



**Technische Universität München**  
**Fakultät für Medizin**

Der Einfluss der [68Ga]-DOTANOC-PET-Bildgebung bei der  
Strahlentherapieplanung von Patienten mit Meningeomen  
hinsichtlich Toxizität und Rezidivhäufigkeit

Hanna Fischer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen  
Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. apl. Prof. Dr. Klemens Scheidhauer

Die Dissertation wurde am 25.09.2018 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.03.2019 angenommen.

Betreuerin: Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs

Mentorin: Dr. Kerstin A. Kessel

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	V
Tabellenverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Motivation .....	1
1.2 Fragestellung.....	2
1.3 Hintergrund: Meningeome .....	3
1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie .....	3
1.3.2 Klassifikation.....	4
1.3.3 Lokalisation und Symptome .....	4
1.3.4 Diagnostik.....	5
1.3.5 Therapieoptionen.....	7
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>13</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	13
2.1.1 Patientencharakteristik .....	13
2.1.2 Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechnik .....	15
2.2 Methodik der Datenerfassung .....	16
2.2.1 Klinische Patientenparameter .....	16
2.2.2 Volumetrische Analyse .....	19
2.3 Statistische Auswertung .....	21
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
3.1 Ergebnisse der klinischen Analyse .....	23
3.1.1 Überleben und lokale Kontrolle.....	23
3.1.2 Akut- und Langzeittoxizität der Bestrahlung .....	27
3.2 Ergebnisse der volumetrischen Analyse.....	32
3.2.1 Veränderung der GTV-Konturierung durch Hinzunahme des PETs .....	33
3.2.2 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Stärke der Volumenänderung .....	35
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>36</b>
4.1 Diskussion der klinischen Therapieergebnisse .....	36
4.1.1 Einfluss der PET-Bildgebung auf das Überleben.....	37
4.1.2 Einfluss der PET-Bildgebung auf die Toxizität.....	40
4.2 Diskussion zu Ergebnissen der volumetrischen Analyse .....	42
4.2.1 Bedeutung der PET-Bildgebung für die GTV-Konturierung .....	43
4.2.2 Mögliche Indikationen zur ergänzenden PET-Bildgebung .....	45
4.3 Ausblick und Limitationen.....	45
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>48</b>

Literaturverzeichnis .....	XLIX
Anhang .....	LVI
Danksagung .....	LXIV

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bildgebung in der Meningeom-Diagnostik.....	6
Abbildung 2: RT-Lagerung unter Maskenfixierung .....	10
Abbildung 3: GTV-Konturierung für die volumetrische Analyse .....	20
Abbildung 4: Schematische Darstellung der konturierten Volumina.....	20
Abbildung 5: Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit von der Histologie .....	24
Abbildung 6: Lokale Kontrolle der Patienten in Abhängigkeit von der Histologie .....	24
Abbildung 7: Vergleich des Gesamtüberlebens in Subgruppe A und B .....	26
Abbildung 8: Vergleich der lokalen Kontrolle in Subgruppe A und B.....	26
Abbildung 9: Gesamtüberleben in Subgruppe A und B bei Mittelwert der Kovariaten .....	27
Abbildung 10: Lokale Kontrolle in Subgruppe A und B bei Mittelwert der Kovariaten .....	27
Abbildung 11: Volumenunterschied des GTV_final verglichen zum GTV_MRT+CT .....	34
Abbildung 12: Hauseigener Fragebogen zur Patienten-Selbstauskunft.....	LVI

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Meningeom-Lokalisationen geordnet nach Häufigkeit des Auftretens.....	5
Tabelle 2: Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv und in den Subgruppen.....	14
Tabelle 3: Häufigkeiten verwendeter PET-Tracer im Gesamtkollektiv .....	15
Tabelle 4: Patientenkollektiv der volumetrischen Analyse .....	19
Tabelle 5: Rechnungen und Ergebnisinterpretation der volumetrischen Analyse.....	21
Tabelle 6: Überlebensdaten des Gesamtkollektivs .....	24
Tabelle 7: Einflussfaktoren auf das Überleben .....	25
Tabelle 8: Überlebensdaten der Subgruppen im Vergleich.....	26
Tabelle 9: Einflussfaktoren auf das Überleben in den Subgruppen .....	27
Tabelle 10: Neuauftreten/Verschlechterung von Beschwerden im Gesamtkollektiv .....	30
Tabelle 11: Absolute Messergebnisse der volumetrischen Analyse.....	33
Tabelle 12: Relative Messergebnisse der volumetrischen Analyse .....	33
Tabelle 13: Mittlere Volumenänderung unter Einfluss verschiedener Faktoren.....	35
Tabelle 14: Publikationen aus 2014 bis 2018: Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten .....	38
Tabelle 15: Kategorisierung der Symptome anhand der CTCAE-Kriterien.....	LVII
Tabelle 16: Neuauftreten/Verschlechterung von Beschwerden in den Subgruppen .....	LXI

## Abkürzungsverzeichnis

<b>[11C]</b>	11-Kohlenstoff
<b>[11C]-MET</b>	[11C]-Methionin
<b>[18F]</b>	18-Fluor
<b>[18F]-FET</b>	[18F]-Fluorethylthyrosin
<b>[68Ga]</b>	68-Gallium
<b>[68Ga]-DOTA-NOC</b>	[68Ga]-DOTA-Nal(3)-Octreotid
<b>[68Ga]-DOTA-TATE</b>	[68Ga]-DOTA-Tyr(3)-Thre(8)-Octreotid
<b>[68Ga]-DOTA-TOC</b>	[68Ga]-DOTA-Phe(1)-Tyr(3)-Octreotid
<b>ATL</b>	Aktivität des täglichen Lebens
<b>CT</b>	Computertomographie/Computertomogramm
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
<b>CTV</b>	Clinical Target Volume (klinisches Zielvolumen)
<b>DOTA</b>	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure
<b>EANO</b>	European Association of Neuro-Oncology
<b>GTV</b>	Gross Tumor Volume (makroskopisches Tumolvolumen)
<b>Gy</b>	Gray
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>hSFS</b>	hypofraktionierte Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie
<b>iATL</b>	instrumentelle Aktivität des täglichen Lebens
<b>IMRT</b>	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>LENT-SOMA</b>	Late Effects Normal Tissue (Späteffekte am Normalgewebe) – Subjective, Objective, Management and Analytic Scales (subjektive, objektive, therapiebedingte Kriterien; Analyseverfahren)

<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie/Magnetresonanztomogramm
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>n</b>	Anzahl
<b>N.</b>	Nervus
<b>OAR</b>	Organs at Risk (Risikoorgane)
<b>OP</b>	Operation
<b>OS</b>	Overall Survival (Gesamtüberleben)
<b>PET</b>	Positronenemissionstomographie
<b>PFS</b>	Progression-free Survival (Progressions-freies Überleben)
<b>PTV</b>	Planning Target Volume (Planungs-Zielvolumen)
<b>QUANTEC</b>	Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (Quantitative Analyse von Normalgewebseffekten in der Klinik)
<b>RANO</b>	Response Assessment in Neuro-Oncology (Ansprechens-
<b>RC</b>	Beurteilung in der Neuroonkologie)
	Radiochirurgie
<b>RT</b>	Radiotherapie, Strahlentherapie
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SFS</b>	Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie
<b>SIB</b>	Simultan Integrierter Boost
<b>SPECT</b>	Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen- Emissionscomputertomographie)
<b>SqB</b>	Sequentieller Boost
<b>SSTR</b>	Somatostatin-Rezeptor
<b>SUV</b>	Standardized Uptake Value
<b>svATL</b>	selbstversorgende Aktivität des täglichen Lebens
<b>WHO</b>	World Health Organization



# 1 Einleitung

Die Diagnose eines Hirntumors stellt für den Betroffenen und dessen Familie meist eine große Belastungssituation dar und ist mit weitreichenden Ängsten verbunden (Adelbratt, 2000). In der Tat sind einige Hirntumoren unheilbar. Durch ihr aggressives Wachstum können sie die Lebensqualität und Lebenserwartung eines Menschen erheblich einschränken. Hinzu kommen meist belastende Therapien und es verbleibt oft eine Ungewissheit über den weiteren Verlauf der Erkrankung.

Auch gutartige Hirntumoren können zu Symptomen führen, wodurch die Lebenssituation grundlegend verändert wird. Jedoch ist in diesem Fall eine Heilung oder zumindest eine langfristige Kontrolle möglich, womit dem Patienten ein hohes Maß an Lebensqualität erhalten werden kann (Vargo, 2017). Dies gelingt jedoch nur, sofern die Therapie zwei entscheidende Kriterien erfüllt: Zum einen muss sie das weitere Tumorwachstum effektiv verhindern und zum anderen gleichzeitig eine hohe Verträglichkeit gewährleisten.

## 1.1 Motivation

Meningeome repräsentieren die größte Subgruppe der primär intrakraniellen Tumoren (Claus, 2005). Ihre klinische Manifestation sowie das Fortschreiten der Erkrankung fallen dabei sehr heterogen aus. Zwar wachsen sie oftmals langsam und in klarer Abgrenzung zum umliegenden Gewebe, was eine vollständige chirurgische Resektion ermöglicht, jedoch kann in einigen Fällen die (alleinige) Operation nicht das bestmögliche Behandlungsergebnis erzielen. Dies gilt vor allem für Patienten mit aggressiveren Meningeom-Formen, mit eingeschränkter Operabilität oder Irresektabilität (Goto, 2016). Hier stellt die Strahlentherapie (RT) eine wichtige Therapiealternative als eigenständige oder adjuvante Behandlungsoption dar (Goldsmith, 1994). Ihre Verträglichkeit und das Therapieergebnis hängen dabei wesentlich von der Bestrahlungsgenauigkeit ab: Bestenfalls wird das gesamte Tumorgewebe geschädigt bei gleichzeitig optimaler Schonung gesunder umliegender Strukturen, welche vorwiegend aus sensiblem neuronalen Gewebe bestehen. Wird diese Genauigkeit nicht ermöglicht, können schwerwiegende Folgen resultieren: Kommt es nach unzureichender Bestrahlung zum Tumorprogress, kann angrenzendes Nervengewebe durch Druck oder Infiltration zerstört werden. Ist die Dosis hingegen im umliegenden gesunden Gewebe zu hoch, ist dort keine ausreichende Erholung von den Strahlenschäden möglich.

Klassischerweise werden für die Bestrahlungsplanung diagnostische Bilder der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) herangezogen. Um die Planungsgenauigkeit auch bei Patienten mit komplexer oder unklarer Tumorausdehnung zu optimieren, wird seit einigen Jahren die [68Ga]-DOTANOC-Positronenemissionstomographie (PET) als weitere Bildgebungsmodalität in der Radioonkologie eingesetzt, die für Meningeome weitaus spezifischer ist (Henze, 2001).

## 1.2 Fragestellung

In der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar wird die [68Ga]-DOTANOC-PET-Bildgebung seit 2011 bei Meningeom-Patienten ergänzend in der Bestrahlungsplanung eingesetzt. Zwar konnte im Rahmen mehrerer Studien gezeigt werden, dass die PET-Bildgebung bei der Zielvolumenkonturierung Zusatzinformationen bezüglich der Tumorausdehnung liefert, jedoch ist bislang ungeklärt, ob sich dies auch positiv auf das klinische Ergebnis der Patienten im Akut- und Langzeitverlauf auswirkt. Diese offene Frage wird auch im aktuellen Bericht der RANO/PET-Gruppe (*Response Assessment in Neuro-Oncology*; Galldiks, 2017) aufgezeigt. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit schwerpunktmäßig folgende zwei Fragestellungen untersucht:

- Führt der Einsatz eines [68Ga]-DOTANOC-PETs zu langfristig besseren Therapieergebnissen hinsichtlich Toxizität, lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben der Patienten nach Strahlentherapie?
- Lassen sich Aussagen darüber ableiten, welche Patienten von einer zusätzlichen PET-Bildgebung im Rahmen der Bestrahlungsplanung besonders profitieren?

Wenn sich mithilfe des [68Ga]-DOTANOC-PETs tatsächlich eine exaktere Zielvolumenkonturierung realisieren lässt - das heißt vollständiger Einschluss des vitalen Tumors bei gleichzeitig bestmöglicher Schonung von Normalgewebe -, könnte sich dies für den Patienten im Sinne einer verbesserten Tumorkontrolle und niedrigeren Nebenwirkungsraten äußern.

Für die Beantwortung der Fragestellungen wurde retrospektiv ein Kollektiv von 260 Patienten analysiert, die im Zeitraum zwischen 2000 bis 2015 aufgrund eines Meningeoms strahlentherapeutisch behandelt wurden. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Bestrahlungsplanung und das langfristige Therapieergebnis gerichtet.

Ziel der Untersuchung war es, den klinischen Nutzen des [68Ga]-DOTANOC-PETs zu evaluieren und daraus Empfehlungen für eine bestmögliche Anwendung abzuleiten.

### 1.3 Hintergrund: Meningeome

Meningeome entsprechen Proliferationen der Hirnhäute, wobei das Wachstum speziell von Deckzellen der Arachnoidea ausgeht. Morphologisch stellen sie sich meist als rundliche, derbe, grau-weiße Tumoren dar mit scharfer Begrenzung zum umliegenden Gewebe. In etwa 80% der Fälle weisen Meningeome Charakteristika gutartiger Tumoren auf und wachsen langsam und nicht-invasiv mit niedrigen Rezidivraten nach vollständiger operativer Entfernung. Etwa 20% der Meningeome verhalten sich hingegen aggressiver und werden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als atypisch und anaplastisch klassifiziert. Kennzeichnend sind hier vor allem ein schnelleres und destruktiveres Wachstum, sowie eine deutlich erhöhte Rezidivneigung. In seltenen Fällen ist auch eine Metastasierung möglich.

#### 1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Mit einer Häufigkeit von bis zu 25% bilden Meningeome die größte Subgruppe der primär intrakraniellen Neoplasien (Bondy, 1996; Claus, 2005). Betrachtet man ausschließlich Patienten höheren Lebensalters (>70 Jahre), so steigt ihr Anteil sogar auf über 50% an, da sich die Inzidenz mit zunehmendem Alter erhöht (Kuratsu, 1997). Der Altersgipfel für das Auftreten von Meningeomen liegt im Durchschnitt bei ca. 55 Jahren. Während die Inzidenz symptomatischer Meningeome bei 2/100.000 Einwohnern liegt, wird die tatsächliche Neuerkrankungsrate zwei- bis dreifach höher beziffert. Viele Patienten bleiben asymptomatisch - die Verdachtsdiagnose ergibt sich bei ihnen als Zufallsbefund basierend auf bildgebenden Verfahren ohne weitere histologische Sicherung oder erst post mortem im Rahmen von Autopsien. Mittels moderner Bildgebungsmöglichkeiten können heutzutage auch symptomatische Meningeome mit erhöhter Sensitivität detektiert werden (Hoffman, 2006; Kuratsu, 2000; Kurland, 1982).

Meningeome treten häufiger bei Frauen als bei Männern auf, etwa im Verhältnis 2:1. Lediglich unter Meningeomen des Kindes- und Jugendalters, die von allen diagnostizierten Meningeome einen Anteil von ca. 1,5% ausmachen, ist keine Dominanz des weiblichen Geschlechts erkennbar (Bondy, 1996). Als weitere prädisponierende Faktoren gelten vor allem das Vorliegen einer Neurofibromatose Typ 2, eine erhöhte Strahlenbelastung der Meningen im Kindes- und Jugendalter, sowie vorangegangene Schädeltraumen. Letzteres konnte jedoch in neueren Studien nicht bestätigt werden (Claus, 2005; Kuan, 2014; Smith, 2011). Die Prädominanz des weiblichen Geschlechts legt außerdem eine gewisse Hormonabhängigkeit des Tumorwachstums nahe; diese könnte mit der Expression von Progesteron- und Östrogenrezeptoren bei Meningeomen assoziiert sein (Pravdenkova, 2006). In einer Vielzahl der Erkrankungsfälle ist die genaue Ursache für das Auftreten des Meningeoms jedoch nicht bestimmbar.

### 1.3.2 Klassifikation

Die Unterscheidung verschiedener Meningeom-Subtypen wird seit 1993 anhand der WHO-Klassifikation vorgenommen. Dieses Klassifizierungssystem wurde innerhalb der vergangenen 20 Jahre mehrfach überarbeitet und verbessert. Die aktuellste Fassung (2007) orientiert sich an histopathologischen Merkmalen, sowie an der Rezidivneigung nach Therapie (Louis, 2007). Damit stellt die WHO-Klassifikation im individuellen Patientenfall einen entscheidenden Einflussfaktor bei der Auswahl des passenden Therapiekonzepts dar.

Mit einem Anteil von 80-85% wird der größte Teil aller Meningeome zu den benignen WHO °I-Meningeomen gezählt. Dieser Gruppe werden insgesamt neun Subtypen zugeordnet, wobei die meningotheliomatösen (63%), transitionalzelligen (19%), fibrösen (13%) und psammomatösen (2%) Meningeome die zahlenmäßig häufigsten Varianten darstellen (Feun, 1996). Ihnen allen gemein ist ein relativ niedriges Rezidivrisiko. Die WHO °II-Meningeome mit einem Anteil von ca. 8-15% weisen eine deutlich erhöhte Rezidivneigung auf. Unter diese Gruppe fallen die atypischen, chordoiden und klarzelligen Meningeome. Den kleinsten Anteil mit 2-3% bilden die WHO °III-Tumoren. Diese anaplastischen, papillären oder rhabdoiden Meningeome zeigen ein aggressives und invasives Wachstumsverhalten; als einzige Subgruppe sind sie zur Ausbildung von Fernmetastasen fähig.

In neuen Studien werden neben den histopathologischen Charakteristika zusätzlich molekularbiologische Merkmale der Tumoren zur Subtypenklassifizierung herangezogen (Carvalho, 2007). Inwiefern dies jedoch in Zukunft Einfluss auf die Auswahl geeigneter Therapiekonzepte haben wird, bleibt abzuwarten.

### 1.3.3 Lokalisation und Symptome

Ob und in welcher Form ein Meningeom Beschwerden verursacht, ist in erster Linie abhängig von dessen Größe und Lokalisation. Nicht selten können Meningeome über Jahre asymptomatisch und damit unentdeckt bleiben, sofern sie keine wichtigen neuronalen Strukturen komprimieren oder durch ihre Größe eine Hirndrucksymptomatik hervorrufen. Grundsätzlich haben Meningeome ihren Ursprung in arachnoidalen Deckzellen und können somit entlang der gesamten Neuroachse auftreten. In Tabelle 1 sind die häufigsten Meningeom-Lokalisationen dargestellt. In fast 50% der Fälle geht das Wachstum von der Falx oder der Konvexität aus. Meningeome finden sich jedoch auch tentoriell, in der hinteren Schädelgrube, intraventrikulär, am craniocervikalen Übergang sowie angeheftet an die spinalen Meningen (Christensen, 2003; Cushing, 1962).

Wird durch die Tumorausdehnung der Nervus (N.) olfactorius komprimiert, führt dies oft zu Hyp- oder Parosmie. Bei Schädigung des N. opticus treten hingegen Visuseinschränkungen oder Gesichtsfelddefekte auf. Visuelle Störungen können zudem auch durch Tumoren nahe des Chiasma opticums hervorgerufen werden, oder bei Beeinträchtigung des visuellen Kortex.

Ein Exophthalmus tritt vor allem dann auf, wenn der Tumor intraorbital eine gewisse Größe überschreitet.

**Tabelle 1: Meningeom-Lokalisationen geordnet nach Häufigkeit des Auftretens**

Lokalisation	Häufigkeit
Falx	25%
Konvexität	19%
Os sphenoidale parasellär	17%
Olfactoriusmeningeome	9%
Opticusscheidenmeningeome	8%
andere Lokalisation	2%
	20%

(J. H. Lee, 2008)

Funktionseinschränkungen und -ausfälle sind auch an anderen Hirnnerven durch das Wachstum von Meningeomen möglich. Sind beispielsweise die innervierenden Nerven der Augenmuskulatur betroffen (N. oculomotorius, N. abducens, N. trochlearis), kann es zu Doppelbildwahrnehmungen kommen. Tritt eine Schädigung des N. trigeminus ein, bewirkt dies Dysästhesien und Neuralgien im entsprechenden Innervationsgebiet.

Komprimiert der Tumor Teile der Hemisphären, präsentiert sich der Patient meist mit klinischen Symptomen, die von der jeweiligen Lokalisation abhängen. So können Taubheit oder Lähmungserscheinungen in den Extremitäten auftreten, oder sich Sprach- und Merkfähigkeitsstörungen, sowie neuropsychologische Verhaltensänderungen entwickeln. Fokale und generalisierte zerebrale Krampfanfälle sind ebenfalls möglich. Die Verlegung der venösen Sinus und Liquorabflusswege, sowie die Kompression arterieller Gefäße können zu erheblichen Beschwerden des Patienten in Form eines Hydrocephalus oder einer Mangelversorgung von Hirngewebe führen.

Nicht zuletzt geht mit Meningeomen häufig eine Hirndrucksymptomatik in Form von Kopfschmerzen und Übelkeit einher, die durch das zunehmende Tumolvolumen innerhalb der unflexiblen Schädelkalotte hervorgerufen wird.

### 1.3.4 Diagnostik

Neben der genauen klinisch-neurologischen Untersuchung des Patienten, die erste Hinweise auf die Lokalisation einer Hirnläsion liefert, kommt den modernen bildgebenden Verfahren eine entscheidende Rolle in der Diagnostik von Meningeomen zu.

### 1.3.4.1 Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT)

Klassischerweise können Meningeom-verdächtige Raumforderungen mithilfe von CT und MRT identifiziert werden. Für Meningeome ist bei intravenöser Gabe von Kontrastmittel (KM) eine ausgeprägte, meist homogene KM-Anreicherung charakteristisch. Diese Anreicherung ist auf die Blut-Hirn-Schrankenstörung innerhalb des Tumors und dessen teilweise ausgeprägte Vaskularisierung zurückzuführen. Auch meningeales Gewebe im Randbereich der Tumoren kann während dieser Untersuchung eine gesteigerte KM-Aufnahme aufweisen. Dieses Phänomen wird als *dural tail sign* bezeichnet, welches auf das Vorliegen eines Meningeoms hinweist. In welchem Ausmaß in diesen Abschnitten der Dura tatsächlich vitale Tumorzellen lokalisiert sind, ist in der Literatur derzeit noch umstritten (Goldsher, 1990; Nagele, 1994; Wilms, 1989).

Im CT können sich darüber hinaus Verkalkungen oder – bei räumlicher Nähe zum Schädelknochen – Hyperostosen und Knochenarrosionen darstellen.

### 1.3.4.2 Positronenemissionstomographie (PET)

Das MRT gilt nach wie vor als Goldstandard in der Meningeom-Diagnostik, jedoch können seit einigen Jahren durch die Positronenemissionstomographie (PET) weitere Informationen über die anatomische Tumorausdehnung gewonnen werden. Die PET-Bildgebung wird in ausgewählten Patientenfällen zusätzlich zu CT und MRT eingesetzt. Studien deuten darauf hin, dass das PET besonders dann von großem diagnostischem Wert ist, wenn sich die Abgrenzung von vitalem Tumorgewebe gegenüber physiologischem Hirn- und Knochengewebe oder postoperativen und postradiogenen Veränderungen problematisch darstellt (Afshar-Oromieh, 2012; Astner, 2008; Graf, 2013; Grosu, 2006; Henze, 2001; Rachinger, 2015; Rutten, 2007). Dem PET wird eine erhöhte Sensitivität bei der Meningeom-Detektion zugeschrieben verglichen mit der konventionellen kontrastmittelverstärkten MRT-Bildgebung (Afshar-Oromieh, 2012).

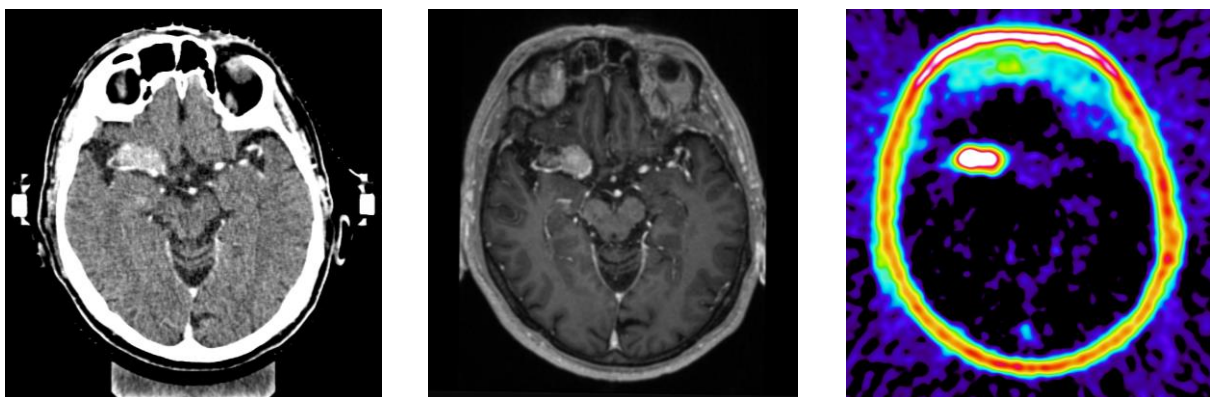


Abbildung 1: Bildgebung in der Meningeom-Diagnostik: Darstellung eines Schädelbasis-Meningeoms im CT (links), MRT (Mitte) und [68Ga]-DOTANOC-PET (rechts).

Grundsätzlich basiert die PET-Bildgebung auf dem Prinzip, dass Tumorgewebe darstellbar wird („leuchtet“), indem sich ein radioaktiv-markiertes Molekül – der *Tracer* – aufgrund seiner molekularbiologischen Eigenschaften an- oder in diesen Tumor einlagert. Der Tumor hebt sich daraufhin von umliegenden Strukturen ab, die vom Tracer-Molekül unerkant bleiben.

Als Tracer eignen sich beispielsweise radioaktivmarkierte Aminosäuren, die die erhöhte Stoffwechselaktivität eines Tumors abbilden. Dazu zählen unter anderem die Tracer [18F]-Fluorethyltyrosin ([18F]-FET) oder [11C]-Methionin ([11C]-MET). Da jedoch viele Tumorentitäten einen gesteigerten Stoffwechsel aufweisen, erlaubt die Anreicherung des Aminosäure-Tracers noch keine Differenzierung zwischen einem Meningeom und anderen Tumoren. Zur Meningeom-Detektion werden in der klinischen Routine deshalb aktuell wesentlich spezifischere Tracer eingesetzt: [68Ga]-DOTA-NOC<sup>1</sup>, [68Ga]-DOTA-TOC<sup>2</sup>, [68Ga]-DOTA-TATE<sup>3</sup>.

Diese Tracer detektieren aufgrund ihrer molekularen Struktur Somatostatin-Rezeptoren (SSTR), die auf Meningeom-Zellen überexprimiert werden, allen voran der Subtyp SSTR 2 (Scheidhauer, 1993). Ungefähr 20 min vor einer PET-Untersuchung wird der Tracer dem Patienten intravenös injiziert und seine Anreicherung im Tumor abgewartet. Eine wichtige Komponente für diese Anreicherung stellen die sogenannten Octreotid-Analoga TOC, TATE oder NOC dar. Sie sind für die Rezeptor-Bindung verantwortlich und unterscheiden sich hauptsächlich in ihrer Affinität zu verschiedenen Somatostatin-Rezeptor-Subtypen (SSTR 1-5). Das NOC-Molekül hat dabei eine besonders hohe Affinität zu dem auf Meningeom-Zellen überexprimierten SSTR 2 (Soto-Montenegro, 2014). Über den Komplexbildner DOTA wird ein solches Octreotid-Analogon an das Radionuklid Gallium-68 ([68Ga]) gekoppelt, das einem  $\beta^+$ -Zerfall unterliegt. Dessen schwach radioaktive Strahlung kann schließlich mithilfe eines PETs detektiert werden. Um die räumliche Zuordnung des strahlenden Gewebes bei der diagnostischen Bildauswertung zu erleichtern, wird häufig in gleicher Sitzung ein CT oder MRT angefertigt (sog. PET/CT oder PET/MRT) (Afshar-Oromieh, 2015; Thorwarth, 2011). Eine Arbeit von Dittmar et al. (Dittmar, 2017) zeigte im intraindividuellen Vergleich der Tracer DOTATOC und FET eine wesentlich höhere Korrelation des DOTATOC-PETs mit den MRT/CT-Schnittbildern als zwischen FET-PET und MRT/CT (52,0% vs. 36,8%). Möglicherweise könnte das FET-PET jedoch bei der Detektion intrasellärer Meningeome überlegen sein, da der Tracer verglichen zu SSTR-Liganden nicht in der Hypophyse akkumuliert (Cornelius, 2012).

### 1.3.5 Therapieoptionen

Die therapeutischen Optionen bei Meningeomen sind vielfältig und reichen von abwartenden Strategien bis hin zu aufwändigen invasiven Eingriffen. In einer Übersichtsarbeit von Rogers

---

<sup>1</sup> [68Ga]-DOTA-Nal(3)-Octreotid

<sup>2</sup> [68Ga]-DOTA-Phe(1)-Tyr(3)-Octreotid

<sup>3</sup> [68Ga]-DOTA-Tyr(3)-Thre(8)-Octreotid

et al. (Rogers, 2015) zum aktuellen Kenntnisstand in der Meningeom-Therapie wird deutlich, dass bislang prospektive randomisierte Studien fehlen, um standardisierte Leitlinien für dieses sehr heterogene Patientengut entwickeln zu können. Zum gleichen Schluss kommt auch die *European Association of Neuro-Oncology* (EANO). Ihr zufolge fehlt es derzeit noch an evidenzbasierten Therapiekonzepten; jedoch empfiehlt sie ausdrücklich eine interdisziplinäre Zusammenarbeit bei der Diagnostik und Therapie (Goldbrunner, 2016).

Um im individuellen Patientenfall das bestmögliche Therapiekonzept auszuwählen, müssen einige wesentliche Faktoren berücksichtigt werden. Dazu zählen sowohl das Alter des Patienten, dessen klinische Symptomatik, sowie der bisherige Krankheitsverlauf. Auch die bildmorphologische Erscheinung des Meningeoms und histologische Befunde spielen eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung.

#### 1.3.5.1 „Wait & See“-Strategie

Da es sich bei Meningeomen in vielen Fällen um gutartige Tumoren handelt, die oft ein langsames Wachstumsverhalten zeigen, ist vor allem bei älteren Patienten ohne klinische Symptomatik von belastenden Eingriffen abzusehen. In solchen Fällen wird eine abwartende Haltung mit regelmäßigen bildgebenden Kontrollen empfohlen, um einen Tumorprogress auszuschließen oder frühzeitig zu erkennen. Auch bei jüngeren Patienten ohne tumorassoziierte Symptome kann die „Wait & See“-Strategie angewandt werden, sofern der Nutzen einer risikobehafteten Therapie fraglich wäre.

#### 1.3.5.2 Operative Therapie

Eine vollständige Meningeom-Resektion stellt einen entscheidenden prognostischen Faktor für den weiteren Krankheitsverlauf dar. Die operative Therapie sollte vor allem dann angestrebt werden, wenn eine Komplettresektion möglich ist, beispielsweise bei gut abgrenzbaren Tumoren in zugänglicher Lage. Das Ausmaß der Resektion wird dabei anhand der Graduierung nach Simpson beurteilt. Eine Simpson <sup>°</sup>I-Resektion entspricht einer kompletten Entfernung inklusive der befallenen Dura und des Knochens; hingegen wird bei einem Simpson <sup>°</sup>IV-Eingriff lediglich eine Probe des Tumors entnommen, der Hauptteil jedoch verbleibt in situ (Simpson, 1957).

Nicht bei allen Meningeomen ist eine vollständige Resektion möglich. Vor allem Tumoren der Schädelbasis und Orbita können für den Operateur schwer zugänglich sein. Große Tumoren oder solche mit Anbindung an das venöse Sinussystem erhöhen das perioperative Risiko erheblich. Bleibt trotz Operation ein Resttumor zurück, ist das Rezidivrisiko für den Patienten wesentlich höher als nach Komplettresektion. Nach einer vollständigen Tumorresektion liegt die lokale Kontrolle nach 5 Jahren bei über 90%, nach subtotaler Resektion hingegen bei ca. 60% (Mirimanoff, 1985; Nanda, 2016; Stafford, 1998). Trotzdem können auch subtotale Resektionen für die Symptomlinderung von Patienten eine wichtige Rolle spielen, beispielsweise bei der Dekompression von Nerven.



### 1.3.5.3 Hochpräzisions-Radiotherapie (RT)

Die Radiotherapie bildet eine wichtige Säule in der Therapie von Meningeomen. Sie ist vor allem bei Inoperabilität eines Patienten, nach unvollständiger Resektion oder in Rezidivsituationen relevant (Kaul, 2015; Krengli, 2015). Mittels adjuvanter RT nach subtotaler Resektion können gleichwertige Langzeitergebnisse bezüglich der lokalen Kontrolle erzielt werden wie nach alleiniger Komplettresektion (Goldsmith, 1994).

Histologie, Größe und Lokalisation der Tumoren spielen für die Indikationsstellung eine entscheidende Rolle. Bei aggressiveren Meningeomen (WHO °II/°III) wird oft auch nach kompletter Tumorresektion eine adjuvante Bestrahlung vorgenommen, um die langfristige Kontrolle zu verbessern (Hug, 2000; Klinger, 2015; Adeberg, 2012; Zollner, 2018). Aktuelle Untersuchungen diskutieren jedoch den Nutzen dieses Therapiekonzepts bei Patienten mit atypischen Meningeomen kontrovers (Champeaux, 2016; Endo, 2016). Derzeit wird der Stellenwert der RT bei atypischen Meningeomen im Rahmen von prospektiven Studien untersucht.

Generell gilt die Hochpräzisions-RT als eine nebenwirkungsarme Behandlungsoption mit gutem Nutzen-Risiko-Verhältnis (Henzel, 2006). Da sich das Zielvolumen jedoch meist in direkter Nähe zu sensiblen neuronalen Strukturen befindet, bedarf es einer hohen Planungsgenauigkeit, die unter anderem mithilfe modernster Bildgebung, Lagerung und Bestrahlungstechniken zur exakten Dosisapplikation realisiert wird.

#### **Bestrahlungsplanung**

Für die RT-Planung wird ein CT in Rückenlage mit Händen seitlich am Körper unter Maskenfixierung von Kopf, Hals und Schultern angefertigt. Die Schichtdicke der erstellten Bilder beträgt 2-3 mm. Im Verlauf der Untersuchung wird dem Patienten (bei fehlender Kontraindikation) intravenös ein iodhaltiges Kontrastmittel verabreicht. Auch während der MRT-Bildgebung erfolgt eine intravenöse Kontrastmittelgabe (Gadolinium). Zusätzlich kann im individuellen Patientenfall eine PET-Bildgebung erstellt werden (vgl. Kapitel 1.3.4.2).

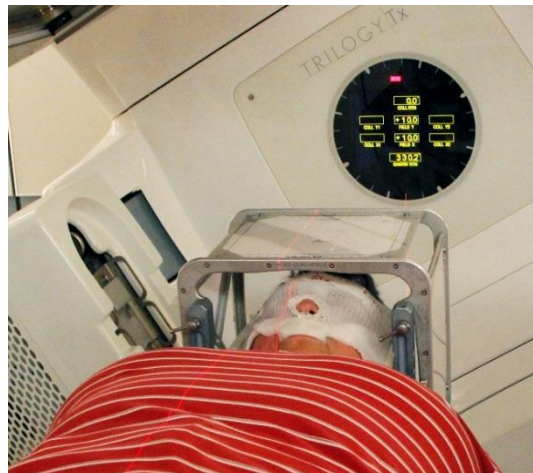
Die angefertigten CT-, MRT- und PET-Bilder werden in eine Bestrahlungsplanungssoftware eingespielt, automatisch fusioniert und diese Fusion - falls erforderlich - durch einen erfahrenen Radioonkologen angepasst.

Die Zielvolumenkonturierung erfolgt daraufhin auf jedem der angefertigten CT-Schnittbilder. Das Gross Tumor Volume (GTV) wird vor allem anhand der MRT-Bilder in T1-Wichtung mit Kontrastmittel eingezeichnet, wobei der äußere Rand des KM-aufnehmenden Gewebes als Grenze dient. Falls vorhanden werden PET-Bilder zur Konturierung hinzugezogen und das GTV entsprechend angepasst unter Berücksichtigung von Arealen mit besonders hoher Signalintensität. Bei gutartigen Meningeomen (WHO °I) entspricht das GTV dem Clinical Target Volume (CTV). Das Planning Target Volume (PTV) wird mit einem allgemeinen Sicherheitssaum von 1-3 mm um das GTV und falls erforderlich entlang der angrenzenden Meningen erstellt. Bei höhergradigen Meningeomen (WHO °II + °III) nach (sub)totaler

Resektion wird auch die Resektionshöhle in das GTV eingeschlossen und gegebenenfalls größere Sicherheitssäume von 1-3 cm zur Erstellung des CTVs und PTVs gewählt. Für die Radiochirurgie (RC) wird allein das GTV ohne Sicherheitssäume konturiert (N. Y. Lee, 2012). Darüber hinaus werden Risikoorgane (OARs) konturiert, um diese bei der genauen Planung der Dosisapplikation berücksichtigen zu können.

### Bestrahlungstechniken

Unterschiedliche Bestrahlungstechniken stehen zur Meningeom-Therapie zur Verfügung. Dabei ist allen Techniken der Hochpräzisions-RT gemeinsam, dass die Bestrahlung unter Maskenfixierung erfolgt. Moderne Lagerungshilfen gewährleisten, dass die Positionierung



**Abbildung 2: RT-Lagerung unter Maskenfixierung:** Im Rahmen der Hochpräzisions-RT wird der Kopf des Patienten sowohl während des diagnostischen CTs als auch während der RT mithilfe einer thermoplastischen Maske fixiert. Zusätzlich unterstützt ein Lasersystem die genaue Lagerungskontrolle.

des Patienten während der Bestrahlung exakt der Lagerung entspricht, die auch der Bestrahlungsplanung zugrunde lag (Abbildung 2).

Umgesetzt wird die Hochpräzisions-RT zum einen als Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie (SFS) oder Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT). Hierbei wird die RT an einem Linearbeschleuniger oder an einem Tomotherapiebeschleuniger durchgeführt. Es werden Gesamtdosen von 45–54 Gray (Gy) bei benignen, beziehungsweise 54–60 Gy bei höhergradigen Meningeomen auf Einzeldosen à 1,8–2,0 Gy aufgeteilt. Das PTV soll dabei von der 95%-Isodosen-Linie umschlossen sein. In der Regel werden fünf Fraktionen pro Woche appliziert. Die Fraktionierung dient der Minimierung von Nebenwirkungen, da zu hohe Einzeldosen gesundes neuronales Gewebe erheblich schädigen könnten. Mithilfe der IMRT ist zudem eine gezielt inhomogene Dosisverteilung innerhalb des Tumors und im tumornahen Gewebe möglich, was insbesondere die Bestrahlung komplexer anatomischer Tumorausdehnungen ermöglicht (z.B. bei Schädelbasismeningeomen).

Im Gegensatz dazu steht die Radiochirurgie (RC), bei der der Tumor in nur einer Sitzung bestrahlt wird mit einer hohen Einzeldosis von 12–16 Gy, wobei das PTV von der 80%-

Isodosen-Linie umschlossen ist. Die Schonung des umliegenden Gewebes erfolgt hierbei durch zahlreiche Einstrahlrichtungen und einem daraus resultierenden steilen Dosisgradienten. Diese Methode ist vor allem bei kleinen Meningeomen (<3,5 cm) indiziert und kann mithilfe eines GammaKnifes, CyberKnifes oder eines speziellen Linearbeschleunigers umgesetzt werden.

### Nebenwirkungen

RT-assoziierte Nebenwirkungen können in Form von Akut- und Langzeittoxizitäten auftreten. Im akuten Stadium während oder kurz nach RT reagieren vor allem Gewebe mit hohen Proliferationsraten auf die Strahlung. Durch die Beeinträchtigung der Zellteilung kann temporär der physiologische Zellersatz nicht aufrechterhalten werden, womit es nach wenigen Tagen zu erkennbaren Schäden kommt, beispielsweise in Form von Hauterythem, Mukositis oder fokaler Alopezie (Denham, 2001). Weiterhin kann sich aufgrund einer Blut-Hirn-Schrankenstörung ein vasogenes Ödem ausbilden, das Kopfschmerzen, Übelkeit und eine Verschlechterung vorbestehender fokal neurologischer Beschwerden hervorruft. Dieses Ödem ist jedoch meist suffizient mit Kortikosteroiden behandelbar (Laack, 2004; Sheline, 1980).

Im subakuten Verlauf innerhalb der ersten 6 Monate nach RT schildern Patienten häufig eine Fatiguesymptomatik; diese ist möglicherweise auf eine vorübergehende diffuse Demyelinisierung zurückzuführen (van der Kogel, 1986).

Neben diesen akuten Toxizitäten, die meist selbstlimitierend sind, können auch irreversible Spätschäden nach RT auftreten. Diese betreffen zum einen Gewebe, in denen der Zellumsatz wesentlich langsamer erfolgt und die Beeinträchtigung der Zellteilung erst Monate oder Jahre nach RT ersichtlich wird. Zum anderen können diese späten Toxizitäten auch auf Minderperfusion durch vaskuläre Schäden oder funktionelle Zelldefizite zurückzuführen sein (Denham, 2001).

Bei Meningeom-Patienten ist besonders das sensible neuronale Gewebe gefährdet. Umso wichtiger ist es, dass umschriebene Dosisgrenzwerte für Normalgewebe eingehalten werden. Empfehlungen für derartige Grenzwerte wurden beispielsweise im Rahmen der *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC; Marks, 2010) gesammelt und publiziert. Bei Bestrahlung des N. opticus/Chiasma opticums treten in unter 3% der Fälle Opticusneuropathien auf, sofern Dosismaxima <55 Gy eingehalten werden. Diese Rate steigt deutlich auf 7-20% an bei Dosismaxima >60 Gy. Die Grenzwerte bei einer Radiochirurgie sind allerdings deutlich niedriger. Auch in anderen Risikoorganen (z.B. Cochlea, Hypophyse, Linse) muss eine suffiziente Schonung vor zu hohen Strahlendosen erfolgen, um dauerhafte Schäden zu vermeiden. Andernfalls können Beschwerden wie Hörminderung, Hirnnervenschädigungen, Hypophyseninsuffizienz oder Katarakt resultieren. Es treten auch neurokognitive Funktionsstörungen bei Meningeom-Patienten auf, diese scheinen jedoch nicht durch die RT hervorgerufen zu werden. Als ursächlich hierfür zeigten sich vor allem

Vor-Operationen, die Einnahme von Antiepileptika, sowie eine Tumorlokalisierung nahe der Schädelbasis (Dijkstra, 2009; van Nieuwenhuizen, 2007). Eine weitere seltene, aber relevante Spätfolge ist die Strahlennekrose. Zugrundeliegende Risikofaktoren hierfür sind die Größe des bestrahlten Volumens, sowie die applizierte Gesamt- und Einzeldosis. Die daraus resultierenden Beschwerden sind lokalisationsabhängig und können der tumorbedingten Symptomatik ähneln. Die Unterscheidung zwischen fokaler Nekrose und Tumorprogress ist anhand der MRT-Bildgebung nicht immer eindeutig, so dass oft eine PET-Bildgebung oder eine histologische Untersuchung zur Diagnosesicherung herangezogen werden muss (Di Chiro, 1988).

## 2 Material und Methoden

Im Folgenden werden die Charakteristika des Patientenkollektivs, sowie die Methodik der Datensammlung, -erhebung und -auswertung dargestellt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt (Projekt-Nr.: 434/15).

### 2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Arbeit wurde retrospektiv ein Kollektiv von 260 Patienten analysiert, die im Zeitraum zwischen Januar 2000 bis Dezember 2015 in der Abteilung für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar bestrahlt worden waren. Einschlusskriterium war die Behandlungsdiagnose ‚Meningeom‘, weitere Selektionskriterien wurden nicht angewandt.

Für eine der Analysen wurden zwei Subgruppen des Kollektivs gesondert betrachtet: In Subgruppe A („RT-Planung ohne PET“; n=113) wurden Patienten aufgenommen, die im Rahmen der Bestrahlungsplanung ausschließlich eine CT- und MRT-Bildgebung erhalten hatten; bei diesen Patienten lag explizit keine PET-Bildgebung vor. Subgruppe B („RT-Planung mit [68Ga]-DOTANOC-PET“; n=63) bildeten Patienten, bei denen zusätzlich zur CT- und MRT-Bildgebung ein [68Ga]-DOTANOC-PET durchgeführt worden und in die Bestrahlungsplanung eingegangen war.

#### 2.1.1 Patientencharakteristik

Das Patientenkollektiv umfasste 191 Frauen (73%) und 69 Männer (27%). Das Medianalter bei Erstdiagnose der Erkrankung lag bei 56 Jahren [Spannweite: 11 - 85 Jahre]. Das Medianalter bei Bestrahlungsbeginn betrug 60 Jahre [Spannweite: 11 - 85 Jahre]. Tabelle 2 beinhaltet eine Übersicht über die Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs. Zudem zeigt sie eine Gegenüberstellung von Patientencharakteristika und deren Verteilung in den beiden Subgruppen A und B (vgl. Kapitel 2.1).

In der Mehrzahl der Fälle (147/275; 53%) lag ein benigner Befund (WHO °I) vor, bei 16% handelte es sich um atypische oder anaplastische Meningeome (WHO °II: 40/275 und WHO °III: 3/275). In 31% der Fälle (85/275) fehlte ein histologischer Befund, da vor Bestrahlungsbeginn keine Tumorsektion oder Biopsie durchgeführt worden war. In sechs Fällen lag trotz durchgeführter Operation kein histologisches Ergebnis vor aufgrund lückenhafter Dokumentation. In diesen Fällen wurde die Diagnose allein anhand der charakteristischen bildmorphologischen Erscheinung gestellt (vgl. Kapitel 1.3.4). Die Häufigkeitsverteilung verschiedener Meningeom-Lokalisationen ist ebenfalls in Tabelle 2 dargestellt. Die Gruppierung wurde anhand der Hauptausbreitung des Tumors auf der Planungsbildgebung vorgenommen. Unter den am häufigsten vorkommenden Schädelbasismeningeomen zeigte sich das Wachstum vorrangig ausgehend vom Os

sphenoidale, sowie in (para)sellärer und petroclivaler Ausdehnung. Meningeome mit Ausbreitung entlang der Opticusscheide fanden sich in 5% der Fälle, Olfactoriusmeningeome hingegen bei 3%.

**Tabelle 2: Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv und in den Subgruppen. Subgruppe A erhielt für die RT-Planung keine PET-Bildgebung, in Subgruppe B wurde zusätzlich zu MRT und CT ein [68Ga]-DOTANOC-PET erstellt.**

	Gesamtkollektiv	Subgruppen		
		A	B	
Anzahl der Bestrahlungen [n]	275	113	63	
Anzahl der Patienten [n]	260	109	61	
Geschlecht [n]	weiblich	191 (73%)	77 (71%)	43 (71%)
	männlich	69 (27%)	32 (29%)	18 (29%)
medianes Alter bei Erstdiagnose (Spannweite) [Jahre]	56 (11-85)	60 (11-85)	55 (28-80)	
Histologie [n]	benigne (WHO °I)	147 (53%)	54 (48%)	37 (59%)
	atypisch (WHO °II)	40 (15%)	14 (12%)	17 (27%)
	anaplastisch (WHO °III)	3 (1%)	1 (<1%)	2 (3%)
	unbekannt	85 (31%)	44 (40%)	7 (11%)
Lokalisation [n]	Schädelbasis	196 (71%)	74 (66%)	41 (65%)
	Falx	29 (11%)	17 (15%)	7 (11%)
	Konvexität	15 (5%)	7 (6%)	7 (11%)
	Opticusscheide	13 (5%)	4 (3%)	2 (3%)
	Olfactoriusmeningeom	8 (3%)	4 (3%)	2 (3%)
	Tentorium	8 (3%)	4 (3%)	1 (2%)
	spinal	6 (2%)	3 (3%)	3 (5%)
Fälle mit Vor-OP [n]	183 (67%)	65 (58%)	53 (84%)	
Zeit: OP bis RT [n]	≤ 6 Monate	64 (35%)	19 (29%)	30 (57%)
	> 6 Monate	119 (65%)	46 (71%)	23 (43%)
medianes Alter bei RT (Spannweite) [Jahre]	60 (11-85)	63 (11-85)	60 (31-82)	
medianes PTV (Spannweite) [ml]	29 (1-687)	19 (1-687)	46 (2-376)	
RT-Technik [n]	SFS	241 (88%)	94 (83%)	52 (83%)
	IMRT	18 (6%)	5 (4%)	9 (14%)
	RC	16 (6%)	14 (12%)	2 (3%)
mediane Nachsorgedauer (Spannweite) [Monate]	84 (1-191)	108 (1-191)	23 (3-55)	

In zwei Drittel der Fälle (183/275; 67%) war vor der RT mindestens eine Operation durchgeführt worden. In 116 Fällen hatte eine OP stattgefunden, in 51 Fällen lagen zwei Vor-OPs, und in 16 Fällen mindestens drei Vor-OPs vor. Von den voroperierten Fällen erhielten 35% (64/183) die RT innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Operation; bei 65% (119/183) lag ein Zeitintervall von mindestens sechs Monaten zwischen OP und RT.

Insgesamt wurden 13 Patienten mehrfach bestrahlt: vier Patienten erhielten je eine Re-Bestrahlung nach Tumorprogression, ein Patient wurde bei mehrfachem Progress dreimal re-bestrahlt; weitere acht Patienten erhielten zwei Bestrahlungen aufgrund multipler Meningeome unterschiedlicher Lokalisation. Insgesamt wurden somit 275 Bestrahlungsfälle erfasst.

## 2.1.2 Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechnik

Das Planungs-CT wurde mit einem medianen Abstand von 6 Tagen [Spannweite: 0 - 42 Tage] vor der ersten Bestrahlung erstellt. Für das CT wurden alle Patienten mit einer individuell angefertigten thermoplastischen Maske (BrainLab AG, Feldkirchen, Deutschland) an Kopf, Hals und Schultern fixiert (vgl. Kapitel 1.3.5.3). Eine ergänzende MRT-Bildgebung wurde bei 81% (223/275) durchgeführt. Davon waren 23% (51/223) kombinierte PET/MRT-Untersuchungen. Bei den übrigen Patienten konnte keine MRT-Bildgebung durchgeführt werden aufgrund vorliegender Kontraindikationen (v.a. Herzschrittmacher), oder sie war nicht erfassbar aufgrund mangelnder Dokumentation.

Bei 59% (162/275) lag zusätzlich eine PET-Bildgebung vor. In Tabelle 3 sind die verwendeten Tracer und deren Häufigkeitsverteilung abgebildet.

**Tabelle 3: Häufigkeiten verwendeter PET-Tracer im Gesamtkollektiv: Sowohl Aminosäure- als auch SSTR-Tracer fanden Anwendung in der PET-Bildgebung für die Bestrahlungsplanung. Die PET-Bildgebung wurde hierfür entweder separat durchgeführt (PET allein), oder in direkter Kombination mit CT oder MRT (PET/CT, PET/MRT).**

Aminosäure-Tracer	n	PET/CT	PET/MRT	PET allein
[11C]-Methionin	72	-	-	72
[18F]-FET	27	7	-	20
SSTR-Tracer				
[68Ga]-DOTANOC	61	9	51	1
[68Ga]-DOTATOC	2	2	-	-
gesamt	162	18	51	93

Der Aminosäuretracer [11C]-Methionin wurde ausschließlich in den Jahren 2000 bis 2010 und der Tracer [18F]-FET zwischen 2004 und 2011 eingesetzt. Seit 2011 werden in der Nuklearmedizin des Klinikums rechts der Isar die Somatostatin-Rezeptor-Tracer [68Ga]-DOTANOC/-DOTATOC verwendet (vgl. Kapitel 1.3.4.2). Zwar wurde in zwei Fällen das PET mithilfe des Tracers DOTATOC angefertigt, da jedoch die überwiegende Mehrzahl der Patienten (61/63; 97%) den DOTANOC-Tracer erhielt, wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit im Text die Bezeichnung [68Ga]-DOTANOC-PET gewählt.

Die Bestrahlungsplanung und Zielvolumenkonturierung (vgl. Kapitel 1.3.5.3) erfolgte mit einer der folgenden Planungssoftwares: Eclipse Treatment Planning System (Varian Medical

Systems, Palo Alto, USA), TomoTherapy Planning Station (Accuray Inc., Madison, USA), sowie Brainscan und iPlan RT Planning Software (BrainLab AG, Feldkirchen, Deutschland).

Von den insgesamt 275 Bestrahlungen wurden 88% in Form einer Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie (SFS) und 6% als Radiochirurgie (RC) an einem Clinac Trilogy Linearbeschleuniger (Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA) durchgeführt. Fraktionierte IMRT-Pläne (18/275; 6%) wurden mithilfe eines Tomotherapiebeschleunigers (Accuray, Madison, Wisconsin, USA) oder ebenfalls mithilfe des Clinac Trilogy Linearbeschleunigers ausgeführt. Die fraktionierten Bestrahlungen wurden überwiegend (195/259; 75%) in 30 Fraktionen von im Median 1,8 Gy [Spannweite: 1,75 - 2,0 Gy] appliziert bis zu einer medianen Gesamtdosis von 54 Gy [Spannweite: 27 - 60 Gy].

Die mediane Größe des PTVs betrug 29,7 ml [Spannweite: 1,8 - 686,8 ml]. Bei 6% (15/275) wurde zusätzlich zur Grundplanbestrahlung ein Boost appliziert. In 5 Fällen handelte es sich dabei um einen simultan integrierten Boost (SIB); während jeder einzelnen Fraktion erhielt das Boostvolumen eine höhere Dosis von 1,9 - 2,0 Gy. Bei 10 Patienten folgte der Boost sequentiell auf die Grundplanbestrahlung (SqB). In diesen Fällen verlängerte sich die RT um 2 bis 6 Fraktionen zu je 1,8 bis 2,0 Gy auf das Boostvolumen. Das mediane Boostvolumen betrug 17,2 ml [Spannweite: 2,8 - 296,8 ml]; es wurde mit einer mittleren Gesamtdosis von 56,9 Gy [Spannweite: 50,4 - 66 Gy] bestrahlt. 6% der Bestrahlungen (16/275) wurden als Radiochirurgie durchgeführt mit einer medianen applizierten Dosis von 16 Gy [Spannweite: 12 - 17 Gy].

Insgesamt fanden 22 Umplanungen statt, wobei vorrangig umgebende Strukturen besser geschont werden sollten oder die Anzahl der Fraktionen und damit die Gesamtdosis adaptiert wurden. Die Größe des PTVs und die dortige Dosisapplikation während der einzelnen Sitzung blieben jedoch weitgehend unverändert. Eine Therapie musste vorzeitig bei 46,8 Gy abgebrochen werden aufgrund einer Notfalloperation bei akutem Abdomen – der Abbruch war somit nicht ursächlich auf die RT zurückzuführen.

## 2.2 Methodik der Datenerfassung

Im Folgenden wird das Vorgehen bei der Datenerfassung und -auswertung für die einzelnen Teilabschnitte der Arbeit separat beschrieben: Zunächst wird dargelegt, wie Parameter zur Krankengeschichte der Patienten gesammelt und erhoben wurden. Anschließend wird die Methodik erläutert, die angewandt wurde, um den Einfluss einer [68Ga]-DOTANOC-PET-Bildgebung auf die Zielvolumenkonturierung zu erfassen.

### 2.2.1 Klinische Patientenparameter

Zur retrospektiven Erfassung klinischer Parameter der 260 Patienten wurden vorrangig Dokumente aus den archivierten Patientenakten der Abteilung herangezogen. Daraus wurden Daten bezüglich der Patientenanamnese, der Bestrahlung und den darauffolgenden Nachsorgeuntersuchungen inklusive der Bildgebung extrahiert. Lag der letzte dokumentierte



Nachsorgetermin eines Patienten länger als zwölf Monate zurück, wurde der Patient zusätzlich mithilfe eines Fragebogens oder telefonisch kontaktiert und zum aktuellen Gesundheitszustand und möglicherweise aufgetretenen Langzeitnebenwirkungen befragt (vgl. Kapitel 1.3.5.3). Ergab sich keine Rückmeldung durch den Patienten, wurden Daten zum Überleben bei Einwohnermeldeämtern erfragt oder einem Tumorregister entnommen.

### 2.2.1.1 Patientenakten

In einer Tabelle wurden die folgenden Patientenparameter dokumentiert:

- strahlentherapeutisch relevante Patientenparameter: Geburts-/Todesdatum, Geschlecht, Erstdiagnosedatum, Tumorklassifikation, Tumorlokalisierung, Vortherapien, Symptome bei Erstmanifestation/präoperativ/vor Bestrahlungsbeginn
- verwendete diagnostische Bilddaten zur Bestrahlungsplanung: Daten und Befunde stattgehabter CT-, MRT- und PET-Bildgebungen
- Strahlentherapieparameter: Start-/Enddatum, Technik, Therapieschema, Gesamt-/Einzeldosis, Zielvolumenparameter
- akute Nebenwirkungen während und bis sechs Monate nach Strahlentherapie, mittelfristige Nebenwirkungen (sechs Monate bis zwei Jahre nach RT-Ende) und Langzeitnebenwirkungen (ab zwei Jahre nach RT-Ende)
- bildgebende Verlaufskontrollen: Größenkonstanz, Regress, Progress/Rezidiv
- Folgetherapien: Operation, Re-Bestrahlung, andere Folgetherapien
- Datierung des letzten Patientenkontakts/letztes Lebenszeichen

Das Erstdiagnosedatum ist definiert als das Datum der histologischen Befundsicherung. Lag diese nicht vor, wurde das Datum der ersten Bildgebung erfasst, in der die Meningeomverdächtige Struktur beschrieben wurde.

Das reguläre Nachsorgeprotokoll der Patienten sah eine erste Wiedervorstellung 4-6 Wochen nach RT vor. Weitere Untersuchungen wurden nach 3 Monaten und anschließend in Intervallen von 6-12 Monaten vorgenommen oder nach Bedarf. Die Nachsorgetermine umfassten je ein Patientengespräch, eine klinische Untersuchung und die Bewertung der angefertigten Verlaufsbildgebung. Die Schweregrade auftretender Nebenwirkungen wurden anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* Version 4.0 in die Grade °1 (mild) bis °5 (Tod durch Nebenwirkung) unterteilt. Für jede Nebenwirkung sind die Kriterien für die Zuordnung zu einem Schweregrad spezifisch definiert (Tabelle 15 im Anhang). Alle Symptome wurden zeitlich in vier Gruppen eingeordnet: Symptome vor RT, akute Nebenwirkungen (während RT bis 6 Monate nach RT), mittelfristige Nebenwirkungen (6-24 Monate nach RT) und Langzeitnebenwirkungen (ab 2 Jahre nach RT). Für jeden Zeitraum wurde die jeweils stärkste Ausprägung eines Symptoms dokumentiert. Folgende Nebenwirkungen wurden erfasst: Alopezie, Hauterythem, Hyperpigmentierung, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Krampfleiden/Epilepsie, Seh-/Hörminderung,

Hirnnervenschädigungen (v.a. N. olfactorius, N. opticus, N. oculomotorius, N. abducens, N. facialis, N. trochlearis, N. trigeminus), motorische/sensorische Ausfallerscheinungen, kognitive Defizite, Augenbeschwerden (z.B. Exophthalmus, Katarakt), Schluckstörungen, Hypophyseninsuffizienz und zerebrale Nekrose. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, war die exakte Klassifizierung eines Symptoms nicht immer gegeben; die Zuordnung wurde dann unter Berücksichtigung der ärztlichen Dokumentation und der Krankengeschichte des Patienten vorgenommen.

Standardisierte Kriterien zur Beurteilung, ab wann ein Bildgebungsbefund bei Meningeomen im Nachsorgeverlauf als Progress/Rezidiv zu werten ist, lagen zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch nicht vor. Ein Tumorbefund wurde dann als Progress/Rezidiv gewertet, sofern dies der Einschätzung des behandelnden Radioonkologen unter Berücksichtigung der radiologischen Befunde entsprach. Kriterien für das Vorliegen eines Rezidivs bestanden dabei in einer deutlichen Größenprogredienz des Tumors (>20% im längsten Durchmesser) verglichen zur Ausdehnung vor RT-Beginn, oder bei einer Größenprogredienz mit gleichzeitig zunehmender klinischer Symptomatik und Therapieindikation, oder beim Neuauftreten eines weiteren Meningeoms. Bei unsicherer Größenzunahme wenige Wochen nach RT wurde zunächst eine weitere Verlaufsbildgebung abgewartet, um ein RT-bedingtes Anschwellen des Tumors nicht fälschlicherweise als Progress zu werten.

Im Median betrug die Dauer der Nachsorge im Gesamtkollektiv 86,4 Monate [Spannweite: 1 - 191 Monate], das heißt 7,2 Jahre.

#### **2.2.1.2 Patienten-Selbstauskunft**

Konnten aus den Patientenakten keine aktuellen Angaben zum Gesundheitszustand eines Patienten gewonnen werden (letzter Nachsorgetermin länger als zwölf Monate zurückliegend; 218/260), wurden die Patienten mithilfe eines hauseigenen Fragebogens kontaktiert. Ausgenommen hiervon waren im Ausland lebende Patienten. Der Fragebogen erfasste das aktuelle gesundheitliche Befinden, Befunde stattgehabter bildgebender Kontrollen, sowie weitere Therapien nach RT (Abbildung 12). Die erfragten Nebenwirkungen entsprachen dabei denen, die auch bei der Aktenanalyse berücksichtigt wurden (vgl. Kapitel 2.2.1.1), wobei die Patienten subjektiv Art und Stärke ihrer Beschwerden angeben konnten. War einige Wochen nach Aussendung der Fragebögen keine Rückmeldung eingegangen, wurde der Patient telefonisch kontaktiert und die erforderlichen Parameter (entsprechend denen des Fragebogens) erhoben. Auf diese Weise konnte Auskunft von 95% (207/218) der kontaktierten Patienten gewonnen werden.

#### **2.2.1.3 Befragung der Einwohnermeldeämter und eines Tumorregisters**

Über Einwohnermeldeämter und das Tumorregister München (Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie) wurden Daten zum Überleben von

Patienten ermittelt, die nicht mittels Fragebögen oder Anrufen kontaktierbar waren. Auch hiervon waren im Ausland lebende Patienten ausgenommen.

## 2.2.2 Volumetrische Analyse

In diesem Abschnitt wird die Methodik erläutert, mit der der Einfluss der [68Ga]-DOTANOC-PET-Bildgebung auf die GTV-Konturierung bei Meningeom-Patienten ermittelt wurde. Dafür wurden 57 Patienten untersucht, die zur Bestrahlungsplanung ein zusätzliches [68Ga]-DOTANOC-PET erhalten hatten. Die Charakteristik dieser Subgruppe ist in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Patientenkollektiv der volumetrischen Analyse: Charakteristika der eingeschlossenen Patientenfälle.**

	Wert
Anzahl der Bestrahlungen [n]	57
Histologie [n]	
benigne (WHO °I)	35 (61%)
atypisch (WHO °II)	13 (23%)
anaplastisch (WHO °III)	2 (4%)
unbekannt	7 (12%)
Lokalisation [n]	
Schädelbasis	37 (65%)
Falx	7 (12%)
Konvexität	6 (11%)
Opticusscheide	2 (4%)
Olfactoriusmeningeom	2 (4%)
Tentorium	1 (< 1%)
spinal	2 (4%)
Fälle mit Vor-OP [n]	47 (83%)
medianes PTV (Spannweite) [ml]	46 (2–376)

### 2.2.2.1 GTV-Konturierung

Die GTV-Konturierung erfolgte anhand von zwei unterschiedlichen Verfahren: einmal unter Berücksichtigung und einmal unter Ausschluss der PET-Bildgebung. Anschließend wurden beide Verfahren miteinander verglichen und auf Unterschiede untersucht.

Im Rahmen der ursprünglichen Bestrahlungsplanung war bei jedem Patienten das GTV anhand von Informationen aus der CT-, MRT- und [68Ga]-DOTANOC-PET-Bildgebung konturiert worden (vgl. Kapitel 1.3.5.3). Für die Fensterung des PETs wurden signalreiche PET-Areale bestmöglich zur Deckung gebracht mit klar abgrenzbaren Tumorkonturen auf CT- und MRT-Schnittbildern. Befand sich der Tumor nahe der Hypophyse, die natürlicherweise im PET eine hohe Signalintensität aufweist, wurde die Hypophyse komplett ins GTV eingeschlossen, sofern die Abgrenzung zum Tumor nicht sicher möglich war. Da die

Bestrahlung auf Grundlage dieses GTVs vorgenommen worden war, erhielt es die Bezeichnung *GTV\_final*.

Unabhängig davon wurde nachträglich ein weiteres GTV konturiert, welches allein anhand von Informationen aus CT- und MRT-Schnittbildern erstellt wurde, also unter explizitem Ausschluss der [68Ga]-DOTANOC-PET-Bildgebung. Dieses GTV erhielt die Bezeichnung *GTV\_MRT+CT* (Abbildung 3).

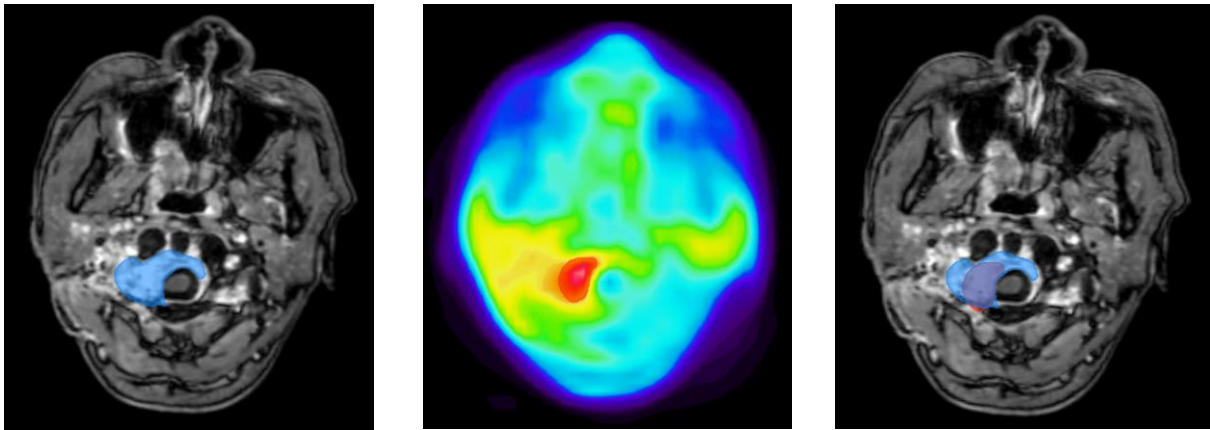


Abbildung 3: GTV-Konturierung für die volumetrische Analyse: Das *GTV\_MRT+CT* wurde allein anhand von Informationen aus CT und MRT konturiert (blaues GTV; links). Für das *GTV\_final* wurde zusätzlich die [68Ga]-DOTANOC-PET-Bildgebung berücksichtigt (rotes GTV; Mitte). Das rechte Bild zeigt die Überschneidung beider GTVs auf dem MRT.

#### 2.2.2.2 Volumetrische Kalkulationen

Es wurde das Schnittvolumen (*Intersection*) von *GTV\_final* und *GTV\_MRT+CT* erstellt, sowie der Zusammenschluss (*Union*) beider GTVs. Alle darauf aufbauenden Berechnungen sind in Tabelle 5 beschrieben; zur Veranschaulichung der Rechnungen dient Abbildung 4.

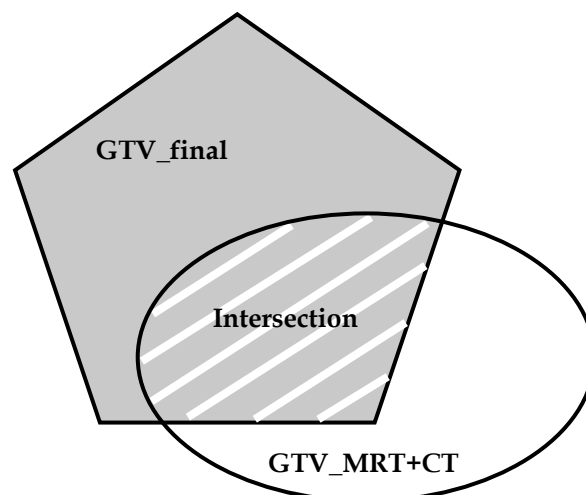


Abbildung 4: Schematische Darstellung der konturierten Volumina. Abgebildet sind das anhand von CT und MRT eingezeichnete *GTV\_MRT+CT*, das anhand von CT, MRT und [68Ga]-DOTANOC-PET eingezeichnete *GTV\_final*, sowie die sich daraus ergebende gemeinsame Schnittmenge (*Intersection*).

Nach Einzeichnung beider GTVs wurden die Patientenfälle dahingehend analysiert, an welchen Gewebeabschnitten die Bildgebungsmodalitäten (MRT+CT vs. PET) hinsichtlich der sichtbaren Tumorausdehnung deutliche Inkongruenzen aufwiesen.

**Tabelle 5: Rechnungen und Ergebnisinterpretation der volumetrischen Analyse. Für die Berechnungen wurden die Volumina beider GTVs (GTV\_final und GTV\_MRT+CT), sowie das Volumen ihrer Schnittmenge (Intersection) herangezogen.**

Interpretation der Rechnung	Rechnung (Mittelwert) *
Beitrag des MRT/CT zum GTV_final (absolut)	$MW = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n [Intersection(x_i)]$
Beitrag des MRT/CT zum GTV_final (relativ)	$MW = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n \left[ \frac{Intersection(x_i)}{GTV_{final}(x_i)} \right]$
vernachlässigte Anteile des GTV_MRT+CT (absolut)	$MW = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n [GTV_{MRT+CT}(x_i) - Intersection(x_i)]$
vernachlässigte Anteile des GTV_MRT+CT (relativ)	$MW = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n \left[ \frac{GTV_{MRT+CT}(x_i) - Intersection(x_i)}{GTV_{MRT+CT}(x_i)} \right]$
alleiniger Beitrag des PETs zum GTV_final (absolut)	$MW = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n [GTV_{final}(x_i) - Intersection(x_i)]$
alleiniger Beitrag des PETs zum GTV_final (relativ)	$MW = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n \left[ \frac{GTV_{final}(x_i) - Intersection(x_i)}{GTV_{final}(x_i)} \right]$
Volumenänderung des GTV_final verglichen zum GTV_MRT+CT (relativ)	$MW = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n \left[ \frac{ GTV_{final}(x_i) - GTV_{MRT+CT}(x_i) }{GTV_{MRT+CT}(x_i)} \right]$

MW: Mittelwert,  $i$ : Fallnummer,  $n$ : Gesamtzahl der Fälle ( $n=57$ )

\* Die Berechnung des Medians erfolgte für jede Rechnung anhand der Formel  $Median = x_{\left(\frac{n+1}{2}\right)}$

## 2.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mithilfe der Software SPSS Statistics Version 23 (IBM, USA) durchgeführt. Die Subgruppen A und B wurden auf signifikante Unterschiede bezüglich der Verteilung verschiedener Patientencharakteristika überprüft. Dafür wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson genutzt.

Die Überlebensanalysen wurden unter Ausschluss der drei WHO °III-Patienten erstellt; diese Patientenfälle werden einzeln beschrieben. Von Patienten mit mehrfacher Bestrahlung wurde je eine Bestrahlung für die Analysen berücksichtigt: Zur Berechnung des Gesamtüberlebens (OS) wurde die erste Bestrahlung eingeschlossen; zur Berechnung des Progressions-freien Überlebens (PFS) wurde eine der Bestrahlungen zufällig ausgewählt. Das OS wurde berechnet als Zeitraum zwischen erstem Tag der RT bis zum Tod oder zum letzten Lebenszeichen des Patienten; das PFS als Zeitraum zwischen erstem Tag der RT bis zum Auftreten eines Progresses, bis zum Tod oder bis zur letzten unauffälligen Nachsorge. Analysen zum OS wurden mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers durchgeführt; der Log-Rank-Test diente hierbei als Test auf signifikante Unterschiede zwischen dem Einfluss verschiedener Merkmalsausprägungen (z.B. WHO °I/unbek. vs. WHO °II). Das PFS wurde mithilfe der Cox-

Regression analysiert. Weiterhin wurde die Cox-Regression für uni- und multivariate Analysen genutzt; dabei wurde eine Schichtung nach Histologie vorgenommen und folgende prognostische Faktoren getestet: Geschlecht, Vor-OP-Status, Zeit zwischen OP und RT, Größe des PTVs, RT-Technik, Alter bei Erstdiagnose und PET-Bildgebung während der RT-Planung. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen.

Daten zum Auftreten von Nebenwirkungen während und nach Therapie wurden deskriptiv dargestellt mit absoluter und relativer Häufigkeit.

Die volumetrischen Daten unterschiedlicher GTV-Konturierungsverfahren wurden ebenfalls deskriptiv dargestellt mit Mittelwert, Median und Standardabweichung. Mithilfe des Wilcoxon-Tests wurde der Unterschied der Volumenmittelwerte beider Verfahren auf Signifikanz überprüft. Für die Analyse zum Einfluss prädiktiver Faktoren (WHO-Grad, Vor-OP-Status) auf die Größe des Volumenunterschieds zwischen beiden Konturierungsverfahren wurde der Mann-Whitney-U-Test für zwei unverbundene Gruppen mit nicht zwingend normalverteilten Daten angewandt.

## 3 Ergebnisse

Im Folgenden sollen die klinischen Ergebnisse bezüglich Überleben und Nebenwirkungen, sowie die Ergebnisse der volumetrischen Analyse dargestellt werden.

### 3.1 Ergebnisse der klinischen Analyse

Die Auswertung der klinischen Patientenparameter umfasst sowohl die Ergebnisse zum Überleben (OS, PFS), sowie die Darstellung beobachteter Symptome und Nebenwirkungen. Zunächst wurden hierfür die Daten des Gesamtkollektivs ausgewertet; im Anschluss wurden die Subgruppen A und B (vgl. Kapitel 2.1.1) miteinander verglichen.

Die Subgruppen wurden auf signifikante Unterschiede bezüglich der folgenden klinischen Parameter überprüft: Alter bei Erstdiagnose (< 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre), Histologie (WHO °I/unbek. vs. WHO °II/°III), Vor-OP-Status (mit Vor-OP vs. ohne Vor-OP), Zeitintervall zwischen OP und RT (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate), Alter bei RT (< 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre), Größe des PTVs (< 35ml vs. ≥ 35ml) und RT-Technik.

#### 3.1.1 Überleben und lokale Kontrolle

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Gesamtüberlebens (OS) und des Progressions-freien Überlebens (PFS) (vgl. Kapitel 2.3) beschrieben.

##### 3.1.1.1 Gesamtkollektiv

Das mittlere OS der Patientenkohorte betrug 13,8 Jahre (der Median wurde nicht erreicht) und lag bei 96% nach 3 Jahren, 93% nach 5 Jahren, 83% nach 10 Jahren und 64% nach 15 Jahren. Für niedriggradige Meningeome (WHO °I/unbekannt) war das OS signifikant besser als für atypische Meningeome ( $p=0,034$ ; Tabelle 6, Abbildung 5). Im Rahmen der univariaten Analyse stellten sich neben der Histologie ( $p=0,034$ ) ein größeres PTV ( $p=0,026$ ) sowie ein höheres Lebensalter bei Erstdiagnose ( $p<0,001$ ) als signifikante Risikofaktoren heraus. In der multivariaten Analyse zeigten das männliche Geschlecht ( $p=0,038$ ) und ein höheres Alter bei Erstdiagnose ( $p<0,001$ ) einen signifikanten Zusammenhang mit einem verkürzten OS (Tabelle 7).

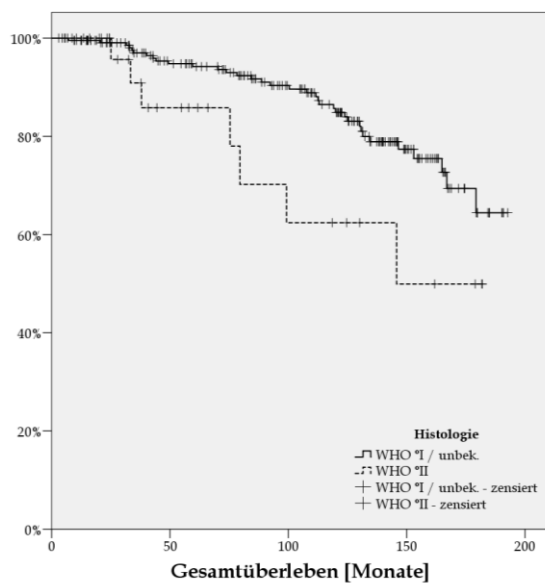
Bei 12% der Todesfälle (5/43) war die Todesursache nicht mit dem Vorliegen des Meningeoms assoziiert. Von diesen fünf Patienten verstarben zwei an den Folgen eines Schlaganfalls, die anderen drei aufgrund eines Dickdarmkarzinoms, nach einer Aortenklappen-OP beziehungsweise durch Suizid. Bei den übrigen 38 Todesfällen war die Todesursache nicht zu eruieren.

Unter den drei Patienten mit WHO °III-Meningeomen verstarb einer nach 19,7 Monaten nach RT; die beiden anderen Patienten waren zum Zeitpunkt der Analyse nach 37,8 und 35,4 Monaten noch am Leben.

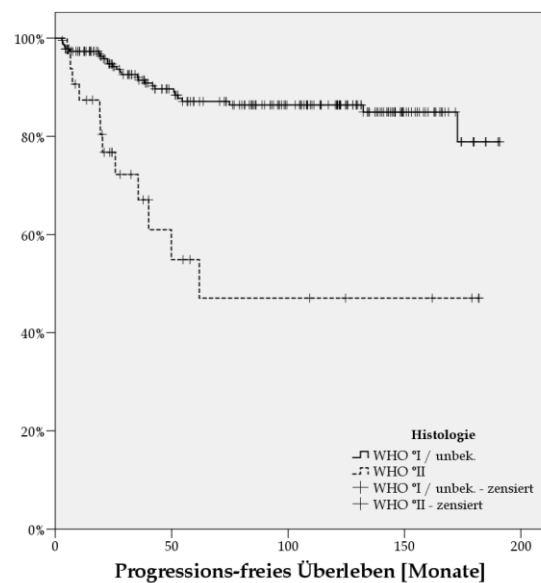
**Tabelle 6: Überlebensdaten des Gesamtkollektivs: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 3, 5, 10 und 15 Jahren gruppiert nach WHO-Grad.**

		3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
OS	gesamt	96%	93%	83%	64%
	WHO °I/unbek.	97%	94%	85%	64%
	WHO °II	91%	86%	62%	50%
PFS	gesamt	89%	84%	82%	76%
	WHO °I/unbek.	91%	87%	86%	79%
	WHO °II	67%	55%	47%	47%
OS nach Rezidiv	gesamt	90%	87%	60%	26%
	WHO °I/unbek.	93%	93%	72%	36%
	WHO °II	82%	73%	29%	0%

OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressions-freies Überleben



**Abbildung 5: Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit von der Histologie: Vergleich von Patienten mit niedriggradigen und atypischen Meningeomen ( $p=0,034$ ).**



**Abbildung 6: Lokale Kontrolle der Patienten in Abhängigkeit von der Histologie: Vergleich von Patienten mit niedriggradigen und atypischen Meningeomen ( $p<0,001$ ).**

Auch bei den Analysen zum PFS zeigten Patienten mit benignen Meningeomen signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Kontrolle als Patienten mit atypischen Tumoren ( $p<0,001$ ; Tabelle 6, Abbildung 6). Das mittlere PFS betrug 13,4 Jahre. Als signifikante Einflussfaktoren stellten sich in der uni- und multivariaten Analyse die Größe des PTVs sowie das Alter bei Erstdiagnose heraus. Das Geschlecht erwies sich für das PFS nicht als Risikofaktor ( $p>0,999$ ; Tabelle 7).



Von allen Patienten entwickelten 16% (41/260) ein Rezidiv/Progress nach RT. Unter den Patienten mit niedriggradigen Meningeomen waren 12% (27/225) von einem Rezidiv betroffen, unter denen mit atypischen Meningeomen 38% (12/32). Von den Patienten mit Rezidiv unterzogen sich 61% (25/41) mindestens einer Operation, bei 15% (6/41) wurde eine Kombination aus Operation und RT durchgeführt, ein Patient erhielt eine alleinige Re-Bestrahlung.

Das OS nach Rezidiv betrug bei niedriggradigen Meningeomen 93% nach 3 Jahren und 5 Jahren, 72% nach 10 Jahren und 36% nach 15 Jahren (Tabelle 6).

Unter den drei Patienten mit WHO °III-Meningeomen zeigte sich bei zwei Patienten ein Tumorrezidiv nach 10,9 und 28,1 Monaten. Ein Patient blieb bis zum Zeitpunkt der Analyse (nach 37,8 Monaten) lokal kontrolliert.

**Tabelle 7: Einflussfaktoren auf das Überleben: Bestimmung der Einflussstärke verschiedener Faktoren auf das Überleben (OS und PFS) anhand einer uni- und multivariaten Analyse.**

	OS				PFS			
	univariat		multivariat		univariat		multivariat	
	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,1	1,865	0,038 *	2,069	>0,999	1,005	0,8	0,918
<b>Vor-OP-Status</b> (mit Vor-OP vs. ohne Vor-OP)	0,9	1,035	0,073	1,93	0,7	0,719	0,3	1,616
<b>Zeitintervall OP bis RT</b> (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate)	0,5	0,662	-	-	0,8	0,896	-	-
<b>PTV (&lt; 35ml vs. ≥ 35ml)</b>	0,013 *	2,231	-	-	0,5	1,269	-	-
<b>PTV (pro ml)</b>	0,026 *	1,004	0,3	1,002	0,001 *	1,004	0,008 *	1,004
<b>Alter bei Erstdiagnose</b> (< 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre)	0,034 *	2,405	-	-	0,3	1,539	-	-
<b>Alter bei Erstdiagnose</b> ED (pro Jahr)	<0,001 *	1,074	<0,001 *	1,09	0,022 *	1,033	0,038 *	1,032

OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressions-freies Überleben, HR: Hazard Ratio

\* signifikanter Wert ( $p \leq 0,05$ )

### 3.1.1.2 Subgruppenvergleich

Die Analyse auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen A und B ergab signifikante Ergebnisse für die Merkmale Histologie ( $p=0,007$ ), Vor-OP-Status ( $p<0,001$ ), Zeitintervall zwischen OP und RT ( $p=0,005$ ), Größe des PTVs ( $p<0,001$ ) sowie RT-Technik ( $p=0,013$ ).

Bezüglich des OS konnte für keine Subgruppe ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden ( $p=0,8$ ; Tabelle 8, Abbildung 7). Mithilfe einer multivariaten Cox-Regression wurde die Analyse des OS für weitere mögliche Einflussfaktoren korrigiert (Tabelle 9). Insgesamt wurden bei dieser Auswertung folgende Faktoren berücksichtigt: PET-Bildgebung, Histologie, RT-Technik, Vor-OP-Status, Größe des PTVs und Alter bei

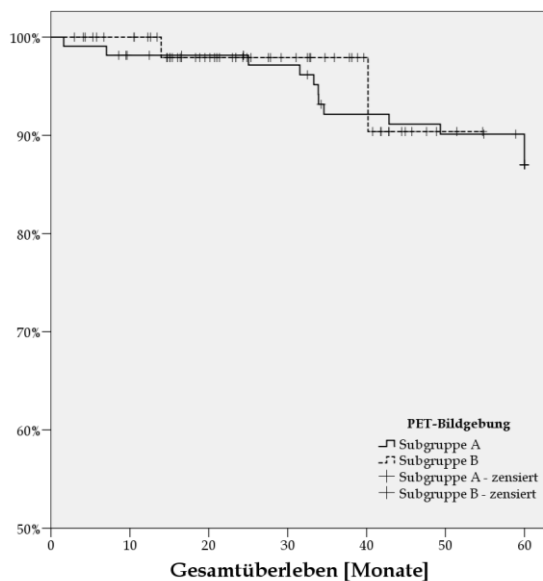
Erstdiagnose. Die PET-Bildgebung (als Indikator für die Subgruppenaufteilung) war ein statistisch nicht-signifikanter Einflussfaktor für das OS ( $p=0,7$ ; Abbildung 9).

**Tabelle 8: Überlebensdaten der Subgruppen im Vergleich: Gegenüberstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten in den Subgruppen A und B nach 2, 3 und 5 Jahren hinsichtlich OS und PFS.**

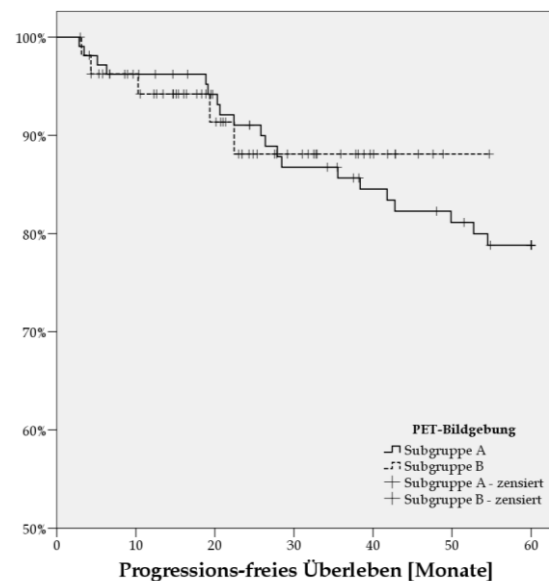
		2 Jahre	3 Jahre	5 Jahre
OS	A	98%	92%	90%
	B	98%	98%	90% *
PFS	A	91%	86%	79%
	B	88%	88%	88% *

OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressions-freies Überleben

\* nach 4,5 Jahren



**Abbildung 7: Vergleich des Gesamtüberlebens in Subgruppe A und B ( $p=0,8$ ).**



**Abbildung 8: Vergleich der lokalen Kontrolle in Subgruppe A und B ( $p=0,9$ ).**

Bezüglich des mittleren PFS erwiesen sich die Subgruppen als nicht statistisch signifikant unterschiedlich ( $p=0,7$ ; Tabelle 8, Abbildung 8). Nach 3 Jahren waren in Gruppe A 86% der Patienten lokal kontrolliert, in Gruppe B 88%.

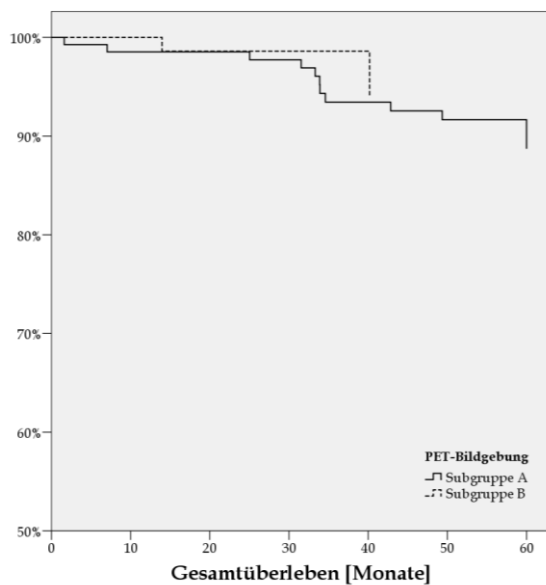
Auch beim PFS wurde das Ergebnis mithilfe einer multivariaten Analyse für mögliche weitere Einflussfaktoren korrigiert. Die PET-Bildgebung war ein statistisch nicht-signifikanter Einflussfaktor ( $p=0,9$ ; Abbildung 10). Hingegen zeigten die Faktoren RT-Technik, Vor-OP-Status und Alter bei Erstdiagnose einen signifikanten Einfluss auf das PFS (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Einflussfaktoren auf das Überleben in den Subgruppen: Einflussstärke des Faktors „PET-Bildgebung während der RT-Planung“ auf das Überleben unter gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer möglicher Einflussfaktoren.**

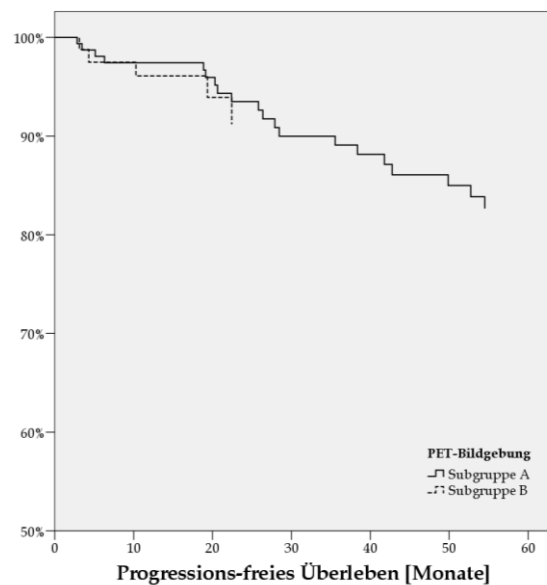
	OS		PFS	
	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)
<b>PET-Bildgebung</b> (Subgruppe A vs. B)	0,7	0,699 (0,141; 3,454)	0,9	0,971 (0,338; 2,787)
<b>Histologie</b> (WHO°I/unbek. vs. WHO°II)	0,036 *	4,308 (1,098; 16,911)	0,7	1,215 (0,431; 3,421)
<b>RT-Technik</b>	0,7	1,169 (0,596; 2,293)	0,036 *	1,747 (1,038; 2,943)
<b>Vor-OP-Status</b> (mit Vor-OP vs. ohne Vor-OP)	0,7	0,796 (0,209; 3,028)	0,050 *	2,980 (1,002; 8,860)
<b>PTV (pro ml)</b>	0,9	1,000 (0,994; 1,006)	0,1	1,003 (1,000; 1,005)
<b>Alter bei Erstdiagnose (pro Jahr)</b>	0,2	1,037 (0,985; 1,092)	0,006 *	1,067 (1,019; 1,118)

OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressions-freies Überleben, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall

\* signifikanter Wert ( $p \leq 0,05$ )



**Abbildung 9: Gesamtüberleben in Subgruppe A und B bei Mittelwert der Kovariaten ( $p=0,7$ ).**



**Abbildung 10: Lokale Kontrolle in Subgruppe A und B bei Mittelwert der Kovariaten ( $p=0,9$ ).**

### 3.1.2 Akut- und Langzeittoxizität der Bestrahlung

Wie in Kapitel 2.2.1.1 beschrieben, wurden auftretenden Symptome und Nebenwirkungen der Patienten im Langzeitverlauf dokumentiert und nach CTCAE klassifiziert.

### 3.1.2.1 Gesamtkollektiv

Die mediane Nachsorgedauer betrug 7,2 Jahre [Spannweite: 3,0 Monate - 15,9 Jahre] (eingeschlossen sind auch sieben ausländische Patienten, die aus der Nachsorge ausschieden). Alle neuauftretenden oder sich verschlechternden Symptome sind in Tabelle 10 aufgeführt. Generell wurde die RT gut vertragen; während und nach der Therapie traten wenige Nebenwirkungen der Stärke  $\geq$  Grad 3 auf. Die meisten Symptome bestanden vor Beginn der RT. Viele Patienten gaben eine Stabilität oder Besserung ihrer Beschwerden an. Es bestand keine Mortalität unter Therapie.

Während und kurz nach der Therapie traten typische, milde Nebenwirkungen (Grad 1 und 2) wie Alopezie (104/270; 38,5%), Hauterythem (61/270; 22,6%), Hyperpigmentierung (10/270; 3,7%) und Fatigue (106/270; 39,3%) auf. Im mittelfristigen Verlauf (>6 Monate) bildeten sich diese Beschwerden jedoch weitestgehend zurück. Eine Patientin beklagte einen anhaltenden Haarverlust; drei Patienten fühlten sich auch über 6 Monaten nach RT deutlich leistungsgemindert und abgeschlagen. Im Langzeitverlauf (>2 Jahre) ist ein erneuter Anstieg der Symptome Alopezie und Fatigue zu verzeichnen; dies ist jedoch vermutlich auf das zunehmende Alter des Patientenkollektivs zurückzuführen.

Insgesamt traten bei 3,0% (8/270) Akuttoxizitäten  $\geq$  Grad 3 auf. Bei drei Patienten handelte es sich um eine einseitige Sehverschlechterung, wobei bei allen vor der RT das Sehvermögen bereits deutlich eingeschränkt war. Bei zwei Patienten mit vorbestehender Hörminderung wurde innerhalb von 6 Monaten nach RT-Ende eine Indikation für ein Hörgerät gestellt. Ein Patient wurde während der Therapie stationär aufgenommen, da er unter einer erheblichen Pharyngitis mit Dysphagie und Einschränkungen der Nahrungs-/Flüssigkeitszufuhr litt. Er wurde an einem atypischen Meningeom nahe des Foramen magnum mit 56 Gy bestrahlt. Ein anderer Patient war aufgrund einer Facialisparesie ebenfalls temporär stärker beim Sprechen und Essen beeinträchtigt. Die Paresie war seit einer OP vor der RT bekannt und hatte sich nach Ende der RT kurzzeitig weiter verschlechtert; im mittelfristigen Verlauf besserte sich die Symptomatik bis zum Zustand vor RT. Ein Patient mit starkem Erbrechen während RT und einhergehendem Gewichtsverlust erholte sich kurz nach Therapieende. Zwei weitere Patienten erlitten während und kurz nach RT erstmalig generalisierte Krampfanfälle (CTCAE Grad 2); die Symptomatik trat in beiden Fällen jedoch nicht mehr im Langzeitverlauf auf.

Im mittelfristigen Verlauf traten höhergradige Beschwerden bei 4,7% (12/257) der Patienten auf. In diesem Zeitintervall handelte es sich dabei vorwiegend um Seh- und Hörverschlechterungen (n=4 und n=5). Zudem beklagte eine Patientin ca. 1 Jahr nach Ende der RT eine zunehmende Schwindelsymptomatik, die sie deutlich in ihrer Mobilität einschränkte. Bei ihr war zuvor ein infratentorielles Meningeom radiochirurgisch mit 16 Gy behandelt worden. Im Verlauf zeigte sich ein Progress mit deutlichem Perifokalödem. Nach einer Rezidiv-OP besserte sich die Schwindelsymptomatik wieder. In einem anderen Fall wurde ein Patient 10 Monate nach Therapieende rollstuhlpflichtig; bei ihm hatte sich eine

vorbestehende passagere sensomotorische Hemisymptomatik aufgrund eines Tumorrezidivs verschlechtert im Sinne einer zunehmenden Beinschwäche und rezidivierenden Stürzen.

Im Langzeitverlauf traten mit 17,5% (37/211) die meisten als höhergradig klassifizierten Beschwerden auf. Die Hälfte (n=18) dieser Grad 3 oder 4 Toxizitäten entfielen auf neu aufgetretene oder progrediente Seh- und Hörminderungen. Dabei war in vier dieser Fälle eine Sehverschlechterung auf einen Tumorprogress oder die daraufhin durchgeführten Operationen zurückzuführen. Zehn Patienten benötigten ein Hörgerät im Langzeitverlauf, eine Patientin ertaubte auf einem Ohr nach langjähriger Progredienz einer Hörminderung (bekannt seit einer OP vor der RT). Fast ein Fünftel (7/37; 19%) der höhergradigen Beschwerden im Langzeitverlauf entfielen auf Patienten, die sich einer Kataraktoperation unterzogen. Ein Patient beklagte außerdem starke Kopfschmerzen, die die tägliche Einnahme von Tramadol erforderten. Eine andere Patientin gab an, zeitweise stark beim Essen, Trinken und Sprechen beeinträchtigt zu sein aufgrund einer progredienten Trigeminusneuralgie. Vier Patienten entwickelten eine Rollstuhlpflicht im Langzeitverlauf. Bei drei von ihnen war es im Zeitraum zwischen 20-30 Monaten nach RT zu Tumorrezidiven gekommen, die operativ behandelt wurden. Ein Patient wurde gangunfähig aufgrund eines Schlaganfalls 7 Jahre nach RT.

Deutliche kognitive Defizite ( $\geq$  Grad 3) traten bei 2,3% der Patienten auf. Sie äußerten sich als Orientierungs-, Sprach- oder Merkfähigkeitsstörungen, teilweise mit Persönlichkeitsveränderung. Bei einem Patienten wurde eine Demenz als ursächlich diagnostiziert, zwei weitere litten unter einem Hydrozephalus, ein Patient wurde nach der RT aufgrund eines Rezidivs noch drei weitere Male operiert und einmal re-bestrahlt.

Zu einer Strahlennekrose (Grad 2) kam es bei einer Patientin. Sie war radiochirurgisch behandelt worden (mittlere Dosis im PTV: 18 Gy) und zweieinhalb Jahre nach RT-Ende aufgrund eines Rezidivverdachts biopsiert worden. Dabei wurde die Strahlennekrose histologisch gesichert. Die Patientin beklagte zu diesem Zeitpunkt eine schwere Schwindelsymptomatik mit rezidivierenden Stürzen. Aufgrund ihrer komplexen Krankheitsgeschichte (Operationen an drei weiteren Meningeomen) ist die Symptomatik jedoch nicht eindeutig auf die RT zurückzuführen.

Im Langzeitverlauf wurde zudem bei elf Patienten eine Hypophyseninsuffizienz diagnostiziert, die eine medikamentöse Hormonsubstitution erforderte (Grad 2).

Tabelle 10: Neuauftreten/Verschlechterung von Beschwerden im Gesamtkollektiv: Für jedes Symptom sind die absoluten Häufigkeiten zu verschiedenen Zeitpunkten aufgeführt. Ein Symptom wurde (je nach Schwere der Ausprägung) einem CTCAE-Grad von 1-4 zugeordnet.

Symptome	vor RT (n=270)				während RT (n=270)				< 6 Mon. nach RT (n=270)				6 - 24 Mon. nach RT (n=257)				> 2 Jahre nach RT (n=211)			
	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4
Kopfschmerzen	5	9	1		67	7			33	5			20	7			25	7	1	
Übelkeit					38	6	1		4	2			3				8	1		
Sehverschlechterung	19	50	20	28	6	3		1	4	8	1	1	6	8	3	1	17	25	4	3
Doppelbilder	31	27			2				1	3			5	6			9	5		
Exophthalmus	27								2								3			
Katarakt	1	1	1							1			1	2	1		9	7	7	
Hörverschlechterung	3	17	2	8		1			3	4	2		3	7	4	1	18	10	10	1
Schwindel	52	12	2		28	4			12	6			16	4	1		44	14	1	
Trigeminus-Schädigung	20	24	3		2	3			1	2			5	6			12	8	1	
Facialis-Schädigung	9	4								1	1		3				5	2		
Schluckstörungen	7	2			5	2	1			1										
Geruchs-/Geschmacks- änderung	13	2			13	2			3				5	1			19			
Sensorische Defizite	14	8			3	3			5	2							6	1		
Motorische Defizite	10	11	3			2			2	2			2	1	1		4	6	4	
Kognitive Defizite	15	1	1		5				16	1			9	4			35	13	5	
Epilepsie/Krampfleiden	5	6				1				1			1	4			7	3		
Hypophyseninsuffizienz	1	9								2				1			3	11		

Symptome	vor RT (n=270)				während RT (n=270)				< 6 Mon. nach RT (n=270)				6 - 24 Mon. nach RT (n=257)				> 2 Jahre nach RT (n=211)			
	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4
Alopezie					99	5			47	2			2				11			
Hauterythem					58	3			5								1	1		
Hyperpigmentierung					10				2								7	1		
Fatigue					96	10			19	5			4	3			16	9		
Strahlennekrose																	1			

### 3.1.2.2 Subgruppenvergleich

Da die Subgruppen A und B unterschiedliche Patientenzahlen umfassen, sind die auftretenden Beschwerden der Patienten in Tabelle 16 (Anhang) als prozentuale Häufigkeiten aufgeführt. Die mediane Nachsorgedauer betrug in Subgruppe A 9,1 Jahre [Spannweite: 3,0 Monate - 15,9 Jahre], in Subgruppe B 2,0 Jahre [Spannweite: 3,0 Monate - 4,6 Jahre].

Die Rate an höhergradigen Beschwerden ( $\geq$  Grad 3) war in beiden Gruppen sowohl im akuten (A: 1,8%; B: 3,2%) als auch im mittelfristigen Verlauf (A: 3,9%; B: 5,4%) niedrig. Eine größere Diskrepanz zeigte sich erst im Langzeitverlauf: dort wies Gruppe A mit 22,8% eine höhere Beschwerderate auf als Gruppe B mit 13,7%. Für die Beurteilung ist jedoch auf die deutlich längere mediane Nachsorgedauer in Gruppe A hinzuweisen, in der über den Zeitverlauf mehr Symptome erfasst wurden.

Die höhergradigen Nebenwirkungen der Gruppe A setzten sich vorwiegend zusammen aus: Sehverschlechterung (4,4%), Katarakt (5,4%), Hörverschlechterung (5,4%) und kognitiven Defiziten (4,3%). In Gruppe B traten an höhergradigen Beschwerden ebenfalls Katarakt und Hörverschlechterung (je 3,4%) auf, jedoch in erster Linie motorische Störungen (6,9%).

Es konnte beobachtet werden, dass in Gruppe B während der RT höhere Raten an niedriggradigen Beschwerden auftraten, die typischerweise RT-assoziiert sind (z.B. Hauterythem, Hyperpigmentierung, Übelkeit, Kopfschmerz und Müdigkeit). Bezüglich anderer erfasster Symptome war zu diesem Zeitpunkt kein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar.

Während der ersten 6 Monate nach Therapieende zeigten beide Gruppen gleichsam niedrige Symptomraten. Im mittelfristigen Intervall traten in Gruppe B öfter als in Gruppe A niedriggradiger Schwindel (16,4%) sowie Fatigue (5,5%) oder eine Trigeminalneuralgie (5,5%) auf. In Gruppe A kam es hingegen häufiger zu Kopfschmerzen (4,8%) und generalisierten Krampfanfällen (2,9%), welche in Gruppe B in diesem Intervall nicht neu auftraten oder sich verschlechterten.

Im Langzeitintervall traten folgende niedriggradige Symptome häufiger bei Gruppe A auf: Kopfschmerzen (13,0%), Schwindel (23,9%), Sehverschlechterung (7,6%) und kognitive Defizite (16,3%). Innerhalb der Gruppe B zeigten sich dagegen vermehrt Trigeminalschädigungen (10,3%), Hörverschlechterungen (17,2%) und Geruchs-/Geschmacksänderungen (17,2%).

## 3.2 Ergebnisse der volumetrischen Analyse

In Kapitel 2.2.2 wurde das Patientenkollektiv für die volumetrische Analyse beschrieben, sowie das Vorgehen bei der GTV-Konturierung und Datenauswertung erläutert. Im Folgenden werden nun die Ergebnisse zum Einfluss der [68Ga]-DOTANOC-PET-Bildgebung bei der RT-Planung dargestellt.



### 3.2.1 Veränderung der GTV-Konturierung durch Hinzunahme des PETs

Durch Hinzunahme der PET-Bildgebung fiel das konturierte GTV\_final in 56,1% der Fälle (32/57) größer aus verglichen zum GTV\_MRT+CT; bei 43,9% (25/57) führten die zusätzlichen Informationen des PETs hingegen zu einer Verkleinerung des GTV\_final. Die mediane Größe des GTV\_final betrug 15,7 ml, die des GTV\_MRT+CT 11,5 ml. Die gemeinsame Schnittmenge beider Volumina (Intersection) betrug im Median 9,2 ml (Tabelle 11). Beim Vergleich der Mittelwerte beider Volumina (GTV\_MRT+CT = 20,2ml; GTV\_final = 23,1ml) mithilfe des Wilcoxon-Tests ergab sich ein p-Wert von 0,088.

**Tabelle 11: Absolute Messergebnisse der volumetrischen Analyse: Dargestellt sind die absoluten Volumina des GTV\_final und des GTV\_MRT+CT, ihre gemeinsame Schnittmenge (Intersection), sowie das Gesamtvolumen nach Zusammenschluss beider GTVs (Union). Außerdem beschreibt die Tabelle das Teilvolumen des GTV\_MRT+CT, das für die Konturierung des GTV\_final vernachlässigt wurde, sowie das Teilvolumen des GTV\_final, das ausschließlich auf Informationen aus der PET-Bildgebung zurückzuführen ist.**

Volumen	Mittelwert (SD) [ml]	Median (Spannweite) [ml]
GTV_final	23,1 (26,9)	15,7 (0,9-137,5)
GTV_MRT+CT	20,2 (23,2)	11,5 (1,1-118,7)
Intersection beider GTVs	14,8 (17,8)	9,2 (0,8-84,0)
Union beider GTVs	28,6 (31,7)	17,7 (1,7-141,5)
vernachlässigte Anteile des GTV_MRT+CT bei der Konturierung des GTV_final	5,4 (7,3)	2,9 (<0,1-34,69)
alleiniger Beitrag des PETs zum GTV_final	8,4 (11,6)	4,9 (0,1-61,8)

SD: Standardabweichung

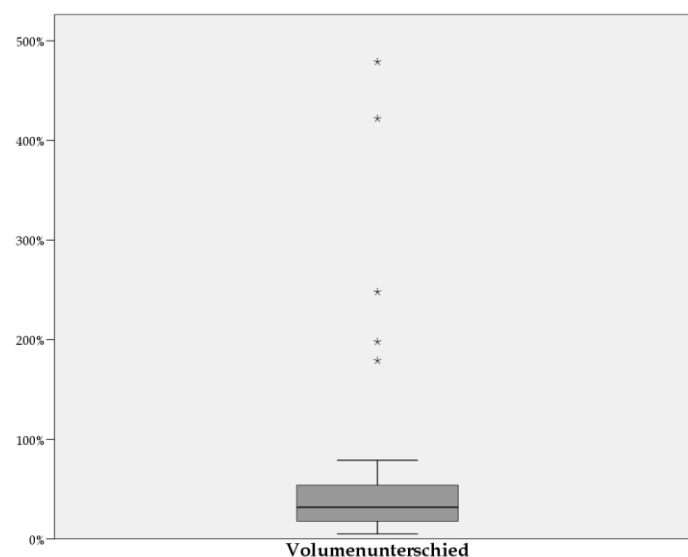
**Tabelle 12: Relative Messergebnisse der volumetrischen Analyse: Dargestellt sind die relativen Beiträge der verschiedenen Bildgebungsmodalitäten (MRT+CT, PET) zum GTV\_final, sowie der prozentuale Volumenunterschied des GTV\_final verglichen zum GTV\_MRT+CT.**

Volumenanteile	Mittelwert (SD) [%]	Median (Spannweite) [%]
Beitrag des MRT+CT zum GTV_final	66,1 (21,9)	70,3 (6,4-96,0)
vernachlässigte Anteile des GTV_MRT+CT bei der Konturierung des GTV_final	28,4 (19,6)	27,4 (1,1-72,0)
alleiniger Beitrag des PETs zum GTV_final	33,9 (21,9)	29,7 (4,1-94,0)
prozentualer Volumenunterschied des GTV_final verglichen zum GTV_MRT+CT	56,9 (88,0)	31,9 (5,0-479,0)

SD: Standardabweichung

Die MRT- und CT-Bildgebung leistete einen medianen Beitrag von 70,3% zum finalen GTV, die übrigen 29,7% wurden allein anhand von Daten aus der PET-Bildgebung konturiert (Tabelle 12). Das Volumen des GTV\_MRT+CT wich somit im Median um 31,9% vom Volumen des GTV\_final ab. In 14,1% der Fälle fiel der Volumenunterschied zwischen GTV\_MRT+CT

und GTV\_final kleiner als 10% aus. Eine Verkleinerung (Vergrößerung) um 10-100% des ursprünglichen Volumens ergab sich bei 35,1% (42,1%). In 8,8% der Fälle lag eine Vergrößerung um >100% des ursprünglichen Volumens vor (Abbildung 11). Bei drei dieser Fälle mit deutlicher Volumenvergrößerung lieferte das PET Hinweise auf eine weitere Tumorausdehnung verglichen zur MRT-/CT-Bildgebung: Bei einer dreifach voroperierten Patientin wurde verbliebenes Tumorgewebe am Rand der Resektionshöhle (basaler Temporalpol, Felsenbein) und in der Fossa infratemporalis detektiert und in das Zielvolumen eingeschlossen. Bei einer anderen Patientin konnte erst durch eine deutliche Traceranreicherung im PET eine Tumorausdehnung entlang des Musculus rectus lateralis gesichert und von narbigen Veränderungen unterschieden werden. Zusätzlich wurde eine Knocheninfiltration des Keilbeinflügels festgestellt. In einem weiteren Fall war die Beurteilbarkeit von Resttumorgewebe im MRT limitiert, da nahe der Resektionsstelle am Processus clinoideus anterior ein Gefäßclip aus Metall eingebracht worden war. Anhand des PETs konnte die Tumorausdehnung im Orbitatrichter deutlich nachvollzogen werden.



**Abbildung 11: Volumenunterschied des GTV\_final verglichen zum GTV\_MRT+CT**

Zu einer Verkleinerung des konturierten GTVs um 50% kam es beispielhaft bei einer Patientin mit zweimaliger Vor-OP. Hier stellten sich große Teile der frontalen Resektionsränder im PET als nicht-tumorsuspekt dar, es handelte sich lediglich um postoperative Veränderungen. Bei einer anderen Patientin mit einem Meningeom dorsal des Dens axis konnte verbliebenes Resttumorgewebe anhand des PETs detektiert werden, wohingegen es im MRT nicht von dem ausgeprägten postoperativen Narbengewebe zu unterscheiden war. Mithilfe des PETs war es schließlich möglich, das verbliebene Tumorgewebe zu berücksichtigen und die ausgedehnten operationsbedingten Gewebeveränderungen an Knochen und Weichgewebe auszusparen.

### 3.2.2 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Stärke der Volumenänderung

Es wurde untersucht, inwiefern Histologie und Vor-OP Status das Ausmaß der Volumenveränderung bei der GTV-Konturierung beeinflussen.

Die Tumorphistologie wurde als ein möglicher Einflussfaktor auf den Volumenunterschied beider GTVs untersucht. In Tabelle 13 sind die mittleren Volumenänderungen für benigne (WHO °I/unbekannt) und höhergradige (WHO °II/°III) Meningeome gegenübergestellt. Beim Test auf Unterschiedlichkeit ergab der Mann-Whitney-U-Test einen p-Wert von 0,087.

Als weiterer möglicher Einflussfaktor auf das Ausmaß des Volumenunterschieds wurde der Vor-OP-Status der Patienten erwogen. Bei nicht voroperierten Patienten betrug der mittlere Volumenunterschied 20,0%, bei voroperierten Patienten dagegen 30,9% (Tabelle 13). Der Mann-Whitney-U-Test ergab einen p-Wert von 0,058.

**Tabelle 13: Mittlere Volumenänderung unter Einfluss verschiedener Faktoren: Dargestellt sind die mittleren prozentualen Volumenänderungen, die sich je nach WHO-Grad oder Vor-OP-Status durch Hinzunahme der PET-Bildgebung ergaben.**

Histologie	n	Mittlere Änderung [%]	p-Wert
WHO °I/unbek.	42 (74%)	26,8	p=0,087
WHO °II/°III	15 (26%)	35,3	
Vor-OP-Status			
nicht voroperiert	10 (17%)	20,0	p=0,058
voroperiert	47 (83%)	30,9	

## 4 Diskussion

Für diese Arbeit wurde das Therapieergebnis von 260 Meningeom-Patienten untersucht, die innerhalb der vergangenen 15 Jahre in der radioonkologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar mittels Hochpräzisions-Strahlentherapie behandelt worden waren. Besonderes Augenmerk richtete sich hierbei auf den Vergleich zwischen [68Ga]-DOTANOC-PET-gestützter und konventioneller MRT-/CT-basierter Bestrahlungsplanung.

Für das Gesamtkollektiv ergaben sich 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten (OS) von 96%, 93% und 83%; die lokale Kontrolle (PFS) betrug zu den entsprechenden Zeitpunkten 89%, 84% und 82%. Es konnte kein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten festgestellt werden, die im Rahmen der RT-Planung zusätzlich ein [68Ga]-DOTANOC-PET erhielten. Auch zeigten sich die Raten schwerer RT-assoziiierter Nebenwirkungen in den Subgruppen A (ohne PET) und B (mit PET) im akuten und mittelfristigen Verlauf gleichsam niedrig (<5,5%). Im Langzeitverlauf traten in Gruppe A mit 22,8% deutlich mehr höhergradige Beschwerden auf als in Gruppe B (13,7%); jedoch betrug die Nachsorgedauer in Gruppe A im Median 9,1 Jahre, in Gruppe B hingegen 2,0 Jahre.

Im Rahmen der GTV-Konturierung ergab die Hinzunahme der PET-Bildgebung eine Volumenvergrößerung von im Median 4,2 ml verglichen zu dem Volumen, das allein anhand von MRT und CT konturiert wurde (15,7 ml vs. 11,5 ml). Insbesondere in Gewebeabschnitten mit deutlichen postoperativen Veränderungen, an Resektionsrändern und bei Tumorwachstum nahe knöchernen Strukturen unterschieden sich die Bildgebungsmodalitäten hinsichtlich der erkennbaren Tumorausdehnung.

### 4.1 Diskussion der klinischen Therapieergebnisse

Eine Besonderheit von Patientenkollektiven, die aufgrund von Meningeomen strahlentherapeutisch behandelt werden, besteht in ihrer Heterogenität: Je nach Tumorhistologie finden sich gutartige und aggressive Tumoren, je nach Lokalisation wurden vor der RT vollständige, inkomplette oder gar keine Operationen durchgeführt; auch die Symptomatik variiert stark in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung. Eine weitere Schwierigkeit bei der Beurteilung des klinischen Verlaufs stellen fehlende einheitliche Kriterien für die Diagnose eines Progresses bei Meningeomen dar. Diesbezüglich ist außerdem eine Langzeitbeobachtung essentiell, um ein mögliches Voranschreiten der meist langsam wachsenden Tumoren zu erkennen. Es muss somit bei der Beurteilung verschiedener Studien explizit berücksichtigt werden, dass all diese Faktoren die Vergleichbarkeit der klinischen Ergebnisse limitieren können.

Die hier untersuchten Fälle bilden aufgrund ihrer Heterogenität ein typisches Kollektiv von Meningeom-Patienten ab, wie es häufig in der radioonkologischen Praxis zu finden ist. Mit einer medianen Nachsorgedauer von 7,2 Jahren ist der Beobachtungszeitraum des Patientenkollektivs länger als in vergleichbaren aktuellen Publikationen (Tabelle 14). Dieser

Zeitraum fällt für Patienten mit einem zusätzlichen [68Ga]-DOTANOC-PET kürzer aus, da diese Bildgebungsmodalität bei der RT-Planung von Meningeomen in der hier betrachteten Abteilung erst im Jahr 2011 etabliert wurde. Aus bisher veröffentlichten Studien geht hervor, dass ein solches PET eine sensiblere Detektion von vitalem Tumorgewebe ermöglicht (Afshar-Oromieh, 2012; Henze, 2001). Eine entscheidende Unklarheit besteht jedoch in der Frage, ob Patienten tatsächlich vom zusätzlichen Einsatz des [68Ga]-DOTANOC-PETs profitieren hinsichtlich ihres Überlebens und ihrer klinischen Symptomatik. Aufgrund des retrospektiven Aufbaus der Analyse konnte keine identische Verteilung von Patientenzahl und Einflussfaktoren (z.B.: Histologie, Vor-OP-Status; vgl. Kapitel 2.1.1) auf die Subgruppen A und B vorgenommen werden. Dafür erfolgte die Beurteilung des klinischen Verlaufs der Patienten beider Gruppen einheitlich. Dies gilt zum einen für verwendete Kriterien bei der Diagnose einer Tumorprogression, zum anderen für die Klassifizierung auftretender Beschwerden (vgl. Kapitel 2.2.1.1 und 2.2.1.2).

Da es keinen validierten Fragebogen zur Erfassung von Symptomen von Meningeom-Patienten nach RT gibt, wurde der verwendete hauseigene Fragebogen basierend auf typischen Fragestellungen in Nachsorgegesprächen konzipiert. Eine Limitation des Fragebogens bestand darin, dass die subjektive Art und Stärke auftretender Beschwerden erfasst wurden, nicht aber deren pathophysiologische Ursache. Dafür ermöglichte er jedoch einen möglichst langfristigen und umfassenden Informationsgewinn bezüglich des Gesundheitszustands der Patienten.

#### 4.1.1 Einfluss der PET-Bildgebung auf das Überleben

Die Ergebnisse der Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs decken sich weitestgehend mit Daten aktueller Publikationen. Tabelle 14 stellt eine Übersicht über die aktuelle Literatur dar, in der ebenfalls PFS und OS von Meningeom-Patienten nach Hochpräzisions-Strahlentherapie untersucht wurden. Als entscheidender prognostischer Faktor für das Überleben stellte sich im Gesamtkollektiv die Tumorphistologie heraus (OS:  $p=0,034$ ; PFS:  $p<0,001$ ). Auf das PFS hat zudem die Größe des bestrahlten Tumolvolumens einen signifikanten Einfluss ( $p=0,008$ ). Für die lokale Kontrolle nach einer operativen Tumorentfernung ist ebenfalls das Ausmaß von verbliebenem Tumorgewebe entscheidend für die Prognose: Je weniger Tumorgewebe im Patienten belassen wird, desto besser ist langfristig die lokale Kontrolle (Endo, 2016; Gallagher, 2016; Gousias, 2016; Nanda, 2016).

Für gutartige Meningeome wurde in den Arbeiten von Maranzano et al. (Maranzano, 2015), Kaul et al. (Kaul, 2014a) und Combs et al. (Combs, 2018) eine hohe lokale Kontrolle (>90% nach 5 Jahren) nach (h)SFS (hypofraktionierter SFS) beschrieben. Im hier betrachteten Patientenkollektiv betrug sie zum gleichen Zeitpunkt 87,1% und blieb auch nach 10 Jahren mit 86,4% nahezu konstant. Dies unterstreicht die Bedeutung einer adjuvanten oder definitiven RT für Patienten mit komplexen gutartigen Tumoren. Denn sofern nur eine inkomplette Resektion möglich ist, liegt auch bei WHO °I-Tumoren das Rezidivrisiko bei 30-35% (Nanda,

2016). Somit trägt die RT zu einer deutlichen Verbesserung der langfristigen lokalen Kontrolle bei.

Unter den Patienten mit atypischen Meningeomen war in den ersten 5 Jahren nach RT bei 45% ein Tumorrezidiv aufgetreten. Dies entspricht dem durchschnittlichen PFS, das in den in Tabelle 14 aufgeführten Studien erfasst wurde. Champeaux et al. (Champeaux, 2016) konnten in einer Analyse von Patienten mit atypischen Meningeomen keinen positiven Effekt einer RT auf das OS oder PFS nachweisen. Jedoch erhielten in der Studie nur 11 von 77 Patienten eine RT innerhalb der ersten 6 Monate nach OP. Dabei deutet eine Studie von Aghi et al. (Aghi, 2009) darauf hin, dass Patienten mit atypischen Meningeomen besonders dann von einer adjuvanten RT profitieren, wenn diese zeitnah nach OP erfolgt. Dies bekräftigt, dass eine RT im frühen postoperativen Intervall für das klinische Ergebnis entscheidend ist.

**Tabelle 14: Publikationen aus 2014 bis 2018: Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten.**

Autoren, Jahr	RT-Technik	n	Nachsorge [Monate]	5 Jahres-PFS [%]			5 Jahres-OS [%]		
				°I	°II	ges.	°I	°II	ges.
(Combs, 2018)	SFS, RC	927	81,0	-	-	92,0	-	-	-
(Anvari, 2016)	2D, 3D	67	35,0	-	-	49,4	70,8	34,8	51,4
(Jenkinson, 2016)	SFS	36	57,4	-	71,9	-	-	67,8	-
(N. Kumar, 2015)	2D, 3D	22	44,0	-	58,0	-	-	83,0	-
(Kaul, 2015)	SFS	100	37,0	95,6	-	91,1	-	-	-
(McDonald, 2015)	SFS (Protonen)	22	39,0	-	71,1	-	-	-	-
(Maranzano, 2015)	hSFS	77	56,0	95,0	23,0	84,0	81,0	29,0	76,0
(R. Kumar, 2015)	2D, 3D	18	77,0	78,0	-	-	-	-	-
(Kaul, 2014a)	SFS	136	44,9	93,8	-	-	-	-	-
(Fokas, 2014a)	(h)SFS, RC (5%)	318	50,0	92,9	-	-	88,7	-	-
(Aizer, 2014)	SFS, RC (5%)	22	58,8	-	82,6	-	-	-	-
(Fokas, 2014b)	(h)SFS, RC (10%)	121	40,0	94,7	-	-	79,0	-	-
(Press, 2014)	IMRT	46	26,2	-	62,0*	-	-	83,0*	-
(Kaul, 2014b)	(h)SFS, RC (9%)	297	35,0	92,7	41,8	87,0	-	-	-
Diese Arbeit	SFS, IMRT, RC (6%)	260	86,4	87,1	54,9	83,5	94,0	86,0	93,4

OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressions-freies Überleben, hSFS: hypofraktionierte SFS

\* nach 3 Jahren

Die Ergebnisse zum Überleben gleichen den Therapieergebnissen, die im Rahmen ähnlicher Studien zur Hochpräzisions-Strahlentherapie bei Meningeom-Patienten erzielt wurden. Somit ist davon auszugehen, dass das untersuchte Patientengut gemäß aktuellem Kenntnisstand bestmöglich behandelt wurde.

Darauf aufbauend wurde ein Vergleich der Überlebensraten von zwei Subgruppen des Kollektivs vorgenommen: Gruppe A wurden Patienten zugerechnet, die im Rahmen der Bestrahlungsplanung eine MRT- und CT-Bildgebung erhalten hatten, in Gruppe B lag

zusätzlich ein [68Ga]-DOTANOC-PET vor. Im Rahmen der multivariaten Analyse konnte weder für das OS noch für das PFS ein Vorteil für Gruppe B nachgewiesen werden ( $p=0,7$  vs.  $p=0,9$ ).

Vergleichbare Analysen für den [68Ga]-DOTANOC-Tracer liegen in der Literatur bis dato nicht vor. Allerdings untersuchten Grosu et al. (Grosu, 2005) in einer Studie zur Rezidivtherapie von Patienten mit höhergradigen Gliomen den Einfluss eines [11C]-MET-PETs und SPECTs (Single Photon Emission Computed Tomography) auf das OS der Patienten. Hierbei konnten sie nachweisen, dass Patienten, die zusätzlich ein PET oder SPECT zur RT-Planung erhalten hatten, einen signifikanten Überlebensvorteil aufwiesen gegenüber Patienten mit Standardtherapieplanung mittels MRT- und CT-Bildgebung (medianes OS: 9 Monate vs. 5 Monate;  $p=0,03$ ). Da es sich bei höhergradigen Gliomen im rezidivierten Stadium um sehr aggressive Tumoren handelt, ist es vorstellbar, dass Unterschiede im Therapieergebnis wesentlich früher im Nachsorgeverlauf erkennbar werden als bei den meist langsam wachsenden Meningeomen.

In einer Arbeit von Combs et al. (Combs, 2013) wurden frühe Therapieergebnisse von 70 Meningeom-Patienten nach Partikeltherapie untersucht. Alle Patienten hatten im Rahmen der RT-Planung ebenfalls ein [68Ga]-DOTATOC-PET erhalten; bei 51 Patienten handelte es sich um eine primäre RT. Patienten mit benignen Meningeomen blieben bis zum Ende der Studie lokal kontrolliert. Unter den 13 Fällen mit atypischen Meningeomen trat ein Rezidiv nach 17 Monaten auf (8%). Die mediane Nachsorgedauer betrug 6 Monate. Zudem sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar aufgrund der verschiedenen RT-Techniken (Partikel vs. Photonen). Trotzdem betonten Combs et al. den wertvollen Beitrag der PET-Bildgebung zur Zielvolumenkonturierung, die besonders die Differenzierung zwischen Tumor- und gesundem Weichgewebe erleichterte und Knocheninfiltrationen detektierte. Daher sind die exzellenten frühen PFS-Raten möglicherweise auch auf den Einsatz dieser Bildgebung zurückzuführen.

Im hier betrachteten Patientenkollektiv war nach einer medianen Nachsorgedauer von 2,0 Jahren jedoch bezüglich des klinischen Ergebnisses kein signifikanter Unterschied zur konventionellen RT-Planung nachweisbar. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass der Beobachtungszeitraum für diese häufig gutartigen Tumoren noch weiter ausgedehnt werden muss.

Mit einem PFS von 88,1% nach 2, 3 und 4,5 Jahren zeigte Gruppe B eine sehr stabile lokale Kontrolle, wohingegen sich in Gruppe A die lokale Kontrolle von 85,7% nach 3 Jahren noch einmal auf 78,8% nach 5 Jahren verschlechterte. Hier sollte evaluiert werden, ob sich dieser Trend fortsetzt. Die Vergleichbarkeit beider Gruppen könnte zudem idealerweise durch einen prospektiven Studienaufbau mit randomisierter Zuteilung der Patienten zu den Gruppen erhöht werden.

### 4.1.2 Einfluss der PET-Bildgebung auf die Toxizität

Speziell für Patienten mit gutartigen Tumoren und damit langen Überlebenszeiten ist die Verträglichkeit einer Therapie von besonderer Bedeutung. Doch oft werden langfristige Nachsorgekontrollen nicht wahrgenommen, womit wichtige Informationen zum Befinden eines Patienten verloren gehen. Um mögliche Spätfolgen der RT zu erfassen, wurde daher ein Fragebogen an Patienten versandt, deren letzte Nachsorgeuntersuchung länger als ein Jahr zurücklag. Mit einer Rücklaufquote von 95% konnten subjektive Beschwerden über die Dauer von im Median 7,2 Jahren erfasst werden. Dies entspricht einer wesentlich längeren Beobachtungsdauer als in vielen anderen Studien zur Verträglichkeit einer RT (vgl. Tabelle 14).

Verglichen zu einer Arbeit von Henzel et al. (Henzel, 2006) traten akute Nebenwirkungen im hier untersuchten Patientenkollektiv mit sehr ähnlicher Häufigkeit auf. Unter den 224 Patienten der Studie von Henzel et al. ergaben sich Toxizitäten der Stärke  $\geq$  Grad 3 während und bis 6 Monate nach RT in 2,5% der Fälle; dabei handelte es sich um Ataxie und Kopfschmerzen aufgrund eines temporären Ödems. Im hier untersuchten Kollektiv lag die Rate bei 3,0%, wobei bei zwei Patienten unter RT starkes Erbrechen und Schluckbeschwerden auftraten und sich bei sechs weiteren Patienten vorbestehende neurologische Defizite (Seh-/Hörminderung, Facialispause) verschlechterten.

Größere Unterschiede werden erkennbar beim Vergleich von Daten zu Toxizitäten im Langzeitverlauf ( $>2$  Jahre). Viele Autoren beschreiben mit 0 - 2,1% sehr niedrige Raten schwerer Langzeitnebenwirkungen ( $\geq$  Grad 3) nach RT (Debus, 2001; Fokas, 2014a; Henzel, 2006). Unter Berücksichtigung der Angaben aus den Fragebögen ergaben sich für das hier untersuchte Patientenkollektiv dagegen bei 17,5% der Patienten (37/211) Hinweise auf Beschwerden  $\geq$  Grad 3. Hauptsächlich handelte es sich dabei um Hörminderung (n=11), Sehverschlechterung und Katarakt (je n=7), kognitive Defizite (n=5), motorische Störungen (n=4), Schwindel, Kopfschmerzen und Trigeminusneuralgie (je n=1). Dieses Ergebnis könnte zum einen auf die lange Nachsorgedauer und zum anderen auf den damit verbundenen Alterungsprozess des Patientenkollektivs zurückzuführen sein. Zum Vergleich: Debus et al. (Debus, 2001) fundierten ihre Angaben zu Langzeittoxizitäten (2,1%) auf einer medianen Nachsorgezeit von 35 Monaten und einem medianen Patientenalter von 53 Jahren bei RT. Ein weiterer Grund für die deutlich abweichenden Ergebnisse könnte in der Verwendung unterschiedlicher Klassifikationssysteme liegen: In dieser Studie wurden Nebenwirkungen anhand der CTCAE-Kriterien bewertet; Debus et al. verwendeten den LENT-SOMA-Score (Late Effects Normal Tissue - Subjective, Objective, Management and Analytic Scales). Darüber hinaus kann davon ausgegangen werden, dass nicht alle in die Auswertung eingegangenen Beschwerden als Spätfolgen der RT anzusehen sind. Mit steigendem Patientenalter treten vermehrt Komorbiditäten auf, die die Differenzierung zwischen RT-bedingten Spätfolgen und Symptomen anderer Erkrankungen (z.B. Apoplex, Alzheimerdemenz) erschweren. Diesbezüglich ergab beispielsweise eine Studie von Farzin et



al. (Farzin, 2016) zu optischen Toxizitäten bei Meningeom-Patienten nach RT, dass das Auftreten eines Katarakts signifikant mit dem Alter der Patienten und dem Vorliegen einer Hypercholesterinämie assoziiert war. Eine RT-induzierte Opticusneuropathie, die bis zur Erblindung führen kann, war hingegen in nur zwei Fällen (1,6%) beobachtet worden, obwohl bei 125 Patienten neurooptische Strukturen innerhalb des PTVs lagen und die dortige mediane Dosis >50 Gy betrug. Unter Berücksichtigung dessen ist anzunehmen, dass die Rate schwerer RT-Nebenwirkungen im Langzeitverlauf deutlich unterhalb von 17,5% liegt. Mit 0 - 2,1% ist sie aber womöglich bisher unterschätzt. Dabei scheinen vor allem langfristige ophthalmologische und audiometrische Nachsorgeuntersuchungen für Meningeom-Patienten von besonderer Relevanz zu sein, um Hör- und Sehminderungen rechtzeitig zu erkennen und deren Ursachen zu untersuchen.

Trotzdem ergibt sich aus der Untersuchung eine allgemein gute Verträglichkeit der RT. Akute RT-assoziierte Nebenwirkungen sind meist schwach oder mäßig ausgeprägt (Grad 1 - 2) und dauern in seltenen Fällen über einen Zeitraum von 6 Monaten hinaus an. Vor allem in den ersten zwei Jahren nach RT kann oft ein volumetrisches Ansprechen mit signifikantem Rückgang der Tumormasse beobachtet werden (Mozes, 2017), was zusätzlich zu einer Reduktion der Symptomlast beitragen könnte. Unter den im Langzeitverlauf auftretenden höhergradigen Symptomen wäre die Berücksichtigung der zugrundeliegenden Ursachen entscheidend, um die Auswirkungen der RT abschließend bewerten zu können.

Zum Auftreten von Nebenwirkungen bei Patienten, die im Rahmen der RT-Planung zusätzlich ein [68Ga]-DOTANOC-PET erhielten, gibt es zurzeit in der Literatur wenige Daten. Eine kürzlich publizierte Studie von Stade et al. weist jedoch darauf hin, dass bei der Photonen-Therapie von Schädelbasismeningeomen eine signifikante Dosisreduktion in den OAR durch eine PET-gestützte Bestrahlungsplanung erzielt werden kann. Dies beruht im Wesentlichen auf der verbesserten Abgrenzbarkeit zwischen Tumor und gesundem umliegendem Gewebe, was vor allem in Hirnstamm und Chiasma opticum zu reduzierten Maximal- und Mediandosen führt (Stade, 2018). In einer Arbeit von Combs et al. (Combs, 2013) konnte zudem für Patienten mit einem [68Ga]-DOTANOC-PET eine sehr gute Verträglichkeit im Kurzzeitverlauf während und nach RT beobachtet werden. Speziell wurde kein Auftreten von Sehverschlechterungen, sowie motorischen oder sensorischen Defiziten berichtet. Für die hier untersuchte Subgruppe B ergaben sich ähnliche Ergebnisse: Eine Verschlechterung des Sehens ergab sich bei 3,2% der Patienten im akuten Verlauf, wobei bei 54,1% der Patienten eine Sehminderung initial vorhanden war. Im Kollektiv von Combs et al. hatten - verglichen dazu - bei 30% visuelle Beschwerden vorbestanden. Motorische und sensorische Defizite wurden hingegen in dem hier betrachteten Kollektiv bei 8,1% der Patienten dokumentiert, diese aber alle niedriggradiger Natur (Grad 1 - 2).

Beim Vergleich der Subgruppen A und B fallen höhere Raten typischer RT-bedingter Nebenwirkungen in Gruppe B auf, darunter Hyperpigmentierung, Hauterythem, Übelkeit

und Kopfschmerzen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass das mediane PTV in Gruppe B um 19 ml größer war als das in Gruppe A und damit Reaktionen der Haut oder ein RT-bedingtes Ödem durch das größere Bestrahlungsfeld stärker ausgeprägt waren. Kurz nach Ende der RT und im mittelfristigen Verlauf bestanden jedoch zwischen beiden Subgruppen keine signifikanten Unterschiede.

Im Langzeitverlauf traten mit 22,8% in Gruppe A deutlich mehr höhergradige Beschwerden ( $\geq$  Grad 3) auf als in Gruppe B mit 13,7%. Im langfristigen Verlauf scheint die Gruppe mit zusätzlicher PET-Bildgebung aufgrund einer besseren Schonung von gesundem Normalgewebe zu profitieren. Jedoch wäre noch eine längerfristige Beobachtung dieser Subgruppe erforderlich, da die bisherige Nachsorgedauer mit 2,0 Jahren nicht der von Gruppe A (9,1 Jahre) entspricht. Das häufigere Auftreten von Beschwerden in Gruppe A könnte auch auf die längere Beobachtungsdauer und das damit ansteigende Patientenalter zurückzuführen sein.

Mit 6,9% bildeten motorische Defizite Grad 3 die dominanteste Symptomatik unter den Patienten in Gruppe B. Bei den beiden betroffenen Patienten waren zu diesem Zeitpunkt jedoch Tumorrezidive aufgetreten und daraufhin Operationen durchgeführt worden, womit es unwahrscheinlich ist, dass die motorischen Störungen eine RT-bedingte Folge sind.

Für Patienten mit [68Ga]-DOTANOC-PET in der RT-Planung besteht mindestens ein ebenso gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis, wie für Patienten nach konventioneller Bestrahlungsplanung. Dies ist besonders interessant, da Gruppe B mit einem deutlich größeren medianen PTV und einem höheren Anteil höhergradiger Meningeome stärkeren Risikofaktoren für das Auftreten oder die Verschlechterung von Beschwerden ausgesetzt war. Es sollte im weiteren Langzeitverlauf evaluiert werden, ob der Vorteil bestehen bleibt, der sich bis dato in den Daten für Patienten mit [68Ga]-DOTANOC-PET andeuten ließ. Da sich im PET die Abgrenzung des Tumors zur Hypophyse oft problematisch gestaltet, sollte dabei auch ein besonderes Augenmerk auf das Neuauftreten von Hypophyseninsuffizienzen gelegt werden. Diese werden erst innerhalb eines Zeitfensters von bis zu 10 Jahren nach kranieller RT offensichtlich und sollten durch endokrinologische Kontrollen erfasst werden (Appelman-Dijkstra, 2011).

## 4.2 Diskussion zu Ergebnissen der volumetrischen Analyse

Grundsätzlich kann nur dann ein Unterschied im klinischen Ergebnis der Patienten beider Subgruppen A und B angenommen werden, sofern die Hinzunahme des [68Ga]-DOTANOC-PETs bei der RT-Planung tatsächlich die GTV-Konturierung beeinflusst. Dazu wurden bei Patienten der Gruppe B zwei GTVs konturiert und miteinander verglichen: zum einen das zur Bestrahlung herangezogene GTV (GTV\_final) unter Berücksichtigung des PETs, zum anderen das konventionell anhand von MRT und CT konturierte GTV (GTV\_MRT+CT). Die beiden GTVs wurden von zwei unterschiedlichen Personen konturiert. Bei allen Analysen, die die beiden Volumina zueinander in Beziehung setzen, muss daher berücksichtigt werden, dass

die zugrundeliegende MRT- und CT-Bildgebung möglicherweise unterschiedlich interpretiert wurde. Ein maßgeblicher Vorteil von zwei unterschiedlichen konturierenden Personen besteht jedoch darin, dass die nachträgliche Einzeichnung des GTV\_MRT+CT gänzlich unbeeinflusst von einer vorbekannten PET-Bildgebung erfolgte.

Eine weitere Schwierigkeit, mit der alle Studien konfrontiert sind, die die Zielvolumenkonturierung von Meningeomen mithilfe des PETs untersuchen, besteht in einer bislang fehlenden Empfehlung zur *Standardized Uptake Value* (SUV)-Fensterung. Anstatt die Fensterung basierend auf einer festgeschriebenen SUV-Grenze vorzunehmen, wurden signalintensive PET-Areale bestmöglich mit den Tumorabschnitten zur Deckung gebracht, die sich im MRT/CT klar abgrenzen ließen. Ein gewisser Interpretationsspielraum ergibt sich auch bei hypophysennahen Tumoren, da die Hypophyse physiologischerweise Somatostatin-Rezeptoren auf der Oberfläche exprimiert und somit eine hohe Signalintensität im SSTR-Tracer-PET aufweist. Bei fehlender Abgrenzbarkeit zum Tumor wurde sie folglich mit in das GTV aufgenommen, andernfalls wurde sie ausgespart.

#### 4.2.1 Bedeutung der PET-Bildgebung für die GTV-Konturierung

Die Ergebnisse der volumetrischen Analysen demonstrieren, dass eine zusätzliche [68Ga]-DOTANOC-PET-Bildgebung einen Informationsgewinn für die GTV-Konturierung darstellt. In 85,9% der Fälle fiel der Volumenunterschied zwischen beiden konturierten GTVs größer als 10% aus. Dabei war das finale GTV im Median um 4,2 ml größer als das GTV\_MRT+CT; in 43,9% der Fälle ergab sich durch die Hinzunahme des PETs jedoch auch eine Verkleinerung des konturierten GTVs. Diese Beobachtungen decken sich mit Daten aus einer Arbeit von Gehler et al. (Gehler, 2009), in der bei 13 von 26 Patienten (50%) eine Vergrößerung und bei 38% eine Verkleinerung des GTVs durch zusätzliche PET-Informationen beschrieben wurde. Bei 12% der Patienten ergaben sich sehr geringfügige Volumenänderungen. Der mediane Volumenunterschied beider GTVs betrug 7,2 ml und fiel damit sogar noch etwas deutlicher aus als in dieser Arbeit. Diese Ergebnisse werden zusätzlich unterstützt durch Daten von Combs et al. (Combs, 2013), die durch Hinzunahme der PET-Bildgebung eine mediane Volumenvergrößerung des GTVs um 4,9 ml feststellten. Allerdings wurde auch in dieser Arbeit in 40% der Fälle eine Verkleinerung des GTVs mithilfe von PET-Daten beschrieben, insbesondere bei Meningeomen mit deutlicher Weichgewebsausdehnung und unklarer Abgrenzung zu gesundem umliegendem Gewebe in der CT-/MRT-Bildgebung. Verglichen dazu seien die Volumenunterschiede zwischen GTV\_MRT+CT und GTV\_PET bei kleineren Meningeomen nahe des Sinus cavernosus oder der knöchernen sphenoorbitalen Region geringfügiger ausgefallen.

In einer ähnlich aufgebauten Studie von Milker-Zabel et al. (Milker-Zabel, 2006) wurden stattdessen PTVs miteinander verglichen; auch hier basierte die Konturierung einmal auf MRT/CT allein, ein weiteres Mal wurde zusätzlich die PET-Bildgebung berücksichtigt. Hier bewirkte das PET ebenfalls in 39% der Fälle eine Vergrößerung des PTVs und in 35% eine

Verkleinerung; bei 26% ergaben sich keine deutlichen Volumenänderungen, was darauf zurückzuführen sein kann, dass sich kleine Volumenänderung bei der GTV-Konturierung im PTV noch schwächer darstellen.

In einer Publikation von Graf et al. (Graf, 2013) überschneidet sich das MRT/CT genau wie in dieser Arbeit zu 70% seines Volumens mit den Daten des PETs. Allerdings betrug der Volumenanteil, der im finalen GTV allein auf das PET zurückzuführen war, 9% und war damit wesentlich kleiner als in dieser Arbeit (30%); zudem war das finale GTV in 83% der Fälle kleiner als das GTV\_MRT+CT. Diese Beobachtungen sind vermutlich darauf zurückzuführen, dass Graf et al. nur Teile des anhand des PETs konturierten GTVs in das GTV\_final eingeschlossen hatten. Trotzdem zeigte sich, dass die genaue Abgrenzung von infiltrativem Tumorwachstum ohne die zusätzlichen PET-Daten in unklaren Fällen nicht möglich gewesen wäre.

Darüber hinaus analysierten die oben genannten Autoren die konturierten Volumina dahingehend, in welchen Gewebeabschnitten sich beide Bildgebungsmodalitäten am deutlichsten unterschieden. Den Beobachtungen zufolge waren Informationsgewinne durch das PET besonders bei Knocheninfiltration des Tumors zu erzielen. Dieses Ergebnis wird auch durch eine Arbeit von Kunz et al. (Kunz, 2017) unterstützt, in der Meningeome mit transossärer Ausdehnung ein wesentlich stärkeres DOTATE-Tracer-Signal aufwiesen verglichen zu Meningeomen mit extraossärem Wachstum (medianes SUV<sub>max</sub> 14,2 vs. 7,6). Verbesserte Konturierungsmöglichkeiten anhand des PETs sind für alle Lokalisationen beschrieben, die einen niedrigen MRT/CT-Kontrast aufweisen, vor allem nahe der Falx mit Beteiligung des Sinus sagittalis, des Sinus cavernosus oder bei Schädelbasis-nahen Meningeomen mit transossärem Wachstum (Galdiks, 2017). In einer weiteren Untersuchung von Afshar-Oromieh et al. (Afshar-Oromieh, 2012) wurden zudem die verbesserten Möglichkeiten zur Diskriminierung zwischen Tumor und angrenzendem gesunden Weichgewebe hervorgehoben. Graf et al. (Graf, 2013) beschrieben einen Patienten mit sphenopetroorbitalem Meningeom, bei dem ein infratemporales Tumorwachstum ohne PET-Bildgebung nicht abgrenzbar gewesen wäre. Diese Angaben decken sich mit Beobachtungen dieser Arbeit, wobei die PET-Bildgebung einen besonderen Mehrwert bei der Abgrenzung von residuellem vitalem Tumorgewebe bei Patienten mit besonders ausgeprägten postoperativen Gewebeveränderungen bot.

Sicherlich ist die Vergleichbarkeit der aufgeführten Studien limitiert hinsichtlich unterschiedlicher Vorgehensweisen bei der Bildinterpretation und Volumenkonturierung. Dennoch ergaben sich deutliche Übereinstimmungen zwischen den Ergebnissen. Der Konsens aller Arbeiten besteht darin, dass die PET-Bildgebung die Interpretierbarkeit von MRT- und CT-Bildern erleichtert und in einigen Patientenfällen wichtige Informationen zur Tumorausdehnung liefert. Während in anderen Studien noch unklar blieb, inwiefern sich der nachweisbare Einfluss des PETs bei der Konturierung auf das Überleben der Patienten auswirken würde, kann diese Arbeit diesbezüglich erste Ergebnisse für den mittelfristigen

Verlauf präsentieren. Zum jetzigen Zeitpunkt ist noch kein Überlebensvorteil nachweisbar, die entsprechenden Analysen sollten jedoch erneut im Langzeitverlauf durchgeführt werden.

#### 4.2.2 Mögliche Indikationen zur ergänzenden PET-Bildgebung

Bislang fehlen klare Richtlinien, bei welchen Meningeom-Patienten eine zusätzliche [68Ga]-DOTANOC-PET-Bildgebung im Rahmen der Bestrahlungsplanung durchgeführt werden sollte. Folglich ist es äußerst relevant zu untersuchen, welche Patienten am deutlichsten vom Einsatz der zusätzlichen Bildgebungsmodalität profitieren.

Im hier vorliegenden Patientenkollektiv wurden die Kriterien ‚Histologie‘ und ‚Vor-OP-Status‘ gesondert evaluiert. Dabei zeigte sich, dass die Hinzunahme des PETs sowohl bei Patienten mit Meningeomen höheren WHO-Grades (°II/°III) als auch bei jenen mit mindestens einer Vor-Operation eine größere mediane Volumenänderung hervorruft, als bei Patienten mit benignen Meningeomen oder ohne Vor-Operation. Dieser Unterschied in der medianen Volumenänderung lag für beide Kriterien knapp oberhalb des Signifikanzniveaus (Histologie:  $p=0,087$ ; Vor-OP-Status:  $p=0,058$ ). Somit könnte das [68Ga]-DOTANOC-PET vor allem bei voroperierten Patienten oder bei solchen mit aggressiveren Tumoren zu einem relevanten Informationsgewinn beitragen. Auch Galldiks et al. (Galldiks, 2017) führten im aktuellen Bericht der RANO/PET-Gruppe das Tumorgrading sowie Fragestellungen zur Differenzierung zwischen Tumorprogression gegenüber posttherapeutischen Veränderungen unter den relevantesten Indikationen für eine Somatostatin-Rezeptor-PET-Bildgebung auf.

Gehler et al. (Gehler, 2009) empfehlen den Einsatz des PETs bei allen Patienten mit komplexen Meningeomen. Vielleicht kann dieser Begriff der ‚Komplexität‘ jedoch noch weiter konkretisiert werden. So konnten beispielsweise Sommerauer et al. (Sommerauer, 2016) anhand des SUVmax eine verstärkte DOTATE-Bindung bei WHO °I/°II-Meningeomen mit schnellem Tumorwachstum und transossärer Ausdehnung nachweisen und schlagen vor, diese Information in die Wahl des geeigneten Therapiezeitpunkts einfließen zu lassen. Wenn anhand definierter Kriterien eine Vorselektion der Patienten hinsichtlich der indizierten Bildgebung erfolgen könnte, ließe sich möglicherweise für diesen Teil des Kollektivs auch ein signifikanter Überlebensvorteil im Langzeitverlauf nachweisen. Ein höherer WHO-Grad sowie das Vorliegen mindestens einer Vor-OP stellten sich als mögliche definierte Kriterien heraus. Diese Ergebnisse sollten in größeren Patientenkollektiven überprüft werden; außerdem sollten weitere Kriterien auf ihren Einfluss bei der GTV-Konturierung hin untersucht werden, beispielsweise die Tumorlokalisierung oder auch weitere histopathologische und molekulargenetische Merkmale, die für prognostische Aussagen und Therapieentscheidungen zunehmend relevant werden (Nowosielski, 2017).

#### 4.3 Ausblick und Limitationen

Mit der Einführung der [68Ga]-DOTANOC-PET-Bildgebung haben sich neue, spezifischere Möglichkeiten für die Meningeom-Detektion und -Konturierung aufgetan, womit großes

Potential für eine optimierte Patientenbehandlung geboten ist. Der PET-Einsatz ergänzt sinnvoll die Zielvolumendefinition basierend auf MRT und CT. Trotzdem bestehen derzeit noch einige ungelöste Herausforderungen hinsichtlich eines standardisierten Einsatzes der neuen Bildgebungsmodalität. Zum einen fehlen Richtlinien bezüglich eines SUV-Grenzwerts bei der Verwendung des [68Ga]-DOTANOC-Tracers, anhand derer eine deutlichere Eingrenzung von aktivem Tumorgewebe vorgenommen werden könnte. Rachinger et al. (Rachinger, 2015) untersuchten diesbezüglich, ob sich eine systematische Korrelation zwischen [68Ga]-DOTATATE-Aufnahme, SSTR2-Expression und Histologie nachweisen ließe. Die Analysen ergaben, dass eine bestmögliche Unterscheidung zwischen Tumor und tumorfreiem Gewebe bei einem SUV-Maximum von 2,3 möglich sei. Dieser Grenzwert wurde nicht nur anhand der Bildgebung, sondern auch unter Berücksichtigung histologischer Ergebnisse ermittelt und sollte in einer weiteren prospektiven Studie auf seine Anwendbarkeit in der radioonkologischen Therapieplanung überprüft werden, wie es auch die RANO/PET-Gruppe fordert (Galldiks, 2017). Zusätzlich sollte evaluiert werden, ob er entsprechend auch für die Tracer [68Ga]-DOTANOC und -DOTATOC seine Geltung behält. Ein solcher Grenzwert könnte schließlich auch das Ausmaß der *Interobserver Variability* verringern. In einer Arbeit von Maclean et al. (Maclean, 2017) wurde bei der Konturierung von zehn komplexen Meningeomen nur eine geringfügige Verringerung der *Interobserver Variability* durch Berücksichtigung eines zusätzlichen DOTATE-PETs beschrieben. In einer Studie von Grosu et al. (Grosu, 2006) konnte dagegen für das MET-PET nachgewiesen werden, dass sich das Überschneidungsvolumen von zwei erfahrenen Radioonkologen bei der Zielvolumenkoturierung um 10% vergrößert, sofern zusätzlich zu MRT und CT die PET-Bildgebung berücksichtigt wird. Schließlich könnten die Vorteile des [68Ga]-DOTANOC-PETs dann bestmöglich ausgeschöpft werden, sofern sich eindeutige Indikationen für den Einsatz definieren ließen und die Bildinterpretation gemäß evidenter Kriterien vorgenommen wird.

Die vorliegende Arbeit liefert erste Anhaltspunkte dafür, welche Bedeutung das [68Ga]-DOTANOC-PET für das klinische Ergebnis der Patienten hat. Die Ergebnisse beschränken sich auf den mittelfristigen Verlauf nach RT und ergeben hinsichtlich Überleben und Nebenwirkungen noch keinen signifikanten Vorteil für Patienten mit zusätzlichem PET. Für die Ergebnisinterpretation müssen jedoch drei wichtige Faktoren berücksichtigt werden: Zum einen erhielten viele Patienten das SSTR-Tracer-PET kurz nach dessen Einführung in die klinische Praxis. Wie zuvor beschrieben braucht es eine gewisse Zeit, bis sich Standards in der Verwendung etabliert haben und das gesamte Potential einer solchen technischen Neuerung ausgeschöpft werden kann. Der zweite Faktor ist, dass es aufgrund des retrospektiven Designs dieser Arbeit nicht möglich war, den Patienten mit PET eine Kontrollgruppe gegenüberzustellen, die hinsichtlich Größe und Patientencharakteristika ähnlich strukturiert ist. Zudem könnten relevante Befunde unvollständig erfasst oder dokumentiert worden sein, so dass sie in der Analyse nicht berücksichtigt werden konnten. Der dritte wichtige Faktor ist,

dass es sich bei Meningeomen in der Mehrzahl der Fälle um benigne Tumoren mit langsamem Wachstum handelt. Eine Nachsorgedauer von im Median 2,0 Jahren innerhalb der PET-Subgruppe sollte somit noch ausgeweitet werden, um eine umfassende Analyse zum Langzeitverlauf der Patienten zu präsentieren. Aus den genannten drei Faktoren lässt sich folgern, dass weitere Untersuchungen innerhalb der kommenden fünf bis zehn Jahre erforderlich sind, um abschließend die Frage beantworten zu können, ob das [68Ga]-DOTANOC-PET einen signifikanten Vorteil für Meningeom-Patienten bietet. Idealerweise würde eine solche Weiterführung mithilfe einer prospektiven, randomisierten Studie durchgeführt werden.

## 5 Zusammenfassung

Meningeome repräsentieren die größte Gruppe primär intrakranieller Tumoren, deren klinische Manifestation äußerst heterogen ausfällt. Für die Betroffenen ergeben sich aufgrund des oft langsamen Wachstums lange Krankheitsverläufe, wobei ihre Lebensqualität durch eine ausgeprägte Symptomatik maßgeblich beeinträchtigt werden kann; aggressivere Subtypen hingegen begrenzen sogar die Lebenserwartung. Die Therapie ist demzufolge anspruchsvoll, da sie einerseits das Fortschreiten des Tumorwachstums effektiv verhindern muss bei gleichzeitig bestmöglicher Verträglichkeit im Akut- und auch Langzeitverlauf. Der Einsatz eines [68Ga]-DOTANOC-PETs scheint die Meningeom-Detektion und Schonung von angrenzendem gesundem Gewebe im Rahmen der Strahlentherapieplanung zu verbessern. Die zugrundeliegende Fragestellung dieser Arbeit bestand darin, ob somit die Anwendung des [68Ga]-DOTANOC-PETs auch das Bestrahlungsergebnis von Meningeom-Patienten positiv beeinflussen kann.

Hierfür wurde der klinische Verlauf von 275 strahlentherapeutisch behandelten Meningeom-Fällen ausgewertet und das Therapieergebnis von Patienten mit und ohne [68Ga]-DOTANOC-PET einander gegenübergestellt. Besonderes Augenmerk wurde auf OS, lokale Kontrolle und das Auftreten von RT-assoziierten Beschwerden im Akut- und Langzeitverlauf gerichtet. Ein hausgener Fragebogen wurde genutzt, um fehlende Nachsorgeinformationen zu komplettieren. Darüber hinaus erfolgte bei 57 Patienten die GTV-Konturierung zum einen allein anhand von MRT- und CT-Schnittbildern und ein weiteres Mal unter zusätzlicher Berücksichtigung des [68Ga]-DOTANOC-PETs. Der Vergleich beider GTVs ermöglichte es, den Einfluss der PET-Bildgebung auf den Konturierungsprozess zu evaluieren.

Die volumetrischen Analysen ergaben eine mediane Volumenabweichung des GTV<sub>final</sub> von 32% gegenüber dem konventionellen MRT/CT-basierten GTV. Dabei verbesserte das PET vor allem die Detektion von Knocheninfiltrationen, sowie die Diskriminierung zwischen vitalen Tumorresiduen und postoperativen Gewebsveränderungen. Dennoch ließ sich im mittelfristigen Verlauf kein Überlebensvorteil für Patienten mit [68Ga]-DOTANOC-PET nachweisen. Hinsichtlich Symptomkontrolle und Auftreten RT-assoziiierter Nebenwirkungen zeichnet sich jedoch im Langzeitverlauf möglicherweise eine Verbesserung des Therapieergebnisses ab.

Um das Potential des [68Ga]-DOTANOC-PETs bei der RT-Planung von Meningeom-Patienten zukünftig bestmöglich auszuschöpfen, sollten klare Empfehlungen bezüglich der Indikation und Bildinterpretation erarbeitet werden. Zudem handelt es sich bei Meningeomen häufig um langsam fortschreitende Tumoren. Um den klinischen Nutzen der innovativen PET-Bildgebung abschließend beurteilen zu können, ist eine weitere Evaluation des Therapieergebnisses im Langzeitverlauf unbedingt erforderlich.



## Literaturverzeichnis

- Adeberg, S., Hartmann, C., Welzel, T., Rieken, S., Habermehl, D., von Deimling, A., Debus, J., Combs, S. E. (2012). Long-term outcome after radiotherapy in patients with atypical and malignant meningiomas--clinical results in 85 patients treated in a single institution leading to optimized guidelines for early radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83(3), 859-864. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.08.010
- Adelbratt, S., & Strang, P. (2000). Death anxiety in brain tumour patients and their spouses. *Palliat Med*, 14(6), 499-507.
- Afshar-Oromieh, A., Giesel, F. L., Linhart, H. G., Haberkorn, U., Haufe, S., Combs, S. E., Podlessek, D., Eisenhut, M., Kratochwil, C. (2012). Detection of cranial meningiomas: comparison of (6)(8)Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 39(9), 1409-1415. doi:10.1007/s00259-012-2155-3
- Afshar-Oromieh, A., Wolf, M. B., Kratochwil, C., Giesel, F. L., Combs, S. E., Dimitrakopoulou-Strauss, A., Gnirs, R., Roethke, M., Schlemmer, H., Haberkorn, U. (2015). Comparison of (6)(8)Ga-DOTATOC-PET/CT and PET/MRI hybrid systems in patients with cranial meningioma: Initial results. *Neuro Oncol*, 17(2), 312-319. doi:10.1093/neuonc/nou131
- Aghi, M. K., Carter, B. S., Cosgrove, G., Ojemann, R., Amin-Hanjani, S., Martuza, R. L., Curry, W. T. Jr., Barker, F. G., 2nd. (2009). Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery*, 64(1), 56-60; discussion 60. doi:10.1227/01.neu.0000330399.55586.63
- Aizer, A. A., Arvold, N. D., Catalano, P., Claus, E. B., Golby, A. J., Johnson, M. D., Al-Mefty, O., Wen, P. Y., Reardon, D. A., Lee, E. Q., Nayak, L., Rinne, M. L., Beroukchim, R., Weiss, S. E., Ramkissoon, S. H., Abedalthagafi, M., Santagata, S., Dunn, I. F., Alexander, B. M. (2014). Adjuvant radiation therapy, local recurrence, and the need for salvage therapy in atypical meningioma. *Neuro Oncol*, 16(11), 1547-1553. doi:10.1093/neuonc/nou098
- Anvari, K., Hosseini, S., Rahighi, S., Toussi, M. S., Roshani, N., & Torabi-Nami, M. (2016). Intracranial meningiomas: Prognostic factors and treatment outcome in patients undergoing postoperative radiation therapy. *Adv Biomed Res*, 5, 83. doi:10.4103/2277-9175.182214
- Appelman-Dijkstra, N. M., Kokshoorn, N. E., Dekkers, O. M., Neelis, K. J., Biermasz, N. R., Romijn, J. A., Smit, J.W., Pereira, A. M. (2011). Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(8), 2330-2340. doi:10.1210/jc.2011-0306
- Astner, S. T., Dobrei-Ciuchendea, M., Essler, M., Bundschuh, R. A., Sai, H., Schwaiger, M., Molls, M., Weber, W. A., Grosu, A. L. (2008). Effect of 11C-methionine-positron emission tomography on gross tumor volume delineation in stereotactic radiotherapy of skull base meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72(4), 1161-1167. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.058
- Bondy, M., & Ligon, B. L. (1996). Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *J Neurooncol*, 29(3), 197-205.
- Carvalho, L. H., Smirnov, I., Baia, G. S., Modrusan, Z., Smith, J. S., Jun, P., Costello, J. F., McDermott M. W., Vandenberg, S. R., Lal, A. (2007). Molecular signatures define two main classes of meningiomas. *Mol Cancer*, 6, 64. doi:10.1186/1476-4598-6-64
- Champeaux, C., Wilson, E., Shieff, C., Khan, A. A., & Thorne, L. (2016). WHO grade II meningioma: a retrospective study for outcome and prognostic factor assessment. *J Neurooncol*, 129(2), 337-345. doi:10.1007/s11060-016-2181-2
- Christensen, H. C., Kosteljanetz, M., & Johansen, C. (2003). Incidences of gliomas and meningiomas in Denmark, 1943 to 1997. *Neurosurgery*, 52(6), 1327-1333; discussion 1333-1324.

- Claus, E. B., Bondy, M. L., Schildkraut, J. M., Wiemels, J. L., Wrensch, M., & Black, P. M. (2005). Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery*, 57(6), 1088-1095; discussion 1088-1095.
- Combs, S. E., Farzin, M., Boehmer, J., Oehlke, O., Molls, M., Debus, J., & Grosu, A. L. (2018). Clinical outcome after high-precision radiotherapy for skull base meningiomas: Pooled data from three large German centers for radiation oncology. *Radiother Oncol*, 127(2), 274-279. doi:10.1016/j.radonc.2018.03.006
- Combs, S. E., Kessel, K., Habermehl, D., Haberer, T., Jakel, O., & Debus, J. (2013). Proton and carbon ion radiotherapy for primary brain tumors and tumors of the skull base. *Acta Oncol*, 52(7), 1504-1509. doi:10.3109/0284186x.2013.818255
- Combs, S. E., Welzel, T., Habermehl, D., Rieken, S., Dittmar, J. O., Kessel, K., Jakel, O., Haberkorn, U., Debus, J. (2013). Prospective evaluation of early treatment outcome in patients with meningiomas treated with particle therapy based on target volume definition with MRI and 68Ga-DOTATOC-PET. *Acta Oncol*, 52(3), 514-520. doi:10.3109/0284186x.2013.762996
- Cornelius, J. F., Langen, K. J., Stoffels, G., Hanggi, D., Sabel, M., & Jakob Steiger, H. (2012). Positron emission tomography imaging of meningioma in clinical practice: review of literature and future directions. *Neurosurgery*, 70(4), 1033-1041; discussion 1042. doi:10.1227/NEU.0b013e31823bcd87
- Cushing, H. W., & Eisenhardt, L. (1962). *Meningiomas: Their Classification, Regional Behaviour, Life History, and Surgical End Results. With the Collaboration of Louise Eisenhardt*: Hafner.
- Debus, J., Wuendrich, M., Pirzkall, A., Hoess, A., Schlegel, W., Zuna, I., Engenhart-Cabillic, R., Wannemacher, M. (2001). High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol*, 19(15), 3547-3553.
- Denham, J. W., Hauer-Jensen, M., & Peters, L. J. (2001). Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50(5), 1105-1106.
- Di Chiro, G., Oldfield, E., Wright, D. C., De Michele, D., Katz, D. A., Patronas, N. J., Doppmann, J. L., Larson, S. M., Ito, M., Kufta, C. V. (1988). Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *AJR Am J Roentgenol*, 150(1), 189-197. doi:10.2214/ajr.150.1.189
- Dijkstra, M., van Nieuwenhuizen, D., Stalpers, L. J., Wumkes, M., Waagemans, M., Vandertop, W. P., Heimans, J. J., Leenstra, S., Dirven, C. M., Reijneveld, J. C., Klein, M. (2009). Late neurocognitive sequelae in patients with WHO grade I meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(8), 910-915. doi:10.1136/jnnp.2007.138925
- Dittmar, J. O., Kratochwil, C., Dittmar, A., Welzel, T., Habermehl, D., Rieken, S., Giesel, F. L., Haberkorn, U., Debus, J., Combs, S. E. (2017). First intraindividual comparison of contrast-enhanced MRI, FET- and DOTATOC- PET in patients with intracranial meningiomas. *Radiat Oncol*, 12(1), 169. doi:10.1186/s13014-017-0913-x
- Endo, T., Narisawa, A., Ali, H. S., Murakami, K., Watanabe, T., Watanabe, M., Jokura, H., Endo, H., Fujimura, M., Sonoda, Y., Tominaga, T. (2016). A study of prognostic factors in 45 cases of atypical meningioma. *Acta Neurochir (Wien)*, 158(9), 1661-1667. doi:10.1007/s00701-016-2900-7
- Farzin, M., Molls, M., Kampfer, S., Astner, S., Schneider, R., Roth, K., Dobrei, M., Combs, S., Straube, C. (2016). Optic toxicity in radiation treatment of meningioma: a retrospective study in 213 patients. *J Neurooncol*. doi:10.1007/s11060-016-2071-7
- Feun, L. G., Raub, W. A., Jr., Landy, H. J., Green, B., Wolfson, A., & Markoe, A. (1996). Retrospective epidemiologic analysis of patients diagnosed with intracranial meningioma from 1977 to 1990 at the Jackson Memorial Hospital, Sylvester Comprehensive Cancer Center: the Jackson Memorial Hospital Tumor Registry experience. *Cancer Detect Prev*, 20(2), 166-170.

- Fokas, E., Henzel, M., Surber, G., Hamm, K., & Engenhart-Cabillic, R. (2014a). Stereotactic radiation therapy for benign meningioma: long-term outcome in 318 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 89(3), 569-575. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.02.042
- Fokas, E., Henzel, M., Surber, G., Hamm, K., & Engenhart-Cabillic, R. (2014b). Stereotactic radiotherapy of benign meningioma in the elderly: clinical outcome and toxicity in 121 patients. *Radiother Oncol*, 111(3), 457-462. doi:10.1016/j.radonc.2014.04.003
- Gallagher, M. J., Jenkinson, M. D., Brodbelt, A. R., Mills, S. J., & Chavredakis, E. (2016). WHO grade 1 meningioma recurrence: Are location and Simpson grade still relevant? *Clin Neurol Neurosurg*, 141, 117-121. doi:10.1016/j.clineuro.2016.01.006
- Galldiks, N., Albert, N. L., Sommerauer, M., Grosu, A. L., Ganswindt, U., Law, I., Preusser, M., Le Rhun, E., Vogelbaum, M. A., Zadeh, G., Dhermain, F., Weller, M., Langen, K. J., Tonn, J. C. (2017). PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group. *Neuro Oncol*, 19(12), 1576-1587. doi:10.1093/neuonc/nox112
- Gehler, B., Paulsen, F., Oksuz, M. O., Hauser, T. K., Eschmann, S. M., Bares, R., Pfannenberger, C., Bamberg, M., Bartenstein, P., Belka, C., Ganswindt, U. (2009). [68Ga]-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning. *Radiat Oncol*, 4, 56. doi:10.1186/1748-717x-4-56
- Goldbrunner, R., Minniti, G., Preusser, M., Jenkinson, M. D., Sallabanda, K., Houdart, E., von Deimling, A., Stavrinou, P., Lefranc, F., Lund-Johansen, M., Moyal, E. C., Brandsma, D., Henriksson, R., Soffietti, R., Weller, M. (2016). EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*, 17(9), e383-391. doi:10.1016/s1470-2045(16)30321-7
- Goldsher, D., Litt, A. W., Pinto, R. S., Bannon, K. R., & Kricheff, II. (1990). Dural "tail" associated with meningiomas on Gd-DTPA-enhanced MR images: characteristics, differential diagnostic value, and possible implications for treatment. *Radiology*, 176(2), 447-450. doi:10.1148/radiology.176.2.2367659
- Goldsmith, B. J., Wara, W. M., Wilson, C. B., & Larson, D. A. (1994). Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg*, 80(2), 195-201. doi:10.3171/jns.1994.80.2.0195
- Goto, T., & Ohata, K. (2016). Surgical Resectability of Skull Base Meningiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 56(7), 372-378. doi:10.2176/nmc.ra.2015-0354
- Gousias, K., Schramm, J., & Simon, M. (2016). The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management. *J Neurosurg*, 1-10. doi:10.3171/2015.9.jns15754
- Graf, R., Nyuyki, F., Steffen, I. G., Michel, R., Fahdt, D., Wust, P., Brenner, W., Budach, V., Wurm, R., Plotkin, M. (2013). Contribution of 68Ga-DOTATOC PET/CT to target volume delineation of skull base meningiomas treated with stereotactic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85(1), 68-73. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.03.021
- Grosu, A. L., Weber, W. A., Astner, S. T., Adam, M., Krause, B. J., Schwaiger, M., Molls, M., Nieder, C. (2006). 11C-methionine PET improves the target volume delineation of meningiomas treated with stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 66(2), 339-344. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.02.047
- Grosu, A. L., Weber, W. A., Franz, M., Stark, S., Piert, M., Thamm, R., Gumprecht, H., Schwaiger, M., Molls, M., Nieder, C. (2005). Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63(2), 511-519. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.01.056
- Henze, M., Schuhmacher, J., Hipp, P., Kowalski, J., Becker, D. W., Doll, J., Macke, H. R., Hofmann, M., Debus, J., Haberkorn, U. (2001). PET imaging of somatostatin receptors using [68GA]DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients with meningiomas. *J Nucl Med*, 42(7), 1053-1056.

- Henzel, M., Gross, M. W., Hamm, K., Surber, G., Kleinert, G., Failing, T., Strassmann, G., Engenhart-Cabillic, R. (2006). Stereotactic radiotherapy of meningiomas: symptomatology, acute and late toxicity. *Strahlenther Onkol*, 182(7), 382-388. doi:10.1007/s00066-006-1535-7
- Hoffman, S., Propp, J. M., & McCarthy, B. J. (2006). Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999. *Neuro Oncol*, 8(1), 27-37. doi:10.1215/s1522851705000323
- Hug, E. B., Devries, A., Thornton, A. F., Munzenrider, J., Pardo, F., Hedley-Whyte, E., Bussiere, M., Ojemann, R. (2000). Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. *J Neurooncol*, 48(2), 151-160.
- Jenkinson, M. D., Waqar, M., Farah, J. O., Farrell, M., Barbagallo, G. M., McManus, R., Looby, S., Hussey, D., Fitzpatrick, D., Certo, F., Javadpour, M. (2016). Early adjuvant radiotherapy in the treatment of atypical meningioma. *J Clin Neurosci*, 28, 87-92. doi:10.1016/j.jocn.2015.09.021
- Kaul, D., Budach, V., Graaf, L., Gollrad, J., & Badakhshi, H. (2015). Outcome of Elderly Patients with Meningioma after Image-Guided Stereotactic Radiotherapy: A Study of 100 Cases. *Biomed Res Int*, 2015, 868401. doi:10.1155/2015/868401
- Kaul, D., Budach, V., Misch, M., Wiener, E., Exner, S., & Badakhshi, H. (2014a). Meningioma of the skull base: long-term outcome after image-guided stereotactic radiotherapy. *Cancer Radiother*, 18(8), 730-735. doi:10.1016/j.canrad.2014.07.159
- Kaul, D., Budach, V., Wurm, R., Gruen, A., Graaf, L., Habel, P., & Badakhshi, H. (2014b). Linac-based stereotactic radiotherapy and radiosurgery in patients with meningioma. *Radiat Oncol*, 9, 78. doi:10.1186/1748-717x-9-78
- Klinger, D. R., Flores, B. C., Lewis, J. J., Hatanpaa, K., Choe, K., Mickey, B., & Barnett, S. (2015). Atypical Meningiomas: Recurrence, Reoperation, and Radiotherapy. *World Neurosurg*, 84(3), 839-845. doi:10.1016/j.wneu.2015.04.033
- Krengli, M., Apicella, G., Deantonio, L., Paolini, M., & Masini, L. (2015). Stereotactic radiation therapy for skull base recurrences: Is a salvage approach still possible? *Rep Pract Oncol Radiother*, 20(6), 430-439. doi:10.1016/j.rpor.2014.10.007
- Kuan, A. S., Chen, Y. T., Teng, C. J., Wang, S. J., & Chen, M. T. (2014). Risk of meningioma in patients with head injury: a nationwide population-based study. *J Chin Med Assoc*, 77(9), 457-462. doi:10.1016/j.jcma.2014.06.005
- Kumar, N., Kumar, R., Khosla, D., Salunke, P. S., Gupta, S. K., & Radotra, B. D. (2015). Survival and failure patterns in atypical and anaplastic meningiomas: A single-center experience of surgery and postoperative radiotherapy. *J Cancer Res Ther*, 11(4), 735-739. doi:10.4103/0973-1482.151426
- Kumar, R., Kumar, N., Khosla, D., Gupta, S. K., Radotra, B. D., & Sharma, S. C. (2015). Long term outcome analysis of role of radiotherapy in Grade I meningiomas: A single centre experience from North India. *Int J Appl Basic Med Res*, 5(2), 128-132. doi:10.4103/2229-516x.157169
- Kunz, W. G., Jungblut, L. M., Kazmierczak, P. M., Vettermann, F. J., Bollenbacher, A., Tonn, J. C., Schichor, C., Rominger, A., Albert, N. L., Bartenstein, P., Reiser, M. F., Cyran, C. C. (2017). Improved Detection of Transosseous Meningiomas Using (68)Ga-DOTATATE PET/CT Compared with Contrast-Enhanced MRI. *J Nucl Med*, 58(10), 1580-1587. doi:10.2967/jnumed.117.191932
- Kuratsu, J., Kochi, M., & Ushio, Y. (2000). Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg*, 92(5), 766-770. doi:10.3171/jns.2000.92.5.0766
- Kuratsu, J., & Ushio, Y. (1997). Epidemiological study of primary intracranial tumours in elderly people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63(1), 116-118.
- Kurland, L. T., Schoenberg, B. S., Annegers, J. F., Okazaki, H., & Molgaard, C. A. (1982). The incidence of primary intracranial neoplasms in Rochester, Minnesota, 1935-1977. *Ann N Y Acad Sci*, 381, 6-16.

- Laack, N. N., & Brown, P. D. (2004). Cognitive sequelae of brain radiation in adults. *Semin Oncol*, 31(5), 702-713.
- Lee, J. H. (2008). *Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Outcome*: Springer London.
- Lee, N. Y., & Lu, J. J. (2012). *Target Volume Delineation and Field Setup: A Practical Guide for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy*: Springer Berlin Heidelberg.
- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., Scheithauer, B. W., Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 114(2), 97-109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4
- Maclean, J., Fersht, N., Sullivan, K., Kayani, I., Bomanji, J., Dickson, J., O'Meara, C., Short, S. (2017). Simultaneous (68)Ga DOTATATE Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging in Meningioma Target Contouring: Feasibility and Impact Upon Interobserver Variability Versus Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Computed Tomography/Magnetic Resonance Imaging. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 29(7), 448-458. doi:10.1016/j.clon.2017.03.004
- Maranzano, E., Draghini, L., Casale, M., Arcidiacono, F., Anselmo, P., Trippa, F., & Giorgi, C. (2015). Long-term outcome of moderate hypofractionated stereotactic radiotherapy for meningiomas. *Strahlenther Onkol*, 191(12), 953-960. doi:10.1007/s00066-015-0915-2
- Marks, L. B., Yorke, E. D., Jackson, A., Ten Haken, R. K., Constine, L. S., Eisbruch, A., Bentzen, S., M., Nam, J., Deasy, J. O. (2010). Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(3 Suppl), S10-19. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754
- McDonald, M. W., Plankenhorn, D. A., McMullen, K. P., Henderson, M. A., Dropcho, E. J., Shah, M. V., & Cohen-Gadol, A. A. (2015). Proton therapy for atypical meningiomas. *J Neurooncol*, 123(1), 123-128. doi:10.1007/s11060-015-1770-9
- Milker-Zabel, S., Zabel-du Bois, A., Henze, M., Huber, P., Schulz-Ertner, D., Hoess, A., Haberkorn U., Debus, J. (2006). Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [68Ga]-DOTATOC-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65(1), 222-227. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.12.006
- Mirimanoff, R. O., Dosoretz, D. E., Linggood, R. M., Ojemann, R. G., & Martuza, R. L. (1985). Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg*, 62(1), 18-24. doi:10.3171/jns.1985.62.1.0018
- Mozes, P., Dittmar, J. O., Habermehl, D., Tonndorf-Martini, E., Hideghety, K., Dittmar, A., Debus, J., Combs, S. E. (2017). Volumetric response of intracranial meningioma after photon or particle irradiation. *Acta Oncol*, 56(3), 431-437. doi:10.1080/0284186x.2016.1259659
- Nagele, T., Petersen, D., Klose, U., Grodd, W., Opitz, H., & Voigt, K. (1994). The "dural tail" adjacent to meningiomas studied by dynamic contrast-enhanced MRI: a comparison with histopathology. *Neuroradiology*, 36(4), 303-307.
- Nanda, A., Bir, S. C., Konar, S., Maiti, T., Kalakoti, P., Jacobsohn, J. A., & Guthikonda, B. (2016). Outcome of resection of WHO Grade II meningioma and correlation of pathological and radiological predictive factors for recurrence. *J Clin Neurosci*, 31, 112-121. doi:10.1016/j.jocn.2016.02.021
- Nanda, A., Bir, S. C., Maiti, T. K., Konar, S. K., Missios, S., & Guthikonda, B. (2016). Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *J Neurosurg*, 1-11. doi:10.3171/2016.1.jns151842
- Nowosielski, M., Galldiks, N., Iglseider, S., Kickingereider, P., von Deimling, A., Bendszus, M., Wick, W., Sahm, F. (2017). Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro Oncol*, 19(12), 1588-1598. doi:10.1093/neuonc/nox101
- Perry, A., Stafford, S. L., Scheithauer, B. W., Suman, V. J., & Lohse, C. M. (1997). Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol*, 21(12), 1455-1465.

- Pravdenkova, S., Al-Mefty, O., Sawyer, J., & Husain, M. (2006). Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg*, *105*(2), 163-173. doi:10.3171/jns.2006.105.2.163
- Press, R. H., Prabhu, R. S., Appin, C. L., Brat, D. J., Shu, H. K., Hadjipanayis, C., Olson, J. J., Oyesiku, N. M., Curran, W. J., Crocker, I. (2014). Outcomes and patterns of failure for grade 2 meningioma treated with reduced-margin intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *88*(5), 1004-1010. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.037
- Rachinger, W., Stoecklein, V. M., Terpolilli, N. A., Haug, A. R., Ertl, L., Poschl, J., Schuller, U., Schichor, C., Thon, N., Tonn, J. C. (2015). Increased <sup>68</sup>Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. *J Nucl Med*, *56*(3), 347-353. doi:10.2967/jnumed.114.149120
- Rogers, L., Barani, I., Chamberlain, M., Kaley, T. J., McDermott, M., Raizer, J., Schiff, D., Weber, D. C., Wen, P. Y., Vogelbaum, M. A. (2015). Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg*, *122*(1), 4-23. doi:10.3171/2014.7.jns131644
- Rutten, I., Cabay, J. E., Withofs, N., Lemaire, C., Aerts, J., Baart, V., & Hustinx, R. (2007). PET/CT of skull base meningiomas using 2-18F-fluoro-L-tyrosine: initial report. *J Nucl Med*, *48*(5), 720-725. doi:10.2967/jnumed.106.038216
- Scheidhauer, K., Hildebrandt, G., Luyken, C., Schomacker, K., Klug, N., & Schicha, H. (1993). Somatostatin receptor scintigraphy in brain tumors and pituitary tumors: first experiences. *Horm Metab Res Suppl*, *27*, 59-62.
- Sheline, G. E., Wara, W. M., & Smith, V. (1980). Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *6*(9), 1215-1228.
- Simpson, D. (1957). The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *20*(1), 22-39.
- Smith, M. J., Higgs, J. E., Bowers, N. L., Halliday, D., Paterson, J., Gillespie, J., Huson, S. M., Freeman, S. R., Lloyd, S., Rutherford, S. A., King, A., Wallace, A., Ramsden, R., Evans, D. G. (2011). Cranial meningiomas in 411 neurofibromatosis type 2 (NF2) patients with proven gene mutations: clear positional effect of mutations, but absence of female severity effect on age at onset. *J Med Genet*, *48*(4), 261-265. doi:10.1136/jmg.2010.085241
- Sommerauer, M., Burkhardt, J. K., Frontzek, K., Rushing, E., Buck, A., Krayenbuehl, N., Weller, M., Schaefer, N., Kuhn, F. P. (2016). <sup>68</sup>Gallium-DOTATATE PET in meningioma: A reliable predictor of tumor growth rate? *Neuro Oncol*, *18*(7), 1021-1027. doi:10.1093/neuonc/now001
- Soto-Montenegro, M. L., Pena-Zalbidea, S., Mateos-Perez, J. M., Oteo, M., Romero, E., Morcillo, M. A., & Desco, M. (2014). Meningiomas: a comparative study of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, <sup>68</sup>Ga-DOTANOC and <sup>68</sup>Ga-DOTATATE for molecular imaging in mice. *PLoS One*, *9*(11), e111624. doi:10.1371/journal.pone.0111624
- Stade, F., Dittmar, J. O., Jakel, O., Kratochwil, C., Haberkorn, U., Debus, J., & Combs, S. E. (2018). Influence of (<sup>68</sup>Ga)DOTATOC on sparing of normal tissue for radiation therapy of skull base meningioma: differential impact of photon and proton radiotherapy. *Radiat Oncol*, *13*(1), 58. doi:10.1186/s13014-018-1008-z
- Stafford, S. L., Perry, A., Suman, V. J., Meyer, F. B., Scheithauer, B. W., Lohse, C. M., & Shaw, E. G. (1998). Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc*, *73*(10), 936-942. doi:10.4065/73.10.936
- Thorwarth, D., Henke, G., Muller, A. C., Reimold, M., Beyer, T., Boss, A., Kolb, A., Pichler, B., Pfannenbergl, C. (2011). Simultaneous <sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET/MRI for IMRT treatment planning for meningioma: first experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *81*(1), 277-283. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.078
- van der Kogel, A. J. (1986). Radiation-induced damage in the central nervous system: an interpretation of target cell responses. *Br J Cancer Suppl*, *7*, 207-217.

- van Nieuwenhuizen, D., Klein, M., Stalpers, L. J., Leenstra, S., Heimans, J. J., & Reijneveld, J. C. (2007). Differential effect of surgery and radiotherapy on neurocognitive functioning and health-related quality of life in WHO grade I meningioma patients. *J Neurooncol*, *84*(3), 271-278. doi:10.1007/s11060-007-9366-7
- Vargo, M. M. (2017). Brain Tumors and Metastases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, *28*(1), 115-141. doi:10.1016/j.pmr.2016.08.005
- Wilms, G., Lammens, M., Marchal, G., Van Calenbergh, F., Plets, C., Van Fraeyenhoven, L., & Baert, A. L. (1989). Thickening of dura surrounding meningiomas: MR features. *J Comput Assist Tomogr*, *13*(5), 763-768.
- Zollner, B., Ganswindt, U., Maihofer, C., Corradini, S., Albert, N. L., Schichor, C., Belka, C., Niyazi, M. (2018). Recurrence pattern analysis after [(68)Ga]-DOTATATE-PET/CT - planned radiotherapy of high-grade meningiomas. *Radiat Oncol*, *13*(1), 110. doi:10.1186/s13014-018-1056-4

# Anhang

**Patienten Betreuung - Fragebogen**

Name: \_\_\_\_\_, Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Aktuelles Datum: \_\_\_\_\_

Aktuelle Telefonnummer: \_\_\_\_\_

**Letzte Kontrolluntersuchung/MRT:**  
(Wenn möglich, legen Sie bitte den originalen Befundbericht als Kopie bei, insbesondere bei Befundverschlechterung, oder Angabe, wo wir diesen erhalten können.)

Datum: \_\_\_\_\_

Befundbeurteilung: \_\_\_\_\_

Betreuende/r Arzt/Ärztin:  
(Kontaktadresse und Telefonnummer)

**Aktuelle Beschwerden nach der Strahlentherapie – Kreuzen Sie bitte Zutreffendes an. Nutzen Sie bitte die Rückseite um genauere Angaben zu machen:**

	Gar nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
Allgemeine Schmerzen in der bestrahlten Region? Welche/Wo?	0	1	2	3
Hautprobleme/Ausschläge in der bestrahlten Region? Welche/Wo?	0	1	2	3
Narbenbildung/Verhärtungen in der bestrahlten Region? Welche/Wo?	0	1	2	3
Schwellungen/Ödeme? Welche/Wo?	0	1	2	3
Pigmentierungsveränderung in der bestrahlten Region?	0	1	2	3
Haarausfall?	0	1	2	3
Kopfschmerzen?	0	1	2	3
Gleichgewichtsstörungen/Schwindel?	0	1	2	3
Krämpfe? Epileptische Anfälle?	0	1	2	3
Übelkeit?	0	1	2	3
Müdigkeit/Abgeschlagenheit?	0	1	2	3
Veränderung der Gemütslage?	0	1	2	3

Verhaltensauffälligkeiten?	0	1	2	3
Gedächtnisstörungen?	0	1	2	3
Wortfindungsstörungen?	0	1	2	3
Hörbeschwerden? Hörminderung? Welche?	0	1	2	3
Beschwerden mit dem Sehen? Welche?	0	1	2	3
Doppelbilder?	0	1	2	3
Gesichtsfeld einschränkungen?	0	1	2	3
Augentrockenheit?	0	1	2	3
Taubheitsgefühl/Missempfindungen im Gesicht?	0	1	2	3
Ausfälle der Gesichtsmuskulatur?	0	1	2	3
Veränderungen der Sprache?	0	1	2	3
Schwierigkeiten mit dem Gehen?	0	1	2	3
Beschwerden/Veränderungen beim Riechen? Welche?	0	1	2	3
Beschwerden/Veränderungen beim Schmecken?	0	1	2	3
Veränderungen im Hormonhaushalt (falls untersucht)?	0	1	2	3

**Sind die Beschwerden besser geworden nach der Strahlentherapie?**  
 ja  nein  
 Wenn ja, welche und wie?

**Sind neue Beschwerden nach der Strahlentherapie aufgetreten?**  
 ja  nein  
 Wenn ja, welche und wann?

**Hatten Sie weitere Behandlungen nach der Strahlentherapie?**  
 Operation:  ja  nein  
 Wenn ja, wann und welche?  
 (Wenn möglich, legen Sie bitte den originalen Operationsbericht als Kopie bei)

Chemotherapie:  ja  nein  
 Wenn ja, wann und welche?

Nochmalige Strahlentherapie:  ja  nein  
 Wenn ja, wann und welche?

Abbildung 12: Hauseigener Fragebogen zur Patienten-Selbstauskunft



**Tabelle 15: Kategorisierung der Symptome anhand der CTCAE-Kriterien: Übersicht über die erfassten Symptome bei Meningeom-Patienten dieses Patientenkollektivs. Jedes Symptom wurde anhand der aufgeführten Kriterien einem CTCAE-Grad °1 (mild) - °4 (lebensbedrohlich; Interventionsbedürftig) zugeordnet. Ein Semikolon (;) bedeutet ‚oder‘ innerhalb der Beschreibung des Grades. Ein einzelner Gedankenstrich (-) bedeutet, dass ein Grad nicht verfügbar ist.**

Symptome	CTCAE °1	CTCAE °2	CTCAE °3	CTCAE °4
Kopfschmerzen	leichter Schmerz	mäßiger Schmerz; Einschränkung der iATL	schwerer Schmerz; Einschränkung der svATL	-
Übelkeit	Appetitverlust ohne Änderung der Essgewohnheiten	orale Aufnahme verringert ohne wesentlichen Gewichtsverlust, Dehydratation oder Mangelernährung	unzureichende orale kalorische oder flüssige Aufnahme; Sondenernährung; Totale Parenterale Ernährung (TPE) oder Krankenhauseinweisung angezeigt	-
Sehverschlechterung	asymptomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung	begrenzte Sehfähigkeit des betroffenen Auges (20/40 oder besser)	begrenzte Sehfähigkeit des betroffenen Auges (schlechter als 20/40 aber besser als 20/200)	Blindheit (20/200 oder schlechter) im betroffenen Auge
Doppelbilder	asymptomatisch oder geringe Symptome; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung	symptomatisch; Einschränkung der iATL	Einschränkung der svATL; behindernd	-
Exophthalmus	asymptomatisch oder geringe Symptome; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung	-	-	-
Katarakt	asymptomatisch oder geringe Symptome; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt	symptomatisch; mäßige Verringerung der Sehschärfe (20/40 oder besser)	symptomatisch mit deutlicher Verringerung der Sehschärfe (schlechter als 20/40, aber besser als 20/200); operative Intervention angezeigt (z.B. Katarakt-Operation)	Blindheit (20/200 oder schlechter) im betroffenen Auge

Symptome	CTCAE °1	CTCAE °2	CTCAE °3	CTCAE °4
Hörverschlechterung	subjektive Veränderung	Hörverlust, aber Hörhilfe angezeigt; eingeschränkte iATL	Hörverlust mit Hörhilfe oder Intervention angezeigt; Einschränkung der svATL	nicht-dienliches Hören *
Schwindel	geringe Symptome	mäßige Symptome; Einschränkung der iATL	schwere Symptome; Einschränkung der svATL	-
Trigeminus-Schädigung	asymptomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt	moderate Symptome; Einschränkung der iATL	schwere Symptome; Einschränkung der svATL	-
Facialis-Schädigung	asymptomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt	moderate Symptome; Einschränkung der iATL	schwere Symptome; Einschränkung der svATL	-
Schluckstörungen	symptomatisch, fähig normale Speisen zu essen	symptomatisch und geändertes Essen/Schlucken	schwerwiegend geändertes Essen/Schlucken; Sondenernährung oder TPE oder Krankenhauseinweisung angezeigt	lebensbedrohliche Folgen; operative Intervention dringlich angezeigt
Geruchs-/Geschmacksänderung	symptomatisch, keine Ernährungsbeeinträchtigung **	moderate Symptome; Einschränkung der iATL	schwere Symptome; Einschränkung der svATL	-
Sensorische Defizite	leichte sensorische Veränderung	mäßige sensorische Veränderung; Einschränkung der iATL	schwere sensorische Veränderung; Einschränkung der svATL	-
Motorische Defizite	asymptomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt	mäßig; minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention angezeigt; Einschränkung der altersentsprechenden iATL	schwerwiegend oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; behindernd; Einschränkung der svATL	lebensbedrohliche Folgen; operative Intervention dringlich angezeigt

Symptome	CTCAE °1	CTCAE °2	CTCAE °3	CTCAE °4
Kognitive Defizite	leichte kognitive Behinderung; die Arbeits-/Schul-/Leistungsleistung nicht beeinträchtigt	moderate kognitive Behinderung; die Arbeits-/Schul-/Leistungsleistung beeinträchtigt, aber fähig zu unabhängiger Leben	schwere kognitive Behinderung; signifikante Beeinträchtigung der Arbeits-/Schul-/Leistungsleistung	-
Epilepsie/Krampfleiden	kurzer partieller Krampfanfall; kein Bewusstseinsverlust	kurzer generalisierter Krampfanfall	mehrfache Anfälle trotz medizinischer Intervention	lebensbedrohliche Folgen
Hypophyseninsuffizienz	asymptomatisch oder geringe Symptome; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt	mäßige; geringfügige, lokale oder nichtinvasive Intervention angezeigt; Einschränkung der altersentsprechenden iATL	-	-
Alopezie	Haarverlust <50% des Normalen für dieses Individuum, von Weitem nicht offenbar, sondern bei genauer Inspektion; ein anderer Haarstil mag erforderlich sein; um den Haarverlust abzudecken ist aber eine Perücke oder Haarteil zur Camouflage (Tarnung) nicht erforderlich	Haarverlust ≥50% des Normalen für dieses Individuum, von anderen leicht erkennbar; eine Perücke oder Haarteil ist erforderlich, falls der Patient wünscht, den Haarverlust komplett zu tarnen; assoziiert mit psychosozialer Auswirkung	-	-
Hauterythem (Strahlendermatitis)	schwache Rötung oder trockene Hautschuppung	mäßiges bis ausgeprägtes Erythem; ungleichmäßige feuchte Desquamation, überwiegend auf Hautfalten beschränkt; mäßiges Ödem	Feuchte Desquamation außerhalb von Hautfalten, erhöhte Blutungsneigung durch geringes Trauma oder Abschürfung	Hautnekrose oder Ulzeration der gesamten Kutis; Blutungen; Hauttransplantation

Symptome	CTCAE °1	CTCAE °2	CTCAE °3	CTCAE °4
Hyperpigmentierung	Hyperpigmentierung <10% der KOF; assoziiert mit psychosozialen Auswirkungen	Hyperpigmentierung >10% der KOF; assoziiert mit psychosozialen Auswirkungen	-	-
Fatigue	Fatigue, durch Ruhe erleichtert	Fatigue, durch Ruhe nicht erleichtert; eingeschränkte iATL	Fatigue, durch Ruhe nicht erleichtert; eingeschränkte svATL	-
Strahlennekrose	asymptomatisch oder leichte Symptome; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt	moderate Symptome; Einschränkung der iATL	schwere Symptome; Einschränkung der svATL	lebensbedrohliche Folgen; operative Intervention dringlich angezeigt

ATL: Aktivität des täglichen Lebens, iATL: instrumentelle ATL (Kochen, Einkaufen, Telefonieren, etc.), svATL: selbstversorgende ATL (An-/Ausziehen, Baden, selbstständiges Essen, Toilettenbenutzung, Medikamenteneinnahme); KOF: Körperoberfläche

\* Anpassung: auf dem betroffenen Ohr

\*\* Definition von °1 bei CTCAE nicht verfügbar; Erstellung/Verwendung eines eigenen °1-Kriteriums

Tabelle 16: Neuauftreten/Verschlechterung von Beschwerden in den Subgruppen: Für jedes Symptom sind die relativen Häufigkeiten in der jeweiligen Subgruppe (A, B) zu verschiedenen Zeitpunkten aufgeführt. Ein Symptom wurde (je nach Schwere der Ausprägung) einem CTCAE-Grad von °1-°4 zugeordnet.

Symptome	Gruppe	vor RT (A: n=110, B: n=61)				während RT (A: n=110, B: n=61)				< 6 Mon. nach RT (A: n=110, B: n=61)				6 - 24 Mon. nach RT (A: n=105, B: n=55)				> 2 Jahre nach RT (A: n=92, B: n=29)			
		°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4
Kopfschmerz	A	0,0	3,6			19,1	0,9			12,7	1,8			8,6	4,8			13,0	2,2		
	B	4,9	1,6			32,8	4,9			6,6	0,0			10,9	0,0			6,9	3,4		
Übelkeit	A					10,0	0,9			0,9	0,0			1,9				4,3	1,1		
	B					11,5	8,2			3,3	1,6			1,8				0,0	0,0		
Sehverschlechterung	A	3,6	15,5	6,4	10,0	2,7			0,9	1,8	3,6	0,0		1,0	2,9	1,0	1,0	7,6	13,0	3,3	1,1
	B	13,1	19,7	9,8	11,5	0,0			0,0	0,0	1,6	1,6		3,6	5,5	0,0	0,0	3,4	13,8	0,0	0,0
Doppelbilder	A	12,7	9,1			0,9					1,8			1,0	2,9			5,4			
	B	9,8	8,2			0,0					0,0			1,8	3,6			3,4			
Exophthalmus	A	10,0								0,9								2,2			
	B	8,2								0,0								0,0			
Katarakt	A	0,9	0,0	0,9										1,0	1,0			3,3	3,3	5,4	
	B	0,0	1,6	0,0										0,0	0,0			3,4	0,0	3,4	
Hörverschlechterung	A	0,0	6,4	0,9	2,7					0,9	1,8			0,0	1,9	1,9	0,0	9,8	1,1	5,4	
	B	1,6	8,2	1,6	0,0					0,0	0,0			5,5	1,8	0,0	1,8	10,3	17,2	3,4	
Schwindel	A	15,5	3,6	0,9		8,2	0,9			4,5	2,7			3,8	1,0	0,0		23,9	8,7	1,1	
	B	32,8	3,3	0,0		13,1	1,6			0,0	4,9			16,4	1,8	1,8		13,8	3,4	0,0	

Symptome	Gruppe	vor RT (A: n=110, B: n=61)				während RT (A: n=110, B: n=61)				< 6 Mon. nach RT (A: n=110, B: n=61)				6 - 24 Mon. nach RT (A: n=105, B: n=55)				> 2 Jahre nach RT (A: n=92, B: n=29)			
		°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4
Trigeminus-Schädigung	A	8,2	9,1	0,9		0,0	1,8				0,9			1,0	1,0			6,5	3,3	1,1	
	B	6,6	4,9	1,6		1,6	0,0				0,0			3,6	5,5			10,3	0,0	0,0	
Facialis-Schädigung	A	0,9	2,7								0,9	0,9		1,0				0,0	1,1		
	B	3,3	0,0								0,0	0,0		1,8				6,9	0,0		
Schluckstörungen	A	2,7	0,9			1,8	0,0	0,0			0,0										
	B	1,6	0,0			1,6	1,6	1,6			1,6										
Geruchs-/Geschmacksänderung	A	4,5	0,9			2,7	0,0			0,0				1,0	0,0			9,8			
	B	4,9	1,6			1,6	3,3			3,3				3,6	1,8			17,2			
Sensorische Defizite	A	4,5	4,5			0,9	0,9			0,9	1,8				1,0			2,2	1,1		
	B	9,8	3,3			1,6	1,6			1,6	0,0				0,0			6,9	0,0		
Motorische Defizite	A	6,4	2,7	1,8			0,9			0,0	0,9			1,0		0,0		1,1	5,4	1,1	
	B	0,0	8,2	1,6			1,6			3,3	0,0			0,0		1,8		3,4	0,0	6,9	
Kognitive Defizite	A	3,6	0,9	0,9		2,7				7,3				3,8	1,9			16,3	7,6	4,3	
	B	13,1	0,0	0,0		1,6				9,8				5,5	3,6			3,4	10,3	0,0	
Epilepsie/Krampfleiden	A	2,7	0,9								0,0			1,0	2,9			2,2	3,3		
	B	4,9	3,3								1,6			0,0	0,0			3,4	0,0		
Hypophysensuffizienz	A	0,0	4,5												1,0			1,1	5,4		
	B	1,6	1,6												0,0			0,0	0,0		
Alopezie	A					31,8	3,6			16,4	0,0			0,0				6,5			
	B					32,8	1,6			21,3	1,6			1,8				6,9			

Symptome	Gruppe	vor RT (A: n=110, B: n=61)				während RT (A: n=110, B: n=61)				< 6 Mon. nach RT (A: n=110, B: n=61)				6 - 24 Mon. nach RT (A: n=105, B: n=55)				> 2 Jahre nach RT (A: n=92, B: n=29)				
		°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	°1	°2	°3	°4	
Hauterythem	A		17,3			0,9				2,7									1,1			
	B		34,4			1,6				1,6									0,0			
Hyperpigmentierung	A		0,0							0,9									3,3	1,1		
	B		9,8							1,6									6,9	0,0		
Fatigue	A		34,5			1,8				6,4	1,8				1,9	0,0			8,7	4,3		
	B		39,3			6,6				6,6	3,3				0,0	5,5			6,9	6,9		
Strahlennekrose	A																			2,2		
	B																			0,0		

## Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Stephanie Combs für die Promotionsmöglichkeit und Überlassung des Themas an der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar, TU München. Darüber hinaus gilt er meiner Mentorin Frau Dr. Kerstin Kessel. Ihre unermüdliche Unterstützung in allen kleinen und großen Fragen, die sich bei der Bearbeitung des Themas aufgetan haben, trug maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Ein großer Dank gilt auch allen Patientinnen und Patienten, die mit ihrer Auskunft auf postalischem oder telefonischem Weg einen unverzichtbaren Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben.

Bei Herrn Dr. Ing. Michal Devečka möchte ich mich ganz herzlich bedanken für die geduldige Kontrolle und Hilfestellung bei der Konturierung der Tumervolumina an den Planungssystemen. Auch gilt mein Dank allen hier nicht namentlich aufgeführten Ärzten/-innen, Physikern/-innen und anderen Mitarbeitern /-innen der radioonkologischen Abteilung, die mir oft mit technischem und klinischem Rat zur Seite standen.

Bedanken möchte ich mich auch ausdrücklich bei den Doktoranden-Kollegen der Radioonkologie. Die gegenseitige Unterstützung und der intensive Austausch haben zur Überwindung vieler kleiner Hürden beigetragen und eine außergewöhnliche Arbeitsatmosphäre geschaffen.

Zudem gebührt meiner Familie an dieser Stelle ein ganz besonderer Dank. Er gilt meinen Eltern Franz Fischer und Barbara Fietze-Fischer, meinem Bruder Moritz, sowie meiner Tante Karin Borys und meinem Großvater Joachim Fietze. Ihr bedingungsloser Rückhalt hat mein Studium überhaupt erst ermöglicht und mich maßgeblich zur Durchführung dieser Doktorarbeit ermutigt.

Außerdem bedanke ich mich bei meinem Partner Michael Spira für seine Begleitung und Unterstützung in allen Lebenslagen.

Ein herzliches Dankeschön auch meinen engen Freunden und all denen, die hier nicht namentlich erwähnt sind und die dennoch einen Teil zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.