

**Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. M. Flentje

**Die strahlentherapeutische Behandlung von
Meningeomen an der Klinik für Strahlentherapie des
Universitätsklinikums Würzburg von 1994 bis 2014:
Klinische Ergebnisse**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilian-Universität Würzburg

vorgelegt von

Jannik Trömel

aus Esslingen am Neckar

Würzburg, den 12.12.2017



Referent: Prof. Dr. med. Michael Flentje

Korreferent: PD Dr. med. Mario Löhr

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 29.08.2019

Der Promovend ist Arzt.

Meinen Eltern

Angelika und Ludwig

in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie.....	1
1.2	Ätiologie	1
1.3	Lokalisation	2
1.4	Symptomatik	2
1.5	Diagnostik	3
1.6	Therapie	4
1.7	Fragestellung	9
2	Material und Methoden.....	10
2.1	Material	10
2.2	Methoden	10
2.3	Statistik.....	13
3	Ergebnisse	15
3.1	Patientencharakteristika	15
3.2	Therapiedaten	20
3.3	Therapieeffekt	24
3.3.1	Lokale Kontrolle.....	24
3.3.1.1	Einflussfaktoren der lokalen Kontrolle	25
3.3.1.2	Zusammenfassung.....	31
3.3.1.3	Multivariate Analyse	32
3.3.2	Gesamtüberleben	34
3.3.2.1	Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens.....	34
3.3.2.2	Zusammenfassung.....	39
3.3.2.3	Multivariate Analyse	40
3.4	Toxizitäten und Dosen auf Risikoorgane.....	40
3.4.1	Akute Nebenwirkungen.....	40
3.4.2	Chronische Nebenwirkungen.....	41
3.4.3	Dosen auf Risikoorgane	43
3.5	Fragebogen zur Lebensqualität.....	44
3.5.1	Vergleich mit der Normalbevölkerung.....	48
3.5.2	Vergleich mit Hirntumorpatienten.....	49

4	Diskussion	52
4.1	Therapieeffekt	52
4.1.1	Lokale Kontrolle.....	52
4.1.2	Gesamtüberleben	55
4.2	Stellenwert der Radiotherapie und Ausblick.....	58
4.3	Toxizitäten.....	61
4.3.1	Akute Toxizitäten	61
4.3.2	Chronische Toxizitäten	61
4.4	Lebensqualität.....	64
4.5	Limitationen.....	67
5	Zusammenfassung	68
6	Anhang	70
7	Literaturverzeichnis	77

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADL	Activities of Daily Living, Aktivitäten des täglichen Lebens
AE	Adverse Events, Nebenwirkungen, Toxizitäten
AZ	Allgemeinzustand
BN20	Lebensqualitätsfragebogen (BN = Brain)
C30	Lebensqualitätsfragebogen
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Katalog mit Auflistung der Toxizitäten)
CTV	Clinical Target Volume / Klinisches Zielvolumen
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FSRT	Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
GTV	Gross Tumor Volume / makroskopisch sichtbarer Tumor
Gy	Gray (Einheit der Dosis)
Hazard	Risiko
Hochrisiko- meningeom	Meningeom mit den WHO-Graden II oder III
IGRT	Image-guided radiotherapy / bildgeführte Strahlentherapie
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie

KPS	Karnofsky Performance Index / Score in %
LQ	Lebensqualität
Mean	Mittel, Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Mittelwert, Mittel, mean value
n	Anzahl
N.	Nervus
NA	nicht vorhanden / not available
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NF	Neurofibromatose
OP	Operation
PACS	Picture Archiving and Communication System
PTV	Planning Target Volume / Planungszielvolumen
QLQ-BN20	Lebensqualitätsfragebogen (BN = Brain)
QLQ-C30	Lebensqualitätsfragebogen
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SAP	Kliniksoftware für elektronische Patientenakten
SD	Standardabweichung /standard deviation
SIB	Simultan integrierter Boost (Verwendung bei IMRT)
SIS	Strahlentherapie Informationssystem V2.03
Tab.	Tabelle

vs. versus / gegenübergestellt

WHO World Health Organization

ZNS Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Verteilung der Histologie	16
Abb. 2:	Verteilung der Resektionsgrade	17
Abb. 3:	Verteilung des Zeitpunktes der RT	21
Abb. 4:	Verteilung der Bestrahlungstechniken	22
Abb. 5:	Lokale Kontrolle (LK)	24
Abb. 6:	Lokale Kontrolle, Einflussfaktor Histologie	26
Abb. 7:	Lokale Kontrolle, Einflussfaktor Lokalisation	29
Abb. 8:	Gesamtüberleben (GÜ)	34
Abb. 9:	Gesamtüberleben, Einflussfaktor Histologie	35
Abb. 10:	Gesamtüberleben, Einflussfaktor Karnofsky-Index	36
Abb. 11:	Gesamtüberleben, Einflussfaktor GTV	37
Abb. 12:	Gesamtüberleben, Einflussfaktor Alter	38
Abb. 13:	Akute Nebenwirkungen	41
Abb. 14:	Chronische Nebenwirkungen	42
Abb. 15:	Auswertung des QLQ-C30	46
Abb. 16:	Auswertung des QLQ-BN20	47
Abb. 17:	QLQ-C30, Vergleich mit der Normalbevölkerung (Funktionsskalen)	48
Abb. 18:	QLQ-C30, Vergleich mit der Normalbevölkerung (Symptomskalen)	49
Abb. 19:	Selbst erstellter Fragebogen	70

Abb. 20:	QLQ-C30, Seite 1	71
Abb. 21:	QLQ-C30, Seite 2	72
Abb. 22:	QLQ-BN20	73

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen	2
Tab. 2:	WHO-Klassifikation der Meningeome	4
Tab. 3:	Simpson-Klassifikation der Resektionsgrade	5
Tab. 4:	Die sechs häufigsten Patientengruppen	17
Tab. 5:	Patientencharakteristika	19
Tab. 6:	Therapiedaten	23
Tab. 7:	Lokale Kontrolle, unterteilt nach WHO-Graden	26
Tab. 8:	Paarweiser Signifikanzvergleich, Histologie (LK)	27
Tab. 9:	Lokale Kontrolle der häufigsten Behandlungsgruppen	27
Tab. 10:	Paarweiser Signifikanzvergleich, Zeitpunktes der RT (LK)	28
Tab. 11:	Zusammenfassung der univariaten Analyse (LK)	31
Tab. 12:	Multivariate Analyse (LK)	33
Tab. 13:	Gesamtüberleben, unterteilt nach WHO-Graden	35
Tab. 14:	Zusammenfassung der univariaten Analyse (GÜ)	39
Tab. 15:	Multivariate Analyse (Gesamtüberleben)	40
Tab. 16:	Dosen auf Risikoorgane	43
Tab. 17:	Allgemeine Auswertung der Fragebogen	45
Tab. 18:	Systematische Auswertung des QLQ-C30	45
Tab. 19:	Systematische Auswertung des QLQ-BN20	46
Tab. 20:	Literaturvergleich C30 mit Hirntumorpatienten	50
Tab. 21:	Literaturvergleich BN20 mit Hirntumorpatienten	51

Tab. 22:	Literaturvergleich lokale Kontrolle und Einflussfaktoren	55
Tab. 23:	Literaturvergleich Gesamtüberleben und Einflussfaktoren	57
Tab. 24:	Zusammenfassende Darstellung aller Nebenwirkungen	74

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Meningeome sind mit über 35% die häufigsten primären intrakraniellen Hirntumoren [1]. Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt 65 Jahre [2]. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter zu. Deshalb ist mit einem erwarteten Anstieg der Inzidenz in den nächsten Jahren zu rechnen [3]. Die durchschnittliche altersjustierte Inzidenz in den Jahren 2004 bis 2011 lag bei 7,6 pro 100,000 [2]. Es liegt eine Gynäkotropie von 3:2 bis zu 24:1 vor [4]. Männliches Geschlecht ist mit aggressiveren Meningeomen assoziiert [5]. Asymptomatische Träger eines Meningeoms wurden in 2% aller autopsierten Patienten der Gesamtbevölkerung festgestellt [6, 7]. Die Häufigkeit dieses Tumors in der Bevölkerung unterstreicht, von welcher Wichtigkeit akkurate Kenntnis über die adäquate Behandlung von Meningeomen ist.

1.2 Ätiologie

Meningeome sind meist rundliche Tumoren des zentralen Nervensystems. Sie gehen vermutlich aus den meningoethelialen Deckzellen der Arachnoidea hervor, bewiesen ist dies jedoch nicht [4, 8]. Sie zeichnen sich durch ein langsames und verdrängendes Wachstum aus, infolgedessen sie große Ausmaße annehmen können [4].

Als Risikofaktoren sind neben dem Alter die Exposition mit ionisierender Strahlung zu nennen, zum Beispiel im Rahmen einer Ganzhirnbestrahlung zur Leukämieprophylaxe [4, 9]. Ebenso wurde bei Überlebenden der Atombombenabwürfe in Hiroshima eine hohe Inzidenz an Meningeomen festgestellt [10]. Diese Meningeome neigen dazu, aggressiv zu sein und multipel aufzutreten [4]. Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 (NF) haben ein signifikant erhöhtes Risiko, Meningeome zu entwickeln [11], ebenso Patienten mit multipler endokriner Neoplasie Typ 1 (MEN1) [12]. Verschiedene Risikofaktoren wie Hormonbehandlungen, genetische Varianten und Polymorphismen, Handynutzung, Komorbiditäten, Nikotinabusus, Traumata und

weitere werden diskutiert, jedoch mit bisher nicht eindeutig beweiskräftigen Ergebnissen [9, 13].

1.3 Lokalisation

Intrakranielle Meningeome kommen insbesondere im Bereich der Pacchioni-Granulationen oder Villi vor, da die arachnoidalen Deckzellen dort besonders zahlreich vorkommen. Der Großteil der Meningeome (88%) entspringt im Bereich des Schädels. Die häufigsten Lokalisationen sind hierbei die Konvexität, die Falxregion und parasagittal, sowie im Bereich des Sphenoids beziehungsweise der mittleren Schädelbasis. Die prozentuale Verteilung im Bereich des Kopfes ist Tabelle (Tab.) 1 zu entnehmen.

Lokalisation	Häufigkeiten
Konvexität	20-34%
Parasagittal und Falx	18-22%
Sphenoid / mittlere Schädelbasis	17-25%
Frontobasal	10%
Hintere Schädelbasis mit Tentorium	9-15%
Kleinhirnbrückenwinkel	2-4%
Intraventrikulär	2-5%
Orbital	1-2%
Clivus	1%
Ektop	1%

Tabelle 1: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen von Meningeomen nach Buetow et al. [8].

12% der Meningeome sind intraspinal zu finden. Bei Buetow et al. wurden in 9% der Patientenserien multiple Meningeome gefunden [8]. Bei Vorliegen einer Meningeomatose umhüllen Meningeomzellen den Innenraum des Schädels und können auch die Dura mater oder den Knochen infiltrieren [8].

1.4 Symptomatik

Patienten mit Meningeomen können sich vielgestaltig präsentieren. Abhängig von der Lokalisation kann ein kleiner Tumor zu einem großen neurologischen Ausfall führen, zum Beispiel im Bereich des mittleren Keilbeinflügels. Andererseits verursachen Meningeome durch ihr langsames Wachstum trotz

erheblicher Größe oftmals nur minimale neurologische Defizite oder sind asymptomatisch [4].

Bei 26,6% bis 50% der Patienten treten Anfälle auf [4, 14]. Außerdem gibt es neurologische Defizite durch Nervenkompressionen. Diese sind vielfältig und stark von der Lokalisation des Tumors abhängig. Als Beispiele seien Gesichtsfeldausfälle, Anosmie, Tinnitus oder Hörverlust genannt. Des Weiteren kommen, abhängig von der Größe und des Umgebungsödems des Tumors, Symptome des erhöhten Hirndrucks vor, wie etwa anhaltende Kopfschmerzen und ein Verlust der Sehkraft [4, 15].

1.5 Diagnostik

Die Diagnostik basiert – neben Anamnese und klinischer Untersuchung – vor allem auf radiologischen Verfahren wie der Computertomographie (CT) oder insbesondere der Magnetresonanztomographie (MRT) [16, 17]. In der Bildgebung zeigen sich Meningeome als gut umschriebene, auf der Dura sitzende Strukturen. Klassisch ist das „dural tail“ Zeichen, bei welchem Ausläufer des sichtbaren Tumors am Rand entlang der Dura weiterverlaufen. Dieses ist aber nicht pathognomonisch [4, 18]. Radiologische Zeichen wie heterogene Kontrastmittelaufnahme, Knocheninfiltration, fehlende Kalzifikationen, Umgebungsödem und irreguläre Begrenzung können Hinweise auf maligne Meningeome sein [19]. Zur Sicherung der Diagnose kann aufgrund der hohen Dichte an Somatostatinrezeptoren ein Octreotid-Scan erwogen werden, insbesondere bei komplexen Meningeomstrukturen [20].

Im Jahr 1979 erstellte die World Health Organization (WHO) die erste international gültige Klassifikation der Meningeome [21]. Diese teilte die Tumore zunächst in vier, später in drei Grade ein. Die WHO verwendet histopathologische Eigenschaften wie Morphologie der Zellkerne, mitotische Figuren, Kerngröße und -form. Die Einteilung wurde mehrfach modifiziert. Die aktuellste Version stammt aus dem Jahr 2016, in der nun nicht ausschließlich histologische, sondern ebenfalls molekulare Kriterien zur Klassifikation herangezogen werden [22–24]. Tab. 2 zeigt grob zusammengefasst die drei histologischen Typen mit ihrem prozentualen Anteil an den Meningeomen. Es

liegen insbesondere für die benignen Meningeome unterschiedliche histologische Subtypen vor.

WHO-Grad	Name	Anteil
I	Gutartiges / benignes Meningeom	80-90%
II	Atypisches Meningeom	5-35%
III	Anaplastisches / malignes Meningeom	1-5%

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der Meningeome [23]. Die Angaben der prozentualen Anteile stammen von Gondi et al., Saraf et al. sowie Rogers et al. [3, 12, 25].

Anaplastische Meningeome können außerdem durch maligne Transformation aus Meningeomen der WHO-Grade I und II entstehen [26].

Erweiternde Klassifizierungsmethoden, wie die DNA-Methylierung, werden aktuell untersucht [27].

1.6 Therapie

Die Wahl der Therapie muss unter anderem mit dem Patientenwunsch, der generellen medizinischen Kondition des Patienten und dessen Alter in Einklang gebracht werden [4]. Der Tumorgrad der WHO, die Lokalisation und die Größe des Tumors ist für die Therapieentscheidung ebenso von großer Bedeutung [8, 25]. Asymptomatische Tumoren können unter Umständen zunächst drei bis zwölf Monate beobachtet werden [28].

Sofern man sich für eine Therapie entscheidet, sind die entscheidenden Therapieverfahren die Chirurgie sowie die Strahlentherapie. Auf diese Verfahren wird nun näher eingegangen.

Eine Resektion des Tumors ist häufig die Hauptstütze in der Behandlung von Meningeomen [1, 29]. Entscheidend ist eine möglichst komplette Entfernung des Tumors. Umso vollständiger die Resektion, desto geringer ist die Chance, dass der Tumor rezidiert [29].

Donald Simpson teilte 1957 das Resektionsausmaß für Meningeome in verschiedene Gruppen ein. Diese Einteilung ist bis heute gültig und korreliert mit der Rezidivwahrscheinlichkeit. Tab. 3 zeigt diese Einteilung mit

beispielhaften Rezidivraten einer Studie von Nanda et al. (2016), welche die Rezidivraten an einem Kollektiv von 458 benignen Meningeomen erfasste [3, 30, 31].

Simpson-Grad	Beschreibung	Rezidivraten
I	Makroskopisch komplette Entfernung des Tumors, mit Exzision der duralen Anheftungsstelle / der extraduralen Ausdehnung (Knochen, Sinus)	5%
II	Makroskopische komplette Entfernung des Tumors mit Koagulation der duralen Anheftungsstelle	22%
III	Makroskopisch komplette Entfernung des Tumors ohne Exzision oder Koagulation der duralen Anheftungsstelle / der extraduralen Ausdehnung (Knochen/Sinus)	31%
IV	Unvollständige / Subtotale Entfernung des Tumors, bei welcher Tumorgewebe vor Ort belassen wurde	35%
V	Dekompression mit oder ohne Biopsie	NA

Tabelle 3: Resektionsgrad anhand der Simpson-Klassifikation mit Rezidivraten von Nanda et al. nach mehr als 15 Jahren bei benignen Meningeomen [30, 31]. NA = Keine Daten vorhanden.

Die Operation (OP) muss auf die Lokalisation und die Größe des Tumors angepasst werden. Um eine Resektion durchzuführen, ist ein typisches, rundliches Meningeom im Bereich der Konvexität, parasagittal oder am lateralen Keilbeinflügel ideal [4]. In einigen Fällen kann es jedoch sein, dass keine vollständige Resektion des Tumors erfolgen kann, zum Beispiel wenn der Tumor zu groß, zu flächig oder in umliegende Sinus oder Nerven eingewachsen ist. Besonders bei komplizierten OP-Bedingungen berichten Drummond et al. zudem über Morbiditätsraten von 5 bis 50% [4]. Typische Komplikationen sind hierbei Hirnnervenschädigungen, Nachblutungen, Wundinfektionen, Knochendeckelentzündungen sowie Abszesse und Liquoristeln [32, 33]. Die berichteten Mortalitätsraten reichen von 0 bis zu 17%. Im schwierig zugänglichen Bereich der Schädelbasis ist die OP in 25% der Fälle makroskopisch unvollständig [4]. Deshalb macht es Sinn, sich über alternative beziehungsweise ergänzende Behandlungsoptionen Gedanken zu machen.

Neben der Chirurgie ist die Strahlentherapie die einzige andere kurative Behandlungsmöglichkeit bei Meningeomen [34]. In den 1960er und 70er-Jahren wurden Bedenken bezüglich einer potenziellen Radioresistenz von Meningeomen geäußert [31, 35]. Mittlerweile ist anerkannt, dass Meningeome unter Bestrahlung langsam schrumpfen beziehungsweise konstant bleiben [25].

Die hierbei meistens genutzte Photonenstrahlung bildet über direkte sowie indirekte Wirkungen – unter anderem über Bildung von Wasser- sowie Hydroxylradikalen – Schäden an der DNA der Zellen, was zur Zellinaktivierung führen kann. Sowohl in gesundem als auch in Tumorgewebe kann dieser Prozess durch Reparaturmechanismen verlangsamt oder aufgehalten werden. Durch eine Fraktionierung der Gesamtdosis kann hierbei die bessere Reparaturfähigkeit des gesunden Gewebes ausgeschöpft werden [36].

Eine Bestrahlung kann entweder postoperativ (adjuvant) erfolgen, oder primär (definitiv) anstelle einer Operation. Ein Anwendungsbereich für die primäre Behandlungsmethode sind unresektable Tumoren [25]. Eine typische Lokalisation für die Anwendung einer primären Radiatio sind Optikusscheidenmeningeome, da dort die reine Beobachtung zum Verlust der Sehkraft führen würde und eine Resektion das hohe Risiko einer Sehverschlechterung mit sich bringen kann [25, 37]. Eine adjuvante Strahlenbehandlung ist vor allem bei unvollständiger Resektion nötig, um vorhandene Resttumorzellen abtöten zu können [36].

Bildgebungstechniken wie CT oder MRT werden verwendet, um das Gross Tumor Volume (GTV, makroskopisches Tumolvolumen) konturieren zu können. Dieses Volumen wird durch einen Sicherheitssaum erweitert, um subklinische Bereiche mit abzudecken (Clinical Target Volume), oder noch mehr erweitert, um Risiken durch geometrische Unsicherheiten zu reduzieren (PTV, Planning Target Volume) [25]. Die Größe des Sicherheitssaumes schwankt in der Literatur von 1mm bei stereotaktischen Verfahren bis zu 4 cm [25]. Die klassischen Bildgebungsverfahren können zur genaueren Bestimmung mit funktionellen Bildgebungsverfahren wie dem Gallium-68-DOTATOC-PET/CT kombiniert werden [20, 38]. Zudem kann mittlerweile durch ein in das

Bestrahlungsgerät integriertes CT, das sogenannte Cone-Beam-CT, unmittelbar vor der Bestrahlung die tägliche Lagerung des Patienten genau dokumentiert und reproduziert werden. Dies erhöht die Präzision der Patientenlagerung und kann dazu genutzt werden, Risikoorgandosen zu minimieren und Dosen auf den Tumor zu erhöhen. Dadurch kann ein besseres klinisches Ergebnis erreicht werden. Dieses Verfahren wird bildgeführte Radiotherapie (image-guided radiotherapy, IGRT) genannt [39, 40].

Es gibt verschiedene Bestrahlungsverfahren, die im Folgenden beschrieben werden. Die konventionelle RT wurde in letzter Zeit immer mehr durch die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT) ersetzt, welche sehr gute Kontrollraten bewirkt [41]. Die stereotaktische Radiotherapie generell wird charakterisiert durch eine präzise Definition der Position des PTV und einen Behandlungsplan mit steilem Dosisabfall außerhalb, sowie besonderer Maßnahmen bezüglich der Fixation des Patienten und zur Reproduzierbarkeit der Einstellung [29, 42].

Bei der FSRT werden die Strahlen durch einen Linearbeschleuniger von mehreren Achsen in Richtung Tumor eingestrahlt. Dabei werden mehrere Felder verwendet, deren Form durch Multileaf-Kollimatoren an die Form des Tumors angepasst werden. Hierdurch wird das Bestrahlungsfeld besonders gut an das Tumolvolumen angepasst und das umliegende Gewebe geschont [36, 43].

Die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) ist eine Unterform, bei der ein Strahlungsfeld in viele kleine Strahlenteilfelder zerlegt wird. Es können in diesen Feldern unterschiedliche Dosen erzielt werden. Dadurch können im Vergleich zur konventionellen RT Risikoorgane besser ausgespart werden. Die IMRT wird vor allem bei großen Tumoren mit irregulären Formen in der Nähe von kritischen Strukturen verwendet [36, 42, 44].

Bei der Radiochirurgie wird eine stereotaktische Radiotherapie als Einzeitbestrahlung durchgeführt. Dies erfordert höchste Präzision, was sich zum Beispiel durch einen Stereotaxiering erreichen lässt [36]. Außerdem gibt es

Verfahren mit Protonen anstelle von Photonen, die bei jungen Patienten sowie bei großen, komplex geformten Meningeomen bedacht werden sollten [42].

Bezüglich den Therapieempfehlungen gibt es für Meningeome keine S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). In diesem Abschnitt wird die aktuelle Leitlinie der European Association of Neuro-Oncology (EANO) aus dem Jahr 2016 vorgestellt [17]. Diese empfiehlt generell die Durchführung einer Therapie bei Beschwerden, Patientenwunsch oder Verdrängung von Hirnstrukturen. Benigne Meningeome mit totaler Resektion (Simpson-Grad I) sollten nur nachbeobachtet werden, während benigne Meningeome mit unvollständiger Resektion anschließend eine Radiotherapie erhalten sollten.

Die Rolle der RT bei atypischen, total resezierten Meningeomen ist unklar. Die EANO schlägt als Therapieprinzip nach der OP „Überwachung oder fraktionierte Radiotherapie“ vor. Subtotal resezierte atypische sowie alle malignen Meningeome sollten eine adjuvante Radiotherapie bekommen [17].

Im Falle eines Rezidivs empfiehlt das NCCN (National Comprehensive Cancer Network), wenn die Behandlung klinisch indiziert ist, eine (erneute) Operation. Ist diese nicht möglich, sollte eine (erneute) Bestrahlung durchgeführt werden. Sofern dies ebenfalls unmöglich ist, kann eine Chemotherapie versucht werden. Wenn die Behandlung klinisch nicht indiziert ist, sollte der Tumor klinisch und radiographisch beobachtet werden [45].

Bezüglich der Dosis werden nach der Leitlinie des NCCN bei benignen Meningeomen Gesamtdosen von 45-54 Gy und Einzeldosen von 1,8 Gy empfohlen [45]. Außerdem lassen sich diese Tumore auch mit stereotaktischer Radiotherapie mit einer Einzeldosis von 12-16 Gy behandeln [34]. Bei atypischen Meningeomen sollte eine Bestrahlung des Tumors, Operationsbettes sowie eines Saumes von 1-2 cm mit einer Dosis von 54-60 Gy erfolgen, mit Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy. Maligne Meningeome sollen mit einem etwas größeren Saum von 2-3 cm und einer Dosis von 59,4-60 Gy bestrahlt werden. Die Einzeldosis beträgt ebenfalls 1,8 bis 2,0 Gy [45].

Da ungefähr 90% der Meningeome eine Expression von Somatostatinrezeptoren zeigen [46], kann hier analog zu neuroendokrinen Tumoren eine Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie im Rahmen eines experimentellen Therapieversuchs vorgenommen werden. Diese kann vor allem bei irresektablen lokal rezidivierten oder symptomatischen Meningeomen zusätzlich zur Radiotherapie angewandt werden. Dabei kann die Gesamtdosis auf den Tumor erhöht und die Dosis auf die Risikoorgane reduziert werden [34].

Hormon- sowie Chemotherapien, etwa mit Progesteronantagonisten wie Mifepriston, zeigten bislang enttäuschende Ergebnisse und es wird weiterhin nach geeigneten Medikamenten gesucht. Chemotherapien werden daher bisher allenfalls in experimentellen Studien eingesetzt [1, 4, 17]. Aktuell werden weitere Substanzen getestet, wie etwa Sunitinib, Bevacizumab oder Trabectedin, letztere in einer prospektiven randomisiert kontrollierten Studie [47].

1.7 Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, die Daten der Meningeombestrahlungen in der Würzburger Universitätsstrahlenklinik im Zeitraum von 1997 bis 2014 zu analysieren und hinsichtlich des Therapieerfolges auszuwerten. Als primärer Endpunkt wurden die lokale Kontrolle sowie deren Einflussfaktoren untersucht. Sekundäre Endpunkte stellten das Gesamtüberleben inklusive Einflussfaktoren, die akuten und chronischen Nebenwirkungen, sowie die Lebensqualität der Patienten dar.

2 Material und Methoden

2.1 Material

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten eingeschlossen, bei denen ein intrakranielles Meningeom diagnostiziert wurde und die im Zeitraum von 1997 bis einschließlich 2014 eine Strahlenbehandlung dieses Tumors in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Würzburg erhielten.

Das Patientenkollektiv umfasste 119 Patienten, darunter 43 Männer und 76 Frauen im Alter von 12 bis 84 Jahren zum Zeitpunkt des Bestrahlungsbegins. Pro Patient wurde eine Bestrahlungsserie analysiert. Erneute Bestrahlungen nach Progress wurden in diese Studie nicht mit eingeschlossen. Weitere Tumorleiden, vorausgegangene sonstige Bestrahlungen oder Chemotherapien stellten keine Ausschlusskriterien dar. Patienten mit ausschließlich spinalen Meningeomen wurden ausgeschlossen.

2.2 Methoden

Das Ende des Erhebungszeitraumes dieser retrospektiven Studie war der 01.09.2015. Bis zum Bestrahlungsjahr 2004 erfolgte die Datenerhebung größtenteils anhand der Patientenakten aus dem Archiv der Universitätsstrahlenklinik Würzburg. Ab 2004 wurden die Daten vor allem mithilfe der elektronischen Krankenakten (Firma SAP) der Universitätsstrahlenklinik Würzburg erhoben. Die patientenbezogenen Daten wurden vor allem aus Nachsorge- und anderen Arztbriefen sowie aus den OP-Berichten entnommen, die Progressionsdaten darüber hinaus auch aus den Bildern des Picture Archiving and Communication System (PACS, Firma Allgeier Medical IT), beziehungsweise den dazugehörigen radiologischen Berichten. Die Bestrahlungsdaten wurden vor allem aus den Bestrahlungsunterlagen sowie den Nachsorgebriefen entnommen. Hierfür wurde zusätzlich ab dem Bestrahlungsjahr 2005 das abteilungsinterne Strahlentherapie Informationssystem v2.03 (SIS, hauseigene Software) durchsucht und bei diesen Patienten die Bestrahlungsdaten soweit wie möglich vervollständigt.

Bei dieser Arbeit war kein Ethikvotum erforderlich, da die Daten retrospektiv sowie im Rahmen der strahlentherapeutischen Nachsorge erhoben wurden.

Als patientenbezogene Daten wurden Geschlecht, Alter, Komorbiditäten, Zweitumoren sowie der Karnofsky-Index [48] vor Beginn der Bestrahlung erhoben. Falls der Karnofsky-Index nicht explizit aufgeführt war, wurde der Wert anhand von klinischen Briefen ermittelt. Ebenso wurde das letzte bekannte Datum, an welchem der Patient noch lebte, protokolliert.

Folgende Tumordaten wurden eruiert: Datum der Erstdiagnose, WHO-Grad, Lokalisation, Größe, Datum der Resektion, Simpson-Klassifikation sowie das Datum der Bildgebung, welche zuerst einen lokalen Tumorprogress beschrieb. Die Histologie sowie die Simpson-Klassifikation konnten nur erhoben werden, wenn eine OP durchgeführt worden war. Eine Resektion mit Simpson-Grad I bis III wurde als total, mit Simpson-Grad IV oder V als subtotal bezeichnet. Bei transformierenden Meningeomen wurde die Zuordnung zum jeweils höchsten angegebenen WHO-Grad vorgenommen.

Als Bestrahlungsdaten wurden folgende Parameter erhoben: Bestrahlungstechnik, -ort sowie -zeitraum, Dosisdaten wie Gesamtdosis, Boostdosis, Dosis auf Risikoorgane, Anzahl der Fraktionen, PTV und GTV. Bei einem Teil der Patienten wurde vorab eine Peptidtherapie durchgeführt. Dies wurde mit der zugehörigen Dosis erfasst. Wenn es zu einem Wechsel der Bestrahlungstechnik kam, wurde die Bestrahlungsserie jeweils der Bestrahlungstechnik zugeordnet, die den größten Teil an der Gesamtdosis beitrug.

Das Follow-Up wurde durch den Zeitraum vom letzten Tag der Bestrahlung bis zum letzten dokumentierten Datum beziehungsweise dem Tod definiert.

Das Gesamtüberleben wurde – bei gleichem Endzeitpunkt – ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Meningeoms definiert.

Ein Rezidiv wurde als eine im Verlauf durch MRT oder CT nachgewiesene Vergrößerung oder ein Wiederauftreten des Tumors im Bereich der erfolgten

Bestrahlung festgelegt. Lokale Kontrolle wurde erreicht, wenn kein Rezidiv in der bestrahlten Region auftrat. Diese wurde vom ersten Tag der Bestrahlung bis zum letzten dokumentierten Datum beziehungsweise dem Tag des Progresses in der Bildgebung definiert.

In dieser Arbeit werden die Begriffe Nebenwirkungen, Toxizitäten und Adverse Events (AE) synonym verwendet. Diese wurden aus den aufgeführten Quellen entnommen und anhand den Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) den am besten passenden Graden zugeordnet [49]. Diese Abstufung beinhaltet das Nichtvorhandensein (Grad 0), milde (Grad 1), das moderate oder lokale Auftreten (Grad 2), ebenso wie das starke / medizinisch signifikante (Grad 3), das lebensbedrohliche Auftreten (Grad 4) einer Nebenwirkung sowie der Tod durch diese Nebenwirkung (Grad 5) [49]. Bei unklaren Angaben wurde der jeweils höhere Grad vergeben. Ebenso wurde im Verlauf der Bestrahlung der jeweils höchste Grad der aufgetretenen Nebenwirkung festgehalten. Diese wurden definitionsgemäß bis zum 90. Tag nach der Radiotherapie als akut, danach als chronisch bezeichnet.

Die Einwohnermeldeämter wurden angeschrieben, um zu erfahren, ob Patienten verzogen oder verstorben waren. Anschließend wurden im Rahmen der strahlentherapeutischen Nachsorge Fragebogen zur Erfassung der derzeitigen Lebensqualität an alle noch lebenden Patienten verschickt. Verwendet wurden hierfür der QLQ-C30 (Version 3.0) und der QLQ-BN20, zwei Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [50, 51]. Der BN20 erweitert hierbei den allgemeinen C30-Fragebogen um spezielle Fragen bei Hirntumorpatienten. Zur Ergänzung wurde ein selbst entwickelter Fragebogen verwendet, der nochmals die momentane Selbsteinschätzung des Karnofsky-Indexes, etwaige starke Nebenwirkungen und schwere Komorbiditäten sowie Rezidive aufzeigen sollte. Bei unvollständigen Angaben wurde versucht, die fehlenden Informationen bei den Patienten telefonisch einzuholen. Die verwendeten Fragebogen sind im Anhang hinterlegt.

Die Auswertung der Daten wurde gemäß dem EORTC QLQ-C30 Scoring Manual [52] sowie den BN20 Summary Scoring Instructions [53] durchgeführt.

Die Literaturrecherche wurde über PubMed betrieben. Hierbei wurde insbesondere Literatur ab 2000 sowie Studien mit langen Follow-Up-Zeiten analysiert. Als Literaturverwaltungsprogramm kam Citavi 4 und 5 (Firma Swiss Academic Software) zum Einsatz.

Zu jeder Zeit, wenn von Patienten die Rede ist, sind Patientinnen in gleichem Maße mit eingeschlossen. Diese Maßnahme wurde ausschließlich aufgrund der besseren Lesbarkeit durchgeführt.

2.3 Statistik

Die erhobenen Daten wurden analysiert, kodiert und in Tabellen in Excel 2010 (Firma Microsoft) eingetragen, sowie anschließend in SPSS Statistics 17.0 (Firma IBM) analysiert. Die Überlebenskurven sowie univariaten Analysen wurden nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Unterschiede zwischen den einzelnen Kurven wurden mittels des Log-Rank Tests berechnet. Hierbei wurde zum Vergleich der Faktorstufen „gemeinsam über Schichten“ sowie für den paarweisen Signifikanzvergleich „paarweise über Schichten“ gewählt. Der gemeinsame Vergleich wurde als „gepoolt“ oder „overall“ bezeichnet. Zur multivariaten Analyse wurde die Cox-Regression in SPSS verwendet. Log-Rank Test sowie Cox-Regression setzen proportionale Hazards (Risiken) voraus, was nicht immer gewährleistet war und die Aussagekraft dieser Tests einschränkt.

Zum Vergleich der Toxizitätsgruppen mit Parametern wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, da die Parameter gemäß dem Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt waren ($p < 0,05$). Die Aussagekraft ist dadurch eingeschränkt, dass die Patienten natürlicherweise nicht zufällig den Toxizitätsgruppen zugeordnet wurden.

Um prozentuale Verteilungen auszuwerten, wurde deskriptive Statistik genutzt. Zur graphischen Darstellung wurden Säulen- und Kuchendiagramme verwendet. Diese Abbildungen wurden ebenfalls in SPSS sowie in Excel erstellt.

Bei allen statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt. Ergebnisse kleiner 0,05 galten hiermit als signifikant. Signifikante Ergebnisse wurden fettgedruckt und mit einem Stern (*) hervorgehoben.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Das Kollektiv umfasste 119 Patienten, darunter 43 Männer (36,1%) sowie 76 Frauen (63,9%). Das mediane Alter zu Beginn der Bestrahlung betrug 59,1 Jahre (Range 12,6 - 84,7 Jahre). Das Follow-Up lag im Median bei 5,4 Jahren (Range 0,1 - 14,8 Jahre).

Am Ende des Beobachtungszeitraums waren 38 Patienten (31,9%) verstorben, davon 16 Patienten (42,1%) vermutlich an ihrer Meningeomerkrankung. Zehn Patienten (26,3%) erlagen einer oder mehreren Begleiterkrankungen. Bei zwölf Patienten (31,6%) blieb die Todesursache unklar.

Knapp zwei Drittel aller Meningeome (61,3%) befanden sich im Bereich der Schädelbasis, 22,7% im Bereich der Falx und parasagittal. Ein kleinerer Anteil von 12,6% sowie 3,4% befand sich im Bereich der Konvexität beziehungsweise der Optikusscheide.

Die Durchschnittsgröße des Tumors betrug zum Zeitpunkt der Bestrahlung im Median 2,5 cm (Range 0,0 - 7,1 cm). Eine histologische Untersuchung war in 76 Fällen (63,9%) vorliegend, darunter waren 38 benigne, 20 atypische und 18 maligne Meningeome. Abbildung (Abb.) 1 stellt die prozentuale Verteilung der WHO-Grade im Kollektiv dar.

Prozentuale Verteilung der WHO-Grade

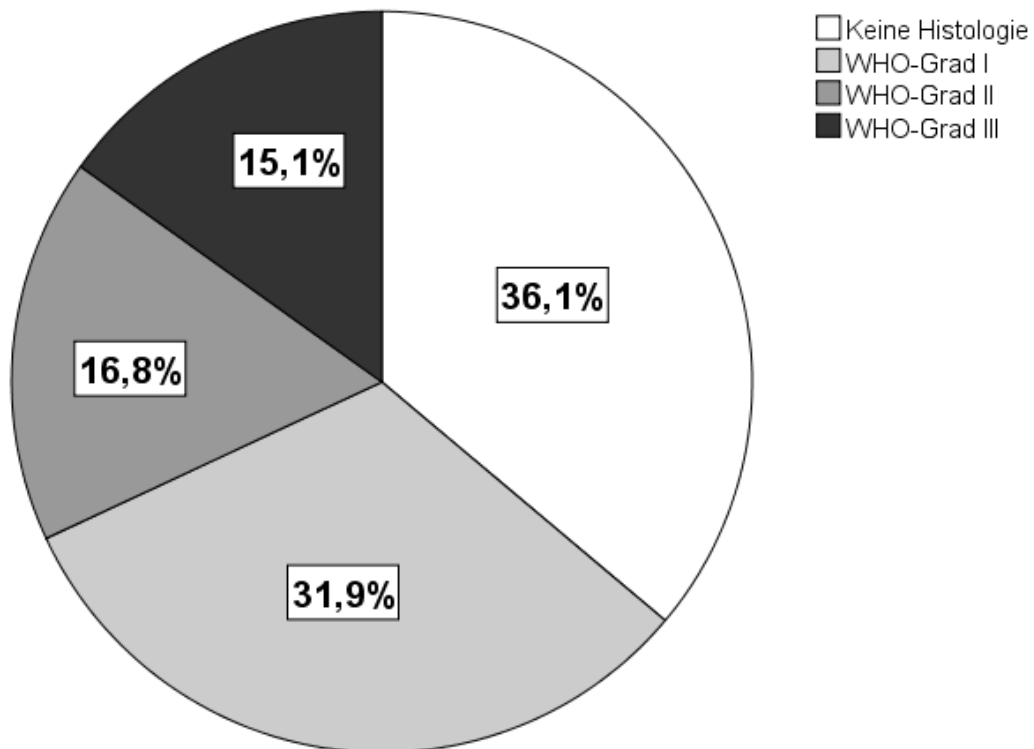


Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Histologie der Meningeome des Würzburger Kollektivs, gemäß der WHO-Klassifikation [21].

Bei sieben Patienten zeigte sich eine Transformierung zu höheren WHO-Graden, und zwar bei zwei Fällen von benigne zu atypisch und in fünf Fällen von benigne über atypisch zu maligne.

Bei 79 Patienten (66,4%) ging der Bestrahlung eine Resektion des Meningeoms voraus. Abb. 2 zeigt die prozentuale Verteilung der Simpson-Grade dieser Resektionen im Kollektiv.

Resektionsgrade der operierten Meningeome

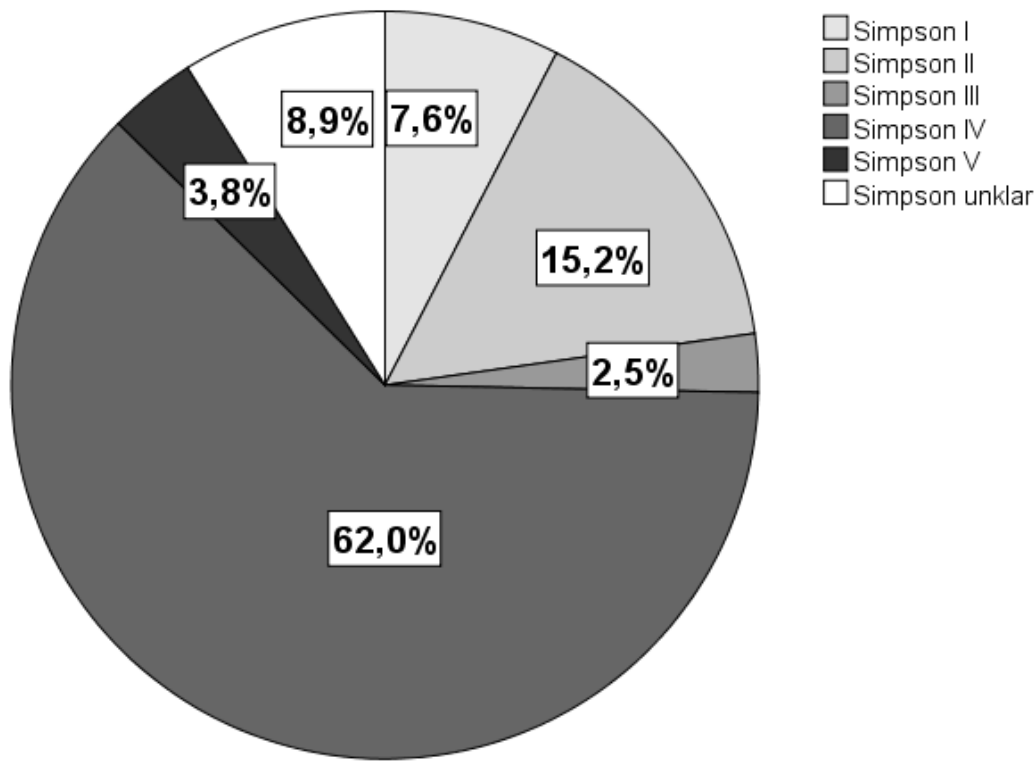


Abbildung 2: Darstellung der prozentualen Verteilungen der Resektionsgrade bei den 79 resezierten Meningeomen nach der Simpson-Klassifikation [31].

Die prozentuale Verteilung der Simpson-Grade war hierbei abhängig vom WHO-Grad. Tab. 4 stellt aus Übersichtsgründen die unterschiedlichen Patientengruppen des Kollektivs dar.

WHO-Grad	Anzahl der Fälle	Keine Resektion	Simpson IV-V	Simpson I-III	Simpson unbekannt
NA	43 (36,1%)	36	3	1	3
I	38 (31,9%)	3	32	3	0
II	20 (16,8%)	1	10	6	3
III	18 (15,1%)	0	7	10	1

Tabelle 4: Darstellung der sechs häufigsten Patientengruppen im Kollektiv. Diese wurden zur Veranschaulichung in der Tabelle fett markiert. Prozentangaben in Relation zum Gesamtkollektiv. NA = Nicht histologisch untersucht.

Drei Patienten erhielten eine chemotherapeutische Behandlung. Bei einem anaplastischen Meningeom wurden 15 Zyklen Temozolomid, Hydroxyurea und fünf Zyklen Avastin verabreicht, bei einem anderen anaplastischen Meningeom Doxorubicin und Ifosfamid. Außerdem wurde bei einem Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 Vincristin/Cosmegen, Hydroxyurea und Trofosfamid VP-16 zur Therapie eines Meningeoms mit WHO-Grad I gegeben.

Zu Beginn der Bestrahlung lag der Karnofsky-Index im Median bei 90% (Range 30% bis 100%). Hierbei zeigten etwas über die Hälfte aller Patienten (50,9%) einen Karnofsky-Index von 90% bis 100%, die restlichen Patienten von 80% oder niedriger.

Zwei Behandlungsserien mussten aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustands (AZ) abgebrochen werden, und zwar einmal nach 34 Gy und einmal nach 23,4 Gy. Der Grund für die Abbrüche war im einen Fall eine Lungenembolie mit Verdacht auf Infarktpneumonie und im anderen Fall aufgrund von Gesichtssödemen bei dekompensierter Niereninsuffizienz.

Als häufigste Komorbiditäten trat eine arterielle Hypertonie mit 32 Fällen (26,9%) sowie Diabetes mellitus mit 19 Fällen (16,0%) auf. Bei zwei Patienten lag eine Neurofibromatose Typ 2 vor. Vier Patienten hatten eine Meningeomatose. Bei 21 Patienten (17,6%) lag zusätzlich zum Meningeom ein maligner Tumor vor. Darunter sind sieben Fälle von Mammakarzinom, zwei Lymphome, zwei maligne Melanome sowie jeweils ein Fall von Hepatozellulärem, Prostata-, Urothel-, Basalzell-, Colon-, kleinzelligem Bronchial-, Uterus-, sowie Plattenepithelkarzinom zu zählen, sowie ein Gastrointestinaler Stromatumor und eine akute lymphatische Leukämie. Fünf Patienten erhielten aufgrund ihrer Begleiterkrankungen eine Chemotherapie. Zwölf Patienten bekamen eine Bestrahlung, welche anderen Ursachen zuzuschreiben war als der Meningeomerkrankung, darunter fünf Serien im Kopfbereich. Hierbei handelte es sich um zwei Ganzhirnbestrahlungen, eine Radiochirurgie, eine stereotaktische Einzeit- und eine fraktionierte stereotaktische Bestrahlung.

Tabelle 5 zeigt zusammenfassend die Patientencharakteristika des Kollektivs.

Parameter	
Zeitraum der Bestrahlungen	1997-2014
Nachbeobachtungszeitraum	Bis zum 01.09.2015
Gesamtzahl der Patienten	119
Alter zu Beginn der RT (in Jahren)	Median 59,1 (Range 12,6 - 84,7)
Follow-Up (in Jahren)	Median 5,4 (Range 0,1 - 14,8)
Männliche Patienten	43 (36,1%)
Weibliche Patienten	76 (63,9 %)
Noch lebende Patienten	81 (68,1%)
Verstorbene Patienten	38 (31,9%)
→ Am Meningeom verstorben	16 (42,1%)
→ Andere Todesursache	10 (26,3%)
→ Todesursache unklar	12 (31,6%)
Tumorlokalisierung und -größe	
Komplette Schädelbasis, Sinus cavernosus, Canalis opticus	73 (61,3%)
Falx, Tentorium, Parasagittal, Sinus, Intraventrikulär	27 (22,7%)
Konvexität	15 (12,6%)
Optikusscheide	4 (3,4%)
Durchschnittsgröße (in cm, größte Ausdehnung)	Median 2,5 (Range 0,0 - 7,1)
Histologie zum Zeitpunkt der RT	
Keine Histologie bekannt	43 (36,1%)
Histologie bekannt	76 (63,9%)
→ WHO-Grad I	38 (50,0%)
→ WHO-Grad II	20 (26,3%)
→ WHO-Grad III	18 (23,7%)
Transformierendes Meningeom	7
Karnofsky-Index (KPS)	
KPS (gesamt, in %)	Median 90,0 (Range 30 - 100)
KPS ≥90%	57 (50,9%)
KPS <90%	55 (49,1%)
Anderweitige Therapie	
Fälle mit vorausgegangener Resektion	79 (66,4%)
→ Simpson-Grad I	6 (7,6%)
→ Simpson-Grad II	12 (15,2%)
→ Simpson-Grad III	2 (2,5%)

→ Simpson-Grad IV	49 (62,0%)
→ Simpson-Grad V	3 (3,8%)
→ Simpson-Grad unbekannt	7 (8,9%)
Chemotherapie erhalten	8
→ Im Rahmen des Meningeoms	3
→ Andere Ursache	5
Komorbiditäten	
Arterielle Hypertonie	32
Andere Tumorerkrankung außer Meningeom	21
Diabetes mellitus Typ 1 oder 2	19
Epilepsie	11
Transitorische ischämische Attacke / Apoplex	10
Herzinsuffizienz	9
Myokardinfarkt	7
Koronare Herzerkrankung	6
Asthma / COPD	6
Niereninsuffizienz	6
Krampfanfälle ohne diagnostizierte Epilepsie	5
Lungenembolie	5
Meningeomatose	4
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	4
Demenz	3
Neurofibromatose Typ II	2
Ulkus des Magens	1

Tabelle 5: Patientencharakteristika des Kollektivs. Falls keine andere Angabe gemacht wurde, handelt es sich bei den Zahlen um die Anzahl der Fälle sowie in den Klammern um den prozentualen Anteil innerhalb des Kollektivs. COPD = Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung.

3.2 Therapiedaten

Die Zeitdauer vom Datum der Erstdiagnose bis zum Beginn der Radiotherapie betrug im Median 2,3 Jahre (Range 0,0 - 21,5 Jahre). Bei 56 Fällen (47,1%) war dies die Behandlung des ersten Meningeoms. Darunter waren 37 primäre RT und 19 adjuvante RT. In 63 Fällen (52,9%) wurden Rezidivtumorbestrahlungen durchgeführt. Siehe auch Abb. 3.

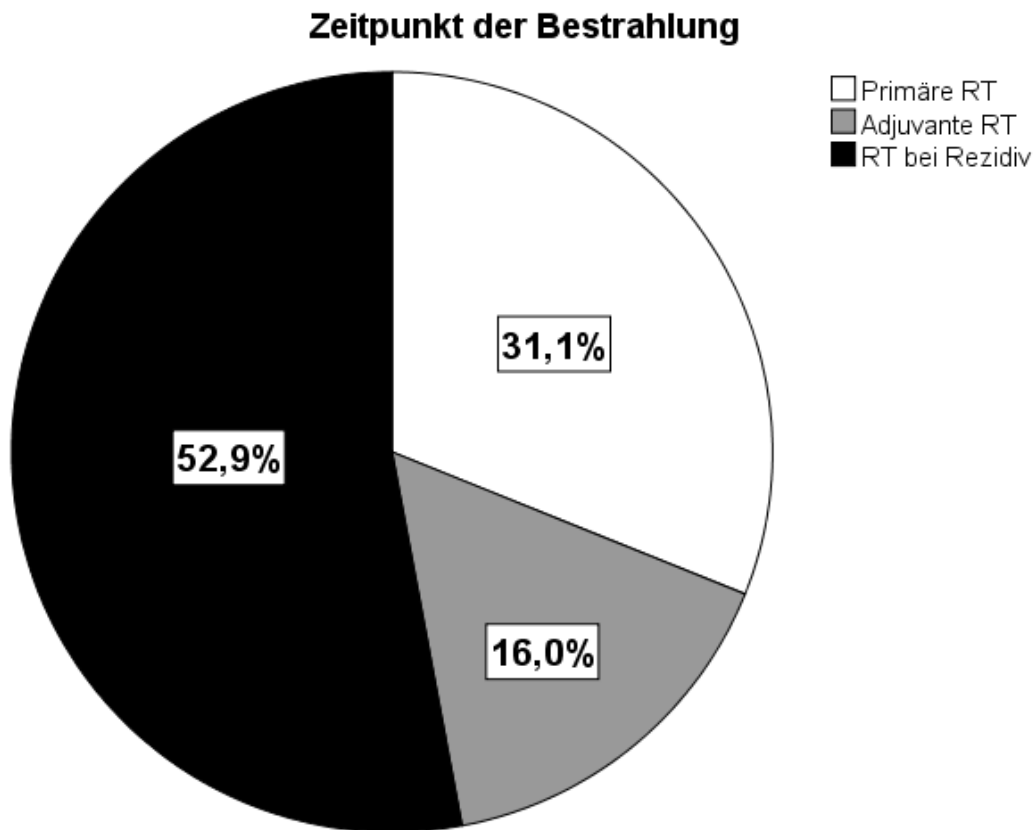


Abbildung 3: Graphische Darstellung der Verteilung der Bestrahlungsserien in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Bestrahlung. RT = Radiotherapie.

Unter den Therapien der 56 Patienten mit Erstdiagnose eines Meningeoms waren 41 Fälle, in denen die Bestrahlung innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung durchgeführt wurde. Bei 15 Fällen erfolgte diese nach einer Zeitspanne von mindestens einem Jahr.

Die Größe des medianen PTV betrug 70,8 cm³ (Range 6,0 - 577,9 cm³), die des medianen GTV 22,0 cm³ (Range 1,2 - 207,2 cm³).

Es wurde Photonenstrahlung verwendet. Es kamen unterschiedliche Arten der Bestrahlung zur Anwendung. Am häufigsten wurde eine FSRT durchgeführt (67 Fälle, 56,3%), gefolgt von einer IMRT (48 Fälle, 40,3%). Beide Verfahren wurden mit sowie ohne Boost durchgeführt. Hypofraktionierte Bestrahlungen kamen in drei Fällen vor. Des Weiteren wurde bei einem Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom und subtotal resezierten anaplastischen

Meningeom eine Ganzhirnbestrahlung mit Aufsättigung der Meningeomregion durchgeführt.

Abb. 4 zeigt die prozentuale Aufteilung dieser Bestrahlungstechniken.

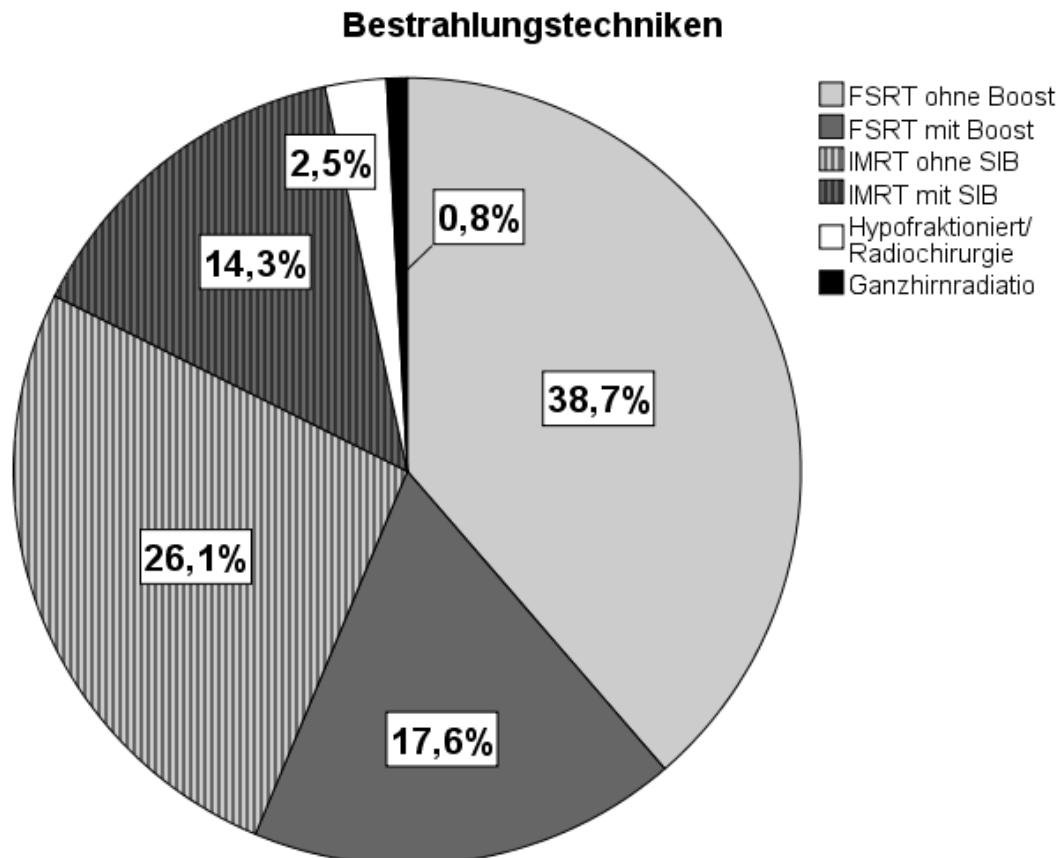


Abbildung 4: Verteilung der Bestrahlungstechniken innerhalb des Kollektivs. Hypofraktionierte, stereotaktische Bestrahlungen sowie Radiochirurgie wurden zu einer Gruppe zusammengefasst. FSRT = Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie; IMRT = Intensitätsmodulierte Radiotherapie; SIB = Simultan integrierter Boost.

Es kamen im Median 30 Fraktionen mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy zum Einsatz. Die Gesamtdosis betrug im Median 54,0 Gy bei Fällen ohne Boost sowie 54,7 Gy bei Fällen mit Boost. Die durchschnittliche Boostdosis belief sich auf 7,2 Gy.

Bei den atypischen und malignen Meningeomen betrug die mediane Dosis 54,0 Gy ohne Boost sowie 60,0 Gy mit Boost. In neun Fällen kam zusätzlich vorab

eine Peptidtherapie mit einer durchschnittlichen Dosis von 7,5 Gy zum Einsatz. Im Anschluss zeigt Tabelle 6 die Therapiedaten in der Übersicht.

Parameter	
Zeit vom Datum der Erstdiagnose bis zum Beginn der RT (in Jahren)	Median 2,3 (Range 0,0 - 21,5)
Patienten mit primärer Bestrahlung	37 (31,1%)
Patienten mit adjuvanter Bestrahlung	19 (16,0%)
Patienten mit Rezidivbestrahlung	63 (52,9%)
Erstmeningeomtherapie	56 (47,1% vom Gesamtkollektiv)
→ Davon innerhalb von <12 Monaten nach Erstdiagnose	41 (73,2%)
→ Davon innerhalb von ≥12 Monaten nach Erstdiagnose	15 (26,8%)
PTV (in cm ³)	Median 70,8 (Range 6,0 - 577,9)
GTV (in cm ³)	Median 22,0 (Range 1,2 - 207,2)
Bestrahlungstechnik & Dosierung	
FSRT ohne Boost	46 (38,7%)
FSRT mit Boost	21 (17,6%)
IMRT ohne simultan integriertem Boost (SIB)	31 (26,1%)
IMRT mit SIB	17 (14,3%)
Hypofraktioniert/Radiochirurgie	3 (2,5%)
Ganzhirnradiatio	1 (0,8%)
Radiatio generell mit Boost	38 (31,9%)
Anzahl der Fraktionen (ohne Boost bzw. mit SIB)	Median 30,0 (Range 1,0 -35,0)
Einzeldosis ohne Boost (in Gy)	Median 1,8 (Range 1,3 - 20,0)
Gesamtdosis der RT (mit Boost/SIB; in Gy)	Median 54,7 (Range 17,5 - 66,0)
Gesamtdosis der RT (ohne Boost/SIB; in Gy)	Median 54,0 (Range 17,5 - 66,0)
Durchschnittliche Boostdosis (wenn Boost; auch SIB; in Gy)	Median 7,2 (Range 2,2 - 20,0)
Gesamtdosis der RT bei Meningeomen mit WHO-Grad II und III (mit Boost; in Gy)	Median 60,0 (Range 45,0 - 66,0)
Radiopeptidtherapie	9 (8,4%)
Dosis der Peptidtherapie (in Gy)	Mean 7,5 (SD ± 0,3)

Tabelle 6: Zusammenfassende Darstellung der Therapiedaten. Falls nicht anders angegeben, stellen die Zahlen die Anzahl der Fälle mit den prozentualen Angaben in Klammern dar.

3.3 Therapieeffekt

3.3.1 Lokale Kontrolle

Nach fünf Jahren lag die lokale Kontrolle bei 82,4%, nach zehn Jahren bei 73,4%. Die mediane lokale Kontrolle wurde bis zum Endzeitpunkt der Datenerhebung (01.09.2015) noch nicht erreicht. Der zugehörige Graph wird in Abb. 5 dargestellt.

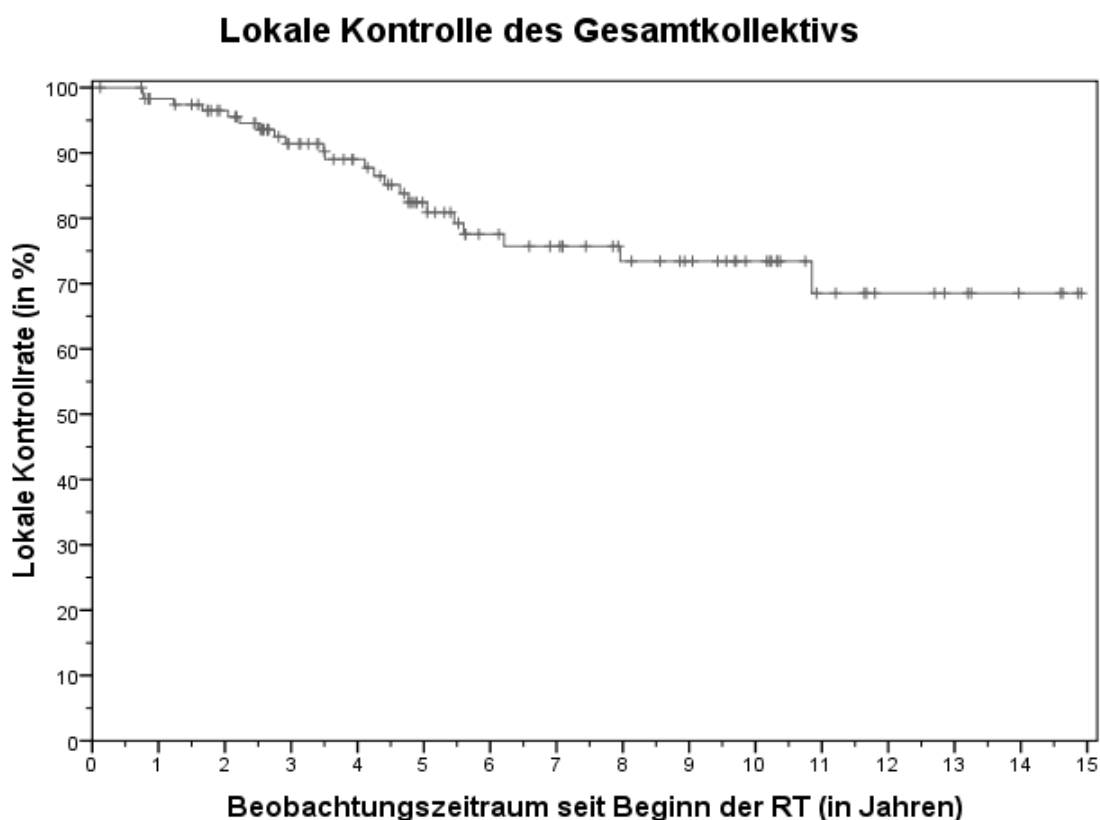


Abbildung 5: Lokale Kontrolle im Gesamtkollektiv (n = 119). Graphische Darstellung nach Kaplan und Meier. RT = Radiotherapie.

Insgesamt traten in 18,5% der Fälle Rezidive auf, also insgesamt 22 Rezidive.

Bei histologisch nicht untersuchten Meningeomen wurden insgesamt fünf Rezidive gefunden. Bei einem Tumor wurde später ein anaplastisches

Meningeom festgestellt, dieser Tumor rezidierte mehrfach. Bei einem Rezidiv wurde die RT 1997 durchgeführt und es traten daraufhin multiple Rezidive auf. Ein weiteres Rezidiv trat bei einem bereits rezidierten Tumor auf, zwei Rezidive bei noch nicht rezidierten Tumoren.

Bei den drei Rezidiven von benignen Meningeomen litt ein Patient zusätzlich unter einer NF Typ II, ein Rezidiv trat zum ersten Mal auf, ein weiteres war ein erneutes Rezidiv.

Die sechs Rezidive bei atypischen Meningeomen traten allesamt bei schon wegen Rezidivs bestrahlten Tumoren auf. Zwei Mal fand sich darunter ein Patient mit Meningeomatose, in einem Fall multiple Meningeome.

Bei malignen Meningeomen fanden sich acht Rezidive. Darunter vier bei bereits vorher rezidierten Tumoren, drei Tumoren rezidierten nach Strahlentherapie in der Primärsituation. Bei einem Tumorrezidiv lag in der Vorgeschichte zusätzlich eine Ganzhirnradiatio 1982 bei Zustand nach akuter lymphatischer Leukämie vor.

Es wurden keine von dem Meningeom ausgehenden Metastasen festgestellt.

Im Folgenden wird die lokale Kontrolle in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern betrachtet. Die vollständige Auflistung findet sich in der Zusammenfassung dieses Abschnitts.

3.3.1.1 Einflussfaktoren der lokalen Kontrolle

Die WHO-Grade unterschieden sich signifikant hinsichtlich der lokalen Kontrolle (gepoolter p-Wert von **0,00042***), was in Abb. 6 gezeigt wird. Tab. 7 gibt die lokalen Kontrollraten nach fünf sowie nach zehn Jahren für den jeweiligen WHO-Grad an.

Lokale Kontrolle in Abhängigkeit vom WHO-Grad

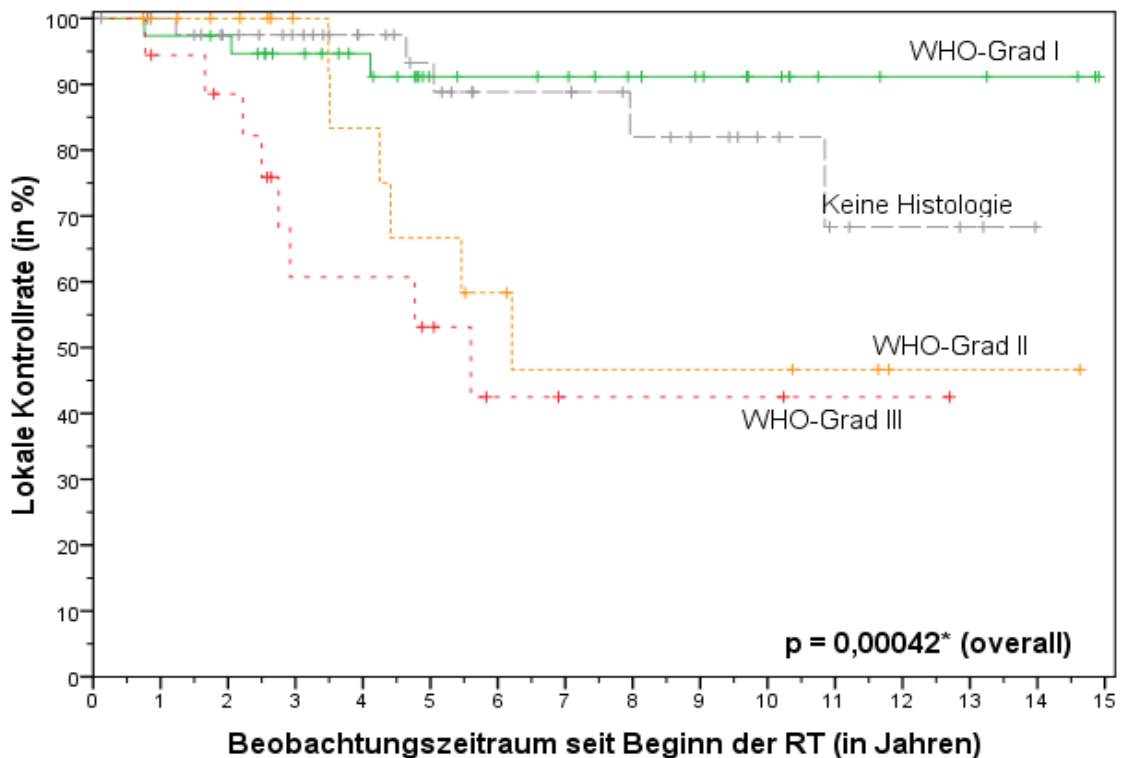


Abbildung 6: Lokale Kontrolle des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Histologie (n = 119). Graphische Darstellung mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve.

WHO-Grad	n	Lokale Kontrolle nach 5 Jahren	Lokale Kontrolle nach 10 Jahren
NA	43	93,3%	82,0%
I	38	91,2%	91,2%
II	20	66,7%	46,7%
III	18	53,1%	42,5%
II & III	38	60,2%	44,2%

Tabelle 7: Prozentuale Angabe der lokalen Kontrollraten nach fünf sowie nach zehn Jahren, unterteilt nach den verschiedenen WHO-Graden. NA = Nicht histologisch untersucht; n = Anzahl.

Beim paarweisen Vergleich fand sich eine signifikante Abhängigkeit zwischen malignen Meningeomen und nicht histologisch untersuchten Meningeomen ($p = 0,002^*$) sowie zwischen malignen und benignen Meningeomen ($p = 0,001^*$).

Ebenfalls war ein signifikanter Unterschied zwischen benignen und atypischen Meningeomen gegeben ($p = 0,01^*$). Dies wird in Tab. 8 dargestellt.

WHO-Grade	NA	I	II	III
NA	-	$p = 0,51$	$p = 0,052$	$p = 0,002^*$
I	$p = 0,51$	-	$p = 0,011^*$	$p = 0,001^*$
II	$p = 0,05$	$p = 0,011^*$	-	$p = 0,34$
III	$p = 0,002^*$	$p = 0,001^*$	$p = 0,34$	-

Tabelle 8: Paarweiser Signifikanzvergleich bezüglich der lokalen Kontrolle zwischen den einzelnen WHO-Gruppen. NA = Nicht histologisch untersucht.

Um die Abhängigkeit der lokalen Kontrolle vom Resektionsgrad nach Simpson zu zeigen, wurden zwei Gruppen gebildet. Zur ersten Gruppe wurden die Patienten mit makroskopisch kompletter Resektion (Simpson-Grade I bis III) zugeordnet. In der zweiten Gruppe befanden sich die Patienten mit subtotal reseziertem Meningeom (Simpson-Grade IV und V). Es konnte mit $p = 0,497$ kein signifikanter Zusammenhang im Gesamtkollektiv festgestellt werden. Bei benignen Meningeomen lag der Einfluss bei $p = 0,742$, bei atypischen Meningeomen bei $p = 0,141$ sowie bei malignen Meningeomen bei $p = 0,333$.

In Tab. 4 in Kapitel 3.1 wurden die sechs größten Behandlungsgruppen dargestellt. Ausgehend von diesen Gruppen werden in Tab. 9 die Fünf- sowie Zehn-Jahres-Kontrollraten abgebildet.

WHO-Grad	Simpson-Grad	n	Lokale Kontrolle nach 5 Jahren	Lokale Kontrolle nach 10 Jahren
NA	Keiner	36	91,3%	91,3%
I	IV-V	32	95,8%	95,8%
II	I-III	6	100,0%	75,0%
II	IV-V	10	42,9%	21,1%
III	I-III	10	56,3%	56,3%
III	IV-V	7	45,7%	22,9%

Tabelle 9: Lokale Kontrollraten nach fünf sowie nach zehn Jahren für die sechs häufigsten Patientengruppen dieser Arbeit. NA = Nicht histologisch untersucht; n = Anzahl.

Zudem wurde die lokale Kontrolle in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Strahlenbehandlung untersucht. Verglichen wurde die Gruppe mit primärer RT

versus adjuvante RT versus eine RT bei Rezidivtumor. Hierbei fand sich mit $p = 0,065$ kein signifikantes Ergebnis. Die Rezidivgruppe schnitt hierbei schlechter ab. In der paarweisen Testung zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Bestrahlungen im Rahmen der Primärtherapie und den Rezidivbestrahlungen, siehe auch Tabelle 10.

Zeitpunkt der RT	Primäre RT	Adjuvante RT	RT bei Rezidiv
Primäre RT	-	$p = 0,971$	$p = 0,057$
Adjuvante RT	$p = 0,971$	-	
RT bei Rezidiv	$p = 0,057$	$p = 0,120$	-

Tabelle 10: Paarweiser Signifikanzvergleich bezogen auf die lokale Kontrolle zwischen primärer, adjuvanter und Rezidivbestrahlung. NA = Nicht histologisch untersucht.

Unter den 56 Primärtumoren wurde darüber hinaus der Einfluss des Zeitraums von der Erstdiagnose des Meningeoms bis zum Beginn der Primärtherapie (Bestrahlung oder OP und adjuvante Bestrahlung) untersucht. Die gebildeten Gruppen bestanden aus 41 Fällen mit einem Zeitraum von weniger als einem Jahr und 15 Fällen mit einem Zeitraum größer gleich einem Jahr. Dieser Einflussfaktor war mit $p = 0,207$ nicht statistisch signifikant. Die lokale Kontrolle bei der letztgenannten Gruppe lag dabei jedoch nach zehn Jahren bei 100%.

Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Bestrahlungstechniken FSRT und IMRT ($p = 0,854$). Patienten mit und ohne Boost wurden zusammengefasst ($n = 115$). Patienten mit Boost schnitten nicht signifikant besser ab als Patienten ohne Boost ($p = 0,428$, $n = 115$). Hierbei wurden aufgrund der niedrigen Fallzahlen der anderen Gruppen nur Patienten mit FSRT oder IMRT eingeschlossen.

Die unterschiedlichen Lokalisationen der Meningeome erwiesen sich signifikant (gepoolter p-Wert von **0,032***) hinsichtlich der lokalen Kontrolle, siehe Abb. 7. Der paarweise Signifikanzvergleich ergab jedoch lediglich einen signifikanten Unterschied zwischen der Konvexität und der Schädelbasis ($p = \mathbf{0,009*}$). Die übrigen Paare zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Lokale Kontrolle in Abhängigkeit von der Lokalisation

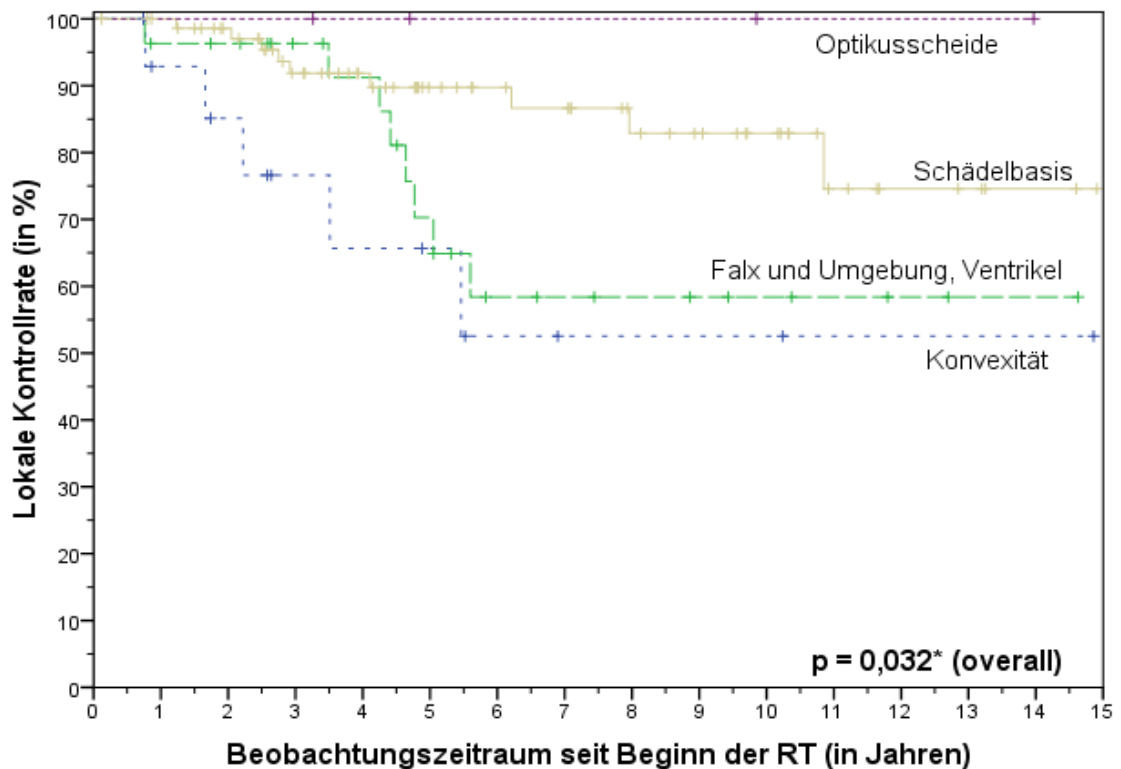


Abbildung 7: Lokale Kontrollraten in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors (n = 119). Graphische Darstellung mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve.

Für die Untersuchung bezüglich der Dosis wurden vier Gruppen gebildet, und zwar Patienten, die eine Gesamtdosis von kleiner 54 Gy, genau 54 Gy, zwischen 54 und 60 Gy sowie über 60 Gy erhalten hatten. Hypofraktionierte Bestrahlungen wurden aufgrund der geringen Fallzahlen ausgeschlossen, ebenso wie die zwei Fälle mit Abbruch der Bestrahlung nach AZ-Verschlechterung, da bei diesen Fällen nicht die volle Dosis verabreicht wurde. Diese Gruppen wiesen im gepoolten Vergleich mittels Kaplan und Meier hinsichtlich der lokalen Kontrolle mit $p = 0,366$ keinen signifikanten Unterschied auf.

Zudem wurde der Einfluss einer Dosis kleiner als 60 Gy (n=17) beziehungsweise einer Dosis größer gleich 60 Gy (n=21) auf die lokale Kontrolle bei Hochrisikomeningeomen (WHO-Grade II und III) untersucht. Hierbei stellte sich bei geringer Fallzahl keine statistisch signifikante

Abhängigkeit heraus ($p = 0,462$). Isoliert betrug der p-Wert bei atypischen Meningeomen $p = 0,247$ sowie bei malignen Meningeomen $p = 0,754$.

Auch beim Karnofsky-Index zu Beginn der Bestrahlung wurde eine Einteilung in zwei Gruppen unternommen. In die erste Gruppe wurden die Patienten eingeordnet, welche zu Beginn der Bestrahlung einen KPS von 90% bis 100% hatten, also keine oder geringe Symptome aufwiesen. In der zweiten Gruppe befanden sich die Patienten, die unter deutlichen Symptomen litten oder die anderweitig stark eingeschränkt waren (KPS <90%). Im Vergleich war hierbei kein signifikanter Unterschied bezüglich der lokalen Kontrolle zu konstatieren ($p = 0,341$).

Für die Untersuchung der Abhängigkeit von der Größe des Tumors bzw. der Zielvolumina (jeweils zu Beginn der Bestrahlung) wurden zwei Gruppen gebildet. In der ersten Gruppe befanden sich alle Fälle, bei denen die Tumorgöße kleiner oder gleich groß wie der Median (2,5 cm) war. Alle Fälle, bei denen die Tumorgöße größer als dieser war, wurden in die zweite Gruppe eingruppiert. Der Unterschied war mit $p = 0,413$ nicht statistisch signifikant. Dasselbe wurde für das PTV (Median 70,8 cm³) sowie das GTV (Median bei 22,0) durchgeführt. Es war hierbei jeweils ein Trend hinsichtlich einer besseren lokalen Kontrolle bei kleinerem Volumen ersichtlich. Dieser Unterschied war mit $p = 0,068$ beziehungsweise $p = 0,118$ jedoch nicht statistisch signifikant. Lediglich in der Subgruppe der Hochrisikomeningeome erwies sich die Größe des GTV als signifikanter Einflussfaktor mit **$p = 0,023^*$** .

Frauen schnitten bezüglich der lokalen Kontrolle besser ab, jedoch nicht im signifikanten Bereich ($p = 0,134$). Lediglich bei benignen Meningeomen lag ein statistisch signifikanter Unterschied mit **$p = 0,048^*$** vor. Bei atypischen Meningeomen lag p bei 0,43, bei malignen Meningeomen bei 0,42.

Zur Untersuchung der Abhängigkeit vom Alter wurden zwei Gruppen, und zwar ein Alter kleiner beziehungsweise größer gleich 60 Jahre zu Beginn der Bestrahlung, gebildet. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Abhängigkeit. Die p-Werte betragen für das gesamte Kollektiv 0,284, für benigne Meningeome

0,939, für atypische Meningeome 0,712, für anaplastische Meningeome 0,375 sowie für Meningeome ohne Histologie 0,612.

3.3.1.2 Zusammenfassung

Tabelle 11 fasst die Abhängigkeiten der lokalen Kontrolle in der univariaten Analyse zusammen.

Einflussfaktoren der lokalen Kontrolle (univariate Analyse)	p-Wert
Histologie (WHO-Grade, gesamt)	0,00042*
→ I vs. keine Histologie	0,51
→ I vs. II	0,011*
→ I vs. II	0,001*
→ II vs. III	0,34
→ II vs. keine Histologie	0,052
→ III vs. keine Histologie	0,002*
Simpson-Resektionsgrad (gesamt)	0,497
Simpson-Resektionsgrad (WHO-Grad I)	0,742
Simpson-Resektionsgrad (WHO-Grad II)	0,141
Simpson-Resektionsgrad (WHO-Grad III)	0,333
Zeitpunkt der RT (gesamt)	0,065
→ Primäre RT vs. adjuvante RT	0,971
→ Primäre RT vs. RT bei Rezidiv	0,057
→ Adjuvante RT vs. RT bei Rezidiv	0,120
Anwendungszeitpunkt der RT bei Ersttumorthherapie (< 12 Monate versus ≥ 12 Monate nach Diagnose)	0,207
Bestrahlungstechnik (FSRT versus IMRT, jeweils mit und ohne Boost)	0,854
Boost vs. ohne Boost (unabhängig von FSRT oder IMRT)	0,428
Lokalisation (gesamt)	0,032*
→ Konvexität vs. Schädelbasis	0,009*
→ Konvexität vs. Falx und Umgebung, Ventrikel	0,466
→ Konvexität vs. Optikusscheide	0,174
→ Schädelbasis vs. Falx und Umgebung, Ventrikel	0,058
→ Optikusscheide vs. Falx und Umgebung, Ventrikel	0,246
→ Optikusscheide vs. Schädelbasis	0,416
Dosis (Dosisgruppen, gesamt)*	0,366
Dosis (<60 Gy vs. ≥60 Gy, WHO-Grad II)*	0,247
Dosis (<60 Gy vs. ≥60 Gy, WHO-Grad III)*	0,754
Dosis (<60 Gy vs. ≥60 Gy, WHO-Grade II & III)*	0,462
Karnofsky-Index (gesamt)	0,341

Tumorgröße (gesamt)	0,413
PTV (gesamt)	0,068
PTV (WHO-Grad I)	1,000
PTV (WHO-Grade II&III)	0,178
GTV (gesamt)	0,118
GTV (WHO-Grad I)	0,497
GTV (WHO-Grade II&III)	0,023*
Geschlecht (gesamt)	0,134
Geschlecht (keine Histologie)	0,278
Geschlecht (WHO-Grad I)	0,048*
Geschlecht (WHO-Grad II)	0,43
Geschlecht (WHO-Grad III)	0,42
Alter (gesamt)	0,284
Alter (keine Histologie)	0,612
Alter (WHO-Grad I)	0,939
Alter (WHO-Grad II)	0,712
Alter (WHO-Grad III)	0,375

Tabelle 11: Zusammenfassung der Abhängigkeitsfaktoren der lokalen Kontrolle in der univariaten Analyse. Die Angaben in Klammern beschreiben, ob das Kollektiv nach WHO-Grad gefiltert wurde.* = Nur Einschluss von FSRT sowie IMRT.

3.3.1.3 Multivariate Analyse

Es wurde eine multivariate Analyse mit den in der univariaten Analyse signifikanten oder knapp nicht signifikanten Parametern durchgeführt (n = 114). Als Variablen wurden die Histologie, der Zeitpunkt der Bestrahlung, die Lokalisation, das PTV sowie das Geschlecht untersucht. Hierbei konnte lediglich eine signifikante Abhängigkeit zwischen WHO-Grad I und III bezüglich der lokalen Kontrolle gezeigt werden (**p = 0,007***). Der Parameter Histologie zeigte sich mit p = 0,050 knapp nicht signifikant.

Zu beachten ist die verminderte Aussagekraft, da einige Parameter sich in der univariaten Analyse zu Beginn des Beobachtungszeitraumes kreuzten. Die benötigte Zahl von mindestens zehn Fällen pro untersuchten Parameter war gegeben. Es wurde aufgrund von Fallzahlen lediglich eine multivariate Analyse am Gesamtkollektiv und nicht bei verschiedenen WHO-Graden durchgeführt.

Einflussfaktoren der lokalen Kontrolle (multivariate Analyse)	p-Wert	Hazard Ratio	95% CI
Histologie (WHO-Grade, gesamt)	<i>0,050</i>	-	-
→ I vs. keine Histologie	0,26	3,19	0,43-23,52
→ I vs. II	0,10	4,31	0,74-25,01
→ I vs. III	0,007*	12,68	2,02-79,62
→ II vs. III	0,09	2,94	0,85-10,22
→ II vs. keine Histologie	0,72	0,74	0,14-3,90
→ III vs. keine Histologie	0,14	0,25	0,04-1,58
Zeitpunkt der RT (gesamt)	0,22	-	-
→ Primäre RT vs. adjuvante RT	0,65	0,55	0,04-6,95
→ Primäre RT vs. RT bei Rezidiv	0,44	2,05	0,33-12,56
→ Adjuvante RT vs. RT bei Rezidiv	0,13	3,72	0,68-20,39
Lokalisation (gesamt)	0,97	-	-
→ Schädelbasis vs. Konvexität	0,69	1,34	0,32-5,58
→ Schädelbasis vs. Falx und Umgebung, Ventrikel	0,64	1,32	0,41-4,27
PTV (\leq Median vs. $>$ Median)	0,93	1,05	0,35-3,11
Weiblich vs. Männlich	0,57	1,32	0,51-3,41

Tabelle 12: Multivariate Analyse der Einflussfaktoren der lokalen Kontrolle (n = 114). CI = Konfidenzintervall; vs. = versus. Der erstgenannte Parameter ist jeweils der Referenzparameter der Hazard Ratio. Die Rundung der Hazard Ratios und Konfidenzintervalle erfolgte auf zwei Stellen hinter dem Komma. Kursiv gedruckt = grenzwertige Signifikanz.

3.3.2 Gesamtüberleben

Das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben betrug 89,6% und das Zehn-Jahres-Gesamtüberleben 75,9%, siehe Abb. 8. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 17,5 Jahren.

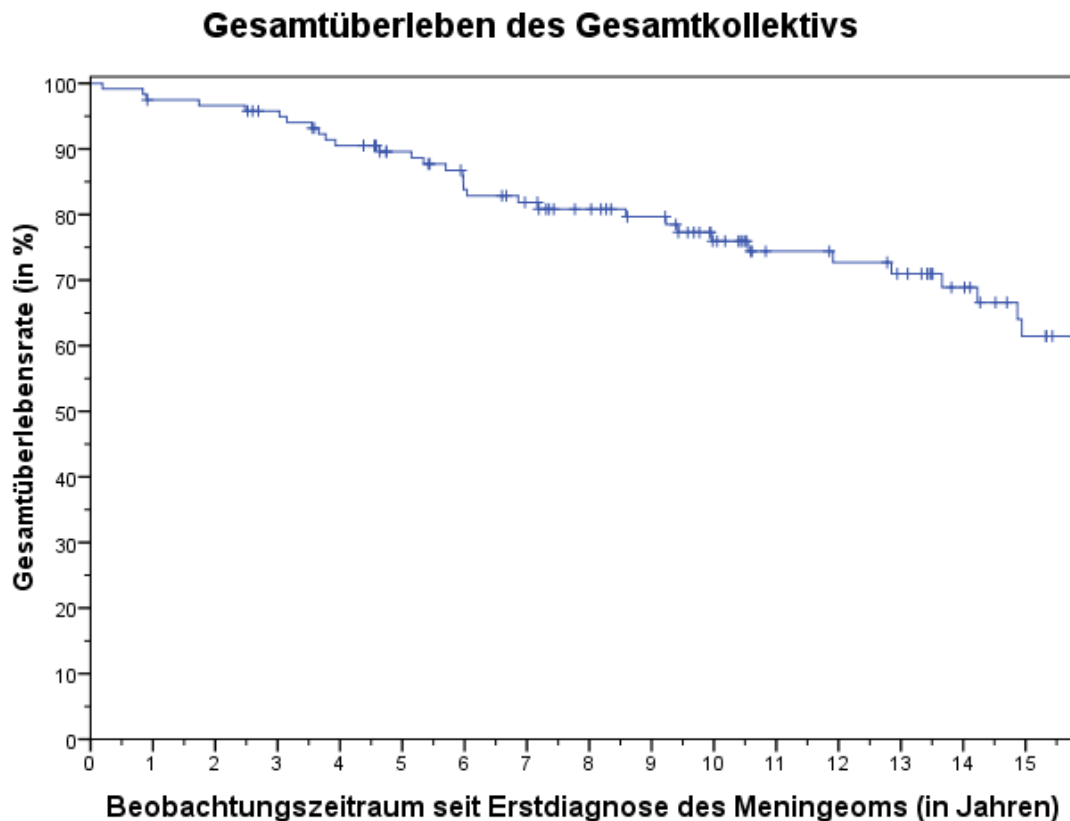


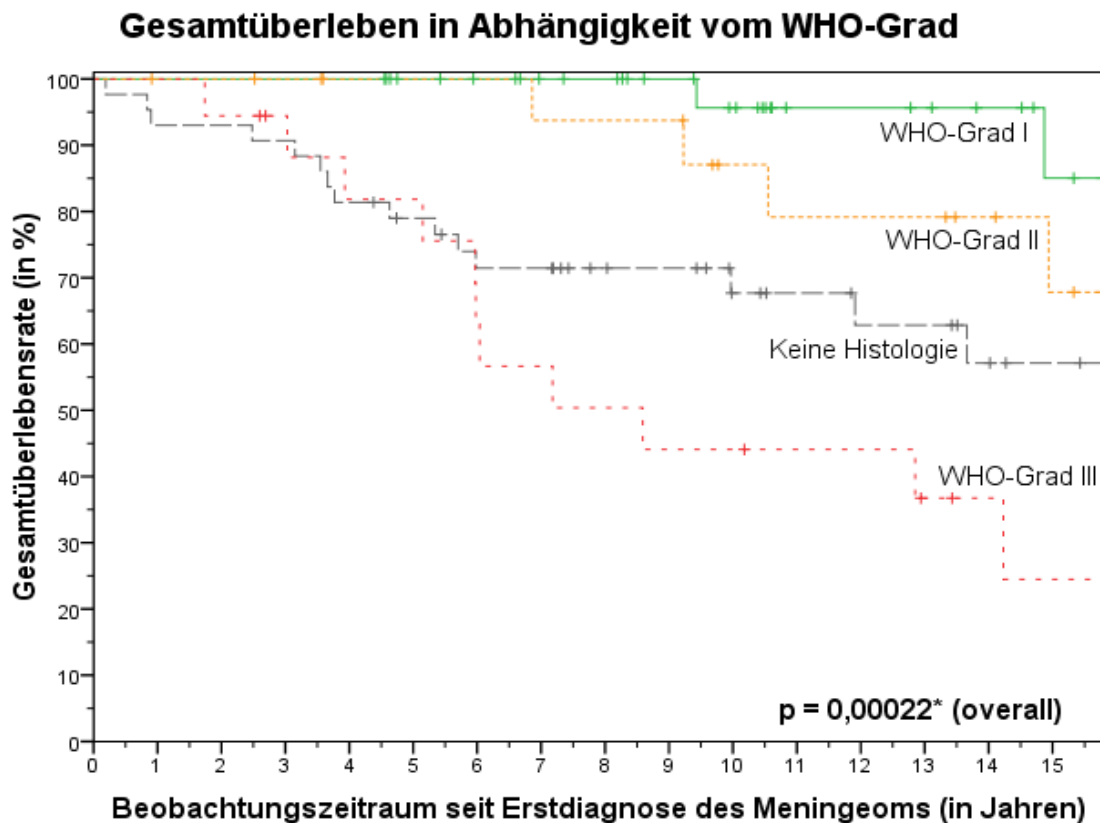
Abbildung 8: Graphische Darstellung des Gesamtüberlebens nach Kaplan und Meier (n = 119).

3.3.2.1 Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens

Analog zur lokalen Kontrolle wurden per Log-Rank-Test verschiedene Parameter hinsichtlich des Einflusses auf das Gesamtüberleben hin untersucht. Eine Zusammenfassung der Analyse findet sich in Kapitel 3.3.2.2.

Abb. 9 sowie Tab. 13 stellen das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom WHO-Grad graphisch sowie tabellarisch dar. Der p-Wert lag bei **p = 0,00022***. Damit unterschieden sich die WHO-Grade signifikant hinsichtlich des Gesamtüberlebens. In der paarweisen Analyse zeigte sich insbesondere der Vergleich zwischen benignen und malignen Meningeomen (**p < 0,0001***) sowie

zwischen atypischen und malignen Meningeomen ($p = 0,010^*$) signifikant, sowie zwischen benignen Meningeomen und solchen ohne Histologie ($p = 0,003^*$).



WHO-Grad	n	Gesamtüberleben nach 5 Jahren	Gesamtüberleben nach 10 Jahren
NA	43	79,0%	67,7%
I	38	100%	95,7%
II	20	100%	87,1%
III	18	81,9%	44,1%

Abbildung 9, Tabelle 13: Darstellung des Gesamtüberlebens des Kollektivs (n = 119) in Abhängigkeit von der Histologie (WHO-Klassifikation) als Überlebenskurve nach Kaplan und Meier sowie prozentual als Tabelle. NA = Nicht histologisch untersucht; n = Anzahl.

Hinsichtlich des Zeitpunktes der Strahlenbehandlung zeigte sich zugunsten der Rezidivgruppe ein signifikanter Überlebensvorteil, $p = 0,005^*$.

Ebenso wurden bei den Meningeompatienten unter Ersttherapie die Gruppen verglichen, bei denen die Primärbehandlung innerhalb von 12 Monaten sowie nach mehr als 12 Monaten erfolgte. Der Unterschied war zugunsten der letztgenannten Gruppe mit $p = 0,097$ nicht statistisch signifikant.

Der Karnofsky-Index stellte sich als mit $p = 0,046^*$ signifikanter Einflussfaktor heraus, siehe Abb. 10.

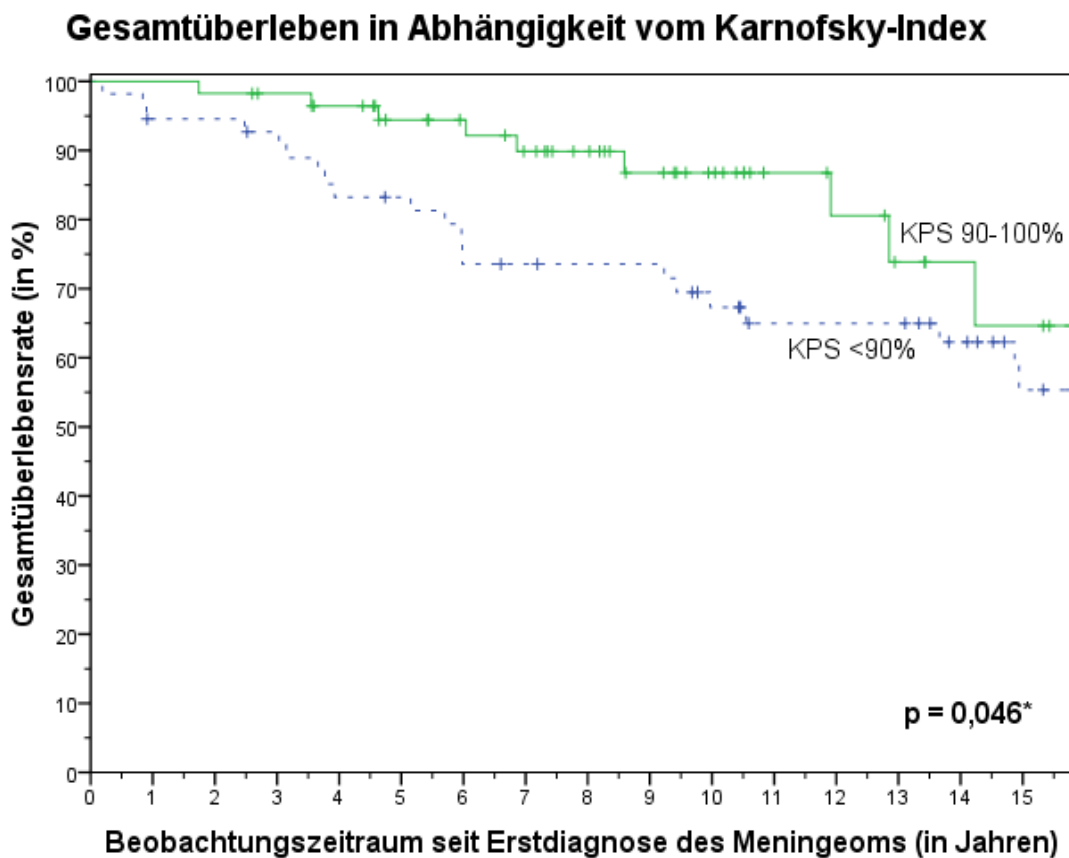


Abbildung 10: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index (KPS) der Patienten (n = 112). Die Gruppen waren mit n = 55 sowie n = 57 in etwa gleich groß. Graphische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurve.

Die Tumorgöße sowie das PTV zeigten sich nicht statistisch signifikant. Das GTV erwies sich jedoch mit $p = 0,00092^*$ als signifikanter Einflussfaktor für das Gesamtüberleben (n = 74), siehe Abb. 11.

Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom GTV

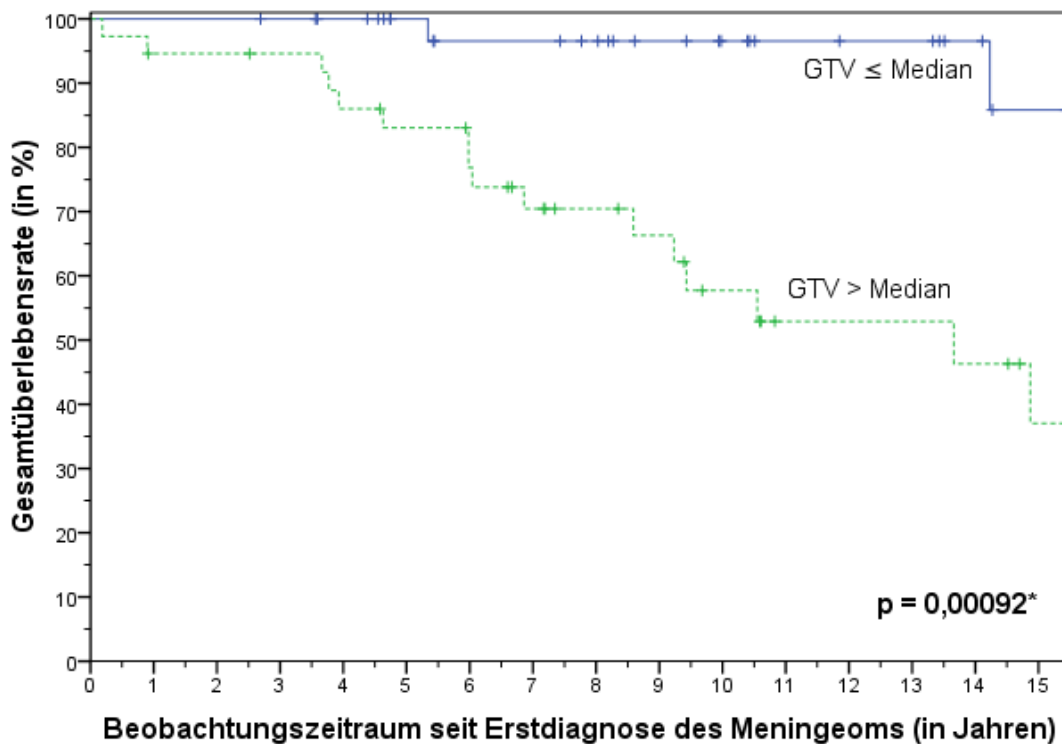


Abbildung 11: Überlebensraten in Abhängigkeit vom GTV (beide Gruppen mit jeweils $n = 37$, Median $22,0 \text{ cm}^3$). Graphische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurve.

Das weibliche Geschlecht zeigte sich mit $p = 0,050$ als grenzwertig signifikanten positiver Einflussfaktor bezüglich des Gesamtüberlebens. Aufgeteilt nach WHO-Graden lagen die p-Werte bei $0,168$ (keine Histologie), $0,905$ (WHO-Grad I), $0,387$ (WHO-Grad II) sowie $0,731$ (WHO-Grad III).

Hinsichtlich des Alters konnte eine statistisch signifikante bessere Überlebensrate für die Gruppe unter 60 Jahren gezeigt werden ($p = 0,001^*$), siehe Abb. 12.

Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter

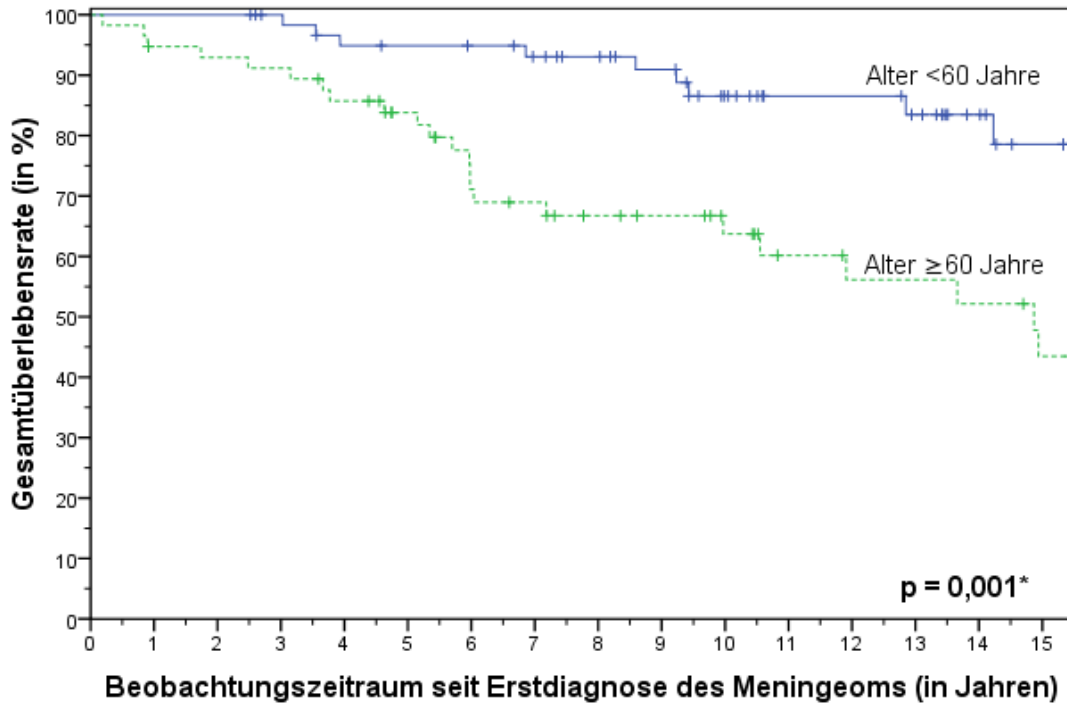


Abbildung 12: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter der Patienten zu Beginn der Bestrahlung. Graphische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurve.

Nicht signifikant zeigte sich zudem die Simpson-Klassifikation ($p = 0,772$; Gruppen Simpson I-III vs. IV/V), der Unterschied zwischen FSRT und IMRT ($p = 0,628$), zwischen Boost und keinem Boost ($p = 0,171$), die Lokalisation ($p = 0,315$), sowie die Dosis ($p = 0,163$). Im Vergleich von Dosen größer gleich sowie kleiner 60 Gy zeigte sich Signifikanzwerte von $p = 0,489$ bei atypischen sowie $p = 0,221$ bei malignen Meningeomen. Bei der Zusammenfassung dieser zwei Gruppen zeigte sich ein p-Wert von 0,080.

3.3.2.2 Zusammenfassung

Tabelle 14 stellt zusammenfassend die untersuchten Parameter mit ihren p-Werten dar.

Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens (univariate Analyse)	p-Wert
Histologie (WHO-Grade, gesamt)	0,00022*
→ I vs. keine Histologie	0,003*
→ I vs. II	0,152
→ I vs. III	<0,0001*
→ II vs. III	0,010*
→ II vs. keine Histologie	0,302
→ III vs. keine Histologie	0,097
Zeitpunkt der RT (Rezidiv-RT vs. primäre RT vs. adjuvante RT)	0,005*
Anwendungszeitpunkt der RT bei Ersttumortherapie (< 12 Monate versus ≥ 12 Monate nach Diagnose)	0,097
Karnofsky-Index (gesamt)	0,046*
Tumorgröße (gesamt)	0,990
PTV (gesamt)	0,327
GTV (gesamt)	0,00092*
Geschlecht (gesamt)	<i>0,050</i>
Geschlecht (keine Histologie)	0,168
Geschlecht (WHO-Grad I)	0,905
Geschlecht (WHO-Grad II)	0,387
Geschlecht (WHO-Grad III)	0,731
Alter (gesamt)	0,001*
Simpson-Klassifikation (I-III vs. IV/V)	0,772
Bestrahlungstechnik (FSRT vs. IMRT, jeweils mit und ohne Boost)	0,628
Boost vs. ohne Boost (unabhängig von FSRT oder IMRT)	0,171
Lokalisation (gesamt)	0,315
Dosis (Dosisgruppen, gesamt)	0,163
Dosis (<60 Gy vs. ≥60 Gy, WHO-Grad II)	0,489
Dosis (<60 Gy vs. ≥60 Gy, WHO-Grad III)	0,221
Dosis (<60 Gy vs. ≥60 Gy, WHO-Grade II& III)	0,080

Tabelle 14: Zusammenfassung der Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens in der univariaten Analyse. Die Angaben in Klammern beschreiben, ob das Kollektiv nach WHO-Grad gefiltert wurde. Kursiv gedruckt = grenzwertige Signifikanz.

3.3.2.3 Multivariate Analyse

Es wurde eine multivariate Analyse mit den in der univariaten Analyse signifikanten Variablen Histologie, Karnofsky-Index, GTV sowie Geschlecht und Alter durchgeführt. Die Histologie (**p = 0,002***) sowie die Größe des GTV (**p = 0,001***) stellten sich hierbei als unabhängige signifikante Einflussfaktoren heraus.

Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens (multivariate Analyse)	p-Wert	Hazard Ratio	95% CI
Histologie (WHO-Grade, gesamt)	0,002*	-	-
→ I vs. keine Histologie	0,024*	5,27	1,25-22,28
→ I vs. II	0,62	1,54	0,28-8,48
→ I vs. III	0,0003*	25,53	4,39-148,54
→ II vs. III	0,002*	16,63	2,72-101,66
→ II vs. keine Histologie	0,13	3,43	0,69-17,11
→ III vs. keine Histologie	0,034*	0,21	0,05-0,89
KPS 90-100% vs. <90%	0,15	2,65	0,71-9,97
Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre)	0,65	1,32	0,40-4,37
GTV (≤Median vs. >Median)	0,001*	16,64	3,17-87,42
Weiblich vs. Männlich	0,09	2,97	0,83-10,65

Tabelle 15: Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens (n = 70). CI = Konfidenzintervall. KPS = Karnofsky Performance Score; vs. = versus. Der erstgenannte Parameter ist jeweils der Referenzparameter für die Hazard Ratio. Die Rundung der Hazard Ratios und Konfidenzintervalle erfolgte auf zwei Stellen hinter dem Komma. Zu beachten ist hierbei, dass aufgrund fehlender Daten des GTV die Gesamtzahl der analysierten Fälle bei 70 lag. Der Parameter „Zeitpunkt der RT“ wurde explizit nicht mit in die Analyse eingeschlossen, da aufgrund der Definition des Gesamtüberlebens dieser Wert bezüglich des Gesamtüberlebens nicht aussagekräftig ist und die Werte verfälschen könnte.

3.4 Toxizitäten und Dosen auf Risikoorgane

3.4.1 Akute Nebenwirkungen

Es wurden bei sieben Patienten (5,9%) akute Toxizitäten mit medizinischer Signifikanz (CTCAE-Grad ≥3) erfasst. Darunter war ein Fall von Erblindung, drei Fälle von Schwindel, sowie jeweils ein Fall von Übelkeit, Kopfschmerzen, Strahlendermatitis, Fatigue und Mucositis. Dabei litt ein Patient sowohl an Schwindel als auch an Kopfschmerzen, ein anderer an Schwindel und Übelkeit

(alle mit CTCAE-Grad 3). In zwei Fällen musste die Bestrahlung aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes abgebrochen werden.

Akute Nebenwirkungen vom Schweregrad 1 und 2 kamen in 52,9% bzw. 37,8% der Fälle vor. Diese bestanden vor allem aus Fatigue, Alopezie, Kopfschmerzen, Strahlendermatitis, Schwindel sowie Übelkeit und Erbrechen. In 3,4% der Fälle wurden überhaupt keine unerwünschten Strahlenreaktionen festgestellt. Die häufigsten und schwerwiegendsten akuten AE werden in Abb. 13 dargestellt.

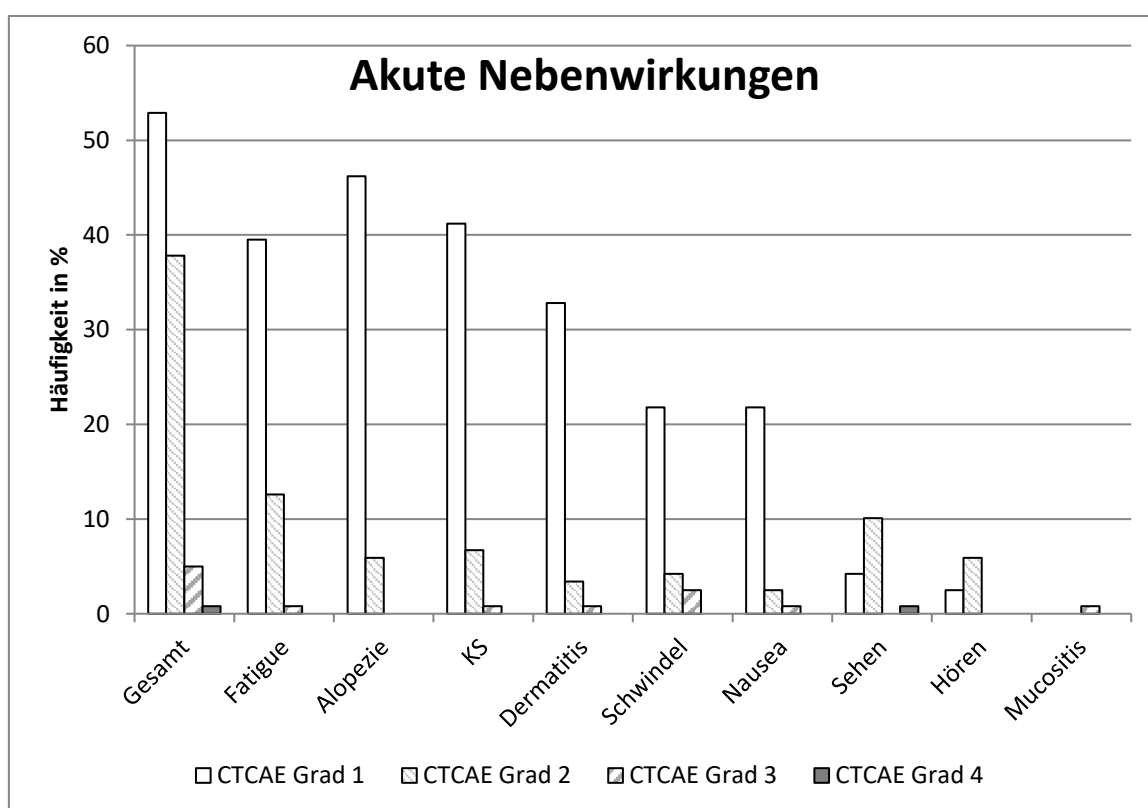


Abbildung 13: Angabe der wichtigsten akuten Nebenwirkungen (≤90 Tage nach dem Ende der Bestrahlung) sowie des Gesamtwertes. Bei Letztgenanntem floss jeweils der höchste vorhandene Nebenwirkungsgrad des Patienten in die Gesamtwertung ein. KS = Kopfschmerzen; Nausea = Übelkeit und Erbrechen.

3.4.2 Chronische Nebenwirkungen

Schwerwiegende (CTCAE-Grad ≥3) chronische Toxizitäten kamen bei fünf Patienten (4,2%) vor. Dabei war ein Fall von Surditas (Hörschädigung Grad 4), ein Fall von Erblindung (Schädigung des N. opticus Grad 4) sowie jeweils ein

Fall von Müdigkeit und Abgeschlagenheit (Grad 3), Verwirrtheit (Grad 3) und Kopfschmerzen (Grad 3) zu verzeichnen.

Irgendeine Form einer chronischen Nebenwirkung fand sich bei 36,2% der Patienten, davon 11,8% mit Grad 1 sowie 20,2% mit Grad 2. Die häufigste chronische Nebenwirkung waren chronische Kopfschmerzen, die in 7,5% der Fälle auftraten. Des Weiteren kamen relativ häufig eine radiographisch festgestellte umschriebene ZNS-Toxizität (6,7%), Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen (5,9%) sowie Müdigkeit (5,8%) vor. Es trat ein Fall von Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Grad 3) auf.

Die häufigsten und schwerwiegendsten chronischen Nebenwirkungen werden in Abb. 14 dargestellt.

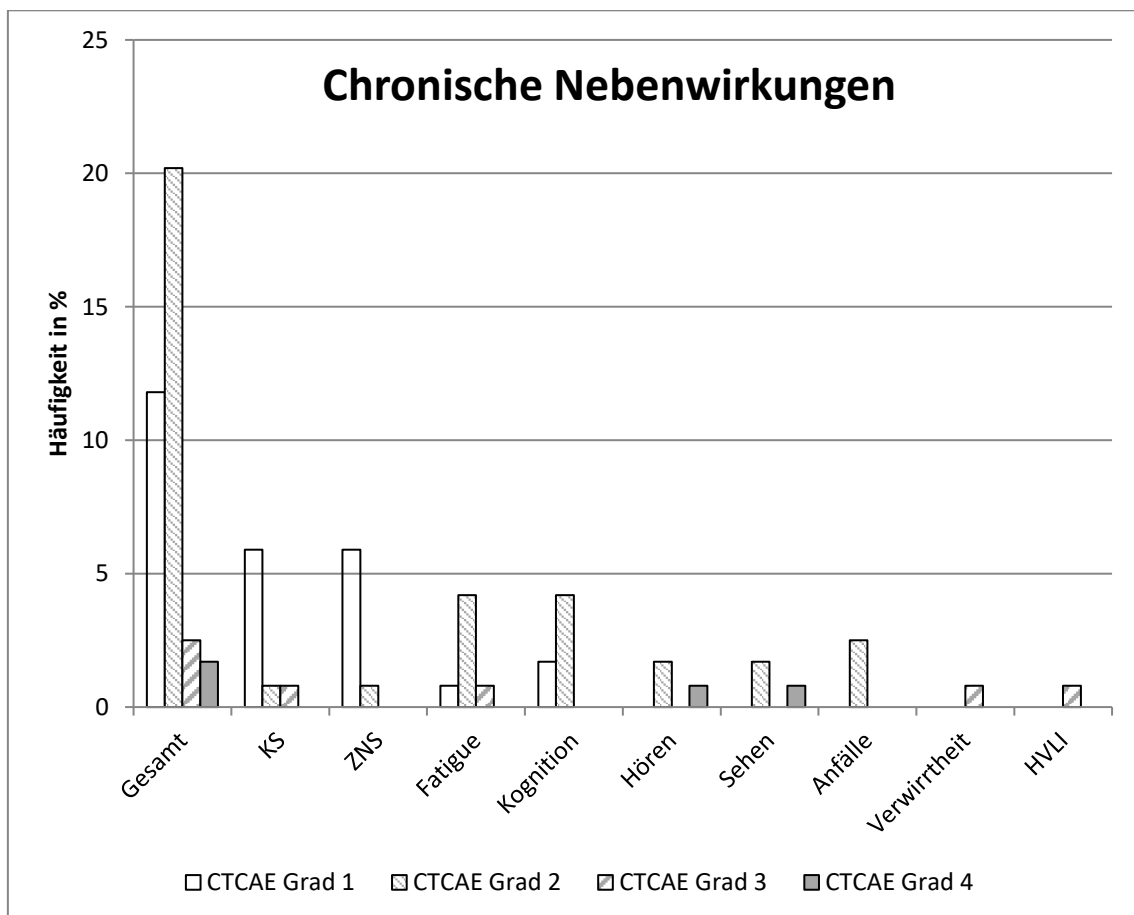


Abbildung 14: Darstellung der häufigsten chronischen Nebenwirkungen (>90 Tage nach dem Ende der Bestrahlung) sowie des Gesamtwertes. Bei der Gesamtzahl wurde der

jeweils höchste vorgekommene Grad protokolliert. KS = Kopfschmerzen. HVLI = Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

Die durchschnittliche Gesamtdosis der Bestrahlung lag bei Nebenwirkungen bis CTCAE-Grad 2 bei 54,9 Gy. Bei höheren Nebenwirkungen belief sich diese auf 57,9 Gy. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p = 0,263$).

Ebenso zeigte sich hierzu kein signifikanter Zusammenhang für die Größe des PTV ($p = 0,517$) oder der Größe des GTV ($p = 0,924$).

Es wurden im Beobachtungszeitraum keine Zweittumoren festgestellt, die kausal auf die Bestrahlung zurückzuführen waren.

Die Gesamtheit der akuten sowie chronischen Toxizitäten ist in Tab. 24 im Anhang abgebildet.

3.4.3 Dosen auf Risikoorgane

Tab. 16 stellt den Mittelwert der Dosen auf wichtige Risikoorgane im Kollektiv dar. Diese Werte wurden den Grenzwerten der Literatur für diese Risikoorgane gegenübergestellt [54–57]. Die Grenzdosen des Innenohrs beziehen sich auf die mittlere Dosis, alle anderen Werte auf die Maximaldosis. Es wird darüber hinaus von Bhandare et al. eine möglichst niedrige Dosis auf das Innenohr empfohlen [55].

Risikoorgan	Mittlere Dosis	n	Maximaldosis	n	Grenzdosis (Literatur)	Häufigkeit des Schadens (Literatur)
Hirnstamm	21,4 (±13,6)	72	43,3 (±19,6)	73	<54	<5%
N. opticus rechts	24,0 (±16,6)	79	35,6 (±21,7)	79	<55 55-60 >60	<3% 3-7% >7-20%
N. opticus links	24,7 (±17,1)	81	36,3 (±21,0)	81		
Chiasma opticum	28,5 (±18,2)	89	37,0 (±19,7)	89		
Linse rechts	4,7 (±4,1)	94	6,2 (±5,0)	93	10	5%
Linse links	4,5 (±3,5)	94	5,9 (±4,5)	94	18	50%

Innenohr rechts	19,4 (±16,2)	36	29,2 (±22,1)	36	<45	<30%
Innenohr links	20,3 (±16,5)	39	31,6 (±21,9)	39	<45	<30%
Hypophyse	31,5 (±20,4)	46	36,9 (±21,4)	46	45	5%

Tabelle 16: Tabellarische Angabe der Mittelwerte der Risikoorgandosen und Vergleich mit den Grenzdosen der Literatur. Dosisangaben in Gray. Standardabweichungen in Klammern. Verglichen wurde der Hirnstamm, der N. opticus, das Chiasma opticum [54], das Innenohr [55], die Linse [56] und die Hypophyse [57] mit den Grenzwerten der Literatur. Die Grenzwerte beziehen sich außer beim Innenohr auf die Maximaldosis, sowie auf die Bestrahlung des gesamten Organs.

3.5 Fragebogen zur Lebensqualität

Die Fragebogen beinhalten Fragen zum allgemeinen Gesundheitsstatus und der Funktionsfähigkeit in verschiedenen Bereichen (Funktionsskalen). Ebenso wurde die Beeinträchtigung der Lebensqualität aufgrund von spezifischen Nebenwirkungen erhoben (Symptomskalen). Insgesamt wurden 82 Fragebogen verschickt, von denen 49 ausgefüllt wieder zurückgeschickt wurden. Dies entspricht einer Rücksendequote von 59,8%. Der Zeitraum zwischen dem Ende der Bestrahlung und dem Rückerhalt der Fragebogen betrug im Median 4,8 Jahre (Range 1,1 – 15,0 Jahre). Zum Zeitpunkt der Rücksendung der Fragebogen war das Kollektiv im Median 64,4 Jahre (Range 43,0 - 83,2 Jahre) alt.

Bei der Interpretation der einzelnen Items muss beachtet werden, dass bei den Funktionsskalen ein hoher Mittelwert auf eine hohe Lebensqualität beziehungsweise ein hohes Level der Funktionalität hinweist. Bei den Symptomskalen jedoch bedeutet ein hoher Mittelwert einen hohen Grad der Belastung durch die Nebenwirkung beziehungsweise den damit verbundenen Problemen [50].

Der allgemeine Gesundheitsstatus lag laut Selbsteinschätzung bei einem Mittel von 59,3. Die Funktionsskalen befanden sich alle im Bereich zwischen 57,6 und 72,3 im Mittel. Besonders häufige Symptome waren Fatigue, sowie Schmerzen,

Schlaflosigkeit und Dyspnoe. Eher selten litten die Patienten an Übelkeit und Erbrechen sowie an Diarrhö.

Der BN20 ergänzt diese Befragung noch um weitere Symptome. Hierbei wurden am häufigsten Schläfrigkeit, Zukunftsungewissheit, Schwäche der Beine sowie Kopfschmerzen festgestellt. Hautjucken sowie Anfälle traten seltener auf.

Die Tabellen 17 bis 19 sowie die Säulendiagramme in den Abbildungen 15 und 16 dokumentieren die Auswertung der Fragebogendaten.

Allgemeine Auswertung der Fragebogen		
Anzahl verschickter Fragebogen	82	
Anzahl ausgefüllter Fragebogen	49 (59,8% aller Bogen)	
Zeitraum vom Ende der RT bis zur Rücksendung (in Jahren)	Median 4,8 (Range 1,1 - 15,0)	
Alter zum Zeitpunkt der Rücksendung des Fragebogens (in Jahren)	Median 64,4 (Range 43,0 - 83,2)	
Geschlecht der Befragten	M: 17 (34,7%)	W: 32 (65,3%)

Tabelle 17: Allgemeine Auswertung der Fragebogendaten. M = Männlich; W = Weiblich.

Kürzel	Name des Parameters	n	Mittelwert	SD (±)
C30:	Funktionsskalen (hoher Wert ist gut)			
QoL	Allgemeiner Gesundheitsstatus	48	59,9	22,3
	Funktionsfähigkeit:		Mittelwert	SD (±)
PF2	Körperlich	49	71,2	28,8
RF2	In Rollen (Arbeit, Hobbies)	49	57,1	35,0
EF	Emotional	48	67,2	27,4
CF	Kognitiv	48	63,2	33,0
SF	Sozial	48	55,6	38,3
	Symptomskalen (niedriger Wert ist gut)		Mittelwert	SD (±)
FA	Fatigue	49	42,3	31,8
NV	Übelkeit und Erbrechen	49	6,5	16,6
PA	Schmerzen	49	32,0	34,5
DY	Dyspnoe	49	27,9	33,6
SL	Schlaflosigkeit	49	31,3	32,2
AP	Appetitverlust	49	12,9	25,3

CO	Verstopfung	48	20,1	31,9
DI	Diarrhö	48	6,3	16,2
FI	Finanzielle Schwierigkeiten	47	23,4	32,9

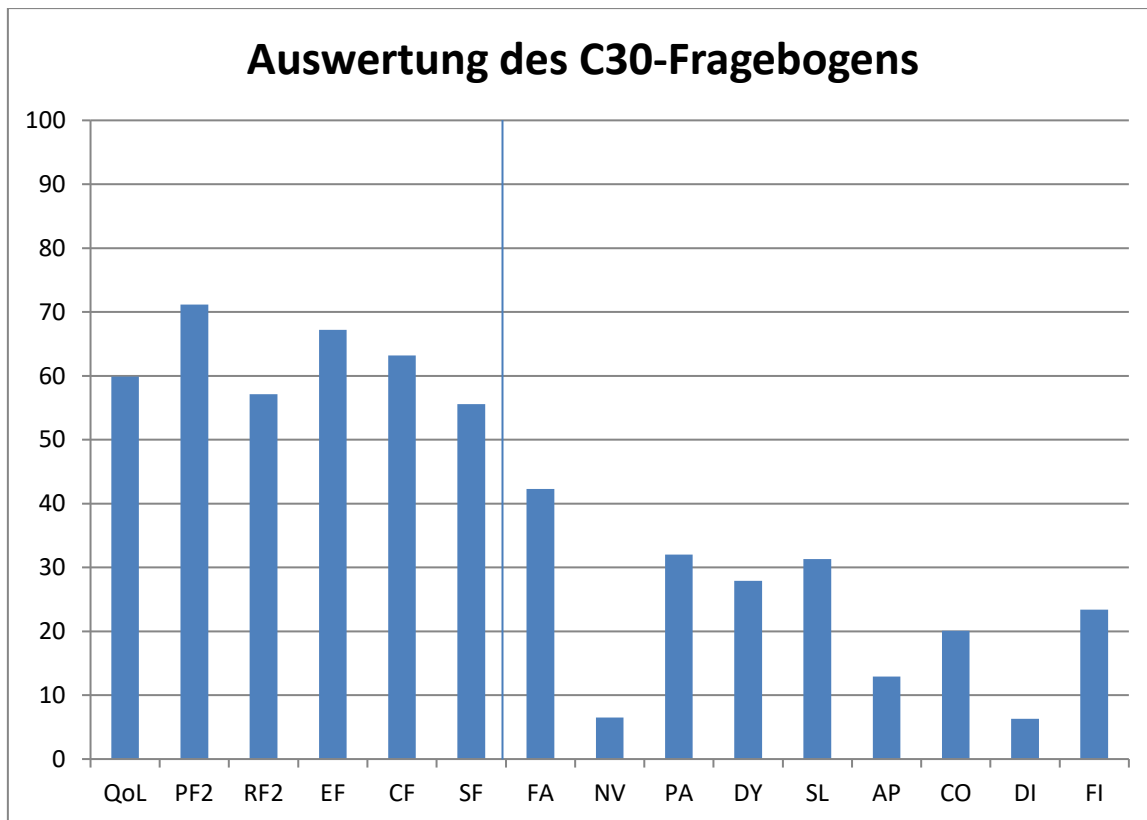


Tabelle 18 und Abbildung 15: Systematische Auswertung der Fragebogendaten des C30.

Legende: n = Anzahl; SD = Standardabweichung; QoL = Allgemeiner Gesundheitsstatus; PF2 = Körperliche Funktionsfähigkeit; RF2 = Funktionsfähigkeit in Rollen; EF = Emotionale Funktionsfähigkeit; CF = Kognitive Funktionsfähigkeit; SF = Soziale Funktionsfähigkeit; FA = Fatigue; NV = Übelkeit und Erbrechen (Nausea); PA = Schmerzen; DY = Dyspnoe; SL = Schlaflosigkeit; AP = Appetitverlust; CO = Verstopfung; DI = Diarrhö; FI = Finanzielle Schwierigkeiten. Y-Achse in Skalenpunkten.

Kürzel	Name des Parameters	n	Mittelwert	SD (±)
BN20:	Symptomskalen (niedriger Wert ist gut)			
BNFU	Zukunftsunsicherheit	49	37,9	30,5
BNVD	Sehstörung	49	21,3	25,5
BNMD	Motorische Dysfunktion	49	29,5	30,1
BNCD	Kommunikationsdefizit	49	22,2	25,8
BNHA	Kopfschmerzen	49	29,3	30,9

BNSE	Anfälle	49	6,1	20,0
BNDR	Schläfrigkeit	49	42,2	34,5
BNIS	Hautjucken	49	19,0	29,7
BNHL	Haarverlust	49	19,0	31,2
BNWL	Schwächegefühl der Beine	49	30,6	36,5
BNBC	Blasenkontrollstörung	48	20,8	29,5

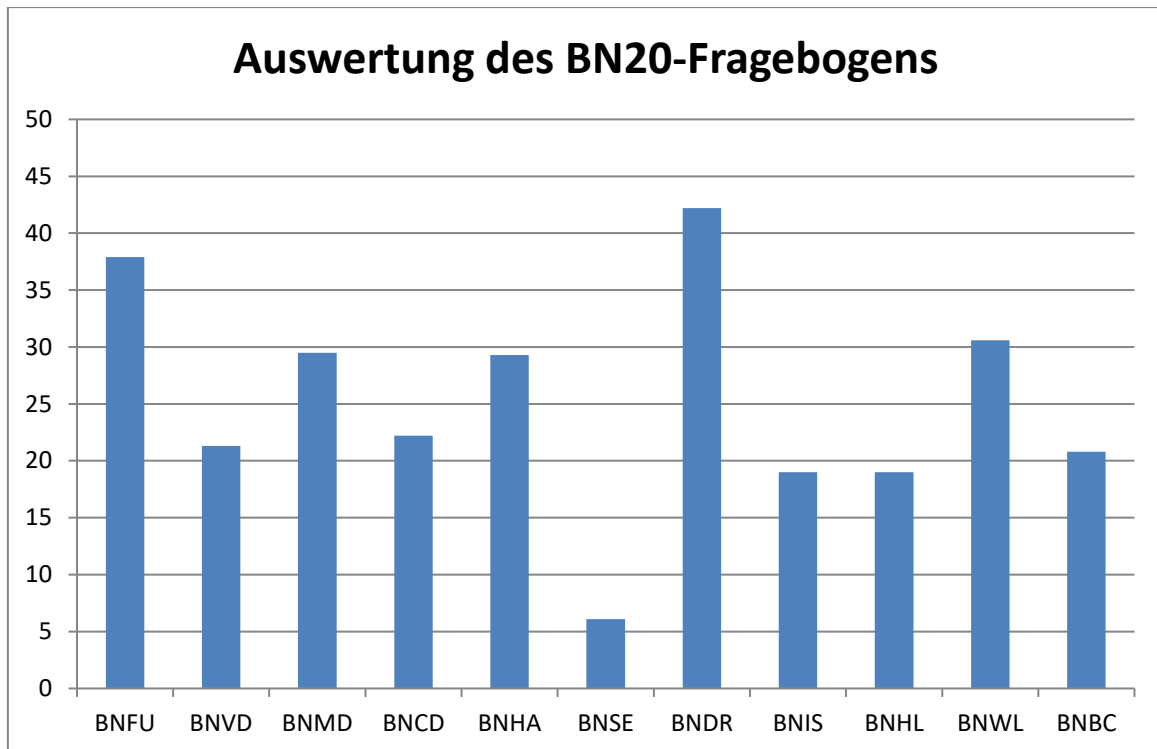


Tabelle 19 und Abbildung 16: Systematische Auswertung der Fragebogendaten des BN20. Legende: n = Anzahl; SD = Standardabweichung; BNFU = Zukunftsunsicherheit; BNVD = Sehstörung; BNMD = Motorische Dysfunktion; BNCD = Kommunikationsdefizit; BNHA = Kopfschmerzen; BNSE = Anfälle; BNDR = Schläfrigkeit; BNIS = Hautjucken; BNHL = Haarverlust; BNWL = Schwächegefühl der Beine; BNBC = Blasenkontrollstörung. Y-Achse in Skalenpunkten.

3.5.1 Vergleich mit der Normalbevölkerung

Die Abbildungen 17 und 18 zeigen die Würzburger Daten des QLQ-C30 im Vergleich zu den Referenzdaten der deutschen [58] sowie der europäischen Normalbevölkerung [59]. Für den BN20 Fragebogen lagen keine Referenzdaten der Normalbevölkerung vor.

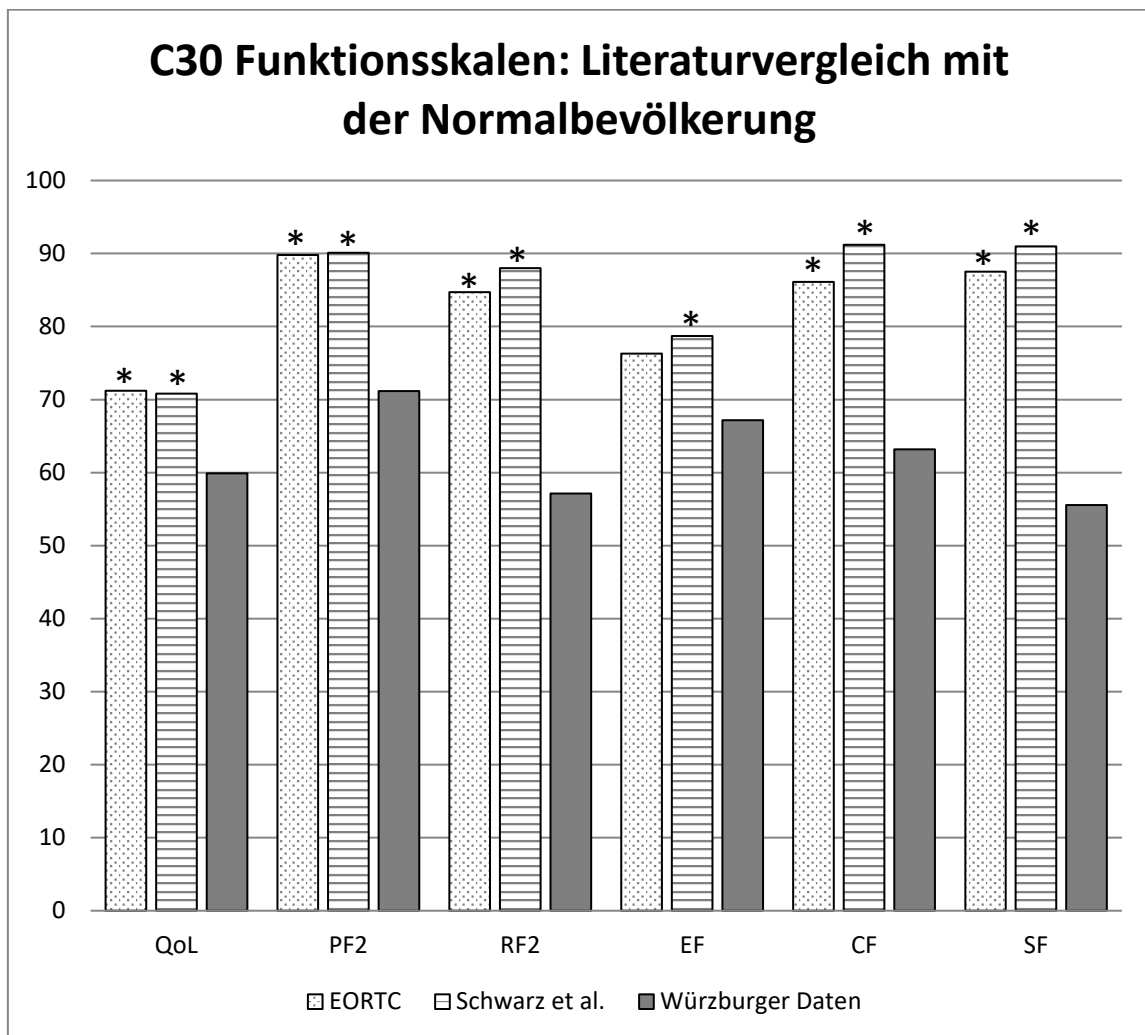


Abbildung 17: Literaturvergleich der Funktionsskalen des C30-Fragebogens mit den Daten der europäischen Normalbevölkerung der EORTC [59] sowie mit den Daten der deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz et al. [58]. Legende: QoL = Allgemeiner Gesundheitsstatus; PF2 = Körperliche Funktionsfähigkeit; RF2 = Funktionsfähigkeit in Rollen; EF = Emotionale Funktionsfähigkeit; CF = Kognitive Funktionsfähigkeit; SF = Soziale Funktionsfähigkeit. Y-Achse in Skalenpunkten. * = Klinisch signifikanter Unterschied von ≥ 10 Punkten im Vergleich zu den Würzburger Daten.

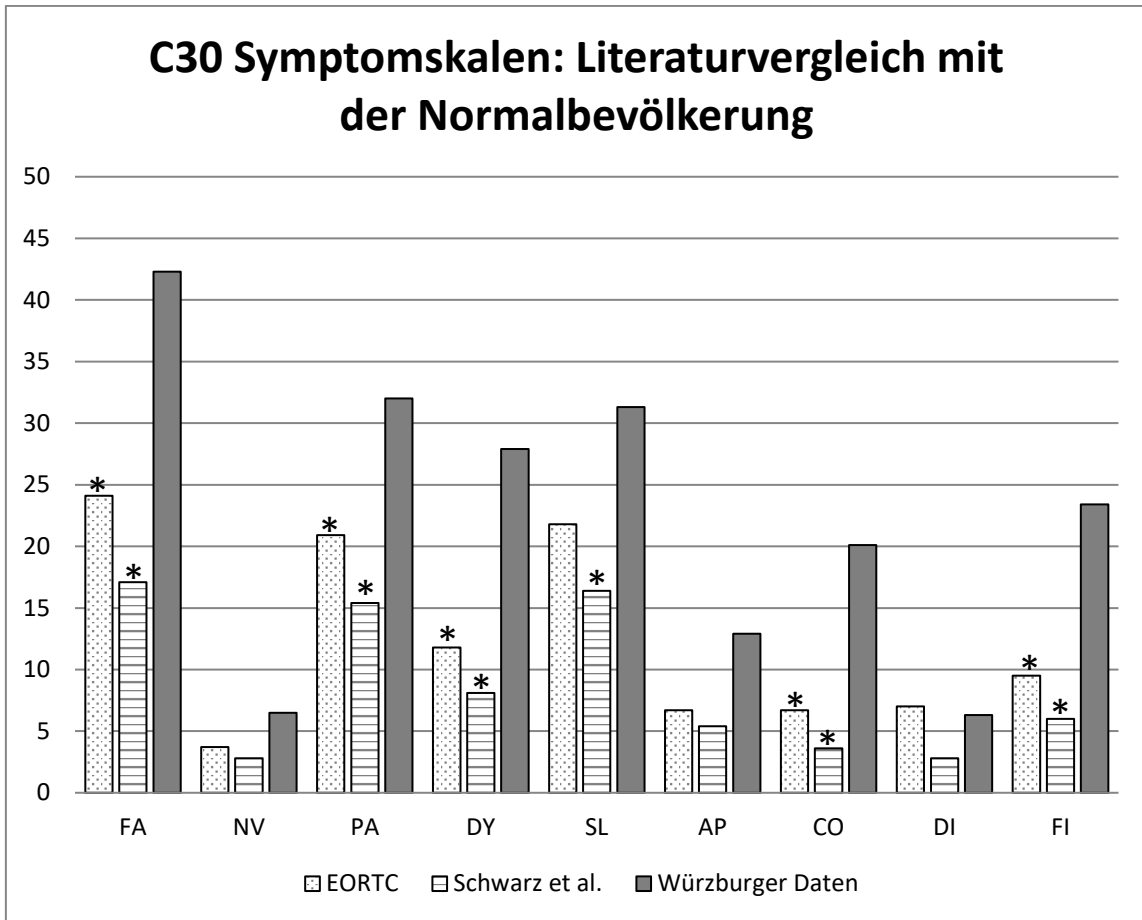


Abbildung 18: Literaturvergleich der Symptomskalen des C30-Fragebogens mit den Daten der europäischen Normalbevölkerung der EORTC [59] sowie mit den Daten der deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz et al. [58]. Legende: FA = Fatigue; NV = Übelkeit und Erbrechen (Nausea); PA = Schmerzen; DY = Dyspnoe; SL = Schlaflosigkeit; AP = Appetitverlust; CO = Verstopfung; DI = Diarrhö; FI = Finanzielle Schwierigkeiten. Y-Achse in Skalenpunkten. * = Klinisch signifikanter Unterschied von ≥ 10 Punkten im Vergleich zu den Würzburger Daten.

3.5.2 Vergleich mit Hirntumorpatienten

In Tab. 20 und 21 werden die erhobenen Lebensqualitätsdaten mit den Daten der Literatur an Hirntumorpatienten verglichen.

	Würzburg	Erharter et al. [60]	Shin et al. [61]	Konglund et al. [62]	Scott et al. [59]
	Meningeome 4,8 Jahre nach RT	Hirntumore in der Nachsorge (50% OP, 66% RT, 58% Cx)	Menin- geome post- operativ (teilweise mit RT/Cx)	Meningeome sechs Monate postoperativ ohne RT	Hirntumore vor Therapie (EORTC)
n	47-49	93	107	47	280
QLQ-C30					
QoL	59,9 (22,3)	65,8 (19,9)	58,1 (23,9)	74,0 (68,2-81,8)	61,6 (22,2)
PF2	71,2 (28,8)	83,5 (19,5)	75,1 (20,0)	79,7 (73,3-87,7)	-
RF2	57,1 (35,0)	72,8 (27,9)	74,5 (24,7)	77,0 (68,9-89,2)	58,1 (32,9)
EF	67,2 (27,4)	68,5 (20,7)	74,1 (20,6)	82,1 (75,1-88,6)	70,9 (23,4)
CF	63,2 (33,0)	71,6 (27,3)	73,2 (24,6)	79,4 (73,7-87,0)	72,8 (26,1)
SF	55,6 (38,3)	75,9 (24,1)	81,0 (26,4)	84,1 (79,0-91,9)	66,8 (31,0)
FA	42,3 (31,8)	33,2 (23,8)	34,2 (20,4)	22,2 (15,6-27,7)	37,5 (26,2)
NV	6,5 (16,6)	7,5 (12,2)	11,8 (19,2)	2,0 (-)	3,9 (12,9)
PA	32,0 (34,5)	23,0 (27,7)	25,2 (26,6)	13,8 (5,6-22,7)	16,5 (23,9)
DY	27,9 (33,6)	15,7 (21,4)	-	10,3 (3,1-12,3)	12,1 (21,3)
SL	31,3 (32,2)	25,3 (30,2)	-	27,8 (17,9-40,2)	21,7 (29,2)
AP	12,9 (25,3)	11,9 (18,9)	-	4,8 (1,2-9,1)	7,0 (17,3)
CO	20,1 (31,9)	13,1 (20,7)	-	14,3 (4,4-21,3)	17,8 (29,6)
DI	6,3 (16,2)	10,2 (18,8)	-	7,9 (0,5-14,9)	3,8 (14,2)
FI	23,4 (32,9)	18,4 (27,5)	-	4,0 (-)	20,3 (28,9)

Tabelle 20: Vergleich der Fragebogendaten des QLQ-C30 mit der Literatur bei Hirntumorpatienten. Legende: n = Anzahl der Patienten im Kollektiv; - = Keine Daten vorhanden. QoL = Allgemeiner Gesundheitsstatus; PF2 = Körperliche Funktionsfähigkeit; RF2 = Funktionsfähigkeit in Rollen; EF = Emotionale Funktionsfähigkeit; CF = Kognitive Funktionsfähigkeit; SF = Soziale Funktionsfähigkeit; FA = Fatigue; NV = Übelkeit und Erbrechen (Nausea); PA = Schmerzen; DY = Dyspnoe; SL = Schlaflosigkeit; AP = Appetitverlust; CO = Verstopfung; DI = Diarrhö; FI = Finanzielle Schwierigkeiten; Cx = Chemotherapie. Bei den Daten der EORTC lag für den Parameter „körperliche Funktionsfähigkeit“ (PF2) aufgrund der Verwendung einer früheren Fragebogenversion (Version 2.0) kein Wert vor. Klinisch signifikante Abweichungen (>10 Skalenpunkte) von den Würzburger Daten wurden fett gedruckt, stark klinisch signifikante Daten (>20 Skalenpunkte) fett und schräg gedruckt. Angegebene Zahlen sind Mittelwerte. In den Klammern befindet sich jeweils die Standardabweichung, nur bei Konglund et al. (C30) sind stattdessen 95%-Konfidenzintervalle angegeben.

	Würzburg	Erharter et al. [61]	Shin et al. [62]	Konglund et al. [63]	Taphoorn et al. [54]
	Meningeome 4,8 Jahre nach RT	Hirntumore nach Therapie (50% OP, 66% RT, 58% Cx)	Meningeome postoperativ (teilweise mit RT/Cx)	Meningeome sechs Monate postoperativ	Gliome kurz nach RT (EORTC)
n	47-49	93	107	47	455-464
QLQ-BN20					
BNFU	37,9 (30,5)	25,5 (21,8)	28,2 (21,1)	26,7*	30,8 (25,0)
BNVD	21,3 (25,5)	11,2 (17,1)	30,6 (27,3)	26,7*	12,7 (18,8)
BNMD	29,5 (30,1)	15,9 (18,4)	23,4 (23,0)	26,7*	17,5 (23,3)
BNCD	22,2 (25,8)	20,8 (23,0)	16,0 (23,4)	26,7*	18,8 (24,2)
BNHA	29,3 (30,9)	30,3 (30,5)	-	26,7*	17,3 (24,5)
BNSE	6,1 (20,0)	10,0 (21,5)	-	26,7*	6,2 (18,0)
BNDR	42,2 (34,5)	28,7 (25,1)	-	26,7*	27,2 (27,2)
BNIS	19,0 (29,7)	10,9 (23,3)	-	26,7*	16,6 (25,3)
BNHL	19,0 (31,2)	7,3 (17,0)	-	26,7*	29,3 (34,6)
BNWL	30,6 (36,5)	16,2 (26,1)	-	26,7*	18,6 (27,4)
BNBC	20,8 (29,5)	9,6 (19,2)	-	26,7*	9,9 (23,6)

Tabelle 21: Vergleich der Fragebogendaten des QLQ-BN20 mit der Literatur bei Hirntumorpatienten. Legende: * = Daten wurden vom Autor über alle Parameter des BN20 gemittelt; n = Anzahl der Patienten im Kollektiv; - = Keine Daten vorhanden. BNFU = Zukunftsunsicherheit; BNVD = Sehstörung; BNMD = Motorische Dysfunktion; BNCD = Kommunikationsdefizit; BNHA = Kopfschmerzen; BNSE = Anfälle; BNDR = Schläfrigkeit; BNIS = Hautjucken; BNHL = Haarverlust; BNWL = Schwächegefühl der Beine; BNBC = Blasenkontrollstörung; Cx = Chemotherapie. Klinisch signifikante Abweichungen (>10 Skalenpunkte) von den Würzburger Daten wurden fett gedruckt, stark klinisch signifikante Daten (>20 Skalenpunkte) fett und schräg gedruckt. Angegebene Zahlen sind Mittelwerte. In den Klammern befindet sich jeweils die Standardabweichung.

4 Diskussion

4.1 Therapieeffekt

Im Würzburger Patientenkollektiv war der WHO-Grad der wichtigste Einflussfaktor, sowohl für das Gesamtüberleben als auch für die lokale Kontrolle. Aus diesem Grund wurde die Diskussion nach WHO-Graden aufgeteilt. Die lokale Kontrolle sowie das Gesamtüberleben werden analog zum Ergebnisteil getrennt betrachtet.

4.1.1 Lokale Kontrolle

Bei den Würzburger Daten ließen sich über 90% der gutartigen Meningeome über zehn Jahre kontrollieren. Dies gelang bei ungefähr jedem zweiten atypischen sowie malignen Meningeom. Gerade bei den Daten hinsichtlich Hochrisikomeningeomen gab es in der Literatur eine große Spannweite. Die lokale Kontrolle lag bei 38% bis 100% bei atypischen und bei 29% bis 80% bei malignen Meningeomen nach fünf Jahren. Häufig fehlt es an Langzeitdaten, sowie an prospektiven Studien. Auffallend sind die niedrigen Kontrollraten von lediglich 13,0% nach fünf Jahren bei Adeberg et al. bei malignen Meningeomen [63]. Ebenso fallen die hohen Kontrollraten bei atypischen Meningeomen bei Milker-Zabel et al. auf [64].

Bei den Würzburger Daten stellte sich in der univariaten Analyse eine signifikante Abhängigkeit vom WHO-Grad und der Lokalisation heraus. Hierbei erwiesen sich insbesondere Meningeome der Schädelbasis besser als Meningeome der Konvexität. Ebenso waren bei Hochrisikomeningeomen die Größe des GTV sowie bei benignen Meningeomen das Geschlecht signifikante Faktoren. Bestrahlungen in der Primärsituation schnitten knapp nicht signifikant besser ab als Rezidivtumorbestrahlungen. Die übrigen Parameter zeigten sich als nicht statistisch signifikant. In der multivariaten Analyse ließ sich keiner dieser Faktoren für das Gesamtkollektiv als statistisch signifikant bestätigen. Es zeigte sich lediglich ein signifikanter Vorteil der benignen Meningeompatienten im Vergleich mit den Patienten eines malignen Meningeoms. Die Histologie im Gesamtkollektiv war mit $p = 0,050$ genau an der Grenze zur Signifikanz.

Laut Durand et al. sowie Kane et al. sind Meningeome im Bereich der Schädelbasis seltener hochgradig [65, 66], was auch die fehlende Signifikanz bezüglich der Lokalisation in der multivariaten Analyse erklären kann.

Die Berichte in der Literatur über signifikante Einflussfaktoren der lokalen Kontrolle sind uneinheitlich. Die einzige Ausnahme bildet die Histologie, hier zeigten sich in der Regel klar signifikante Ergebnisse [63–65, 67]. In einigen Studien wurden darüber hinaus keine signifikanten Einflussfaktoren gefunden, wie z.B. bei Adeberg et al. oder Tanzler et al. [63, 68]. Dies kann jedoch, insbesondere bei Hochrisikomeningeomen, geringen Fallzahlen geschuldet sein, die eine ausreichende statistische Aussagekraft erschweren. Tab. 22 gibt eine Übersicht über die lokalen Kontrollraten sowie Einflussfaktoren dieser Arbeit im Vergleich zu einigen ausgewählten Studien nach Radiotherapie, sortiert nach WHO-Graden.

Autor (et al.)	WHO-Grad	n	LK (5J)	LK (10J)	Signifikante positive Einflussfaktoren*
Eigene Ergebnisse	NA	43	93,3%	82,0%	UV: Niedriger WHO-Grad, Lokalisation (SB, Optikusscheide). MV: WHO****
Eigene Ergebnisse	I	38	91,2%	91,2%	UV: Niedriger WHO-Grad, Lokalisation (SB, Optikusscheide). MV: WHO****
Soldà [41]	I/NA	128/ 94	93,0%	86,0%	UV: Weiblich; keine Resektion; Lokalisation (Sinus, suprasellär, Optikusscheide). MV: Geschlecht; Lokalisation
Combs [69]**	I	234	95,0%	91,0%	UV: WHO I; weiblich**

Tanzler [68]	I	146	97,0%	96,0%	MV: Keine
Milker-Zabel [64]	I/NA	153/ 138	90,5%	89,0%	WHO I / Keine Histologie (vs. WHO II); Tumorvolumen < 60cm ³
Debus [70]	I/NA	121/ 59	94,0%	94,0%	Niedriger WHO-Grad
Eigene Ergebnisse	II	20	66,7%	46,7%	UV: Niedriger WHO-Grad, Lokalisation (SB, Optikusscheide). MV: WHO****
Adeberg [63]	II	62	50,0%	-	WHO II (vs. WHO III)
Mair [71]	II	31	60,0%	40,0% ⁻	Postoperative RT; niedriger Simpson-Grad***
Pasquier [72]	II	82	62,0%	-	UV: Hoher KPS; niedrige Mitoserate. MV: Niedrige Mitoserate.
Milker-Zabel [64]	II	26	89,0%	67,0%	WHO I / Keine Histologie (vs. WHO II); Tumorvolumen <60cm ³
Eigene Ergebnisse	III	18	53,1%	42,5%	UV: Niedriger WHO-Grad, Lokalisation (SB, Optikusscheide). MV: WHO****
Adeberg [63]	III	23	13,0%	-	WHO II (vs. WHO III)
Pasquier [72]	III	37	48,0%	-	UV: Hoher KPS; niedrige Mitoserate. MV: Niedrige Mitoserate.
Hug [73]	III	16	46,0%	17,0% [~]	Protonenbestrahlung; Dosis ≥60 Gy

Eigene Ergebnisse	II/III	38	60,2%	44,2%	UV: Niedriger WHO-Grad, Lokalisation (SB, Optikusscheide). MV: WHO****
Combs [69]**	II/III	20/ 15	81,0%	53,0%	UV: WHO I; weiblich**
Boskos [74]	II/III	19/ 5	46,7%	46,7%~	Keine

Tabelle 22: Zusammenfassung der lokalen Kontrollraten einiger Studien im Vergleich zu den Würzburger Daten, geordnet nach dem WHO-Grad sowie dem Jahr der Erscheinung der Studie. Alle Patienten erhielten eine strahlentherapeutische Behandlung, entweder primär oder adjuvante. **Legende:** UV = Univariate Analyse, MV = Multivariate Analyse; LK (5J) = Lokale Kontrolle bzw. Progressionsfreies Überleben nach fünf Jahren; n = Anzahl der Fälle; NA = Keine Histologie; * = Die signifikanten Einflussfaktoren sind jeweils auf das ganze Kollektiv bezogen, nicht nur auf die einzelnen WHO-Gruppen; ** = Ausschließlich Schädelbasismeningeome, das weibliche Geschlecht war nur bei Hochrisikomeningeomen signifikant; ¯ = Wert nach 6,7 Jahren; ~ = Wert nach 8 Jahren; *** = Jeweils nur signifikant bei Ausschluss von mit Radiochirurgie behandelten Meningeomen; **** = Im Gesamtkollektiv an der Grenze zur Signifikanz mit $p = 0,050$. Die Subgruppe WHO I vs. WHO III war deutlich signifikant, die übrigen nicht signifikant.

4.1.2 Gesamtüberleben

Die Überlebensdaten und Einflussfaktoren im Vergleich mit der Literatur werden in Tab. 23 am Ende dieses Abschnitts dargestellt. Es fallen bei den eigenen Daten hohe Fünf-Jahres- sowie bei Hochrisikomeningeomen hohe Zehn-Jahres-Überlebensraten auf. Hierbei muss allerdings die unterschiedliche Definition des Gesamtüberlebens bedacht werden. So wurde beispielsweise bei Soldà et al., Debus et al. sowie Boskos et al. als Startzeitpunkt der erste Tag der RT festgelegt. Bei Adeberg et al. und Combs et al. hingegen, wie auch in dieser Arbeit, wurde hierfür der Tag der Erstdiagnose verwendet [41, 63, 69, 70, 74]. Die letztgenannte Definition führt natürlicherweise zu höheren Gesamtüberlebensraten.

Patienten ohne histologisch gesichertes Meningeom schnitten bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu benignen Meningeomen schlechter ab. Diese Patienten bekamen in aller Regel keine Operation, beispielsweise aufgrund eines inoperablen Tumors. Ein anderer Grund sind maligne Zweitumoren, welche bei 17,6% der Würzburger Patienten vorlagen. Dies lässt auf ein im Vergleich zu benignen Meningeomen kränkeres Patientenkollektiv schließen, was das Gesamtüberleben einschränkt. Generell ist die Todesursache bei benignen Meningeomen selten der Tumor, sondern häufig Komorbiditäten oder das Alter [4, 69]. Dies macht eine Aussage über das Gesamtüberleben dieser Gruppe mit fehlender Histologie – bei der in den meisten Fällen ein benignes Meningeom anzunehmen ist – schwer. Die lokale Kontrolle dieser Tumore erwies sich mit 82% nach zehn Jahren als gut.

Bei den Würzburger Patienten zeigten sich in der univariaten Analyse der WHO-Grad, das Alter, der Karnofsky-Index, das GTV sowie der Zeitraum der Bestrahlung als signifikante Einflussfaktoren. Die verwendete Definition des Gesamtüberlebens erklärt hierbei die vermeintlich besseren Überlebensraten bei Rezidivtumoren, da bei diesen Tumoren der Startpunkt des Überlebenszeitraumes früher war als bei neu diagnostizierten, nicht rezidivierten Tumoren. Aus medizinischer Sicht ist dieser Einfluss nicht wahrscheinlich, daher wurde bei der multivariaten Analyse auf diesen Parameter verzichtet.

In der multivariaten Analyse des Gesamtkollektivs verblieben die Histologie sowie das GTV als statistisch signifikante Parameter.

Abgesehen vom WHO-Grad konnten in der Literatur häufig keine signifikanten Einflussfaktoren gefunden werden [19, 63, 69, 75–77].

Weshalb in dieser Arbeit das GTV Signifikanz aufweist, das PTV jedoch nicht, bleibt unklar. Hierbei sollte das PTV jedoch aussagekräftiger sein, da es bei allen Patienten erhoben wurde, das GTV jedoch nur bei zwei Dritteln der Patienten. Aus einem logischen Standpunkt heraus wäre es jedoch gut vorstellbar, dass ein größeres Tumolvolumen mit einer schlechteren Prognose

des Patienten einhergehen könnte. Die radiologische TumorgroÙe erwies sich jedoch ebenfalls als nicht signifikant. Bei Cao et al. war das Tumolvolumen kein signifikanter Parameter bei anaplastischen Meningeomen [19], bei Tanzler et al. zeigte ein kleinerer Tumordurchmesser bei benignen Meningeomen bessere Überlebensraten [68].

Der Karnofsky-Index stellte sich in der Literatur bei manchen Arbeiten als statistisch signifikanter Parameter heraus, beispielsweise bei Pasquier et al., Soyuer et al. oder Nutting et al. [32, 72, 78]. Das signifikante univariate Ergebnis lieÙ sich bei den Würzburger Daten in der multivariaten Analyse nicht halten.

Autor (et al.)	WHO-Grad	n	GÜ (5J)	GÜ (10J)	Signifikante positive Einflussfaktoren
Eigene Ergebnisse	NA	43	79,0%	67,7%	UV: Niedriger WHO-Grad; Rezidivtherapie; hoher KPS; kleines GTV; niedriges Alter; MV: WHO; GTV
Eigene Ergebnisse	I	38	100,0%	95,7%	UV: Niedriger WHO-Grad; Rezidivtherapie; hoher KPS; kleines GTV; niedriges Alter; MV: WHO; GTV
Soldà [41]	I/NA	128/ 94	93,0%	84,0%	Nicht untersucht
Combs [69]**	I/II/III/ NA	234/2 0/15/ 238	95,0%	90,0%	Keine
Tanzler [68]	I	146	87,0%	79,0%	MV: Weiblich; kleiner Durchmesser; Biopsie erhalten
Debus [70]	I/II/NA	121/9 / 59	97,0%	96,0%	Nicht untersucht
Eigene Ergebnisse	II	20	100%	87,1%	UV: Niedriger WHO-Grad;

					Rezidivtherapie; hoher KPS; kleines GTV; niedriges Alter; MV: WHO; GTV
Adeberg [63]	II	62	81,0%	-	UV: Niedriger WHO- Grad
Pasquier [72]	II	82	67,5%	-	UV: Alter <60 Jahre; hoher KPS; geringe Mitosenrate; MV: Alter und Mitosenrate
Eigene Ergebnisse	III	18	81,9%	44,1%	UV: Niedriger WHO- Grad; Rezidivtherapie; hoher KPS; kleines GTV; niedriges Alter; MV: WHO; GTV
Adeberg [63]	III	23	53,0	-	UV: Niedriger WHO- Grad
Boskos [74]	II/III	19/5	53,2	42,6%***	UV und MV: Dosis >60Gy; lokale kontrollierter Tumor
Pasquier [72]	III	37	60,0%	-	UV: Alter <60 Jahre; hoher KPS; geringe Mitosenrate; MV: Alter und Mitosenrate
Hug [73]	III	16	46,0	17,0%***	Protonenbestrahlung

Tabelle 23: Zusammenfassung der Gesamtüberlebensraten einiger Studien im Vergleich zu den Würzburger Daten, geordnet nach WHO-Grad sowie nach Jahr der Erscheinung.

Alle Patienten erhielten eine strahlentherapeutische Behandlung, entweder als primäre oder als adjuvante Behandlung. **Legende:** n = Anzahl der Fälle; NA = Keine Histologie; * = Die signifikanten Einflussfaktoren sind jeweils auf das ganze Kollektiv bezogen, nicht nur auf die jeweilige WHO-Gruppe. ** = Ausschließlich Schädelbasismeningeome; UV = Univariate Analyse, MV = multivariate Analyse; GÜ (5J) = Gesamtüberleben nach 5 Jahren; ** = GÜ nach 8 Jahren.

4.2 Stellenwert der Radiotherapie und Ausblick

Rogers et al. werteten im Jahr 2015 fünf Studien aus, bei denen benigne Meningeome mit vollständiger Tumorresektion (Simpson I-III) ohne Bestrahlung

behandelt wurden. Sie fanden Kontrollraten von 77-93% nach fünf sowie von 61-80% nach zehn Jahren (n = 923) [12]. Bei den Würzburger Daten waren 91,2% der Patienten mit benignen Meningeomen – subtotal sowie total reseziert – nach zehn Jahren lokal kontrolliert. Diese Raten lassen eine gute Wirksamkeit der RT hinsichtlich der lokalen Kontrolle vermuten, was sich auch in den Therapieempfehlungen der Guidelines der EANO [17] niederschlägt, welche eine Nachbestrahlung nach subtotal resezierten benignen Meningeomen empfehlen.

Die Rolle der RT bei atypischen Meningeomen hingegen ist unklar [1]. Rogers et al. schrieb der Strahlentherapie in ihrem Review sowohl bei der Erst- als auch der Rezidivtumorthherapie einen wichtigen Stellenwert zu [12]. Mair et al. untersuchten dies im Jahre 2011 an 114 atypischen Meningeompatienten nach erstmaliger Resektion [71]. Sie kamen zu dem Schluss, dass mit Simpson-Grad I oder II resezierte Tumore nicht nachbestrahlt werden sollten. Radiographisch sichtbare Reste sollten mit Radiochirurgie, und lediglich hierfür zu große Tumore mittels herkömmlicher RT behandelt werden [71].

Aizer et al. verglichen im Jahr 2014 zwei Gruppen bei atypischen, total resezierten (Simpson I-III) Meningeomen. Die eine Gruppe erhielt eine adjuvante RT, die andere nicht. Sie fanden eine statistisch signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle für die Gruppe mit adjuvanter RT (p = 0,04, 5-Jahres-Rate 82,6% vs. 67,8%) [79].

In einem Review von 2016 kamen Paldor et al. zu dem Schluss, dass die RT bei subtotal (Simpson II-III) resezierten atypischen Meningeomen das Outcome nicht verbessert, bei total resezierten Meningeomen jedoch schon [47]. Sie betonten die Notwendigkeit von Follow-Up-Zeiten von 10 bis 20 Jahren, um Unterschiede besser darstellen zu können [47].

Aktuell wird außerdem im sogenannten MARCIE-Trial eine Bestrahlung mit Kohlenstoffionen bei subtotal resezierten atypischen Meningeomen evaluiert [80].

Die Uneinheitlichkeit bezüglich der Definition von „subtotaler Resektion“ erschwert den Vergleich. Bei den Würzburger Daten lässt sich diesbezüglich aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe ohne RT schwerlich eine valide Aussage fällen. Es konnten 75% der total (Simpson I-III) und 21,4% der subtotal (Simpson IV-V) resezierten atypischen Meningeome über 10 Jahre lokal kontrolliert werden.

Im Jahr 2017 veröffentlichten Wang et al. Daten mit 2515 Patienten mit atypischen Meningeomen, die einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben nach Bestrahlung bei subtotal (Simpson IV-V) resezierten Meningeomen aufzeigte. Dies galt nicht für total (Simpson I-III) resezierte atypische Meningeome [81]. Kaur et al. stellten in ihrem Review ebenso ein verbessertes Gesamtüberleben bei malignen Meningeomen sowie bei subtotal resezierten, nicht aber bei total resezierten atypischen Meningeomen fest. Sie schreiben diese fehlende Signifikanz vor allem den geringen Fallzahlen zu [35].

Zur endgültigen Klärung der Indikationsstellung bei Hochrisikomeningeomen sind große prospektive Studien notwendig, die teilweise aktuell erfolgen:

Das ROAM / EORTC-1308 Trial beispielsweise ist eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie, die den Stellenwert von adjuvanter Radiotherapie bei total resezierten atypischen Meningeomen untersucht [82]. Die Ergebnisse sollen im April 2025 publiziert werden.

Erste Ergebnisse liegen von der Studie Nummer 0539 der „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG) vor. Diese untersucht das Outcome nach Radiotherapie von Meningeomen mit mittlerem Risiko. Unter diese Gruppe fällt den Autoren zufolge ein neu diagnostiziertes atypisches Meningeom mit Resektion mit Simpson-Grad I-III (n = 36), oder ein rezidiertes benignes Meningeom (n = 16). Die ersten Daten berichteten über 3-Jahres-Kontrollraten von 96% ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der lokalen Kontrolle. Die Autoren unterstützen die postoperative RT für total resezierte atypische Meningeome. Weitere Daten werden folgen.

Hervorzuheben ist hierbei, dass 85% der Patienten eine IMRT als Therapie erhielten [83].

Die EORTC führt aktuell eine vergleichbare randomisierte Phase-II-Studie durch (Nummer 22042-26042, NCT00626730). Ergebnisse liegen aktuell noch nicht vor [17, 84].

Durch technische Fortschritte wird die Strahlenbehandlung in Zukunft weiterhin sicherer und effektiver werden [70]. Dies macht eine regelmäßige Reevaluation des Stellenwertes der Radiatio notwendig.

4.3 Toxizitäten

4.3.1 Akute Toxizitäten

Die Rate an akuten Toxizitäten mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag bei 5,9%. Bei dem beschriebenen Fall von akuter Erblindung lag bereits vor der Radiotherapie eine Visusverschlechterung durch das Optikusscheidenmeningeom vor. Es ist hierbei eher von einer fehlenden Wirkung der Strahlentherapie als von einer Nebenwirkung auszugehen.

Dass nahezu jeder Patient (96,6%) an leichtgradigen akuten Toxizitäten litt, lässt sich einerseits durch natürliche reversible Strahlenreaktionen wie Alopezie und Strahlendermatitis erklären. Andererseits kann das Gewebe im Rahmen einer akuten Frühreaktion ein in der Regel reversibles Ödem ausbilden, was zu Kopfschmerzen sowie zu Hirndruckzeichen wie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit führen kann [36, 85]. Dies wurde beispielsweise ebenfalls von Adeberg et al. beobachtet [63]. Soldà et al. beschrieben die akuten Nebenwirkungen als „mild“, Combs et al. berichtet über „sehr geringe“ akute Toxizitäten [41, 69].

4.3.2 Chronische Toxizitäten

Die Gesamtzahl irgendeiner chronischen Nebenwirkung lag bei den Würzburger Daten bei 36,2%. Die hohe Anzahl der gesamten chronischen Nebenwirkungen kann am langen Zeitraum der Nachbeobachtung liegen, da nach CTCAE jedes unerwünschte Zeichen oder Symptom in diesem Zeitraum als Toxizität gewertet

wurde. Über die Kausalität wird hierbei keine Aussage gefällt [49]. Hierfür kommen als Ursachen neben der Strahlenbehandlung der Tumor selbst, Medikamente oder Komorbiditäten infrage.

Lediglich 4,2% der Patienten litten jedoch an einer chronischen Nebenwirkung ≥ 3 nach CTCAE. In der Literatur liegen diese Raten zwischen 0 und 24%, geringgradige Nebenwirkungen wurden oft nicht erwähnt [25, 35, 42, 63, 64, 86, 87].

Wichtig bei der Entstehung dieser Nebenwirkungen ist das Verhältnis zwischen der Dosis auf das Risikoorgan und der Zeit [36]. Emami et al. veröffentlichten hierzu 1991 eine grundlegende Arbeit [56]. Diese wurde in den letzten Jahren verbessert und durch Artikel der QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) aktualisiert [88]. Verglichen mit diesen Grenzdosen lagen sämtliche Mittelwerte der Risikoorgandosen im Würzburger Kollektiv unter den empfohlenen Grenzwerten. Dabei muss beachtet werden, dass dies einzelne höhere Maximalwerte nicht ausschließt. Des Weiteren konnten die Risikoorgandosen nicht bei allen Patienten vollständig erhoben werden. Dies lag meist daran, dass die Risikoorgane nur eingezeichnet wurden, wenn mit einer potenziellen Gefährdung gerechnet wurde. Deshalb liegt der tatsächliche Mittelwert für das ganze Kollektiv vermutlich noch niedriger. Im Folgenden wird auf die schwerwiegendsten Nebenwirkungen der Würzburger Patienten eingegangen.

Im einen Fall von Hörverlust nach Radiotherapie (SIB-IMRT) betrug die mittlere Dosis auf dieses Innenohr 61,6 Gy. Die Dosis lag somit höher als die Toleranzdosen von 45 Gy, welche laut Bhandare et al. vorgeschlagen wurden [55]. Generell empfehlen Sie eine möglichst niedrige Dosis auf die Innenohre. Die mediane Latenzzeit dieser Nebenwirkung liegt laut Bhandare et al. bei 1,5-2 Jahren. Der beschriebene Hörverlust trat 18 Monate nach Bestrahlung auf und wäre also kausal gut auf die Bestrahlung zurückzuführen [55]. Laut Arztbriefen war die Schonung des N. vestibulocochlearis in diesem Fall unmöglich und das Risiko der Nervenschädigung mit seinen Folgen wurde mit dem Patienten ausführlich besprochen.

Des Weiteren trat ein Fall von Erblindung auf. Hierbei setzte 3,5 Jahre nach FSRT mit Boost eine Sehverschlechterung auf diesem Auge ein, die nach zehn Jahren zur Amaurose führte. Bei diesem Patienten fand sich eine maximale Dosis auf den N. opticus von 61,9 Gy. Mayo et al. beschrieben für Dosen über 60 Gy ein Risiko von 7-20% eines Optikusschadens [89].

Bei Kaur et al. wurde eine Erblindung nach Bestrahlung bei 5% der Patienten beschrieben, die 50 Gy erhielten, und bei 50% der Patienten nach einer Behandlung mit 65 Gy [35]. Bei den Würzburger Daten ließ sich generell keine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen höheren Toxizitäten und der Dosis nachweisen.

Eine typische chronische Nebenwirkung ist die Strahlennekrose des ZNS. Diese ist allerdings beispielsweise aufgrund von Komorbiditäten oder Tumorprogression schwierig zu verifizieren. Zum sicheren histologischen Nachweis wäre außerdem eine Biopsie nötig, die im Hirnbereich selten durchgeführt wird [85]. Angaben zur Häufigkeit der Strahlennekrose nach Bestrahlung von primären Hirntumoren reichen laut Na et al. von 0,5 bis 25% [85]. Bei den Würzburger Daten wurde in acht Fällen (6,7%) eine leichtgradige ZNS-Toxizität vermutet. Es wurde kein Fall über CTCAE-Grad 2 und damit im Bereich der medizinischen Signifikanz protokolliert.

Es wurde kein durch die Bestrahlung entstandener Zweittumor festgestellt, ebenso beispielsweise bei Soldà et al. [41]. Häufig wurde darüber auch nicht explizit berichtet.

Ein weiteres wichtiges Thema sind kognitive Veränderungen. Steinvorth et al. berichteten in einer prospektiven Arbeit aus dem Jahre 2002 davon, dass nach fraktionierter stereotaktischer Bestrahlung dauerhafte kognitive Einbußen, die kausal auf die Radiotherapie zurückzuführen waren, sehr unwahrscheinlich seien [90]. Van Nieuwenhuizen et al. kamen in ihrer Arbeit 2007 diesbezüglich zu dem Schluss, dass eine adjuvante Radiotherapie keinen signifikant schädlichen Effekt auf die kognitive Funktionsfähigkeit hat, sondern dass diese eher auf den Tumor sowie auf Operationen zurückzuführen ist [91]. Dies wurde

2008 von Dijkstra et al. bestätigt [92]. Laut Lawrence et al. gibt es bisher (2010) keine Evidenz, dass die Strahlenbehandlung irreversible kognitive Defizite im Zeitraum bis zu vier Jahren nach RT auslöst [93]. Vor allem bei Tumoren mit großen Volumina wurden bei Minniti et al. gelegentlich neurologische Dysfunktionen wie Beeinträchtigungen des Kurzzeitgedächtnisses protokolliert [42]. Bei den Würzburger Daten traten in sieben Fällen (5,9%) milde Gedächtnis- sowie Konzentrationsstörungen auf. Bei sechs der sieben Fälle lag das PTV hierbei über dem Median des PTV dieser Arbeit. Dies stützt die Aussage von Minniti et al [42]. Schwere Kognitionsstörungen traten nicht auf.

Tanzler et al. berichteten generell von einer höheren Rate von schweren Nebenwirkungen bei größerem Tumordurchmesser [68]. Dies konnte in dieser Arbeit bezüglich des PTV und GTV nicht signifikant bestätigt werden.

4.4 Lebensqualität

Des Weiteren wurde die Lebensqualität der Patienten anhand der Fragebogen untersucht. Es gibt noch keinen festgelegten Standard für die Auswertung dieser Fragebogen [94]. Teilweise wird die Signifikanz aufgrund von Unterschieden der Punktwerte, teilweise basierend auf den Standardabweichungen bestimmt [95, 96]. King beschrieb bezüglich des QLQ-C30 einen klinisch signifikanten Unterschied bei einer Differenz von größer als 10 Punkten [95]. Dies wurde in dieser Arbeit übernommen, sowie bei einem Unterschied von 20 Punkten oder mehr analog zu Osoba et al. von einer starken klinischen Signifikanz gesprochen [97].

Im Vergleich mit der Normalbevölkerung fielen bei nahezu allen Parametern schlechtere Lebensqualitätswerte auf. Dies ist aufgrund der Schwere einer Hirntumorerkrankung nicht überraschend und wurde in einem großen Review aus dem Jahre 2016 bestätigt [98]. Die größten Unterschiede ergaben sich bei der sozialen Funktionsfähigkeit (bis zu 35,4 Punkte) sowie der Funktionsfähigkeit in Rollen wie Hobbies oder Sport (bis zu 30,9 Punkte).

Im Vergleich der Würzburger Daten mit anderen Studien an Hirntumorpatienten, die den QLQ-C30 verwendeten, ergibt sich ein inhomogenes Bild. Vor allem

hinsichtlich der Parameter der sozialen Funktionsfähigkeit schnitt das Würzburger Kollektiv klinisch signifikant bis stark signifikant schlechter ab. Bei den restlichen Parametern zeigten sich die Würzburger Daten vergleichbar bis leicht schlechter. Im Vergleich zeigte das Kollektiv von Konglund et al. an Meningeompatienten sechs Monate postoperativ ohne RT sehr gute Lebensqualitätsdaten [62]. Der Altersmedian lag in seinem Kollektiv bei 70 Jahren. Allerdings hatten 94% der Patienten benigne Meningeome [62], bei den Würzburger Daten war die Rate an atypischen und malignen Meningeomen mit 31,9% wesentlich höher. Ebenso hatten 17,6% der Würzburger Patienten einen malignen Zweittumor, der die Lebensqualität ebenso beeinträchtigen kann. Solche Patienten sind im Kollektiv von Konglund et al. nicht in dieser Zahl zu erwarten, da dies häufig gegen eine Operation sprechen würde. Außerdem ist es wahrscheinlich, dass hier aufgrund der unterschiedlichen Indikationen zur Operation beziehungsweise zur Strahlentherapie ein Selektionsbias vorliegt. Zum Beispiel wird die Radiotherapie bei inoperablen Tumoren gewählt, die wiederum eine schlechtere Prognose haben können [98]. Einfache benigne Meningeome hingegen sollen laut Leitlinie nach vollständiger Resektion nicht mehr nachbestrahlt werden [17], dadurch sind diese unkomplizierteren Tumorpatienten im Würzburger Kollektiv wenig vorhanden.

Bei den Symptomskalen fällt der mit 42,3 Punkten hohe Wert für Fatigue auf. Bei Gliompatienten ist Fatigue laut Taphoorn et al. ein Leitsymptom einer verschlechterten Lebensqualität [99].

Bezüglich des QLQ-BN20 zeigte sich der Vergleich mit den vorhandenen Daten der beiden Meningeomstudien durchgehend klinisch nicht signifikant unterschiedlich. Die Lebensqualitätsdaten der Hirntumorstudien ergaben jedoch einige klinisch signifikante Veränderungen zu Ungunsten des Würzburger Kollektivs, darunter Zukunftsunsicherheit, Blasenkontrollstörungen, ein Schwächegefühl der Beine sowie Schläfrigkeit.

Zamanipoor Najafabadi et al. untersuchten in ihrem Review 2016 die Lebensqualitätsveränderungen bei Meningeompatienten. Sie fanden bei Meningeompatienten keine klinisch signifikant besseren Lebensqualitätswerte

als bei Gliompatienten [98]. Sie kamen außerdem zu dem Schluss, dass die Radiotherapie kurzfristig zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen kann. Anschließend gingen die Werte wieder auf den Ausgangswert vor der RT zurück [98]. Dies kann erklären, weshalb die Daten von Taphoorn et al. besser sind als die Würzburger Daten, da Taphoorn et al. die Daten an Gliompatienten kurz nach RT gesammelt haben [53]. Zamanipoor Najafabadi et al. berichteten auch, dass bei Meningeompatienten nach Bestrahlung eine Verschlechterung bezüglich Lebensqualität und Kognition möglich sei, aber durch prospektive Studien gesichert werden müsste [98].

Henzel et al. untersuchten in einer prospektiven Studie den Einfluss der Bestrahlung auf die Lebensqualität mittels des Fragebogens „medical outcome study short form 36“ (SF36). Bei dieser Arbeit bildeten sich drei Phasen nach Bestrahlung heraus. Zuerst eine Depressionsphase, in der sich die Lebensqualitätswerte verschlechterten. Danach eine Erholungsphase nach sechs Monaten, in der die besten Lebensqualitätswerte erreicht wurden. Danach erfolgte eine Normalisierungsphase, zwei Jahre nach Bestrahlung, mit Werten, die vergleichbar sind mit jenen vor Therapie. Verglichen mit der Normalbevölkerung waren die Werte hier ebenfalls durchgehend schlechter [100]. Combs et al. schickten einen spezialisierten Fragebogen nach Bestrahlung von Schädelbasismeningeomen zur Evaluation der Lebensqualität an die bestrahlten Patienten. Dabei beschrieben 47,7% der Patienten eine gleichgebliebene Lebensqualität, 37,5% schilderten eine Verbesserung und 11% eine Verschlechterung. Lediglich acht Patienten (2,8%) berichteten über eine Verschlechterung der Lebensqualität durch Symptome des Tumors [69].

Insgesamt legt der Vergleich der eigenen Daten mit den Daten von Scott et al. [59] vor Therapie von Hirntumorpatienten die Vermutung nahe, dass im Laufe der Hirntumortherapie – sei es durch die Operation, die RT oder durch andere Gründe – die Lebensqualität sinkt. Was hierfür ursächlich ist und ob dies mit der reinen Beobachtung der Tumoren anders wäre, lässt sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und wegen des einmaligen Messzeitpunktes anhand der Würzburger Daten nicht nachweisen.

Eine Vergleichsstudie mit ausschließlich Meningeompatienten nach Bestrahlung, welche die QLQ-Fragebogen nutzte, lag nicht vor. Hier liefert diese Arbeit Daten, die in Zukunft als Grundlage für Vergleiche genutzt werden können. Regelmäßige Kontrollen der Lebensqualität können sinnvoll sein, um rechtzeitig adäquat auf Änderungen reagieren zu können. Taphoorn et al. allerdings kommt zu dem Schluss, dass die Lebensqualität kein besserer Parameter als andere klinischen Parameter wie etwa das Alter oder der KPS sei. Allerdings können Bestimmungen der LQ im klinischen Alltag außerdem einen positiven Einfluss auf die Arzt-Patienten-Beziehung ausüben [99]. Dass die Lebensqualität für Patienten ein sehr wichtiges Anliegen ist, insbesondere bei Tumorpatienten mit einer langen Lebenserwartung, steht außer Frage.

4.5 Limitationen

Diese Arbeit hat verschiedene Limitationen, insbesondere aufgrund der retrospektiven Art der Auswertung. Dadurch entstanden Lücken in der Erhebung, da nicht alle Parameter für alle Patienten zu erheben waren. Da keine Kontrollgruppe mit Patienten ohne Bestrahlung vorlag, konnten keine direkt kausalen Beziehungen einer Therapie mit versus ohne RT gezogen werden.

Die strahlentherapeutischen Methoden entwickeln sich technisch stets weiter und erschweren den Vergleich von verschiedenen alten Bestrahlungsserien sowie Studien [70]. Updates der WHO-Klassifikation (im Jahre 2007 sowie 2016) schränken die Vergleichbarkeit weiter ein [22, 72]. Es erfolgte keine Regraduierung. Umso kleiner die analysierte Subgruppe wurde, desto schwieriger war es, eine statistisch valide Aussage aufgrund sinkender statistischer Power zu erhalten.

Eine Vergleichbarkeit bezüglich der Lebensqualität vor und nach Radiotherapie innerhalb dieses Kollektivs lässt sich aufgrund des einmaligen Messpunktes nicht durchführen. Der Zeitraum zwischen der Strahlenbehandlung und der Versendung der Fragebogen war uneinheitlich. Zudem wurden lediglich knapp 60% der Fragebogen ausgefüllt zurückgeschickt, was zu einer relativ geringen Patientenzahl von 49 führte und zu statistischen Abweichungen führen kann.

5 Zusammenfassung

Es wurden die Daten von 119 Meningeompatienten hinsichtlich der lokalen Kontrolle sowie des Gesamtüberlebens und deren Einflussfaktoren untersucht, um dieses Kollektiv hinsichtlich des Therapieerfolges an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg auszuwerten. Ferner wurden die akuten und chronischen Nebenwirkungen der Strahlenbehandlung erfasst. Darüber hinaus wurden die Fragebogen QLQ-C30 sowie -BN20 zur Evaluation der Lebensqualität nach der Strahlenbehandlung analysiert.

Die Strahlenbehandlung zeigte sich im Rahmen des Follow-Ups von 5,4 Jahren als größtenteils effektive und sichere Behandlungsmethode. Aufgeschlüsselt nach den WHO-Graden lagen die lokalen Kontrollraten bei 93,3% (ohne Histologie), 91,2% (WHO-Grad I), 66,7% (WHO-Grad II) sowie 53,1% (WHO-Grad III) nach fünf Jahren. Nach zehn Jahren lagen die Raten bei 82,0% (ohne Histologie), 91,2% (WHO-Grad I), 46,7% (WHO-Grad II) sowie 42,5% (WHO-Grad III). In der multivariaten Analyse zeigte sich ein grenzwertig signifikanter Unterschied der lokalen Kontrolle für die Histologie ($p = 0,050$), sowie deutliche Signifikanz zwischen benignen und malignen Meningeomen. Das Gesamtüberleben lag nach fünf Jahren bei 89,6% sowie nach zehn Jahren bei 75,9%. Signifikante Einflussfaktoren in der multivariaten Analyse waren die Histologie sowie die Größe des GTV. Die Rate an medizinisch signifikanten (CTCAE ≥ 3) akuten und chronischen Nebenwirkungen war niedrig (5,9% bzw. 4,2%) und vergleichbar mit den Daten der Literatur.

Die Arbeit liefert erstmalig Lebensqualitätsdaten mittels der Fragebogen der EORTC an einem reinen Meningeomkollektiv, bei dem alle Patienten eine Strahlenbehandlung erhielten. Diese zeigen schlechtere Werte im Vergleich zur Normalbevölkerung. Ebenso weisen sie auf eine Verschlechterung der Lebensqualität im Laufe der Tumorbehandlung hin. Dies ist allerdings aufgrund des einmaligen Messzeitpunktes und des fehlenden Vergleichskollektivs weder auf die Operation, noch auf die Bestrahlung kausal zurückführbar.


Um den genauen Stellenwert der Strahlentherapie im Therapieregime der Meningeome abhängig von der Histologie beurteilen zu können sowie diese Ergebnisse zu verifizieren und zu festigen, sind aufwendige prospektive Studien nötig. Diese werden zum Teil aktuell durchgeführt. Regelmäßige Kontrollen der Lebensqualität sowie der Nebenwirkungen sollen erhoben und ausgewertet werden, um die Auswirkungen der Therapie möglichst allumfassend darstellen zu können.

6 Anhang

Universitätsklinikum Würzburg
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. M. Flentje

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie - Josef-Schneider-Str. 11 - 97080 Würzburg



1 / 2

Name: _____ Geb.Datum: _____

Fragebogen im Rahmen der Nachsorge

1. Hatten Sie einen Rückfall oder mehrere Rückfälle Ihres Hirntumors (=Rezidiv), das heißt, ist Ihr Hirntumor nach der Behandlung gewachsen oder wiedergekommen?

Ja Nein

Wenn ja, wann war das? Datum: . . .

2. Leiden Sie aktuell an einer **anderen** Krankheit, die Sie stark beeinträchtigt?

Ja Nein

Wenn ja, welche Krankheit?

3. Haben Sie schwere Nebenwirkungen der Bestrahlung des Hirntumors gespürt?

Ja Nein

Wenn ja, welche?

Bitte ordnen Sie ihren neurologischen Funktionsstatus ein (Eine Antwort auswählen).

<input type="checkbox"/> Normalzustand, normale Leistungsfähigkeit, keine oder minimale neurologische Auffälligkeiten
<input type="checkbox"/> Normale Leistungsfähigkeit mit leichten Einschränkungen, keine Pflege oder stationäre Behandlung wegen neurologischer Symptome/ Ausfälle erforderlich
<input type="checkbox"/> Eingeschränkte Leistungsfähigkeit mit Pflegebedarf bzw. stationärer Versorgung, Bettlägerigkeit oder rollstuhlpflichtig bzw. signifikante intellektuelle Einschränkungen

Bitte kreuzen Sie an, welche Alltagsaktivitäten möglich sind (Eine Antwort)

<input type="checkbox"/> normale Aktivität, keine Symptome, beschwerdefrei
<input type="checkbox"/> normale Aktivität, geringfügige Symptome
<input type="checkbox"/> unter Anstrengung normale Aktivität, deutliche Symptome
<input type="checkbox"/> Selbstversorgung, Aktivität herabgesetzt
<input type="checkbox"/> gelegentlich Hilfe nötig, zumeist selbstständige Versorgung
<input type="checkbox"/> fremde Hilfe und medizinische Versorgung ist häufig nötig
<input type="checkbox"/> pflegebedürftig, fremde sowie medizinische Hilfe nötig
<input type="checkbox"/> Krankenhausaufenthalt notwendig, keine Lebensgefahr, stark geschwächt




Abbildung 19: Selbst erstellter Fragebogen, in Anlehnung an den Karnofsky-Index [48].



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

Abbildung 20: Erste Seite des Fragebogens QLQ-C30, Version 3.0 [50].



EORTC QLQ - BN20

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

	Während der letzten Woche:	Überhaupt			
		nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31.	Fühlten Sie sich unsicher in Bezug auf die Zukunft?	1	2	3	4
32.	Hatten Sie das Gefühl, gesundheitliche Rückschläge erlitten zu haben?	1	2	3	4
33.	Waren Sie besorgt, dass Ihr Familienleben gestört werden könnte?	1	2	3	4
34.	Hatten Sie Kopfschmerzen?	1	2	3	4
35.	Hat sich Ihre Einstellung zur Zukunft verschlechtert?	1	2	3	4
36.	Haben Sie doppelt gesehen?	1	2	3	4
37.	Haben Sie verschwommen gesehen?	1	2	3	4
38.	Hatten Sie Schwierigkeiten beim Lesen?	1	2	3	4
39.	Hatten Sie Anfälle?	1	2	3	4
40.	Hatten Sie ein Schwächegefühl auf einer Körperseite?	1	2	3	4
41.	Bereitete es Ihnen Mühe, die richtigen Worte zu finden, um sich auszudrücken?	1	2	3	4
42.	Hatten Sie Schwierigkeiten beim Sprechen?	1	2	3	4
43.	Bereitete es Ihnen Mühe, anderen Ihre Gedanken mitzuteilen?	1	2	3	4
44.	Fühlten Sie sich tagsüber schläfrig?	1	2	3	4
45.	Hatten Sie Koordinationsprobleme?	1	2	3	4
46.	Machte Ihnen Haarverlust zu schaffen?	1	2	3	4
47.	Machte Ihnen Hautjucken zu schaffen?	1	2	3	4
48.	Hatten Sie Schwächegefühle in beiden Beinen?	1	2	3	4
49.	Fühlten Sie sich unsicher auf den Beinen?	1	2	3	4
50.	Hatten Sie Mühe, Ihre Blase zu kontrollieren?	1	2	3	4

© Copyright 1994. EORTC Quality of Life Group. Alle Rechte vorbehalten

Abbildung 22: Fragebogen QLQ-BN20 [51].

Toxizitäten nach CTCAE v4.0	Schweregrad	Akut	Chronisch
Gesamt	0	4 (3,4)	76 (63,8)
	1	63 (52,9)	14 (11,8)
	2	45 (37,8)	24 (20,2)
	3	6 (5,0)	3 (2,5)
	4	1 (0,8)	2 (1,7)
Fatigue (Müdigkeit/Abgeschlagenheit)	0	56 (47,1)	112 (94,1)
	1	47 (39,5)	1 (0,8)
	2	15 (12,6)	5 (4,2)
	3	1 (0,8)	1 (0,8)
Alopezie	0	57 (47,9)	119 (100,0)
	1	55 (46,2)	-
	2	7 (5,9)	-
Strahlendermatitis	0	75 (63,0)	119 (100,0)
	1	39 (32,8)	-
	2	4 (3,4)	-
	3	1 (0,8)	-
Kopfschmerzen	0	61 (51,3)	110 (92,4)
	1	49 (41,2)	7 (5,9)
	2	8 (6,7)	1 (0,8)
	3	1 (0,8)	1 (0,8)
Schwindel	0	85 (71,4)	116 (97,5)
	1	26 (21,8)	2 (1,7)
	2	5 (4,2)	1 (0,8)
	3	3 (2,5)	-
Übelkeit und Erbrechen	0	89 (74,8)	119 (100,0)
	1	26 (21,8)	-
	2	3 (2,5)	-
	3	1 (0,8)	-
Anfälle	0	119 (100,0)	116 (97,5)
	2	-	3 (2,5)
ZNS-Toxizität	0	119 (100,0)	111 (93,3)
	1	-	7 (5,9)
	2	-	1 (0,8)
Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen	0	117 (98,3)	112 (94,1)
	1	1 (0,8)	2 (1,7)
	2	1 (0,8)	5 (4,2)
Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens	0	119 (100,0)	118 (99,2)
	3	-	1 (0,8)
Verwirrtheit	0	119 (100,0)	118 (99,2)
	3	-	1 (0,8)

Hyperpigmentierung der Haut	0	115 (96,6)	119 (100,0)
	1	3 (2,5)	-
	2	1 (0,8)	-
Juckreiz	0	115 (96,6)	119 (100,0)
	1	4 (3,4)	-
Geschmacksveränderung oder -verlust	0	108 (90,8)	118 (99,2)
	1	7 (5,9)	-
	2	4 (3,4)	1 (0,8)
Schädigung des Nervus opticus/ Doppelbilder/Katarakt/ Schleiersehen	0	101 (84,9)	116 (97,5)
	1	5 (4,2)	-
	2	12 (10,1)	2 (1,7)
	4	1 (0,8)	1 (0,8)
Trockenes Auge	0	115 (96,6)	119 (100,0)
	1	3 (2,5)	-
	2	1 (0,8)	-
Konjunktivitis	0	111 (93,3)	118 (99,2)
	1	6 (5,0)	-
	2	2 (1,7)	1 (0,8)
Lid-/Gesichtsödem	0	114 (95,8)	119 (100,0)
	1	1 (0,8)	-
	2	4 (3,4)	-
Schmerzen/ Sensibilitätsausfälle im Gesicht	0	119 (100,0)	118 (99,2)
	2	-	1 (0,8)
Periphere Sensibilitätsstörungen außer im Gesichtsbereich	0	115 (96,6)	117 (98,3)
	1	3 (2,5)	1 (0,8)
	2	1 (0,8)	1 (0,8)
Hörschädigung/Tinnitus	0	109 (91,6)	116 (97,5)
	1	3 (2,5)	-
	2	7 (5,9)	2 (1,7)
	4	-	1 (0,8)
Otitis media	0	118 (99,2)	119 (100,0)
	2	1 (0,8)	-
Otitis externa	0	118 (99,2)	119 (100,0)
	2	1 (0,8)	-
Xerostomie	0	114 (95,8)	117 (98,3)
	1	4 (3,4)	2 (1,7)
	2	1 (0,8)	-
Orale Mucositis	0	116 (97,5)	119 (100,0)
	1	2 (1,7)	-
	3	1 (0,8)	-
Dysphagie	0	116 (97,5)	119 (100,0)

	1	3 (2,5)	-
--	---	---------	---

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung aller erfassten akuten sowie chronischen Nebenwirkungen gemäß CTCAE v4.0 [49]. Falls nicht anders angegeben, handelt es sich bei den Zahlen um die Anzahl der Fälle, sowie in Klammern um die prozentualen Angaben am Gesamtkollektiv (n = 119). Schweregrade mit 0 Fällen im Kollektiv wurden zwecks der Übersichtlichkeit weggelassen. Beim Gesamtwert wurde der jeweils höchste Schweregrad einer Nebenwirkung, die bei einer Bestrahlungsserie auftrat, gewertet.

7 Literaturverzeichnis

1. Cain SA, Smoll NR, van Heerden J, Tsui A, Drummond KJ. Atypical and malignant meningiomas: Considerations for treatment and efficacy of radiotherapy. *J Clin Neurosci*. 2015(22):1742–8.
2. Dolecek TA, Dressler EV, Thakkar JP, Liu M, Al-Qaisi A, Villano JL. Epidemiology of meningiomas post-Public Law 107-206: The Benign Brain Tumor Cancer Registries Amendment Act. *Cancer*. 2015;121(14):2400–10.
3. Saraf S, McCarthy BJ, Villano JL. Update on meningiomas. *Oncologist*. 2011;16(11):1604–13.
4. Drummond KJ, Zhu J-J, Black PM. Meningiomas: Updating Basic Science, Management, and Outcome. *Neurologist*. 2004;10(3):113–30.
5. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(12):1455–65.
6. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg*. 2000;92(5):766–70.
7. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental Findings on Brain MRI in the General Population. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1821–8.
8. Buetow MP, Buetow PC, Smirniotopoulos JG. Typical, Atypical, and Misleading Features in Meningioma. *Radiographics*. 1991;11(6):1087–106.
9. Barnholtz-Sloan JS, Kruchko C. Meningiomas: causes and risk factors. *Neurosurg Focus*. 2007;23(4):E2.

10. Shintani T, Hayakawa N, Hoshi M, Sumida M, Kurisu K, Oki S, et al. High incidence of meningioma among Hiroshima atomic bomb survivors. *J Radiat Res.* 1999;40(1):49–57.
11. O’Rahilly R, Muller F. The Meninges in Human Development. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1986;45(5):588–608.
12. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg.* 2015;122(1):4–23.
13. Fan Z, Ji T, Wan S, Wu Y, Zhu Y, Xiao F, Zhan R. Smoking and risk of meningioma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(1):39–45.
14. Lieu AS, Howng SL. Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res.* 2000;38(1):45–52.
15. Willenborg KD, Nacimiento W. Characteristic neurological features, differential diagnostic criteria and medicinal treatment of idiopathic intracranial hypertension. *Ophthalmologe.* 2015;112(10):814–20.
16. Turbin RE, Pokorny K. Diagnosis and treatment of orbital optic nerve sheath meningioma. *Cancer Control.* 2004;11(5):334–41.
17. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):e383-91.
18. Engelhard HH. Progress in the diagnosis and treatment of patients with meningiomas. Part I: diagnostic imaging, preoperative embolization. *Surg Neurol.* 2001;55(2):89–101.
19. Cao X, Hao S, Wu Z, Wang L, Jia G, Zhang L, Zhang J. Survival rates, prognostic factors and treatment of anaplastic meningiomas. *J Clin Neurosci.* 2015;22(5):828–33.

20. Gehler B, Paulsen F, Oksuz MO, Hauser T-K, Eschmann SM, Bares R, et al. 68Ga-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning. *Radiat Oncol.* 2009;4:56.
21. Zülch KJ. *Histological typing of tumours of the central nervous system.* Geneva: World Health Organization; 1979.
22. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A von, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20.
23. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109.
24. Kleihues P, Cavenee WK. *World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumors of the nervous system.* IARC Press, Lyon. 2000:176–84.
25. Gondi V, Tome WA, Mehta MP. Fractionated radiotherapy for intracranial meningiomas. *J. Neurooncol.* 2010;99(3):349–56.
26. Cimino PJ. Malignant progression to anaplastic meningioma: Neuropathology, molecular pathology, and experimental models. *Exp Mol Pathol.* 2015;99(2):354–9.
27. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):682–94.
28. Black PM. Meningiomas. *Neurosurgery.* 1993;32(4):643–57.
29. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, Vecht C. Meningioma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2008;67(2):153–71.

30. 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. *J Neurosurg.* 2017;126(1):201–11.
31. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1957;20:22–39.
32. Soyuer S, Chang EL, Selek U, Shi W, Maor MH, DeMonte F. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. *Radiother Oncol.* 2004;71(1):85–90.
33. Chan RC, Thompson GB. Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases. *J Neurosurg.* 1984;60(1):52–60.
34. Kreissl MC, Hanscheid H, Lohr M, Verburg FA, Schiller M, Lassmann M, et al. Combination of peptide receptor radionuclide therapy with fractionated external beam radiotherapy for treatment of advanced symptomatic meningioma. *Radiat Oncol.* 2012;7:99.
35. Kaur G, Sayegh ET, Larson A, Bloch O, Madden M, Sun MZ, et al. Adjuvant radiotherapy for atypical and malignant meningiomas: a systematic review. *Neuro Oncol.* 2014;16(5):628–36.
36. Sauer R. *Strahlentherapie und Onkologie.* 5. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2010.
37. Andrews DW, Faroozan R, Yang BP, Hudes RS, Werner-Wasik M, Kim SM, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of optic nerve sheath meningiomas: preliminary observations of 33 optic nerves in 30 patients with historical comparison to observation with or without prior surgery. *Neurosurgery.* 2002;51(4):890–904.

38. Grosu A-L, Piert M, Weber WA, Jeremic B, Picchio M, Schratzenstaller U, et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning. *Strahlenther Onkol.* 2005;181(8):483–99.
39. Boda-Heggemann J, Lohr F, Wenz F, Flentje M, Guckenberger M. kV Cone-Beam CT-Based IGRT: A Clinical Review. *Strahlenther Onkol.* 2011;187(5):284–91.
40. Sterzing F, Engenhardt-Cabillic R, Flentje M, Debus J. Image-guided radiotherapy: a new dimension in radiation oncology. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(16):274–80.
41. Solda F, Wharram B, De Ieso PB, Bonner J, Ashley S, Brada M. Long-term efficacy of fractionated radiotherapy for benign meningiomas. *Radiother Oncol.* 2013;109(2):330–4.
42. Minniti G, Amichetti M, Enrici RM. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol.* 2009;4:42.
43. Goldsmith B, McDermott MW. Meningioma. *Neurosurg Clin N Am.* 2006;17(2):111-20.
44. Pirzkall A, Carol M, Lohr F, Hoss A, Wannemacher M, Debus J. Comparison of intensity-modulated radiotherapy with conventional conformal radiotherapy for complex-shaped tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(5):1371–80.
45. Nabors LB, Portnow J, Ammirati M, Baehring J, Brem H, Brown P, et al. Central Nervous System Cancers, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(10):1191–202.
46. Arena S, Barbieri F, Thellung S, Pirani P, Corsaro A, Villa V, et al. Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in in vitro antiproliferative activity. *J. Neurooncol.* 2004;66(1-2):155–66.

47. Paldor I, Awad M, Sufaro YZ, Kaye AH, Shoshan Y. Review of controversies in management of non-benign meningioma. *J Clin Neurosci*. 2016;31:37–46.
48. Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM, Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press;1949:191–205.
49. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0. NCI, NIH, DHHS. NIH publication # 09-7473. May 29, 2009.
50. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
51. Osoba D, Aaronson NK, Muller M, Sneeuw K, Hsu MA, Yung WK, et al. The development and psychometric validation of a brain cancer quality-of-life questionnaire for use in combination with general cancer-specific questionnaires. *Qual Life Res*. 1996;5(1):139–50.
52. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
53. Taphoorn MJB, Claassens L, Aaronson NK, Coens C, Mauer M, Osoba D, et al. An international validation study of the EORTC brain cancer module (EORTC QLQ-BN20) for assessing health-related quality of life and symptoms in brain cancer patients. *Eur J Cancer*. 2010;46(6):1033–40.
54. Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation Associated Brainstem Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):S36-41.

55. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, Mendenhall WM. Radiation Therapy and Hearing Loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):S50-7.
56. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1):109–22.
57. Seegenschmiedt MH, Müller R-P, Höffken K, Junginger T, Sauer H. LENT-SOMA-Kriterien: Interdisziplinäre Bewertung von langfristigen Therapiefolgen in der Onkologie. *Dtsch Arztebl.* 2000;97(37):A2395-01.
58. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer.* 2001;37(11):1345–51.
59. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, et al. EORTC QLQ-C30 Reference Values. Juli 2008. URL: http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/newsletter/reference_values_manual2008.pdf. Letztes Zugriffsdatum: 12.12.2017.
60. Erharter A, Giesinger J, Kemmler G, Schauer-Maurer G, Stockhammer G, Muigg A, et al. Implementation of computer-based quality-of-life monitoring in brain tumor outpatients in routine clinical practice. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(2):219–29.
61. Shin YS, Kim JH. Validation of the Korean version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer brain cancer module (EORTC QLQ-BN20) in patients with brain tumors. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2013;11:145.
62. Konglund A, Rogne SG, Lund-Johansen M, Scheie D, Helseth E, Meling TR. Outcome following surgery for intracranial meningiomas in the aging. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(3):161–9.

63. Adeberg S, Hartmann C, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, Deimling A von, et al. Long-term outcome after radiotherapy in patients with atypical and malignant meningiomas--clinical results in 85 patients treated in a single institution leading to optimized guidelines for early radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):859–64.
64. Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannemacher M, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(3):809–16.
65. Durand A, Labrousse F, Jouvett A, Bauchet L, Kalamarides M, Menei P, et al. WHO grade II and III meningiomas: a study of prognostic factors. *J Neurooncol*. 2009;95(3):367–75.
66. Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Fang S, McDermott MW, et al. Anatomic location is a risk factor for atypical and malignant meningiomas. *Cancer*. 2011;117(6):1272–8.
67. Piscevic I, Villa A, Milicevic M, Ilic R, Nikitovic M, Cavallo LM, Grujicic D. The Influence of Adjuvant Radiotherapy in Atypical and Anaplastic Meningiomas: A Series of 88 Patients in a Single Institution. *World Neurosurgery*. 2015;83(6):987–95.
68. Tanzler E, Morris CG, Kirwan JM, Amdur RJ, Mendenhall WM. Outcomes of WHO Grade I meningiomas receiving definitive or postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(2):508–13.
69. Combs SE, Adeberg S, Dittmar J-O, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, et al. Skull base meningiomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiother Oncol*. 2013;106(2):186–91.

70. Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, Hoess A, Schlegel W, Zuna I, et al. High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol*. 2001;19(15):3547–53.
71. Mair R, Morris K, Scott I, Carroll TA. Radiotherapy for atypical meningiomas. *J Neurosurg*. 2011;115(4):811–9.
72. Pasquier D, Bijmolt S, Veninga T, Rezvoy N, Villa S, Krenkli M, et al. Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(5):1388–93.
73. Hug EB, Devries A, Thornton AF, Munzenride JE, Pardo FS, Hedley-Whyte ET, et al. Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. *J Neurooncol*. 2000;48(2):151–60.
74. Boskos C, Feuvret L, Noel G, Habrand J-L, Pommier P, Alapetite C, et al. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(2):399–406.
75. Stessin AM, Schwartz A, Judanin G, Pannullo SC, Boockvar JA, Schwartz TH, et al. Does adjuvant external-beam radiotherapy improve outcomes for nonbenign meningiomas? A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-based analysis. *J Neurosurg*. 2012;117(4):669–75.
76. Yoon H, Mehta MP, Perumal K, Helenowski IB, Chappell RJ, Akture E, et al. Atypical meningioma: randomized trials are required to resolve contradictory retrospective results regarding the role of adjuvant radiotherapy. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(1):59–66.
77. Yang S-Y, Park C-K, Park S-H, Kim DG, Chung YS, Jung H-W. Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of

- clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(5):574–80.
78. Nutting C, Brada M, Brazil L, Sibtain A, Saran F, Westbury C, et al. Radiotherapy in the treatment of benign meningioma of the skull base. *J Neurosurg*. 1999;90(5):823–7.
79. Aizer AA, Arvold ND, Catalano P, Claus EB, Golby AJ, Johnson MD, et al. Adjuvant radiation therapy, local recurrence, and the need for salvage therapy in atypical meningioma. *Neuro Oncol*. 2014;16(11):1547–53.
80. Combs SE, Edler L, Burkholder I, Rieken S, Habermehl D, Jakel O, et al. Treatment of patients with atypical meningiomas Simpson grade 4 and 5 with a carbon ion boost in combination with postoperative photon radiotherapy: the MARCIE trial. *BMC Cancer*. 2010;10:615.
81. Wang C, Kaprealian TB, Suh JH, Kubicky CD, Ciporen JN, Chen Y, Jaboin JJ. Overall survival benefit associated with adjuvant radiotherapy in WHO grade II meningioma. *Neuro Oncol*. 2017;19(9):1263–70.
82. Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, Young B, Gillard H, Vinten J, et al. The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16(1):519.
83. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, Perry A, Ashby L, Modi J, et al. Intermediate-Risk Meningioma: Initial Outcomes from NRG Oncology/RTOG-0539. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(3):S139-40.
84. Weber DC, Lovblad K-O, Rogers L. New pathology classification, imagery techniques and prospective trials for meningiomas: the future looks bright. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(6):563–70.
85. Na A, Haghigi N, Drummond KJ. Cerebral radiation necrosis. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10(1):11–21.

86. Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson DA. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg.* 1994;80(2):195–201.
87. Jalali R, Loughrey C, Baumert B, Perks J, Warrington AP, Traish D, et al. High precision focused irradiation in the form of fractionated stereotactic conformal radiotherapy (SCRT) for benign meningiomas predominantly in the skull base location. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2002;14(2):103–9.
88. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S10-9.
89. Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flickinger J, Nam J, Kirkpatrick J. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S28-35.
90. Steinvorth S, Welzel G, Fuss M, Debus J, Wildermuth S, Wannemacher M, Wenz F. Neuropsychological outcome after fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for base of skull meningiomas: a prospective 1-year follow-up. *Radiother Oncol.* 2003;69(2):177–82.
91. van Nieuwenhuizen D, Klein M, Stalpers LJA, Leenstra S, Heimans JJ, Reijneveld JC. Differential effect of surgery and radiotherapy on neurocognitive functioning and health-related quality of life in WHO grade I meningioma patients. *J. Neurooncol.* 2007;84(3):271–8.
92. Dijkstra M, van Nieuwenhuizen D, Stalpers LJA, Wumkes M, Waagemans M, Vandertop WP, et al. Late neurocognitive sequelae in patients with WHO grade I meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):910–5.
93. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, Dicker AP. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S20-7.

94. Cocks K, King MT, Velikova G, Fayers PM, Brown JM. Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2008;44(13):1793–8.
95. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual Life Res*. 1996;5(6):555–67.
96. Maringwa J, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C, et al. Minimal clinically meaningful differences for the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BN20 scales in brain cancer patients. *Ann Oncol*. 2011;22(9):2107–12.
97. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
98. Zamanipour NAH, Peeters MCM, Dirven L, Lobatto DJ, Groen JL, Broekman MLD, et al. Impaired health-related quality of life in meningioma patients-a systematic review. *Neuro Oncol*. 2016;19(7):897–907.
99. Taphoorn MJ, Sizoo EM, Bottomley A. Review on quality of life issues in patients with primary brain tumors. *Oncologist*. 2010;15(6):618–26.
100. Henzel M, Fokas E, Sitter H, Wittig A, Engenhardt-Cabillic R. Quality of life after stereotactic radiotherapy for meningioma: a prospective non-randomized study. *J. Neurooncol*. 2013;113(1):135–41.

Danksagung

Ich danke Herr Professor Dr. M. Flentje, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Würzburg, herzlich für die Überlassung des Themas sowie für die Ermöglichung und Korrekturen dieser Dissertation.

Des Weiteren geht ein besonderer Dank an Dr. B. Polat für die Betreuung, Beratung und Korrekturen und sein Engagement sowie seine raschen Antworten. Gleiches gilt für Dr. S. Ok in der Anfangsphase der Arbeit.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei Frau Rücker für die statistische Beratung bedanken, sowie bei dem Team des Chef- sowie Studiensekretariats, hierbei insbesondere bei Frau Steigerwald.

Letzten Endes möchte ich mich bei meiner Familie, meiner Partnerin sowie meinen Freunden bedanken, die mir für diese Zeit den nötigen Rückhalt gaben.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name: Jannik Trömel
Geburtsdatum: 11.08.1990
Geburtsort: Stuttgart am Neckar
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Klinische Laufbahn:

12/2017 – 09/2019 Assistenzarzt Innere Medizin Kardiologie im
Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt

Universitäre Laufbahn:

04/2011 - 06/2017 Studium der Humanmedizin an der Julius-
Maximilians-Universität Würzburg, Abschluss mit der
Gesamtnote „sehr gut“ (1,33)

Praktisches Jahr:

12/2016 - 04/2017 Pneumologie und Gastroenterologie am
Universitätsklinikum Würzburg

09/2016 - 12/2016 Diagnostische und interventionelle Radiologie am
Universitätsklinikum Würzburg

07/2016 - 09/2016 Chirurgie am Northern Health Hospital in Melbourne,
Australien

05/2016 - 07/2016 Viszeral- und Unfallchirurgie am Universitätsklinikum
Würzburg

Schulische Laufbahn:

09/2010 - 02/2011 Zivildienst im Zentrallabor des Klinikums Esslingen
2001 - 2010 Schelztorgymnasium Esslingen, Abschluss mit Abitur
(Note 1,6)

Stipendien:

04/2014 - 06/2017 Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes

Gezeichnet Jannik Trömel