

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. Hans Theodor Eich -

**Effektivität und Nebenwirkungen der Radiatio von Meningeomen**

INAUGURAL -DISSERTATION

Zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Hegerfeld, Bianca Marietta

aus Lippstadt

2021

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Benjamin Brokinkel

Tag der mündlichen Prüfung: 31.08.2021

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
Univ.-Prof. Dr. Hans Theodor Eich  
Referent: Univ.-Prof. Dr. Hans Theodor Eich  
Koreferent: Prof. Dr. Benjamin Brokinkel

### **ZUSAMMENFASSUNG**

#### **Effektivität und Nebenwirkungen der Radiatio von Meningeomen**

Hegerfeld, Bianca Marietta

**Hintergrund:** Meningeome gehören zu den häufigsten intrakraniellen Tumoren mit Inzidenzanstieg im Alter. Auch wenn sie meist benigne sind, können sie durch verdrängendes Wachstum symptomatisch werden und lokale Komplikationen verursachen. Therapeutisch steht primär die operative Entfernung im Vordergrund, im Falle einer R1-Resektion wird meist eine adjuvante Strahlentherapie angeschlossen. Bei Inoperabilität oder Rezidiven stellt die Bestrahlung der Meningeome eine therapeutische Alternative dar. Zum Einsatz kommen verschiedene Bestrahlungsschemata: die SRS mit ein bis drei Fraktionen und hohen Einzeldosen bei kleinen Meningeomen oder die nFSRT mit mehreren Fraktionen und geringeren Einzeldosen. In dieser Studie wurden diese Fraktionierungsschemata hinsichtlich ihrer Effektivität und Toxizität untersucht und miteinander verglichen.

**Methoden:** Es wurden die Daten von 95 Patienten, die im Zeitraum vom 13.08.2008 bis zum 23.05.2017 am Uniklinikum Münster eine Bestrahlung eines Meningeoms WHO Grad 1 oder 2 erhielten, ausgewertet. Unterschieden wurde dabei, ob es sich um eine primäre oder adjuvante Therapie bei Primärtumor, Rezidiv oder bei bereits vorbestrahltem Meningeom handelte. Endpunkte der Auswertung waren das PFS sowie die Häufigkeit und Schwere von Akut- (innerhalb von 90 Tagen nach Bestrahlungsbeginn) und Spättoxizitäten.

**Ergebnisse:** Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 34 Monaten betrug das PFS 91,1% nach einem bzw. 83,1% nach drei Jahren. Es konnte ein signifikant höheres PFS ( $p=0,041$ ) für Gesamtstrahlendosen von 54-59,3 Gy gezeigt werden. Akuttoxizitäten traten bei 56% der Patienten auf, davon signifikant häufiger bei Gesamtdosen  $\geq 54$  Gy ( $p=0,043$ ). 44% der Bestrahlten zeigten Spättoxizitäten ohne signifikante Unterschiede zwischen Bestrahlungsschemata und Gesamtdosen.

**Diskussion:** Die Strahlentherapie beim Meningeom stellt ein sicheres, nebenwirkungsarmes Therapieverfahren mit hohen lokalen Kontrollraten dar. Bei gleichzeitig höchster Effektivität und geringer Toxizität kann eine nFSRT mit 54-59,3 Gy empfohlen werden, wobei für jeden Patienten die Indikation individuell gestellt werden muss. Zur besseren Beurteilung der Auswirkungen der Toxizität auf die Patienten könnten zukünftig Fragebögen verwendet werden. Für eine evidenzbasierte Handlungsempfehlung sind prospektive Studien notwendig.

Studie genehmigt durch die Ethik-Kommission der ÄKWL und der WWU, Az. 2019-065-f-S

Tag der mündlichen Prüfung: 31.08.2021

## **Eidesstaatliche Erklärung**

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

**„Effektivität und Nebenwirkungen der Radiatio von Meningeomen“**

in der

Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Münster

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Hans Theodor Eich

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum

Bianca Marietta Hegerfeld

## **Gender Erklärung**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Grundlagen.....	1
1.1.1 Epidemiologie von Meningeomen .....	1
1.1.2 Risikofaktoren .....	2
1.1.3 Histologie und WHO Grading.....	2
1.1.4 Lokalisation .....	4
1.1.5 Klinik und Diagnostik.....	4
1.2 Therapeutisches Management .....	5
1.2.1 Indikationen.....	5
1.2.2 Chirurgische Therapie.....	6
1.2.3 Bedeutung und Wirkung der Strahlentherapie beim Meningeom.....	7
1.2.4 Bestrahlungsplanung .....	8
1.2.5 Stereotaktische Radiochirurgie (SRS) .....	9
1.2.6 Fraktionierte, stereotaktische Radiotherapie (FSRT) .....	9
1.2.7 Bestrahlungsgeräte .....	11
1.2.8 Strahlenassoziierte Toxizität .....	11
1.2.9 Anwendungsgebiete und Nutzen der Radiotherapie .....	12
1.3 Fragestellung der Arbeit .....	13
<b>2 Methoden</b> .....	<b>14</b>
2.1 Studiendesign.....	14
2.2 Patienten .....	14
2.3 Datenmaterial .....	15
2.4 Patienten- und Tumorvariablen .....	16
2.5 Studienendpunkte .....	18
2.6 Literaturrecherche .....	19
2.7 Statistische Analyse .....	20

<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
3.1 Tumor- und Patientenvariablen .....	21
3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung .....	21
3.1.2 WHO Stadien .....	22
3.1.3 Lokalisation .....	23
3.1.4 Multiple Meningeome .....	23
3.1.5 Vorliegen von Risikofaktoren für das Auftreten von Meningeomen.....	23
3.1.6 Gruppenverteilung nach WHO Stadien .....	24
3.1.7 Bestrahlungsschemata .....	25
3.1.8 Nachbeobachtungszeit nach Bestrahlungsende .....	26
3.2 Progressionsfreies Überleben .....	27
3.2.1 Gesamtkollektiv.....	27
3.2.2 PFS der WHO Stadien.....	28
3.2.3 PFS von voroperierten und nicht voroperierten Meningeomen .....	29
3.2.4 PFS von Primärtumoren und Progressen .....	30
3.2.5 PFS in den unterschiedlichen Gruppen 1-5 .....	31
3.2.6 PFS im Hinblick auf Bestrahlungsschemata und die applizierte Dosis .....	32
Therapie nach Progress nach Radiotherapie.....	33
3.3 Analyse der akuten Toxizität .....	33
3.3.1 Akuttoxizität in den einzelnen Gruppen.....	34
3.3.2 Akuttoxizität bei voroperierten und nicht voroperierten Meningeomen.....	35
3.3.3 Zusammenhang von Akuttoxizität und Strahlendosis .....	35
3.3.4 Symptommhäufigkeiten in den einzelnen Bestrahlungsschemata .....	36
3.3.5 Zusammenhang von Gesamtdosen an gefährdeten Strukturen und der Tumorgroße mit Akuttoxizität .....	37
3.3.6 Lokale Toxizität der Haut .....	39
3.4 Analyse der späten Toxizität .....	39



3.4.1 Spättoxizität in den einzelnen Gruppen .....	40
3.4.2 Spättoxizität bei voroperierten und nicht voroperierten Meningeomen .....	40
3.4.3 Zusammenhang von Gesamtdosen an gefährdeten Strukturen und der TumorgroÙe mit Spättoxizität.....	41
3.4.4 Zusammenhang von Spättoxizität mit Bestrahlungsschema und Strahlendosis .....	41
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>44</b>
4.1 Korrelation des Patienten- und Tumorkollektivs mit vorliegenden Studien .....	44
4.2 Progressionsfreies Überleben im ausgewerteten Gesamtkollektiv .....	45
4.3 Progressionsfreies Überleben in Bezug auf prognostische Faktoren .....	45
4.3.1 WHO Stadium .....	45
4.3.2 Vortherapien .....	46
4.3.3 Tumorstatus .....	47
4.3.4 Bestrahlungsschema und Strahlendosis .....	47
4.4 Beurteilung der Toxizität .....	48
4.4.1 Beurteilung der Akuttoxizität .....	48
4.4.2 Beurteilung der Spättoxizität .....	50
4.4.3 Toxizität an gefährdeten Strukturen und Strahlendosis .....	51
4.4.4 Gesamtbeurteilung des Toxizitätsrisikos nach Radiatio .....	51
4.5 Gesamtfazit bezüglich der einzelnen Bestrahlungsschemata .....	53
4.6 Limitationen der Arbeit .....	54
4.7 Zusammenfassung und Ausblick .....	55
<b>5 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>7 Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>72</b>
<b>8 Lebenslauf .....</b>	<b>73</b>
<b>9 Danksagung .....</b>	<b>75</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>I</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Grundlagen**

### **1.1.1 Epidemiologie von Meningeomen**

Meningeome sind die häufigsten primären Hirn- und ZNS-Tumoren, die beim Menschen auftreten. Nach Untersuchungen vom CBTRUS, dem zentralen Krebsregister der USA für Hirntumore liegt ihr Anteil bei über 35% (1). Der Großteil der Meningeome ist benigne (98% nach Zahlen des CBTRUS), in seltenen Fällen finden sich auch maligne Meningeome WHO Grad 3. Die generelle Inzidenzrate variiert in den Literaturangaben zwischen 2,3-7,44/100.000/Jahr (1–3). Mit zunehmendem Alter ist die Inzidenz stark ansteigend, beträgt sie im Alter zwischen 45-54 Jahren noch 8,58/100.000/Jahr, so steigt sie zwischen 65-74 Jahren schon auf 24,48/100.000/Jahr an und liegt bei über 75 Jahren noch höher (1).

Frauen sind im Verhältnis zu Männern zwei- bis dreimal so häufig betroffen(1, 3–5). Dies gilt jedoch nur für die gutartigen Meningeome, für bösartige Subtypen ist das Geschlechterverhältnis ausgeglichen oder verschiebt sich eher zugunsten der Männer (2, 6, 7).

Da gutartige Meningeome im Allgemeinen sehr langsam wachsen (8), werden sie meist erst bei Entwicklung einer neurologischen Symptomatik diagnostiziert. Gelegentlich handelt es sich aber auch um Zufallsbefunde im Rahmen der diagnostischen Abklärung einer anders gearteten Erkrankung (9). Insbesondere bei Sitz des Tumors im Frontalhirn werden psychiatrische Störungen oftmals initial fehlgedeutet und führen erst nach einem längeren Beschwerdeverlauf zu einer wegweisenden Diagnostik (10).

Prävalenz und Inzidenz werden aus diesem Grund noch deutlich höher geschätzt als aus den vorhergehenden Daten ersichtlich. Bei Schädel-MRT-Screenings 75-jähriger Personen im Rahmen der Transdanube Ageing Study (VITA) ergab sich eine Meningeomprävalenz bei Frauen von bis zu 2,8%, bei Männern wurden hingegen keine Meningeome diagnostiziert (11). Bei Autopsieuntersuchungen wurden bei 2,3% aller Biopsien inzidentelle Meningeome vorgefunden (4).

Grundsätzlich zeichnet sich ein Inzidenzanstieg der Erkrankung ab (1), dies ist aber vermutlich auf den häufigeren Einsatz zerebraler Bildgebungen im Allgemeinen zurück zu führen (9).

### **1.1.2 Risikofaktoren**

Zwei entscheidende und gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Meningeoms sind die genetische Prädisposition und eine Hochdosisbestrahlung (12, 13). Personen, die in der Kindheit eine Ganzhirnbestrahlung aufgrund einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL), eine Schädelbestrahlung eines ZNS-Tumors, Hodgkin-Lymphoms oder anderer Neoplasien erhalten haben, weisen eine deutlich erhöhte Inzidenz für Meningeome auf (14, 15).

Patienten, die an einer Neurofibromatose Typ 2 leiden, haben eine Mutation im NF2-Gen und zeigen eine stark erhöhte Inzidenz für Meningeome. Intrakranielle Meningeome werden bei 45 bis 58% der Erkrankten, oft multipel, vorgefunden (16).

Aber auch sporadische Meningeome weisen in bis zu 30% der Fälle eine Mutation im NF2-Gen vor (17). In einer Studie der Bevölkerung von Utah wurde ein gehäuftes Auftreten der Tumore bei einer genetischen Distanz  $<4$  (d.h. näher als Cousin/ Cousine 1. Grades) festgestellt, was wegweisend für eine genetische Prädisposition war (18).

Weitere bekannte Risikofaktoren sind Alter, weibliches Geschlecht und dunkle Hautfarbe (1). Auch ein möglicher Zusammenhang mit einem erhöhten BMI oder Zigarettenrauchen wurden gefunden (19). Aufgrund der erhöhten Inzidenz bei Frauen und der Expression von Progesteron-Hormonrezeptoren einiger Meningeome (20) wird ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von weiblichen Geschlechtshormonen und dem Auftreten von Meningeomen diskutiert, einzelne Hinweise dafür wurden auch gefunden (21).

### **1.1.3 Histologie und WHO Grading**

Meningeome stammen von nicht-neuroepithelialen Stammzellen, den arachnoidalen Kappenzellen ab, welche eine metabolisch sehr aktive Subgruppe der Arachnoidalzellen darstellen (8). Bereits seit vielen Jahren werden sie nach den Kriterien der World Health Organisation klassifiziert, dessen neueste Edition aus dem Jahre 2016 stammt (22). Vorteil der neuen Kriterien ist, dass die Tumoren anhand ihres Rezurrenzzrisikos gut klassifiziert werden (23). Die in den letzten Jahren modifizierten Kriterien für die jeweiligen Stadien können Tabelle 1 entnommen werden. Diese Kriterien wurden vor allem auf Grundlage der Forschungsergebnisse von Perry et al. festgelegt, die in ihrer Arbeit gezeigt haben, dass verschiedene zyto- und histomorphologische Merkmale mit verschiedenen Rezurrenzzraten assoziiert sind (24). Unterschieden werden 3 verschiedene Grade nach WHO. Bei WHO Grad 1

handelt es sich um benigne Meningeome, zu denen 9 verschiedene Subtypen gezählt werden, die häufigsten davon sind meningotheliale, fibröse und solitäre Meningeome (22). Ein höheres Risiko für aggressives Wachstum und Rekurrenz zeigen WHO Grad 2 und 3, wobei WHO Grad 2 das choroidale, klarzellige und atypische Meningeom umfasst. Zu WHO Grad 3 zählen folgende drei Subtypen: das papilläre, rhabdoide und anaplastische Meningeom (22).

*Tabelle 1 WHO-Klassifikation von Meningeomen von 2000 bis 2016 (22, 25, 26)*

Jahr/ WHO Stadium	2000	2007	2016
I (benigne)	Keine Kriterien von II/III	Keine Kriterien von II/III	Keine Kriterien von II/III
II (atypisch)	4-19 Mitosen/10 hpf <sup>a</sup> und/oder mind. 3 der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhte Zellularität</li> <li>- Hohe Kern-Plasma-Relation</li> <li>- Prominente Nukleoli</li> <li>- Ununterbrochenes strukturloses oder flächen-förmiges Wachstum</li> <li>- Stellen spontaner Nekrose</li> </ul> <small>*hpf= high power field</small>	4-19 Mitosen/10 hpf und/oder mind. 3 der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhte Zellularität</li> <li>- Kleine Zellen mit hoher Kern-Plasma-Relation</li> <li>- Prominente Nukleoli</li> <li>- Ununterbrochenes strukturloses oder flächen-förmiges Wachstum</li> <li>- Stellen spontaner oder geographischer Nekrose</li> <li>- Hirminvasion</li> </ul>	4-19 Mitosen/10 hpf und/oder Hirminvasion und/oder mind. 3 der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhte Zellularität</li> <li>- Kleine Zellen mit hoher Kern-Plasma-Relation</li> <li>- Prominente Nukleoli</li> <li>- Ununterbrochenes strukturloses oder flächen-förmiges Wachstum</li> <li>- Stellen spontaner oder geographischer Nekrose</li> </ul>
III (anaplastisch)	≥20 Mitosen/10 hpf und/oder maligne Charakteristika, die einem Karzinom, Sarkom oder Melanom ähneln	≥20 Mitosen/10 hpf und/oder maligne Charakteristika, die einem Karzinom, Sarkom oder Melanom ähneln	≥20 Mitosen/10 hpf und/oder maligne Charakteristika, die einem Karzinom, Sarkom oder Melanom ähneln

Im Jahr 2007 wurden die Kriterien zur Gruppierung der Meningeome nach WHO modifiziert. Das führte dazu, dass der Anteil an WHO Grad 2 Meningeomen deutlich zugenommen hat. Grund hierfür war, dass seither der Nachweis eines invasiven Potentials als Grad 2 Kriterium eingestuft wurde. Neuere Studienergebnisse haben Anteile der Grad 2 Meningeome von 20-30% ergeben (3, 27, 28). Vor 2007 machten diese dagegen maximal 10% aller Meningeome aus (2, 29).

#### **1.1.4 Lokalisation**

Der Großteil der Meningeome hat seinen Ursprung an der Dura. Dabei kann sowohl die kraniale als auch die spinale Dura betroffen sein, wobei letztere selten betroffen ist. Die häufigsten auftretenden Lokalisationen sind an der Schädelbasis (v.a. am Keilbein), der Konvexität oder parasagittal (30–34). Ferner kommen Meningeome auch parasellär, an der Falx, der olfaktorischen Rinne, im Kleinhirnbrückenwinkel oder intraventrikulär vor. Ungefähr 10% der Meningeome befinden sich infratentoriell, z.B. am Foramen magnum, Clivus oder petroclival (31, 35). In seltenen Fällen treten auch Optikuscheiden- oder intraparenchymale Meningeome auf (36, 37).

#### **1.1.5 Klinik und Diagnostik**

Wann und welche Symptome durch ein Meningeom auftreten, hängt stark von der Lokalisation, der Größe und Differenzierung der Neubildung ab. Da Tumoren initial kleinen Ausmaßes selten Symptome verursachen, werden diese häufig erst bei lokaler Progression diagnostiziert. Umso langsamer das Wachstum, desto besser kann sich das Hirn an die zunehmende Masse anpassen, und desto später treten auch Symptome auf (37). Meningeome höherer WHO Grade werden deshalb aufgrund des schnelleren Wachstums meist früher symptomatisch.

Angesichts der quantitativen und qualitativen Zunahme der bildgebenden Diagnostik, werden auch ein Teil der Meningeome zufällig diagnostiziert. Diese asymptomatischen Befunde werden als inzidentelle Meningeome bezeichnet (5).

Unspezifische Zeichen, die häufig als Frühsymptome eines Meningeoms gelten, sind Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Konzentrations- und Gedächtnisstörungen (32, 38). Auch epileptische Anfälle können in einigen Fällen zur Erstdiagnose eines Meningeoms führen (39, 40). Spezifische Symptome variieren je nach Lokalisation, häufig sind Sehstörungen (32, 40) wie Doppelbilder oder Visusverlust, Hörminderung, Ataxien oder Trigeminusneuralgien (37).

Eine sichere Diagnose wird meist durch eine Biopsie und anschließend histologische Untersuchung gestellt (22). Da aber die bildgebende Diagnostik heutzutage sehr zuverlässig ist (41), kann bei geplanter primärer Strahlentherapie und schwieriger Probengewinnung auf eine histologische Sicherung durch Biopsie verzichtet werden (42).

Zur bildgebenden Diagnostik kommen sowohl das MRT als auch das CT in Frage, denn mit beiden ist eine sichere Diagnosestellung möglich (35, 43).

Meningeome stellen sich als runde, solitäre Tumoren mit engem Kontakt zur Dura mater dar. Generell ist aufgrund der besseren Weichteilauflösung das MRT zu bevorzugen, meist kann es auch den Ursprung des Tumors an der Dura nachweisen. In der T1-gewichteten Abbildung kommen Meningeome hypo- oder isointens im Gehirn zur Darstellung, in der T2-gewichteten Abbildung dagegen hyperintens. Nach Gadolinium-Injektion zeigen sie eine starke, homogene Anreicherung (30, 37). Viele Meningeome zeigen das „Dura-Schwanz-Zeichen“ (dural tail sign), eine charakteristische marginale Verdickung der Dura, die nach peripher hin ausläuft (37, 44). Dies ist im MRT besser erkennbar, da die Kontrastverstärkung des T1-gewichteten MRTs deutlicher ist als im CT.

Zur Abklärung von Differential-Diagnosen können Perfusions-MRT und PET-Bildgebungen (v.a. mit SSTR2-Liganden, da einige Meningeome den Somatostatin-Rezeptor-2 exprimieren) richtungsweisend sein, da gerade bei atypischen Lokalisationen die Diagnosestellung nicht immer klar definiert werden kann (43, 45, 46).

Doch auch CT-Aufnahmen sind von wertvoller Bedeutung, da hiermit Verkalkungen im Tumor erkannt und knöcherne Beteiligungen besser dargestellt werden können (37). Da beide Verfahren Vorteile aufweisen, auf die man nicht verzichten möchte, werden sie sowohl zur Diagnosesicherung als auch im Rahmen der Planung für eine definitive Radiotherapie fusioniert genutzt (47).

## **1.2 Therapeutisches Management**

### **1.2.1 Indikationen**

Viele asymptomatische, inzidentelle Meningeome können aufgrund des meist sehr langsamen Wachstums vorerst mittels jährlicher klinischer und radiologischer Kontrollen nur beobachtet werden (48–51). Vor allem bei älteren Patienten ist ein abwartendes und konservatives Vorgehen oft das Mittel der Wahl (52). Voraussetzung dafür ist, dass sie keinen Masseneffekt haben und keine Symptome verursachen. Werden diese Kriterien nicht mehr erfüllt, ist eine Therapieindikation gegeben, ebenso kann auch auf Patientenwunsch eine Therapie durchgeführt werden (53). Mittel der ersten Wahl ist nach wie vor die chirurgische Resektion (53, 54), allerdings wird im Falle eines schlechten klinischen Zustands des Patienten, bei älteren Patienten über

65 Jahren, im Falle schwer zugänglicher oder schwer zu resezierender Tumoren oder auch auf Wunsch des Patienten auf eine Operation verzichtet. Mögliche Optionen sind dann die stereotaktische Radiochirurgie kleinerer und alternativ die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung größerer Tumore.

Wird eine chirurgische Resektion durchgeführt, wird die Histologie der Raumforderung und der Resektionsstatus bestimmt.

Liegt ein WHO Grad 1 Meningeom vor, besteht nach totaler Resektion keine weitere Therapieindikation. Bei subtotaler oder partieller Resektion hingegen ist entweder eine Re-Resektion oder eine adjuvante Radiotherapie zu erwägen (53).

Im Falle eines WHO Grad 2 Tumors ist die Evidenzlage gering und die Therapieindikationen sind umstritten, sodass es bei totaler Resektion keine einheitliche Leitlinie gibt und entweder eine weitere klinische Beobachtung erfolgen oder eine adjuvante fraktionierte Radiotherapie durchgeführt werden kann. Ist das Meningeom nur subtotal oder partiell entfernt worden, wird generell eine adjuvante fraktionierte Radiotherapie empfohlen (55).

### **1.2.2 Chirurgische Therapie**

Die neurochirurgische Entfernung des therapiebedürftigen Meningeoms ist nach wie vor das Mittel der ersten Wahl (54, 56). Dabei ist das angestrebte Ziel der Operation möglichst immer eine vollständige Resektion des Tumors (56, 57), da diese mit einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben (PFS) assoziiert ist als subtotale Resektionen (58–61). Eingeteilt wird das Resektionsausmaß nach Simpson et al., die 1957 erstmals fünf verschiedene Kategorien der Resektion unterschieden haben und von denen Grad 1-4 für die Neurochirurgie noch immer von großer Relevanz sind (62). Grad 1 wird als komplette makroskopische Resektion des Tumors, der Duraanlagerungen und des abnormalen Knochens definiert. Bei Grad 2 Resektionen liegt eine makroskopisch totale Entfernung des Meningeoms und Koagulation der Duraanlagerungen vor, letzteres Kriterium ist im Falle eines Simpson 3 nicht erfüllt. Der Simpson Grad 4 beschreibt eine subtotale (subtotal resection, STR), Simpson Grad 1 bis 3 dagegen eine totale Resektion (gross total resection, GTR) (63). Brokinkel et al., Nanda et al. wie auch andere Autoren dagegen klassifizieren nur Simpson 1 und 2 als GTR, Grad 3 und 4 als STR (7, 59).

Prinzipiell steigt mit Zunahme des Simpson-Grades die Wahrscheinlichkeit einer Progression (59, 62). So berichten Gousias et al. von einer mehr als doppelt so hohen

Rezidivrate bei Simpson Grad 2 resezierten Meningeomen im Vergleich zu Simpson Grad 1 Resektionen (58). Insgesamt liegen die Raten des progressionsfreien Überlebens nach GTR nach 5 Jahren bei 77-96,8% und nach 10 Jahren bei 61-76,6%. Nach STR zeigen sich dagegen PFS-Raten von 52-82,7% nach 5 und 37-65,3% nach 10 Jahren, je nach WHO Stadium der Meningeome (58, 62–64).

Kritisch betrachten muss man, inwiefern Symptome durch den Tumor oder durch die Operation verursacht werden. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die chirurgische Therapie zur Verbesserung der kognitiven Funktion, der spezifischen Funktion einzelner Hirnstrukturen und weiterer Symptome führt (38, 39).

Doch auch die Neurochirurgie weist Limitationen bezüglich der Therapieoptionen auf. Eine operative Entfernung birgt generell immer ein Risiko, wobei Komplikationsraten nach Meningeom-Chirurgie recht hoch sind und mit 10-28% angegeben werden (32, 59, 60), Mortalitätsraten steigen mit dem Alter der Patienten an (61).

Chirurgische Resektionen sind prinzipiell auch bei Patienten über 65 Jahren möglich und verbessern das progressionsfreie und Gesamtüberleben (7), die Indikation dafür sollte aber individuell nach Tumorgröße/-lokalisierung, Allgemeinzustand und Komorbiditäten des Einzelnen entschieden werden (57, 65).

Auch die Tumorlokalisierung stellt eine Begrenzung für die Resektion dar (30). Nicht immer ist eine Totalentfernung möglich, wenn die Gefahr der Verletzung essentieller Strukturen wie der Arteria carotis interna oder Hirnnerven zu groß ist oder sich der Tumor in schwer zu operierenden Lokalisationen, z.B. parasagittal oder anterior clinoidal, befindet (56, 57). Voß et al. zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit einer STR signifikant höher für Meningeome an der Schädelbasis als für solche an der Konvexität ist (66).

Im Falle schwer zu resezierender Tumoren muss über alternative Möglichkeiten nachgedacht werden (57), hier bietet sich die Radiotherapie sowohl als alternative Primärtherapie, als auch als adjuvante Therapie an.

### **1.2.3 Bedeutung und Wirkung der Strahlentherapie beim Meningeom**

Auch wenn man Mitte des letzten Jahrhunderts noch davon ausging, dass Meningeome nicht strahlensensibel sind (67) und der Einsatz der Strahlentherapie lange kontrovers diskutiert wurde (8), so änderte sich diese Meinung mit Verbesserung der Techniken in den 70er Jahren und bereits in den Achtzigern konnten mehrfach Hinweise für die Effektivität einer Bestrahlung gesammelt werden (68, 69). Heutzutage



stellt die Radiotherapie ein häufig angewandtes, erprobtes Verfahren sowohl als primäres als auch als adjuvantes therapeutisches Mittel dar (56, 70). Hauptziel der Anwendung ist dabei im Gegensatz zum neurochirurgischen Ansatz nicht unbedingt den Tumor zu verkleinern bzw. zu entfernen, sondern vor allem ein weiteres Wachstum zu verhindern. Dadurch sollen angrenzende Strukturen geschützt und Symptome vermindert bzw. gelindert werden.

Strahlentherapeutische Geräte nutzen ionisierende Strahlung, die zu Doppelstrangbrüchen der DNS und nach Überlastung der DNS-Reparatursysteme wiederum zum Zelltod führt (71). So wird das Meningeom am weiteren Wachstum gehindert bzw. möglicherweise auch verkleinert. Diese Effekte treten allerdings nicht nur an Tumorzellen, sondern auch an gesundem Gewebe auf (72). Aus diesem Grund wurden verschiedene Verfahren entwickelt, mit denen Meningeome selektiv bestrahlt werden können ohne umliegende Strukturen schwerwiegend zu schädigen. Zum Schutz gesunder Zellen ist auch die Bestrahlungsplanung von großer Bedeutung. Hierbei werden verschiedenste Sicherheitsvorkehrungen getroffen, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

#### **1.2.4 Bestrahlungsplanung**

Um eine möglichst sichere und nebenwirkungsarme Radiotherapie zu gewährleisten, ist eine gründliche und präzise Vorbereitung unumgänglich. Moderne Strahlentherapie erfolgt heutzutage meist auf dem Boden einer stereotaktischen CT-gesteuerten Bestrahlungsplanung. Das bedeutet, dass zur genauen Lokalisation des Tumors ein dreidimensionales Koordinatensystem herangezogen wird (73). Vor Therapiebeginn wird ein Planungs-CT erstellt, anhand dessen die zu bestrahlende Region durch einen fachkundigen Arzt exakt bestimmt wird (74). Ein MRT oder PET-CT kann zur Zielvolumendefinition durch das Fusionieren der Bilder mit dem Planungs-CT mit einbezogen werden (73, 75, 76).

Besonders wichtig in der Therapieplanung und -durchführung sind die Patientenpositionierung und -fixierung, sodass eine exakte Bestrahlung gewährleistet wird. Die am häufigsten verwendeten Verfahren dafür sind Gesichtsmasken oder eine Art von Körpermodellierung, die eine identische Position in allen Sitzungen sicherstellt (73).

### **1.2.5 Stereotaktische Radiochirurgie (SRS)**

SRS wird definiert als präzise Zerstörung eines Zielobjekts, das normale oder pathologische Zellen enthalten kann, ohne signifikante Begleiterscheinungen oder späte Strahlenschäden im angrenzenden Gewebe zu verursachen (77). Durchgeführt wird sie als stereotaktische Radiotherapie mit ungefähr einem Millimeter Zielgenauigkeit an intrakraniellen Strukturen in 1-5 Fraktionen (75, 78). Angewandte Randdosen bei der Meningeombestrahlung liegen zwischen ca. 10 und 20 Gy (64, 75, 76). Bei der Höhe dieser Dosen wird zuverlässig Tumorgewebe geschädigt, doch auch gesunde, benachbarte Zellen bleiben nicht verschont. Aus diesem Grund sind eine hohe Zielgenauigkeit und ein steiler Dosisgradient entscheidend. Da die Bestrahlungsfelder bei Hirntumoren meistens nah an wichtigen funktionellen Strukturen wie Hypophyse und Hirnnerven (79, 80) liegen, gibt es für dieses Verfahren einige Grenzen und die Therapieindikation muss streng gestellt werden. Ein Sicherheitsabstand zu gefährdeten Strukturen muss gewährleistet werden können, da sonst z.B. durch Lagerungsungenauigkeiten die geforderte Zielgenauigkeit nicht vorgehalten werden könnte (81). Umso größer das Zielvolumen ist, desto schwieriger gestaltet sich hier die Tumorkontrolle und die Toxizitätsraten steigen stark. Deshalb kommt eine SRS nur für kleine bis mittelgroße Meningeome <35 mm als gute Therapieoption in Frage (33, 73, 75, 79).

Vorteile dieses Verfahrens sind im Vergleich zu anderen Bestrahlungsschemata, dass aufgrund des kleinen Zielvolumens eine hohe Einstrahldosis in wenigen Fraktionen möglich ist und dadurch die biologische Wirksamkeit verbessert wird (75, 76, 81). Außerdem kann dadurch für das entsprechende Patientenkontingent eine geringe Belastung und somit auch ein geringerer Zeit- und Kostenaufwand erzielt werden.

### **1.2.6 Fraktionierte, stereotaktische Radiotherapie (FSRT)**

Die fraktionierte Radiotherapie zählt wie die SRS heute zu den gängigsten Verfahren in der Meningeomtherapie. Dabei wird die Gesamtdosis auf mehrere Fraktionen (im Vergleich zur SRS mehr als fünf (75)) aufgeteilt, die in regelmäßigen Abständen angewendet werden, bis die komplette Dosis erreicht wird (82–86).

Möglich sind verschiedene Fraktionierungsschemata. Am häufigsten angewandt wird die sog. normofraktionierte stereotaktische Radiotherapie (nFSRT). Dabei wird einmal täglich in fünf Sitzungen pro Woche bestrahlt. Die Einzeldosis pro Fraktion liegt bei 1,6-2 Gy für Meningeome (33, 34, 82, 87, 88).

Wird mit größeren Fraktionen bis ca. 2,8-5 Gy bestrahlt, spricht man von hypofraktionierter Bestrahlung (hFSRT) (34, 76).

Das Prinzip der Fraktionierung kann mit den vier „Rs“ der Radiobiologie erklärt werden: Repopulation, Reparatur, Redistribution und Reoxygenierung (73, 89). Der Grundgedanke ist, dass verschiedene Zellen unterschiedlich lange brauchen, um die DNS zu reparieren. Das gesunde Gewebe regeneriert sich schneller, sodass bei der nächsten Applikation nur die Reparatursysteme der Tumorzellen überlastet sind (73, 74). Außerdem nimmt man an, dass durch Reoxygenierung in den folgenden Zyklen auch Tumorzellen erreicht werden, die sich vorher aufgrund von Hypoxie strahlenresistent zeigten (89).

Nachteil dieses Bestrahlungsschemas ist, dass insgesamt höhere Strahlendosen appliziert werden müssen als bei einzeitiger Therapie, da auch der Tumor zwischen den Bestrahlungen in der Lage ist, sich in gewissem Ausmaß zu regenerieren. Derzeit wird ein Meningeom mit einer Gesamtdosis von 40 und 68 Gy bestrahlt, wobei am häufigsten Dosen zwischen 50 und 60 Gy zum Einsatz kommen (33, 70, 80, 87). Die Dosis wird dabei je nach Lokalisation des Tumors (und somit umgebenden gefährdeten Strukturen) und in Abhängigkeit von Vorbestrahlungen individuell angepasst.

Im Gegensatz zur FSRT wird bei SRS eine deutlich höhere Einzeldosis auf ein sehr kleines Volumen appliziert. Das Zielvolumen bei SRS sollte daher kleiner 3 cm<sup>3</sup> betragen, um Toxizität im umliegenden Gewebe zu vermeiden. Vorteil der normofraktionierten Radiotherapie ist demnach, dass durch die Fraktionierung die Toxizität geringgehalten und so auch Tumoren deutlich größeren Volumens therapiert werden können (89, 90).

Je höher die applizierte Einzeldosis, desto größer ist die Gefahr von irreversiblen Spätschäden, daher wird die SRS nur eingesetzt, wenn keine klinisch relevanten Risikostrukturen mitbelastet würden. Meningeome, die aufgrund ihrer Nähe zu kritischen Strukturen, wie z.B. Optikusscheidenmeningeome, nicht für die SRS in Frage kommen (79), erhalten durch eine normofraktionierte Bestrahlung eine Therapiechance (31, 91).

### **1.2.7 Bestrahlungsgeräte**

Die Radiochirurgie wurde am Gamma Knife® entwickelt. Hauptbestandteil dieses Geräts sind <sup>60</sup>Co-Strahler, die in eigenen Bestrahlungskanälen um den Patienten herum angeordnet sind und konvergent in ein gemeinsames Isozentrum strahlen (73). Sowohl für die SRS als auch für die FSRT geeignet sind sog. Linearbeschleuniger, die mit Photonenstrahlung arbeiten. Dabei bewegt sich die Gantry des Geräts bogenförmig um den Patienten im Sinne einer intensitätsmodulierten Rotationsbestrahlung.

Durch sogenannte Multilamellen-Kollimatoren werden die zu bestrahlenden Bereiche exakt umschlossen. Bei diesen Kollimatoren handelt es sich um sehr dünne Bleilamellen, die computergestützt zeitversetzt über die zu bestrahlende Region fahren. Empfindliche Bereiche und möglichst nicht von der Strahlentherapie zu erfassende Regionen werden optimal geschützt, da durch das Einfahren der Bleilamelle die Strahlung absorbiert wird (92).

Durch die Bestrahlung aus verschiedenen Richtungen werden die Einstrahlgebiete weniger belastet, erst im Isozentrum, wenn die Strahlen konvergieren, wird die maximale Dosis erreicht (73). Dieses Prinzip dient der Vermeidung von hohen Dosen an normalem Gewebe und vermindert Toxizitäten.

Für die Bestrahlung können auch Tomotherapiegeräte genutzt werden (87). Die helikale Tomotherapie bietet dosimetrische Vorteile, indem sie ein sich kontinuierlich drehendes Gerüst mit einem binären Multilammellen-Kollimator kombiniert. Das Gerät gibt spiralförmig intensitätsmodulierte Fächerstrahlen ab, während sich gleichzeitig der Patiententisch durch das ringförmige Gerüst bewegt (93). Durch die Integration eines CTs in das Gerät, können während der Bestrahlung aufgenommene CT-Bilder mit den Aufnahmen zur Bestrahlungsplanung verglichen und mögliche Lagerungsänderungen durch Tischbewegungen korrigiert werden (87).

Doch auch moderne Linearbeschleuniger verfügen über einen sogenannten On-Board Imager, sodass auch hier vor, während und nach Radiotherapie CT-Bilder angefertigt werden können (94).

### **1.2.8 Strahlenassoziierte Toxizität**

Trotz aller Vorsichtsmaßnahmen und zielgenauer Planung lässt sich nicht vermeiden, dass Strahlung gesunde Zellen erreicht und dort Schäden bewirken kann.

Als Akuttoxizitäten bezeichnet man üblicherweise Nebenwirkungen der Therapie, die bereits während oder bis 90 Tage nach Bestrahlungsbeginn auftreten (34, 76). Insgesamt tritt Akuttoxizität mit bis zu 50% zwar relativ häufig auf, im Großteil der Fälle sind die Symptome aber sehr gering und reversibel. Am häufigsten treten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, allgemeine Schwäche und Abgeschlagenheit oder ein transientser Tinnitus auf. Auch eine lokale Alopezie oder Strahlendermatitis im Bestrahlungsfeld wird bei einem Teil der Patienten beobachtet (34, 76, 87). In sehr seltenen Fällen kann es zu einer Verschlechterung des Visus (76) oder einer Ataxie kommen (87).

Des Weiteren können auch Spättoxizitäten auftreten, welche im Unterschied zu Akuttoxizitäten irreversibel sind und definitionsgemäß später als 90 Tage nach Bestrahlungsbeginn auftreten (34). Spättoxizitäten sind normalerweise sehr selten (34, 76, 87). Ähnlich zur Akuttoxizität klagen die Patienten häufiger über Kopfschmerzen, Müdigkeit und Alopezie (34, 87). Bei einem sehr geringen Anteil treten Beschwerden wie eine Visusverschlechterung, eine Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten oder epileptische Anfälle auf (87).

Zur Beurteilung der Spättoxizität kann die minimale Toleranzdosis verwendet werden. Diese sog. TD5/5-Regel besagt, dass unter der bestrahlten Dosis innerhalb von fünf Jahren nach Radiotherapie nicht mehr als fünf Prozent schwere Komplikationen auftreten dürfen (95).

### **1.2.9 Anwendungsgebiete und Nutzen der Radiotherapie**

Zwar ist ein Großteil der Studien bisher nur retrospektiv angelegt worden und die Evidenzlage bezüglich der Behandlung deshalb auch gering (53), allerdings konnten in einer Vielzahl von Studien Hinweise für eine gute Wirkung und großen Nutzen der Strahlentherapie gefunden werden (32, 64, 68, 69).

Seitdem die Diagnosestellung für Meningeome auch radiologisch möglich ist (siehe Abschnitt 1.1.5), haben sich für die Radiotherapie weitere Einsatzmöglichkeiten ergeben. Als Alternative zur chirurgischen Resektion bei älteren, komorbiden Patienten zeigen Fokas et al. nach Bestrahlung lokale Kontrollraten von 98,3% nach 3 und 94,7% nach 5 Jahren (70). Auch kleine, asymptomatische Tumoren werden heutzutage oft primär strahlentherapeutisch versorgt (42).

Subtotal resezierte Tumoren zeigen generell ein schlechteres PFS (58). Für Patienten, bei denen eine GTR nicht möglich war, stellt die Bestrahlung also eine weitere Therapiechance dar.

### **1.3 Fragestellung der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist es, die Ergebnisse der Strahlentherapie der Uniklinik Münster in der Behandlung von Meningeomen durch Linearbeschleuniger und Tomotherapie-Geräte ausführlich zu analysieren und auszuwerten. Dadurch soll ein Beitrag zur Evaluation des aktuellen Verfahrens geleistet werden.

Dafür sollen deskriptive, tumor- und therapiespezifische Variablen untersucht und dargestellt werden.

Die Effektivität der Radiotherapie bei Meningeomen wurde, wie bereits erläutert, schon in einigen Studien untersucht und gezeigt. Ein einheitliches Regime bezüglich Bestrahlungsschema, Gesamtstrahlendosis und Fraktionierungen existiert allerdings noch nicht. In den meisten Zentren werden zwar ähnliche Fraktionierungen und Dosen verwendet, doch sowohl klinikintern als auch zwischen den einzelnen Zentren gibt es für jeden Patienten unterschiedliche Vorgehensweisen.

Aus diesem Grund soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob sich für bestimmte Fraktionierungsschemata Vorteile ergeben oder die Therapieeffektivität mit den unterschiedlichen Herangehensweisen gleich gegeben ist. Um dies gut einschätzen zu können, werden jeweils die Patienten mit verschiedenen Bestrahlungsschemata und Gesamtdosen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens untersucht. Um die Sicherheit der Radiotherapie zu beurteilen, soll jegliche mit ihr assoziierte Toxizität erfasst werden.

Bisher wurde noch nicht untersucht, inwiefern die Dosis an bestimmten gefährdeten Strukturen, wie z.B. dem Chiasma opticum, die Entstehung von Schädigungen dieser bedingt. Ein möglicher Zusammenhang von lokaler Dosis und Toxizität soll im Rahmen dieser Arbeit mitbeurteilt werden.

Schlussendlich wird eine Risiko-Nutzen-Abschätzung bezüglich der Effektivität und Sicherheit der Meningeombestrahlung erfolgen, um möglicherweise in Zukunft die Wahl des Therapievorgehens zu vereinfachen und für den jeweiligen Patienten bestmöglich zu gestalten.

## **2 Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Radiotherapie von Meningeomen hinsichtlich Ihrer Effektivität und möglicher Akut- und Spätfolgen. Im Folgenden werden zunächst die Bestrahlungsplanung, die Applikation der Radiotherapie sowie ihre Nachsorge erörtert.

Nach intensiver Aufklärung über Wirkungen und Nebenwirkungen der Therapie, Alternativmöglichkeiten und Erfolgsaussichten und informed consent der Patienten wurde zunächst eine Planungs-Computertomographie durchgeführt, um exakt das Zielvolumen mit den entsprechenden Margins festzulegen. Die CT-Aufnahmen wurden mit vorher angefertigten MRT-Bildern fusioniert, sodass ein hochauflösendes Bild für die dreidimensionale Planung entstand.

Anschließend wurde die Bestrahlung unter Fixierung des Kopfes mit einer thermoplastischen Softfix Maske der Firma UNGER an einem Hochleistungslinearbeschleuniger (TrueBeam® der Firma Varian) oder an einem Tomotherapiegerät der Firma Accuray durchgeführt. Hierbei wurde mit einer Photonenstrahlung von sechs oder 15 MV gearbeitet. Die Bestrahlung wurde bei den Patienten nach verschiedenen Fraktionierungsschemata (siehe Abschnitt 2.4) durchgeführt.

Im Anschluss an die Radiotherapie wurden regelmäßige Nachsorgekontrollen vereinbart. Die erste Kontrolle erfolgte stets nach sechs Wochen, weitere nach drei und nach sechs Monaten. Anschließend erfolgten Nachsorgeuntersuchungen im Intervall von sechs Monaten, bis die Kontrollen je nach Größe und Lage des Tumors, Allgemeinzustand und Auftreten von Spättoxizität nach mehreren Terminen schließlich auf alle ein bis zwei Jahre reduziert wurden. Bei beschwerdefreien Patienten wurde nach einigen Jahren auch von der Notwendigkeit von regelmäßigen strahlentherapeutischen Kontrollen abgesehen. Regelmäßige radiologische Kontrollen erfolgten weiterhin in Form von MRT-Aufnahmen, im Falle von Kontraindikationen erfolgten alternativ auch CT-Aufnahmen.

### **2.2 Patienten**

Im Rahmen dieser Studie wurden Daten von Patienten ausgewertet, die in dem Zeitraum vom 13.08.2008 bis zum 23.05.2017 eine Radiotherapie aufgrund eines

Meningeoms an der Uniklinik Münster erhalten hatten. Somit wurde ein Zeitraum von 9 Jahren untersucht. Während dieses Zeitraums sind 96 Bestrahlungen von Meningeomen durchgeführt worden. Bei einem Patienten wurde nach erneuter Histologie die Diagnose Meningeom revidiert und die Alternativdiagnose Hämangioperizytom gestellt, wodurch sich die Fallzahl auf 95 reduzierte.

Patienten mit einem WHO Stadium 3 wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da diese Meningeome ein anderes biologisches Verhalten zeigen, wesentlich aggressiver wachsen und somit die Ergebnisse verzerren könnten (24).

Das endgültige Gesamtkollektiv umfasste also 95 Fälle, von denen zwei Patientinnen jeweils zwei Bestrahlungen erhielten. Unterschieden wurde hier also das Fall- vom Patientenkollektiv, wobei letzteres 93 Personen umfasste. Da die Patientinnen die zweite Strahlentherapie für andere Zweitmeningeome erhielten, konnte jeder Fall als eigenständig betrachtet und ausgewertet werden.

Für die Auswertung der akuten Nebenwirkungen der Radiotherapie wurden nur Patienten eingeschlossen, die die Radiotherapie komplett nach geplantem Schema beendet hatten. Zur Bestimmung von späten radioinduzierten Nebenwirkungen wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens an einer Nachsorgeuntersuchung, die mehr als 90 Tage nach Bestrahlungsbeginn stattfand, teilgenommen hatten.

Die Fälle, in denen keine radiologische Kontrollbildgebung stattgefunden hat bzw. über die keine Informationen vorlagen, kamen nicht für die Analyse des progressionsfreien Intervalls in Frage.

### **2.3 Datenmaterial**

Da es sich nur um klinikinterne Daten handelt, war keine zusätzliche Einverständniserklärung der einzelnen Patienten bezüglich der Datennutzung notwendig. Ein Ethikantrag wurde bei der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster gestellt und bewilligt.

Die erhobenen Daten entstammen überwiegend dem klinikinternen Computersystem des Universitätsklinikums Münsters (Krankenhaus-Informationssystem ORBIS der Firma Agfa HealthCare) und dem spezifischen Informationssystem der Strahlentherapie, ARIA der Firma Varian. Auch die archivierten Akten wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Alle Daten wurden retrospektiv erhoben,



analysiert wurden Epikrisen, Befunde und Arztbriefe der klinischen Untersuchungen, Therapiedurchführungen und Nachsorgeuntersuchungen. Alle Daten wurden operationalisiert, in Excel- und SPSS- Tabellen kodiert und ausgewertet. Cut-Off der Datenerhebung war der 16.09.2019.

## **2.4 Patienten- und Tumorvariablen**

### **Patientenalter, Geschlecht und Tumorlokalisierung**

Für jeden Fall wurden allgemeine Angaben erhoben wie Geschlecht, Alter in Jahren bei Bestrahlungsbeginn und Lokalisation des bestrahlten Meningeoms.

Bezüglich der Tumorlokalisierung wurden zunächst entsprechend der Dokumentation in den radiologischen Befunden 18 Positionen der Neubildungen unterschieden. Diese wurden je nach Lage zusammengefasst, sodass schließlich sechs Lokalisationen unterschieden wurden:

- Schädelbasis
- Optikusscheidenmeningeome
- Falx
- Parasaggital
- Tentorium
- Ektop

### **WHO Grading**

Die Patienten wurden anhand der Klassifizierung der WHO Grade stratifiziert, da sich in diversen Studien gezeigt hat, dass der WHO Grad einen prognostisch wichtigen Aussagewert für das Outcome hat (7, 13, 24, 82, 83). Unterschieden wurde zwischen WHO Grad 1 und WHO Grad 2.

Bei einigen Patienten mit primärer Radiotherapie lag keine Histologie vor, da hier allein anhand radiologischer Kriterien die Diagnose „Meningeom“ gestellt werden konnte. Aufgrund des Verhaltens in der Bildgebung wurden diese als WHO Grad 1 Meningeome eingeordnet. Bei diesen Fällen wurde, um das Risiko für die Patienten möglichst gering zu halten, auf die Durchführung einer Biopsie verzichtet und eine definitive Radiotherapie durchgeführt.

Diese Fälle wurden von den histologisch gesicherten Meningeomen gesondert betrachtet, aber auch mit ihnen zur Gruppe WHO 1 zusammengefasst.

## **Multiple Meningeome und Risikofaktoren**

Sowohl das Vorliegen weiterer Meningeome als auch das Vorhandensein von Risikofaktoren für das Auftreten der Tumore (Neurofibromatose oder prophylaktische Ganzhirnbestrahlung) wurden als bivalente Variablen erhoben („ja/nein“).

## **Therapeutische Variablen**

Als Tumorvariablen wurde jeweils binär kodiert, ob es sich bei dem Tumor um einen Primärtumor oder Progress handelte und ob eine chirurgische Vortherapie bestand. Außerdem wurden der Tag des Therapiebeginns und -endes und das Datum der letzten Kontrolluntersuchung notiert. Bestrahlungsschema, Primär- oder Rezidiv-, definitive oder adjuvante Therapie und die Gesamtdosismenge wurden als kategoriale Variablen angegeben.

Hinsichtlich der Fraktionierung wurden folgende zwei Gruppen unterschieden:

- nFSRT (normofraktioniert, d.h. 1,8-2 Gy pro Fraktion) und
- SRS (stereotaktische cerebrale Einzeitbestrahlungen oder Fraktionierungen mit maximal drei Applikationen).

Fraktionierte stereotaktische Radiotherapien erfolgten fünfmal wöchentlich mit einer Einzeldosis von 1,8-2 Gy, im Abstand von 24 Stunden von Montag bis Freitag. Die applizierte Gesamtdosis betrug hier im Median 54 Gy. Die Gesamtdosen unterschieden sich auch in den einzelnen Gruppen, sodass noch einmal 3 Gruppen bezüglich der Gesamtstrahlenmenge unterschieden wurden:

- Gesamtdosis von <54 Gy
- Gesamtdosis von 54-59,3Gy
- Gesamtdosis von  $\geq 59,4$  Gy.

Je nach Ausgangslage vor Beginn der Bestrahlung wurden verschiedene Patientengruppen unterschieden:

- Primäre definitive Radiotherapie bei neu diagnostizierten Meningeomen (Gruppe 1)
- Postoperative adjuvante Radiotherapie nach chirurgischer (Teil-) Resektion (Gruppe 2)
- Definitive Radiotherapie einer Progression (Gruppe 3)

- Postoperative adjuvante Radiotherapie einer Progression nach erneuter chirurgischer Resektion (Gruppe 4)
- Erneute Radiotherapie einer Progression eines vorbestrahlten Meningeoms (Gruppe 5)

## **2.5 Studienendpunkte**

### **Progressionsfreies Überleben**

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben nach Strahlentherapie. Dieses wurde definiert als der Zeitraum, in dem keine Größenzunahme des Restmeningeoms zu erkennen war. Hierfür wurde das Vorliegen einer Progression binär mit „ja“ oder „nein“ dokumentiert und entweder der Zeitpunkt des Auftretens der Progression oder der letzten radiologischen Kontrolle ohne Progress angegeben. Als Zeitpunkt der Progression wurde der Tag bestimmt, an dem diese in der radiologischen Untersuchung diagnostiziert wurde. Wenn sich der genaue Tag nicht bestimmen ließ, wurde der letzte Tag des Monats gewählt, da an diesem Datum die Diagnose auf jeden Fall festgestellt worden sein musste.

Im Falle eines progressionsfreien Befundes ohne Tagesangabe wurde der erste Tag des Monats ausgewählt, da bis zu diesem Zeitpunkt auf keinen Fall ein Progress bestanden hatte. Im Falle einer Progression wurde auch die durchgeführte Therapie dokumentiert.

Der Vollständigkeit halber wurde weiterhin dokumentiert, ob bei den radiologischen Nachsorgeuntersuchungen neue Tumoren oder eine Outfield-Progression eines bekannten Zweitmeningeoms aufgetreten waren.

### **Radiogene Toxizität**

Als sekundärer Endpunkt wurde die radiogene Toxizität der Strahlentherapie untersucht. Die Definition der akuten Toxizität umfasste alle Symptome, die bereits während oder bis maximal 90 Tage nach der Bestrahlung auftraten und sich nicht durch andere Ursachen sicher erklären ließen. Zu den frühen Nebenwirkungen zählen die für einen möglichen erhöhten Hirndruck sprechenden Symptome wie Nausea, Emesis, Schwindel und Cephalgien, aber auch Fatigue, Seh- und Geschmacksstörungen, Hör- und Schlafstörungen.

Auch eine Akuttoxizität der Haut wurde erfasst, aufgetretene Symptome waren hier eine Strahlendermatitis und eine strahleninduzierte Alopezie.

Die Variablen der Akuttoxizität wurden binär erfasst mit den Ausprägungen „ja“ oder „nein“.

Des Weiteren wurde auch die Spättoxizität der Strahlentherapie untersucht. Diese späten Nebenwirkungen wurden definiert als solche, die frühestens 90 Tage nach Beginn der Bestrahlung aufgetreten waren und die nicht sicher einem anderen Erkrankungsbild zugeordnet werden konnten. Zu den aufgetretenen Symptomen zählen: Nausea, Schwindel, Cephalgien, Fatigue, Seh-, Geruchs- und Konzentrations-/Gedächtnisstörungen. Wie bei der Akuttoxizität wurden die Variablen binär bestimmt, allerdings wurde zusätzlich der Zeitpunkt bis zum Ereignis bestimmt. Das heißt im Falle des Auftretens eines Symptoms wurde das Datum der Kontrolluntersuchung dokumentiert, bei der jenes Symptom vom Patienten das erste Mal angegeben wurde. Trat dagegen kein Symptom auf, wurde das Datum der letzten unauffälligen Vorstellung notiert.

Sowohl für die Akut- als auch die Spättoxizität wurden alle Symptome berücksichtigt, die in den Befunden der Nachsorgeuntersuchungen referiert wurden, außer ein Symptom konnte sicher einer Begleiterkrankung zugeordnet werden.

Um die Toxizität gut beurteilen zu können, wurden für jeden Patienten die Maximal- und mittleren Dosen ermittelt, mit denen umliegende, gefährdete Strukturen bestrahlt wurden. Je nach Lokalisation des Meningeoms handelte es sich bei diesen Strukturen um: Hirnstamm, Chiasma, Hypophyse, linker und rechter Nervus opticus, Tränendrüsen, Innenohren, Linsen und Augen. Auch für den Körper generell wurden diese Bestrahlungsdosen erfasst.

Des Weiteren wurden die Tumorgöße bzw. das Bestrahlungsvolumen erfasst. Es wurde ein möglicher Zusammenhang von Tumorgöße und Symptomen untersucht, um eine mögliche Verzerrung durch Symptome, die durch den Tumor selbst statt durch die Bestrahlung ausgelöst wurden, zu minimieren.

## **2.6 Literaturrecherche**

Eine systematische Literaturrecherche erfolgte mithilfe der Datenbank PubMed. Um möglichst den Großteil aller relevanten Arbeiten abzudecken, erfolgte die Recherche mit verschiedenen Schlagwörtern. Weitere, bei dieser Suche nicht erfasste Ergebnisse, wurden über die Literaturverzeichnisse anderer Arbeiten ergänzt und um einige zusätzliche Publikationen, die anhand der Datenbank Google Scholar recherchiert werden konnten, erweitert.

Zum Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien wurden möglichst aktuelle Daten genutzt. Das heißt, dass bei dem Vergleich relevanter Ergebnisse vor allem Veröffentlichungen aus dem Jahre 2011 und später verwendet wurden.

## **2.7 Statistische Analyse**

Die statistische Analyse aller Daten erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics 25 über eine Lizenz der Westfälischen Wilhelmsuniversität Münster.

In dieser Arbeit sollten mögliche Zusammenhänge explorativ festgestellt werden. Für alle statistischen Tests wurde deshalb ein Signifikanz-Niveau von 5% festgelegt, ein p-Wert  $<0,05$  wurde dementsprechend als signifikant angesehen.

Zunächst wurde eine deskriptive Statistik durchgeführt. Für stetige Variablen wurden Maximum, Minimum, Median und Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt. Kategoriale Variablen wurden dagegen über relative und absolute Häufigkeiten analysiert.

Zur Analyse kategorialer Parameter wurden Kreuztabellen erstellt. Mithilfe des  $\chi^2$ -Testes konnten die Häufigkeiten verschiedener Zielgrößen auf stochastische Unabhängigkeit überprüft werden. Wenn möglich wurde der exakte Test nach Pearson zur Ermittlung der zweiseitigen Signifikanz eingesetzt, betrug jedoch in mehr als einer Zelle die erwartete Wahrscheinlichkeit weniger als fünf, so wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Wurden zwei binäre Größen miteinander verglichen, so wurde stets der exakte Fisher-Test verwendet.

Um stetige Größen, wie die „maximale bzw. mittlere Dosis“ an den jeweiligen Strukturen zum Einen und das Tumolvolumen zum Anderen, mit der binären Größe „Aufreten von Toxizität“ (ja/nein) vergleichen zu können, wurden Boxplots erstellt und der t-Test angewendet, sofern es sich um normalverteilte Größen handelte. Für nicht normalverteilte Größen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

Das progressionsfreie Überleben wurde mithilfe der Überlebenszeitkurven nach Kaplan-Meier analysiert. Zum Vergleich der verschiedenen Subgruppen wurde die Hazard Ratio bestimmt. Sofern möglich, d.h. wenn sich die Kurven nicht geschnitten hatten, wurde zur Berechnung der Signifikanz hier der Log-Rank-Test verwendet. Alternativ kam der Breslow-Test zum Einsatz. Gleiches Verfahren wurde auch bei der Ermittlung des ereignisfreien Überlebens in Bezug auf die Spättoxizität genutzt.

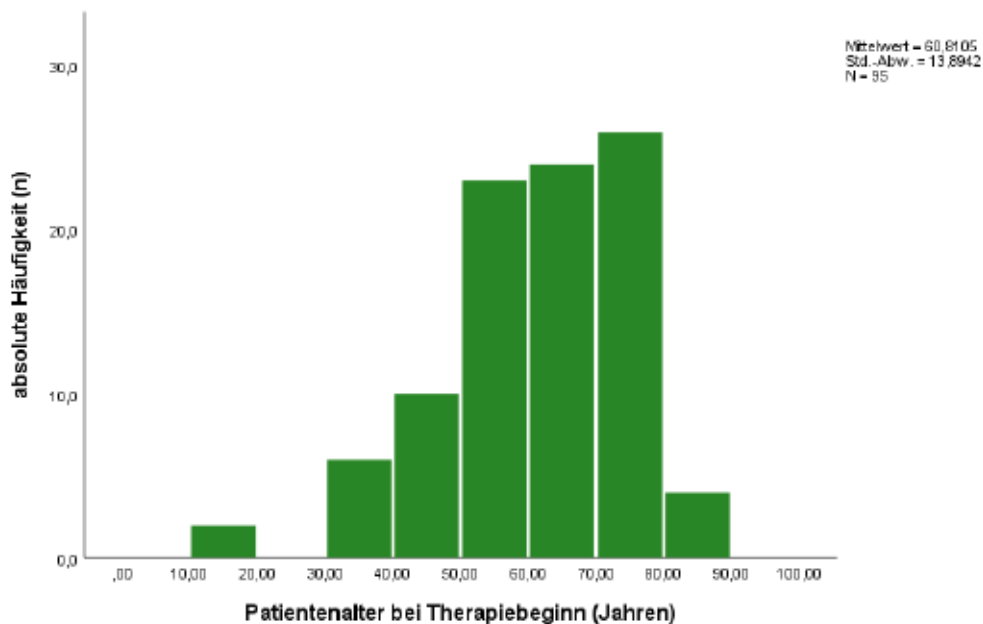
Alle Tests wurden sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Subgruppen durchgeführt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Tumor- und Patientenvariablen**

#### **3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung**

Der jüngste Patient war zu Bestrahlungsbeginn 17 Jahre, die ältesten Patienten 81 Jahre alt. Der Median betrug 62 Jahre, der Mittelwert 60,8 Jahre. Insgesamt war eine Zunahme der Patientenanzahl mit ansteigendem Alter bis kurz vor dem 80. Lebensjahr zu verzeichnen (vgl. Abbildung 1).



*Abbildung 1 Altersverteilung zum Bestrahlungszeitpunkt in Jahren*

Das Bestrahlungskollektiv umfasste 64 weibliche und 31 männliche Patienten. Somit lag eine Geschlechterverteilung mit einem Verhältnis von ca. 2:1 vor, d.h. doppelt so viele Frauen wie Männer erhielten eine Strahlentherapie aufgrund eines Meningeoms.

Betrachtet man das Geschlechterverhältnis in Bezug auf das WHO Stadium, zeigte sich dieses Verhältnis auch im WHO Stadium 1. Im WHO Stadium 2 dagegen war, wie in Abbildung 2 deutlich wird, der Anteil der Männer höher (Verhältnis Frauen : Männer = 1,5:1).

Radiologisch diagnostizierte Meningeome betrafen hingegen überwiegend Frauen (Verhältnis Frauen : Männer = 4,5:1).

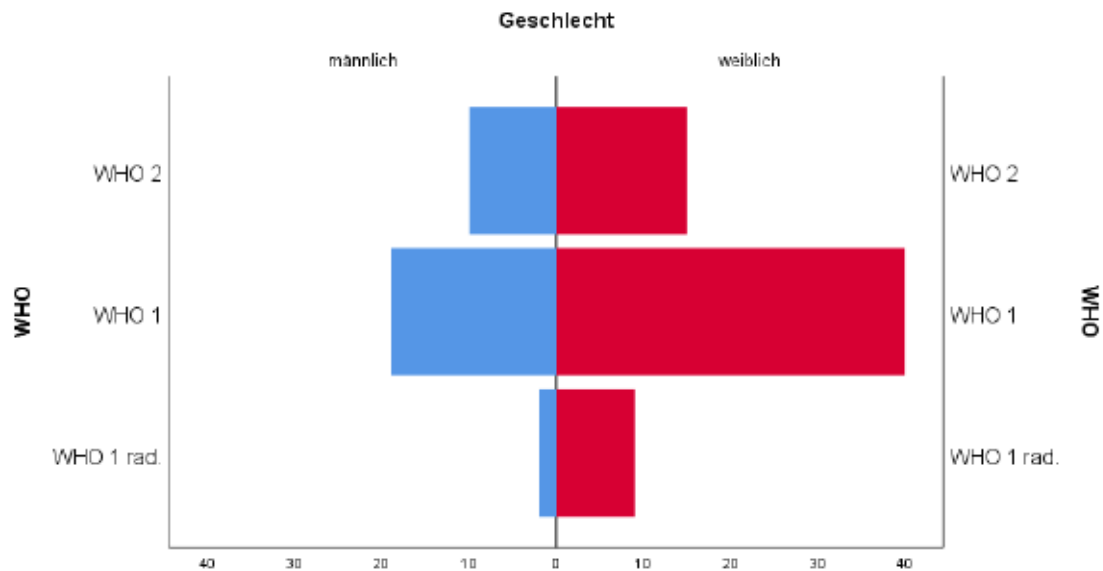


Abbildung 2 Verteilung der WHO Stadien in Bezug auf das Geschlecht

### 3.1.2 WHO Stadien

In 11 Fällen wurde keine Biopsie entnommen, da das Meningeom radiologisch als WHO Grad 1 Tumor eingeordnet und primär bestrahlt wurde. Für die restlichen 84 Fälle wurde das Stadium histologisch bestimmt. Bei 59 der Bestrahlten wurde histologisch ein WHO Grad 1 und bei 25 ein WHO Grad 2 diagnostiziert. So ergaben sich Anteile von insgesamt 73,7% für WHO Stadium 1 und 26,3% für WHO Stadium 2 (vgl. Abb. 3).

Kreisdiagramm zur Häufigkeit der WHO-Stadien

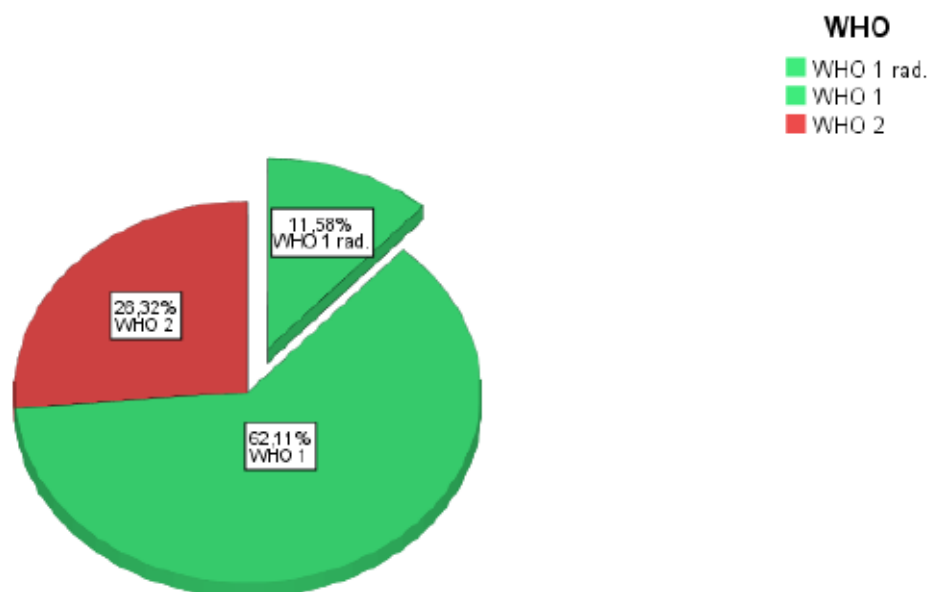
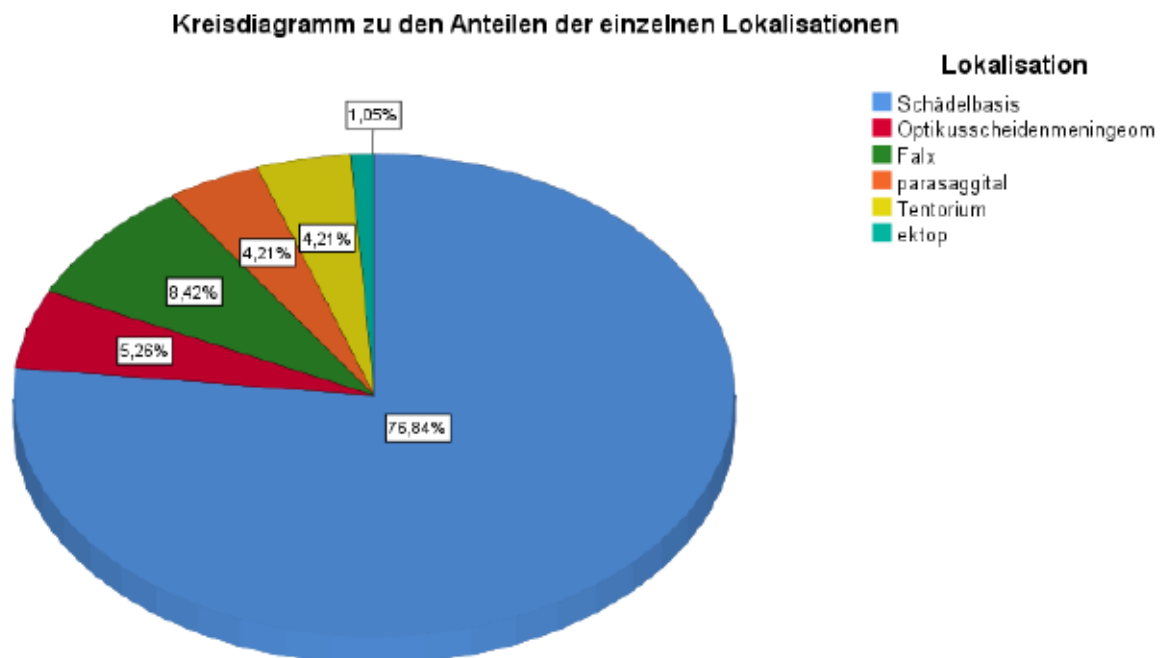


Abbildung 3 Anteile der einzelnen WHO Stadien

### **3.1.3 Lokalisation**

Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Meningeomlokalisation. Rund drei Viertel der Meningeome befanden sich an der Schädelbasis. Dazu gehörten Tumoren des Keilbeins, die mit 25% den größten Anteil aller Meningeome ausmachten und von denen fünf eine Infiltration des Sinus cavernosus zeigten. Gefolgt wurden die Keilbeinmeningeome von den Clivus-Tumoren mit 11,6%. Weitere Schädelbasis-Meningeome befanden sich mit Anteilen zwischen eins und 10% im Felsen- oder Schläfenbein, parasellär bzw. sellär, im Kleinhirnbrückenwinkel, an der Frontobasis, retroorbital, an der Olfaktoriusrinne, und am Foramen magnum. Acht Meningeome waren an der Falx lokalisiert, parasagittal und am Tentorium jeweils nur halb so viele. Ein Meningeom befand sich ektop an der Kopfhaut der Stirn.



*Abbildung 4 Lokalisationen der Meningeome*

### **3.1.4 Multiple Meningeome**

In 17 Fällen, d.h. knapp 18%, traten neben dem bestrahlten Meningeom noch mindestens ein weiteres Meningeom auf. Bei drei Patienten wurde bei den bildgebenden Kontrollen ein Progress eines Outfield-Meningeoms festgestellt.

### **3.1.5 Vorliegen von Risikofaktoren für das Auftreten von Meningeomen**

Zwei Patienten erhielten in der Kindheit eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung aufgrund einer ALL. Bei einer Patientin war eine Neurofibromatose Typ 2 bekannt.

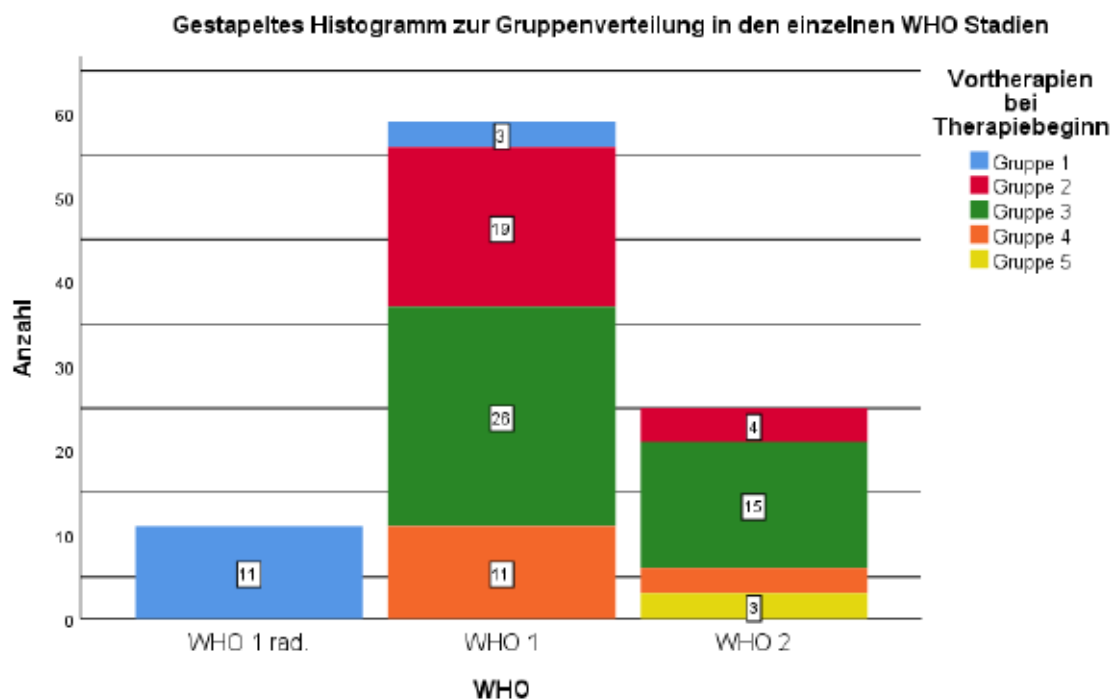


### **3.1.6 Gruppenverteilung nach WHO Stadien**

79 der Meningeome wurden vorher bereits operativ entfernt. Die durchgeführte Radiotherapie schloss sich hierbei in 23 Fällen als adjuvante Behandlung des Primärtumors, in 14 Fällen aufgrund eines Progresses an. 39 Patienten erhielten eine definitive Bestrahlung nach Progress. Bei drei Patienten (3,2%) war das therapierte Meningeom bereits vorbestrahlt. Von den 16 Patienten, die nicht voroperiert waren, erhielten 14 Patienten eine direkte Radiotherapie. Bei den zwei anderen Meningeomen wurden dagegen aufgrund der geringen Tumorgöße zunächst bildgebende Kontrollen durchgeführt und erst nach Progression der Neoplasie bestrahlt.

So ergaben sich für die vorher festgelegten Gruppen (siehe Abschnitt 2.4) folgende Zahlen:

- 14 Fälle in Gruppe 1
- 23 Fälle in Gruppe 2
- 41 Fälle in Gruppe 3
- 14 Fälle in Gruppe 4
- 3 Fälle in Gruppe 5



*Abbildung 5 Verteilung der Vortherapien je nach WHO Stadium*

In Abbildung 5 lässt sich die Verteilung des Vortherapiestandes zwischen den einzelnen WHO Stadien erkennen. Alle radiologisch diagnostizierten Meningeome wurden primär definitiv bestrahlt. Im WHO Stadium 1 gab es keinen Fall aus Gruppe

5. Am häufigsten wurde eine definitive Radiotherapie nach einer Progression des Tumors (Gruppe 3) durchgeführt.

Alle Patienten mit gesichertem WHO Stadium 2 erhielten primär eine chirurgische Resektion, weshalb sich in diesem Stadium kein Patient aus Gruppe 1 befand. Im Großteil der Fälle erfolgte die Bestrahlung nach bereits eingetretener Progression des Tumors (Gruppe 3 und 4). Alle Fälle aus Gruppe 5 zeigten ein WHO Stadium 2.

### **3.1.7 Bestrahlungsschemata**

Bei der nFSRT wurden immer Fraktionierungen von 1,8 Gy oder 2 Gy verwendet, wobei über alle Gruppen hinweg am häufigsten konventionell fraktioniert mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy fünfmal die Woche ad 54 – 59,3 Gy bestrahlt wurde (n=71, 74,7%). Die Gesamtdosen der nFSRT variierten zwischen 36 und 66,6 Gy, sowohl der Median als auch der Mittelwert lagen bei 54 Gy. Eine nFSRT mit  $\geq 59,4$  Gy wurde bei 13 Patienten, eine mit  $< 54$  Gy bei 6 Patienten durchgeführt. Eine SRS erhielten dagegen insgesamt 5 Patienten. Hier variierte die Gesamtdosis zwischen 15 und 21 Gy in ein bis drei Fraktionen. Im Falle einer Fraktionierung (n=2) wurde mit Fraktionen à jeweils 7 Gy gearbeitet. Die Gesamtdosis der SRS betrug im Mittel 19 Gy.

Betrachtet man diese Verteilung im Hinblick auf das WHO Stadium der Fälle, so fällt auf, dass eine SRS oder nFSRT mit  $< 54$  Gy nur bei histologisch gesicherten Meningeomen angewendet wurde. Bei radiologisch diagnostizierten Tumoren erhielten 81,8% aller Patienten eine nFSRT mit 54-59,3 Gy, bei gesichertem WHO Stadium 1 84,7%. Im WHO Stadium 2 erhielten 12 Patienten eine nFSRT mit einer Gesamtdosis von 54-59,3 Gy (48%), in sieben Fällen lag die Dosis  $\geq 59,4$  Gy (28%).

Die Verteilung der Bestrahlungsschemata in den einzelnen WHO Stadien ist in Abbildung 6 dargestellt.

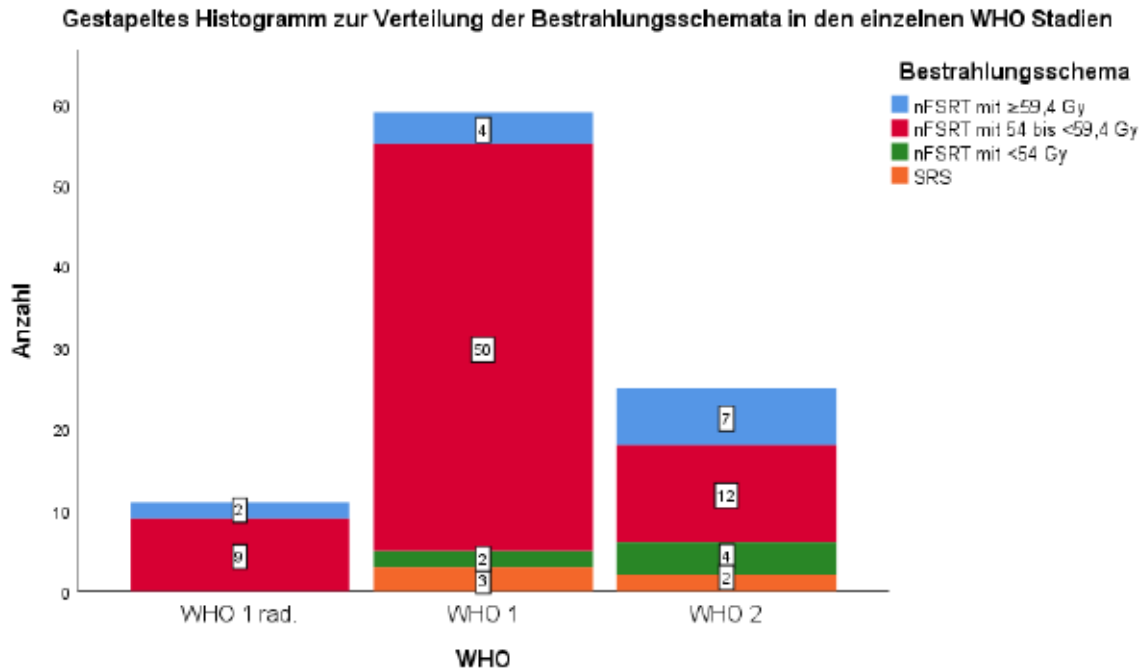


Abbildung 6 Verteilung der Bestrahlungsschemata in den einzelnen WHO Stadien

### **3.1.8 Nachbeobachtungszeit nach Bestrahlungsende**

Nach Abschluss der Therapie konnte nur bei 85 der Patienten eine strahlentherapeutische Nachsorge durchgeführt werden. Bei 4 Patienten konnte nur eine Nachbeobachtungszeit von einem Monat erzielt werden, das Loss-to-follow-up nach einem Jahr betrug 30 Fälle, sodass noch 64,7% aller Fälle länger als ein Jahr kontrolliert wurden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug knapp zwei Jahre (23,1 Monate), der Median lag bei 16,5 Monaten. Das längste Follow up lag bei 81 Monaten bzw. sechs Jahren und 9 Monaten.

Bei 16 Fällen wurde die strahlentherapeutische Nachsorge gemäß den Vorgaben der Strahlenschutzkommission nach fünf Jahren eingestellt. Patienten, die aber weiterhin eine bildgebende Diagnostik am UKM erhielten, wurden in unseren Auswertungen zum progressionsfreien Überleben mit einbezogen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit für sämtliche Kontrollen betrug 33,6 Monate. Das Maximum lag bei 104 Monaten und 77% der Fälle konnten insgesamt länger als ein Jahr nachbeobachtet werden.

In Abbildung 7 sind die strahlentherapeutische bzw. die gesamte Nachbeobachtungszeit in Monaten in Boxplots vergleichend dargestellt.

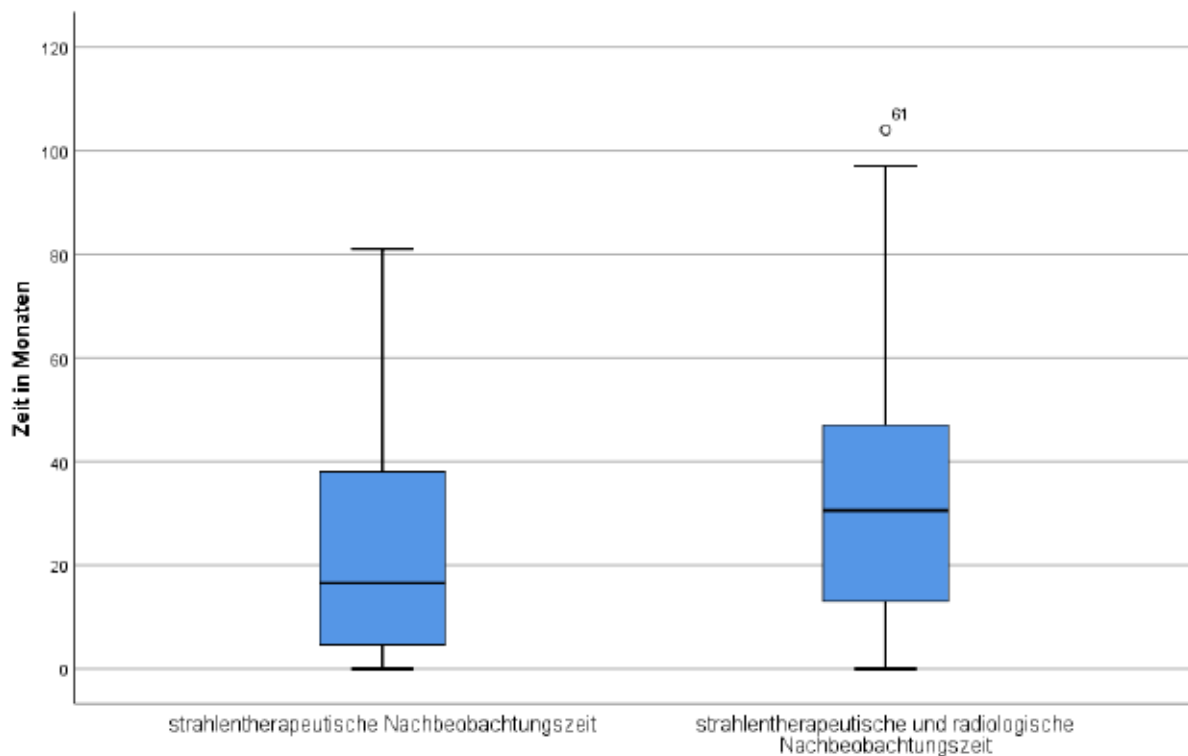


Abbildung 7 Vergleich der alleinigen strahlentherapeutischen mit der gesamten Nachbeobachtungszeit

## **3.2 Progressionsfreies Überleben**

### **3.2.1 Gesamtkollektiv**

Die Nachbeobachtung des PFS wurde auf 60 Monate begrenzt, um die Ergebnisse durch die wenigen länger beobachteten Fälle nicht zu verzerren.

Zehn Fälle mussten von der Analyse des progressionsfreien Überlebens ausgeschlossen werden, da keine bildgebende Kontrolle nach Strahlentherapie erfolgte bzw. keine Informationen über Kontrollen vorlagen.

Für die verbleibenden 85 Fälle betrug das PFS nach einem Jahr 91,1%, nach zwei 85%, nach drei 83,1% und nach fünf Jahren 71,6%. Insgesamt wurde in 16 Fällen (18,8%) ein Progress verzeichnet.

Abbildung 8 zeigt die Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben.

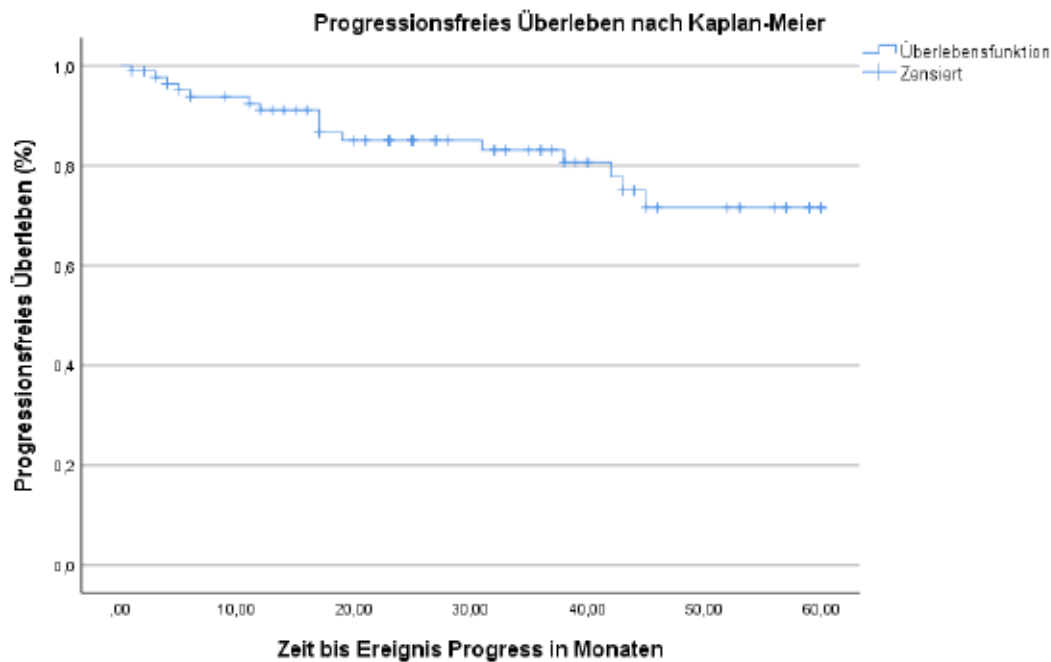


Abbildung 8 Progressionsfreies Überleben im Gesamtkollektiv

### 3.2.2 PFS der WHO Stadien

Der Mittelwert für das PFS betrug im WHO Stadium 1 50,6 Monate, im WHO Stadium 2 dagegen nur 47,3. Die PFS-Raten nach einem bzw. drei Jahren lagen für WHO 1 und 2 bei 93,2% und 86,2% bzw. 85,2% und 73,8%. Das 5-Jahres-PFS war für WHO 1 dagegen mit 68,9% schlechter als das für WHO 2 mit 73,8%. Wie in Abb. 9 ersichtlich, zeigte sich kein statistisch signifikant längeres progressionsfreies Überleben für eine der Histologien ( $p=0,702$ ).

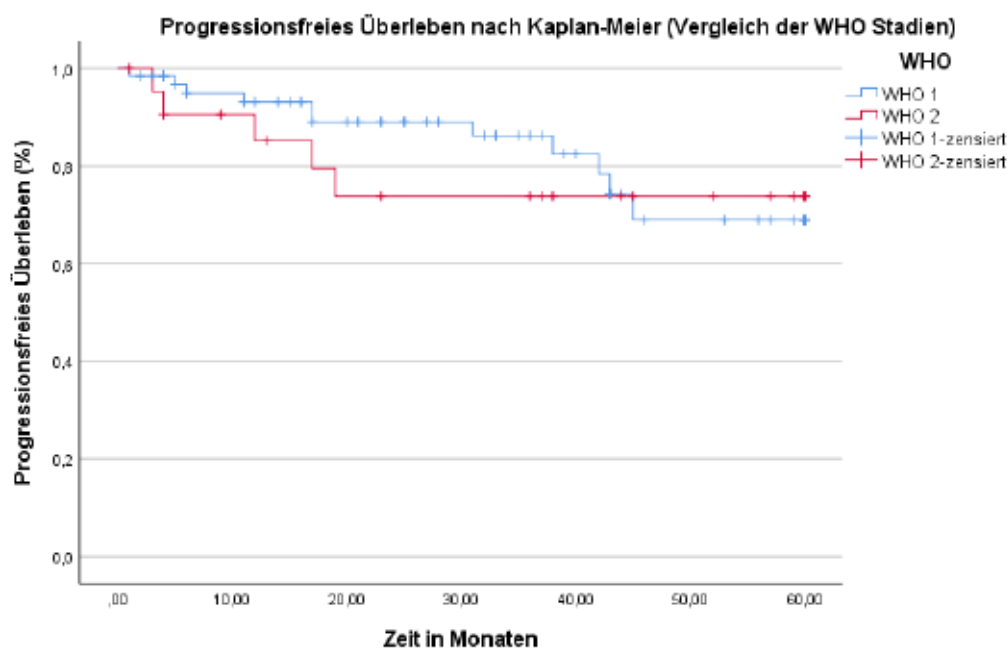


Abbildung 9 Progressionsfreies Überleben der einzelnen WHO Stadien

Auch beim Vergleich des PFS der radiologisch diagnostizierten mit den histologisch gesicherten WHO Grad 1 Meningeome (dargestellt in Abb. 10) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,677$ ). Das 2-Jahres-PFS radiologisch diagnostizierter Tumore lag bei 87,5%, das der histologisch gesicherten Tumore bei 89,3%.

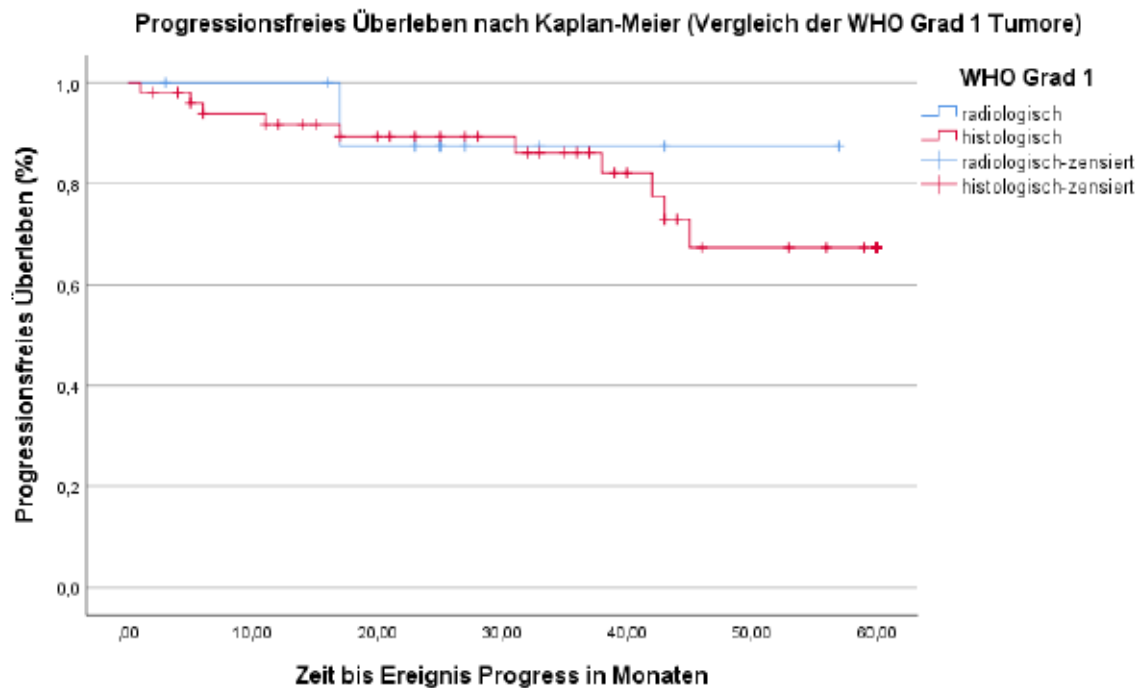


Abbildung 10 PFS der radiologisch vs. histologisch diagnostizierten WHO Grad 1 Tumore

### **3.2.3 PFS von voroperierten und nicht voroperierten Meningeomen**

Insgesamt zeigten bei den nicht voroperierten 6,7% ( $n=1$ ), bei den voroperierten knapp 21,43% ( $n=15$ ) der Patienten einen Progress nach Radiotherapie. Das 1- und 2-Jahres-PFS betrug bei nicht voroperierten Tumoren 100% bzw. 92,3%, bei operierten dagegen 89% und 83,4%. Der Mittelwert für das progressionsfreie Überleben liegt bei 53,9 Monaten für die nicht chirurgisch resezierten und bei 48,9 für operativ entfernte Meningeome. Ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des PFS konnte nicht festgestellt werden ( $p=0,255$ ). Abbildung 11 zeigt die Kurven des PFS nach Kaplan-Meier für voroperierte und nicht voroperierte Tumoren.

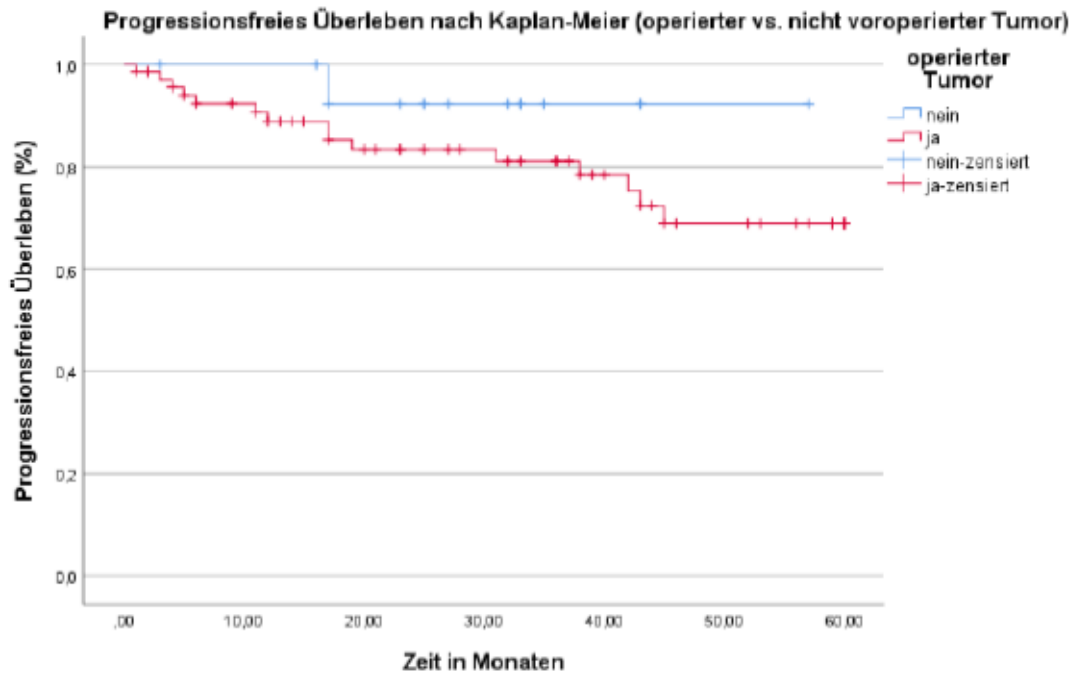


Abbildung 11 PFS für voroperierte bzw. nicht voroperierte Meningeome

### 3.2.4 PFS von Primärtumoren und Progressen

Ein bereits nach Progress bestrahltes Meningeom wies im Vergleich zu den initial bestrahlten Primärtumoren keine wesentlich höhere Progressionsrate auf ( $p=0,41$ , vgl. Abb. 12). 15,6% ( $n=5$ ) der Primärtumoren und 21,6% ( $n=11$ ) der Progressen zeigten einen (weiteren) Progress. Das mittlere progressionsfreie Überleben lag bei Primärtumoren bei 52,1 und bei Progressen bei 48,6 Monaten.

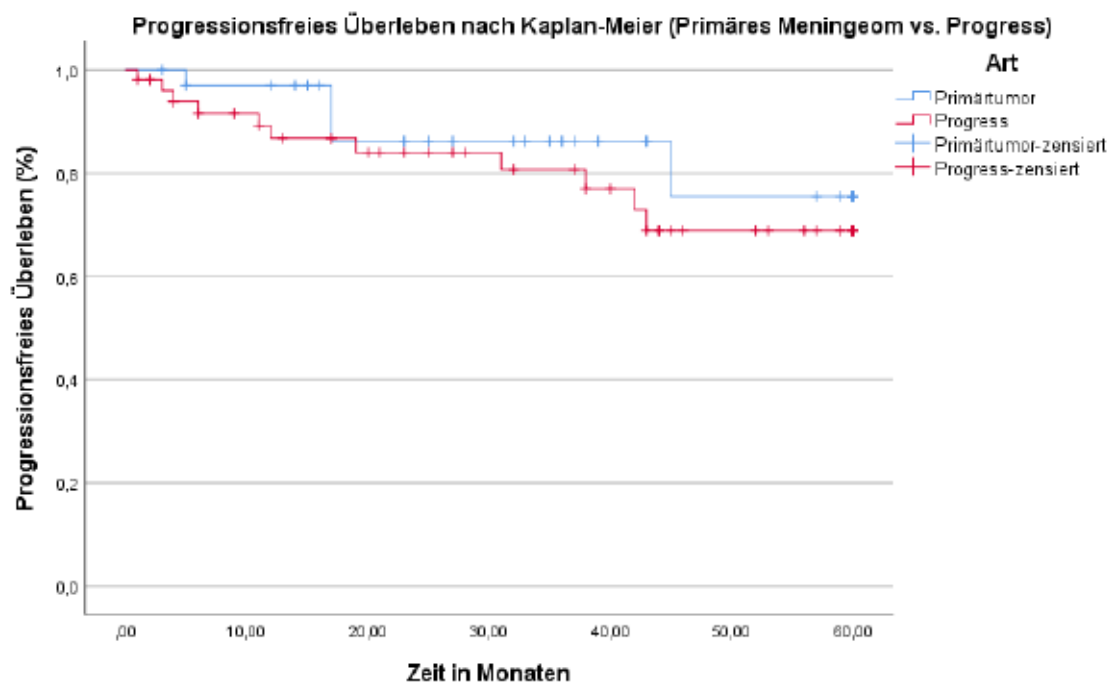


Abbildung 12 Progressionsfreies Überleben primärer und rezurrenter Meningeome

### 3.2.5 PFS in den unterschiedlichen Gruppen 1-5

Tabelle 2 Häufigkeit von Progressen in den einzelnen Vortherapie-Gruppen

Therapiestatus	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	ereignisfrei	Prozent
Gruppe 1	13	1	12	92,3%
Gruppe 2	20	4	16	80,0%
Gruppe 3	39	9	30	76,9%
Gruppe 4	11	2	9	81,8%
Gruppe 5	2	0	2	100,0%
Gesamt	85	16	69	81,2%

Vergleicht man das progressionsfreie Überleben zwischen den einzelnen Gruppen, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,838$ ). In Abbildung 13 ist die Kaplan-Meier Kurve graphisch dargestellt.

Wie in Tabelle 2 ersichtlich, blieben in Gruppe 1 92,3% progressionsfrei, in den Gruppen 2 bis 4 dagegen zwischen 76,9% und 81,8%. In der Gruppe 5 der bereits vorbestrahlten Meningeome wurde nach erneuter Radiotherapie im Verlauf kein weiterer Progress beobachtet.

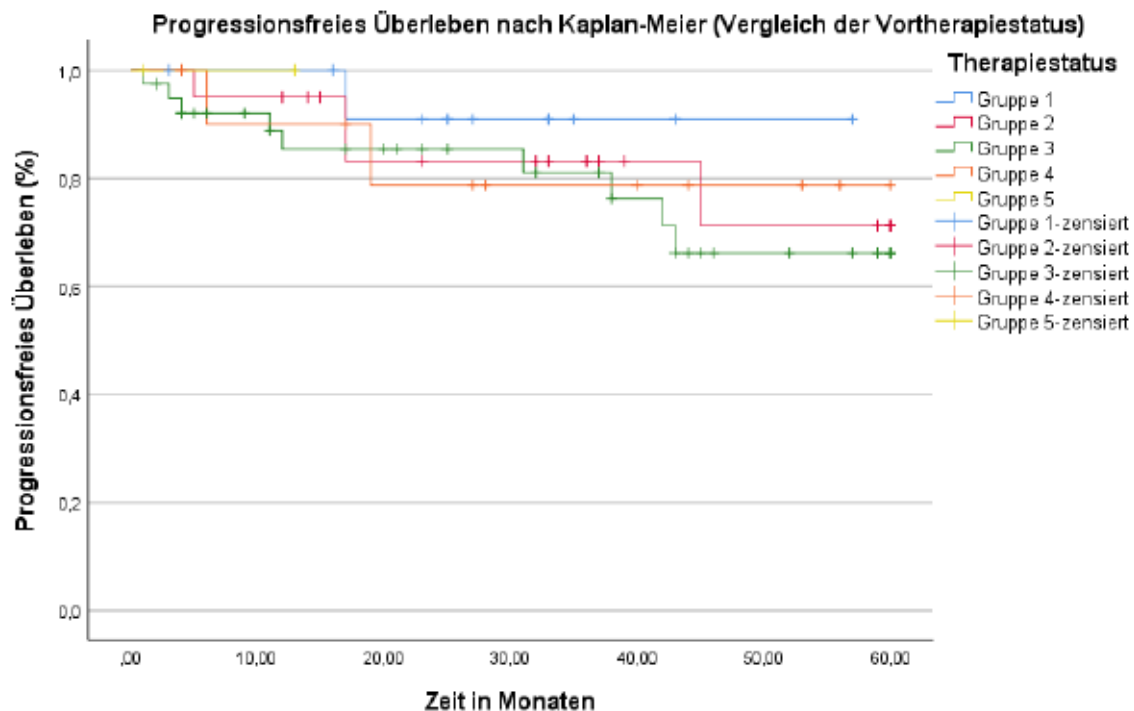


Abbildung 13 Progressionsfreies Überleben der einzelnen Therapiestatus



### 3.2.6 PFS im Hinblick auf Bestrahlungsschemata und die applizierte Dosis

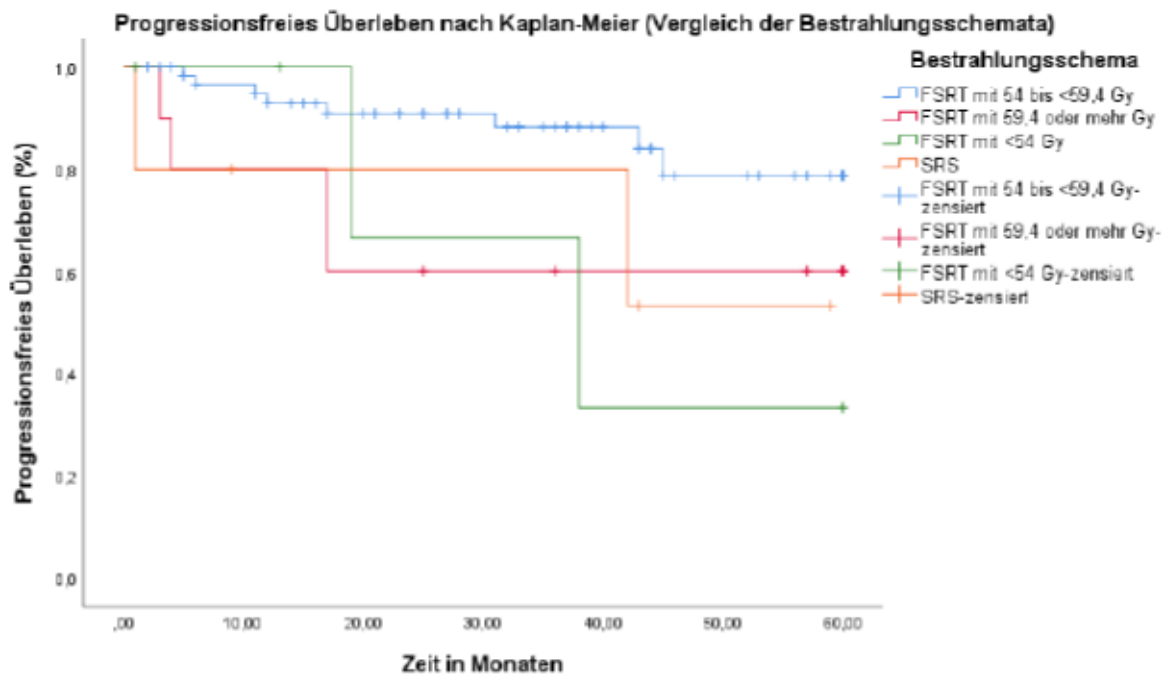


Abbildung 14 Progressionsfreies Überleben je nach Bestrahlungsschema

Das PFS der unterschiedlichen Bestrahlungsschemata zeigte in der Auswertung kein signifikant unterschiedliches Outcome ( $p=0,091$ ), wie in Abbildung 14 erkennbar ist. Ein Vergleich der applizierten Gesamtdosis zeigte dagegen, dass eine Dosis von  $<54$  Gy und  $>59,3$  Gy mit einem signifikant schlechteren PFS vergesellschaftet waren ( $p=0,041$ , vgl. Abb. 15). Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit für Patienten mit Gesamtdosen zwischen 54 und 57,6 Gy lag bei 53,2, für Dosen  $<54$  Gy bei 40,1 und für Dosen  $\geq 59,4$  Gy bei 42 Monaten.

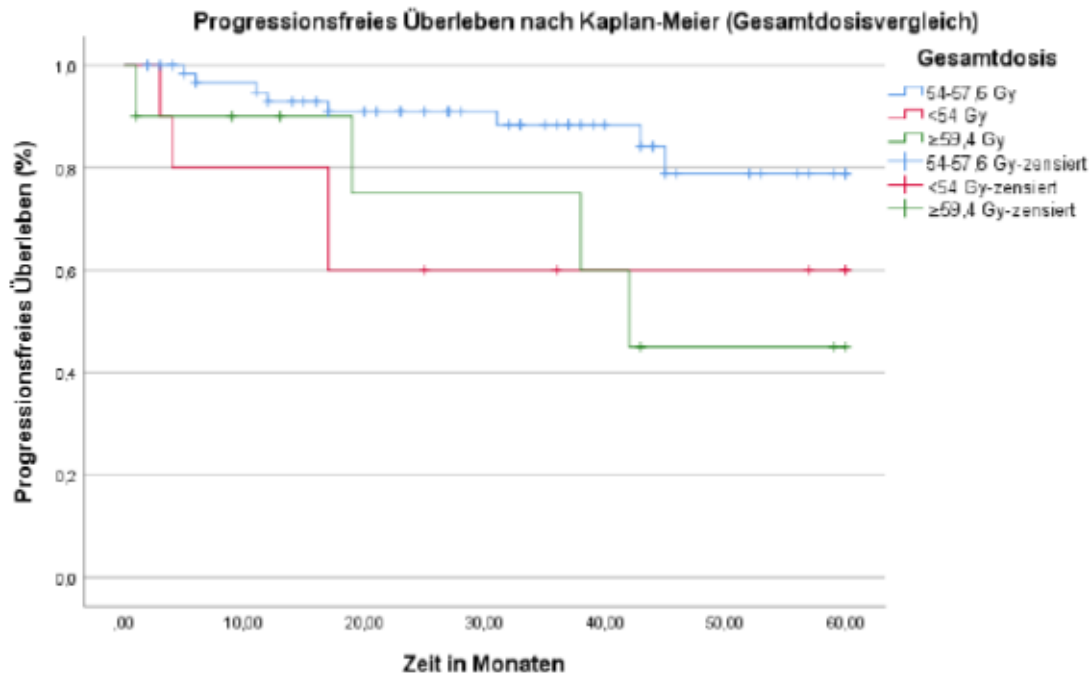


Abbildung 15 Progressionsfreies Überleben je nach Gesamtdosis

### **3.2.7 Therapie nach Progress nach Radiotherapie**

In vier Fällen konnte die Therapie nach der Feststellung eines Progresses anhand der vorhandenen Dokumente nicht ermittelt werden. Bei drei Patienten ging man zunächst abwartend aufgrund eines geringen Progresses vor (jeweils ein Patient aus Gruppe 1, 3 und 4). Sechs Patienten erhielten erneut eine chirurgische Resektion und Re-Bestrahlung (zwei Patienten aus Gruppe 2, drei aus Gruppe 3 und ein Patient aus Gruppe 4). Aus Gruppe 3 wurde außerdem bei zwei Progressen erneut reseziert und in einem Fall erneut bestrahlt.

### **3.3 Analyse der akuten Toxizität**

In allen Fällen konnten Aussagen zur Akuttoxizität getroffen werden. Insgesamt trat bei 53 (55,8%) der insgesamt 95 Patienten mindestens eine Nebenwirkung der Strahlentherapie in den ersten 90 Tagen nach Therapiebeginn auf. Das häufigste einzelne Symptom war Fatigue und Abgeschlagenheit mit 30,5% (n=29). Akute klinische Zeichen, die ein Hinweis für eine Hirndrucksymptomatik sein können, traten bei 35,8% (n=34) aller Fälle auf. Hierbei handelte es sich um Cephalgien bei 19, Nausea bei 16, Schwindel bei neun und Emesis bei zwei Patienten.

Weitere Toxizität zeigte sich in Hör-, Seh-, Geschmacks- und Schlafstörungen. Alle akuten Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten können auch Tabelle 3 entnommen werden.

*Tabelle 3 Absolute und relative Häufigkeiten der Symptome der Akuttoxizität*

Symptom	Hirndruck-symptomatik	Cephalgien	Nausea	Schwindel	Emesis
Häufigkeit	34 (35,8%)	19 (20%)	16 (16,8%)	9 (9,5%)	2 (2,1%)
Symptom	Fatigue	Geschmacks-störung	Hörminderung	Schlaf-störung	Sehstörung
Häufigkeit	29 (30,5%)	3 (3,2%)	5 (5,3%)	4 (4,2%)	5 (5,3%)

### **3.3.1 Akuttoxizität in den einzelnen Gruppen**

*Tabelle 4 Häufigkeiten der Akuttoxizität in den einzelnen Gruppen*

		Akuttoxizität		Gesamt
		nein	ja	
Gruppe 1	Anzahl	3	11	14
	% innerhalb von Gruppe	21,4%	78,6%	100,0%
Gruppe 2	Anzahl	12	11	23
	% innerhalb von Gruppe	52,2%	47,8%	100,0%
Gruppe 3	Anzahl	20	21	41
	% innerhalb von Gruppe	48,8%	51,2%	100,0%
Gruppe 4	Anzahl	5	9	14
	% innerhalb von Gruppe	35,7%	64,3%	100,0%
Gruppe 5	Anzahl	2	1	3
	% innerhalb von Gruppe	66,7%	33,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	42	53	95
	% innerhalb von Gruppe	44,2%	55,8%	100,0%

Mit 33,3% traten am seltensten Akuttoxizitäten in Gruppe 5 auf (vgl. Tabelle 4). Am häufigsten waren Akuttoxizitäten in der Gruppe 1 mit 78,6% aller Patienten, in Gruppe 2 und 3 dagegen seltener mit um die 50%. Ein signifikant unterschiedlich häufiges Auftreten von Akuttoxizität konnte für die einzelnen Gruppen nicht festgestellt werden ( $\chi^2$ -Test,  $p=0,279$ ). Für jedes einzelne Symptom wurde ebenfalls der  $\chi^2$ -Test durchgeführt, allerdings konnte in keinem Fall eine statistische Signifikanz gezeigt werden.

### **3.3.2 Akuttoxizität bei voroperierten und nicht voroperierten Meningeomen**

Bei nicht zuvor resezierten Meningeomen traten signifikant häufiger (81,3%, n=13) frühe Nebenwirkungen auf als bei voroperierten Tumoren (50,6%, n=40;  $\chi^2$ -Test, p=0,025). Für die jeweils einzelnen Symptome konnte hingegen im  $\chi^2$ - bzw. Fisher-Test kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

### **3.3.3 Zusammenhang von Akuttoxizität und Strahlendosis**

Betrachtete man generell das Auftreten von Akuttoxizität bei den einzelnen Bestrahlungsschemata, so fiel auf, dass mit Zunahme der Gesamtdosis auch die Zahl der Patienten mit Symptomen anstieg (in Tabelle 5 dargestellt). Bei einer SRS traten bei 20% (n=1) aller Fälle, bei einer nFSRT mit <54 Gy bei 33,3% eine Akuttoxizität auf. Die nFSRTs mit höheren Gesamtdosen zeigten dagegen Toxizitätsraten von um die 60%. Eine Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Fisher-Test, p=0,259).

*Tabelle 5 Akuttoxizität der einzelnen Bestrahlungsschemata*

		Bestrahlungsschema					
		nFSRT mit ≥59,4 Gy	nFSRT mit 54 bis <59,4 Gy	nFSRT mit <54 Gy	SRS	Gesamt	
Akut- toxizität	nein	Anzahl	5	29	4	4	42
		% innerhalb von Bestrahlungsschema	38,5%	40,8%	66,7%	80,0%	44,2%
	ja	Anzahl	8	42	2	1	53
		% innerhalb von Bestrahlungsschema	61,5%	59,2%	33,3%	20,0%	55,8%
Gesamt		Anzahl	13	71	6	5	95

*Tabelle 6 Akuttoxizität in Abhängigkeit von der Gesamtdosis*

		Gesamtdosis			
		≥54 Gy	<54 Gy	Gesamt	
Akut- toxizität	nein	Anzahl	34	8	42
		% innerhalb von Dosisgruppen	40,5%	72,7%	44,2%
	ja	Anzahl	50	3	53
		% innerhalb von Dosisgruppen	59,5%	27,3%	55,8%
Gesamt		Anzahl	84	11	95

Tabelle 6 zeigt die Akuttoxizität in Abhängigkeit von der Gesamtdosis. Gesamtdosen ≥54 Gy zeigten im Vergleich zu Dosen <54Gy signifikant häufiger Akuttoxizitäten ( $\chi^2$ -Test, p=0,043). Bei einer Gesamtstrahlendosis von ≥54

Gy lag das Risiko für das Auftreten einer Akuttoxizität bei 59,5% (n=34) und bei Gesamtdosen <54 Gy bei 27,3% (n=8).

Lokale Toxizitäten der Haut traten nicht signifikant unterschiedlich in Abhängigkeit von den einzelnen Bestrahlungsschemata (p=0,811, Fisher-Test) oder im Gesamtdosis-Vergleich auf (p=1,  $\chi^2$ -Test). Unabhängig von der Strahlendosis zeigten jeweils ungefähr 45% der Patienten Symptome wie Alopezie oder Radiodermatitiden.

### **3.3.4 Symptommhäufigkeiten in den einzelnen Bestrahlungsschemata**

Symptome, die ein Hinweis für einen erhöhten Hirndruck sein können, traten bei der SRS gar nicht auf. Bei der FSRT <54 Gy traten sie in 33,3% (n=2), bei 54-59,3 Gy in 39,4% (n=28) und bei  $\geq 59,4$  Gy in 30,8% (n=4) der Fälle auf. Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant (p=0,379, Fisher-Test).

Die Aufgliederung der Symptome für eine Hirndrucksymptomatik in den einzelnen Schemata ist in Abbildung 16 aufgeschlüsselt.

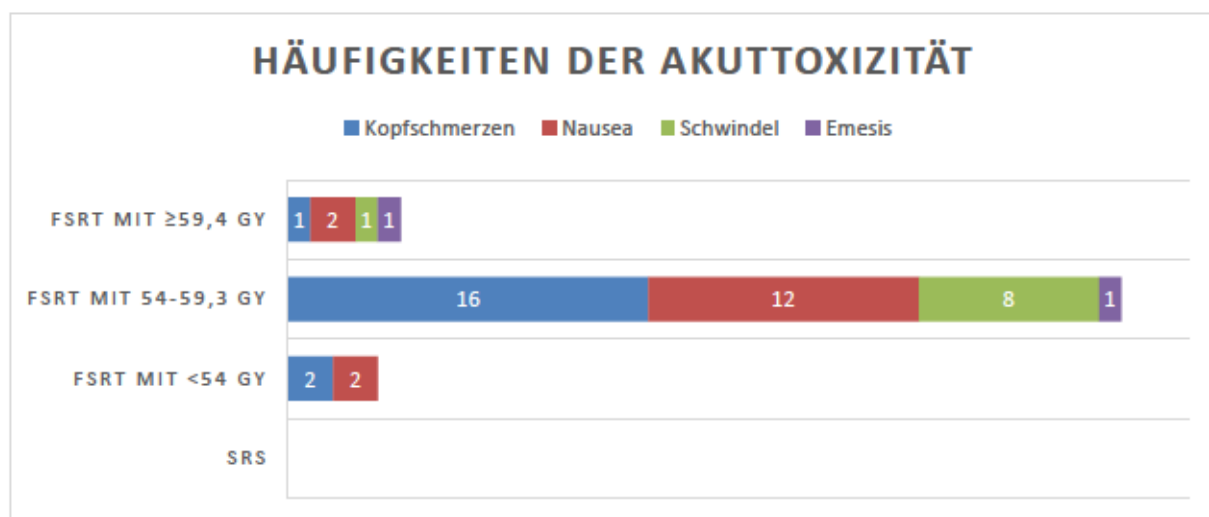


Abbildung 16 absolute Häufigkeiten der überwiegenden Symptome im Rahmen der Akuttoxizität

Das häufigste Symptom, die Fatigue/Abgeschlagenheit, trat ebenfalls nicht bei der SRS und auch nicht bei der FSRT mit <54Gy auf. 33,8% (n=24) der Patienten mit FSRT von 54-59,3 Gy und 38,5% (n=5) der Patienten mit FSRT  $\geq 59,4$  Gy litten an einer Fatigue. Im Gesamtdosisvergleich trat eine Fatigue signifikant häufiger bei Gesamtdosen  $\geq 54$  Gy (p=0,017, Fisher-Test) auf.

Die insgesamt seltenen, aber für den Patienten bedeutenden Nebenwirkungen sind alle in Abb. 17 dargestellt. Sie fanden sich in absoluten Zahlen gehäuft nach einer FSRT mit 54-59,3 Gy. Zu berücksichtigen ist allerdings die mit Abstand größte Fallzahl innerhalb dieses Bestrahlungsschemas. Für keines dieser vier Symptome konnte ein

signifikanter Wahrscheinlichkeits-unterschied bezüglich des Auftretens festgestellt werden, weder zwischen den verschiedenen Bestrahlungsschemata noch im Gesamtdosisvergleich.

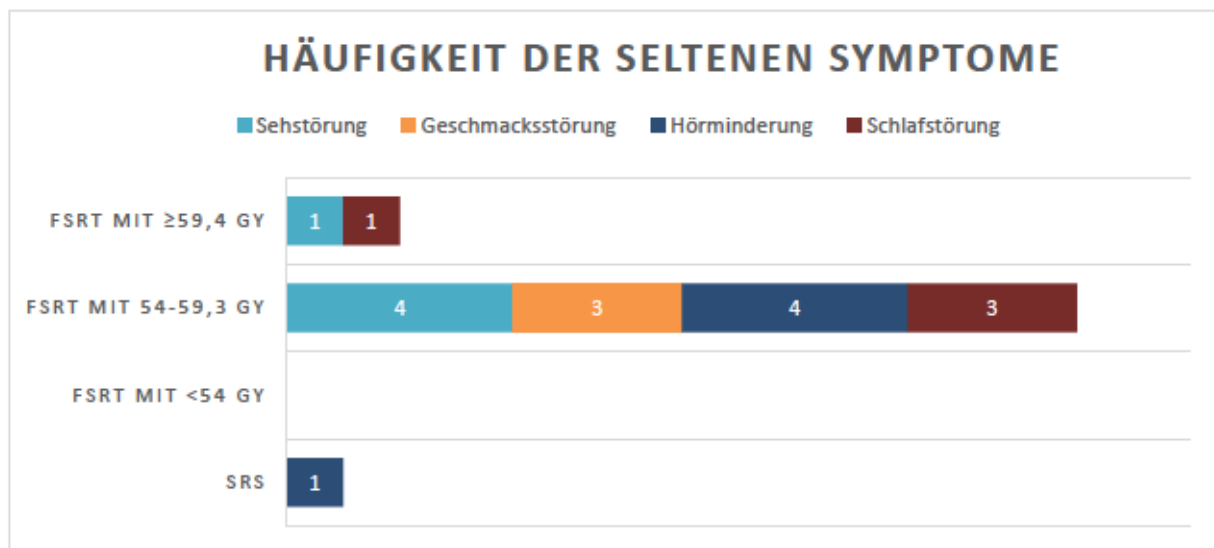


Abbildung 17 absolute Häufigkeit der selten auftretenden Symptome im Rahmen der Akuttoxizität

### **3.3.5 Zusammenhang von Gesamtdosen an gefährdeten Strukturen und der Tumorgroße mit Akuttoxizität**

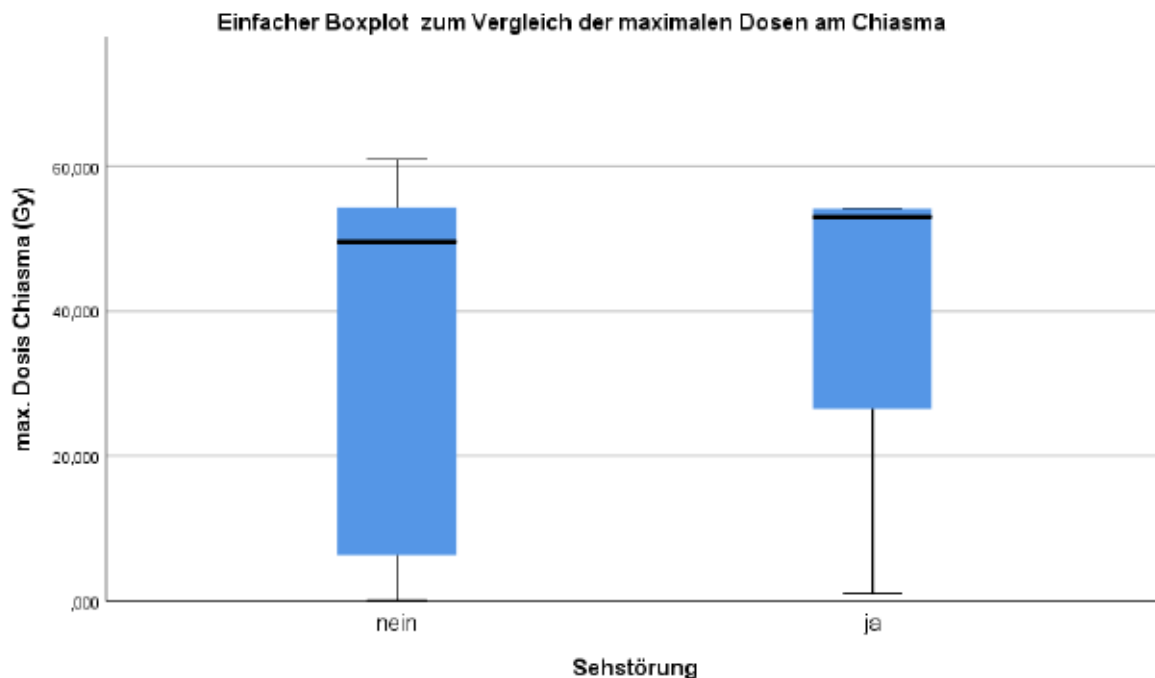


Abbildung 18 Auftreten einer Sehstörung in Abhängigkeit von der maximalen Dosis am Chiasma

Beim Vergleich der Patienten mit und ohne aufgetretene Sehstörung fiel auf, dass die maximalen Dosen, mit denen das Chiasma bestrahlt wurde, im Mittel höher bei den symptomatischen Patienten lagen (vgl. Abb. 18). Für beschwerdefreie Patienten lag

der Maximalwert im Mittel bei 36 Gy, für diejenigen mit Symptomen dagegen bei 40 Gy. Allerdings wurden bei 50 Patienten trotz einer Belastung des Chiasmata mit einer Maximaldosis von >40 Gy keine Sehstörungen gefunden. Lag die Einstrahldosis unter 36 Gy, wurden hingegen auch Sehstörungen beobachtet. Ein Patient beklagte bei einer maximalen Dosis am Chiasma von einem Gy eine Sehstörung.

Vergleichbare Ergebnisse zeigten auch die Boxplots und Mittelwerte für den rechten und linken Nervus opticus. Ebenso bedeutete das Auftreten einer Akuttoxizität auch nicht, dass mit höheren maximalen Dosen am Hirnstamm bestrahlt wurde. Daran anschließend konnte auch für das Symptom einer Hörminderung im Mittel keine höhere, maximale Gesamtstrahlendosis am Innenohr festgestellt werden.

Für die mittleren Gesamtdosen ergeben sich die gleichen Zusammenhänge.

Der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben konnte keine statistisch signifikanten Unterschiede bei symptomatischen Patienten im Vergleich zu symptomfreien Patienten zeigen.

Um sicherer sagen zu können, dass die Symptome nicht durch den Tumor selbst ausgelöst wurden, wurde verglichen, ob sich die Zielvolumina bzw. Planning Target Volumina (PTVs) zwischen symptomfreien und symptomatischen Patienten unterschieden. Im Mann-Whitney-U-Test konnte dabei kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In Tabelle 7 sind die verschiedenen Ränge des Tests am Beispiel des Symptoms einer Sehstörung dargestellt. Auch der Median lag mit einem PTV von 48,7ccm höher bei beschwerdefreien als bei Patienten, die an einer Sehstörung litten (32,75ccm).

*Tabelle 7 Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Tumorgröße bei Patienten mit/ohne Sehstörung*

	Ränge			
	Sehstörung	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
PTV in ccm	nein	89	47,87	4260,50
	ja	4	27,63	110,50
	Gesamt	93		

Der Test wurde ebenfalls für alle anderen Symptome durchgeführt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgröße konnte für das Symptom Eresis gefunden werden ( $p=0,017$ , Mann-Whitney-U-Test). Der Median der Tumorgröße für beschwerdefreie Patienten lag bei 46,5 ccm, bei Patienten mit Eresis dagegen bei 181,95 ccm.

Andere signifikante Zusammenhänge zwischen Tumorgröße und dem Auftreten von Akuttoxizität wurden nicht festgestellt.

### **3.3.6 Lokale Toxizität der Haut**

Eine lokale Toxizität der Haut an den Einstrahlungsflächen wurde bei 52 Patienten (54,7%) beobachtet. 48,4% (n=46) aller Patienten erlitten eine Alopezie und 25,3% (n=24) eine Strahlendermatitis Grad 1-2. Die Alopezie war in allen Fällen einige Monate nach der Bestrahlung wieder rückläufig.

### **3.4 Analyse der späten Toxizität**

Die Spättoxizität konnte nur in 85 Fällen ausgewertet werden, da die restlichen 10 Patienten sich weiteren Nachuntersuchungen entzogen hatten.

Bei 37 der Bestrahlten, d.h. 43,5% trat mindestens ein Symptom im Rahmen einer Spättoxizität auf. Die ersten Symptome zeigten sich bereits nach 92 Tagen, die letzten traten nach 832 Tagen, bzw. ca. 30 Monaten auf. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne das Auftreten einer Spättoxizität betrug nach einem Jahr 72,3% und nach zwei Jahren noch 45,1%. Die Kaplan-Meier Kurve in Abb. 19 zeigt den Verlauf des Auftretens von Spättoxizität.

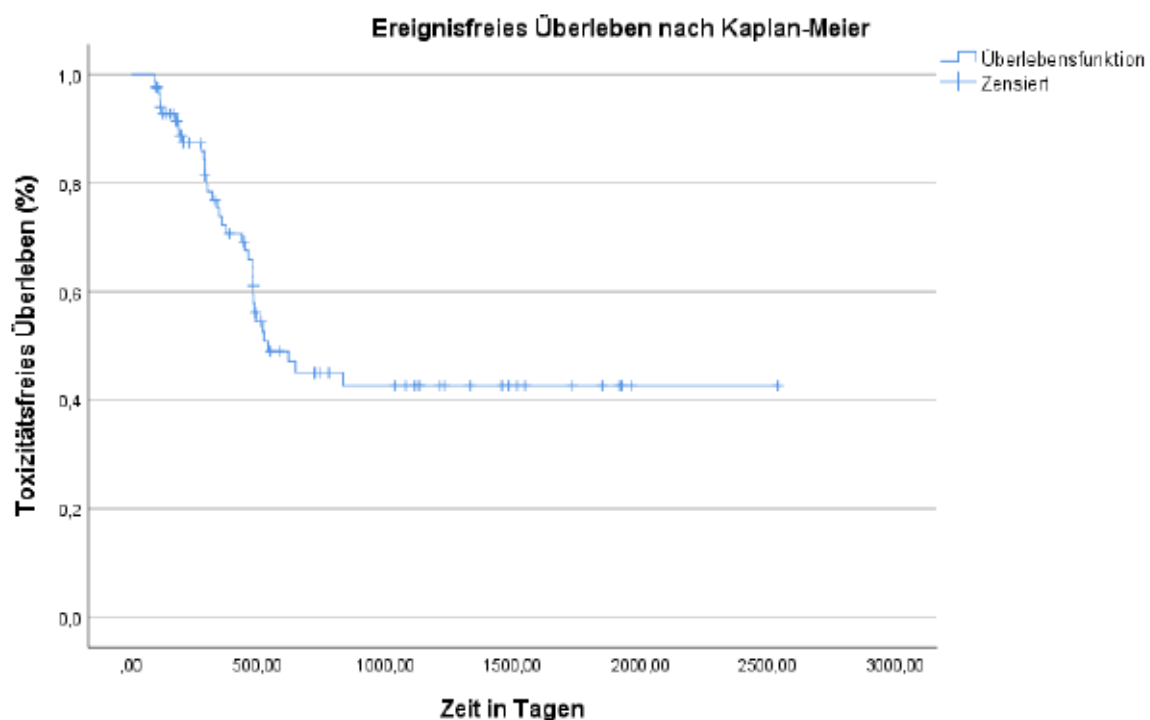


Abbildung 19 beschwerdefreies Überleben nach Radiotherapie im Rahmen der Spättoxizität



Die am häufigsten auftretenden klinischen Zeichen einer Spättoxizität waren eine Fatigue und Cephalgien bei jeweils 23 Patienten. Einen großen Anteil aller Symptome machte auch der Schwindel, der bei 17,6% aller Bestrahlten auftrat, aus. Nur sehr selten litten die Patienten dagegen an Nausea, Seh-, Geruchs- und Gedächtnisstörungen oder einer Gewichtszunahme. In Tabelle 8 sind die genauen Häufigkeiten aller dokumentierten Symptome dargestellt.

*Tabelle 8 absolute und relative Häufigkeiten der Symptome im Rahmen der Spättoxizität*

Symptom	Fatigue	Cephalgien	Schwindel	Nausea	Sehstörung
Häufigkeit	23 (27,1%)	23 (27,1%)	15 (17,6%)	1 (1,2%)	3 (3,2%)
Symptom	Tinnitus	Gewichtszunahme	Geruchsstörung	Gedächtnisstörung	
Häufigkeit	1 (1,2%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)	2 (2,4%)	

### **3.4.1 Spättoxizität in den einzelnen Gruppen**

Die Spättoxizität generell sowie die drei häufigsten Symptome wurden auf ihr Auftreten in den einzelnen Gruppen untersucht. Für das Auftreten später Nebenwirkungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ( $p=0,267$ , Fisher-Test). Für das Symptom Fatigue konnte allerdings ein signifikant unterschiedliches Auftreten gezeigt werden ( $p=0,019$ , Fisher-Test). Während in Gruppe 1 61,5% ( $n=8$ ) der Patienten eine Fatigue angaben, waren es in den anderen Gruppen zwischen 0 und 28,9%.

Die Symptome Cephalgien und Schwindel traten nicht signifikant unterschiedlich oft in den einzelnen Gruppen auf.

### **3.4.2 Spättoxizität bei voroperierten und nicht voroperierten Meningeomen**

Wie auch bei der Akuttoxizität (siehe Abschnitt 3.3.2) traten signifikant häufiger Spättoxizitäten bei nicht voroperierten Meningeomen (66,7%,  $n=10$ ) als bei operierten Tumoren auf (38,6%,  $n=27$ ;  $p=0,044$ ,  $\chi^2$ -Test).

Bei nicht operierten Meningeomen traten ebenfalls signifikant häufiger eine Fatigue ( $p=0,017$ ,  $\chi^2$ -Test) und eine Gedächtnisstörung ( $p=0,03$ , Fisher-Test) auf. Für alle anderen Symptome konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

### **3.4.3 Zusammenhang von Gesamtdosen an gefährdeten Strukturen und der Tumorgroße mit Spättoxizität**

Ebenso wie bereits bei der Analyse der Akuttoxizität, konnte auch hier kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Spättoxizität mit der Zunahme der maximalen bzw. mittleren Strahlendosis an gefährdeten Strukturen (Chiasma opticum, Innenohren und Sehnerven) gefunden werden.

In dieser Auswertung wurde auch überprüft, ob das Auftreten von Spätsymptomen mit der Tumorgroße (anhand der PTVs) korreliert (siehe Abschnitt 3.3.5).

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgroße und dem Auftreten von Spättoxizität für eines der Symptome festgestellt werden.

### **3.4.4 Zusammenhang von Spättoxizität mit Bestrahlungsschema und Strahlendosis**

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,109$ , Fisher-Test) zwischen dem gewählten Bestrahlungsschema und der Häufigkeit von Spättoxizität. Bei Gesamtdosen von 54-59,3 Gy traten bei 47,7% Spättoxizitäten auf, bei Dosen  $<54$  Gy bei 50% der Patienten (siehe Tabelle 9). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von Spättoxizitäten in Abhängigkeit von der Gesamtdosis.

*Tabelle 9 Verteilung der Spättoxizität in den einzelnen Bestrahlungsschemata*

		Spättoxizität		Gesamt
		nein	ja	
FSRT mit $\geq 59,4$ Gy	Anzahl	9	1	10
	%	90,0%	10,0%	100,0%
FSRT mit 54 bis $<59,4$ Gy	Anzahl	34	31	65
	%	52,3%	47,7%	100,0%
FSRT mit $<54$ Gy	Anzahl	2	3	5
	%	40,0%	60,0%	100,0%
SRS	Anzahl	3	2	5
	%	60,0%	40,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	48	37	85
	%	56,5%	43,5%	100,0%

In Tabelle 10 ist die Fallverteilung der drei häufigsten Symptome Cephalgien, Schwindel und Fatigue dargestellt. 31% der Patienten mit einer FSRT von 54 bis 59,3

Gy zeigten eine Fatigue oder Cephalgien und 20% gaben eine Schwindelsymptomatik an. Bei einer FSRT mit  $\geq 59,4$  Gy trat als einziges Symptom eine Fatigue bei einem Patienten auf. Von denjenigen, die mit einer FSRT mit  $< 54$  Gy bestrahlt wurden, beklagten jeweils zwei Patienten Cephalgien oder Schwindel, von einer Fatigue wurde dagegen nicht berichtet. Nach SRS erlitten die Patienten in zwei Fällen eine Abgeschlagenheit und ein Patient litt an Kopfschmerzen. Ein Unterschied bezüglich des Auftretens der Symptome konnte zwischen den einzelnen Dosierungsschemata nicht beobachtet werden.

*Tabelle 10 Häufigkeit der drei häufigsten Symptome der Spättoxizität in den einzelnen Bestrahlungsschemata*

	Cephalgien		Schwindel		Fatigue	
	0	1	0	1	0	1
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
FSRT mit 54 bis 59,3 Gy	45	20	52	13	45	20
FSRT mit $\geq 59,4$ Gy	10	0	10	0	9	1
FSRT mit $< 54$ Gy	3	2	3	2	5	0
SRS	4	1	5	0	3	2

Sowohl die drei Fälle in denen Sehstörungen auftraten als auch die mit Nausea, Tinnitus und Geruchsstörung wurden alle mit einer Dosis von 54-59,3 Gy bestrahlt, zu berücksichtigen ist die viel höhere Fallzahl der Patienten mit diesem Bestrahlungsschema (n=65). Für alle Symptome zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Bestrahlungsschemata und den Dosisgruppen.

Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier (Abb. 20) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Bestrahlungsschemata ( $p=0,067$ , Log-rank-Test). Beim Vergleich der Gesamtdosen, wie in der Abb. 21 ersichtlich, konnte ebenfalls kein Vorteil für die Höhe der applizierten Dosis gezeigt werden ( $p=0,505$ , Log-rank-Test).

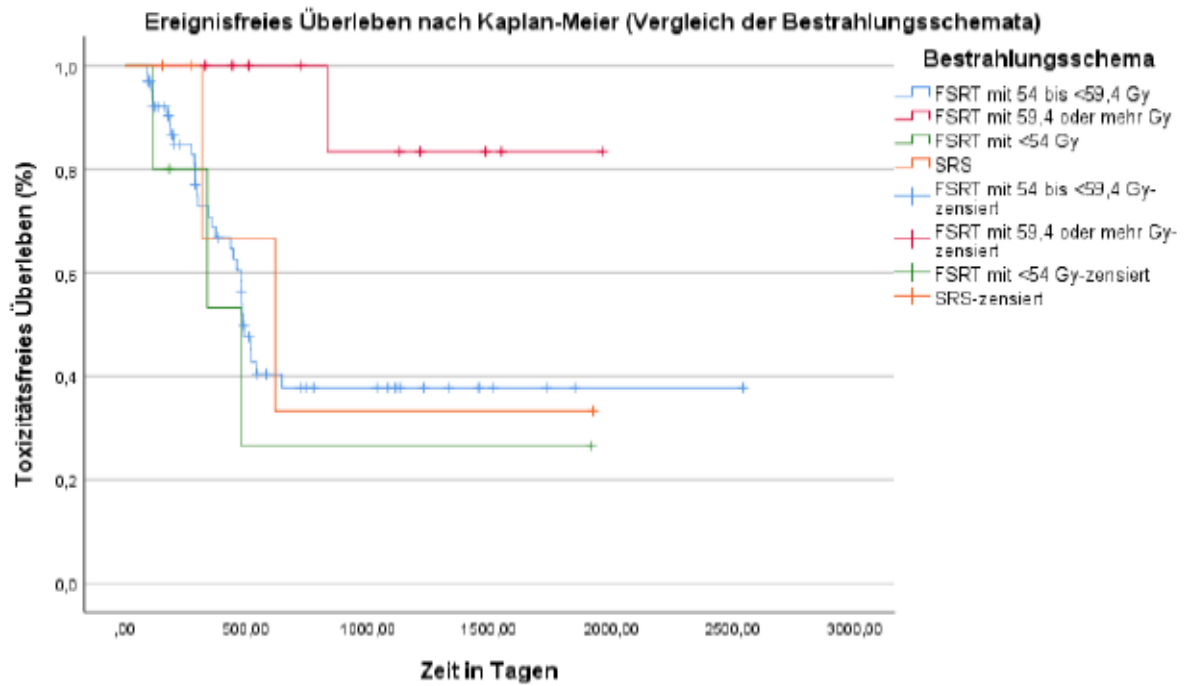


Abbildung 20 beschwerdefreies Überleben im Rahmen der Spättoxizität je nach Bestrahlungsschema

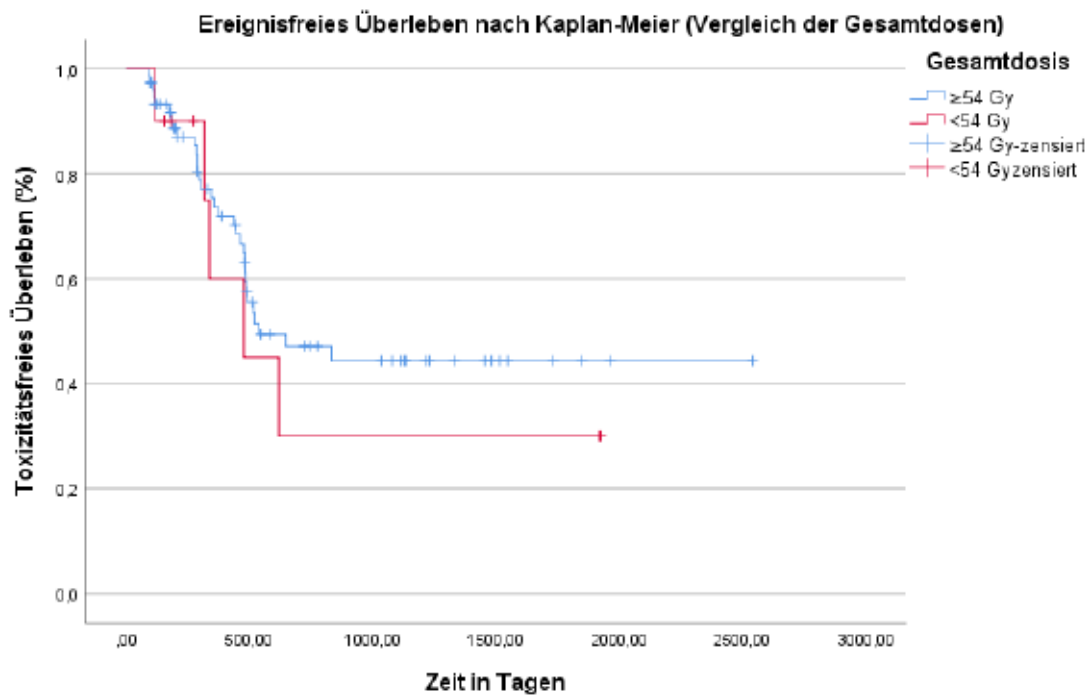


Abbildung 21 beschwerdefreies Überleben im Gesamtdosisvergleich

## **4 Diskussion**

### **4.1 Korrelation des Patienten- und Tumorkollektivs mit vorliegenden Studien**

In den meisten Aspekten stimmen die erhobenen epidemiologischen Daten mit denen bisheriger Studien überein. Das mediane Alter lag mit 62 Jahren im Mittelfeld im Vergleich mit dem anderer Studien (mittleres Alter 52 – 70 Jahre, Median 59 Jahre) (42, 80, 82–88, 96–100). Deutlich erkennbar war eine Zunahme der Erkrankung mit dem Alter. Der Abfall der Anzahl therapierter Patienten nach dem 80. Lebensjahr lässt sich sowohl durch die aktuelle Lebenserwartung und dem daraus resultierenden kleineren Bevölkerungskollektiv als auch die seltenere Therapieindikation in diesem Alter erklären.

Auch die Geschlechterverteilung von 2:1 bestätigte sich in den epidemiologischen Daten. Eine Verschiebung der Geschlechterverteilung zugunsten der Männer mit Zunahme des WHO Grades konnte auch in anderen Studien gezeigt werden (84, 87, 98), wohingegen deutlich mehr Frauen ein Meningeom Grad 1 (85, 88), insbesondere bei den radiologisch diagnostizierten Tumoren (42), aufwiesen.

Der Großteil der Neubildungen ließ sich histologisch einem WHO Stadium 1 zuordnen. Rund 25% konnten einem WHO Stadium 2 zugeordnet werden und zeigten somit eine Übereinstimmung mit den Zahlen, die seit der Änderung der Definition eines WHO Grad 2 Meningeoms erhoben wurden (3, 27, 28).

Rund drei Viertel der Patienten wiesen einen an der Schädelbasis lokalisierten Tumor auf, auch in den meisten anderen Studien war dies die häufigste Tumorlokalisation (42, 82, 83, 85, 86, 88, 96, 101). Dies lässt sich einerseits durch die hohe Inzidenz von Schädelbasismeningeomen, andererseits aber auch durch das mit ihnen verbundene hohe Operationsrisiko erklären. Sie liegen nahe an wichtigen, funktionellen Strukturen wie Hirnnerven und dem Sinus cavernosus und sind deshalb zum Teil nur schwer operativ zu entfernen (57). Aus diesem Grund werden SB-Meningeome häufig nur teil- oder gar nicht reseziert und häufiger bestrahlt als in anderen Regionen lokalisierte Tumoren.

Die Nachbeobachtungszeit ist mit ca. 34 Monaten im Vergleich zu anderen Studien (20-107 Monate, im Median 50 Monate) eher im unteren Bereich angeordnet (42, 80, 82–88, 96–100).

## **4.2 Progressionsfreies Überleben im ausgewerteten Gesamtkollektiv**

Insgesamt zeigten sich sehr gute lokale Kontrollraten mit einem PFS von 91,1% nach einem und 83,1% nach drei Jahren. In anderen Studien konnten ähnliche hohe Tumorkontrollraten erzielt werden. Di Franco et al. gaben ein PFS von 100% und 85% nach einem bzw. zwei Jahren an (96). Combs et al. erreichten sogar eine PFS-Rate von 95% nach drei Jahren (97), diese lässt sich möglicherweise aber auch durch den geringen Anteil an Grad 2 und 3 Meningeomen von insgesamt 7% erklären.

Die hohen PFS-Raten sprechen für ein gutes Ansprechen der Meningeome auf die Strahlentherapie. Aufgrund der retrospektiven Analyse der Daten und der fehlenden Randomisierung und Kontrolle kann man zwar nicht sicher sagen, ob die Tumorkontrolle wirklich auf die Bestrahlung oder auf das generell sehr langsame Wachstum von Meningeomen zurückzuführen ist, jedoch geben Studien, die relativ hohe Rezidivraten nach subtotaler Resektion ohne adjuvante Radiotherapie zeigten (61, 102–104), gute Anhaltspunkte für einen Überlebensvorteil nach Strahlentherapie.

Vergleicht man die Ergebnisse nach Strahlentherapie mit solchen nach Komplettresektion, welche als Simpson Grad 1-3 Resektion definiert wird (siehe oben), so ergeben sich keine Vorteile für die Strahlentherapie. PFS-Raten fünf Jahre nach GTR liegen zwischen 77 und 92,6% und sind somit vergleichbar mit denen nach Radiotherapie (58, 64).

## **4.3 Progressionsfreies Überleben in Bezug auf prognostische Faktoren**

### **4.3.1 WHO Stadium**

Das PFS für radiologisch und histologisch diagnostizierte WHO Grad 1 Tumore unterschied sich nicht. Dies spricht für eine gute Verlässlichkeit der radiologischen Diagnostik.

Für Meningeome des WHO Stadiums 1 zeigten sich ein besseres PFS mit 93,2% und 86,2% nach jeweils einem und drei Jahren im Vergleich zum WHO Stadium 2 mit 85,2% und 73,8%. Ein signifikant besseres PFS für WHO Grad 1 Tumoren konnte zwar nicht gezeigt werden, die Kaplan-Meier-Kurve zeigte aber eine Tendenz für einen Überlebensvorteil zumindest in den ersten zwei Jahren nach Strahlentherapie (siehe Abbildung 9). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die deutlich höhere PFS-Raten für benigne als für maligne Tumoren erzielten (82, 83). Die

Arbeiten, die nur benigne Meningeome untersucht haben, wiesen alle sehr hohe PFS-Raten von 93% und höher nach fünf Jahren auf (80, 85, 86, 88). Für Grad 2 Meningeome konnten dagegen nach gleicher Zeit nur Kontrollraten zwischen 50 und 75% erreicht werden (84, 87, 98, 99). Trotz fehlender Signifikanz wird die Tendenz eines progressionsfreien Überlebensvorteils für Meningeome WHO Grad 1 durch alle anderen Studien gestützt. In mehreren Auswertungen konnte ein signifikant besseres Überleben mit  $p < 0.001$  für benigne als für maligne Tumoren gezeigt werden (82, 83, 100).

#### **4.3.2 Vortherapien**

Bei der univariaten Analyse zeigte sich kein signifikant unterschiedliches progressionsfreies Überleben voroperierter im Vergleich zu nicht voroperierten Meningeomen. Ein leichter Vorteil zeichnete sich für nicht voroperierte Tumoren ab. Auch in anderen Studien hat man sich bereits mit dem prognostischen Wert chirurgischer Vortherapien auseinandergesetzt. Sowohl die Studie der Londoner Arbeitsgruppe als auch die von Fokas et al. zeigten in der univariaten Analyse ein signifikant schlechteres Outcome für voroperierte Tumoren ( $p=0,04$  bzw.  $p=0,028$ ) (86, 88). In der Auswertung von 275 Meningeomen an der Technischen Universität München konnte im Gegensatz zu den beiden zuvor genannten sogar ein multivariater Zusammenhang zwischen dem PFS und vorangegangener Resektion gezeigt werden ( $p=0,02$ ) (82). Combs et al. wiederum konnten bei der Untersuchung von 507 Schädelbasis-Tumoren keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Zeitpunkten der Radiotherapie feststellen ( $p=0,11$ , primäre, postoperative oder Radiotherapie nach Progress) (97) und Kaul et al. zeigten sogar ein signifikant besseres PFS für adjuvante als für primär bestrahlte Meningeome (100).

Zu Bedenken sind hier deshalb auch mögliche Confounder. Bei einem Teil der definitiv bestrahlten Tumoren handelt es sich um radiologisch diagnostizierte, symptomfreie und kleine Raumforderungen mit benignem Charakter. Auch wenn einige der Tumoren erst nach Progression bestrahlt wurden, handelt es sich dennoch fast ausschließlich um Grad 1 Meningeome.

Bei den voroperierten Tumoren handelte es sich dagegen entweder um atypische oder nach subtotaler Resektion bestrahlte Meningeome, was beides wie bereits erläutert prognostisch schlechte Faktoren für das Outcome sind.

Dieser Zusammenhang deutete sich auch dadurch an, dass mehr Patienten mit primärer definitiver Radiotherapie progressionsfrei blieben als mit anderen Vortherapien und sich für sie ein tendenziell längeres PFS abzeichnete (siehe Abbildung 13).

Anhand der Ergebnisse lässt sich somit nicht schlussfolgern, dass eine chirurgische Vortherapie das Outcome verschlechtert. Man kann lediglich festhalten, dass die Meningeome, die bereits voroperiert sind, aufgrund ihrer Ausgangssituation oft eine schlechtere Prognose haben.

#### **4.3.3 Tumorstatus**

Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des PFS zwischen Primärtumoren und Progressen festgestellt werden. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch die Arbeitsgruppen aus Rom und Winston-Salem (80, 98). Compter et al. stellten dagegen ein signifikant schlechteres Outcome für Patienten, die nach Rekurrenz therapiert worden sind, fest (83).

#### **4.3.4 Bestrahlungsschema und Strahlendosis**

Nach SRS und FSRT mit verschiedenen Gesamtdosen kristallisierte sich kein signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse heraus. Allerdings zeichnete sich eine Tendenz für einen Vorteil für die FSRT mit 54-59,3 Gy in der Kaplan-Meier-Kurve ab (siehe Abbildung 14).

Bei der Analyse der Gesamtdosen konnte diese Tendenz bestätigt werden. Es zeigte sich ein signifikant längeres PFS für Gesamtdosen zwischen 54 und 59,3 Gy im Vergleich zu höheren und niedrigen Gesamtdosen ( $p=0,041$ ).

Passend zu diesen Ergebnissen konnte auch die Gruppe aus Marburg bei der Auswertung von 318 benignen Meningeomen keinen Unterschied zwischen SRS und FSRT feststellen (86), genauso wenig wie Manabe et al. bei der Analyse radiologisch diagnostizierter Neubildungen (42). Eine Analyse der Berliner Charité ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich des PFS für nFSRT, hFSRT und SRS.

Während in einer retrospektiven Auswertung aus Florida kein signifikanter Unterschied für unterschiedliche Gesamtdosen (45-60 Gy) gezeigt werden konnte, zeigten Weber et al. in ihrer prospektiven Studie ein signifikant besseres PFS für eine Bestrahlung mit höheren Dosen von 60 Gy bei WHO Grad 2 Meningeomen (85, 105).



Eine Tendenz für ein besseres Outcome nach höheren Gesamtdosen konnte also auch durch Weber et al. bestätigt werden. Dass für Dosen  $\geq 59,4$  Gy das PFS wiederum schlechter ausfällt als für Dosen zwischen 54 und 59,3 Gy, könnte dadurch erklärt werden, dass mit höheren Dosen größere, rezidivierende und anaplastische Meningeome bestrahlt wurden. Diese haben generell ein höheres Rezidivrisiko und verschlechterten deshalb das PFS für eine FSRT mit  $\geq 59,4$  Gy. Insgesamt kann festgehalten werden, dass das PFS für alle Bestrahlungsschemata sehr gut ist, allerdings ein möglicher Vorteil für Bestrahlungsdosen von 54-59,3 Gy bestehen könnte.

#### **4.4 Beurteilung der Toxizität**

##### **4.4.1 Beurteilung der Akuttoxizität**

Die Akuttoxizität konnte insgesamt geringgehalten werden. Zwar traten bei knapp 56% der Patienten nach Bestrahlung neue Symptome auf, allerdings handelte es sich dabei größtenteils um verhältnismäßig harmlose Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Haarausfall. Zumeist waren die Symptome auch von kurzer Dauer bzw. traten nur während der Therapie auf. Compter et al. berichten von noch höher liegenden Akuttoxizitätsraten von 65%, wobei es sich auch hier in den meisten Fällen um milde Symptome handelte (83).

Schwerwiegendere Akuttoxizität trat hingegen mit bis zu 5% nur selten auf. Dazu zählten Symptome wie Hörminderungen, Seh- und Geschmacks- sowie Schlafstörungen.

Ähnliche Toxizitätsausmaße wurden auch in anderen Studien dokumentiert. Als häufigste Symptome werden auch von anderen Autoren Cephalgien und eine Fatigue bzw. Abgeschlagenheit benannt (80, 82, 84, 86, 100).

Einen sehr großen Anteil der Beschwerden machte auch die Alopezie aus, die in vielen Studien sogar bei allen Patienten auftrat (80, 86, 88).

Hörminderungen, Geschmacks- und Sehstörungen traten auch in anderen Untersuchungen mit Anteilen von je 1-6% auf, was vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Auswertung ist (82, 88, 96). Schlafstörungen wurden zwar von anderen Autoren nicht berichtet, dafür wurden andere Symptome dokumentiert, die in dieser Analyse nicht auftraten. Dazu zählten epileptische Anfälle, Trigeminusneuralgie, Sensibilitätsstörungen und Geruchsverlust (86, 96). Insgesamt traten aber auch diese

Symptome selten auf, z.B. in der Auswertung von Di Franco et al. bei 2% epileptische Anfälle (96).

Insgesamt kann festgehalten werden, dass Akuttoxizitäten zwar relativ häufig auftraten, es sich in dem Großteil der Fälle aber nur um sehr milde Nebenwirkungen handelte, sodass die Strahlentherapie insgesamt ein sicheres und nebenwirkungsarmes Verfahren bezüglich der Akuttoxizität darstellt.

### **Zusammenhang mit Bestrahlungsschema und -dosis**

Es zeigte sich die Tendenz, dass eine SRS ein geringeres Risiko für Akuttoxizität darstellt als FSRT, vor allem mit höheren Gesamtdosen. Während bei einer SRS nur rund 20% Beschwerden in den ersten 90 Tagen nach Bestrahlungsbeginn zeigten, waren es bei einer FSRT mit  $\geq 54$  Gy dagegen rund 60%.

Es stellte sich ein signifikant höheres Akuttoxizität-Auftreten bei Gesamt-Bestrahlungsdosen  $\geq 54$  Gy im Vergleich zu Dosen  $< 54$  Gy heraus.

Dies galt allerdings nicht für eine lokale Hauttoxizität, die sowohl bei höheren als auch bei niedrigeren Gesamtdosen bei ca. 45% der Patienten auftrat.

Letzteres bestätigte sich bei Fokas et al., in deren Auswertung alle Patienten an Haarausfall litten, unabhängig davon, ob sie mit SRS, hFSRT oder nFSRT therapiert wurden (86). Kaul et al. verzeichneten des Weiteren ein signifikant höheres Auftreten von Akuttoxizität bei nFSRT als bei hFSRT und SRS, was sich mit dem Ergebnis deckt, dass bei höheren Gesamtdosen häufiger Symptome auftreten. Allerdings haben sie diese Signifikanz nur für milde Beschwerden, sog. Grad 1 Toxizität, gezeigt. Für schwerere Akuttoxizität konnte kein Unterschied zwischen den einzelnen Bestrahlungsschemata gezeigt werden (100).

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch in dieser Auswertung. Für die Symptome Hörminderung, Seh-, Geschmacks- und Schlafstörungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Bestrahlungsschemata oder den Gesamtdosen gefunden werden. Bei Gesamtdosen  $\geq 54$  Gy trat signifikant häufiger eine Fatigue, welche eher zu den mildereren Symptomen zählt, auf als bei niedrigeren Dosen ( $p=0,017$ ).

Zusammenfassend lässt sich hier also festhalten, dass mit der Zunahme der Gesamtstrahlendosis das Risiko für Akuttoxizität anzusteigen scheint, dies aber ausschließlich für die mildereren Symptome gilt. Sowohl für die schwereren Symptome als auch für die Hauttoxizität kann kein Zusammenhang verzeichnet werden.

#### **4.4.2 Beurteilung der Spättoxizität**

Im Vergleich zur Akuttoxizität traten späte Beschwerden seltener auf. Rund 44% der Patienten zeigten mindestens ein Symptom, das als Nebenwirkung der Bestrahlung interpretiert werden konnte. Andere Studien gaben Werte zwischen 12 und 36% für die Spättoxizität an, wobei man auch berücksichtigen muss, dass nicht alle Autoren die Spättoxizität gleich definierten (83, 86, 100). Die Arbeitsgruppe, die bei 318 Fällen nur 12% Spättoxizität angaben, definierten diese als Symptome, die nach sechs Monaten oder später auftreten (86). Dementsprechend ist die Toxizitätsrate geringer, da in dem früheren Zeitraum, der in dieser Untersuchung eingeschlossen wurde, bereits viele Symptome auftraten.

Die letzte Toxizität wurde 832 Tage nach Bestrahlungsbeginn, d.h. nach ca. zwei Jahren und drei Monaten, angegeben. Betrachtet man die Abbildung 19, so kann man erkennen, dass in den ersten 500 Tagen häufig, danach dagegen nur noch vereinzelt Symptome auftreten.

Wird also in den ersten zwei bis spätestens drei Jahren nach Bestrahlung keine Spättoxizität festgestellt, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von späten Nebenwirkungen nur noch sehr gering.

Die beiden häufigsten Symptome waren Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit mit einem Anteil von jeweils ca. 27%. Auch Schwindel bzw. Gangunsicherheit traten mit 17,6% häufig auf. In der Auswertung von 297 Meningeom-Bestrahlungen in Berlin zeichneten sich Kopfschmerzen und Fatigue ebenfalls als die zwei häufigsten Grad 1 Symptome ab (100).

Weitere Beschwerden traten dagegen nur selten mit ca. 1-3% auf. Die Spättoxizität des Seh-, Geruchs- und Hörnervs sowie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen lagen somit unter den geforderten 5% gemäß der TD 5/5 Regel.

In anderen Studien zeigten sich schwerwiegende Nebenwirkungen, die oft als Grad 3 oder höher definiert wurden, insgesamt auch selten (83, 84, 86, 88, 100).

Schwerwiegende Symptome zeigten sich also insgesamt sehr selten und das Beschwerdeausmaß war gering, sodass man auch bezüglich der Spättoxizität von einem sicheren Therapieverfahren sprechen kann.

#### **Zusammenhang mit Bestrahlungsschema und -dosis**

Weder für die verschiedenen Bestrahlungsschemata noch für unterschiedliche Gesamtdosen konnte ein signifikant unterschiedliches Auftreten von Spättoxizität

festgestellt werden. Auch wenn sich die Tendenz abzeichnete, dass eine FSRT mit  $\geq 59,4$  Gy weniger Beschwerden verursachen könnte (siehe Abbildung 20,  $p=0,067$ ), konnte im Hinblick auf die Gesamtdosen dann kein wesentlicher Unterschied gezeigt werden.

In keiner der herangezogenen Studien wurde die Spättoxizität im Hinblick auf Häufigkeiten im Zusammenhang mit Bestrahlungsschema und Gesamtdosis untersucht.

Es wurde deutlich, dass alle Bestrahlungsschemata gleich sicher sind und auch mit höheren Strahlendosen nicht mehr späte Schäden auftreten als mit niedrigeren.

#### **4.4.3 Toxizität an gefährdeten Strukturen und Strahlendosis**

Sowohl für die Akut- als auch für die Spättoxizität wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der Höhe der eingestrahlten Dosis in Gray und den sich im Bestrahlungsfeld befindlichen Risikoorganen gibt. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden, da sowohl bei niedrigen als auch bei hohen Gesamtdosen Beschwerden auftraten, wie in Abbildung 18 beispielhaft für die Strahleneinwirkung am Chiasma opticum dargestellt. Zwar wurden insgesamt meist höhere Dosen verwendet, wenn eine Sehstörung auftrat, trotzdem fand sich bei einem Großteil der Patienten, die mit höheren Dosen bestrahlt wurden, keine Beschwerdesymptomatik. Auch niedrige Dosen konnten die Verhinderung eines Schadens nicht garantieren.

Es konnte also gezeigt werden, dass höhere Gesamtstrahlendosen das Risiko von Toxizität des Hirngewebes nicht erhöhen und somit auch in den gefährdeten Regionen sicher bestrahlt werden kann. Dieser Zusammenhang wurde in anderen Studien bisher nicht untersucht.

#### **4.4.4 Gesamtbeurteilung des Toxizitätsrisikos nach Radiatio**

Insgesamt kann man aufgrund der Ergebnisse zu dem Schluss kommen, dass die Bestrahlung von Meningeomen ein sicheres und nebenwirkungsarmes Verfahren, v.a. bezüglich schwererer Toxizität ist. Allerdings sollten bei der Einordnung dieser Ergebnisse einige wichtige Aspekte berücksichtigt werden.

Einerseits werden als schwerwiegendere Symptome diejenigen bezeichnet, die mit einem reversiblen oder irreversiblen Schaden einer Hirnstruktur einhergehen. Inwiefern welches Symptom sich wie stark auf die Lebensqualität der Patienten

auswirkt, ist nicht ausreichend geklärt. Auch eine andauernde Fatigue kann einen Menschen stark einschränken.

Eine Sehverschlechterung hingegen könnte für einen Patienten weniger beeinträchtigend sein, da sie möglicherweise durch eine Sehhilfe korrigierbar wäre. Um einschätzen zu können, wie sehr welches Symptom welche Patienten beeinträchtigt, könnte man den Patienten im Rahmen der Nachsorge zukünftig einen Fragebogen aushändigen, in dem sie ihre Lebensqualität vor und nach der Radiotherapie vergleichen sollen. Wichtige Informationen wären hier beispielsweise Arbeitsfähigkeit, Teilnahme am Sozialleben und körperliche Beschwerden.

Ein anderer wichtiger Aspekt bei der Auswertung der Toxizität besteht darin, dass Meningeome ähnliche Symptome verursachen können wie die Bestrahlung dieser Tumore. Wie bereits in Abschnitt 1.1.5 dargelegt, sind die häufigsten Symptome, die zur Diagnose eines Meningeoms führen, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Je nach Lokalisation des Tumors treten auch Beschwerden wie Sehstörungen oder Hörminderungen auf. Aus diesem Grund gestaltet sich es zum Teil schwierig abzugrenzen, ob die Beschwerden durch das Meningeom selbst oder durch die Strahlentherapie verursacht werden. Tritt nach Bestrahlung eine Progression des Meningeoms auf, könnten Symptome auch durch den Tumor selbst verursacht sein.

Dass einige Symptome möglicherweise durch den Tumor selbst verursacht sind, legen die Ergebnisse der Analyse der Toxizitäten in den einzelnen Gruppen 1-5 und der Vergleich der voroperierten mit den nicht voroperierten Tumoren dar.

Sowohl Akut- als auch Spättoxizitäten traten signifikant häufiger bei nicht voroperierten Tumoren auf. Bedenkt man, dass die Tumormasse durch die Resektion verringert wird, ist auch nachfolgend das Risiko für einen erhöhten Hirndruck mit entsprechenden Symptomen geringer. Möglicherweise könnte also der Tumor selbst zu einer Hirndrucksymptomatik bei Meningeomen, die nicht vorher (teil-)reseziert wurden, geführt haben. Für das Symptom Fatigue konnte auch ein signifikant häufigeres Auftreten bei nicht voroperierten Tumoren und ein signifikant unterschiedliches Auftreten zwischen den Gruppen festgestellt werden. In Gruppe 1 und somit bei den nicht vortherapierten Tumoren trat dieses Symptom wesentlich häufiger auf (61,5% der Patienten in Gruppe 1, 0-28,9% der Patienten in Gruppe 2-5). Der Tumor selbst und seine Größe spielen hier also möglicherweise auch eine Rolle für das Auftreten

von Symptomen. Zwar konnte kein Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem Auftreten von Symptomen festgestellt werden (vgl. Abschnitt 3.3.5 und 3.4.3), den Ausschluss einer Verursachung der Beschwerden durch das Meningeom selbst erlaubt diese Feststellung jedoch auch nicht.

Im Gegensatz dazu kann eine Toxizität verschleiert werden, wenn bereits vor Therapie Beschwerden bestanden und diese auch nach Radiatio weiterhin durch Tumorreste verursacht werden.

Während man insgesamt von einer recht hohen Sensitivität ausgehen kann, da jedes neue Symptom erfasst wurde, welches nicht eindeutig einer anderen Erkrankung zuzuordnen war, ist die Spezifität eher geringer einzuordnen.

Jedes Symptom, an dem ein Patient nach der Strahlentherapie leidet, sollte also mit Vorsicht und erst in der Zusammenschau aller Befunde und der Vorgeschichte als Toxizität eingeordnet werden.

Des Weiteren ist zu bedenken, dass die mediane strahlentherapeutische Nachbeobachtungsrate bei ca. 24 Monaten lag, die letzte Spättoxizität allerdings noch nach 27 Monaten erfasst wurde. Deshalb ist es möglich, dass nicht jede späte Nebenwirkung erfasst wurde.

Trotz dieser zu berücksichtigenden Aspekte kann die Strahlentherapie beim Meningeom als toxizitätsarm eingestuft werden. Auch wenn bei Gesamtdosen  $\geq 54$  Gy die akute Toxizitätsrate signifikant höher war, kann man aufgrund der geringeren Schwere der Symptome und aufgrund der nicht höheren späten Toxizitätsrate auch nFSRTs mit einer Dosis von  $\geq 54$  Gy sicher durchführen. Bestätigt wurde dies auch dadurch, dass kein Zusammenhang zwischen der Strahlendosis an gefährdeten Strukturen und deren Schädigung gefunden wurde.

#### **4.5 Gesamtfazit bezüglich der einzelnen Bestrahlungsschemata**

Alle unterschiedlichen Bestrahlungsschemata zeigten ein hohes PFS bei insgesamt niedriger Toxizität, somit können sowohl eine SRS als auch eine FSRT mit verschiedenen Gesamtdosen empfohlen werden. Da sich allerdings ein leichter Überlebensvorteil für Strahlendosen zwischen 54 und 59,3 Gy abzeichnete, kann nach Risiko-Nutzen-Abwägung eine generelle Empfehlung für eine FSRT mit diesen Gesamtdosen abgegeben werden. Wie es bereits der Fall am Uniklinikum Münster war, wird also empfohlen, dieses Schema weiterhin als Standardtherapie anzubieten.

Auf Patientenwunsch, bei sehr kleinen Tumoren und bei hoher Komorbidität des Patienten kann auf eine SRS als ebenfalls sicheres Verfahren mit guter Wirksamkeit zurückgegriffen werden.

Fraktionierte stereotaktische Bestrahlungen 59,4 Gy oder mehr sollten nur unter strenger Indikationsstellung durchgeführt werden, z.B. bei aggressiven, rezidivierenden Meningeomen, da bei diesen Gesamtdosen das Risiko für Akuttoxizität steigt während das PFS nicht weiter verbessert wird.

#### **4.6 Limitationen der Arbeit**

##### **Nachbeobachtungszeit**

Die mediane strahlentherapeutische Nachbeobachtungszeit betrug 16,5, die radiologische dagegen knapp 34 Monate. Dies ist für die Beobachtung von Meningeomen ein verhältnismäßig kurzer Zeitraum, da diese sehr langsam wachsen und noch nach 10 oder sogar erst nach mehr als 20 Jahren Rezidive zeigen können (102). Mögliche Prognose werden also in dieser Auswertung nicht erfasst. Die statistische Power sinkt durch die hohe Zahl an früh rezidierten Fällen stark, weshalb ein längeres Follow-Up der Patienten wünschenswert wäre (106). Das relativ kurze Nachbeobachtungsintervall senkt also die Aussagekraft der Ergebnisse, allerdings erreichten auch die meisten anderen Studien keine ausreichende Nachbeobachtungszeit, um möglichst alle Prognose zu erfassen. Das längste Intervall konnten Combs et al. mit knapp neun Jahren erreichen (97).

##### **Retrospektive Auswertung und mögliche Bias**

Die Analyse sämtlicher Daten erfolgte rein retrospektiv, was bedeutet, dass Zusammenhänge nur beobachtet werden können, aber keine Kausalität gezeigt werden kann. Es handelte sich weder um eine kontrollierte noch um eine randomisierte Studie, weshalb nur die Evidenzklasse 3 erreicht werden kann. Auch wenn die Bedingungen in der Klinik für alle Patienten möglichst konstant gehalten werden, konnte hier nicht die Gleichheit gewährleistet werden, wie es bei einer prospektiven Studie der Fall gewesen wäre (106).

Wie in allen Beobachtungsstudien muss deshalb eine Verzerrung der Ergebnisse durch Confounding berücksichtigt werden, d.h. dass aufgrund des Einflusses eines zusätzlichen Faktors eine Maßzahl verändert wird (106). Dies wurde bereits bei der

statistischen Auswertung berücksichtigt, weshalb eine Stratifizierung in Subgruppen stattfand.

Selektionsbias durch differentielles Loss-to-follow-Up sind nicht auszuschließen, da einige Patienten nicht bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit zu regelmäßigen Kontrollen erschienen sind (106).

Auch eine differentielle Missklassifikation, d.h. dass systematische Unterschiede beim Antwortverhalten der Probanden zu einer Verzerrung des Zusammenhangs führen, ist nicht auszuschließen. Die Toxizität wurde allein anhand der Patientenanamnese und klinischen Untersuchung beurteilt, wobei erstens retrospektiv die Dringlichkeit der Symptome schwer einzuschätzen ist und es zweitens auch durch unterschiedliches Antwortverhalten der Patienten gegenüber dem jeweiligen Arzt zu einer Über- bzw. Unterschätzung des Zusammenhangs kommen kann.

#### **Fehlende Daten und geringe Fallzahlen**

Nicht alle Daten konnten vollständig und homogen erhoben werden. Bei einigen Patienten konnten Befunde von bildgebenden Untersuchungen nicht eingesehen oder rückverfolgt werden. Des Weiteren konnten Parameter, wie z.B. das Simpson Stadium nach chirurgischer Resektion, nur für wenige Patienten erfasst werden. So konnten nicht alle möglicherweise wichtigen prognostischen Parameter für das Outcome der Patienten berücksichtigt werden.

Zur Beurteilung des Erfolgs der Therapie wurde nur das PFS herangezogen, andere patientenrelevante Parameter wie die Lebensqualität oder das Gesamtüberleben konnten dagegen nicht erfasst werden.

Ein Problem stellt auch die verhältnismäßig geringe Fallzahl dar. Diese ist durch die Seltenheit der Erkrankung generell und die Tatsache, dass nicht alle Meningeome bestrahlt werden, bedingt. Für seltene Erkrankungen ist es generell schwierig, eine hohe Fallzahl und somit Aussagekraft zu erreichen.

#### **4.7 Zusammenfassung und Ausblick**

Nach Zusammenschau aller Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Limitationen kann abschließend festgehalten werden, dass die Strahlentherapie beim Meningeom ein effektives und sicheres Verfahren darstellt. Das bisher am häufigsten genutzte Standardschema, eine FSRT mit 54-59,3 Gy in fünf Fraktionen pro Woche à 1,8-2 Gy stellt rückblickend auch das effektivste Schema bei nur geringem Nebenwirkungsrisiko



dar. Für Tumoren kleiner 35mm, die alle Indikationen für eine SRS erfüllen, sollte dieses Schema aufgrund der selteneren Akuttoxizität, des geringeren Zeit- und Kostenaufwands und der geringeren Belastung für den Patienten häufiger berücksichtigt werden. Die Indikation für eine FSRT mit  $\geq 59,4$  Gy muss hingegen eine klare Indikationsstellung erhalten, eine Nutzen-Risiko-Abwägung ist hier wichtig.

Um eine evidenz- und konsenzbasierte Handlungsempfehlung im Sinne einer Leitlinie abgeben zu können, sind in Zukunft randomisierte, kontrollierte Studien mit langer prospektiver Dauer notwendig. Eine Studie, die in dieser Hinsicht interessant werden könnte, ist die ROAM/EORTC-1308 der Arbeitsgruppe von Jenkinson et al. in Liverpool, die zeigen soll, ob frühe adjuvante Radiotherapie nach chirurgischer Resektion das Rezidivrisiko von atypischen Meningeomen senkt (107). Um umfassendere Handlungsempfehlungen abgeben zu können, sind allerdings weitere Studien notwendig.

## **5 Literaturverzeichnis**

1. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, Stroup NE, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-oncology* 2013; 15 Suppl 2:ii1-ii56. doi: 10.1093/neuonc/not151.
2. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AA. Incidence and clinicopathological features of meningioma. *Journal of Neurosurgery* 1989; (71):665–672. doi: 10.3171/jns.1989.71.5.0665.
3. Holleccek B, Zampella D, Urbschat S, Sahm F, Deimling A von, Oertel J, Ketter R. Incidence, mortality and outcome of meningiomas: A population-based study from Germany. *Cancer epidemiology* 2019; 62:101562. doi: 10.1016/j.canep.2019.07.001.
4. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llana JF. Incidental meningiomas in autopsy study. *Surgical neurology* 1987; 27(4):319–322. doi: 10.1016/0090-3019(87)90005-x.
5. Radhakrishnan K, Mokri B, Parisi JE, O'Fallon WM, Sunku J, Kurland LT. The trends in incidence of primary brain tumors in the population of Rochester, Minnesota. *Annals of neurology* 1995; 37(1):67–73. doi: 10.1002/ana.410370113.
6. Champeaux C, Dunn L. World Health Organization grade II meningiomas. *Acta Neurochirurgica* 2016; 158(5):921–929. doi: 10.1007/s00701-016-2771-y.
7. Brokinkel B, Holling M, Spille DC, Heß K, Sauerland C, Bleimüller C, Paulus W, Wölfer J, Stummer W. Surgery for meningioma in the elderly and long-term survival: comparison with an age- and sex-matched general population and with younger patients. *Journal of Neurosurgery* 2017; 126(4):1201–1211. doi: 10.3171/2016.2.JNS152611.
8. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, Vecht C. Meningioma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2008; 67(2):153–171. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.01.010.
9. Oya S, Kim S-H, Sade B, Lee JH. The natural history of intracranial meningiomas. *Journal of Neurosurgery* 2011; 114(5):1250–1256. doi: 10.3171/2010.12.JNS101623.

10. Maurice-Williams RS, Dunwoody G. Late diagnosis of frontal meningiomas presenting with psychiatric symptoms. *British medical journal* 1988; 296(6639):1785–1786. doi: 10.1136/bmj.296.6639.1785.
11. Krampla W, Newrkla S, Pfisterer W, Jungwirth S, Fischer P, Leitha T, Hruby W, Tragl KH. Frequency and risk factors for meningioma in clinically healthy 75-year-old patients: results of the Transdanube Ageing Study (VITA). *Cancer* 2004; 100(6):1208–1212. doi: 10.1002/cncr.20088.
12. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *Journal of neuro-oncology* 2010; 99(3):307–314. doi: 10.1007/s11060-010-0386-3.
13. Hemminki K, Li X, Collins VP. Parental cancer as a risk factor for brain tumors (Sweden). *Cancer Causes and Control* 2001; 12(3):195–199. doi: 10.1023/A:1011275704954.
14. Goshen Y, Stark B, Komreich L, Michowiz S, Feinmesser M, Yaniv I. High incidence of meningioma in cranial irradiated survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood&cancer* 2007; 49(3):294–297. doi: 10.1002/pbc.21153.
15. Bowers DC, Moskowitz CS, Chou JF, Mazewski CM, Neglia JP, Armstrong GT, Leisenring WM, Robison LL, Oeffinger KC. Morbidity and mortality associated with meningioma after cranial radiotherapy: A report from the childhood cancer survivor study. *Journal of clinical oncology* 2017; 35(14):1570–1576. doi: 10.1200/JCO.2016.70.1896.
16. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, Bouzas EA, Pikus A, Patronas N. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *American journal of medical genetics* 1994; 52(4):450–461. doi: 10.1002/ajmg.1320520411.
17. Vitis LR de, Tedde A, Vitelli F, Ammannati F, Mennonna P, Bigozzi U, Montali E, Papi L. Screening for mutations in the neurofibromatosis type 2 (NF2) gene in sporadic meningiomas. *Human Genetics* 1996; 97(5):632–637. doi: 10.1007/bf02281874.

18. Couldwell WT, Cannon-Albright LA. A description of familial clustering of meningiomas in the Utah population. *Neuro-oncology* 2017; 19(12):1683–1687. doi: 10.1093/neuonc/nox127.
19. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. *Journal of Neurosurgery* 2013; 118(3):649–656. doi: 10.3171/2012.9.JNS12811.
20. Ikeri NZ, Anunobi CC, Bankole OB. Progesterone receptor expression and Ki-67 labelling index of meningiomas in the Lagos university teaching hospital. *The Nigerian postgraduate medical journal* 2018; 25(1):17–20. doi: 10.4103/npmj.npmj\_16\_18.
21. Wigertz A, Lönn S, Mathiesen T, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *American journal of epidemiology* 2006; 164(7):629–636. doi: 10.1093/aje/kwj254.
22. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A von, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathologica* 2016; 131(6):803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
23. Barresi V, Lioni S, Caliri S, Caffo M. Histopathological features to define atypical meningioma: What does really matter for prognosis? *Brain Tumor Pathology* 2018; 35(3):168–180. doi: 10.1007/s10014-018-0318-z.
24. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. “Malignancy” in meningiomas. *Cancer* 1999; 85(9):2046–2056. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990501)85:9<2046::AID-CNCR23>3.0.CO;2-M.
25. Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma histopathology. *Neurosurgical focus* 2007; 23(4):E3. doi: 10.3171/FOC-07/10/E3.
26. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK. The WHO classification of tumors of the nervous system. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2002; 61(3):215-229. doi: 10.1093/jnen/61.3.215.

27. Smith SJ, Boddu S, Macarthur DC. Atypical meningiomas: WHO moved the goalposts? *British journal of neurosurgery* 2007; 21(6):588–592. doi: 10.1080/02688690701684246.
28. Pearson BE, Markert JM, Fisher WS, Guthrie BL, Fiveash JB, Palmer CA, Riley K. Hitting a moving target: evolution of a treatment paradigm for atypical meningiomas amid changing diagnostic criteria. *Neurosurgical focus* 2008; 24(5):E3. doi: 10.3171/FOC/2008/24/5/E3.
29. Gelabert-Gonzalez M, Fernandez-Villa JM, Iglesias-Pais M. Atypical and malignant intracranial meningiomas. *Revista de neurologia* 2004; 38(4):304–310. doi: 10.33588/rn.3804.2003608.
30. Buetow MP, Buetow PC, Smimiotopoulos JG. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *Radiographics* 1991; 11(6):1087–1106. doi: 10.1148/radiographics.11.6.1749851.
31. Campbell BA, Jhamb A, Maguire JA, Toyota B, Ma R. Meningiomas in 2009: controversies and future challenges. *American journal of clinical oncology* 2009; 32(1):73–85. doi: 10.1097/COC.0b013e31816fc920.
32. Klinger DR, Flores BC, Lewis JJ, Hatanpaa K, Choe K, Mickey B, Barnett S. Atypical meningiomas: Recurrence, reoperation, and radiotherapy. *World neurosurgery* 2015; 84:839–845. doi: 10.1016/j.wneu.2015.04.033.
33. Lubgan D, Rutzner S, Lambrecht U, Rössler K, Buchfelder M, Eyüpoglu I, Fietkau R, Semrau S. Stereotactic radiotherapy as primary definitive or postoperative treatment of intracranial meningioma of WHO grade II and III leads to better disease control than stereotactic radiotherapy of recurrent meningioma. *Journal of neuro-oncology* 2017; 134(2):407–416. doi: 10.1007/s11060-017-2540-7.
34. Kaul D, Budach V, Graaf L, Gollrad J, Badakhshi H. Outcome of elderly patients with meningioma after image-guided stereotactic radiotherapy: A study of 100 cases. *BioMed Research International* 2015; (4):1–6. doi: 10.1155/2015/868401.
35. Zimny A, Sasiadek M. Contribution of perfusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation of meningiomas and other extra-axial tumors: case reports and literature review. *Journal of neuro-oncology* 2011; 103(3):777–783. doi: 10.1007/s11060-010-0445-9.

36. Ohba S, Abe M, Hasegawa M, Hirose Y. Intraparenchymal meningioma: Clinical, radiologic, and histologic review. *World Neurosurgery* 2016; 92:23–30. doi: 10.1016/j.wneu.2016.04.098.
37. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet* 2004; 363(9420):1535–1543. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16153-9.
38. Liouta E, Koutsamakis C, Liakos F, Stranjalis G. Effects of intracranial meningioma location, size, and surgery on neurocognitive functions: a 3-year prospective study. *Journal of Neurosurgery* 2016; 124(6):1578–1584. doi: 10.3171/2015.6.JNS1549.
39. Xue H, Sveinsson O, Tomson T, Mathiesen T. Intracranial meningiomas and seizures: a review of the literature. *Acta Neurochirurgica* 2015; 157(9):1541–1548. doi: 10.1007/s00701-015-2495-4.
40. Fathi A-R, Roelcke U. Meningioma. *Current neurology and neuroscience reports* 2013; 13(4):337. doi: 10.1007/s11910-013-0337-4.
41. Tamrazi B, Shiroishi MS, Liu C-SJ. Advanced imaging of intracranial meningiomas. *Neurosurgery clinics of North America* 2016; 27(2):137–143. doi: 10.1016/j.nec.2015.11.004.
42. Manabe Y, Murai T, Ogino H, Tamura T, Iwabuchi M, Mori Y, Iwata H, Suzuki H, Shibamoto Y. CyberKnife stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy as first-line treatments for imaging-diagnosed intracranial meningiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2017; 57(12):627–633. doi: 10.2176/nmc.0a.2017-0115.
43. Zhang H, Rodiger LA, Shen T, Miao J, Oudkerk M. Preoperative subtyping of meningiomas by perfusion MR imaging. *Neuroradiology* 2008; 50(10):835–840. doi: 10.1007/s00234-008-0417-3.
44. Takeguchi T, Miki H, Shimizu T, Kikuchi K, Mochizuki T, Ohue S, Ohnishi T. The dural tail of intracranial meningiomas on fluid-attenuated inversion-recovery images. *Neuroradiology* 2004; 46(2):130–135. doi: 10.1007/s00234-003-1152-4.
45. Hallinan JTPD, Hegde AN, Lim WEH. Dilemmas and diagnostic difficulties in meningioma. *Clinical radiology* 2013; 68(8):837–844. doi: 10.1016/j.crad.2013.03.007.

46. Nowosielski M, Galldiks N, Iglseider S, Kickingereeder P, Deimling A von, Bendszus M, Wick W, Sahm F. Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro-oncology* 2017; 19(12):1588–1598. doi: 10.1093/neuonc/nox101.
47. Sato M, Tateishi K, Murata H, Kin T, Suenaga J, Takase H, Yoneyama T, Nishii T, Tateishi U, Yamamoto T, Saito N, Inoue T, Kawahara N. Three-dimensional multimodality fusion imaging as an educational and planning tool for deep-seated meningiomas. *British journal of neurosurgery* 2018; 32(5):509–515. doi: 10.1080/02688697.2018.1485877.
48. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent, Amand J P E, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MMB, van der Lugt A. Incidental findings on brain MRI in the general population. *The New England journal of medicine* 2007; 357(18):1821–1828. doi: 10.1056/NEJMoa070972.
49. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D, Barani IJ, McDermott MW, Parsa AT. Treatment decision making based on the published natural history and growth rate of small meningiomas. *Journal of Neurosurgery* 2010; 113(5):1036-1042. doi: 10.3171/2010.3.JNS091966.
50. Yano S, Kuratsu J. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *Journal of Neurosurgery* 2006; 105(4):538–543. doi: 10.3171/jns.2006.105.4.538.
51. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery* 2003; 53(1):62-71. doi: 10.1227/01.neu.0000068730.76856.58.
52. Rubin G, Herscovici Z, Laviv Y, Jackson S, Rappaport ZH. Outcome of untreated meningiomas. *The Israel medical association journal* 2011; 13(3):157–160.
53. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, Deimling A von, Stavrinou P, Lefranc F, Lund-Johansen M, Moyal EC-J, Brandsma D, Henriksson R, Soffietti R, Weller M. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncology* 2016; 17(9):e383-391. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30321-7.

54. Huntoon K, Toland AMS, Dahiya S. Meningioma: A review of clinicopathological and molecular aspects. *Frontiers in oncology* 2020; 10:579-599. doi: 10.3389/fonc.2020.579599.
55. Paldor I, Awad M, Sufaro YZ, Kaye AH, Shoshan Y. Review of controversies in management of non-benign meningioma. *Journal of clinical neuroscience* 2016; 31:37–46. doi: 10.1016/j.jocn.2016.03.014.
56. Alexiou GA, Gogou P, Markoula S, Kyritsis AP. Management of meningiomas. *Clinical neurology and neurosurgery* 2010; 112(3):177–182. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.12.011.
57. Bi WL, Dunn IF. Current and emerging principles in surgery for meningioma. *Chinese clinical oncology* 2017; 6(Suppl 1):S7. doi: 10.21037/cco.2017.06.10.
58. Gousias K, Schramm J, Simon M. The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management. *Journal of Neurosurgery* 2016; 125(3):551–560. doi: 10.3171/2015.9.JNS15754.
59. Nanda A, Bir SC, Maiti TK, Konar SK, Missios S, Guthikonda B. Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *Journal of Neurosurgery* 2017; 126(1):201–211. doi: 10.3171/2016.1.JNS151842.
60. Jenkinson MD, Waqar M, Farah JO, Farrell M, Barbagallo GMV, McManus R, Looby S, Hussey D, Fitzpatrick D, Certo F, Javadpour M. Early adjuvant radiotherapy in the treatment of atypical meningioma. *Journal of clinical neuroscience* 2016; 28:87–92. doi: 10.1016/j.jocn.2015.09.021.
61. Streckert EMS, Hess K, Sporns PB, Adeli A, Brokinkel C, Kriz J, Holling M, Eich HT, Paulus W, Spille DC, van Eck, Albertus T C J, Raleigh DR, McDermott MW, Stummer W, Brokinkel B. Clinical, radiological, and histopathological predictors for long-term prognosis after surgery for atypical meningiomas. *Acta Neurochirurgica* 2019; 161(8):1647–1656. doi: 10.1007/s00701-019-03956-8.
62. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 1957; 20(1):22–39. doi: 10.1136/jnnp.20.1.22.



63. Gallagher MJ, Jenkinson MD, Brodbelt AR, Mills SJ, Chavredakis E. WHO grade 1 meningioma recurrence: Are location and Simpson grade still relevant? *Clinical neurology and neurosurgery* 2016; 141:117–121. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.01.006.
64. Soyuer S, Chang EL, Selek U, Shi W, Maor MH, DeMonte F. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. *Radiotherapy and oncology* 2004; 71(1):85–90. doi: 10.1016/j.radonc.2004.01.006.
65. Sacko O, Sesay M, Roux F-E, Riem T, Grenier B, Liguoro D, Loiseau H. Intracranial meningioma surgery in the ninth decade of life. *Neurosurgery* 2007; 61(5):950-955. doi: 10.1227/01.neu.0000303190.80049.7d.
66. Voß KM, Spille DC, Sauerland C, Suero Molina E, Brokinkel C, Paulus W, Stummer W, Holling M, Jeibmann A, Brokinkel B. The Simpson grading in meningioma surgery: does the tumor location influence the prognostic value? *Journal of neuro-oncology* 2017; 133(3):641–651. doi: 10.1007/s11060-017-2481-1.
67. King DL, Chang CH, Pool JL. Radiotherapy in the management of meningiomas. *Acta Radiologica* 1966; 5(1):26–33. doi: 10.3109/02841856609139540.
68. Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE, Boldrey EB, Wara WM. Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. *Neurosurgery* 1987; 20(4):525–528. doi: 10.1227/00006123-198704000-00003.
69. Taylor BW, Marcus RB, Friedman WA, Ballinger WE, Million RR. The meningioma controversy: postoperative radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1988; 15(2):299–304. doi: 10.1016/s0360-3016(98)90008-6.
70. Fokas E, Henzel M, Surber G, Hamm K, Engenhardt-Cabillic R. Stereotactic radiotherapy of benign meningioma in the elderly: clinical outcome and toxicity in 121 patients. *Radiotherapy and oncology* 2014; 111(3):457–462. doi: 10.1016/j.radonc.2014.04.003.
71. Willers H, Dahm-Daphi J, Powell SN. Repair of radiation damage to DNA. *British journal of cancer* 2004; 90(7):1297–1301. doi: 10.1038/sj.bjc.6601729.
72. Yang ZX, Shen JT, Li YP, Zhao K, Shi CH, Xiao Y, Yu JJ, Guo WD, Li CC, Wang YQ, Li XL. Helical tomotherapy for cancer treatment: a rapid health technology

- assessment. *Journal of Evidence-Based Medicine* 2014; 7(3):192–218. doi: 10.1111/jebm.12109.
73. Johnson WD, Loredon LN, Slater JD. Surgery and radiotherapy: complementary tools in the management of benign intracranial tumors. *Neurosurgical focus* 2008; 24(5):E2,1-9. doi: 10.3171/FOC/2008/24/5/E2.
74. Maciunas RJ. Stereotactic radiosurgery. *Nature medicine* 1996; 2(6):712–713. doi: 10.1038/nm0696-712.
75. Morgan TM, Zaenger D, Switchenko JM, Eaton BR, Crocker IR, Ali AN, Shu H-KG. Fractionated radiotherapy is associated with lower rates of treatment-related edema than stereotactic radiosurgery in magnetic resonance imaging–defined meningiomas. *World neurosurgery* 2019; 121:e640-e646. doi: 10.1016/j.wneu.2018.09.179.
76. Eldebawy E, Mousa A, Reda W, Elgantiry M. Stereotactic radiosurgery and radiotherapy in benign intracranial meningioma. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 2011; 23(3):89–93. doi: 10.1016/j.jnci.2011.09.006.
77. Larsson B, Leksell L, Rexed B, Sourander P, Mair W, Andersson B. The high-energy proton beam as a neurosurgical tool. *Nature* 1958; 182(4644):1222–1223. doi: 10.1038/1821222a0.
78. Seung SK, Larson DA, Galvin JM, Mehta MP, Potters L, Schultz CJ, Yajnik SV, Hartford AC, Rosenthal SA. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) practice guideline for the performance of stereotactic radiosurgery (SRS). *American journal of clinical oncology* 2013; 36(3):310–315. doi: 10.1097/COC.0b013e31826e053d.
79. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, Martin JJ, Madhok R, Niranjan A, Flickinger JC. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 2008; 62(1):53–60. doi: 10.1227/01.NEU.0000311061.72626.0D.
80. Minniti G, Clarke E, Cavallo L, Osti MF, Esposito V, Cantore G, Cappabianca P, Enrici RM. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for large benign skull base meningiomas. *Radiation Oncology* 2011; 6(1):1–7. doi: 10.1186/1748-717X-6-36.

81. Zada G, Pagnini PG, Yu C, Erickson KT, Hirschbein J, Zelman V, Apuzzo MLJ. Long-term outcomes and patterns of tumor progression after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas. *Neurosurgery* 2010; 67(2):322-329. doi: 10.1227/01.NEU.0000371974.88873.15.
82. Kessel KA, Fischer H, Oechner M, Zimmer C, Meyer B, Combs SE. High-precision radiotherapy for meningiomas. *Strahlentherapie und Onkologie* 2017; 193(11):921–930. doi: 10.1007/s00066-017-1156-3.
83. Compter I, Zaugg K, Houben RMA, Dings JTA, Bosmans G, Buescher C, Anten, M M H M E, Baumert BG. High symptom improvement and local tumor control using stereotactic radiotherapy when given early after diagnosis of meningioma. A multicentre study. *Strahlentherapie und Onkologie* 2012; 188(10):887–893. doi: 10.1007/s00066-012-0155-7.
84. Adeberg S, Hartmann C, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, Deimling A von, Debus J, Combs SE. Long-Term outcome after radiotherapy in patients with atypical and malignant meningiomas—Clinical results in 85 patients Treated in a Single Institution Leading to Optimized Guidelines for Early Radiation Therapy. *International Journal of radiation oncology, biology, physics* 2012; 83(3):859–864. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.010.
85. Tanzler E, Morris CG, Kirwan JM, Amdur RJ, Mendenhall WM. Outcomes of WHO Grade I meningiomas receiving definitive or postoperative radiotherapy. *International Journal of radiation oncology, biology, physics* 2011; 79(2):508–513. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.11.032.
86. Fokas E, Henzel M, Surber G, Hamm K, Engenhardt-Cabillic R. Stereotactic radiation therapy for benign meningioma: long-term outcome in 318 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2014; 89(3):569–575. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.02.042.
87. Boulle G, Bracci S, Hitchcock K, Jacob J, Clausse E, Halley A, Belghith B, Kamsu Kom L, Canova C-H, Bielle F, Chevalier A, Peyre M, Mazon J-J, Maingon P, Feuvret L. Treatment of grade II-III intracranial meningioma with helical tomotherapy. *Journal of clinical neuroscience* 2019; 59:190–196. doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.073.

88. Soldà F, Wharram B, Ieso PB de, Bonner J, Ashley S, Brada M. Long-term efficacy of fractionated radiotherapy for benign meningiomas. *Radiotherapy and Oncology* 2013; 109(2):330–334. doi: 10.1016/j.radonc.2013.10.006.
89. Brenner DJ. Radiobiological Principles Underlying Stereotactic Radiation Therapy. In: Chin, Regine (Hg.) 2008 – Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery. S. 51–60.
90. Fatima N, Meola A, Pollom EL, Soltys SG, Chang SD. Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical focus* 2019; 46(6):E2. doi: 10.3171/2019.3.FOCUS1970.
91. Litré CF, Noudel R, Colin P, Sherpereel B, Peruzzi P, Rousseaux P. Radiothérapie stéréotaxique fractionnée des méningiomes de la gaine du nerf optique: à propos de huit cas. *Neurochirurgie* 2007; 53(5):333–338. doi: 10.1016/j.neuchi.2007.07.031.
92. Heller C, Yu C, Apuzzo MLJ. Techniques of stereotactic radiosurgery. In: Chin LS, Regine WF, Hrsg. Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery. New York, NY: Springer New York; 2008. S. 25–30.
93. Rong Y, Welsh JS. Dosimetric and clinical review of helical tomotherapy. *Expert Review of anticancer therapy* 2011; 11(2):309–320. doi: 10.1586/era.10.175.
94. Tulik M, Kabat D, Kycia RA, Tabor Z, Woszczyzna A, Latała Z. A framework for alignment of on-board imagers of medical linear accelerators. *Physica medica* 2018; 47:80–85. doi: 10.1016/j.ejmp.2018.02.017.
95. Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1991; 21(1):109–122. doi: 10.1016/0360-3016(91)90171-Y.
96. Di Franco R, Borzillo V, Ravo V, Falivene S, Romano FJ, Muto M, Cammarota F, Totaro G, Ametrano G, Rossetti S, Cavaliere C, Aniello C d', Iovane G, Porricelli MA, Berretta M, Botti G, Starace L, La Salvia E, Facchini G, Muto P. Radiosurgery and stereotactic radiotherapy with cyberknife system for meningioma treatment. *Neuroradiology Journal* 2018; 31(1):18–26. doi: 10.1177/1971400917744885.

97. Combs SE, Adeberg S, Dittmar J-O, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, Huber PE, Debus J. Skull base meningiomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiotherapy and Oncology* 2013; 106(2):186–191. doi: 10.1016/j.radonc.2012.07.008.
98. Dohm A, McTyre ER, Chan MD, Fan C, Isom S, Bourland JD, Mott RT, Cramer CK, Tatter SB, Laxton AW. Early or late radiotherapy following gross or subtotal resection for atypical meningiomas: Clinical outcomes and local control. *Journal of clinical neuroscience* 2017; 46:90–98. doi: 10.1016/j.jocn.2017.08.023.
99. El-Khatib M, El Majdoub F, Hoevels M, Kocher M, Muller R-P, Steiger H-J, Sturm V, Maarouf M. Stereotactic LINAC radiosurgery for incompletely resected or recurrent atypical and anaplastic meningiomas. *Acta Neurochirurgica* 2011; 153(9):1761–1767. doi: 10.1007/s00701-011-1073-7.
100. Kaul D, Budach V, Wurm R, Gruen A, Graaf L, Habbel P, Badakhshi H. Linac-based stereotactic radiotherapy and radiosurgery in patients with meningioma. *Radiation Oncology* 2014; 9(1):1–9. doi: 10.1186/1748-717X-9-78.
101. Kollová A, Liscák R, Novotný J, Vladyka V, Simonová G, Janousková L. Gamma Knife surgery for benign meningioma. *Journal of Neurosurgery* 2007; 107(2):325–336. doi: 10.3171/JNS-07/08/0325.
102. Mathiesen T, Lindquist C, Kihlstrom L, Karlsson B. Recurrence of cranial base meningiomas. *Neurosurgery* 1996; 39(1):2-9. doi: 10.1097/00006123-199607000-00002.
103. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, Shaw EG. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clinic proceedings* 1998; 73(10):936–942. doi: 10.4065/73.10.936.
104. Hasselid BF, Meling TR, Rønning P, Scheie D, Helseth E. Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal: clinical article. *Journal of Neurosurgery* 2012; 117(6):999–1006. doi: 10.3171/2012.9.JNS12294.
105. Weber DC, Ares C, Villa S, Peerdeman SM, Renard L, Baumert BG, Lucas A, Veninga T, Pica A, Jefferies S, Ricardi U, Miralbell R, Stelmes J-J, Liu Y, Collette

L, Collette S. Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: A phase-II parallel non-randomized and observation study (EORTC 22042-26042). *Radiotherapy and Oncology* 2018; 128(2):260–265. doi: 10.1016/j.radonc.2018.06.018.

106. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002; 359(9303):341–345. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07500-1.

107. Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, Young B, Gillard H, Vinten J, Bulbeck H, Das K, Farrell M, Looby S, Hickey H, Preusser M, Mallucci CL, Hughes D, Gamble C, Weber DC. The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus observation following surgical resection of atypical meningioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16:519. doi: 10.1186/s13063-015-1040-3.

## **6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abbildung 1 Altersverteilung zum Bestrahlungszeitpunkt in Jahren .....	21
Abbildung 2 Verteilung der WHO Stadien in Bezug auf das Geschlecht .....	22
Abbildung 3 Anteile der einzelnen WHO Stadien .....	22
Abbildung 4 Lokalisationen der Meningeome .....	23
Abbildung 5 Verteilung der Vortherapien je nach WHO Stadium.....	24
Abbildung 6 Verteilung der Bestrahlungsschemata in den einzelnen WHO Stadien	26
Abbildung 7 Vergleich der alleinigen strahlentherapeutischen mit der gesamten Nachbeobachtungszeit .....	27
Abbildung 8 Progressionsfreies Überleben im Gesamtkollektiv.....	28
Abbildung 9 Progressionsfreies Überleben der einzelnen WHO Stadien .....	28
Abbildung 10 PFS der radiologisch vs. histologisch diagnostizierten WHO Grad 1 Tumore.....	29
Abbildung 11 PFS für voroperierte bzw. nicht voroperierte Meningeome .....	30
Abbildung 12 Progressionsfreies Überleben primärer und rezidivierender Meningeome	30
Abbildung 13 Progressionsfreies Überleben der einzelnen Therapiestatus .....	31
Abbildung 14 Progressionsfreies Überleben je nach Bestrahlungsschema.....	32
Abbildung 15 Progressionsfreies Überleben je nach Gesamtdosis .....	33
Abbildung 16 absolute Häufigkeiten der überwiegenden Symptome im Rahmen der Akuttoxizität .....	36
Abbildung 17 absolute Häufigkeit der selten auftretenden Symptome im Rahmen der Akuttoxizität .....	37
Abbildung 18 Auftreten einer Sehstörung in Abhängigkeit von der maximalen Dosis am Chiasma .....	37
Abbildung 19 beschwerdefreies Überleben nach Radiotherapie im Rahmen der Spättoxizität.....	39
Abbildung 20 beschwerdefreies Überleben im Rahmen der Spättoxizität je nach Bestrahlungsschema .....	43
Abbildung 21 beschwerdefreies Überleben im Gesamtdosisvergleich .....	43

Tabelle 1 WHO-Klassifikation von Meningeomen von 2000 bis 2016 (22, 25, 26) .....	3
Tabelle 2 Häufigkeit von Progressen in den einzelnen Vortherapie-Gruppen .....	31
Tabelle 3 Absolute und relative Häufigkeiten der Symptome der Akuttoxizität .....	34
Tabelle 4 Häufigkeiten der Akuttoxizität in den einzelnen Gruppen .....	34
Tabelle 5 Akuttoxizität der einzelnen Bestrahlungsschemata .....	35
Tabelle 6 Akuttoxizität in Abhängigkeit von der Gesamtdosis .....	35
Tabelle 7 Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Tumorgroße bei Patienten mit/ohne Sehstörung .....	38
Tabelle 8 absolute und relative Häufigkeiten der Symptome im Rahmen der Spättoxizität .....	40
Tabelle 9 Verteilung der Spättoxizität in den einzelnen Bestrahlungsschemata .....	41
Tabelle 10 Häufigkeit der drei häufigsten Symptome der Spättoxizität in den einzelnen Bestrahlungsschemata .....	42



## **7 Abkürzungsverzeichnis**

60 Co – Cobalt-60 Isotop

ALL – akute lymphatische Leukämie

BMI – body mass index

CBTRUS – Central Brain Tumor Registry of the United States

CT – Computertomographie

DNS – Desoxyribonukleinsäure

GTR – gross total resection

Gy – Gray

hFSRT – hypofraktionierte fraktionierte stereotaktische Radiotherapie

hpf – high power field

MRT – Magnetresonanztomographie

MV – Megavolt

NF – Neurofibromatose

nFSRT – normofraktionierte fraktionierte stereotaktische Radiotherapie

PET – Positronenemissionstomographie

PFS – progression free survival

PTV – planning target volume

SB-Meningeom – Schädelbasis-Meningeom

SRS – stereotactic radiosurgery

SSTR2 – Somatostatinrezeptor Typ 2

STR – subtotal resection

WHO – World Health Organisation

ZNS – zentrales Nervensystem





## **9 Danksagung**

Als Erstes möchte ich mich bei der neurochirurgischen Abteilung des Uniklinikums Münsters für die freundliche Zuweisung ihrer Patienten an die strahlentherapeutische Klinik und die Überlassung ihrer Daten für meine Arbeit bedanken.

Ein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Eich, der die Fertigstellung meines Projektes ermöglichte und auf dessen schnelle Unterstützung und Hilfe ich jederzeit zählen konnte.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Frau Dr. Trog bedanken, da das ganze Projekt nur dank Ihrer Hilfe aufrechterhalten werden konnte. Sie stand mir stets mit voller Unterstützung beiseite und klärte alle Probleme und Fragen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. Kriz bedanken, der mir diese Arbeit ermöglicht und mich immer tatkräftig unterstützt hat. Auch nachdem er nicht mehr an der Uniklinik Münster arbeitete, half er mir mit allen seinen Möglichkeiten, das Projekt weiterzuführen und stand mir weiterhin als Ansprechpartner zur Verfügung.

Danken möchte ich auch Frau Brinkhaus, die für das Klinik- und Studienmanagement der Strahlentherapie am Uniklinikum Münster zuständig ist. Sie fand für jedes Problem eine Lösung und bewahrte mich zwischenzeitlich vor der Verzweiflung.

Ein herzlicher Dank geht auch an meine Familie, die mich immer unterstützt und mir zur Seite steht und mir diesen großen Schritt erst ermöglicht hat.

## Anhang

Nachweis der Bewilligung der Studie durch die verantwortliche Ethik-Kommission (Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Aktenzeichen 2019-065-f-S, bewilligt am 18.02.2019) – Seite 1

### Patientenschutz | Forschungsfreiheit



ÄRZTEKAMMER  
WESTFALEN-LIPPE



WESTFÄLISCHE  
WILHELMS-UNIVERSITÄT  
MÜNSTER

### ETHIK KOMMISSION

der Ärztekammer Westfalen-Lippe und  
der Westfälischen Wilhelms-Universität

Ethik-Kommission Münster · Gartenstraße 210 – 214 · 48147 Münster

Herrn  
PD Dr. med. Jan Kriz  
Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Strahlentherapie - Radioonkologie  
Albert-Schweitzer-Campus 1,-Gebäude-A1  
48149 Münster

Gartenstraße 210 – 214  
48147 Münster, Germany  
Tel.: +49 (0)251 929 2460  
Fax: +49 (0)251 929 2478  
E-Mail: ethik-kommission@aekwf.de  
www.ethik-kommission.uni-muenster.de

18. Februar 2019 *MB 19.02.19*

**Unser Aktenzeichen:** 2019-065-f-S (bitte immer angeben!)  
**Titel des Forschungsvorhabens:** „Effektivität und Nebenwirkungen der Radiatio von Meningeomen“

#### Beratung und Bewertung

Sehr geehrter Herr Dr. Kriz,

mit Schreiben vom 20.11.2018 die zustimmende Bewertung zu oben genanntem Forschungsvorhaben beantragt. Die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung vom 08.02.2019 über Ihren Antrag beraten und beschlossen:

**Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.**

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Über die Gebühren erhalten Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid.

#### Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät die Ethik-Kommission die der Ärztekammer Westfalen-Lippe angehörenden Ärztinnen und Ärzte zu den mit dem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Berufsordnung ÄKWL.

Die Einschätzung der Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

Es haben keine Mitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt im Einklang mit der Deklaration von Helsinki nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien vor Studienbeginn in einem öffentlich zugänglichen Register, das

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel  
Stellvertretende Vorsitzende: Prof. Dr. phil. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller, Dr. jur. D. Keysers

Nachweis der Bewilligung der Studie durch die verantwortliche Ethikkommission (Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Aktenzeichen 2019-065-f-S, bewilligt am 18.02.2019) – Seite 2

Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
unser Az.: 2019-065-f-S  
Schrieben vom: 18. Februar 2019

die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. Ausführliche Informationen zur International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictcp/about/en/>

Zu den Kriterien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) sei beispielsweise verwiesen auf die Informationen unter:

<http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>

Das WHO Primär-Register für Deutschland ist das Deutsche Register für Klinische Studien (DRKS) in Freiburg. Es erfüllt die Forderungen der Fachzeitschriften:

<http://www.drks.de/index.html>

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und geht davon aus, dass Sie nach Abschluss des Vorhabens über die Ergebnisse berichten werden.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. jur. Dagmar Keyzers  
Stellv. Vorsitzende der Ethik-Kommission

Nachweis der Bewilligung der Studie durch die verantwortliche Ethikkommission (Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Aktenzeichen 2019-065-f-S, bewilligt am 18.02.2019) – Seite 3

Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
 unser Az.: 2019-065-f-S  
 Schreiben vom: 18. Februar 2019

**Anhang 1**

**Folgende Unterlagen haben bei der Beschlussfassung vorgelegen:**

Bei mehreren Versionen eines Dokumentes bezieht sich unsere Bewertung stets auf die letzte Version.

Eingang	Datierung	Anlage
22.01.2019	22.01.2019	Anschreiben
22.01.2019	22.01.2019	Antrag
22.01.2019	22.01.2019	Biometrisches Gutachten_Hegerfeld_Kriz

**Anhang 2**

**Folgende Mitglieder der Ethik-Kommission haben an der Beratung und Beschlussfassung in der Sitzung am 08.02.2019 teilgenommen:**

Univ.-Prof. Dr. med. <b>Wolfgang E. Berdel</b> Universitätsklinikum Münster, Seniorprofessor, ehem. Direktor der Med. Klinik A	Prof. Dr. med. Dr. phil. <b>Gerhard Brodner</b> Fachklinik Hornheide, Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Herr <b>Michael Finke</b> Diplompädagoge und Kinder- und Jugendpsychotherapeut, Osnabrück	Dr. jur. <b>Dagmar Keyzers</b> Anwaltssozietät Dr. Eick & Partner GbR, Hamm
Univ.-Prof. Dr. <b>Wolfgang Köpcke</b> Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Institut für Biometrie und klinische Forschung	Univ.-Prof. Dr. med. <b>Frank Ulrich Müller</b> Universitätsklinikum Münster, Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Univ.-Prof. em. Dr. med. <b>Jörg Ritter</b> Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie	Univ.-Prof. Dr. theol. <b>Traugott Roser</b> Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Seminar für praktische Theologie und Religionspädagogik
Herr <b>Alfred Storck</b> Sonderschulrektor i. R., St. Elisabeth Schule, Steinfurt	Dr. rer. nat. <b>Dorothea Voß</b> Apothekerin für klinische Pharmazie und Apothekerin für prakt. und theoret. Ausbildung i.R., Münster