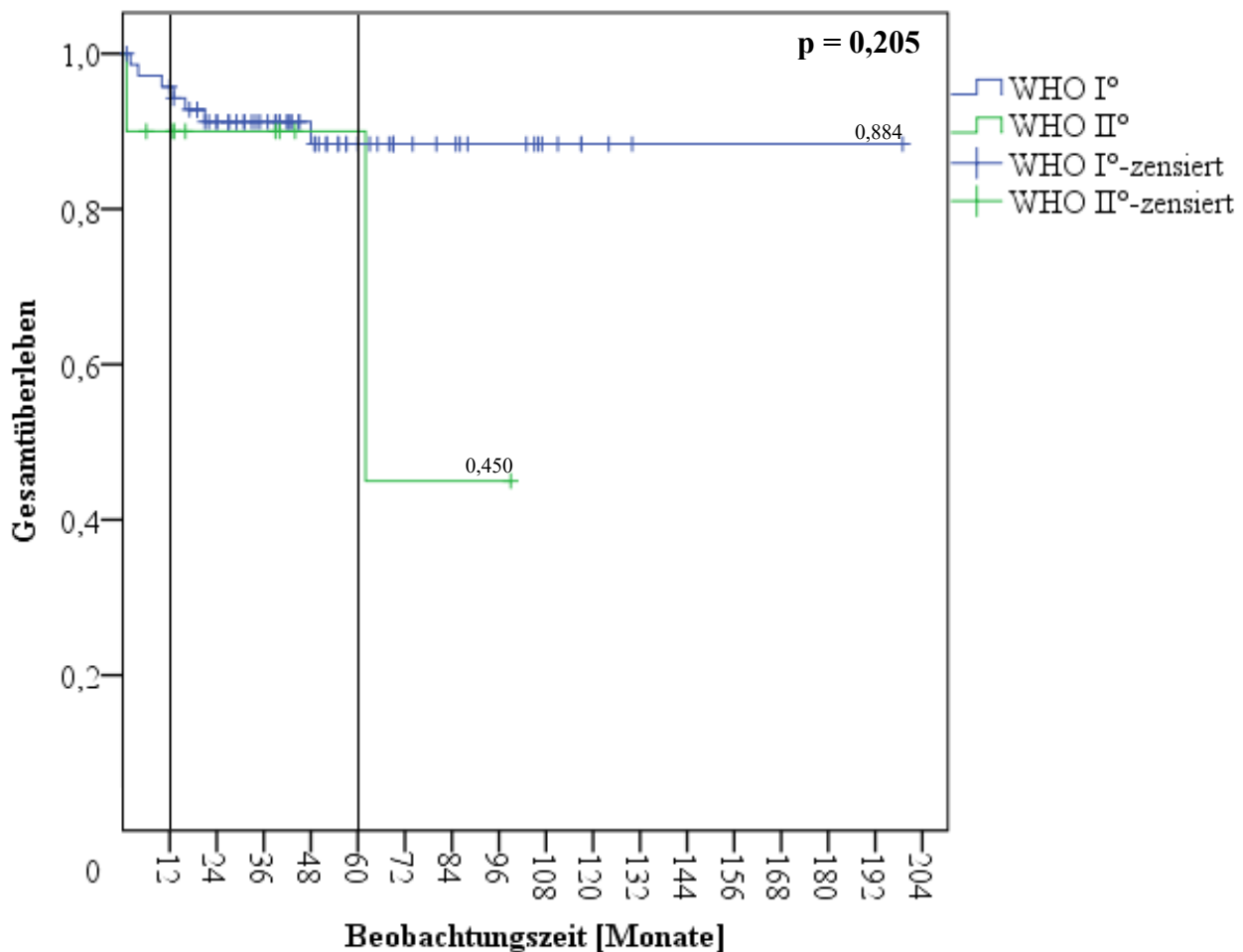
#### 4.2.2. Zusammenhänge mit Gesamtüberleben

Auch für das Gesamtüberleben konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem Geschlecht ( $p = 0,695$ ), zum Alter über 50 versus unter 50 Jahren ( $p = 0,088$ ) und zum Alter über 60 versus unter 60 Jahren ( $p = 0,069$ ) nachgewiesen werden, jedoch zum Alter über 65 versus unter 65 Jahren ( $p = 0,030$ ). Es konnte zudem kein signifikanter Zusammenhang zum klinisch bzw. bildgebend oder histologisch bestimmten WHO-Grad ( $p = 0,205$ ), zu einer Bestrahlung mit einer Gesamtdosis über und kleiner-gleich 60 Gy ( $p = 0,370$ ) sowie zu einer Bestrahlung mit einer Gesamtdosis über und kleiner-gleich 55,8 Gy ( $p = 0,402$ ) und Fraktionen weniger bzw. mehr als 20 ( $p = 0,449$ ) gefunden werden

Für Meningeome vom WHO-Grad I ergab sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 95,7%, eine 2- und 3-Jahres-Überlebensrate von jeweils 91,2% sowie eine 5- und 8-Jahres-Überlebensrate von jeweils 88,4%. Für WHO-Grad-II-Meningeome konnte in den ersten fünf Jahren nach der Bestrahlung

jeweils eine Jahres-Überlebensrate von 90% und eine 8-Jahres-Überlebensrate von 45% gefunden werden.

Ein Log-Rank-Test konnte keinen signifikanten Einfluss ( $p = 0,205$ ) des histologisch bzw. klinisch diagnostizierten WHO-Grades auf das Gesamtüberleben nachweisen [Vgl. Abb. 9].



**Abb. 9:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Gesamtüberleben der verschiedenen WHO-Typen mit Bezugslinie bei 1 und 5 Jahren Beobachtungszeit

#### 4.2.3. Zusammenhänge mit dem krankheitsspezifischen Überleben

Als Ereignisse des krankheitsspezifischen Überlebens wurden aufgrund der Angaben der weiterbehandelnden Ärzte folgende drei Fälle angenommen:

1. Eine zum Zeitpunkt der Bestrahlung 58-jährige Patientin wurde aufgrund eines petroclicalen Meningeoms rechts vom WHO-Grad I mit Sinus cavernosus-Beteiligung mit 55,8 Gy normofraktioniert bestrahlt. Als Beschwerden konnten Trigemineuralgien und Läsionen der Hirnnerven II, III, IV und IV eruiert werden. In der Nachsorge wurde festgestellt, dass sich die Beschwerden nicht besserten, eine bildgebende Kontrolle mittels Magnetresonanztomographie konnte aufgrund Adipositas per magna und Klaustrophobie nicht durchgeführt werden. 16 Monate nach der Strahlentherapie, die als Bestrahlung des bereits zweiten Progresses erfolgte, verstarb die



Patientin.

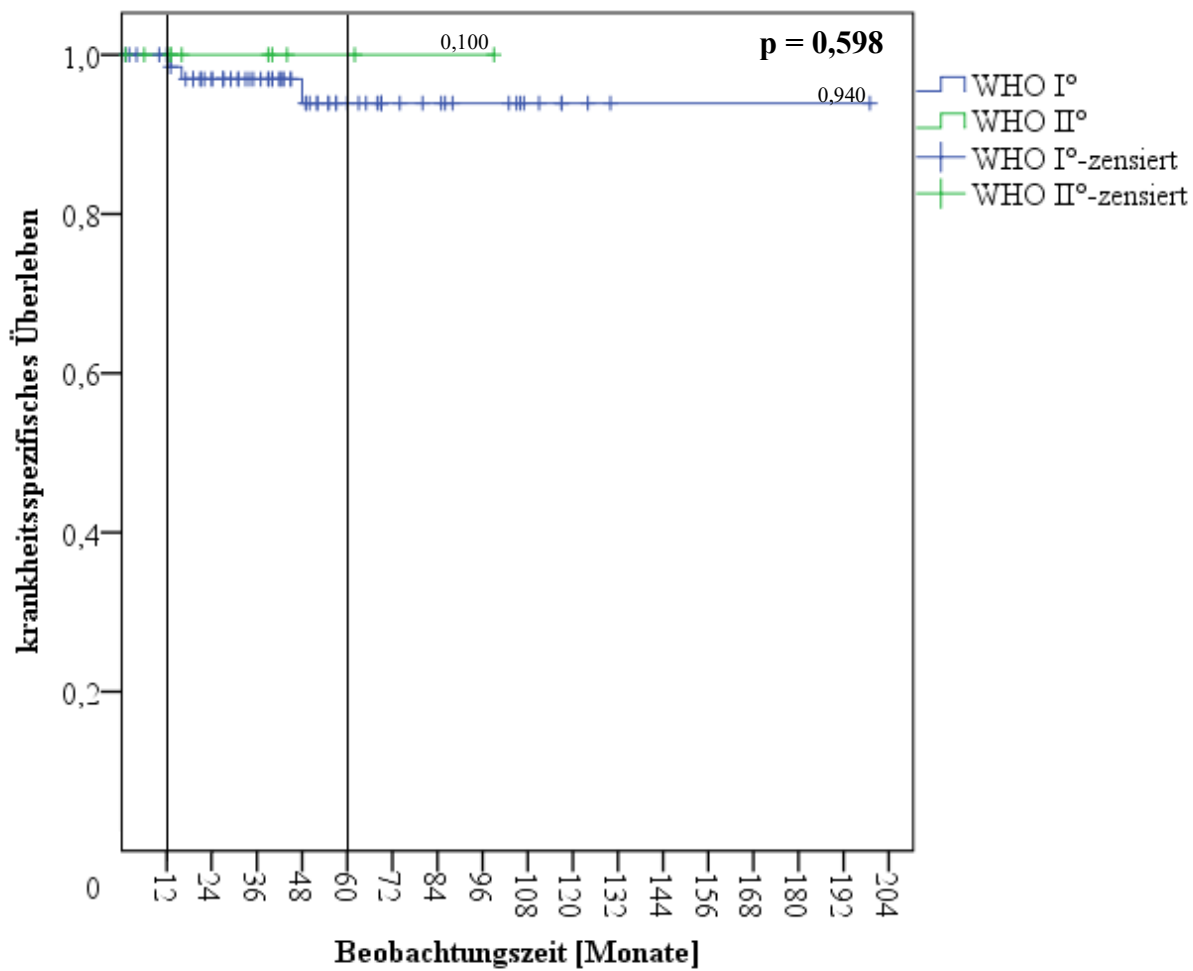
2. Eine zum Zeitpunkt der Bestrahlung 55-jährigen Patientin wurde nach einer Grad-V-Resektion nach Simpson, in der der Tumor als meningotheliales WHO-Grad I-Meningeom identifiziert wurde, mit 55,8 Gy normofraktioniert radiotherapiert. Die ebenfalls petroclivale Raumforderung machte sich durch eine Verschlechterung des seit der Geburt vorhandenen Strabismus, Visusminderung, Exophthalmus links sowie progredientes Druckgefühl im Kopf bemerkbar. Die Patientin verstarb vier Jahre nach der Bestrahlung, nachdem ein erneuter Progress gesichert und operativ behandelt wurde.

3. Eine zum Zeitpunkt der Bestrahlung 72-jährige Patientin litt an Tinnitus, Visusverminderung, Gesichtsfeldeinschränkung, Verschwommensehen, Schwindel und Fazialisparese sowie an einer symptomatischen Epilepsie. Sie wurde nach dem zweiten Größenprogress des subtotal resezierten, transitionalen hochparieto-frontal rechts gelegenen WHO-Grad-I-Meningeom normofraktioniert mit 58 Gy bestrahlt. Sie starb ein Jahr nach der Radiatio nach einer Phase der stabilen Erkrankung.

Es gab aufgrund des verminderten Ansprechens der Tumoren auf die Radiatio keinen sicheren Anhalt dafür, dass der Tod weiterer Patienten eine direkte Folge der Bestrahlung oder des Meningeoms darstellt.

Letztlich konnte auch bei dem krankheitsspezifischen Überleben kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Geschlecht ( $p = 0,449$ ), zum Alter unter 50 gegenüber über 50 Jahren ( $p = 0,311$ ), zum Alter unter 60 gegenüber über 60 Jahren ( $p = 0,656$ ), zum Alter unter 65 gegenüber über 65 Jahren ( $p = 0,789$ ), zu einer Gesamtdosis über und kleiner-gleich 55,8 Gy ( $p = 0,910$ ), zu einer Gesamtdosis über und kleiner-gleich 60 Gy ( $p = 0,699$ ) sowie Fraktionen weniger bzw. mehr als 20 ( $p = 0,355$ ) nachgewiesen werden.

Bei Meningeomen vom WHO-Grad I verstarb kein Patient an diesem. Damit ergibt sich zu jedem Betrachtungszeitpunkt während der Studie eine Überlebensrate von 100%. Bei WHO-Grad II-Meningeomen ergab sich bei Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens eine 1-Jahres-Überlebensrate von 100%, eine 2- und 3-Jahres-Überlebensrate von jeweils 97,0%, eine 5- und 8-Jahres-Überlebensrate von jeweils 94,0%. In einem Log-Rank-Test konnte kein signifikanter Einfluss des klinisch oder histologisch bestimmten WHO-Grades auf das krankheitsspezifische Überleben ermittelt werden ( $p = 0,598$ ) [Vgl. Abb. 10].

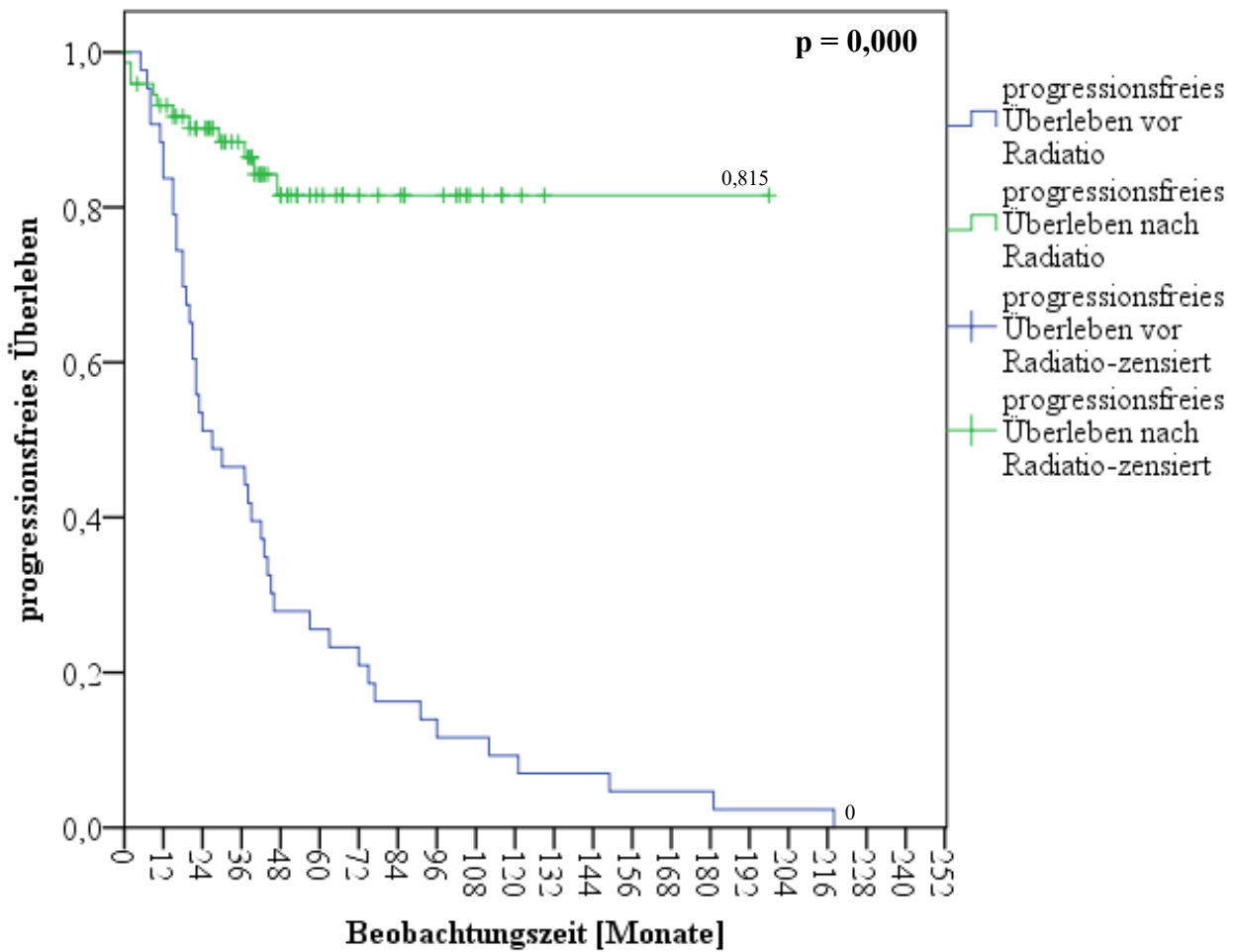


**Abb. 10:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Krankheitsspezifisches Überleben der verschiedenen WHO-Typen mit Bezugslinie bei 1 und 5 Jahren Beobachtungszeit

### 4.3. Analyse des progressionsfreien Überlebens vor und nach Radiatio

Vor der Radiatio wurde nach einer initialen chirurgischen Resektion ein Minimum von 5 Monaten, ein Maximum von 218 Monaten, ein Median von 27 Monaten und ein Mittelwert von 47,35 Monaten des progressionsfreien Überlebens für die progredienten Meningeome eruiert. Für die nach der Bestrahlung progredienten Meningeome konnte ein progressionsfreies Überleben von minimal 5 Monaten, maximal 40 Monaten, median 29 Monaten und ein Mittelwert von 23,2 Monaten festgestellt werden. Ein Robuster t-Test zum Vergleich von zwei Mittelwerten (Welch-Test) erbrachte einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,039$ ) zwischen den Rezidivzeiten vor und nach der Radiatio.

In Abbildung 11 ist das progressionsfreie Überleben vor und nach der Radiatio abgebildet. Im Gegensatz zur vorherigen Analyse fließen in diese Betrachtung alle bestrahlten Meningeome ein und nicht nur die, die sich nach der Bestrahlung als progredient erwiesen. Mittels Log-Rank-Test konnte hierbei eine hochgradige Signifikanz von  $p = 0,000$  (genauer:  $2,7 \cdot 10^{-11}$ ) dargestellt werden.

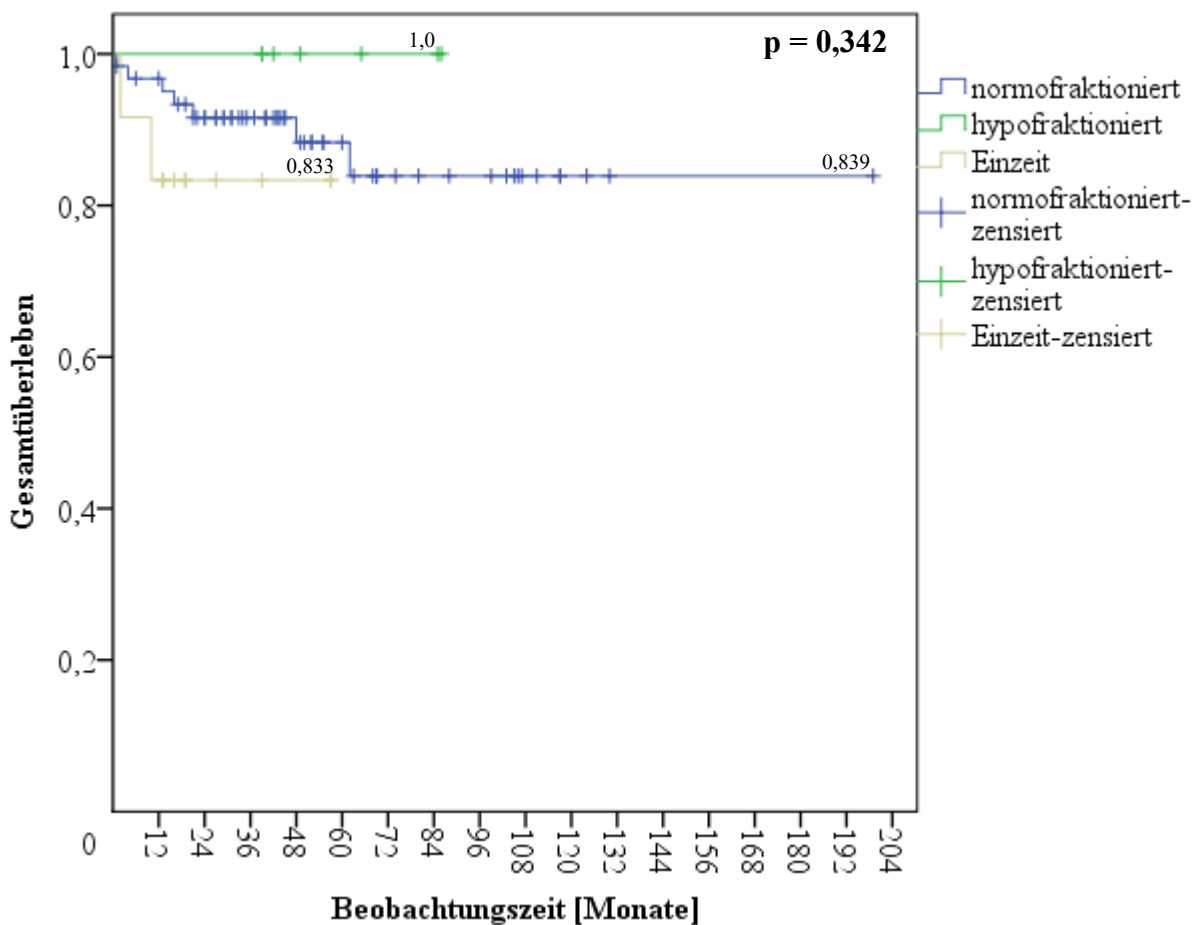


**Abb. 11:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben vor und nach Radiatio

## 4.4. Vergleich der Fraktionierungsmodi

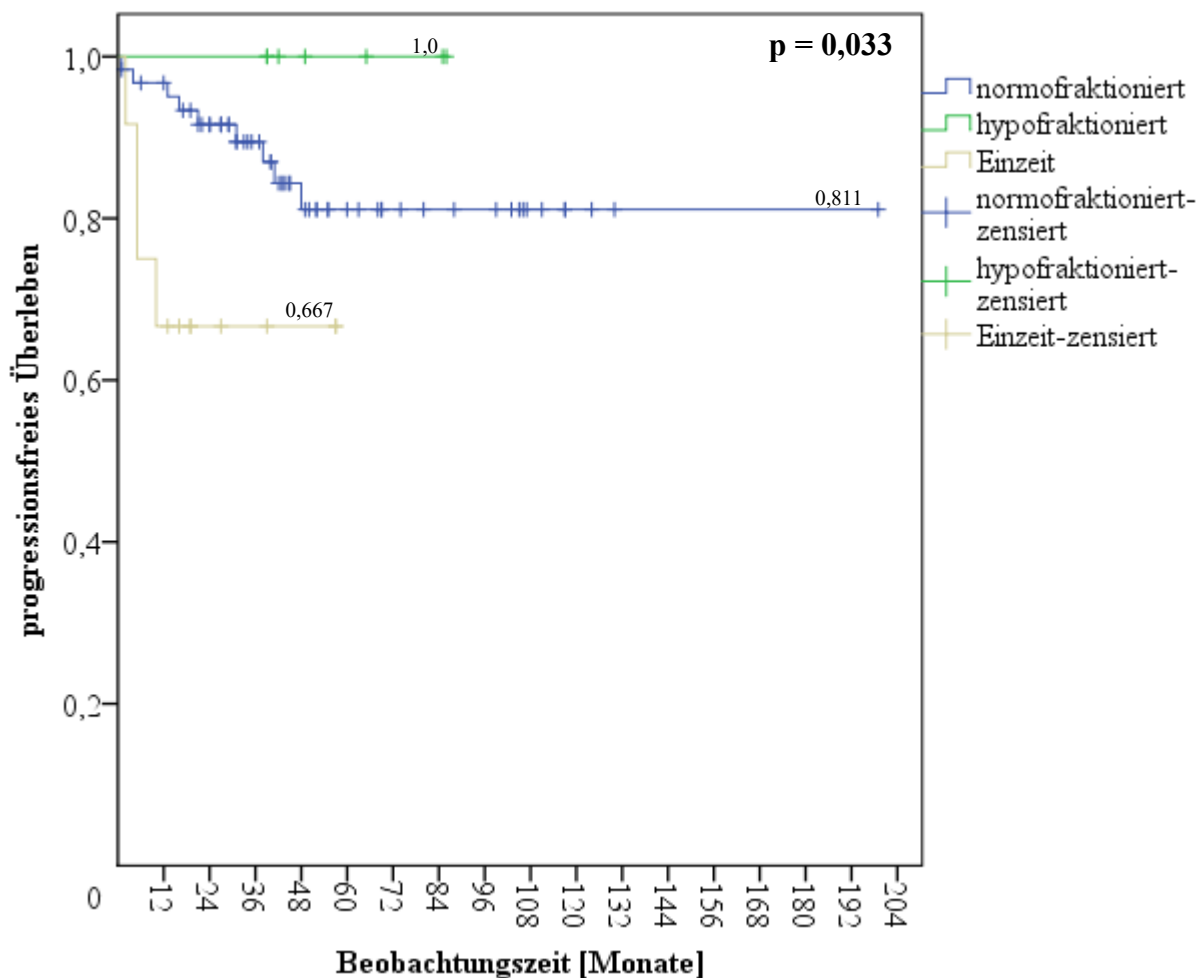
Ferner wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen dem Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben und der Art, wie man die Gesamtstrahlendosis appliziert, also ob normofraktioniert, hypofraktioniert oder einzeitig.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich bei der normofraktionierten Bestrahlung ein Gesamtüberleben von 83,90%, bei der hypofraktionierten Bestrahlung eines von 100% und bei der Einzeitbestrahlung ein Wert von 83,3%. Insgesamt konnte mittels Log-Rank-Test keine Signifikanz gefunden werden ( $p = 0,342$ ). Ebenso kann man keine Signifikanz feststellen, wenn man normofraktionierte Bestrahlung gegen hypofraktionierte Bestrahlung ( $p = 0,342$ ), normofraktionierte Bestrahlung und Einzeitbestrahlung ( $p = 0,310$ ) und hypofraktionierte Bestrahlung und Einzeitbestrahlung ( $p = 0,269$ ) gegeneinander aufträgt [Vgl. Abb. 12].



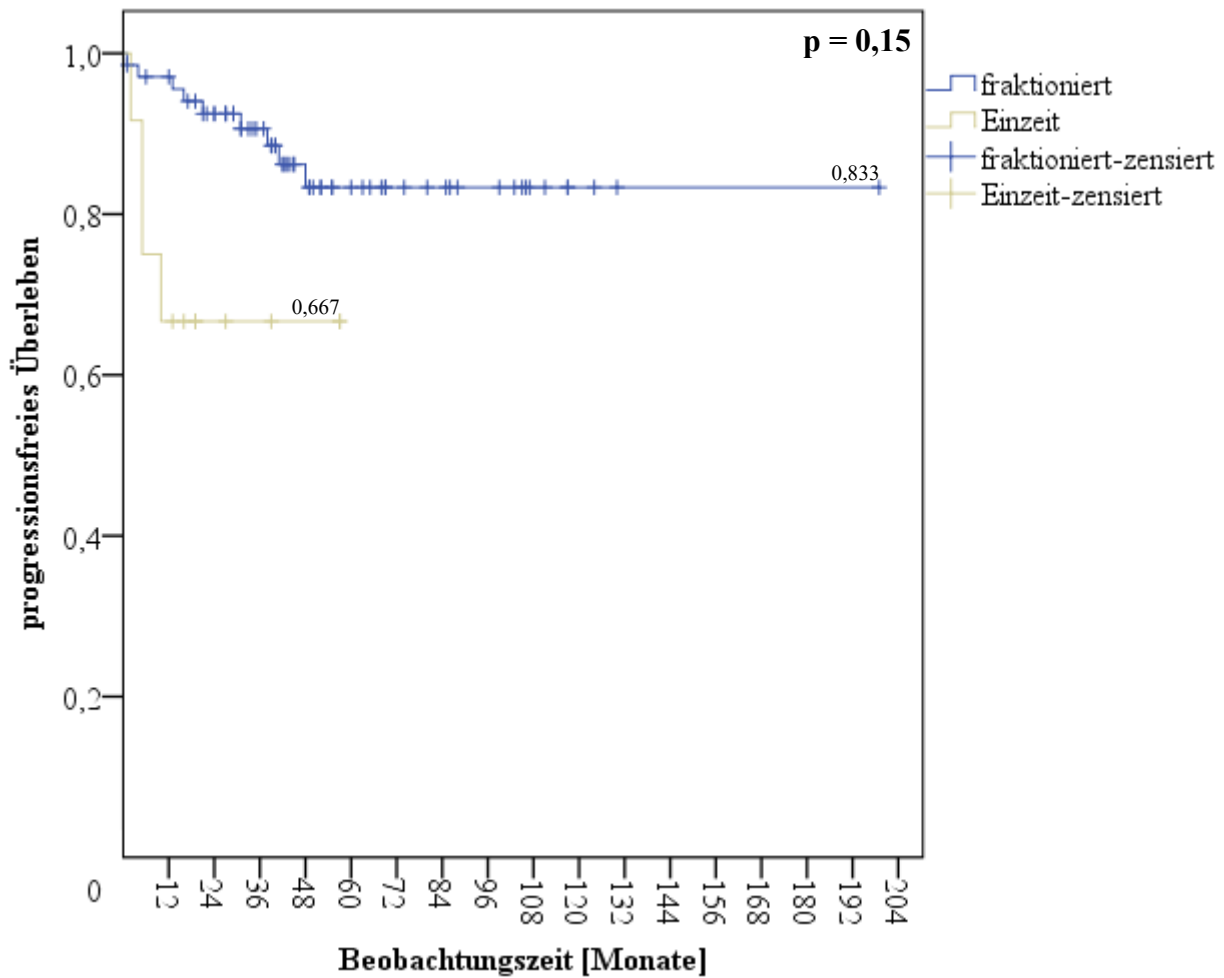
**Abb. 12:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Gesamtüberleben bei normofraktionierter, hypofraktionierter und einzeitiger Bestrahlung

Beim progressionsfreien Überleben zeigte sich bei der normofraktionierten Bestrahlung ein Gesamtüberleben von 81,1%, bei der hypofraktionierten Bestrahlung wiederum eines von 100% und bei der Einzeilbestrahlung ein Wert von 66,66 %. Insgesamt betrachtet konnte mittels Log-Rank-Test eine statistische Signifikanz gefunden werden ( $p = 0,033$ ). Stellt man die einzelnen Fraktionierungsweisen einander gegenüber, so findet sich eine Signifikanz, wenn man die normofraktionierte Bestrahlung und die einzeitige Bestrahlung gegeneinander aufträgt ( $p = 0,029$ ). Zwischen hypofraktionierter Bestrahlung und normofraktionierten Bestrahlung ( $p = 0,260$ ) und hypofraktionierter Bestrahlung und Einzeilbestrahlung ( $p = 0,100$ ) ließ sich dagegen keine Signifikanz finden [Vgl. Abb. 13].

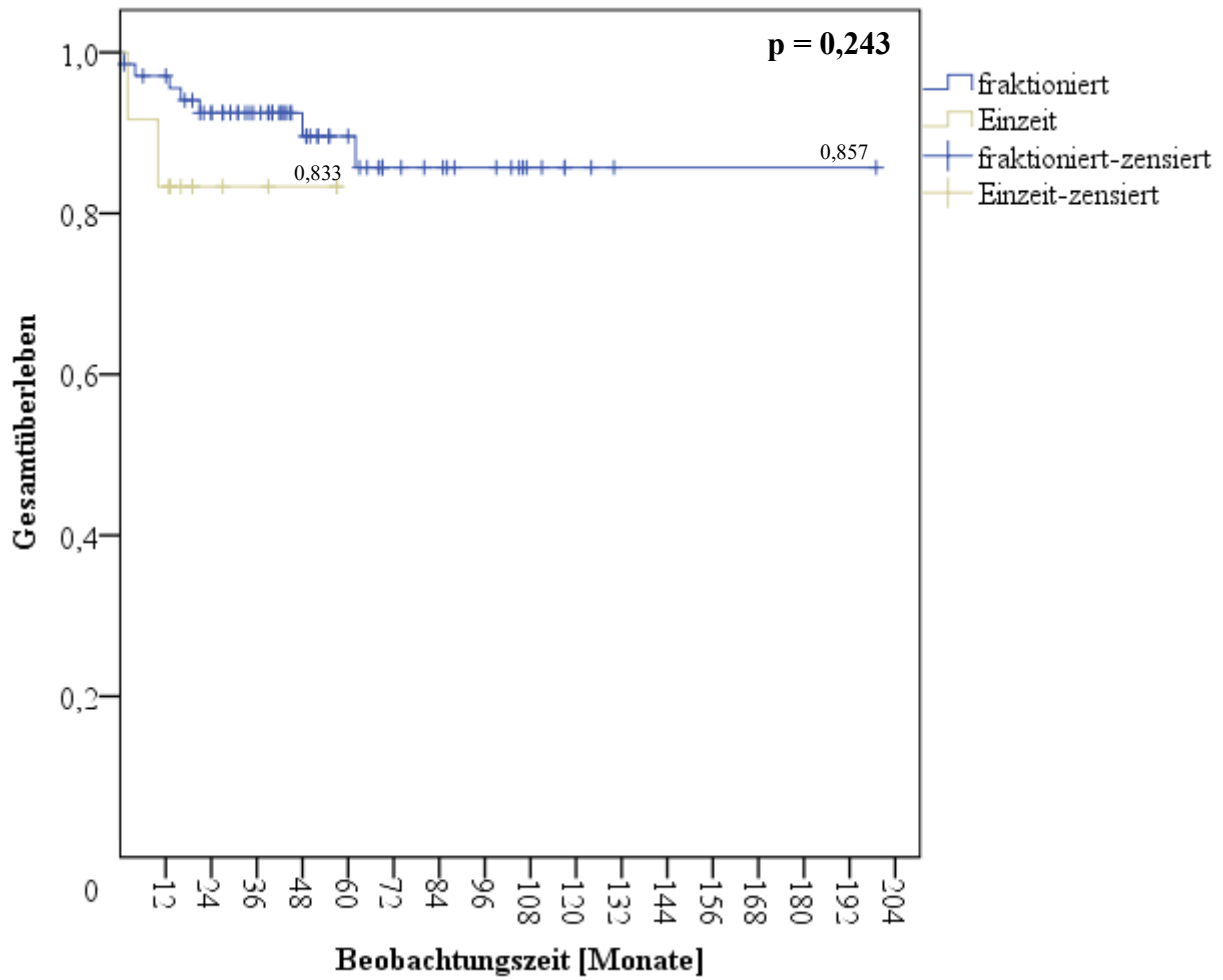


**Abb. 13:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben bei normofraktionierter, hypofraktionierter und einzeitiger Bestrahlung

Auch beim Vergleich zwischen fraktionierter und einzeitiger Bestrahlung findet sich für das progressionsfreie ( $p = 0,15$ ) und das Gesamtüberleben ( $p = 0,243$ ) kein signifikanter Unterschied [Vgl. Abb. 14 und 15].



**Abb. 14:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben bei fraktionierter und einzeitiger Bestrahlung

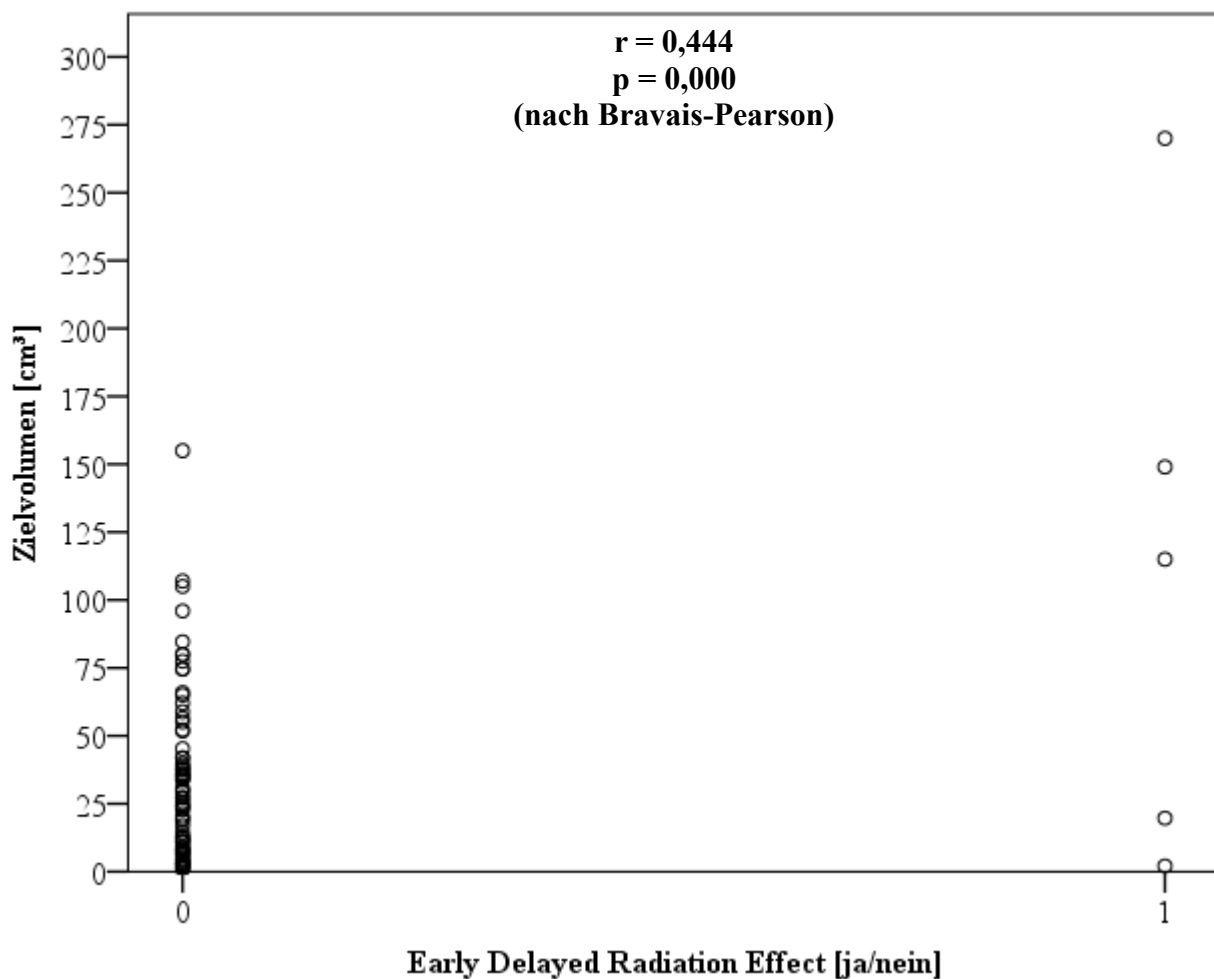


**Abb. 15:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Gesamtüberleben bei fraktionierter und einzeitiger Bestrahlung

#### 4.5. Analyse auf Einflussfaktoren des *Early Delayed Radiation Effect*

Es konnte durch einen Exakten Test nach Fisher kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen *Early Delayed Radiation Effect* und Geschlecht ( $p = 0,587$ ), Alter kleiner und größer-gleich 50 ( $p = 0,307$ ), Alter kleiner und größer-gleich 60 ( $p = 1,000$ ), Alter kleiner und größer-gleich 65 ( $p = 0,656$ ), Gesamtdosis über und kleiner-gleich 55,8 Gy ( $p = 0,642$ ), Gesamtdosis über und kleiner-gleich 60 Gy ( $p = 1,000$ ), klinisch bzw. bildgebend oder histologisch bestimmtem WHO-Grad ( $p = 0,113$ ) und Fraktionen weniger bzw. mehr als 20 ( $p = 0,609$ ) festgestellt werden.

Es fand sich in einer Punkt-biserialen Korrelation als Spezialfall der Korrelation nach Bravais-Pearson ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen *Early Delayed Radiation Effect* und Zielgröße der Bestrahlung ( $r = 0,444$ ,  $p = 0,000$ , genauer: 0,00003) und damit der Tumorgröße. Abb. 16 stellt dies in einem Streudiagramm dar.



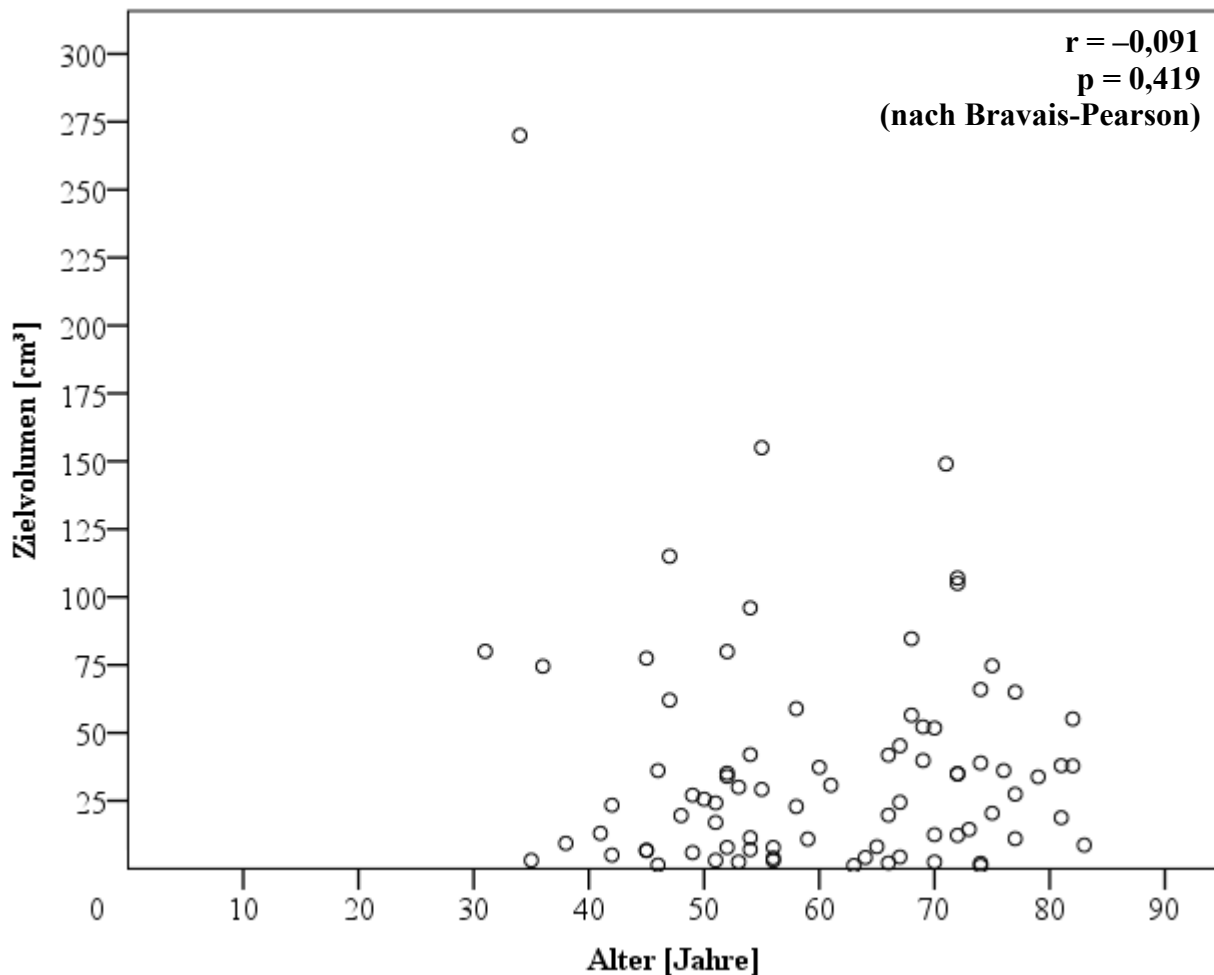
**Abb. 16:** Streudiagramm über den Zusammenhang zwischen *Early Delayed Radiation Effect* und Zielgröße der Bestrahlung



## 4.6. Analyse auf Einflussfaktoren der Tumorgröße

Sowohl nach Bravais-Pearson ( $r = -0,091$ ;  $p = 0,419$ ) und nach Spearman-Rho ( $r = 0,099$ ;  $p = 0,379$ ) konnten in einem jeweiligen zweiseitigen Test keine Signifikanz einer Korrelation zwischen Patientenalter und Tumorgröße dargestellt werden [Vgl. Abb. 17], die hier als Zielgröße der Bestrahlung angegeben ist.

Auch konnte in einer Punkt-biserialen Korrelation keine statistische Signifikanz zwischen Tumorgröße und den dichotomen Variablen Geschlecht ( $p = 0,671$ ), Alter unter 50 gegenüber über 50 Jahren ( $p = 0,327$ ), Alter unter 60 gegenüber über 60 Jahren ( $p = 0,857$ ), Alter unter 65 gegenüber über 65 Jahren ( $p = 0,825$ ) und dem klinisch bzw. bildgebend oder histologisch bestimmten WHO-Grad ( $p = 0,325$ ) sowie dem Tumorprogress ( $p = 0,119$ ) eruiert werden.



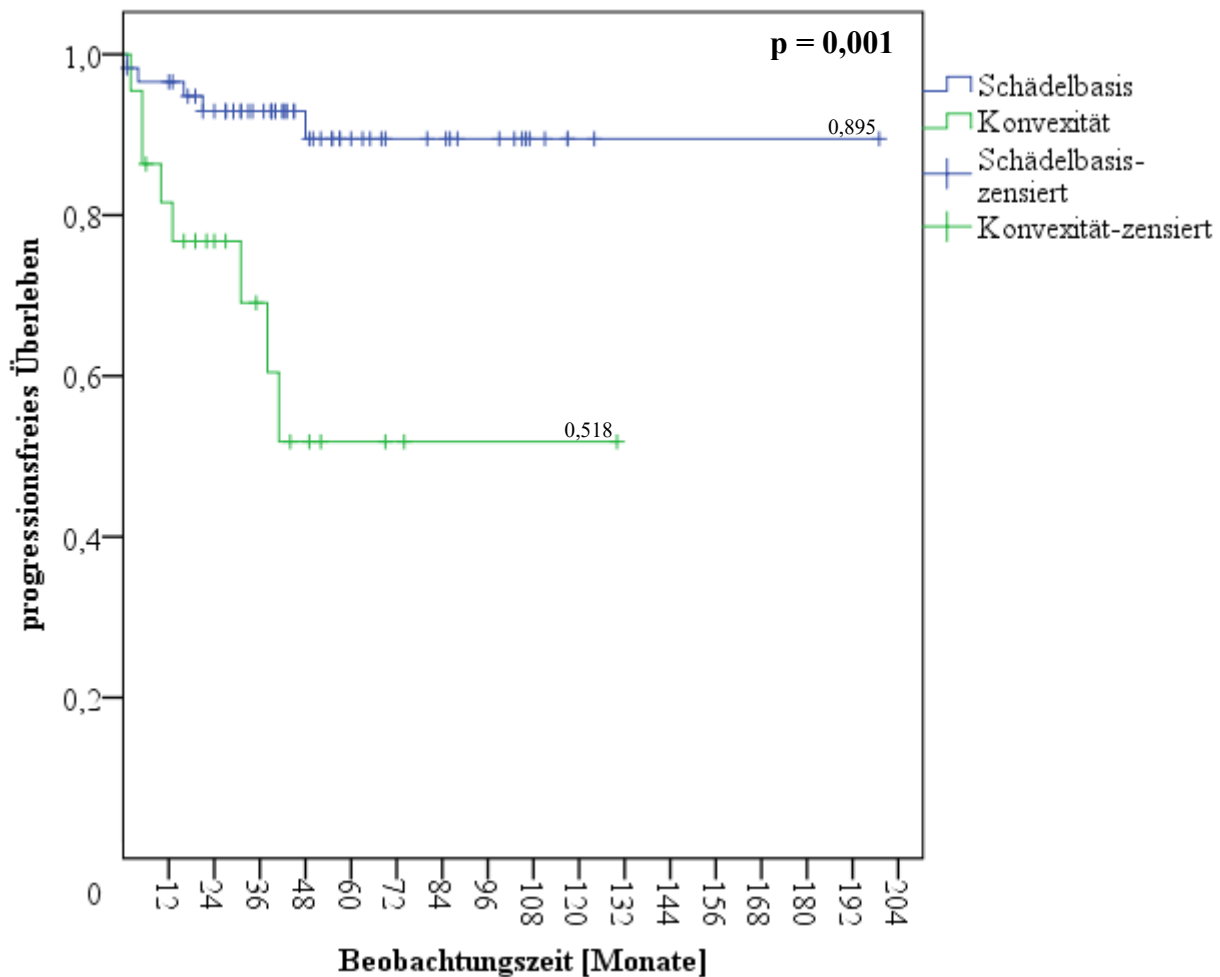
**Abb. 17:** Streudiagramm über den Zusammenhang zwischen Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Radiatio und Zielgröße der Bestrahlung

## 4.7. Analyse auf Einflussfaktoren des Histologiewechsels

Für die zwei aufgetretenen Fälle des Histologiewechsels konnte mittels eines Exakten Tests nach Fisher kein signifikanter Zusammenhang zu Geschlecht ( $p = 1,000$ ), zum Alter unter 50 gegenüber über 50 Jahren ( $p = 1,000$ ), zum Alter unter 60 gegenüber über 60 Jahren ( $p = 0,494$ ), zum Alter unter 65 gegenüber über 65 Jahren ( $p = 0,206$ ), dem klinisch bzw. bildgebend oder histologisch bestimmten WHO-Grad ( $p = 0,233$ ), der Gesamtdosis über und kleiner-gleich 55,8 Gy ( $p = 0,525$ ) und der Gesamtdosis über und kleiner-gleich 60 Gy ( $p = 0,073$ ), festgestellt werden.

## 4.8. Analyse der Einflussgröße der Tumorlokalisierung

Bei der Analyse des progressionsfreien Überlebens zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Tumorlokalisierung auf das progressionsfreie Überleben ( $p = 0,001$ ), jedoch für den Progress nur eine grenzwertige Signifikanz ( $p = 0,05$ , genauer: 0,00502) und auf das Gesamtüberleben keine Signifikanz ( $p = 0,160$ ) [Vgl. Abb. 18].



**Abb. 18:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben von Konvexitäts- und Schädelbasismeningeomen.

## 4.9. Zusammenhang zu Spätnebenwirkungen der Radiatio

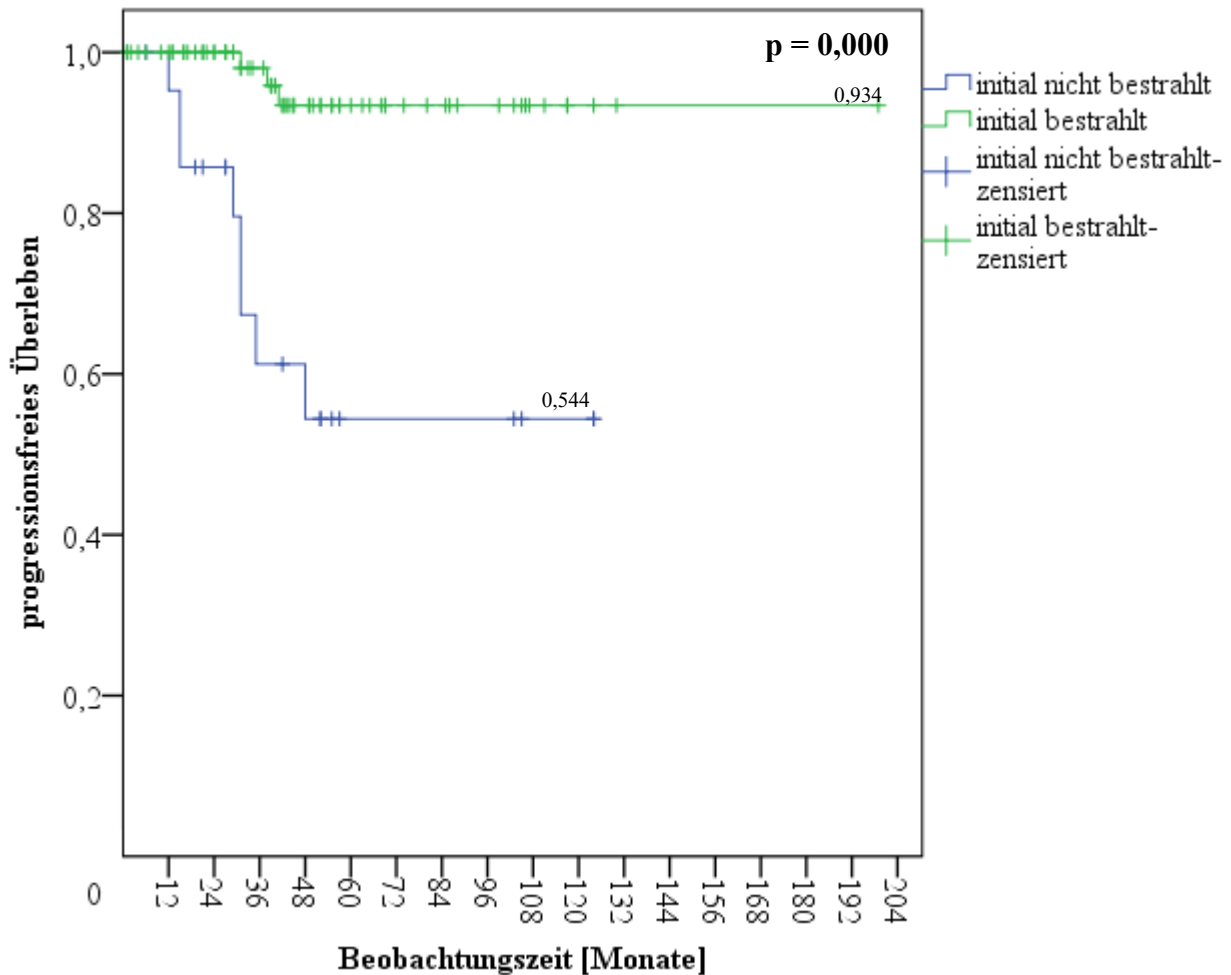
Als Spätnebenwirkungen werden hier in Anlehnung an die Literatur [Vgl. 20, 29, 37] die Carotisstenose aggravierende Tumorformation, der Hypopituitarismus und die Hirngewebsnekrose gezählt. Ein Exakter Test nach Fisher konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Spätnebenwirkungen und einer Gesamtdosis über und kleiner-gleich 55,8 Gy ( $p = 0,685$ ) sowie über und kleiner-gleich 60 Gy ( $p = 0,646$ ) nachweisen, Fraktionen weniger bzw. mehr als 20 ( $p = 0,339$ ), Geschlecht ( $p = 1,000$ ), Alter kleiner und größer-gleich 50 ( $p = 0,295$ ), Alter kleiner und größer-gleich 60 ( $p = 0,666$ ), Alter kleiner und größer-gleich 65 ( $p = 1,000$ ) und dem klinisch bzw. bildgebend oder histologisch bestimmten WHO-Grad ( $p = 0,759$ ) finden.

## 4.10. Vergleich bestrahlter und nicht-bestrahlter Meningeome

In einem Vergleich zwischen bestrahlten und nicht-bestrahlten Meningeomen konnte ein Exakter Test nach Fischer keine Signifikanz in Hinblick auf das Auftreten eines Progresses nachweisen ( $p = 1,000$ ), wobei darauf hingewiesen werden muss, dass während des Untersuchungszeitraums progrediente, zunächst nur nebendiagnostisch befundene Meningeome bestrahlt wurden.

Ordnet man die während der initialen Radiatio nebenbefundlich erfassten Meningeome um, die sich erst in der Bildgebung im Rahmen der Nachsorge des bestrahlten Erstmeningeoms als progredient erwiesen und konsekutiv bestrahlt worden sind, so ergibt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang ( $p = 0,0002$ ), da von den 75 bestrahlten Erstmeningeomen nur drei progredient waren, von den 22 Zweit-, Dritt- oder Viertmeningeomen dagegen erwiesen sich unter der Beobachtung acht Tumore als progredient.

Analysiert man nun zusätzlich die Progresszeit unter Zensur verstorbener Patienten, so kann man mittels Kaplan-Meier-Schätzung ein hochsignifikantes Ergebnis zugunsten der bestrahlten Meningeome erkennen ( $p = 0,000$ , genauer: 0,00002) [Vgl. Abb. 19].



**Abb. 19:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben mit Zensur verstorbenen Patienten für initial bestrahlte und initial nicht-bestrahlte Meningeome

Insgesamt waren acht Tumore der Meningeompopulation größenprogredient, wobei eine Patientin an drei bestrahlten progredienten Meningeomen litt und zwei Patienten jeweils ein progredientes nicht-bestrahltes Zweitmeningeom aufwiesen. Fünf (62,5%) Tumore wurden einer Operation unterzogen, ein Tumor (12,5%) wurde lediglich beobachtet, die Patientin verstarb 21 Monate nach Bestrahlung des anderen, nun größenkonstanten Meningeoms und blieb Meningeom-bezüglich beschwerdefrei, bei zwei Patienten (25 %) ist die weitere Therapie unbekannt. Eine Patientin lehnte eine Nachbestrahlung ab. Soweit beurteilbar, erhielt kein Patient folglich eine antihormonelle, Biologika-, Chemo- oder Immunotherapie.

## 4.11. Klinischer Verlauf

Vom klinischen Verlauf her entwickelten sich nach Bestrahlung von 15 Meningeomen die Beschwerden komplett zurück, bei zwölf nur teilweise. Nach der Bestrahlung von 13 Meningeomen erlitten die Patienten eine Verschlechterung des Allgemeinzustands, bei 38 erfolgte keine Änderung der Klinik. Unter diesen 38 Patienten, bei denen durch die Bestrahlung keine Veränderung der beklagten Beschwerden erfolgte, waren 14 Patienten, bei denen sich der vorherige Tumorprogress durch keinerlei Beschwerden bzw. keinerlei neue Beschwerden manifestiert hatte.

Das häufigste Symptom der Meningeome waren Kopfschmerzen: Bei 31 bestrahlten Meningeomen wurde als Symptom Kopfschmerz zugeordnet. Aufgrund der schwierigen Diskriminierungsmöglichkeit und der klinischen Bedeutsamkeit wurde jegliche Art von Kopfschmerzen vor der Bestrahlung gewertet, unabhängig davon, ob diese laienätiologisch oder ärztlicherseits eingeordnet wurden als Diplopie-, Wetter- oder Blutdruck-bedingt oder als Symptom einer Raumforderung.

Eine vollständige Rückbildung der Kopfschmerzen konnte in 17 von 31 Fällen (54,8 %) erreicht werden. Von diesen 17 Fällen erfolgte sechsmal eine primäre Radiatio und viermal eine alleinige Bestrahlung des Rezidivs nach Totalexzision, und damit zehnmal eine alleinige Versorgung mittels Bestrahlung. Von allen Patienten, deren Kopfschmerzsymptomatik vollständig regredient war, waren nicht signifikant mehr ohne chirurgische Intervention ( $p = 0,118$ ).

Unter den zehn Patienten, bei denen eine alleinige Versorgung mittels Bestrahlung erfolgt war, war eine bereits radiotherapierte Patientin, bei der sich Kopfschmerzen neu manifestierten und die darauf mittels Kontrastmittel-verstärkter durchgeführte Magnetresonanztomographie zwei vorher lediglich nebendiagnostisch beschriebene Meningeome als progredient erwies. Von diesen beiden wurde eines primär bestrahlt, eines bestrahlt als Rezidiv nach Totalexzision.

Die zweithäufigste Manifestationsform der Meningeome war Schwindel. Nach der Radiatio bildete sich bei drei der 14 Patienten (21,4%) die Schwindelsymptomatik vollständig zurück. Von diesen drei Patientinnen erhielt eine Patientin eine primäre Radiatio, eine Patientin eine alleinige Radiatio des Rezidivs nach Totalexzision und eine Patientin eine postoperative Radiatio nach subtotaler Exzision. Ein signifikanter Vorteil der alleinigen Radiatio konnte nicht gefunden werden ( $p = 1,000$ ).

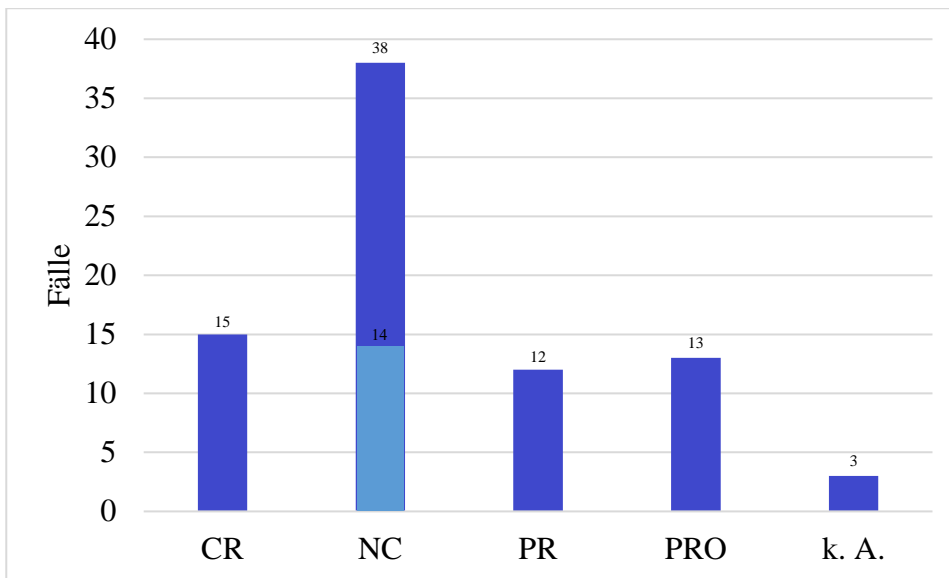
Betrachtet man nun insgesamt die 15 Patienten, bei denen sich nach der Bestrahlung die beklagten Beschwerden vollständig zurückgebildet haben, so findet man, dass sieben Tumore primär bestrahlt wurden (46,7%) und bei drei Patienten (20%) das Rezidiv nach Totalexzision allein mit Bestrahlung behandelt wurde. Im Gegensatz dazu wurden fünf der 15 Patienten nach der Operation nachbestrahlt: zwei nach Totalexzision, drei nach subtotaler Resektion. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen alleiniger Radiotherapie und Komplettremission konnte jedoch nicht gefunden werden ( $p = 0,817$ ).

Umgekehrt betrachtet, verschlechterte sich der Allgemeinzustand bei lediglich einer vor der Radiatio Tumor-bezogen beschwerdefreien Patientin: Eine zum Zeitpunkt der Bestrahlung 46-jährige Patientin, die aufgrund eines Keilbeinmeningeom links 55,8 Gy in 31 Fraktionen appliziert bekam. Sie erlitt vier Monate nach der Beendigung der Bestrahlung auch nach einer initialen stabilen Phase einen ischämischen Insult mit einer konsekutiven Hemiparese rechts und zwei und fünf Jahre später jeweils einen Re-Insult.

Bei einer weiteren Patientin manifestierte sich sechs Jahre nach der Bestrahlung nach einer partiellen Remission der Symptome eine Manifestation der Meningeom-assoziierten Carotisstenose. Bei einer anderen Patientin wurde nach einer zirka dreijährigen Phase der partiellen Remission der Beschwerden der Verdacht gestellt, dass sie nächtlich Krampfanfälle erlitt, weil sie ab dieser Zeit intermittierend mit einem Zungenbiss und Blut auf dem Kopfkissen erwachte. Eine weitere Patientin erlitt nach einer Bestrahlung eines rechts-parietalen Meningeoms nach einer Phase der kompletten Remission eine AZ-Verschlechterung aufgrund einer zerebralen Ischämie mit folgender Arm-betonter Hemiparese links. Eine weitere Patientin erlitt zirka zwei Jahre nach der Bestrahlung des Keilbeinbrückenwinkel-meningeoms links nach einer stabilen Erkrankungsphase zunehmende Trigemini neuralgien. Eine andere Patientin erfuhr vier Jahre nach Bestrahlung eines parieto-occipitalen Falxmeningeoms eine inkomplette Hemianopsie links und Bein-betonte Hemiparese mit Gangataxie als Ausdruck von dessen Größenprogredienz. Eine weitere Patientin erlitt 40 Monate nach einer Phase ohne Veränderung der Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit und Hemiparese links progrediente Paresen sowie Kopfschmerzen und Schwindel, wonach eine Magnetresonanztomographie durchgeführt wurde, in der das bestrahlte Meningeom sich deutlich größenprogredient darstellte. Eine weitere Patientin litt sechs Monate nach der Bestrahlung unter progredienten Beschwerden in Form von Kopfschmerzen, Schwindel, Koordinationsstörungen und Hirnleistungsdefiziten. In der Zusammenschau von der folglich durchgeführten Magnetresonanztomographie und Operation ist die Ätiologie als *Early Delayed Radiation Effect* und Hirngewebsnekrose durch Bestrahlung zu werten, soweit nicht als Größenprogredienz beurteilbar.

Weiterhin als progredient bewertet wurden die unter Kapitel 3.1 aufgeführten fünf Todesfälle innerhalb des ersten Jahres nach Initiierung der Bestrahlung. Hierbei waren die beiden erstgenannten Patienten zum Zeitpunkt der Radiatio tumorspezifisch beschwerdefrei.

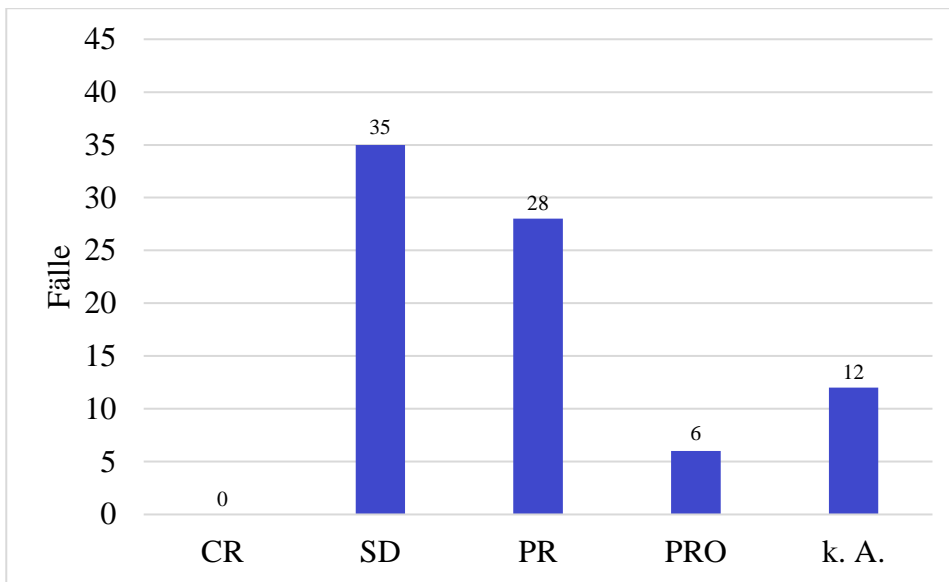
Abbildung 20 zeigt eine Übersicht über den klinischen Verlauf nach der Bestrahlung des Meningeoms.



**Abb. 20:** Übersicht über den klinischen Verlauf nach der Bestrahlung des Meningeoms  
 (CR = *complete remission*, NC = *no change* [mit davon beschwerdefreie Patienten],  
 PR = partielle Remission, PRO = Progression, k. A. = keine Angabe)

Betrachtet man im Vergleich dazu das Ansprechen der Tumore gemäß der wie in Kapitel 3 modifizierten RECIST-Kriterien, so konnte bei 35 bestrahlten Meningeomen ein *stable disease* erreicht werden, bei 28 Tumoren sogar eine partielle Remission. In sechs Fällen war der Tumor progredient, bei zwölf Fällen konnte der Verlauf aus Mangel an Bildgebung nicht eingeschätzt werden [Vgl. Abb. 21].

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer bildgebend partiellen Remission und einer klinischen kompletten oder teilweisen Remission ( $p = 0,445$ ) sowie zwischen einem bildgebenden Progress und einer klinischen AZ-Verschlechterung ( $p = 0,071$ ) gefunden werden. Es konnte jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen klinischem und bildgebendem *stable disease* gezeigt werden ( $p = 0,04$ ) nachgewiesen werden.



**Abb. 21:** Übersicht über das Ansprechen der Tumoren gemäß der modifizierten RECIST-Kriterien (CR = *complete remission*, SD = *stable disease*, PR = partielle Remission, PRO = Progression, k. A. = keine Angabe)

Die beste bildgebende Response war eine partielle Remission von einem Millimeter in allen Ebenen, verbunden mit einer lokalen Kontrolle von 199 Monaten bei einer Patientin, die eine alleinige Radiatio des Tumorrezidivs eines medialen Keilbeinflügel-Meningeoms drei Jahre nach einer in-toto-Exzision erhalten hat. Sie bekam im Alter von 41 Jahren eine Gesamtdosis von 61,2 Gy, aufgeteilt in 34 Fraktionen bei einem WHO-Grad-I-Meningeom als Mischtyp mit Anteilen eines gefäßreichen Transitionalmeningeoms.

Bei morphologischem Progress ist die längste Zeitspanne der lokalen Kontrolle ein 48-monatiges progressionsfreies Überleben bei einer zum Zeitpunkt der Bestrahlung 55-jährigen Patientin mit einem petroclivalen, meningoethelialen WHO-Grad-I-Meningeom, die nach einer Probenentnahme stereotaktisch appliziert eine Gesamtdosis von 55,8 Gy verteilt auf 31 Fraktionen erhielt. Vor dem Progress erlitt die Patientin eine Verschlechterung des seit der Geburt vorhandenen Strabismus, Visusminderung, Exophthalmus links sowie progredientes Druckgefühl im Kopf.



## 4.12. Weitere Ergebnisse

Ein eindimensionaler Chi-Quadrat-Test darüber, ob mehr Frauen als Männer an dieser Studie teilgenommen haben, ergab ein hochsignifikantes Ergebnis ( $p = 0,000$ , genauer:  $p = 8,4 \cdot 10^{-9}$ ). Ein Exakter Test nach Fisher konnte aber keine Signifikanz dafür zeigen, dass bei WHO-Grad-II-Meningeomen eine Prädominanz eines Geschlechtes vorhanden ist.

Die 30-Tages-Mortalität betrug 1,33%, wenn man diese ab der Beendigung der Strahlentherapie misst, da eine Patientin 31 Tage nach Initiierung der Intervention an einem Herzkreislaufversagen infolge akuter Nierenschädigung mit dekompenzierter Herzinsuffizienz, verkompliziert durch eine Pneumonie, verstorben ist. Das 95%-Konfidenzintervall der 30-Tages-Mortalität reicht hierbei von Null bis 6,7.

## 5. Diskussion

Obwohl die Totalentfernung des Meningeoms für operative Fälle das Mittel der ersten Wahl ist, hat die Radiatio von atypischen und malignen Meningeomen und Nachbestrahlung von Residualtumoren Meningeomen einen festen Stellenwert, nicht zuletzt aufgrund ihrer erhöhten Kontrollrate, einer gesteigerten Überlebensrate und ihrer niedrigen radiogenen Toxizität [8, 29]. Der Stellenwert der adjuvanten Radiatio [8] und der primären Radiatio [18] muss jedoch noch definiert werden.

### 5.1. Korrelation mit anderen Studien

Im Folgenden soll überprüft werden, ob die vorliegende Studienpopulation vergleichbar mit dem Patientenkollektiv und der Meningeompopulation anderer Studien ist.

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu haben, wurden nur Studien einbezogen, in denen die Meningeompopulation nicht von vornherein auf bestimmte Lokalisationen oder einen bestimmten Patientenaltersbereich eingeschränkt wurde. Beim Vergleich des Anteils der jeweiligen WHO-Grade wurden außerdem nur Studien berücksichtigt, die nicht auf einen WHO-Grad eingeschränkt waren und in denen zudem alle Meningeome histologisch gesichert wurden. Des Weiteren wurden nur Studien berücksichtigt, in denen entweder die WHO-Klassifikation angewandt wurde oder, wenn nach Russell und Rubinstein klassifiziert wurde, dabei alle Meningeome in ersteres Schema übertragen werden können. Somit wurden Studien exkludiert, die angioblastische Meningeome – die auch als Hämangioperizytome bezeichnet werden – und Meningosarkome enthalten, da diese nach der Weltgesundheitsorganisation eine eigene Tumorentität darstellen [Vgl. 7, 22].

**Patienten.** Auch in der vorliegenden Studie konnte eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts dargestellt werden. Diese zeigt sich ebenfalls in Studien, in denen WHO-Grad III und Nicht-Meningeome nicht exkludiert worden sind [Vgl. Abb. 22 und 23 im Anhang]. Der Anteil an Frauen war in dieser Studie im Vergleich zu anderen Studie deutlich höher. Weiterhin untypisch ist, dass keine Kinder in dieser Studie teilgenommen haben, obwohl Meningeome circa 4% der primär intrakraniellen Neubildungen der Kindheit darstellen [1] und zirka 1 bis 2% aller intrakranieller Meningeome [2, 3]. Der Kinderanteil, hier definiert als Patienten mit einem Alter von bis zu 20 Jahren bei der Bestrahlung, war also im Vergleich zu anderen Studien gering oder gleich [Vgl. Abb. 24 im Anhang]. Das Alter der Patienten lag im mittleren bis oberen Bereich im Vergleich zu anderen Studien [Vgl. Abb. 25 im Anhang]. Mit 85 bestrahlten Tumoren ist diese Studie im Vergleich zu anderen zu den größeren mittelgroßen Studien zu zählen [Vgl. Abb. 26 im Anhang].

Die weibliche Prädominanz ist bei nicht-benigen Meningeomen nicht mehr nachzuweisen bzw. kann sogar eine männliche Prädominanz gezeigt werden [23, 34, 35, 37, 40, 68, 69, 70, 71, 72]. In den Studien von Yang et al., Park et al. und Durand et al. wurde jedoch ein höherer Frauenanteil für atypische Meningeome gefunden. In dieser Studie konnte bei WHO-Grad-II-Meningeomen keine männliche Prädominanz nachgewiesen werden.

**Meningeome.** Unsere Studie hatte in Zusammenschau mit anderen Studien einen Anteil an meningotheliomatösen Meningeomen im mittleren Bereich und an transitionalen Meningeomen im unteren Bereich [Vgl. Abb. 27 im Anhang].

Die Tumorlokalisation wurde unter dem Gesichtspunkt der Resezierbarkeit in Meningeome der Konvexität und der Schädelbasis eingeteilt. Die meisten Tumore dieser Studie sind an den Keilbeinflügeln und an der Konvexität lokalisiert. Im Vergleich zu anderen Studien ist der Anteil an Keilbeinmeningeomen sehr different, unsere Studie liegt hierbei im Mittelbereich, der Anteil von Konvexitätsmeningeomen ist in dieser Studie im mittleren bis hohen Bereich [Vgl. Abb. 28 im Anhang]. Meningeome der parasagittalen Falx erscheinen im Vergleich zu den anderen Studien unterrepräsentiert [Vgl. 6].

Eine hohe Rate an Totalexzisionen der Konvexitätsmeningeomen führt zu einer geringen Rezidivrate [14, 19, 36, 37, 40, 73, 74, 75, 76] und konsekutiv zu einer niedrigen Wahrscheinlichkeit, dass eine weitere Therapie wie eine Bestrahlung notwendig würde. In der vorliegenden Studie erhielten nur sechs Konvexitätsmeningeome (27,3%) im Vorfeld eine subtotale Resektion und wurden einer Radiatio in einem Fall direkt-postoperativ zugeführt, in fünf Fällen aufgrund eines Progresses des Residualtumors nach der Operation. In zwölf Fällen (54,5%) erfolgte vor der Bestrahlung eine komplette Exzision, von diesen Fällen wurden sieben Meningeome aufgrund des Rezidivs alleinig bestrahlt, fünf Meningeome erhielten direkt-postoperativ eine adjuvante Radiatio des Tumorbetts. Vier Meningeome (18,2%) wurden primär bestrahlt. Diese Konstellation erklärt den vergleichsweise niedrigen Anteil von Konvexitätsmeningeomen in anderen Studien und ihren vergleichsweise hohen Anteil in der vorliegenden Studie.

Der im Vergleich höhere Anteil von Schädelbasismeningeomen, vor allem Keilbeinmeningeomen und Meningeomen der hinteren Schädelgrube, wird durch die niedrigere Wahrscheinlichkeit erklärt, dass eine in-toto-Resektion möglich ist, sodass der Residualtumor direkt-postoperativ oder bei Größenprogression einer Strahlentherapie zugeführt wird [14, 21, 24, 37, 74].

Die jeweiligen Anteile an WHO-I°- und II°-Meningeomen liegt hierbei in einem mittleren bis hohen Bereich [Vgl. Abb. 29 im Anhang], Tumore vom WHO-Grad III wurden in dieser Studie

ausgeschlossen, da diese eines anderen Therapiemanagements bedürfen, jedoch kann auch hier eine Überschneidung mit den 95%-Konfidenzintervallen anderer Studien festgestellt werden [Vgl. Abb. 30 im Anhang].

Die Tumorgröße, hier angegeben als Zielvolumen der Bestrahlung, hat in dieser Studie einen Median von 27,0 cm<sup>3</sup> mit einem Minimum von 1,0 cm<sup>3</sup> bis 270,0 cm<sup>3</sup>. Vergleichswerte von minimaler, maximaler und medianer Tumorgröße sind in den Studien leider spärlich angegeben. So wurde bei Adeberg et al. eine Spanne von 26 bis 387 ml angegeben, bei Aghi et al. lediglich ein Median von 4 cm<sup>3</sup>. Friedman gab aufgrund der damaligen Bestrahlungsweise die Zielgröße nur in Quadratzentimeter an [Vgl. Abb. 31 im Anhang]. Bei Condra et al. wurde lediglich eine mediane Tumorgröße von 4 cm angegeben.

**Nachsorgezeit.** Die Nachsorgezeit liegt im mittleren bis hohen Bereich. Der Median befindet sich in unserer Studie bei 43 Monaten, bei Pourel et al. bei 30 Monaten, bei Buglione et al. bei 42 Monaten und bei Maguire et al. bei 41 Monaten [Vgl. Abb. 32 im Anhang]. Insgesamt wurden in unserer Studie 320 Nachsorgejahre aufgezeichnet. Vergleichsweise fanden sich bei Cain et al. 212 Jahre an follow-up.

Im folgenden Teil sollen nun die Ergebnisse dieser Studie mit denen anderer Studien verglichen werden:

## **5.2. Vergleich der Überlebenskurven mit den Ergebnissen der anderen Studien**

Zunächst sollen Studien untersucht werden, in denen nach WHO-Grad getrennt das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben untersucht wurden, unabhängig davon, welche Bestrahlungsindikation angewandt wurde.

Mit dem 5- und 8-Jahres-Gesamtüberleben der WHO-Grad-I-Meningeome und der 5-Jahres-Überlebensrate der WHO-Grad-II-Meningeome liegt diese Studie im Vergleich mit anderen Studien im oberen Bereich. Die 8-Jahres-Überlebensrate der WHO-Grad-II-Meningeome ist in der Literatur sehr different, unsere Studie befindet sich dabei im mittleren Bereich. Mit dem progressionsfreien 5- und 8-Jahres-Überleben der WHO-Grad-I- und II-Meningeome liegt diese Studie im Vergleich mit anderen Studien im oberen Bereich [Vgl. Abb. 33-40 im Anhang].

## **5.3. Analyse von Einflussfaktoren der Überlebenskurven**

### **5.3.1. Progressionsfreies Überleben**

Auch in anderen Studien konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben und Geschlecht [Vgl. 19, 31], zwischen Gesamtdosis über und kleiner-gleich 60 Gy [Vgl. 32], zwischen applizierter Gesamtdosis, eingeteilt in die drei Gruppen 50 Gy bis ausschließlich 55 Gy, 55,0 Gy bis ausschließlich 60 Gy und größer-gleich 60,0 Gy [22] sowie zwischen applizierter Gesamtdosis zwischen 50 Gy und 56 Gy [Vgl. 19] dargestellt werden.

Anders als in unserer Studie wurde in der Literatur kein signifikanter Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben und einem Alter über 50 versus unter 50 Jahren [Vgl. 31], einem Alter über 60 versus unter 60 Jahren [Vgl. 32] und einem Alter über 65 versus unter 65 Jahren [Vgl. 77] gefunden, wobei bei Maire et al. keine sichere Beurteilung möglich ist, weil angioblastische Meningeome und Sarkome in die Betrachtung mit einfließen.

Auch in der Literatur ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben und klinisch oder histologisch festgestelltem WHO-Grad [Vgl. 19, 20, 32, 78] beschrieben worden. Zudem haben Hug et al. einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben von Patienten mit WHO-Grad-II-Meningeomen und der Dosis über 60 Gy gefunden.

### 5.3.2. Gesamtüberleben

Ganz im Einklang mit der Literatur konnte unsere Studie nachweisen, dass weder das Geschlecht [Vgl. 19] noch die Bestrahlungsdosis [Vgl. 32] das Gesamtüberleben beeinflusst.

Es findet sich jedoch eine Uneinigkeit zwischen dem Gesamtüberleben und dem Alter zum Zeitpunkt der Radiatio: Pourel et al. und Maguire et al. fanden keinen signifikanten Zusammenhang, während unsere Studie und die von Maire et al. einen signifikanten Einfluss nachweisen. Hierbei muss wieder angemerkt werden, dass bei Maire et al. keine sichere Beurteilung möglich ist, weil angioblastische Meningeome und Sarkome in die Betrachtung mit einfließen.

Zudem wird in der Literatur anders als in dieser Studie von einem signifikanten Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und klinisch oder histologisch festgestelltem WHO-Grad berichtet [Vgl. 20, 32].

### 5.3.3. Krankheitsspezifisches Überleben

In unserer Studie sowie in der Literatur findet sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem krankheitsspezifischen Überleben und Geschlecht [Vgl. 19], Alter unter versus über 50 sowie Alter unter versus über 60 Jahre [Vgl. 32].

Seitens der weiterbehandelnden Ärzten wurde bei drei Patienten das Meningeom als Todesursache angegeben. Dadurch wäre ein Drittel der Todesfälle durch Meningeome ausgelöst worden. Gegebenenfalls reflektiert das Ergebnis auch zum Teil eine gewisse Unwissenheit über das langsame Wachstumsverhalten von WHO-Grad-I-Meningeomen – an dem alle drei Patientinnen litten – und die geringe bzw. langsame Ansprache auf die Radiotherapie. Aus diesem Grunde ist es auch schwierig, über kurze Zeiträume den klinischen Verlauf zu interpretieren. Ein weiterer Einfluss könnte ein Mangel an Obduktionen darstellen: In unserer Patientenpopulation wurde lediglich bei einer Patientin eine solche durchgeführt. Diese führte den Tod der Patientin auf eine „Elektrolytentgleisung und progredientes Nierenversagen/Leberversagen“ zurück und nennt lediglich einen zeitlichen, keinen kausalen Zusammenhang zur Bestrahlung des Meningeoms.

Durch die Mehrzahl der benignen Form und deswegen insgesamt niedrige Mortalität von Meningeomen gibt es bei WHO-Grad-I und II-Meningeomen wenige aussagekräftige Untersuchungen in der Literatur.

## 5.4. Diskussion weiterer Ergebnisse

Es wurde in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben und dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Bestrahlung gefunden.

Beim Vergleich zwischen Alter unter bzw. größer-gleich 50 Jahren erlitt kein Patient, der jünger als 50 Jahre war, ein Tumorrezidiv bzw. -progress nach der Radiatio ( $p = 0,04$ ).

Bei der Untersuchung, ob das Alter unter bzw. größer-gleich 60 Jahren einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben hat, konnte eine statistische Signifikanz gefunden werden ( $p = 0,03$ ): Von insgesamt 13 verifizierten Tumorprogressbefunden erlitten diese lediglich drei Patienten, die jünger als 60 Jahre alt waren.

Auch zwischen Alter unter bzw. größer-gleich 65 Jahren konnte eine Korrelation nachwiesen werden ( $p = 0,009$ ), hier mit umgedrehten Verhältnissen zur vorherig genannter Korrelation: Von den 13 Progressionen fielen zehn auf Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren.

[Vgl. Abb. 41-43 im Anhang].

Eine mögliche Ursache ist, dass bei dem progressionsfreien Überleben nicht nur der Progress bzw. das Rezidiv in die Betrachtung einfließt, sondern auch der Tod jeglicher Ursache, also auch das Gesamtüberleben. Wie oben beschrieben, wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und Alter über 65 versus unter 65 Jahren ( $p = 0,030$ ) in dieser Studie festgestellt.

Wertet man nun – entgegen der eigentlichen Definition – das progressionsfreie Überleben nur als Zeitspanne bis zum Progress und zensiert das Versterben der Patienten, so lässt sich keine Signifikanz mehr darstellen: Die beiden Überlebenskurven nähern sich an [Vgl. Abb. 44-46 im Anhang]. Allerdings lässt sich eine mangelnde Signifikanz durch nun niedrige Anzahl an Ereignissen nicht ausschließen.

Diese Betrachtungsweise erscheint allerdings tückisch, da eventuell nur durch einen früheren, möglicherweise Meningeom-assoziierten, Tod kein Progress auftritt bzw. festgestellt wird und somit die höhere Rate am progressionsfreiem Überleben beschönigt wird.

Zudem wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben und Subtyp des klinisch oder histologisch diagnostizierten WHO-Grad-I-Meningeoms festgestellt. Analysiert man ebenso das progressionsfreie Überleben unter Zensur der Verstorbenen, also die Zeit bis zum Progress, so lässt sich immer noch ein signifikanter Unterschied darstellen ( $p = 0,01$ ) [Vgl. Abb. 47 im Anhang]. In der Literatur konnte dies bisher nicht nachgewiesen werden [6, 22], was auch durch die geringe Anzahl der einzelnen Unterformen begründet sein kann. Eventuell sind die als Mischtyp vom Neuropathologen bezeichneten Meningeome vom WHO-Grad II, sodass das Ergebnis lediglich die bekannte signifikante Unterlegenheit der WHO-Grad-II-Meningeome im progressfreien Überleben darstellt.

Bei den bestrahlten WHO-Grad-I-Meningeomen konnte keine signifikante Prädominanz von meningotheliomatösen ( $p = 0,144$ ), fibroblastischen ( $p = 0,564$ ), transitionalen ( $p = 0,317$ ) und Mischtyp-Meningeomen ( $p = 0,564$ ) und Meningeomen mit unbekannter Histologie ( $p = 0,746$ ) im Vergleich mit dem Alter über versus unter 65 Jahren gefunden werden. Eine Signifikanz diesbezüglich konnte auch nicht durch Zusammenfassung von fibroblastischen, transitionalen und Meningeomen mit unbekannter Histologie festgestellt werden ( $p = 0,655$ ).

Beim Vergleich der Rezidivzeit vor und nach der Radiatio ergab sich ein hochsignifikantes Ergebnis zugunsten der bestrahlten Meningeome. Hieran ist auszusetzen, dass das Patientenkollektiv bezüglich einer Voroperation selektiert ist, da die Patienten im Falle eines Nichtprogresses nicht der Radiatio zugeführt worden wären. Ob in dieser Betrachtung eine Verkürzung der Rezidivzeit nach Progress bzw. Rezidiv festgestellt werden kann, ist nicht sicher zu sagen, da hierbei die Nachbeobachtungszeit der nach Bestrahlung progredienten Meningeome kürzer ist als die der nach primärer Operation progredienten Meningeome [Vgl. beide Maxima], da im ersteren Falle die Nachsorge nach Progress endete.

Hinsichtlich der Art und Weise, wie fraktioniert man die Gesamtdosis appliziert und damit auch verbunden, welche Gesamtdosis man appliziert, konnte eine signifikante Überlegenheit der normofraktionierten Bestrahlung gegenüber der Einzeitbestrahlung beim progressionsfreien Überleben dargestellt werden. Zugleich konnte eruiert werden, dass keines der hypofraktioniert bestrahlten Meningeome einen Progress zeigte, auch wenn hier aufgrund der geringen Patientenzahl keine signifikante Überlegenheit gegenüber den anderen Fraktionierungsmodi nachgewiesen werden konnte. In der Literatur konnte bisher keine Überlegenheit einer fraktionierten Bestrahlung gegenüber der einzeitigen Bestrahlung gefunden werden [79].

Die Tumorgroße stellt sich in dieser Studie unabhängig von Alter und Geschlecht dar, was bei dem höherem Alter bei Erstdiagnose und der weiblichen Prädominanz angenommen werden könnte. Auch wurde kein Zusammenhang gefunden zwischen Tumorgroße und Progress, was sich mit der Literatur deckt [79]. Jedoch konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgroße und damit die Größe des Zielvolumens bei der Radiatio und dem Auftreten des *Delayed Radiation Effect* nachgewiesen werden. Ein Hinweis für einen derartigen Zusammenhang wurde in den Veröffentlichungen bisher nicht gegeben.

Es konnte ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben der Schädelbasismeningeome im Vergleich mit den Konvexitätsmeningeomen gezeigt werden, ein Ergebnis, das so in bisher keiner Studie veröffentlicht wurde.



Es konnte zudem kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisierung in Form von Konvexität oder Schädelbasis und dem Vorliegen einer begleitenden Voroperation (d. h. direktpostoperative Radiatio nach subtotaler und totaler Exzision) bzw. einer alleinigen Radiatio – d. h. primären Radiatio, Radiatio nach Progress des Residualtumors, Bestrahlung des Rezidivs nach Totalexzision – gefunden werden ( $p = 1,000$ ). Auch konnte kein signifikanter Zusammenhang zu Geschlecht ( $p = 0,325$ ), zu Alter unter bzw. größer-gleich 50 Jahren ( $p = 0,371$ ) und Alter unter bzw. größer-gleich 60 Jahren ( $p = 0,08$ ), Alter unter bzw. größer-gleich 65 Jahren ( $p = 0,078$ ) und damit eine jeweilige signifikante Überpräsenz einer Größe nachgewiesen werden. Es konnte jedoch ein signifikanter Zusammenhang zu Fraktionen weniger bzw. mehr als 20 ( $p = 0,029$ ) und dem histologisch oder klinisch bzw. bildgebend diagnostizierten WHO-Grad ( $p = 0,003$ ) gefunden werden. Denn 47 von 59 Schädelbasismeningeome mit mehr als 20 Fraktionen wurden bestrahlt, aber nur zwölf von 22 in dieser Art wurden radiotherapiert sowie 56 von 59 Schädelbasismeningeome waren vom WHO-Grad I und 7 von 22 Konvexitätsmeningeome vom WHO-Grad II.

Es konnte zudem ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorlokalisierung und Gesamtdosis über und kleiner-gleich und mehr als 55,8 Gy ( $p = 0,031$ ) nachgewiesen werden, da 45 von 59 Schädelbasismeningeome mit einer Dosis von unter 55,8 Gy bestrahlt wurden und 11 von 22 Konvexitätsmeningeomen mit diesem Dosisbereich behandelt wurden. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zu einer Gesamtdosis kleiner gleich und mehr als 60,0 Gy ( $p = 0,178$ ) gefunden werden.

Ob das Ergebnis als schlechtere Prognose der Konvexitätsmeningeome im Allgemeinen, eine gewisse Unterschätzung dieser Tumorlokalisierung durch seine generelle gute Prognose aufgrund einer hohen Totalexzisionsrate oder als eine rein zufällige Überpräsenz von WHO-Grad-II-Konvexitätsmeningeomen gewertet werden kann, sollte in weiteren Studien untersucht werden. Dabei müsste auch die konsekutive Frage beantwortet werden, ob aufgrund der niedrigeren Progressrate Konvexitätsmeningeome primär operiert und Schädelbasismeningeome primär radiotherapiert werden sollten.

Bezüglich eines Histologiewechsels und Spätnebenwirkungen nach Bestrahlung konnte aufgrund der niedrigen Fallzahl kein signifikanter Einflussfaktor aufgefunden werden.

Beim Vergleich der bestrahlten und nicht-bestrahlten Meningeome konnte zunächst kein signifikanter Einfluss der Radiatio festgestellt werden, wobei hier angemerkt werden muss, dass das Patientengut selektiert ist: Viele im Verlauf progrediente, initial nicht-bestrahlte Zweitmeningeome wurden der Radiatio zugeführt. Beim folgenden Vergleich der initial-bestrahlten und initial nur beobachteten Meningeome fand sich ein hochsignifikanter Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Da nicht nur hier, sondern auch in der gesamten Studie ein selektiertes Patientengut vorliegt, können keine definitiven Aussagen über die Beeinflussung des rezidivfreien Überlebens oder über eine Initiierung

eines Progresses durch die Bestrahlung getätigt werden. Dafür sind weitere Studien notwendig. Was jedoch ziemlich sicher gesagt werden kann, ist, dass die Wirkung der Bestrahlung mehr als nur eine Placebo-Wirkung darstellt.

Beim Vergleich des klinischen Verlaufs und dem Ansprechen des Tumors auf die Radiotherapie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer klinischen Besserung und einer Tumorremission sowie einer AZ-Verschlechterung und einem Tumorprogress gefunden werden, jedoch zwischen einem klinischen und bildgebenden *stable disease*. Hieraus kann die Bedeutsamkeit regelmäßiger bildgebender Kontrollen erkannt werden und deren außerplanmäßiger Durchführung bei Verschlechterung des Allgemeinzustands sowie bei Auftreten von Tumor-assoziierten Symptomen.

Die 30-Tages-Mortalität betrug in dieser Studie 1,33 % (KI = 0 – 6,7%). Vergleichsweise fanden Chan et al. mit ihrer operativen Intervention eine von 4,3% (KI = 2,2 – 7,5%)

## 5.5. Kritikpunkte der Studie

Ein Schwachpunkt dieser Studie stellt die retrospektive Betrachtungsweise dar und das daraus folgende Potential einer Verzerrung und des Einflusses unbekannter Störvariablen in Kombination damit, dass das Patienten gut selektiert ist und nicht randomisiert. Dieses Manko weisen jedoch die meisten Studien über die stereotaktische Bestrahlung von Meningeomen auf.

Zudem wäre ein größeres Patientenkollektiv wünschenswert für mehr statistische Aussagekraft, jedoch ist diese Studie schon als mittelgroße Studie einzuordnen [Vgl. Abb. 26 im Anhang].

Obwohl diese Studie eine ähnliche mediane Nachbeobachtungszeit wie vergleichbare Studien [Vgl. Abb. 32 im Anhang] aufweist und zwei Patientinnen enthält, die über sechzehneinhalb und elf Jahre nachbetreut wurden, sind längere Beobachtungszeiten nötig, um Verzerrungen durch das langsame Wachstumsverhalten und verzögerte Ansprechen der Meningeome auf Strahlentherapie zu vermeiden.

Eingeschränkt wird diese Studie zusätzlich durch fehlende Datumsangaben, sodass bei Ermangelung der Daten die Monats- oder Jahresmitte eingesetzt wurde. Durch das langsame Wachstumsverhalten und das verminderte Ansprechen auf Radiotherapie ist nur eine leichte Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten.

Weiterhin ist kritisch zu sehen, dass in dieser Studie die in der Klinik für Strahlentherapie radiotherapierten WHO-III-Meningeome exkludiert worden sind. Jedoch hätten sie wie in der Literatur aufgrund der niedrigen Fallanzahl wahrscheinlich mit den atypischen Meningeomen zusammengefasst werden müssen, was einerseits eine Vergleichbarkeit mit ähnlichen Studien ermöglicht hätte, andererseits dabei zu einer gewisseren Verzerrung der Ergebnisse der WHO-Grad-II-Meningeome geführt hätte.

Weiterhin problematisch ist in dieser Studie die Arbeitsmethode, dass die Bestrahlung des Erstmeningeoms in keinem Zusammenhang mit der Neuentstehung oder Progredienz der weiteren Meningeome steht, da Studien zeigen, dass Meningeome Bestrahlungs-induziert sein können und diese sogar ein aggressiveres Wachstum und eine höhere Rezidivrate zeigen als Meningeome, die nicht Bestrahlungs-induziert sind [80]. Jedoch kann in der Praxis schwerlich zwischen Bestrahlungs-induzierten und nicht-Bestrahlungs-induzierten unterschieden werden, sodass diese Vorgehensweise am praxisnahesten ist.

Außerdem wurden im Verlauf der Studie die WHO-Kriterien – erstmalig im Jahre 1993 aufgestellt – zweimal geändert: Sowohl mit der Änderung der WHO-Klassifikation im Jahre 2000 als auch 2007 verschob sich der Anteil von WHO-Grad I-Meningeomen zugunsten des Anteils an WHO-Grad-II-Meningeomen [37, 45, 81, 82]. In dieser Studie wurden so weit wie möglich die Meningeome nach

der WHO-Klassifikation von 2007 beurteilt, jedoch ist ein Vergleich der Studien in der Literatur aufgrund der unterschiedlichen histologischen Graduierungssysteme vor und nach dem Jahr 2000 und vor und nach dem Jahre 2007 verkompliziert und damit erschwert interpretierbar.

Des Weiteren wurden in unserer Studie die RECIST-Kriterien auf eine Änderung in einem Millimeter modifiziert, während andere Studien 50%-Werte der Gesamtgröße nutzen. Trotzdem bleibt unseres Erachtens unsere Studie mit anderen vergleichbar, da bei genügend langem Zuwarten aus einem Progress um einen Millimeter ein Progress um die Hälfte der Ursprungsgröße werden kann bzw. bereits geworden ist. Unsere Vorgehensweise dient also als eine frühere Diagnose des Progresses. Zudem unterscheiden sich die Ergebnisse dieser Studie nicht auffallend von den Ergebnissen anderer Studien.

Im Gegensatz dazu würde ein Vergleich unserer Studie mit anderen in Hinblick auf eine Teilremission unsere Ergebnisse beschönigen, da mehr Teilremissionen und weniger stabile Befunde diagnostiziert werden würden. Somit wurde ein solcher Vergleich nicht vorgenommen und zudem das Hauptaugenmerk auf den in der Praxis bedeutsamsten Befund gelegt: den Progress.

In weiteren Studien sollte der Nutzen für den Patienten einer solchen früheren Progressdiagnose verifiziert werden.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die ungleiche Definition einer kompletten und einer inkompletten Resektion in der Literatur, sodass die Studienergebnisse teilweise schwer miteinander vergleichbar sind. So definieren viele Autoren den Resektionsgrad wie ursprünglich nach Simpson et al. und erachten eine Simpson I- bis III-Resektion als komplett, eine von Grad IV und V als inkomplett [Vgl. 14, 19, 23, 28, 36, 68, 71, 76, 83]. Davon abweichend wird in einigen Studien nur eine Simpson-Grad-I- und II-Resektion als komplett gewertet [Vgl. 32, 33, 37, 38, 40, 70, 82, 84], in einigen Fällen geschieht dies jedoch aus Mangel an Grad-III-resezierten Meningeomen [Vgl. 32, 82]. –Andere Studien wiederum werten eine Resektion nur als komplett, wenn das Meningeom vollständig reseziert wurde und die durale Anheftungsstelle sowie eventuell veränderte Knochen oder Sinus durae matris exzidiert wurden, also eine Grad I nach Simpson-I erfolgte [35, 69, 75, 81]. Die ursprüngliche Definition nach Simpson et al. wird von der EORTC [85] genutzt und findet somit auch in der vorliegenden Studie Anwendung.

## 6. Schlussfolgerungen

Da die vorliegende Studie nun eine vergleichbare Studienpopulation und Outcomes der Radiatio aufweist, ist zu konkludieren, dass die Art und Weise, wie Meningeome auf dem hiesigen Campus und der hiesigen Klinik behandelt werden, ebenbürtig ist zu anderen Kliniken. Anhand der vorliegenden Studie soll konstatiert werden:

Für symptomatische oder progrediente Meningeome vom WHO-Grad I – die sich anhand des Wachstumsverhalten und der Morphologie auch bildgebend mittels einer Kontrastmittel-Kernspinnuntersuchung diagnostizieren lassen – sollte anhand der Tumorlokalisation und durch eine ausführliche Aufklärung des Patienten über die verschiedenen Therapiemöglichkeiten dieser Tumoren und deren Evidenz entschieden werden, welcher Therapie der Patient zugeführt werden sollte. Bei einer Tumorlokalisation, in der eine vollständige Resektion sehr wahrscheinlich ist und das Risiko der Operation bezüglich Komplikationen möglichst gering, sollte eine Totalexzision erfolgen, da diese die besten Ergebnisse für den Patienten bringt. Der Tumor sollte so vollständig wie möglich entfernt werden, ohne unnötige Risiken schwerwiegenderer konsekutiver neurologischer Defizite einzugehen, um diese Totalexzision zu erreichen.

Erscheint oder ist eine vollständige Entfernung des symptomatischen Meningeoms nicht möglich, so sollte eine subtotale Resektion erfolgen, nach der unserer Einschätzung nach aufgrund der gravierenden Nachteile eines Re-Progresses immer innerhalb der folgenden sechs Monate eine Bestrahlung des Tumorrests erfolgen sollte. Jedoch fehlt für diese Vorgehensweise noch eine klare Evidenz.

Ist der Patient asymptomatisch und ein Meningeom wurde bildgebend als Zufallsbefund diagnostiziert, so sollte der Patient zunächst nach dem Therapieprinzip des *watchful waiting* behandelt werden. Ist der Progress des – nach Einschätzung der Morphologie, der Invasivität und Wachstumsgeschwindigkeit wahrscheinlich – benignen Meningeoms nach radiologischen Kontrollen gesichert und/oder der Patient lehnt eine chirurgische Versorgung ab, so sollte eine primäre Radiatio durchgeführt werden.

Bei benignen Meningeomen sollte keine Radiatio mit einer Gesamtdosis von über 55,8 Gy durchgeführt werden, da in unserer Studie und auch in der Literatur kein Hinweis für eine Signifikanz für diese Vorgehensweise besteht. Zudem sollte, wenn es klinisch möglich ist, die Gesamtdosis normofraktioniert in 31 bzw. 33 Fraktionen oder hypofraktioniert in sechs Fraktionen appliziert werden, da diese Fraktionierungsmodi der einzeitigen Bestrahlung überlegen zu sein scheinen.

Jedoch muss diese Annahme und ob eine normofraktionierte Bestrahlung der hypofraktionierten überlegen ist, in weiteren Studien weiter eruiert werden.

Zudem sollte untersucht werden, ob aufgrund der niedrigeren Progressrate Konvexitätsmeningeome primär operiert und Schädelbasismeningeome primär radiotherapiert werden und wenn ja, mit oder ohne operative Vortherapie.

Atypische Meningeome fordern eine aggressivere und eher multidisziplinäre Vorgehensweise, wobei anscheinend jede Vorgehensweise – die direkt-postoperative Bestrahlung eines Tumorrests, die Bestrahlung eines Residualtumors erst nach Größenprogredienz, die Bestrahlung eines Rezidivs nach Totalexzision, die Radiatio des Tumorbetts nach Totalexzision, die alleinige Totalexzision und eine alleinige Bestrahlung – zum Erfolg führen kann. Eine signifikante Überlegenheit einer Vorgehensweise steht zum Zeitpunkt noch aus und kann und sollte nach einem ausführlichen Gespräch unter anderem auch vom Wunsch des Patienten abhängig gemacht werden. Bei der Bestrahlung von Meningeomen des WHO-Grades II könnten Dosen über 55,8 Gy bzw. über 60 Gy erforderlich sein, aber auch hier fehlt ein Nachweis in der Literatur.

Bei Meningeomen, die trotz Operation und Bestrahlung progredient sind und wenn beide Therapiemodalitäten bereits ausgeschöpft sind, so erscheint eine histopathologische Aufarbeitung der Tumore in Hinblick darauf, welche Rezeptoren vom Tumor exprimiert werden, sinnvoll mit der Konsequenz, dass bei genügend hoher Dichte der jeweiligen Rezeptoren eine Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren – alternativ eine Therapie mit Interferon- $\alpha$  – einen erneuten Progress am längsten verzögern kann. Aber auch zur Behandlung Therapie-resistenter Meningeome stehen noch definitive, wegweisende Ergebnisse aus.

Die Komplikationen der Bestrahlung erscheinen – auch im Vergleich zur operativen Vorgehensweise – akzeptabel.

Bei Bestrahlung großer Tumoren ist sowohl der Patient als auch der weiterbehandelnde Kollege, im Allgemeinen der Hausarzt und der ambulante Neurochirurg, über ein erhöhtes Risiko des *Early Delayed Radiation Effect* zu informieren, dass sich der Patient im Falle von Kopfschmerzen in zeitlichen Zusammenhang von einem halben Jahr nach Bestrahlung ärztlich vorstellt.

Nichtsdestotrotz können aufgrund des retrospektiven Charakters keine definitiven Schlussfolgerungen aus dieser und vergleichbaren Studien gezogen werden.

Eine weitere Therapiemöglichkeit in der Behandlung von Meningeomen bietet die Radiochirurgie. Diese zeigt in den bisherigen Studien gute Ergebnisse, bei der Bestrahlung von kleinen bis mittelgroßen Meningeomen [37, 86, 87] sowie in der postoperativen Therapie eines WHO-Grad-II-

Residualtumors [37], zudem gab es nach dieser Bestrahlungsmethode weniger neurologische Defizite als nach der operativen Exzision [86, 87]. Jedoch sind definitive Aussagen noch nicht möglich, da diese Bestrahlungsart meist anstatt der stereotaktischen Bestrahlung angewandt wird und nicht bei deren Versagen. Das bedeutet, dass man die Ergebnisse nicht wie von der RANO-Arbeitsgruppe vorgeschlagen anhand eines progressionsfreien Überlebens vergleichen kann, da diese zum Zeitpunkt der Therapie noch nicht als Therapie-refraktär gelten. Zudem weisen die Studien im Vergleich zur stereotaktischen Bestrahlung meist eine kleine Patientenzahl auf [88]. Es konnte bisher kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen der Radiochirurgie und der stereotaktischen Bestrahlung [78] oder der intensitätsmodulierten Strahlentherapie [82] nachgewiesen werden.

Um Klarheit darüber zu erhalten, welche Behandlungsmethode im jeweiligen Falle am effizientesten ist, sollten diese ungelösten Fragen in prospektiven, randomisierten, klinisch-kontrollierten, multizentrischen Studien mit langen Beobachtungszeiten und unter konstanten WHO-Grading-Definitionen mit der daraus folgenden statistischen Aussagekraft untersucht werden.

Ziel muss es sein, die zurzeit vorhandenen Methoden der Operation, der stereotaktischen Radiotherapie, der Radiochirurgie, der anti-hormonellen Therapie, der Biologika-Therapie, der konservativen Chemotherapie, der immunmodulatorischen Therapie, der Kombinationstherapie oder des Zuwartens in dem jeweiligen Fall optimal anzuwenden. Hierbei muss auf insbesondere eingegangen werden auf:

1. Die Tumorlokalisation, indem beispielsweise die Metaanalyse über die Therapie von Sinus-cavernosus-Meningeomen mit 2.065 Fällen von Sughrue et al. – wohlgermerkt mit einem Neurochirurgen als Erstautor – eine signifikant niedrigere Rezidivrate bei der Radiochirurgie im Vergleich zur operativen Therapie fand und daraus folgend die Radiochirurgie als Methode der ersten Wahl bei der Therapie von Sinus-cavernosus-Meningeomen empfiehlt. Zudem wurden signifikant weniger Hirnnervenlähmungen bei den radiotherapierten Patienten in dieser Studie festgestellt.
2. Der WHO-Grad und
3. Die Tumorgröße, da bei Pollock et al. bei radiochirurgisch behandelten kleinen und mittelgroßen WHO-Grad-I-Meningeomen kein signifikanter Unterschied zu Simpson-Grad-I-resezierten Tumoren festzustellen war und in der operativ behandelten Tumorgruppe ein Progress häufiger auftrat als in der Gruppe der bestrahlten Tumore.
4. Die Klinik und
5. Dem an Qualitätssicherung und Klinik-internen Studien eingeschätzten möglichen Ausmaß der Resektion mit deren Komplikationsraten, da bereits in der NCCN-Leitlinie 2.2014 empfohlen wurde, dass asymptomatische, kleine, d. h. unter 30 mm große, Meningeome vorzugsweise zu beobachten, bei einer chirurgisch gut zugänglichen, komplikationsarmen Lokalisation eher zu exzidieren sind,

eventuell mit Nachbestrahlung. Bei einer schlecht zugänglichen, komplikationsreichen Lokalisation dagegen sind sie eher zu radiotherapieren. Bei asymptomatischen, großen, d. h. über 30 mm messende Meningeome sind bevorzugt chirurgisch zu behandeln, eventuell mit einer folgenden Radiatio, oder es ist eventuell abwartend vorzugehen. Bei symptomatischen kleinen und großen Tumoren sollte bei guter operativer Zugänglichkeit vor allem operiert werden, und nur unter definierten Konditionen eine zusätzliche oder primäre Strahlentherapie erfolgen [66].

Aus diesen Betrachtungen resultierend, gilt es nun also, erstens den Effekt der systemischen Therapie für Therapie-refraktäre Meningeome auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und das krankheitsspezifische Überleben in randomisierten, doppelverblindeten, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Studien weiter zu erforschen und zweitens die bisherigen Therapiestandards weiterzuentwickeln.

Die Phase-III-Studie ROAM/EORTC-1308 (*Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma*) ist eine zweiarmlige, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie und widmet sich aktuell der Frage, ob nach einer kompletten Exzision atypischer Meningeome eine adjuvante Strahlentherapie oder eine bildgebende Verlaufskontrolle das Mittel der Wahl ist. Die Resultate dieser Studie werden jedoch erst 2025 veröffentlicht [Vgl. 85].

Für WHO-II- und III-Meningeome können in den Phase-II-Studien EORTC-22042-26042 (*Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: a phase II and observation study*) und der RTOG 0539 (*Phase II Trial of Observation for Low-Risk Meningiomas and of Radiotherapy for Intermediate- and High-Risk Meningiomas*) weitere Ergebnisse hinsichtlich eines Benefits bei der Dosisescalation subtotal resezierter Tumore im Vergleich zu komplett exzidierten Meningeomen erwartet werden.



## 7. Zusammenfassung

Im Zeitraum vom 24.10.1996 bis zum 31.05.2012 wurden 75 Patienten für insgesamt 81 Meningeome vom WHO-Grad I und II in der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Magdeburg stereotaktisch bestrahlt.

In Übereinstimmung mit der Literatur stellte sich in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem histologisch oder klinisch bzw. bildgebend diagnostizierten WHO-Grad sowie eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts dar.

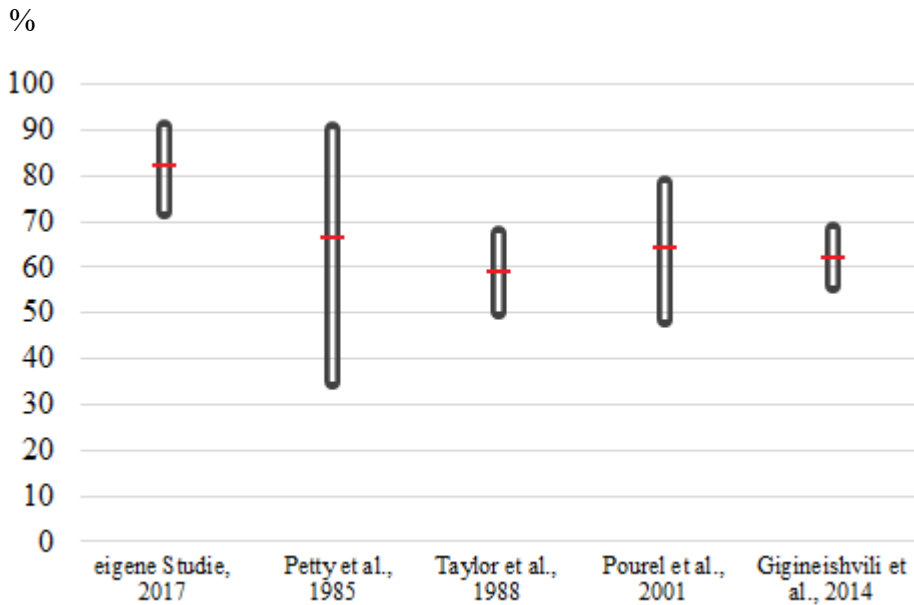
In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch von den bisherigen Veröffentlichungen abweichend ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem Alter unter bzw. größer-gleich 50 Jahren, dem Alter unter bzw. größer-gleich 60 Jahren sowie dem Alter unter bzw. größer-gleich 65 Jahren aufgefunden werden. Das ist jedoch auch beeinflusst durch den signifikanten Einfluss des Alters unter bzw. größer-gleich 65 Jahren auf das Gesamtüberleben. Auch konnte, anders als in der Literatur angegeben, ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben und der Art des WHO-Grad-I-Subtyps gezeigt werden.

Weiterhin fand sich in der Literatur kein Hinweis auf die in dieser Studie nachgewiesene signifikant bessere progressionsfreie Überlebenszeit bei der normofraktionierten Bestrahlung gegenüber der Einzeitbestrahlung sowie der Tumorlokalisation in der Schädelbasis gegenüber der Konvexität, bei Schädelbasismeningeomen sogar eventuell eine niedrigere Progressrate als bei Konvexitätsmeningeomen (grenzwertige Signifikanz). Zumal konnte ein in den Veröffentlichungen nicht beschriebener signifikanter Zusammenhang zwischen dem *Early Delayed Radiation Effect* und der Zielgröße der Bestrahlung, also der Tumorgröße, gefunden werden. In der Literatur nicht untersucht, in dieser Arbeit aber als signifikant vorgefunden wurde des Weiteren ein signifikanter Zusammenhang zwischen klinischem und bildgebendem *stable disease* sowie das signifikant bessere progressionsfreie Überleben von Patienten mit bestrahlten Meningeomen gegenüber Patienten mit unbestrahlten Meningeomen.

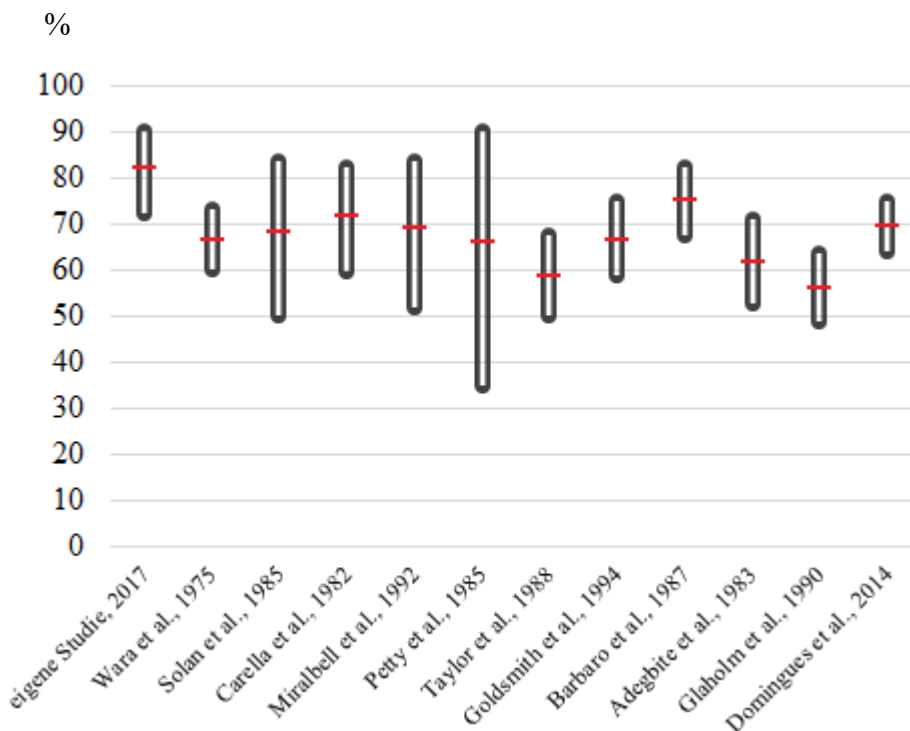
Vor allem die in dieser Studie neu beschriebenen signifikanten Zusammenhänge sollten in größeren, prospektiven, randomisierten, klinisch-kontrollierten, multizentrischen Studien mit langen Beobachtungszeiten und unter konstanten WHO-Grading-Definitionen mit der daraus folgenden statistischen Aussagekraft untersucht werden. Denn diese Studie ist eingeschränkt durch ihren retrospektiven Charakter, die Patientenselektion, die relativ kleine Patientenzahl und die Unbeständigkeit der histologischen Definition der WHO-Grade I, II und III.

# 8. Anhang

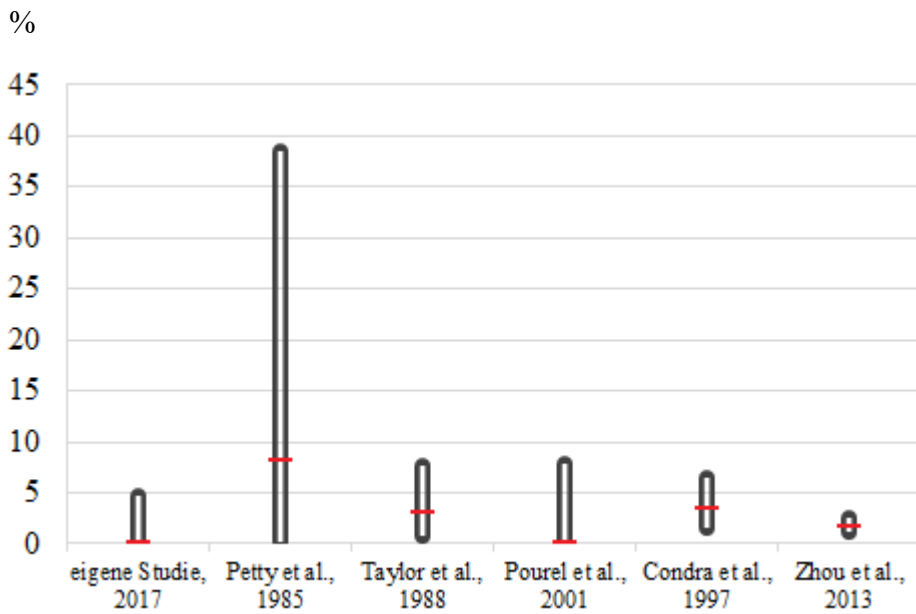
## 8.1. Abbildungen zur Korrelation mit anderen Studien



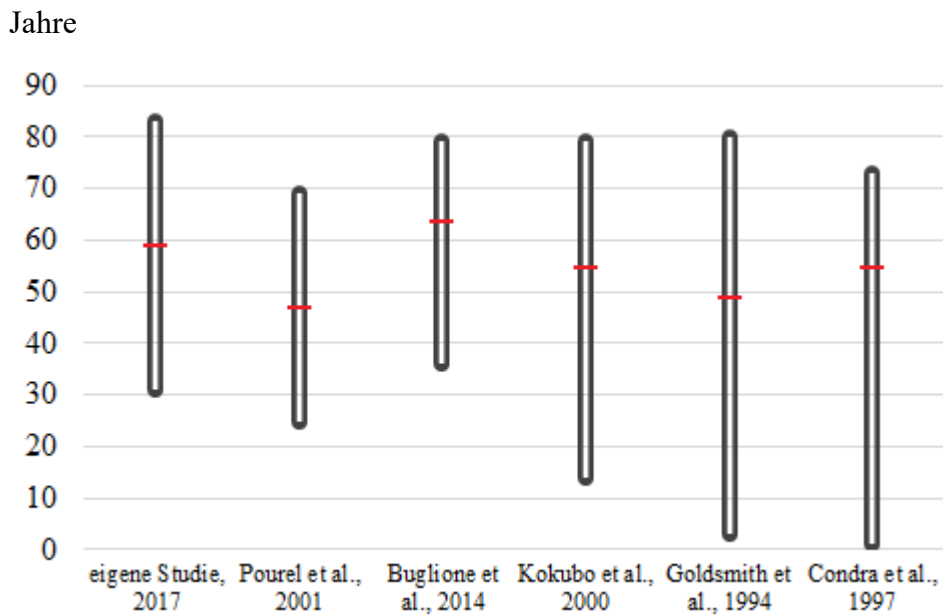
**Abb. 22:** Anteil von Frauen unter Patienten mit WHO-Grad I und II-Meningeomen im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall



**Abb. 23:** Anteil von Frauen unter den Meningeompatienten ohne Ausschluss von Studien mit WHO-Grad-III- und Nicht-Meningeomen im Vergleich als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall



**Abb. 24:** Anteil von Kindern im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall



**Abb. 25:** Alter der Patienten im Vergleich zu anderen Studien als Median mit Minimum und Maximum

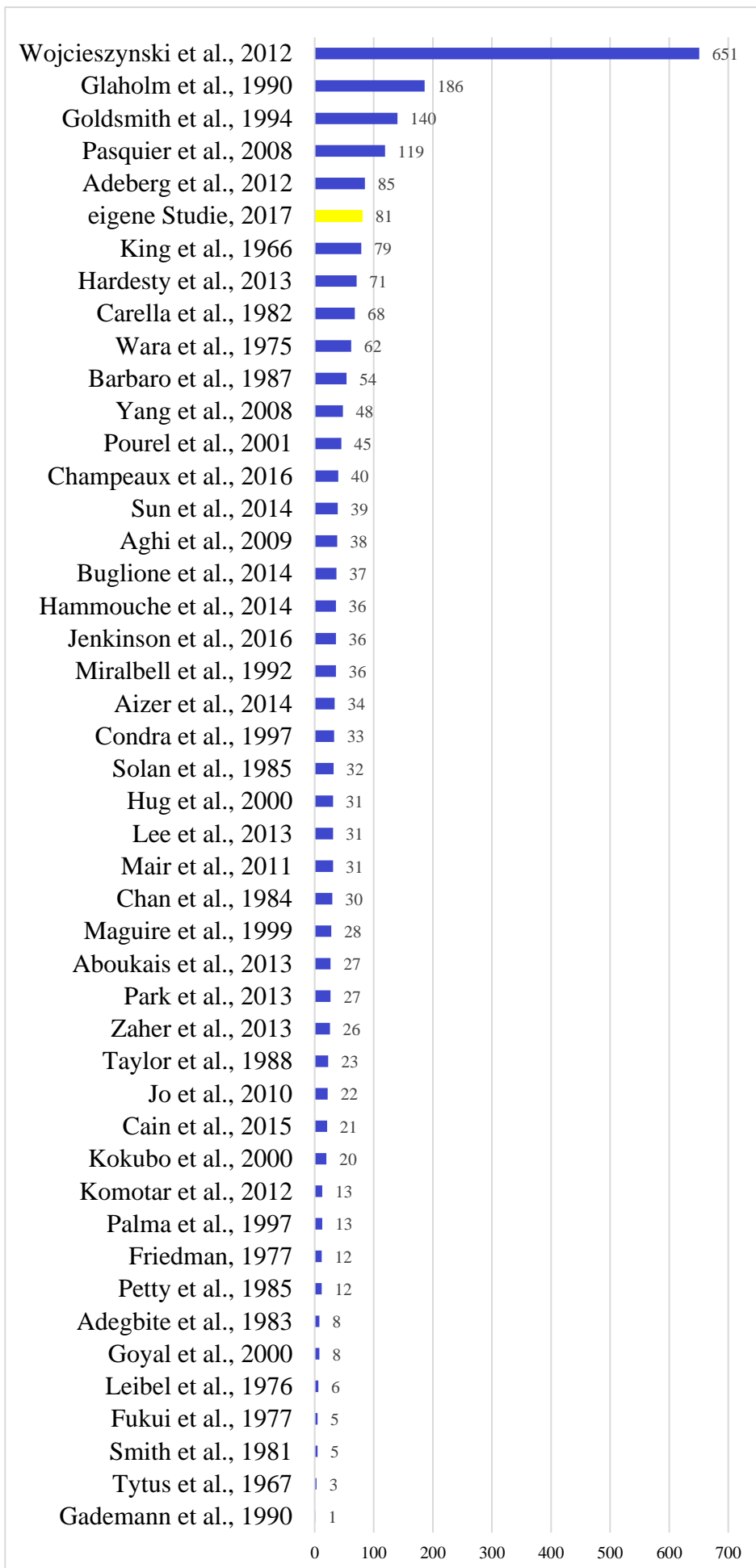
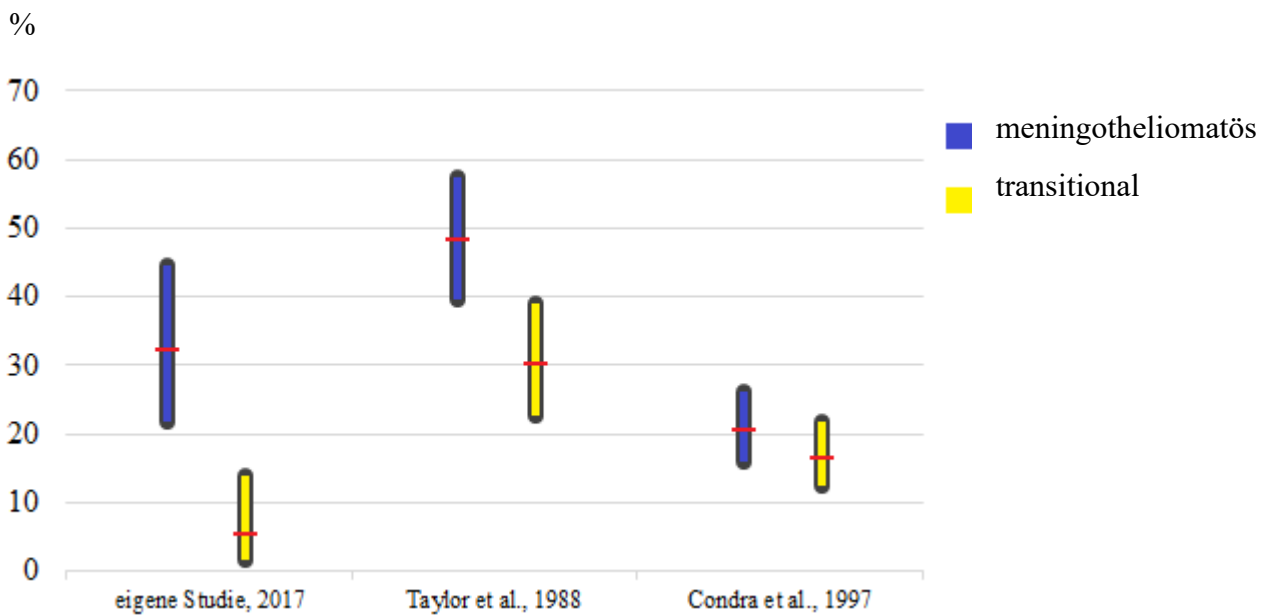
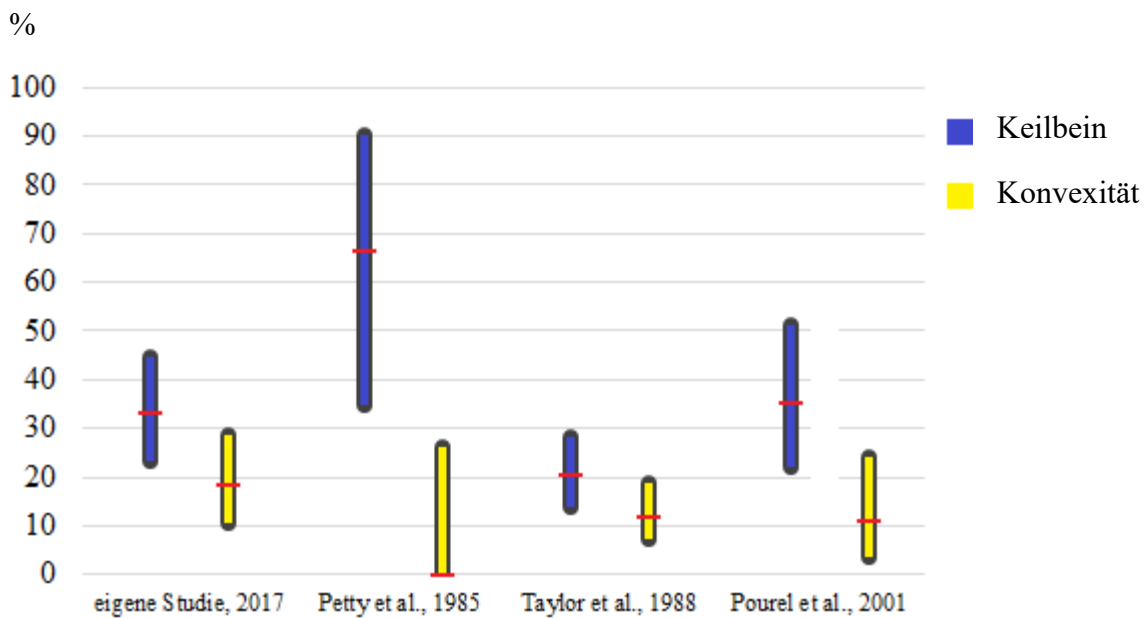


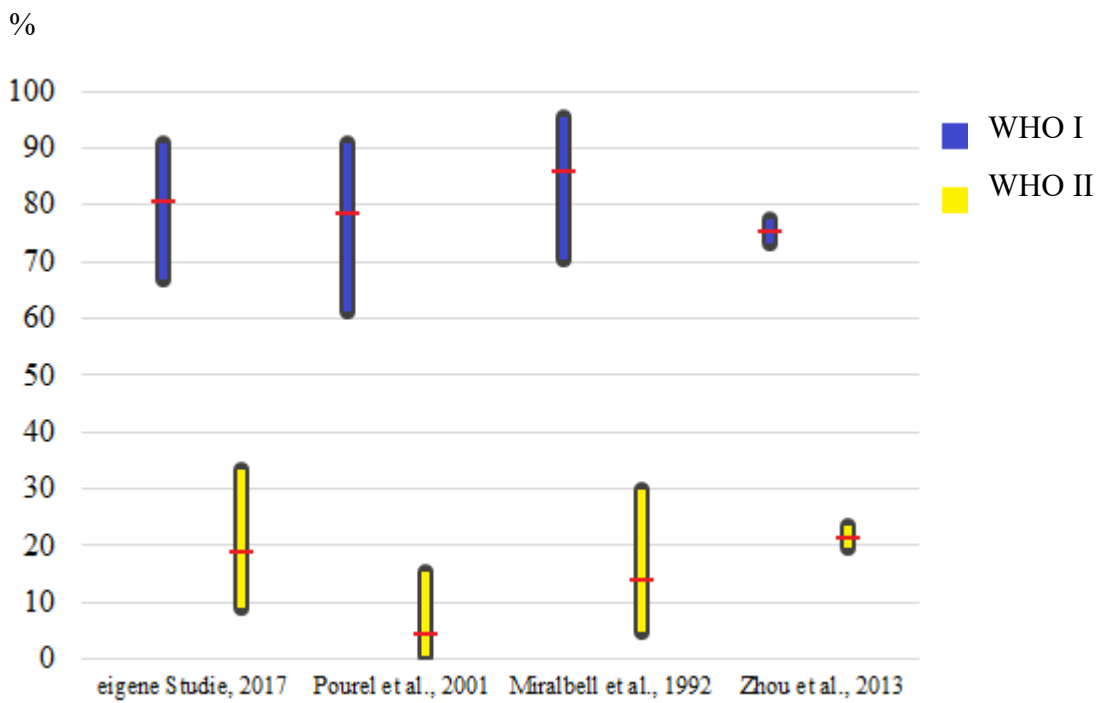
Abb. 26: Anzahl an Bestrahlungen im Vergleich zu anderen Studien



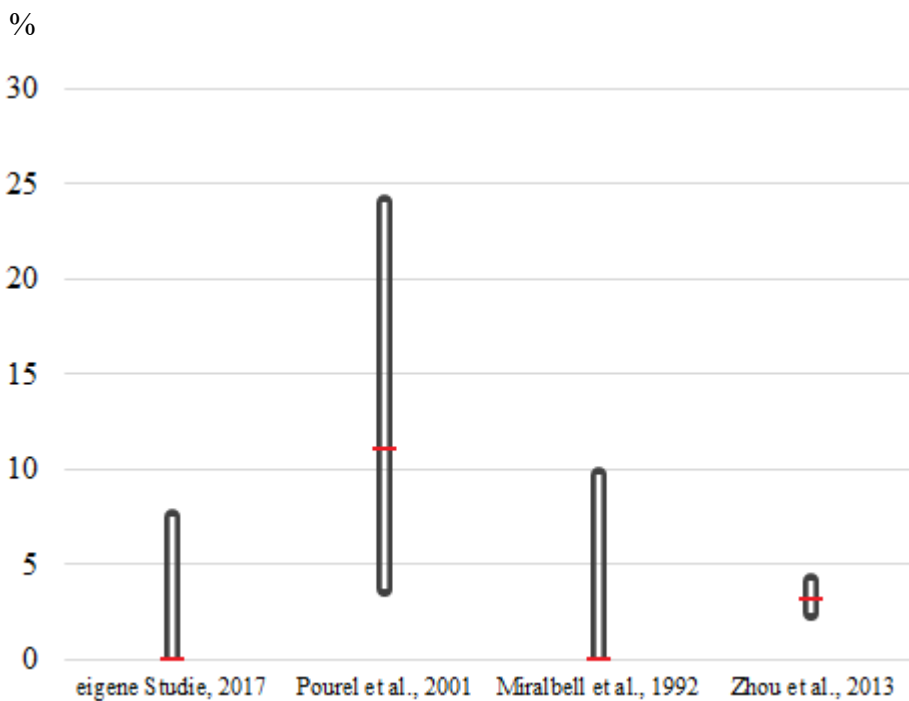
**Abb. 27:** Anteil von meningotheliomatösen und transitionalen Meningeomen im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert der histologisch gesicherten WHO-Grad I-Meningeome mit 95%-Konfidenzintervall



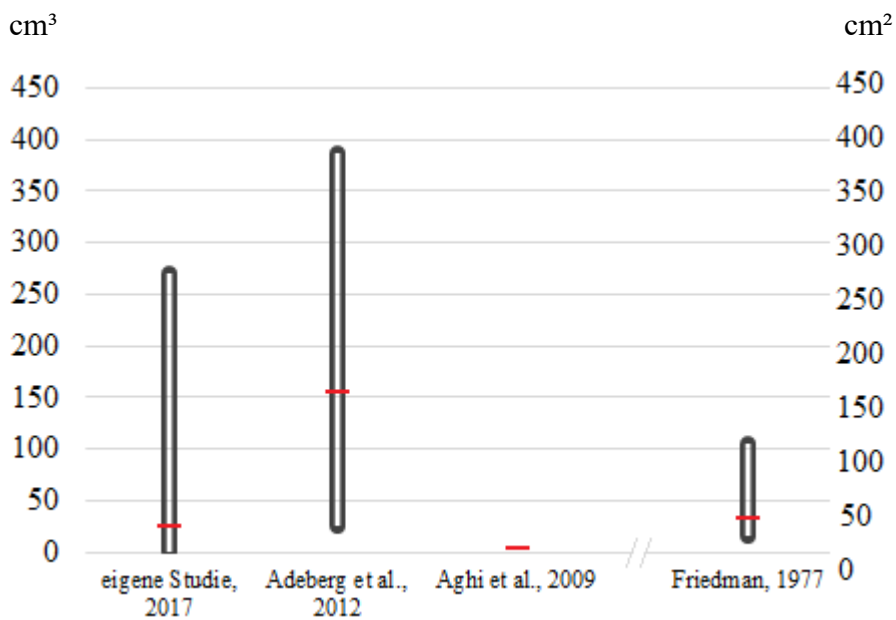
**Abb. 28:** Anteil an Keilbein- und Konvexitätsmeningeomen im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert aller bestrahlten Meningeome mit 95%-Konfidenzintervall



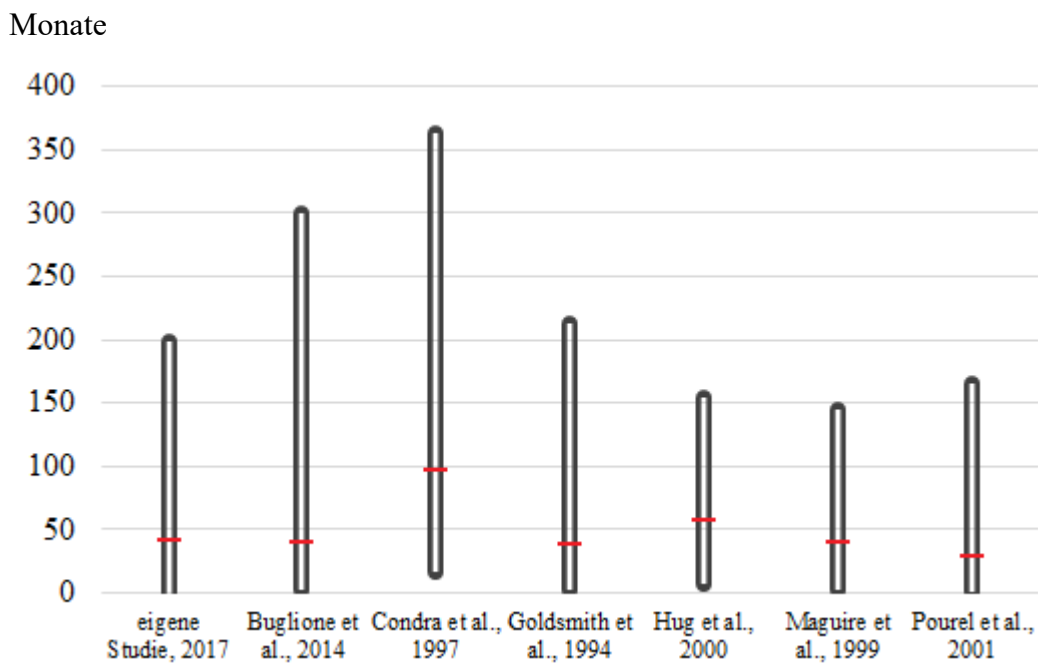
**Abb. 29:** Anteil an WHO-Grad-I- und II-Meningeomen im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert aller bestrahlten Meningeome mit 95%-Konfidenzintervall



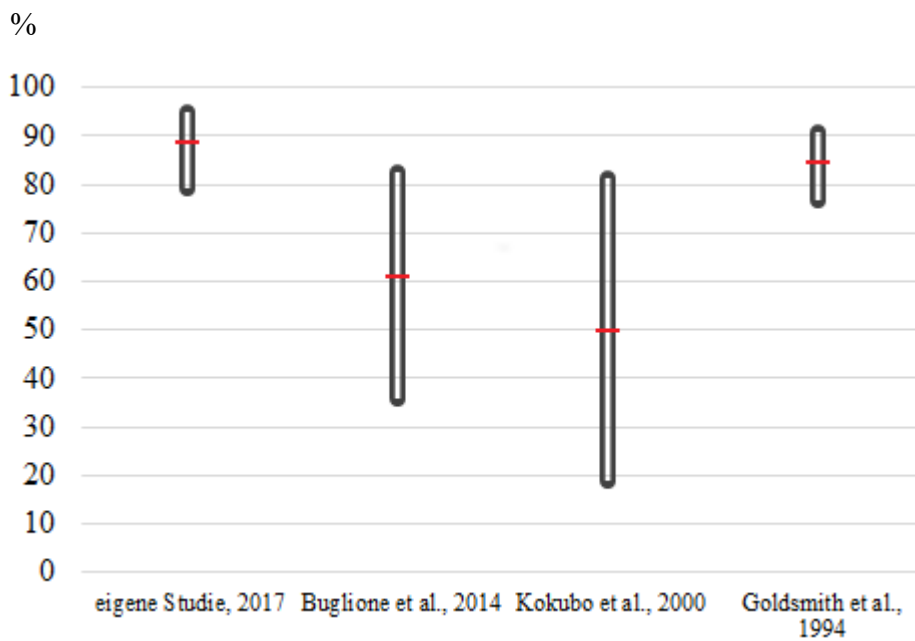
**Abb. 30:** Anteil an WHO-Grad-III-Meningeomen im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert aller bestrahlten Meningeome mit 95%-Konfidenzintervall



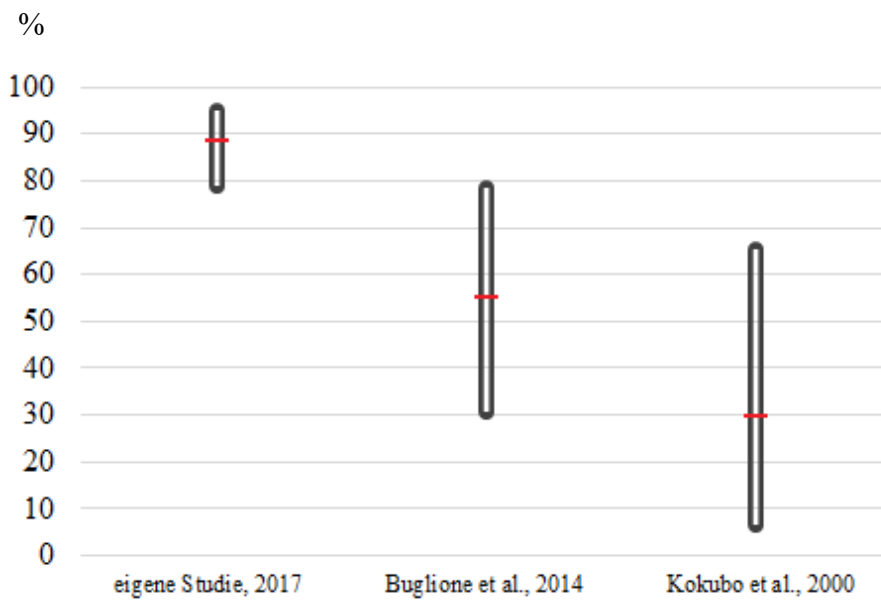
**Abb. 31:** Tumorgröße als Zielvolumen der bestrahlten Patienten im Vergleich zu anderen Studien in  $\text{cm}^3$  bzw.  $\text{cm}^2$  als Median mit Minimum und Maximum



**Abb. 32:** Nachsorgezeit der bestrahlten Patienten in Monaten im Vergleich zu anderen Studien als Median mit Minimum und Maximum

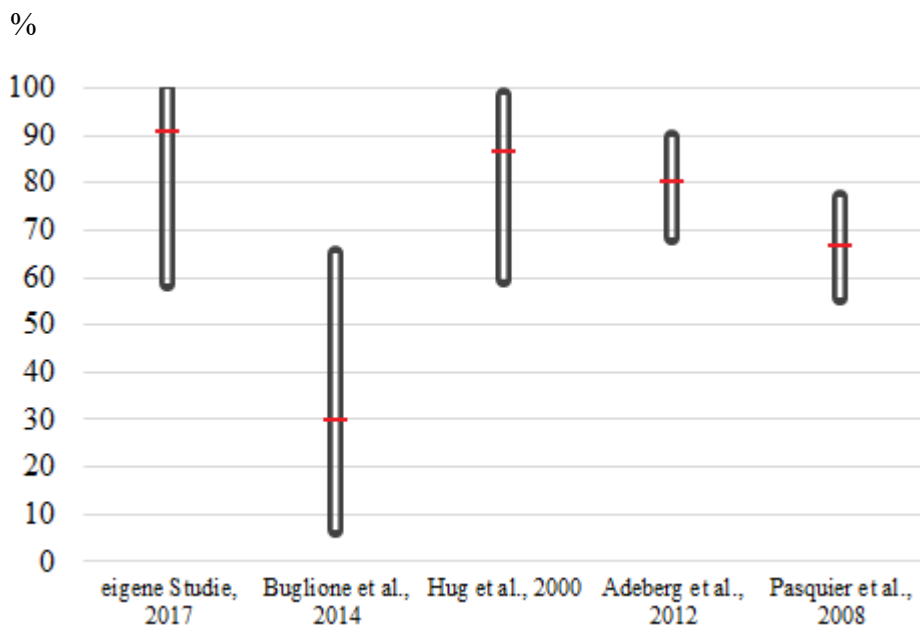


**Abb. 33:** 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der WHO-Grad-I-Meningeome im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall

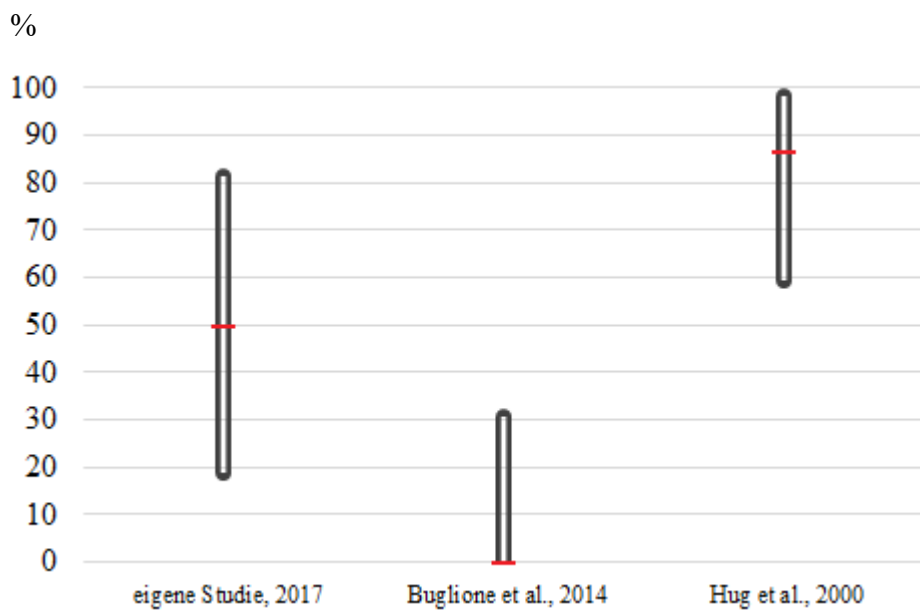


**Abb. 34:** 8-Jahres-Gesamtüberlebensrate der WHO-Grad-I-Meningeome im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall

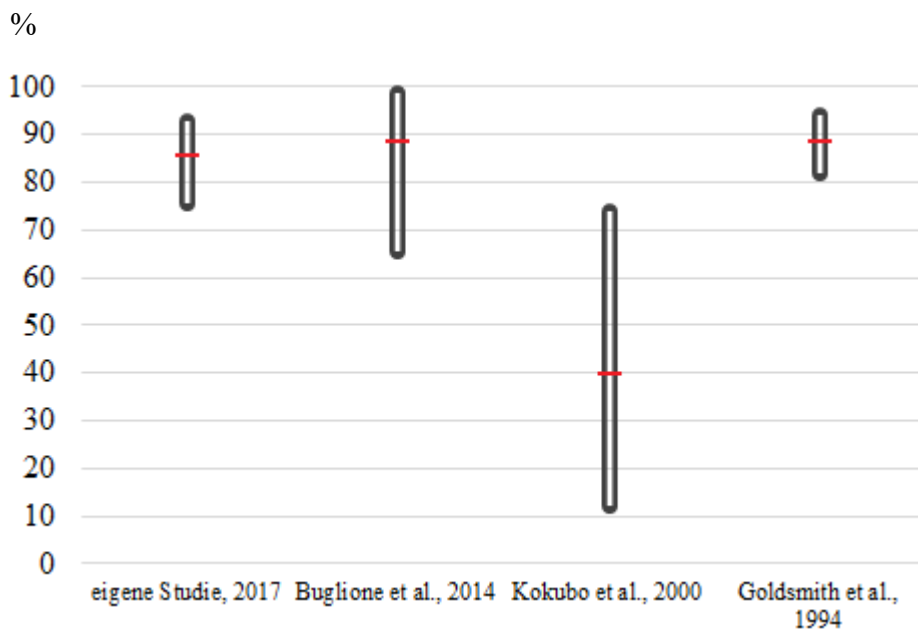




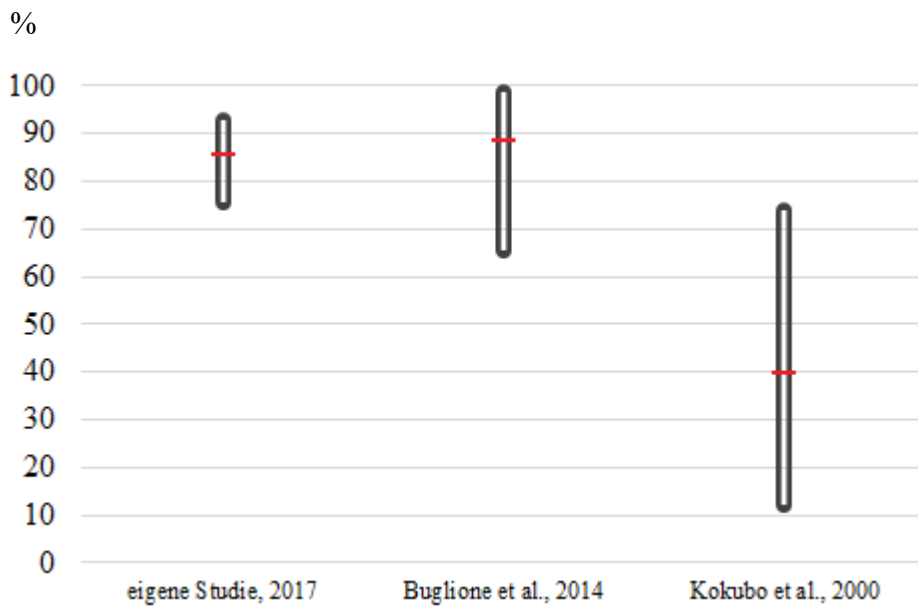
**Abb. 35:** 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der WHO-Grad-II-Meningeome im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall



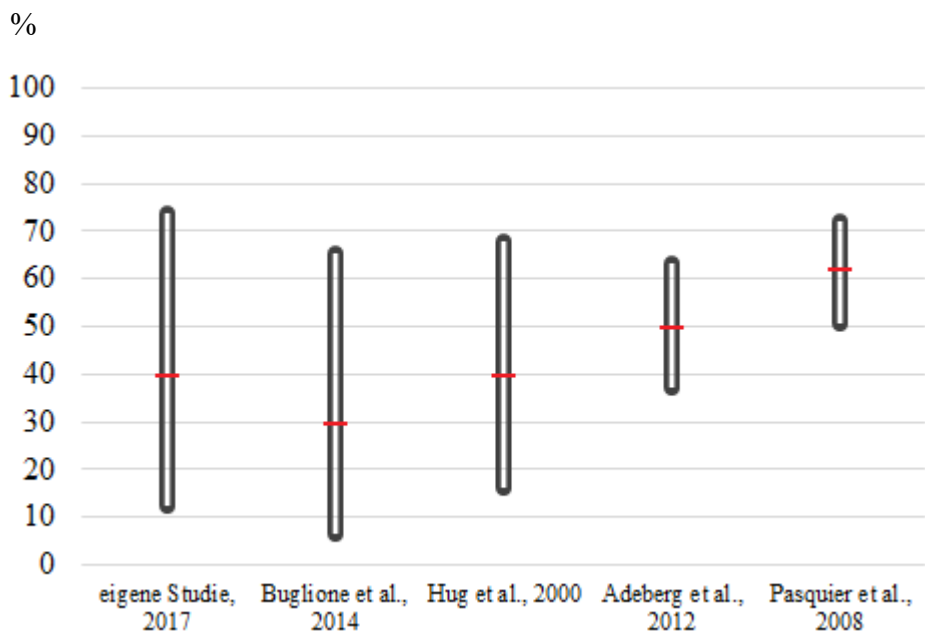
**Abb. 36:** 8-Jahres-Gesamtüberlebensrate der WHO-Grad-II-Meningeome im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall



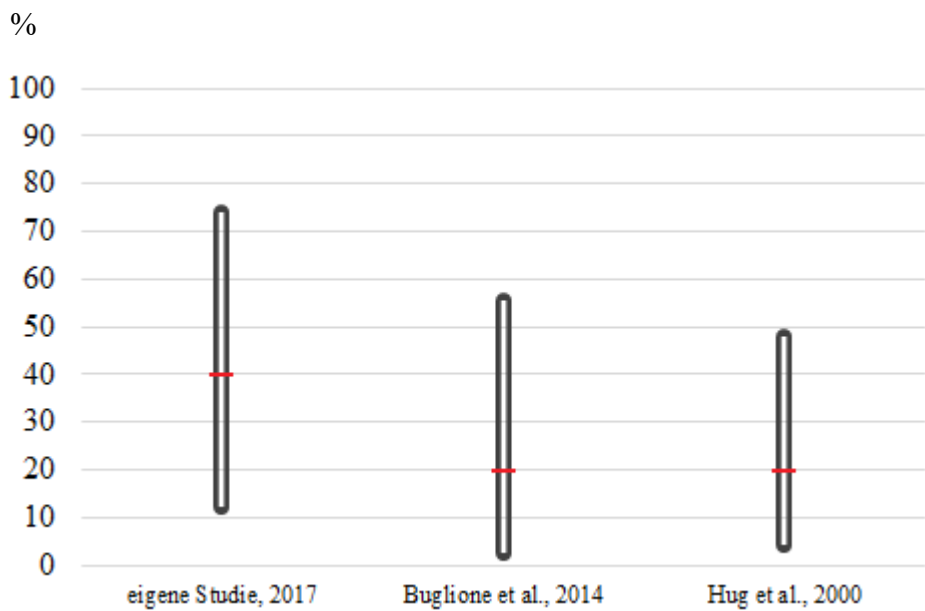
**Abb. 37:** Progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate der WHO-Grad-I-Meningeome im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall



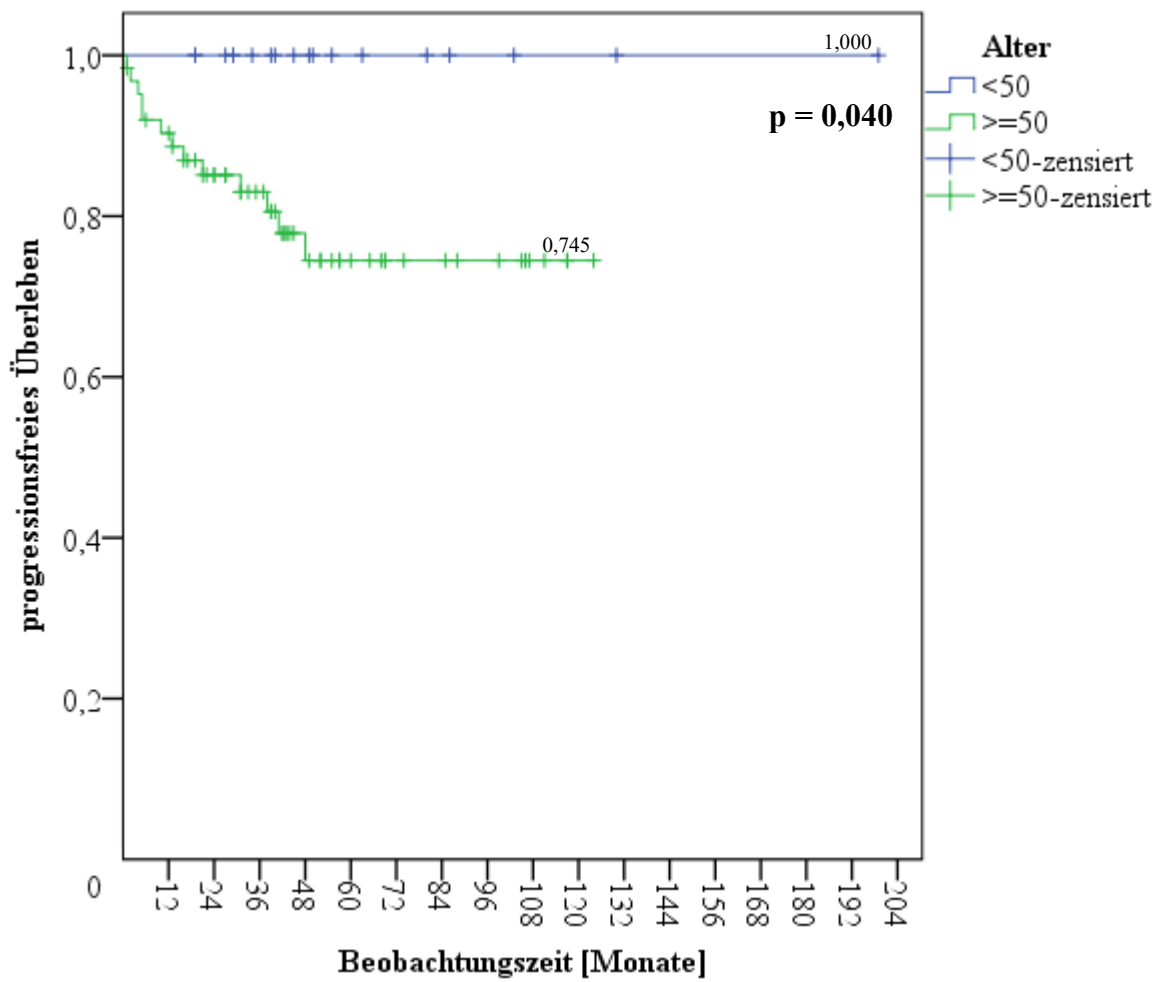
**Abb. 38:** Progressionsfreie 8-Jahres-Überlebensrate der WHO-Grad-I-Meningeome im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall



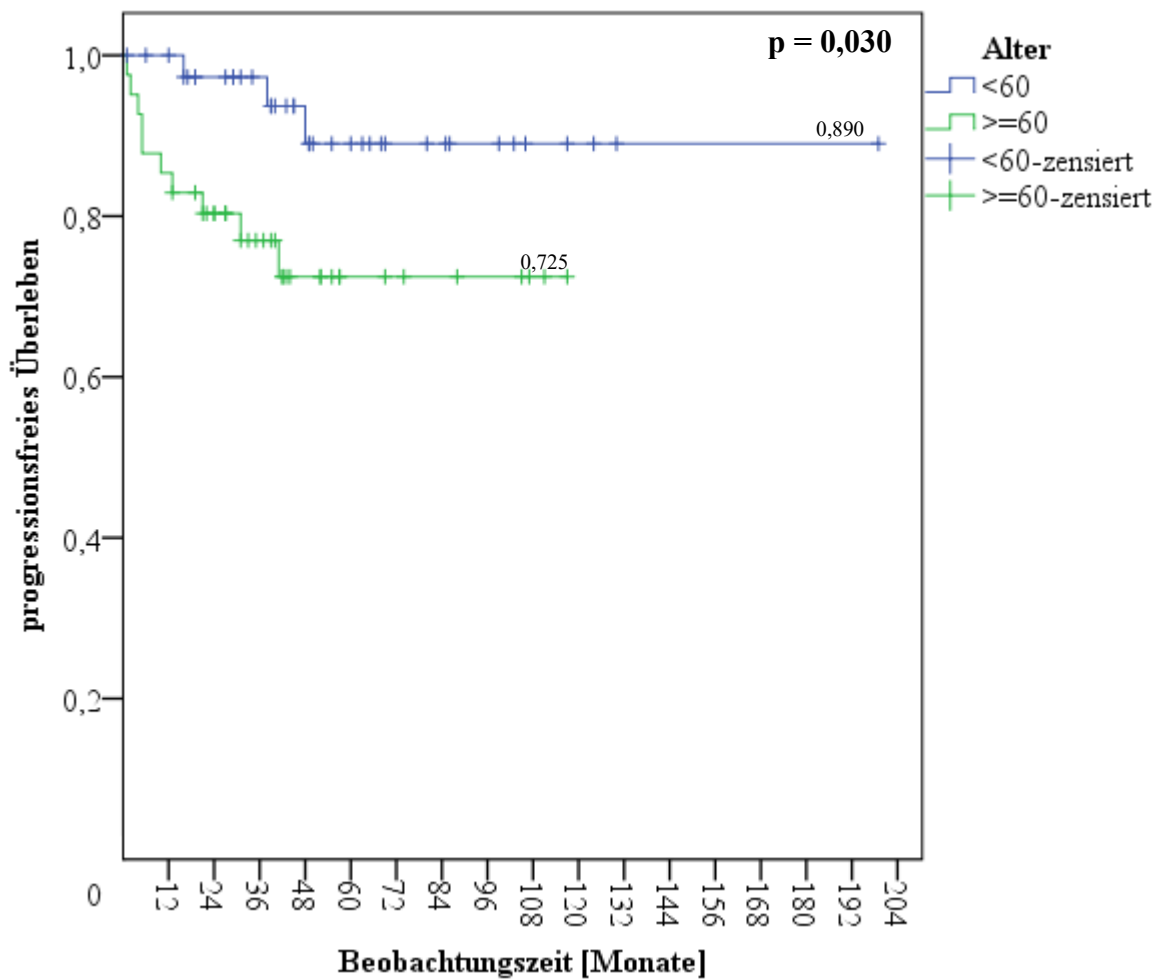
**Abb. 39:** Progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate der WHO-Grad-II-Meningeome im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall



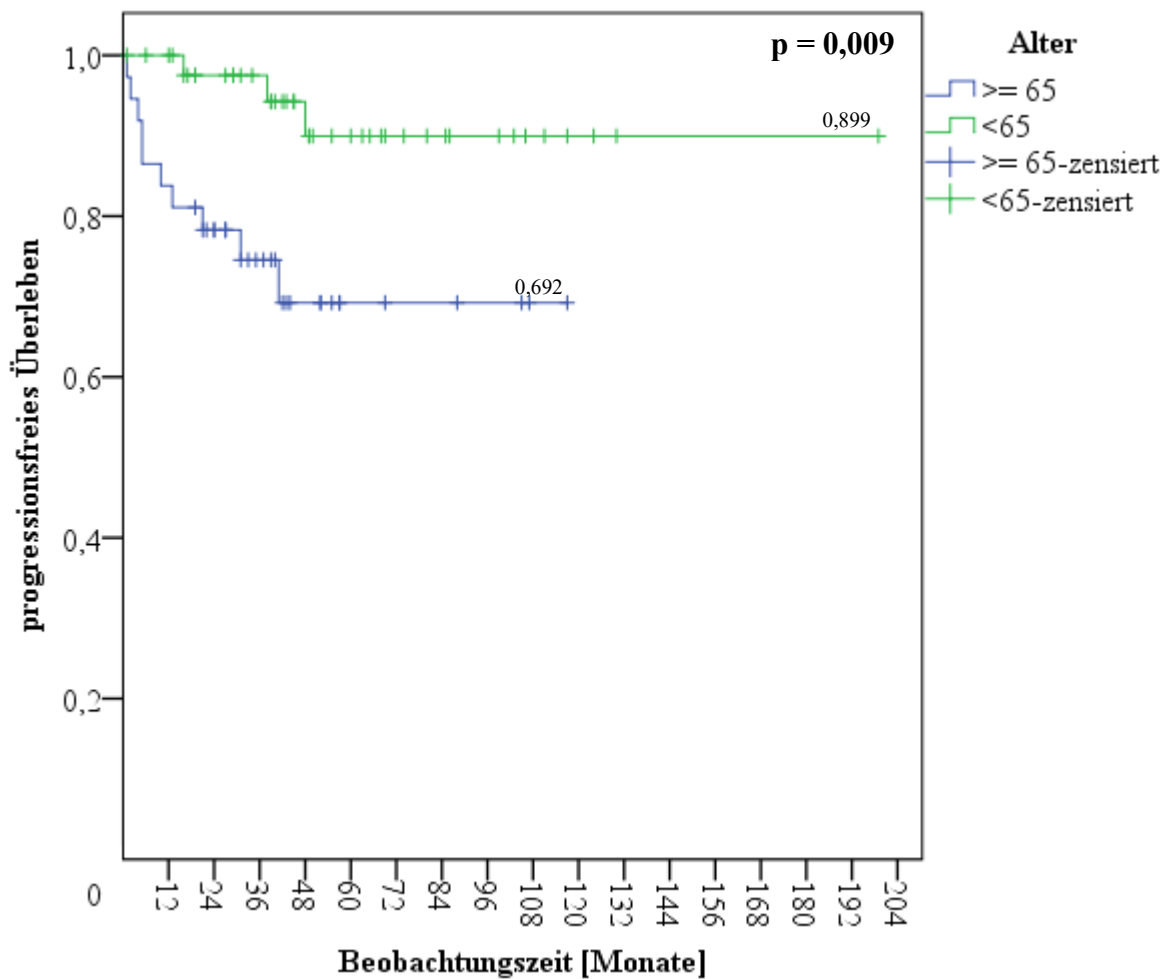
**Abb. 40:** Progressionsfreie 8-Jahres-Überlebensrate der WHO-Grad-II-Meningeome im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall



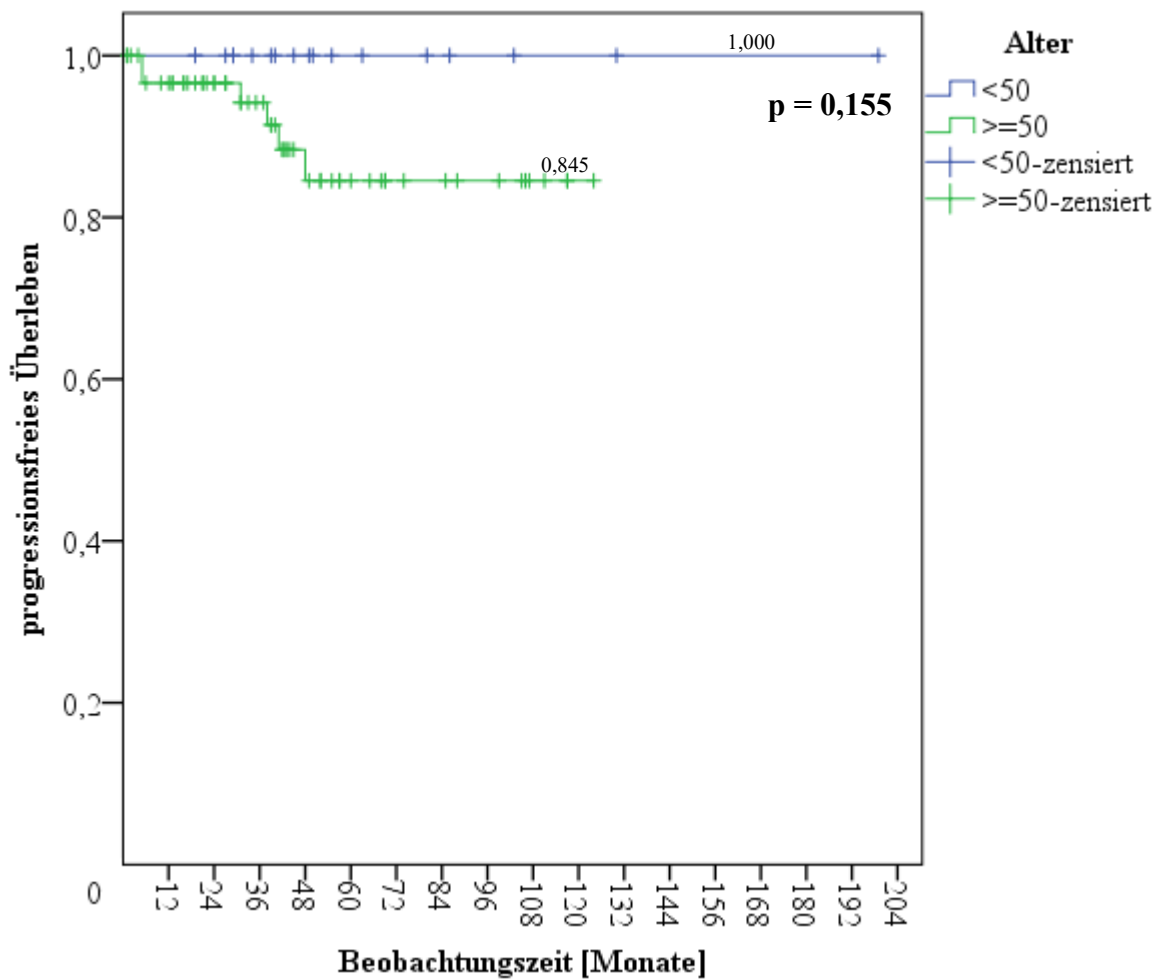
**Abb. 41:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben mit dichotomer Auftragung des Alters mit einem Grenzwert von 50 Jahren



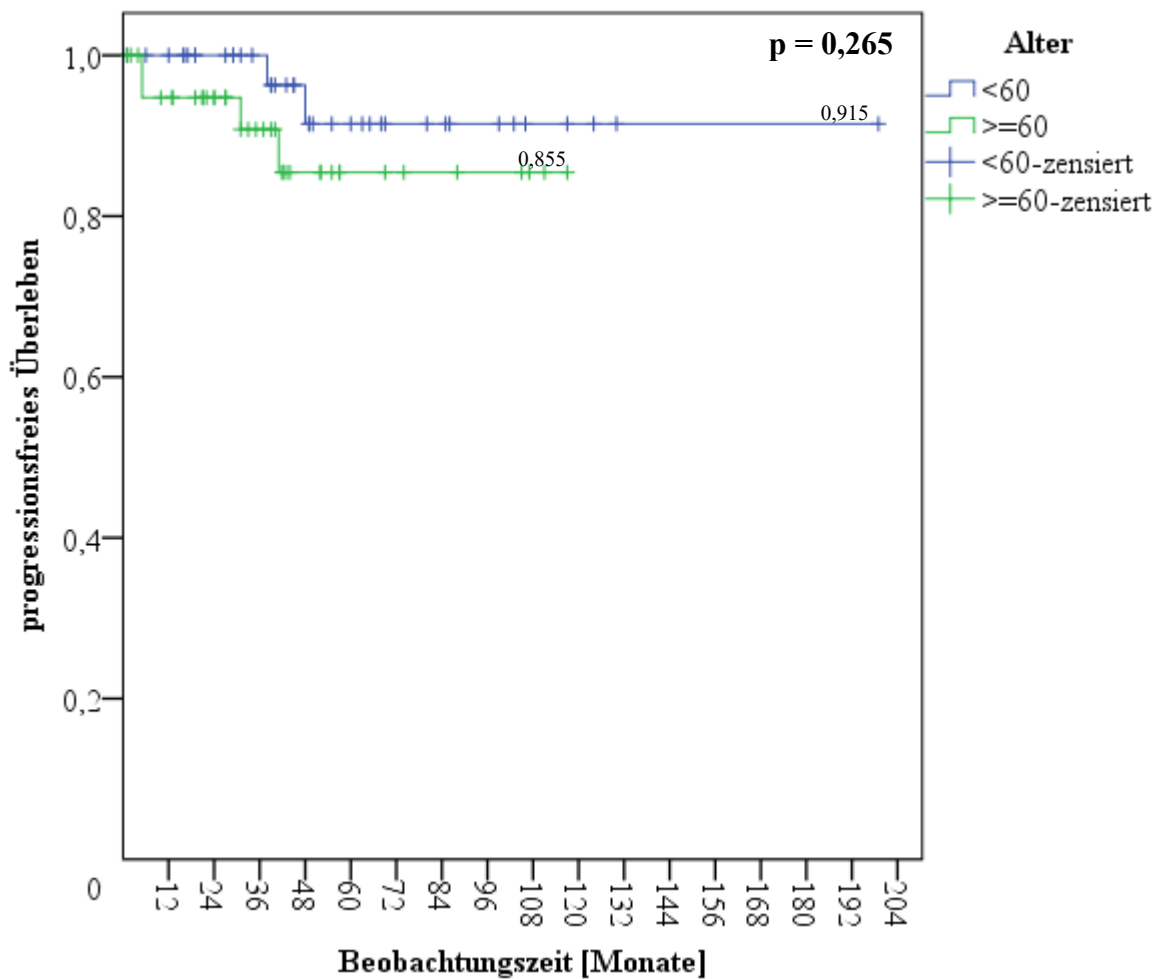
**Abb. 42:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben mit dichotomer Auftragung des Alters mit einem Grenzwert von 60 Jahren



**Abb. 43:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben mit dichotomer Auftragung des Alters mit einem Grenzwert von 65 Jahren

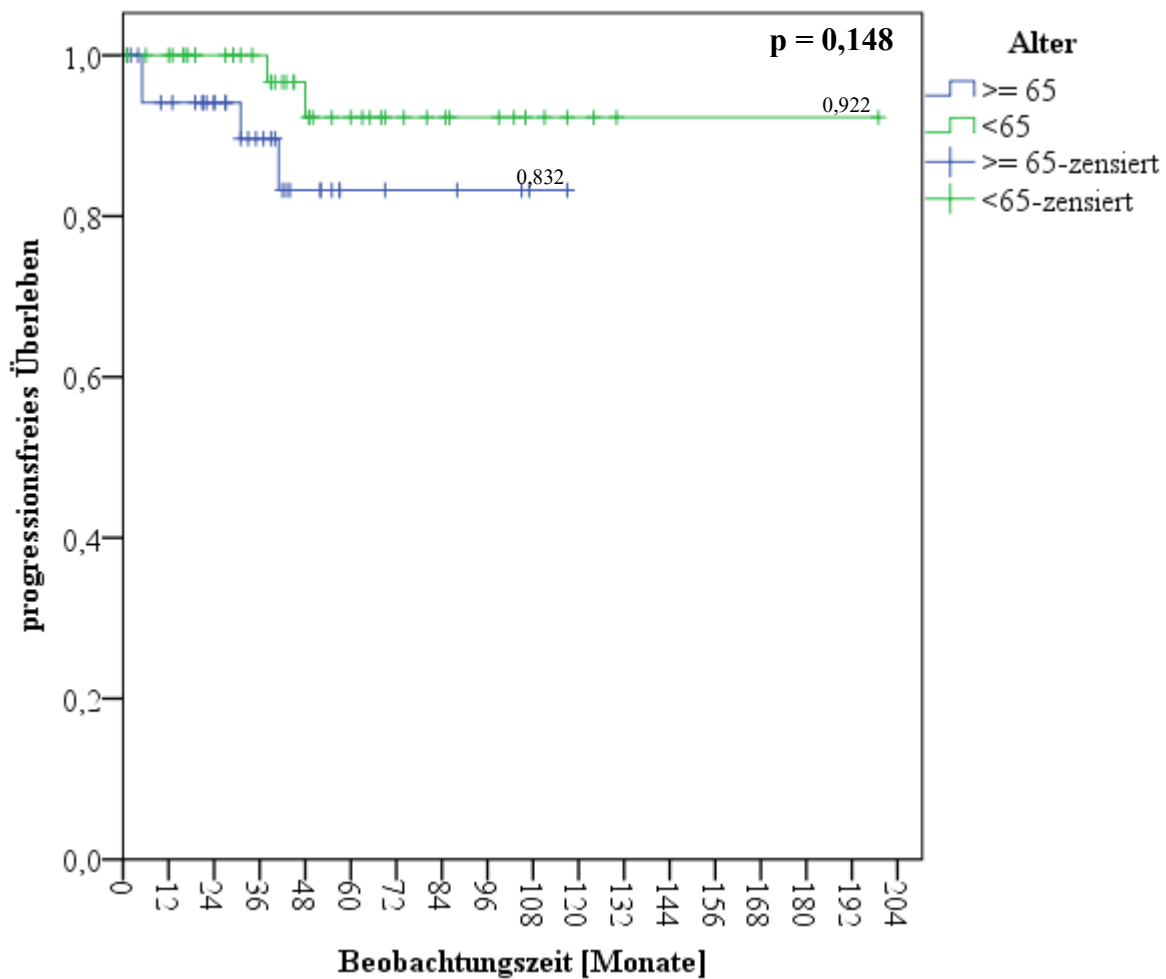


**Abb. 44:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben mit Zensur verstorbener Patienten und dichotomer Auftragung des Alters mit einem Grenzwert von 50 Jahren

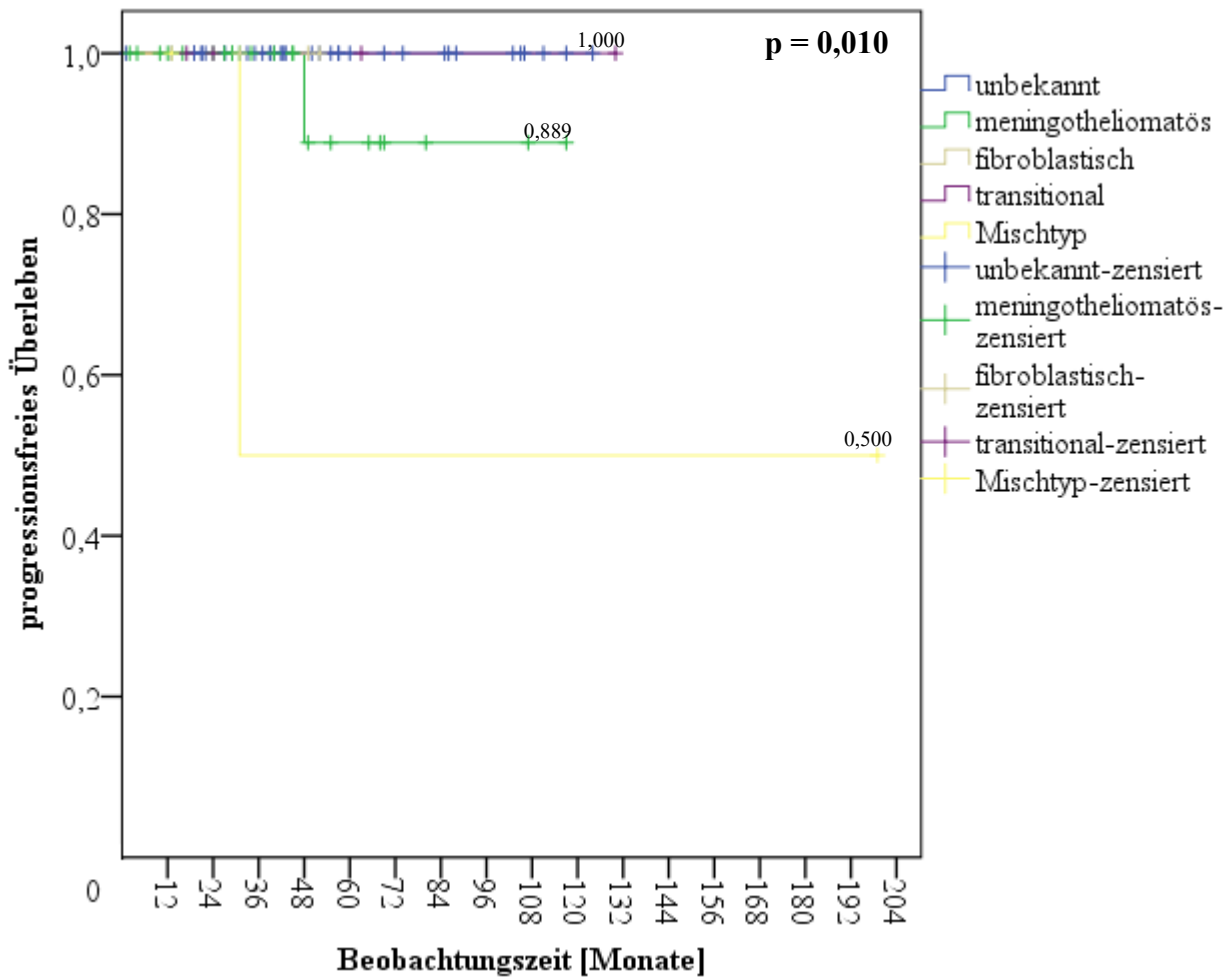


**Abb. 45:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben mit Zensur verstorbener Patienten und dichotomer Auftragung des Alters mit einem Grenzwert von 60 Jahren





**Abb. 46:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben mit Zensur verstorbener Patienten und dichotomer Auftragung des Alters mit einem Grenzwert von 65 Jahren



**Abb. 47:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben der verschiedenen WHO-I-Subtypen mit Zensur verstorbenen Patienten

## 8.2. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Nachbeobachtungszeit.....	16
<b>Abb. 2:</b> Altersverteilung.....	17
<b>Abb. 3:</b> Anzahl an Operationen und Rezidiven vor der Radiatio .....	19
<b>Abb. 4:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Gesamtüberleben der verschiedenen Bestrahlungsmodi.....	34
<b>Abb. 5:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: progressionsfreies Überleben der verschiedenen Bestrahlungsmodi.....	35
<b>Abb. 6:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Gesamtüberleben, tumorspezifisches Überleben, progressionsfreies Überleben mit Bezugslinie bei 5 Jahren Beobachtungszeit.....	36
<b>Abb. 7:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: progressionsfreies Überleben für die verschiedenen WHO-Typen mit Bezugslinie bei 1 und 5 Jahren Beobachtungszeit.....	38
<b>Abb. 8:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: progressionsfreies Überleben der verschiedenen WHO-I-Subtypen mit Bezugslinie bei 1 und 5 Jahren Beobachtungszeit.....	39
<b>Abb. 9:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Gesamtüberleben der verschiedenen WHO-Typen mit Bezugslinie bei 1 und 5 Jahren Beobachtungszeit.....	40
<b>Abb. 10:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Krankheitsspezifisches Überleben der verschiedenen WHO-Typen mit Bezugslinie bei 1 und 5 Jahren Beobachtungszeit.....	42
<b>Abb. 11:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben vor und nach Radiatio.....	43
<b>Abb. 12:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Gesamtüberleben bei normofraktionierter, hypofraktionierter und einzeitiger Bestrahlung.....	44
<b>Abb. 13:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben bei normofraktionierter, hypofraktionierter und einzeitiger Bestrahlung.....	45
<b>Abb. 14:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben bei fraktionierter und einzeitiger Bestrahlung.....	46
<b>Abb. 15:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Gesamtüberleben bei fraktionierter und einzeitiger Bestrahlung.....	47
<b>Abb. 16:</b> Streudiagramm über den Zusammenhang zwischen <i>Early Delayed Radiation Effect</i> und Zielgröße der Bestrahlung.....	48
<b>Abb. 17:</b> Streudiagramm über den Zusammenhang zwischen Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Radiatio und Zielgröße der Bestrahlung.....	49
<b>Abb. 18:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben von Konvexitäts- und Schädelbasismeningeomen.....	50
<b>Abb. 19:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben mit Zensur verstorbener Patienten für initial bestrahlte und initial nicht-bestrahlte Meningeome.....	52

<b>Abb. 20:</b> Übersicht über den klinischen Verlauf nach der Bestrahlung des Meningeoms.....	55
<b>Abb. 21:</b> Übersicht über das Ansprechen der Tumoren gemäß der modifizierten RECIST-Kriterien.....	56
<b>Abb. 22:</b> Anteil von Frauen unter Patienten mit WHO-Grad-I- und II-Meningeomen im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall.....	74
<b>Abb. 23:</b> Anteil von Frauen unter den Meningeompatienten ohne Ausschluss von Studien mit WHO-Grad III- und Nicht-Meningeomen im Vergleich als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall.....	74
<b>Abb. 24:</b> Anteil von Kindern im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall.....	75
<b>Abb. 25:</b> Alter der Patienten im Vergleich zu anderen Studien als Median mit Minimum und Maximum.....	75
<b>Abb. 26:</b> Anzahl an Patienten im Vergleich zu anderen Studien.....	76
<b>Abb. 27:</b> Anteil von meningotheliomatösen und transitionalen Meningeomen im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert der histologisch gesicherten WHO-Grad-I-Meningeome mit 95%-Konfidenzintervall.....	77
<b>Abb. 28:</b> Anteil an Keilbein- und Konvexitätsmeningeomen im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert aller bestrahlten Meningeome mit 95%-Konfidenzintervall .....	77
<b>Abb. 29:</b> Anteil an WHO-Grad-I- und II-Meningeomen im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert aller bestrahlten Meningeome mit 95%-Konfidenzintervall.....	78
<b>Abb. 30:</b> Anteil an WHO-Grad-III-Meningeomen im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert aller bestrahlten Meningeome mit 95%-Konfidenzintervall.....	78
<b>Abb. 31:</b> Tumorgröße als Zielvolumen der bestrahlten Patienten im Vergleich zu anderen Studien in cm <sup>3</sup> bzw. cm <sup>2</sup> als Median mit Minimum und Maximum.....	79
<b>Abb. 32:</b> Nachsorgezeit der bestrahlten Patienten in Monaten im Vergleich zu anderen Studien als Median mit Minimum und Maximum.....	79
<b>Abb. 33:</b> 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der WHO-Grad-I-Meningeome im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall. ....	80
<b>Abb. 34:</b> 8-Jahres-Gesamtüberlebensrate der WHO-Grad-I-Meningeome im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall.....	80
<b>Abb. 35:</b> 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der WHO-Grad-II-Meningeome im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall. ....	81
<b>Abb. 36:</b> 8-Jahres-Gesamtüberlebensrate der WHO-Grad II-Meningeome im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall. ....	81
<b>Abb. 37:</b> progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate der WHO-Grad-I-Meningeome im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall. ....	82
<b>Abb. 38:</b> progressionsfreie 8-Jahres-Überlebensrate der WHO-Grad-I-Meningeome im Vergleich zu	

anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall. ....	82
<b>Abb. 39:</b> progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate der WHO-Grad-II-Meningeome im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall. ....	83
<b>Abb. 40:</b> progressionsfreie 8-Jahres-Überlebensrate der WHO-Grad-II-Meningeome im Vergleich zu anderen Studien als Prozentwert mit 95%-Konfidenzintervall. ....	83
<b>Abb. 41:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben mit dichotomer Auftragung des Alters mit einem Grenzwert von 50 Jahren.....	84
<b>Abb. 42:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben mit dichotomer Auftragung des Alters mit einem Grenzwert von 60 Jahren.....	85
<b>Abb. 43:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben mit dichotomer Auftragung des Alters mit einem Grenzwert von 65 Jahren.....	86
<b>Abb. 44:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben mit Zensur verstorbener Patienten und dichotomer Auftragung des Alters mit einem Grenzwert von 50 Jahren.....	87
<b>Abb. 45:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben mit Zensur verstorbener Patienten und dichotomer Auftragung des Alters mit einem Grenzwert von 60 Jahren.....	88
<b>Abb. 46:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben mit Zensur verstorbener Patienten und dichotomer Auftragung des Alters mit einem Grenzwert von 65 Jahren.....	89
<b>Abb. 47:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Progressionsfreies Überleben der verschiedenen WHO-I-Subtypen mit Zensur verstorbener Patienten .....	90

### 8.3. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b> Verteilung der histologischen Befunde .....	18
<b>Tab. 2:</b> Resektionsstatus zum Zeitpunkt des Beginns der Radiatio.....	20
<b>Tab. 3:</b> Lokalisation der bestrahlten Meningeome.....	21
<b>Tab. 4:</b> Erstsymptome der Meningeome.....	22
<b>Tab. 5:</b> Bestrahlungsregimes.....	24
<b>Tab. 6:</b> Nebenwirkungen der Bestrahlung.....	25
<b>Tab. 7:</b> Übersicht über Fehlwerte und abweichende Datumsangaben.....	29

## **8.4. Bescheinigung der Ethikkommission der Universität Magdeburg**

(liegt den Unterlagen bei)

(liegt den Unterlagen bei)

## 8.5. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Marcus Meyer  
Geburtsdaten: 16.12.1986 in Annaberg-Buchholz  
Adresse: Wilkestraße 28  
03172 Guben  
Mobil: 0173 / 91 79 027  
E-Mail: Marcus-Meyer@gmx.net  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Beruflicher Werdegang

Seit 02/2016 Naëmi-Wilke-Stift-Guben, Innere Abteilung  
Assistenzarzt in Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin

### Studium

10/09 – 11/15 Studium der Humanmedizin in der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Abschluss: Approbation am 26.11.2015, Note 2

### Abitur

09/06 – 06/09 Erzgebirgskolleg Breitenbrunn  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife, Note: 1,3

### Zivildienst

11/05 – 07/06 Stadt Jöhstadt  
Arbeitsorganisation im Umweltpflegebereich

### Berufliche Ausbildung

08/03 – 07/05 Berufsschulzentrum für Technik/Ernährung/Wirtschaft in Annaberg-Buchholz  
Abschluss: Staatlich geprüfter technischer Assistent für Informatik  
Schwerpunkt: Automatisierungstechnik, Note: 1,7

### Schulische Ausbildung

08/97 – 07/03 Mittelschule in Jöhstadt  
Abschluss: Realschulabschluss, Note: 1,7

08/93 – 07/97 Max Klinger Grundschule in Grumbach

Magdeburg, 14.03.2017



## 9. Literaturverzeichnis

1. Carella R., Ransohoff J., Newall J. (1982) Role of Radiation Therapy in the Management of Meningioma. *Neurosurgery* 10(3): 332–339
2. Deen H., Scheithauer B. W., Ebersold M. J. (1982) Clinical and pathological study of meningiomas of the first two decades of life. *Journal of Neurosurgery* 56(3): 317–322
3. Leibel S. A. , Wara W. M., Sheline G. E. et al. (1976) The treatment of meningiomas in childhood. *Cancer* 37(6): 2709–2712
4. Simó M., Argyriou A. A. , Macià M. et al. (2014) Recurrent high-grade meningioma: a phase II trial with somatostatin analogue therapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 73: 919–923
5. Solan M. J., Kramer S. (1985) The role of radiation therapy in the management of intracranial meningiomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 11(4): 675–677
6. Wara W. M., Sheline G. E., Newman H. T. J. J. et al. (1975) Radiation therapy of meningiomas. *The American journal of roentgenology, radium therapy and nuclear medicine* 123(3): 453–458
7. Kleihues P., Louis D. N., Scheithauer B. W. et al. (2002) The WHO Classification of Tumors of the Nervous System. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 61(3): 215–225
8. Buglione M., Bari B. de, Trevisan F. et al. (2014) Role of external beam radiotherapy in the treatment of relapsing meningioma. *Medical Oncology* 31(3)
9. Radner H., Katenkamp D., Reifenberger G. et al. (2001) New developments in the pathology of skull base tumors. *Virchows Archiv* 438(4): 321–335
10. Giuffré R. (1984) Successful radical removal of an intracranial meningioma in 1835 by Professor Pecchioli of Siena. *Journal of Neurosurgery* 60(1): 47–51
11. Friedman M. (1977) Irradiation of meningioma: a prototype circumscribed tumor for planning high-dose irradiation of the brain. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2: 949–958
12. Fukui M., Kitamura K., Ohgami S. et al. (1977) Radiosensitivity of Meningioma - Analysis of Five Cases of Highly Vascular Meningioma Treated by Preoperative Irradiation. *Acta Neurochirurgica* 36: 47–60
13. King D. L., Chang C. H., Pool J. L. (1966) Radiotherapy in the management of meningiomas. *Acta Radiologica: Therapy, Physics, Biology* 5: 26–33
14. Simpson D. (1957) The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 20(1): 22–39
15. Shibamoto Y., Shibata T., Miyatake S. et al. (1994) Assessment of the proliferative activity and radiosensitivity of human tumours using the cytokinesis-block micronucleus assay. *British journal of cancer* 70(1): 67–71
16. Adegbite A. B., Khan M. I., Paine K. W. E. et al. (1983) The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *Journal of Neurosurgery* 58(1): 51–56
17. Barbaro N. M., Gutin P. H., Wilson C. B. et al. (1987) Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. *Neurosurgery* 20(4): 525–528
18. Bloom H. J. G (1982) Intracranial tumors: response and resistance to therapeutic endeavors, 1970-1980. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 8(7): 1083–1113
19. Condra K. S., Buatti J. M., Mendenhall W. M. et al. (1997) Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 39(2): 427–436
20. Goldsmith B. J., Wara W. M., Wilson C. B. et al. (1994) Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas - A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *Journal of Neurosurgery* 80(2): 195–201
21. Petty A. M., Kun L. E., Meyer G. A. (1985) Radiation therapy for incompletely resected meningiomas. *Journal of Neurosurgery* 62(4): 502–507

22. Taylor B. W., Marcus R. B., Friedman W. A. et al. (1988) The Meningioma Controversy: Post-operative radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 15(2): 299–304
23. Jenkinson M. D., Waqar M., Farah J. O. et al. (2016) Early adjuvant radiotherapy in the treatment of atypical meningioma. *J Clin Neurosci* 28: 87–92
24. Melamed S., Sahar A., Beller A. J. (1979) The recurrence of intracranial meningiomas. *Neurochirurgia* 22(2): 47–51
25. Chan R. C., Thompson G. B. (1984) Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases. *Journal of Neurosurgery* 60(1): 52–60
26. Glaholm J., Bloom H. J. G., Crow J. H. (1990) The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: The Royal Marsden Hospital experience with 186 patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 18(4): 755–761
27. Crompton M. R., Gautier-Smith P. C. (1970) The prediction of recurrence in meningiomas. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 33(1): 80–87
28. Aboukais R., Baroncini M., Zairi F. et al. (2013) Early postoperative radiotherapy improves progression free survival in patients with grade 2 meningioma. *Acta Neurochirurgica* 155(8): 1385–1390
29. Hug E. B., DeVries A., Thornton A. F. et al. (2000) Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. *Journal of Neuro-Oncology* 48(2): 151–160
30. Gademann G., Engenhardt R., Kimmig B. (1990) Rasches Ansprechen eines Olfaktoriusmeningeoms auf Strahlentherapie. *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 153: 109–110
31. Miralbell R., Linggood R. M., La Monte S. de et al. (1992) The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas. *Journal of Neuro-Oncology* 13(2): 157–164
32. Pourel N., Auque J., Bracard S. et al. (2001) Efficacy of external fractionated radiation therapy in the treatment of meningiomas: a 20-year experience. *Radiotherapy and Oncology* 61(1): 65–70
33. Komotar R. J., Iorgulescu J. B., Raper D. M. S. et al. (2012) The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas. *Journal of Neurosurgery* 117(4): 679–686
34. Cain S. A., Smoll N. R., van Heerden J. et al. (2015) Atypical and malignant meningiomas: Considerations for treatment and efficacy of radiotherapy. *J Clin Neurosci* 22(11): 1742–1748
35. Jo K., Park H.-J., Nam D.-H. et al. (2010) Treatment of atypical meningioma. *J Clin Neurosci* 17(11): 1362–1366
36. Lee K. D., DePowell J. J., Air E. L. et al. (2013) Atypical meningiomas: is postoperative radiotherapy indicated? *Neurosurg Focus* 35(6): E15
37. Mair R., Morris K., Scott I. et al. (2011) Radiotherapy for atypical meningiomas. *Journal of Neurosurgery* 115(4): 811–819
38. Park H. J., Kang H.-C., Kim I. H. et al. (2013) The role of adjuvant radiotherapy in atypical meningioma. *Journal of Neuro-Oncology* 115(2): 241–247
39. Stessin A. M., Schwartz A., Judanin G. et al. (2012) Does adjuvant external-beam radiotherapy improve outcomes for nonbenign meningiomas? A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-based analysis. *Journal of Neurosurgery* 117(4): 669–675
40. Zaher A., Abdelbari Mattar M., Zayed D. H. et al. (2013) Atypical meningioma: a study of prognostic factors. *World Neurosurg* 80(5): 549–553
41. Kokubo M., Shibamoto Y., Takahashi J. A. et al. (2000) Efficacy of conventional radiotherapy for recurrent meningioma. *Journal of Neuro-Oncology* 48(1): 51–55
42. Kaley T. J., Wen P., Schiff D. et al. (2015) Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro-Oncology* 17(1): 116–121.

43. Raizer J. J., Grimm S. A., Rademaker A. et al. (2014) A phase II trial of PTK787/ZK 222584 in recurrent or progressive radiation and surgery refractory meningiomas. *Journal of Neuro-Oncology* 117(1): 93–101
44. Wen P. Y., Yung W. K. A., Lamborn K. R. et al. (2009) Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas (North American Brain Tumor Consortium study 01-08). *Neuro-Oncology* 11(6): 853–860
45. Kaley T., Barani I., Chamberlain M. et al. (2014) Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro-Oncology* 16(6): 829–840
46. Norden A. D., Ligon K. L., Hammond S. N. et al. (2015) Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma. *Neurology* 84(3): 280–286
47. Grunberg S. M., Rankin C. R., Townsend J. et al. (2001) Phase III double blind randomized placebo-controlled study of mifepristone (RU-486) for the treatment of unresectable meningioma. *Proceedings, annual meeting of the American Society of Clinical Oncology* 19(20): 56
48. Ji Y., Rankin C., Grunberg S. et al. (2015) Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogesterin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol* 33(34): 4093–4098
49. Chamberlain M. C., Glantz M. J., Fadul C. E. (2007) Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology* 69(10): 969–973
50. Johnson D. R., Kimmel D. W., Burch P. A. et al. (2011) Phase II study of subcutaneous octreotide in adults with recurrent or progressive meningioma and meningeal hemangiopericytoma. *Neuro-Oncology* 13(5): 530–535
51. Norden A. D., Raizer J. J., Abrey L. E. et al. (2010) Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma. *Journal of Neuro-Oncology* 96(2): 211–217
52. Horak P., Wöhrer A., Hassler M. et al. (2012) Imatinib mesylate treatment of recurrent meningiomas in preselected patients: a retrospective analysis. *Journal of Neuro-Oncology* 109(2): 323–330
53. Lou E., Sumrall A. L., Turner S. et al. (2012) Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *Journal of Neuro-Oncology* 109(1): 63–70
54. Nayak L., Iwamoto F. M., Rudnick J. D. et al. (2012) Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *Journal of Neuro-Oncology* 109(1): 187–193
55. Loven D., Hardoff R., Sever Z. B. et al. (2004) Non-resectable slow-growing meningiomas treated by hydroxyurea. *Journal of Neuro-Oncology* 67(1-2): 221–226
56. Mason W. P., Gentili F., Macdonald D. R. et al. (2002) Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. *Journal of Neurosurgery* 97(2): 341–346
57. Newton H. B., Scott S. R., Volpi C. (2004) Hydroxyurea chemotherapy for meningiomas: enlarged cohort with extended follow-up. *British Journal of Neurosurgery* 18(5): 495–499
58. Chamberlain M. C., Johnston S. K. (2011) Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory meningioma: a retrospective case series. *Journal of Neuro-Oncology* 104(3): 765–771
59. Chamberlain M. C. (2012) Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory high-grade meningioma. *Journal of Neuro-Oncology* 107(2): 315–321
60. Chamberlain M. C., Tsao-Wei D. D., Groshen S. (2004) Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology* 62(7): 1210–1212
61. Chamberlain M. C., Tsao-Wei D. D., Groshen S. (2006) Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent meningioma. *Journal of Neuro-Oncology* 78(3): 271–276
62. Chamberlain M. C., Glantz M. J. (2008) Interferon- $\alpha$  for recurrent World Health Organization grade 1 intracranial meningiomas. *Cancer* 113(8): 2146–2151
63. Kaba S. E., DeMonte F., Bruner J. M. et al. (1997) The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B. *Neurosurgery* 40(2): 271–275

64. Reardon D. A., Norden A. D., Desjardins A. et al. (2012) Phase II study of Gleevec® plus hydroxyurea (HU) in adults with progressive or recurrent meningioma. *Journal of Neuro-Oncology* 106(2): 409–415
65. Dwyer M. (2014) NCCN Central Nervous System Cancers Guidelines V.1.2014 – Update Teleconference –11/26/13.  
[https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwib4fi4n\\_nRAhXCJJoKHUnwC9UQFggrMAE&url=https%3A%2F%2Fwww.nccn.org%2FCommon%2FFileManager.ashx%3FfileManagerId%3D345659b5-0fa2-477d-97ec-137f93ecb378&usq=AFQjCNHl2qIk5YYzyC16vbtI6iFtVfsdEg&sig2=yTr3mWe6nqo4SUn4rA8UuQ](https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwib4fi4n_nRAhXCJJoKHUnwC9UQFggrMAE&url=https%3A%2F%2Fwww.nccn.org%2FCommon%2FFileManager.ashx%3FfileManagerId%3D345659b5-0fa2-477d-97ec-137f93ecb378&usq=AFQjCNHl2qIk5YYzyC16vbtI6iFtVfsdEg&sig2=yTr3mWe6nqo4SUn4rA8UuQ) [Internet]. Zuletzt geprüft am 05.02.2017
66. Nabors L. B., Portnow J., Ammirati M. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Central Nervous System Cancers Version 2.2014.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf). Zuletzt geprüft am 05.02.2017
67. Macdonald D. R., Cascino T. L., Schold S. C. et al. (1990) Response Criteria for Phase II Studies of Supratentorial Malignant Glioma. *Journal of Clinical Oncology* 8(7): 1277–1280
68. Goyal L. K., Suh J. H., Mohan D. S. et al. (2000) Local control and overall survival in atypical meningioma: a retrospective study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 46(1): 57–61
69. Hammouche S., Clark S., Wong A. H. L. et al. (2014) Long-term survival analysis of atypical meningiomas: survival rates, prognostic factors, operative and radiotherapy treatment. *Acta Neurochirurgica* 156(8): 1475–1481
70. Mahmood A., Caccamo D. V., Tomecek F. J. et al. (1993) Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review. *Neurosurgery* 33(6): 955–963
71. Pasquier D., Bijmolt S., Veninga T. et al. (2008) Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 71(5): 1388–1393
72. Zhou P., Ma W., Yin S. et al. (2013) Three risk factors for WHO grade II and III meningiomas: A study of 1737 cases from a single center. *Neurol India* 61(1): 40–44
73. Champeaux C., Dunn L. (2016) World Health Organization Grade II Meningioma: A 10-Year Retrospective Study for Recurrence and Prognostic Factor Assessment. *World Neurosurg* 89: 180–186
74. Mirimanoff R. O., Dosoretz D. E., Linggood R. M. et al. (1985) Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *Journal of Neurosurgery* 62(1): 18–24
75. Palma L., Celli P., Franco C. et al. (1997) Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: a study of 71 surgical cases. *Journal of Neurosurgery* 86(5): 793–800
76. Sun S. Q., Kim A. H., Cai C. et al. (2014) Management of atypical cranial meningiomas, part 1: predictors of recurrence and the role of adjuvant radiation after gross total resection. *Neurosurgery* 75(4): 347-54
77. Maire J. P., Caudry M., Guerin J. et al. (1995) Fractionated radiation therapy in the treatment of intracranial meningiomas: local control, functional efficacy, and tolerance in 91 patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 33(2): 315–321
78. Wojcieszynski A. P., Ohri N., Andrews D. W. et al. (2012) Reirradiation of recurrent meningioma. *Journal of Clinical Neuroscience* 19(9): 1261–1264
79. Witton T. (1994) Stereotaktisch geführte Bestrahlung von Meningeomen: Vergleich der Einzelzeitkonvergenzbestrahlung mit der fraktionierten Konformationsstrahlentherapie [Dissertation], Heidelberg, Universität Heidelberg
80. Al-Mefty O., Topsakal C., Pravdenkova S. et al. (2004) Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytogenetic, and cytogenetic characteristics. *Journal of Neurosurgery* 100(6): 1002–1013

81. Aghi M. K., Carter B. S., Cosgrove G. R. et al. (2009) Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery* 64(1): 56
82. Hardesty D. A., Wolf A. B., Brachman D. G. et al. (2013) The impact of adjuvant stereotactic radiosurgery on atypical meningioma recurrence following aggressive microsurgical resection. *Journal of Neurosurgery* 119(2): 475–481
83. Aizer A. A., Arvold N. D., Catalano P. et al. (2014) Adjuvant radiation therapy, local recurrence, and the need for salvage therapy in atypical meningioma. *Neuro-Oncology* 16(11): 1547–1553
84. Yang S.-Y., Park C.-K., Park S.-H. et al. (2008) Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(5): 574–580
85. Jenkinson M. D., Javadpour M., Haylock B. J. et al. (2015) The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 16: 519
86. Lunsford L. D. (1994) Contemporary management of meningiomas: radiation therapy as an adjuvant and radiosurgery as an alternative to surgical removal? *Journal of Neurosurgery* 80(2): 187–190
87. Pollock B. E., Stafford S. L., Utter A. et al. (2003) Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 55(4): 1000–1005
88. Kaur G., Sayegh E. T., Larson A. et al. (2014) Adjuvant radiotherapy for atypical and malignant meningiomas: a systematic review. *Neuro-Oncology* 16(5): 628–636
89. Adeberg S., Hartmann C., Welzel T. et al. (2012) 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 83(3): 859–864
90. Domingues P. H., Sousa P., Otero A. et al. (2014) Proposal for a new risk stratification classification for meningioma based on patient age, WHO tumor grade, size, localization, and karyotype. *Neuro-Oncology* 16(5): 735–747
91. Gigineishvili D., Gigineishvili T., Tsiskaridze A. et al. (2014) Incidence rates of the primary brain tumours in Georgia - a population-based study. *BMC Neurology* 14(1): 29
92. Gondi V., Tome W. A., Mehta M. P. (2010) Fractionated radiotherapy for intracranial meningiomas. *Journal of Neuro-Oncology* 99(3): 349–356
93. Maguire P. D., Clough R., Friedman A. H. et al. (1999) Fractionated external-beam radiation therapy for meningiomas of the cavernous sinus. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 44(1): 75–79
94. Nabors L. B., Portnow J., Ammirati M. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Central Nervous System Cancers Version 1.2016  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf). Zuletzt geprüft am 07.02.2017
95. Russell D. S., Rubinstein, L. J. (1971) *Pathology of Tumors of the Nervous System*, 3. Auflage. Williams & Wilkins Company, Baltimore
96. Schottstedt D. (2007) *Strahlentherapie des Akustikusneurinoms - Nebenwirkungen, Funktionserhalt und lokale Kontrolle [Dissertation]*, Magdeburg, Universität Magdeburg
97. Sheline G. E. (1977) Radiation therapy of brain tumors. *Cancer* 39(2 Suppl): 873–881
98. Smith J. L., Vuksanovic M. M., Yates B. M. et al. (1981) Radiation therapy for primary optic nerve meningiomas. *Journal of clinical neuro-ophthalmology* 1(2): 85–99
99. Sughrue M. E., Rutkowski M. J., Aranda D. et al. (2010) Factors affecting outcome following treatment of patients with cavernous sinus meningiomas. *Journal of Neurosurgery* 113(5): 1087–1092
100. Tytus J. S., Lasersohn J. T., Reifel E. (1967) The Problem of Malignancy in Meningiomas. *Journal of Neurosurgery* 27(6): 551–557

# 10. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

## **„Strahlenbehandlung von Meningeomen**

### **Retrospektive Auswertung zur Wirksamkeit der stereotaktischen Radiatio von Meningeomen des WHO-Grades I und II in der Universitätsklinik für Strahlentherapie Magdeburg von 1996 bis 2012“**

in der Klinik für Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- und ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 14.03.2017

Marcus Meyer

# 11. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. G. Gademann danke ich herzlichst für sein Vertrauen, dass er mir das Thema überlassen hat und ich in seinem Namen und im Namen seiner Klinik die Nachsorge für die Patienten teilweise übernehmen und somit ein Teil seines Teams sein durfte. Zudem danke ich ihm für sämtliche Hilfestellungen und Ratschläge, für die freundlichen Gespräche und seine Geduld und für die kritische Durchsicht dieser Dissertation.

Genauso möchte ich Herrn Dr. F.-W. Röhl danken, dass er sich mit seiner freundlichen Art immer wieder Zeit für mich genommen hat und mir stets kurzfristig aktuelle Fragen, die die statistische Analyse der Daten betreffen, beantwortet hat und mir dabei zusätzlich noch wertvolle Hinweise zur Bearbeitung der Dissertation gegeben hat, sodass die Abfassung der Dissertation dadurch nie ins Stocken geraten ist.

Meinen Eltern und meinen Geschwistern danke ich von Herzen für ihre lebenslange Unterstützung, den steten liebevollen Zuspruch und Rückhalt. Ich möchte ihnen diese Arbeit als besondere Anerkennung und voller Dankbarkeit widmen. Vielen Dank für alles! Hiermit grüße ich Tante Thomas.