

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Technischen Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. S. E. Combs

**Quantifizierung der Tumorremission mittels Tumorummetrie nach
stereotaktischer/radiochirurgischer Strahlentherapie von Meningeomen**

Marilena Theodorou

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. M. Molls
2. Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 19.08.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.03.2020 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. Einleitung | 3 |
| 1.1 Meningeome | 3 |
| 1.1.1 Inzidenz, Ätiologie..... | 3 |
| 1.1.2 Diagnostik..... | 3 |
| 1.1.3 Histologie..... | 5 |
| 1.1.4 Prognose..... | 6 |
| 1.1.5 Klinische Symptomatik..... | 7 |
| 1.1.6 Therapie | 9 |
| 1.2 Therapieansprechen nach Strahlentherapie | 14 |
| 2. Fragestellung | 17 |
| 3. Methoden..... | 18 |
| 3.1 Patienten | 18 |
| 3.2 Beschreibung der Tumorummetrie..... | 21 |
| 4. Ergebnisse | 23 |
| 4.1 Therapieansprechen..... | 23 |
| 4.2 Mediane Volumenabnahme bei Patienten mit Therapieerfolg..... | 23 |
| 4.3 Zeitpunkt der Volumenabnahme der Meningeome..... | 25 |
| 4.3.1 Zeitpunkt der Volumenabnahme der Meningeome bei der Radiochirurgie-Gruppe (RC) | 25 |
| 4.3.2 Zeitpunkt der Volumenabnahme bei der stereotaktisch fraktionierten-Gruppe (SFS).... | 25 |
| 4.4 Prognostische Faktoren für die Volumenabnahme | 29 |
| 4.5 Beispiele der Volumetrie..... | 33 |
| 4.5.1 Beispiel für die Volumetrie nach Radiochirurgie (RC)..... | 33 |
| 4.5.2 Zwei Beispiele für die Volumenabnahme nach stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie (SFS) .. | 34 |
| 5. Diskussion | 38 |
| 6. Zusammenfassung | 42 |
| 8. Literatur..... | 45 |
| 8. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen..... | 52 |

1. Einleitung

1.1 Meningeome

1.1.1 Inzidenz, Ätiologie

Inzidenz

Meningeome (altgriechisch meninx = Hirnhaut) sind gutartige, langsam wachsende Hirnhauttumoren mesenchymalen Ursprungs, die von den Deckzellen der Arachnoidea ausgehen. Sie machen 13 - 26 % aller intrakranialen Tumoren mit einer Inzidenz von 6:100.000 Einwohner pro Jahr aus. Frauen sind im Verhältnis 2:1 öfter betroffen als Männer. Am häufigsten tritt die Krankheit zwischen dem 40. und dem 60. Lebensjahr auf [53].

Ätiologie

Die Ätiologie dieser Krankheit ist bis heute unklar. Kinder, die wegen eines bösartigen Gehirntumors oder wegen Leukämie im Bereich des Gehirns bestrahlt wurden, zeigen ein erhöhtes Risiko, zu einem späteren Zeitpunkt an einem Meningeom zu erkranken. Bei jüngeren Menschen besteht eine Korrelation mit der Krankheit Neurofibromatose vom Typ II (M. von Recklinghausen). Es scheinen zudem chromosomale Allelverluste, insbesondere auf Chromosom 22 bei der Entstehung von Meningeomen eine Rolle zu spielen [43].

1.1.2 Diagnostik

In der Schnittbildgebung stellen sich die Meningeome typischerweise als glatt begrenzte Raumforderungen mit Kontakt zur Hirnhaut dar. CT-morphologisch sind sie in der nativen Sequenz hyper- bis isodens zum Hirnparenchym, hier kann auch eine Hyperostose oder eine intratumorale Verkalkung zur Darstellung kommen. Falls eine Knochenarrosion vorliegt, kann dies ebenfalls am besten in der Computertomografie diagnostiziert werden.

In der Kernspintomografie zeigen Meningeome sowohl in der T1- als auch im der T2-gewichteten nativen MR-Bildgebung ein isointenses Verhalten zum Kortex (siehe Abb. 1 a,

b). Nach der intravenösen Kontrastmittelgabe (Gadolinium) erkennt man eine kräftige und homogene Kontrastmittelaufnahme (siehe Abb. 1c) und häufig eine typische zipfelförmige, durale Kontrastmittelanreicherung an der Tumorbasis, das sogenannte Dural-tail-Zeichen (siehe Abb. 2). Trotz der raumfordernden Wirkung, ist das Ödem häufig nicht sehr ausgeprägt.

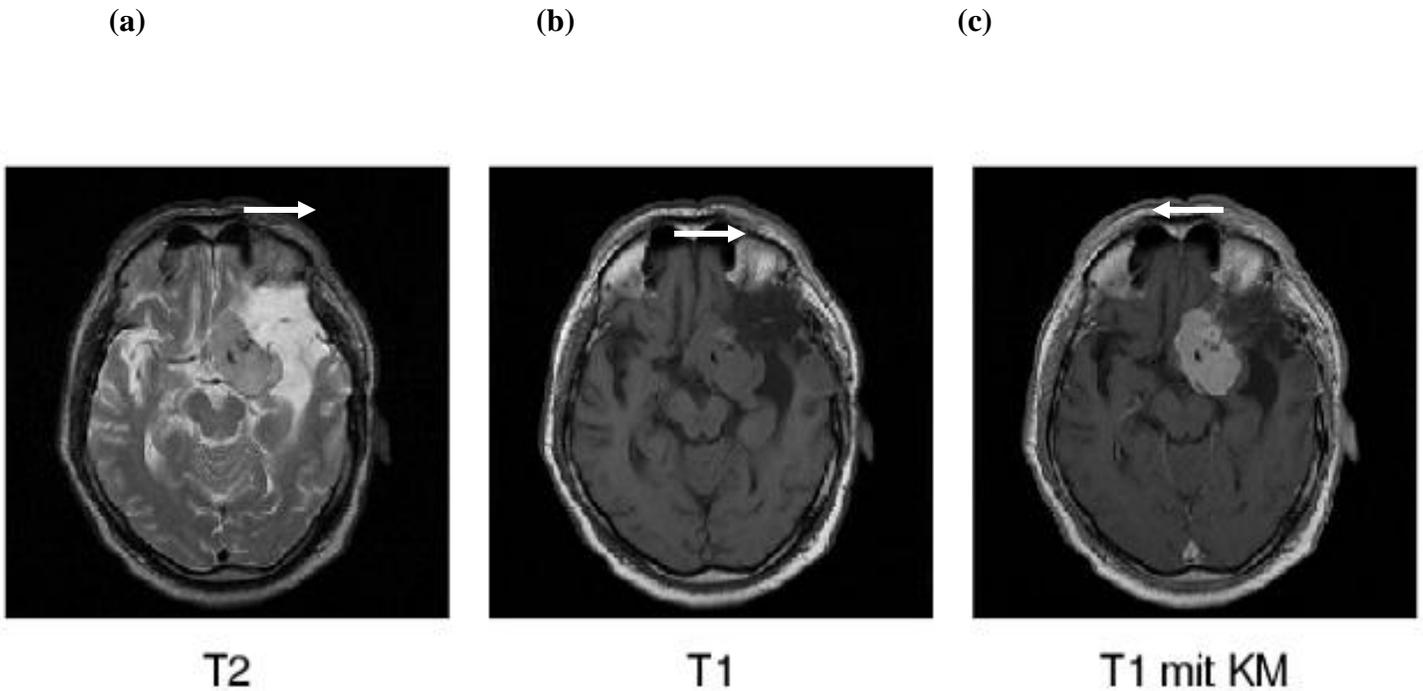


Abb. 1 Kernspintomografie bei Rezidiv eines Keilbeinflügel-Meningeoms mit Ödem in T2-Sequenz (a), T1-Sequenz nativ (b) und T1-Sequenz mit i.v. Kontrastmittel (c) In der axialen T2- Sequenz (1a) ist eine scharf begrenzte flau signalhyperintense ovaläre Raumforderung in der mittleren Schädelgrube links temporal erkennbar mit Pelottierung der angrenzenden A. cerebri media links. In der axialen T1-Sequenz nativ (1b) imponiert diese Raumforderung nahezu signalisointens zum Hirnparenchym. Nach Kontrastmittelgabe in der T1-Sequenz axial (1c) nimmt die Raumforderung kräftig und homogen Kontrastmittel auf.

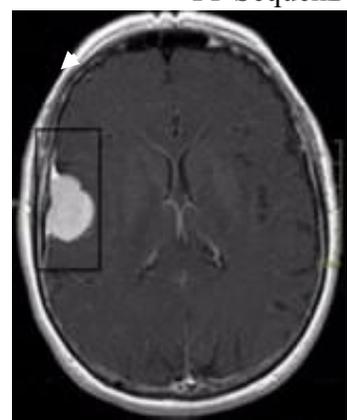


Abb. 2 Kernspintomografie, T1-Sequenz, axialer Schnitt eines Konvexitätsmeningeoms nach i.v.-Kontrastmittelgabe. Es zeigt sich frontal rechts über der Grosshirnkonvexität ein halbmondförmig konfiguriertes extraaxial gelegenes Meningeom, welches kräftig und homogen Kontrastmittel aufnimmt. Die Pfeile kennzeichnen die angrenzenden Meningen, welche verdickt sind und eine vermehrte Kontrastmittelgabe zeigen (sog. Dura tail Zeichen)

1.1.3 Histologie

Die World Health Organisation (WHO) unterscheidet gutartige Meningeome Grad I und II von der bösartigen Form Grad III [24]. Grad I-Meningeome weisen die charakteristischen Merkmale aller gutartigen Tumore auf. Diese sind langsames Wachstum, niedrige Mitosenzahlen und eine regelrechte Kern-Plasma-Relation. Grad III-Meningeome erfüllen die Kriterien von bösartigen Tumoren mit schnellem Wachstum, der Tendenz zu rezidivieren, dem Auftreten vieler Mitosen und Nekrosen und einer verschobenen Kern-Plasma-Relation [46].

Meningeome haben ihren Ursprung in den Arachnoidalzellen, weshalb sie eine typische zwiebelschalenartige Anordnung aufweisen, die den typischen Psammomkörper bildet. Ein anderes histopathologisches Merkmal ist die Kapselbildung. Meningeome in der Nähe des Schädelknochens können zu einer reaktiven Schädelhyperostose führen [44].

Das Rezidivrisiko bei Grad-I-Meningeomen ist niedriger als bei höhergradigen Meningeomen. 90 % der Meningeome sind gutartig. Das atypische Grad II-Meningeom tritt mit einer Häufigkeit von 5 % auf [24]. Die häufigste Erscheinungsform des bösartigen Meningeoms ist das anaplastische Meningeom (III) mit einem Vorkommen von 2 - 10 % aller Meningeome.

Die folgende Tabelle (Tab. 1) stellt die Gliederung nach histologischen Subtypen, deren Häufigkeit und die WHO-Graduierung dar.

| Histologischer Subtyp | Häufigkeit | WHO-Grad |
|----------------------------|------------|----------|
| Meningotheliomatös | 50-60% | I |
| Fibrös (fibroplastisch) | 7-25% | I |
| Transitionalzell-Meningeom | 20-40% | I |
| Psammomatös | Selten | I |
| Angiomatös | 5% | I |
| Mikrozystisch | Selten | I |
| Sekretorisch | Selten | I |
| Lymphoplasmazellenreich | Selten | I |
| Metaplastisch | Selten | I |
| Chordoid | Selten | II |
| Klarzellenmeningeom | Selten | II |
| Atypisches Meningeom | 5% | II |
| Anaplastisch | 1,2-10% | III |
| Papillär | Selten | III |
| Rhabdoid | Selten | III |

Tabelle 1 Histologische Subtypen von Meningeomen, deren Häufigkeit und WHO-Graduierung, Kleihues et al., [24]

1.1.4 Prognose

Die Prognose von Patienten mit Meningeomen ist generell gut. Mehr als 90% aller Meningeome sind histopathologisch gutartig mit einer langsamen Wachstumstendenz. Das durchschnittliche Wachstum liegt bei ca. 1-2 mm pro Jahr. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist bei gutartigen Meningeomen niedriger als bei höhergradigen Meningeomen.

Nach kompletter Resektion von Meningeomen liegt die lokale Tumorkontrolle bei etwa 90 %. Die postoperative Strahlentherapie nach einer subtotalen Resektion verbessert die lokale Tumorkontrolle [14, 39]. Das 5-Jahres- bzw. 10-Jahres-rezidivfreie Überleben liegt bei 100% bzw. 85% [6, 13, 32, 39].

1.1.5 Klinische Symptomatik

Aufgrund der anatomischen Lagebeziehung sind die häufigsten Symptome bei Meningeomen der Schädelbasis Hirnnervenausfälle wie Abducensparese (VI.) mit Doppelbildern und Mobilitätsstörungen des betroffenen Auges aufgrund einer Augenmuskellähmung, Facialisparese (VII.), Trigeminalneuralgie (V.), Okulomotoriusparese (III.) mit Beeinträchtigung der Augenmuskeln und daraus folgender Akkommodationsstörung, Ptosis und Schielen. Meningeome ausserhalb der Schädelbasis sind häufig asymptomatisch. Je nach Grösse und Lokalisation können aber auch Visusstörungen, Hemiparese, epileptische Anfälle oder eine Hirndrucksymptomatik vorkommen. Obwohl die Prognose für Patienten mit Meningeom sehr gut ist, kann die Lebensqualität der betroffenen Person beeinträchtigt sein.

In Tabelle 2 sind die Lokalisationen, deren Häufigkeit und die dabei möglicherweise auftretenden klinischen Symptome aus einem historischen Kollektiv aufgeführt.

| Lokalisation | Klinische Symptomatik | Häufigkeit |
|-------------------------------------|---|-------------------|
| Parasagittal | Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, Hemiparese, mentale Störungen, Sehstörungen, Blasenentleerungsstörungen, andere fokale Symptome | 21 % |
| Laterale Konvexität | Lange Anamnese, kognitive Störungen, Hirndruckerhöhung, fokale motorische und sensible Anfälle, manchmal asymptotische Vorwölbung einer Beule an der Kalotte | 17 % |
| Keilbeinflügel (Sphenoidal) | Ipsilateraler schmerzloser, nicht pulsierender Exophthalmus, Visusstörung, Doppelbilder, Parese der Nn. III, IV, VI, Sensibilitätsausfall N. V/1, fokale Anfälle, Hyposmie, Hirndruck, Hyperostosis, Hörverlust durch Obliteration der Tuba eustachii bei Ausdehnung in den parapharyngealen Raum, Epistaxis, Doppelbilder bei Funktionsbeeinträchtigung des Sinus cavernosus | 17 % |
| Olfaktoriusgrube | Ipsi- oder bilaterale Hyp-/Anosmie, Foster-Kennedy-Syndrom (ipsilaterale Optikusatrophie und kontralaterales Papillenödem) mit beidseitiger Erblindung, Kopfschmerzen, psychische Veränderungen (Distanzlosigkeit, Vergesslichkeit, Apathie, Enthemmung), Anfälle, Blaseninkontinenz | 9 % |
| Suprasellär | Chiasmasyndrom mit bitemporaler Hemianopsie, Optikusatrophie bei primär normaler, Sellakonfiguration, Papillenödem, Erblindung, hypothalamisch-hypophysäre Insuffizienz | 9 % |
| Hintere Schädelgrube | Kleinhirnsymptome, Hydrozephalus, Kopfschmerz, Tinnitus | 7 % |
| Spinal | Schmerzen, progredierendes Querschnittssyndrom | 6 % |
| Optikusscheiden und Orbita | Sehstörungen, Visusverlust, Exophthalmus, Mobilitätsstörungen, Papillenveränderungen | 4 % |
| Fossa temporalis | Kontralaterale Halbseitensymptome, Sprachstörungen, fokale Anfälle | 2,50 % |
| Falx | Frontalpol: Kritikminderung, Gedächtnisstörung, Apathie, Konzentrationsstörung, Primitivreflexe, horizontale Blickparese, fokale Anfälle medialer Frontallappen, Urininkontinenz, Gangapraxie | 2,50 % |
| Plexus chorioideus-Ventrikel | Kopfschmerzen, Hydrozephalus, Sehstörungen, Gangstörungen, psychische Veränderungen | 2 % |
| Übrige | | 5 % |

Tabelle 2 Prädilektionsstellen von Meningeomen mit Häufigkeit in Prozent und die dadurch verursachten klinischen Symptome (Cushing, H., Eisenhardt, L. 1938, Meningiomas, Their classification, regional behavior, life history and surgical results) [5]

1.1.6 Therapie

Die Behandlung von Meningeomen besteht aus lokalen Therapiemaßnahmen. Prinzipiell kommen die Operation und die Strahlentherapie oder die Kombination von beiden in Frage. Eine systemische Therapie hat sich für die Behandlung von Meningeomen bisher nicht etabliert. Ein hoher Prozentsatz der Meningeome weist Progesteron- und/oder Östrogenrezeptoren auf [55]. Möglicherweise sind daher Frauen häufiger betroffen als Männer. Zudem wird während einer Schwangerschaft eine Wachstumsbeschleunigung beobachtet [55]. Waelti et al. [52] stellten in vitro fest, dass Medroxyprogesteron-Acetat die Zellvermehrung von Meningeomzellen hemmen kann. Aufgrund der hormonassoziierten Regulationsmechanismen könnte eine antihormonelle Therapie eine Therapiemöglichkeit darstellen. Dazu sind allerdings keine systematischen Untersuchungen bekannt.

1.1.6.1 Operation

Die operative komplette Resektion des Tumors kann bis zu 100 % lokale Tumorkontrolle erreichen. Eine solche Resektion ist bei ungünstiger Lokalisation des Meningeoms allerdings nicht immer möglich. Die Radikalität der Resektion wird nach Simpson in Grad I-V eingeteilt und ist neben dem Tumorgrad ausschlaggebend für die Einschätzung des Rezidivrisikos (Tab. 3).

| Simpson Grad | Beschreibung | Rezidivrate nach 5 Jahren (%) |
|---------------------|--|--------------------------------------|
| I | Komplette Tumorentfernung einschließlich der befallenen Dura und des befallenen Knochens | 9 |
| II | Komplette Tumorentfernung mit Koagulation der Dura und/oder des Knochens | 19 |
| III | Komplette makroskopische Tumorentfernung ohne Entfernung der Dura und/oder des Knochens | 29 |
| IV | Nur Biopsie, Tumor in situ belassen | 44 |
| V | Nur Tumordekompression | keine Angabe möglich |

Tabelle 3 5 Jahres-Rezidivrate in Abhängigkeit vom intraoperativ belassenen Tumorrest, Simpson Grad I-V [48]

1.1.6.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kann an jeder Tumorlokalisation durchgeführt werden. Für die Anwendung der Strahlentherapie werden bei der weitaus überwiegenden Zahl der Patienten Photonen eingesetzt. Die Indikation zur Strahlentherapie stellt sich entweder primär, oder postoperativ in Abhängigkeit von der Einschätzung des Rezidivrisikos, bzw. bei progredientem Resttumor. Barbaro et al. [3] verglich zwei Gruppen von Meningeomen mit und ohne postoperative Strahlentherapie nach subtotaler Resektion. Die Rezidivrate bei Patienten nach alleiniger subtotaler Resektion lag bei 60 % im Vergleich zu 33 % bei der Gruppe mit postoperativer Strahlentherapie nach subtotaler Resektion. Die lokale Tumorkontrolle von Meningeomen nach stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie oder Radiochirurgie liegt bei 90 %. Das progressionsfreie Überleben nach 5 bzw. 10 Jahren nach Strahlentherapie liegt bei 100 % und 85 %. [1, 6, 7, 20, 26, 29, 31, 32, 34, 49, 51].

1.1.6.2.1 Technik der Strahlentherapie

Für die klassische Strahlentherapie in 3D-Technik wird die Tumorregion (sichtbarer Tumor in der Bildgebung) mit einem Sicherheitsabstand von 1-1,5 cm einbezogen. Mit modernen Techniken können die Sicherheitsabstände aufgrund der höheren Präzision bei der Bestrahlung geringer gehalten werden.

Unter dem Begriff „stereotaktische Strahlentherapie“ werden konforme Bestrahlungstechniken zusammengefasst, die mittels stereotaktischer Koordinaten eine geometrisch präzise Applikation der Strahlendosisverteilung auf ein räumlich abgegrenztes Zielvolumen ermöglichen und gleichzeitig durch einen steilen Dosisabfall zum gesunden Gewebe hin charakterisiert sind. Die hohe Genauigkeit der Bestrahlung wird durch besondere stereotaktische Fixierungs-, Lokalisations-, und Positionierungsgeräte erreicht, die eine Lagerungsgenauigkeit im Bereich von 1-2 mm ermöglichen. Mit diesen Geräten kann ein im Körper des Patienten definierter Zielpunkt genau in das Isozentrum des Linearbeschleunigers justiert werden. Die extreme Fokussierung der Strahlung auf das Zielvolumen wird durch nicht-koplanare isozentrische Vielfelder- oder Bewegungsbestrahlungstechniken

(„Konvergenzbestrahlung“) erzielt, die dreidimensional geplant werden. Durch die Genauigkeit der Bestrahlung kann der Sicherheitssaum zwischen GTV (gross tumor volume) oder CTV (clinical target volume) und PTV (planning target volume) minimiert werden. Die zum Einsatz kommenden Konvergenzbestrahlungstechniken führen zu einer maximalen Schonung des gesunden Gewebes [18].

Die stereotaktische Strahlentherapie wird in fraktioniertem Schema (stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie, SFS) oder als Einmalbestrahlung (Radiochirurgie, RC) durchgeführt. Ein Beispiel für die Bestrahlung eines frontobasalen Meningeoms, die Bestrahlungsplanung mit der fusionierten MR und PET, die Bestrahlungsfelder und die Dosisverteilung zeigt die Abbildung 4.

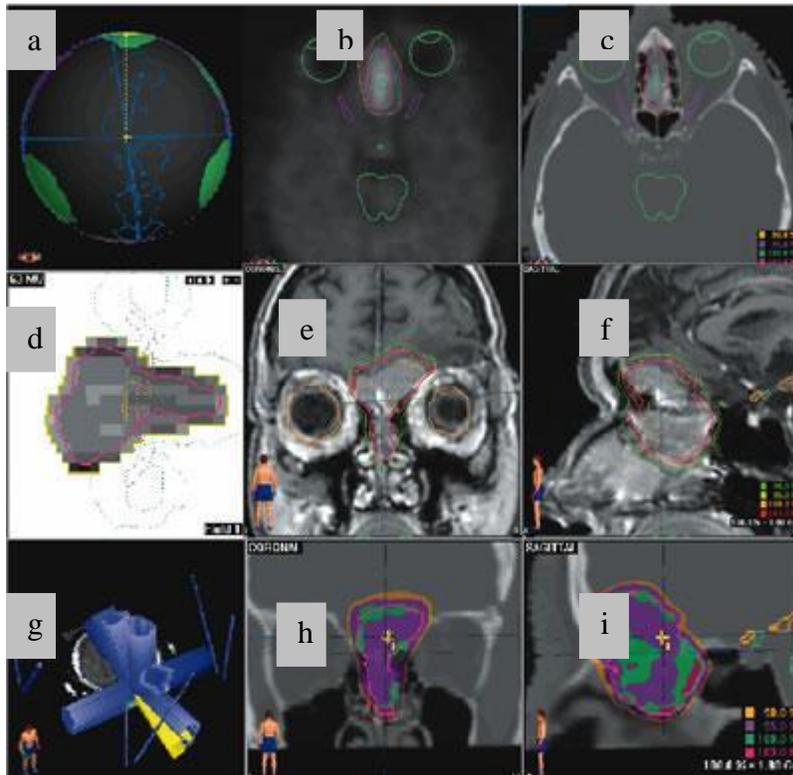


Abb. 4 Meningeom (Frontobasis, Ethmoidalzellen), Bestrahlungsplanung nach Methionin-PET/MRT/CT-Bildfusion und stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie am Linearbeschleuniger, Grosu et al. [17]

Beschreibung des Bestrahlungsplanes

- (a) schematische Darstellung der Bestrahlungsfelder: 3 Felder
- (b) axialer Schnitt des frontobasalen Meningeoms und Konturierung des Zielvolumens in das Methionin-PET
- (c) Planungs-CT-Knochenfenster axial mit der Konturierung des Zielvolumens in die Frontobasis sowie der Risikoorgane (Augen, Sehnerven, Hirnstamm, Chiasma)
- (d) schematische Darstellung einer Sektion durch ein Bestrahlungsfeld, das irreguläre Form aufweist und mit den Multileafs-Kollimatoren exakt abgebildet wird
- (e-f) MRT koronar (e) und sagittal (f) nach der Fusion mit dem Planungs-CT und nach der Konturierung des Tumors (Dosisverteilung erkennbar durch verschiedene Farbe)
- (g) 3-dimensionale Darstellung der Bestrahlungsfelder
- (h-i) Planungs-CT-Knochenfenster koronar (h) und sagittal (i) mit der Dosisverteilung im Tumor (farbig dargestellt: grün 100 %, lila 97 % und orange 60 % der erwünschten Strahlendosis im Tumor). Bemerkenswert sind die konformale an die Tumorkonturen angepasste und relativ homogene Dosisverteilung und die effektive Schonung des gesunden Gewebes, z. B. an Augen und Hirngewebe.

1.1.6.2.2 Behandlung von Meningeomen mittels Stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie (SFS)

Bei großen Tumoren oder bei Tumoren mit unmittelbarer Nähe zu kritischen Organen wie z.B. Sehnerv und Chiasma, wird die stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie eingesetzt [30]. Aufgrund der präzisen Technik ist nur ein sehr geringer Sicherheitsabstand zum klinischen Zielvolumen (Definition für klinisches Zielvolumens) für die Lagerungsungenauigkeit nötig (in der Regel 2 - 3 mm). Im Rahmen einer Bestrahlungsplanung und der erforderlichen Anwendung von Computer- (CT) und Kernspintomografie (MRT) ist die intravenöse Gabe von Kontrastmittel (KM) notwendig [2, 33]. Die Fixierung des Kopfes wird mittels einer speziellen Gesichtsmaske durchgeführt (Abb. 5).



Abb. 5 Gesichtsmaske für die Fixierung des Kopfes bei der Durchführung der stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie

1.1.6.2.3 Behandlung von Meningeomen mittels Radiochirurgie (RC)

Eine radiochirurgische Behandlung (einmalige stereotaktische Bestrahlung mit hoher Gesamtdosis) ist bei kleinen Meningeomen oder bei Tumoren mit ausreichender Entfernung zu Risikoorganen möglich [19, 26, 34, 38]. Der Tumor darf sich nicht in der Nähe von Risikoorganen wie Sehnerven, Chiasma oder Hirnstamm, befinden. Bei einem ausreichenden Abstand des Tumors zu strahlensensiblen Risikostrukturen von mindestens 5 mm (Liscak et al., 1995 [31], Wowra et al., 1997 [54]) kann die Radiochirurgie als empfohlene Wahltherapie bei den kleinvolumigen Meningeomen eingesetzt werden. Bei der Radiochirurgie kann eine einmalige Dosis zwischen 12 und 22 Gy appliziert werden.

Die Fixierung des Kopfes erfolgte bis vor einigen Jahren mittels eines stereotaktischen Kopfringes. Im Bereich der technischen Ausstattung bietet die Kopfstereotaxie heutzutage das Exactract-System, das nicht-invasiv und dabei ebenso präzise wie der Kopfring angewendet werden kann.

Die lokale Tumorkontrolle (LC) nach der Radiochirurgie wird in der wissenschaftlichen Literatur zwischen 82 - 100 % über einen Zeitraum von 13 - 103 Monaten angegeben

(Kondziolka et al., 1999 [27], Pendl et al., 1997 [41], Roche et al., 2003 [44], Zachenhofer et al., 2006 [56]). Im Allgemeinen wird die Radiochirurgie gut und ohne wesentlich radiogen bedingte Nebenwirkungen vertragen. Zur Vorbeugung eines radiogen bedingten Ödems wird in der Regel Kortison (Fortecortin) für drei bis vier Tage nach der Radiochirurgie rezeptiert.

Ebenfalls muß darauf hingewiesen werden, dass das Risiko für eine radiogen bedingte Radionekrose mit der Folge der entsprechenden neurologischen Ausfallerscheinungen bei 2 - 10 % liegt. Das Radionekrosrisiko nach Radiochirurgie oder stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie für die Behandlung der Hirnmetastasen liegt zwischen 2-10 % . Da Daten zur Radionekrose nach Meningeombestrahlung fehlen, trifft man auf der Basis von Daten zur Therapie von Hirnmetastasen Aussagen bezüglich des Radionekrosrisikos. [35, 40],

1.2 Therapieansprechen nach Strahlentherapie

Die bis dato veröffentlichten Studien über Meningeome, die stereotaktisch fraktioniert oder radiochirurgisch bestrahlt wurden, zeigen eine lokale Tumorkontrolle (LC) von 90 - 100 % [6, 7, 12, 20, 31, 32, 37, 49, 51].

Die Tabelle 4 zeigt verschiedene Studien über Meningeome, die entweder radiochirurgisch oder stereotaktisch fraktioniert bestrahlt wurden. Die Radiochirurgie (RC) führt zu einer lokalen Kontrolle des bestrahlten Meningeoms von 92 - 99 % bei einer medianen Follow-Up-Zeit (mFU) von 7-96 Monaten. Die lokalen Kontrollraten für die stereotaktisch fraktioniert (SFS) bestrahlten Meningeome beliefen sich bei einem medianen Follow-Up von 21-68 Monaten ebenfalls auf 92 - 99 % . Diese Studien der Tabelle 4 basieren alle auf der traditionellen Messung von Tumor-Durchmessern mit dem Instrument der MRT. Die gemessenen Regressionen lagen bei der Durchführung der Radiochirurgie (RC) bei 33 - 92 % und nach der stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie (SFS) bei 14 - 46 %.

Die Tumoren in den angeführten Studien wurden radiologisch mittels MRT in drei Ebenen (axial, koronar, sagittal) gemessen. Die MRT wurde in den meisten Fällen in 3-5 mm Schichten durchgeführt. Als "Radiologische Regression" (RR) wird eine Abnahme des Tumors in einer oder in allen drei Ebenen definiert. Einige Autoren wie Spiegelmann et al. [49] definieren eine "Radiologische Regression" durch eine Abnahme von mindestens 10 % des Tumordurchmessers in einer Ebene. Eine exakte Definition der "Radiologischen Regression" existiert nicht. Jeder Autor hat unterschiedliche Kriterien für die "Radiologische

Regression“. Eine genaue Abmessung in der MRT ist schwierig aufgrund der komplex geformten Meningeome.

| Autor | Patienten | mFU in Monaten | Tumolvolumen in ml (mTV) | mDosis in Gy | LC (%) | RR (%) |
|--|------------------|-----------------------|---------------------------------|---------------------|---------------|---------------|
| <u>RC (Radiochirurgie)</u> | | | | | | |
| Kondziolka [28] | 50 | 7(6-13) | NA | 10-25(16,7) | 96 | NA |
| Duma [8] | 34 | 48(6-54) | 0,5-20,4 | 10-20(16) | 100 | NA |
| Ganz [11] | 20 | 15(12-27) | NA | 5,1-28,5 | 80 | NA |
| Nikolato [38] | 138 | 48(12-84,5) | NA | 15(11-22,5) | 97 | 61 |
| Liscak [31] | 176 | 36(6-110) | 5,3(0,12-36,5) | 12(6,5-20,4) | 97 | 73 |
| Iwai [22] | 24 | 17(6-36) | 0,1-28,6(11) | 8-15(10,6) | 100 | NA |
| Morita [36] | 88 | 35(12-83) | NA (10) | 12-20(16) | 98 | NA |
| Kreil [29] | 200 | 96 (60-144) | 6,5 (0,38-89,8) | 12 (7-25) | 97,5 | 56,5 |
| Kondziolka [27] | 99 | 60-120(NA) | 0,24-24(4,7) | 9-25(16) | 93 | NA |
| Aichholzer [1] | 46 | 48(36-76) | NA | 9-25(15,9) | 97,5 | NA |
| Pendl [42] | 164 | 55(25-97) | 0,5-89,9(8,3) | 7-25(12) | 98 | NA |
| Kobayashi [25] | 54 | 84(60-108) | NA | NA(14,5) | 89 | NA |
| Eustacchio [10] | 121 | 82(60-117) | 0,5-89,9(6,8) | 7-25(13) | 98,3 | 60 |
| Zachenhofer [55] | 36 | 96 | 20 (7-40) | 9-25 | 94 | 33 |
| Lee [30] | 159 | 35 | 6,5 | 13 | 94 | 34 |
| Hakim [19] | 127 | 31 (1,2-79,8) | 4 (0,16-51,2) | 15(9-20) | 92 | NA |
| Engenhardt [9] | 17 | 40(1-60) | NA | NA | 94 | NA |
| Chang [4] | 55 | 49(17-81) | 0,45-27,65(7,33) | 12-25(18,3) | 98 | NA |
| Villavicencio [51] | 56 | 26(6-66) | NA | 12-18,5(15) | 95 | 41 |
| Spiegelmann [49] | 42 | 36 (12-84) | 8 (0,6-19) | 14(12-17) | 98 | 60 |
| Deinsberger [7] | 37 | 66 (12-96) | 6 (0,7-22) | 14,6(13-18) | 97 | 92 |
| <u>SFS (stereotaktisch fraktioniert.)</u> | | | | | | |
| Jalali [23] | 41 | 21 (6-62) | 18 (2,5-183) | NA(50-55) | 100 | 27 |
| Selch [47] | 45 | 36 | 15 (1,4-66) | 50,4(42,5-54) | 97,4 | 18 |
| Milker-Zabel [32] | 317 | 68 | 34 | 57,6 | 93 | 23 |
| Henzel [20] | 224 | 36 | 9 | 55,8(50,4-67,5) | 97 | 46 |
| Debus [6] | 189 | 35 | 52,5 (5,2-370) | 56,8 | 98 | 14 |
| | | | | | | |

Tabelle 4 Literatur-Übersicht zu 26 Studien die das Ansprechen auf stereotaktische Strahlentherapie mit MRT und Bestimmung von Tumordurchmesser-Regressionen evaluierten. Die waren Meningeome, radiochirurgisch oder stereotaktisch fraktioniert bestrahlt.

mFU= mediane Nachbeobachtungszeit, mTV = medianes Tumolvolumen, NA= nicht angegeben,
mDosis= mediane Dosis, RR=radiologische Regression der Patienten, LC= lokale Kontrolle

Die Arbeitsgruppe von Henzel et. al. [20] hatte wie die anderen 25 Arbeitsgruppen (s. Tabelle 4) die Tumorregression 'radiologisch' mit Durchmesserbestimmungen evaluiert. Gleichzeitig haben Henzel et. al. [21] bisher als einzige Gruppe weltweit die Regressionen auch mit der Methode der Volumetrie gemessen.

Henzel et al. [20] sahen eine "Radiologische Regression" bei 46 % der Patienten. Im Unterschied hierzu fand dieselbe Autorengruppe [21] eine "Quantitative Tumolvolumenreduktion" bei 18,1 % der Patienten nach 6 Monaten, 26,2 % nach 12 Monaten und 30,3 % nach 18 Monaten. Das Vorgehen bei der Bestimmung der "Quantitativen Tumolvolumenreduktion" wird im Teil "Methoden" näher beschrieben.

2. Fragestellung

Alle bisherigen Daten [6, 7, 20, 31, 32, 37, 49, 51] zeigen, daß etwa 90 % der strahlentherapeutisch behandelten Meningeome einen Therapieerfolg im Sinne von lokaler Kontrolle zeigen. Ein Therapieerfolg bedeutet einen stable-disease-Zustand (Status idem) oder eine Regression von Durchmessern. In den 14 erwähnten Studien (Tab.4) zeigen sich zwischen 14 und 92 % radiologische Regressionen (RR) der Tumoren im Sinne von Durchmesserabnahmen. Die radiologische Regression (RR) hat eine sehr breite Spanne, weil sie in den Studien unterschiedlich definiert ist. Debus et al. [6] definierten eine radiologische Regression als eine Abnahme von mehr als 50 % der größten Durchmesser und fanden diese im Verlauf bei 14 % der Patienten. Die Studie von Deinsberger et al. [7] definierte eine wesentliche Grössenabnahme und eine wesentliche Kontrastmittelabnahme als eine radiologische Regression. Eine partielle Remission von 23 % bzw. 18 % der Patienten wurde in den Studien von Milker-Zabel [32] und Selch [47] als radiologische Regression angegeben. Eine einheitliche Definition der radiologischen Regression ist nicht festgelegt. Die einzige bekannte Studie, die sich speziell mit Tumorummetrie als Kriterium des Remissionsverhaltens von Meningeomen nach stereotaktischer Strahlentherapie beschäftigt hat, ist die Studie von Henzel et al. [21]. Die Studie evaluierte das Volumen von Schädelbasismeningeomen in Abständen von sechs, zwölf und achtzehn Monaten nach stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie. Es zeigte sich eine Tumorummetriereduktion von 18,1, 26,2 und 30,3 %.

In dieser Arbeit wurde die Volumenabnahme von Meningeomen nach SFS oder RC zu unterschiedlichen Zeitpunkten evaluiert. Darüber hinaus wurden mögliche Einflussfaktoren auf die Volumenabnahme nach Strahlentherapie untersucht. Methodisch basiert die vorliegende Arbeit auf der Volumetrie, die das jeweils aktuelle MRT mit dem Planungs-MRT vor Start der Strahlentherapie vergleicht (s. Methode).

3. Methoden

3.1 Patienten

Im Zeitraum von Oktober 1999 bis Mai 2005 wurden in der “Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie“ des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München 114 Meningeom-Patienten stereotaktisch bestrahlt. 98 Patienten wurden stereotaktisch fraktioniert (SFS) bestrahlt und 16 Patienten erhielten eine radiochirurgische Therapie (RC). Diesen Patienten wurde eine volumetrische Untersuchung im Rahmen der Nachsorge mit 3-D MRT in “Stereotaxie-Sequenz“ an der Radiologie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität in München angeboten. Die Abbildung 6 zeigt die Gesamtpatientenzahlen, die Zahl der Patienten, die nach der Strahlentherapie progredient wurden, die der Patienten, die an der Studie teilgenommen haben und diejenige der Patienten, die die Studie abgelehnt haben. An der “Volumetrie-Studie“, die in engerem Sinne Gegenstand dieser Arbeit ist, beteiligten sich letztlich 59 Patienten.

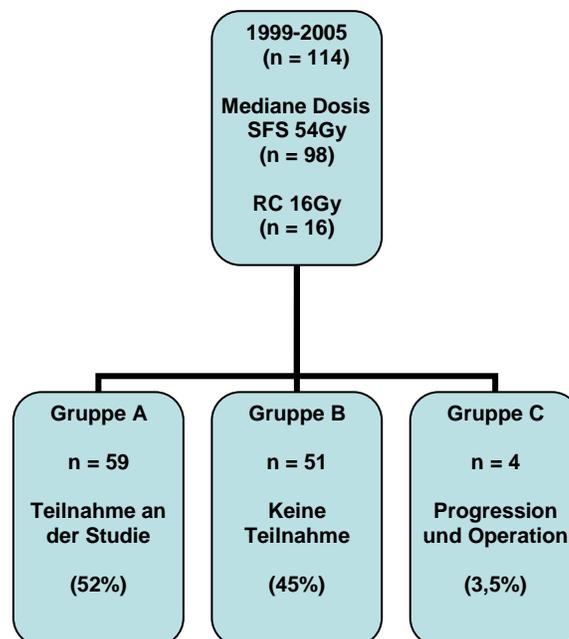


Abbildung 6 Das Diagramm stellt die drei Gruppen der Patienten (n) dar, die wegen eines Meningeoms stereotaktisch fraktioniert (SFS) oder radiochirurgisch (RC) bestrahlt wurden, so wie die Teilnahme dieser Patienten an der Studie

Gruppe A: Diese Gruppe umfaßt 59 Patienten (52 %), die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben

Gruppe B: Von den 51 Patienten, die an der Studie nicht teilgenommen haben, haben 28 als Grund die zurückzulegende Entfernung zur Klinik angegeben, 4 (3,5 %) hielten sich im Ausland auf, 13 Personen verstarben zwischenzeitlich aufgrund anderer unterschiedlichen Erkrankungen, bei 3 Patienten bestand eine Kontraindikation für die MRT (Herzschrittmacher, Metall im Kopfbereich), ein Patient hatte sich aufgrund fehlender Krankenversicherung der Nachsorge entzogen und 2 Patienten wurden wegen eines Optikusscheidenmeningeoms von der Studie ausgeschlossen.

Gruppe C: Bei den 4 Patienten dieser Gruppe war es nach Strahlentherapie zu einer Progression des Meningeoms gekommen, aufgrund dessen diese Patienten anschließend operiert wurden.

Details zu Gruppe A:

1. Medianes Alter

Das mediane Alter der 59 Patienten der Gruppe A lag bei 59 Jahren, der jüngste Patient war 24 und der älteste 81 Jahre alt. Die Gruppe setzte sich zusammen aus 12 männlichen und 47 weiblichen Personen

2. Bestrahlungsart

a. 38/59 Patienten wurden vor der Strahlentherapie operiert. Bei 31 Patienten handelte es sich um Grad I-Meningeome (nach WHO-Graduierung). 3 wurden als Grad II-Meningeom und einer als Grad III-Meningeom diagnostiziert. Bei 3 Patienten standen keine weiteren Angaben bezüglich der histologischen Graduierung zur Verfügung

i. 21/38 Patienten wurden wegen eines postoperativen Rezidivs bestrahlt

ii. bei 17/38 Patienten wurde die Strahlentherapie wegen eines postoperativen Tumorrestes anschließend additiv angewendet,

b. 21/59 Patienten wurden primär bestrahlt.

3. Tumorlokalisation

- a. 50/59 Meningeome waren an der Schädelbasis lokalisiert wie z. B. im Clivusbereich, im Keilbeinflügel, im Kleinhirnbrückenwinkel, frontobasal und parasellär
- b. 4/59 waren Falxmeningeome
- c. 2/59 waren frontal gelegene Meningeome
- d. 2/59 wurden als parietale Meningeome festgestellt
- e. 1/9 ist als temporal laterales Meningiom definiert

4. Die Anwendung der stereotaktischen Bestrahlung

- a. 53/59 Patienten wurden stereotaktisch fraktioniert mit einer medianen Dosis von 54 Gy (41,4 - 59,4) bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy behandelt. Die Gesamtdosis wurde auf die 95 % tumorumschließende Isodose geplant und über fünf bis sechs Felder appliziert
- b. 6/59 Patienten, die per Radiochirurgie behandelt wurden, erhielten eine mediane Dosis von 15,9 Gy (14 - 17 Gy) dosiert auf die 100 % tumorumschließende Isodose über einem Isozentrum mit neun bis zehn Feldern. Es handelte sich um Meningeome < 3 cm Durchmesser und Meningeome in günstiger anatomischer Lokalisation, d.h. nicht in der Nähe von Risikoorganen
 - i. Lokalisation der Meningeome: Bei diesen 6/59 radiochirurgisch behandelten Meningeomen sind 3 als Falxmeningeome definiert, 2 waren frontal und eines parietal lokalisiert
 - ii. Art der Radiochirurgie (primär oder postoperativ): 1/6 Falxmeningeom wurde primär radiochirurgisch behandelt und ohne histologische Sicherung primär bestrahlt. Die anderen genannten 5/6 Meningeome wurden aufgrund eines postoperativen Rezidivs radiochirurgisch behandelt. Davon waren:
 - 2/5 Meningeome Grad II-Meningeom nach WHO
 - 1/5 Meningeome Grad I-Meningeom nach WHO
 - 2/5 Meningeome wurden ohne Angabe zur histologischen Typisierung

3.2 Beschreibung der Tumorummetrie

Im Zusammenhang mit der Methode der Volumetrie möchte ich mich vorab herzlich bei Herrn Professor Dr. Rummeny und den Kolleginnen und Kollegen der Institut für Radiologie für die unkomplizierte Zusammenarbeit bei der Erstellung der MRT-Bilder bedanken.

Die 59 Patienten der Gruppe A, die eigentlicher "Gegenstand" der Arbeit sind, wurden mittels 3-D MRT zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Bestrahlung untersucht. Die Kernspintomografie (MRT) wurde nach der intravenösen Gabe des Kontrastmittels Gadolinium in „3D-Sequenz“ durchgeführt. Diese axiale T1 gewichtete Sequenz bildet das gesamte Neurocranium in 1,6 mm dünnen Schichten lückenlos ab. Die aktuelle MRT wurde mit der zur Bestrahlungsplanung in gleicher Technik initial durchgeführten MRT fusioniert (Brainscan 5.21, Fa. BrainLAB) [16]. Nach erfolgreicher Fusion der neu durchgeführten MRT mit der initialen Planungs-MRT erfolgte die Konturierung des aktuellen makroskopischen Tumorummens (gross tumor volume GTV) ohne Sicherheitsabstand. Die Konturierung erfolgte in jeder Schicht, in welcher eine Kontrastmittelaufnahme zu erkennen war. Nach der Definition der beiden GTVs in der MRT vor Strahlentherapie und in der erneut durchgeführten MRT wurden die beiden Tumorummina (initial und aktuell) vom Planungssystem errechnet und in ml dokumentiert. Diese beiden Volumina (initiales und aktuelles GTV) wurden in einer Excel-Tabelle dokumentiert. Dabei wurde auch das im Follow Up bestimmte Volumen vom initialen Volumen subtrahiert (SPSS: Statistik-Analyse Software). Anschliessend wurde die delta-GTV prozentual für jeden Patienten sowie die jeweilige prozentuale Volumenabnahme ermittelt.

Die Abbildung 7a zeigt die Konturierung eines postoperativen Schädelbasismeningeoms einer jungen Patientin im Bereich des Sinus cavernosus bei der Bestrahlungsplanung im Jahr 2000. Bei dieser Patientin wurde eine subtotale Resektion des Tumors durchgeführt. Das Schädelbasismeningeom wurde im Bereich des Keilbeins operativ teilreseziert. Der Tumorrest im Bereich des Sinus cavernosus konnte wegen des engen Kontakts zur Arteria carotis interna, zum Sehnerv, zum Chiasma und zum Hirnstamm nicht weiter operiert werden. Wegen progredienten Sehverlusts wurde die stereotaktische Strahlentherapie als

therapeutische Option indiziert. Der makroskopische Tumor wurde violett konturiert (Abb.7 a) und hatte ein Volumen von 21 ml. Im Jahr 2006 wurde die Volumetrie durchgeführt. Im Bereich von unklaren anatomischen Verhältnissen wie z.B. dem Sinus cavernosus bei Schädelbasismeningeomen wurde das Tumervolumen so konturiert, dass die ursprüngliche Region wie bei der Bestrahlungsplanung beibehalten wurde (Abb.7 b). Das aktuelle GTV wurde mit braun konturiert (Abb. 7 b) und es betrug 17 ml. Die volumetrische Abnahme war 18 %. Es zeigte sich eine leichte Abnahme der Kontrastmittelaufnahme im Bereich des Hirnstammes 54 Monate nach der Strahlentherapie.

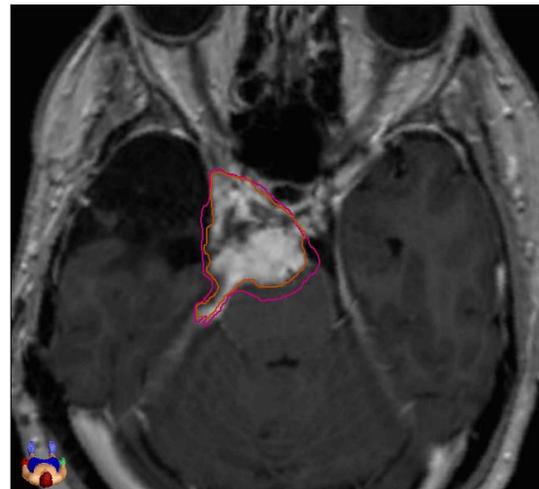
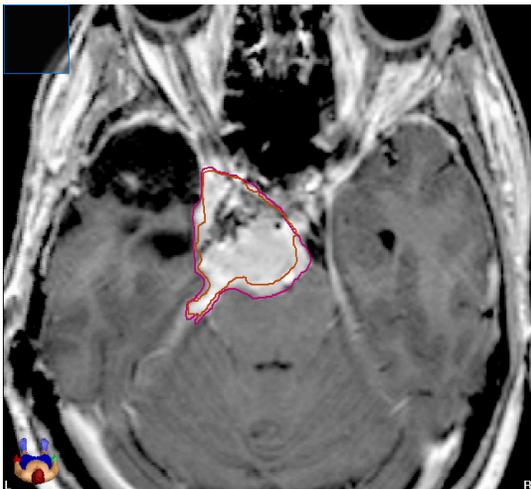


Abb. 7 a

Bestrahlungs-MRT vor Therapie (SFS)
 initiales GTV: 21,06 ml

Abb. 7 b

MRT bei der Volumetrie 54 Monate nach SFS
 aktuelles GTV 17,19 ml

die äussere Kontur: GTV bei Planung der Bestrahlung

die innere Kontur: "GTV" bei 54 Monaten nach Bestrahlung

Abbildung 7 a-b Beispiel für das Vorgehen der Konturierung im Bereich des Sinus cavernosus bei der Bestrahlungsplanung (a) und bei der Volumetrie (b) (SFS stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie)

4. Ergebnisse

4.1 Therapieansprechen

Von 114 Patienten, die zwischen 1999 und 2005 aufgrund eines Meningeoms in unserer Klinik stereotaktisch fraktioniert (SFS) oder radiochirurgisch (RC) bestrahlt wurden, unterzogen sich aufgrund einer posttherapeutischen Progression nur 4 Patienten (3,5%) einer Operation. Die übrigen 110 Patienten hatten ein gutes Therapieansprechen mit hoher lokaler Tumorkontrolle von 96,5 %. Die Verträglichkeit der Therapie war sehr gut ohne wesentliche akut oder spät aufgetretene Nebenwirkungen.

4.2 Mediane Volumenabnahme bei Patienten mit Therapieerfolg

Die Volumenabnahme der 59 Meningeome der Gruppe A (Patienten die im Follow Up an der Volumetrie teilnahmen) lässt sich auf der Basis der Anwendung der stereotaktischen Bestrahlung, wie die Tabelle 5 zeigt, folgendermassen beschreiben:

1. Die 53/59 stereotaktisch fraktioniert behandelten Patienten zeigten bei einem medianen ‚Follow-up‘ von 49,5 Monaten (11 - 95 Monate) eine mittlere absolute Volumenabnahme von 4,4 ml, was einer mittleren prozentualen Abnahme von 25,5% entspricht im Vergleich zum Ausgangsvolumen vor der durchgeführten Strahlentherapie
2. Bei den 6/59 radiochirurgisch bestrahlten Patienten mit einem medianen ‚Follow-up‘ von 53 Monaten (27 - 75 Monate) war die absolute Volumenabnahme 2,1 ml sowie die mittlere prozentuale Abnahme 44 %

Die Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse unserer Studie mit den Patientenzahlen nach Radiochirurgie (RC) oder stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie (SFS), der applizierten medianen Gesamtdosis (Gy), dem medianen Follow up (Monate) und der entsprechenden absoluten Volumenabnahme (MW: Mittelwert und SD: Standardabweichung).

| | Mediane Gesamtdosis (Gy) | Medianes Follow up (Monate) | Volumenabnahme MW und SD | |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | | | ml | % |
| RC n = 6 | 15,9 (14 - 17) | 53 (29 - 75) | 2,1 ± 1,4 (0,97 - 3,84) | 44 ± 22 (17,5 - 72,7) |
| SFS n = 53 | 54 (41,4 - 59,4) | 49,5 (11 - 95) | 4,4 ± 3,65 (0 - 18,2) | 25,5 ± 14,6 (0 - 69,9) |

Tabelle 5 Patienten, die radiochirurgisch (RC) oder stereotaktisch fraktioniert (SFS) bestrahlt wurden mit der jeweiligen absoluten Volumenabnahme und der entsprechenden prozentualen Abnahme,
MW: Mittelwert, SD: Standard Deviation

4.3 Zeitpunkt der Volumenabnahme der Meningeome

4.3.1 Zeitpunkt der Volumenabnahme der Meningeome bei der Radiochirurgie-Gruppe (RC)

Die Volumenabnahmen der Meningeome wurden 29-75 Monate (53 Monaten mediane Follow up Zeit) nach der Radiochirurgie (RC) bestimmt, wie die Abbildung 8 darstellt.

Generell war zu beobachten, daß sich die radiochirurgisch bestrahlten Meningeome relativ gut verkleinerten. Die mittlere prozentuale Abnahme lag bei 44% (min. 17,5 % - max. 72,7 %). Bei allen 6 radiochirurgisch behandelten Patienten konnte eine Abnahme des Volumens registriert werden. Die 6 Patienten wurden trotzdem weiter durch regelmäßige Nachsorgemaßnahmen untersucht.

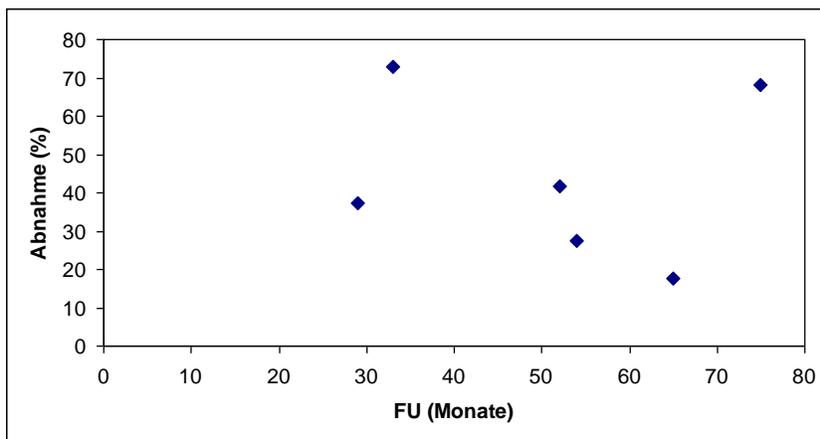


Abb. 8 Prozentuale Volumenabnahme im ‚Follow-up‘ (FU) für die Radiochirurgie-Gruppe (RC)

4.3.2 Zeitpunkt der Volumenabnahme bei der stereotaktisch fraktionierten-Gruppe (SFS)

Weitere 53 Patienten der Gruppe A (Abb. 6) wurden stereotaktisch fraktioniert bestrahlt. Die graphische Darstellung der prozentualen Volumenabnahme in Monaten nach der

stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie findet sich in der Abbildung 9. Die mittlere prozentuale Abnahme lag bei 25,5 % (min. 0 - max. 69,9 %). Bei den meisten Patienten konnte eine Volumenabnahme zwischen 20 und 40 % ca. zwei Jahre nach der SFS bestimmt werden. Nur bei einem einzigen Patienten aus der Gruppe der 53 Teilnehmer, bei dem eine Volumetrie erst 70 Monate nach der Strahlentherapie durchgeführt wurde, zeigte sich keine Abnahme des Volumens.

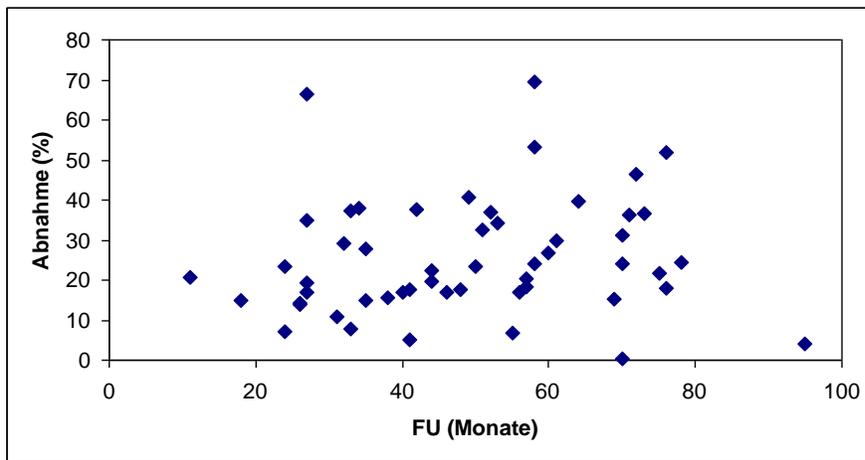


Abb. 9 Prozentuale Volumenabnahme im FU (Follow Up) nach stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie

4.3.2.1 Volumenabnahme im Zeitintervall in der SFS-Gruppe (Stereotaktische Fraktionierte Strahlentherapie)

Betrachtet man die Volumenabnahme der SFS-Gruppe in Abhängigkeit von Zeitintervallen nach Durchführung der stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie so ergeben sich folgende Mittelwerte

1. 4/53: 17% Abnahme bei Volumenbestimmung innerhalb von 24 Monaten
2. 22/53: 23% Abnahme bei Volumenbestimmungen im Zeitraum von 24 bis 48 Monaten
3. 21/53: 30% Abnahme bei Volumenbestimmungen im Zeitraum von 48 bis 72 Monaten
4. 6/53: 26% Abnahme bei Volumenbestimmungen nach dem sechsten Jahr

Die Abbildung 10 gibt eine Übersicht zu den prozentualen Volumenabnahmen der Meningeome in Abhängigkeit vom Zeitfenster, in dem die Volumina bestimmt wurden.

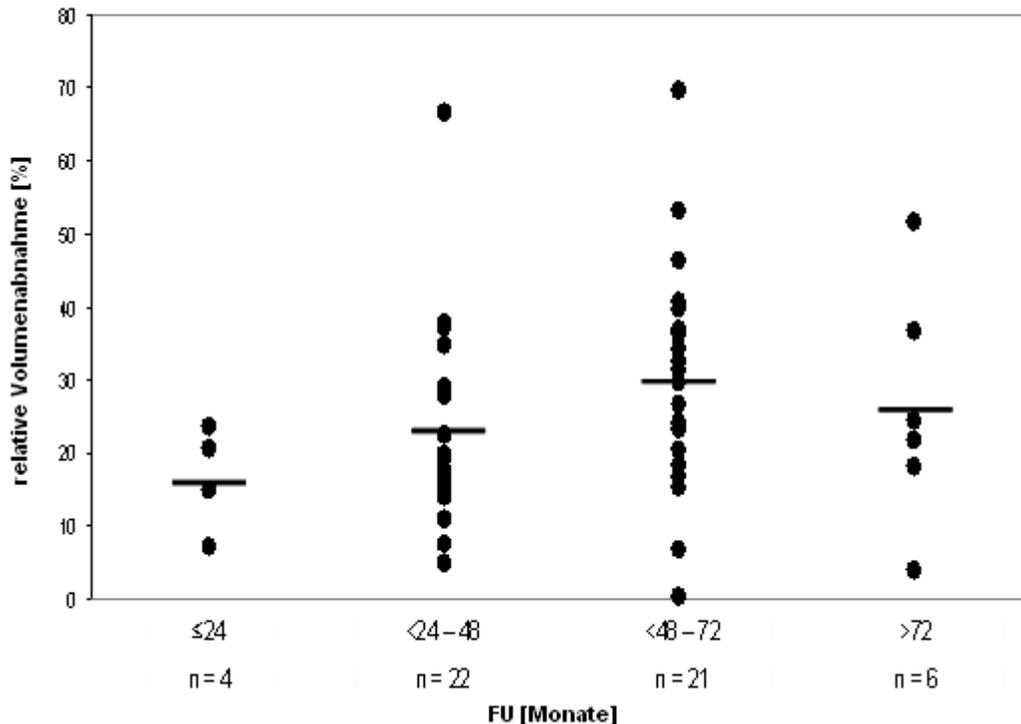


Abb. 10 Volumenabnahme in % im Zeitintervall < 24 Monate, 24 - 48 Monate, 48 - 72 und >72 Monate für alle Patienten in der SFS-Gruppe (FU: Follow Up)

Die Abbildung 11 zeigt die Abnahme der Volumina bezogen auf ein Zeitintervall <48 Monate und ein Zeitintervall >48 Monate nach stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie für die 53 Patienten der Gruppe A (Abb. 6). Aus dem Ergebniss (Abb.11) läßt sich folgendes schliessen:

1. Zeitintervall <48 Monate: bei 26/53 Patienten lag die volumetrische Tumorreduktion zwischen 10 und 40 %. Nur ein Patient hatte eine Volumenabnahme grösser als 60 % innerhalb von 48 Monate

2. Zeitintervall >48 Monate: bei den übrigen 27/53 Patienten lag die volumetrische Abnahme des bestrahlten Tumors zwischen 0 und 55 %. Nur ein Patient zeigte eine Abnahme des Volumens von 70 %. Ein einziger Patient aus dieser Gruppe hatte keine Abnahme des bestrahlten Meningeoms. Die Volumenabnahme bei Messungen später als 48 Monate nach stereotaktischer Strahlentherapie war statistisch signifikant ($p=0,026$) stärker ausgeprägt als zu früheren Messzeitpunkten.

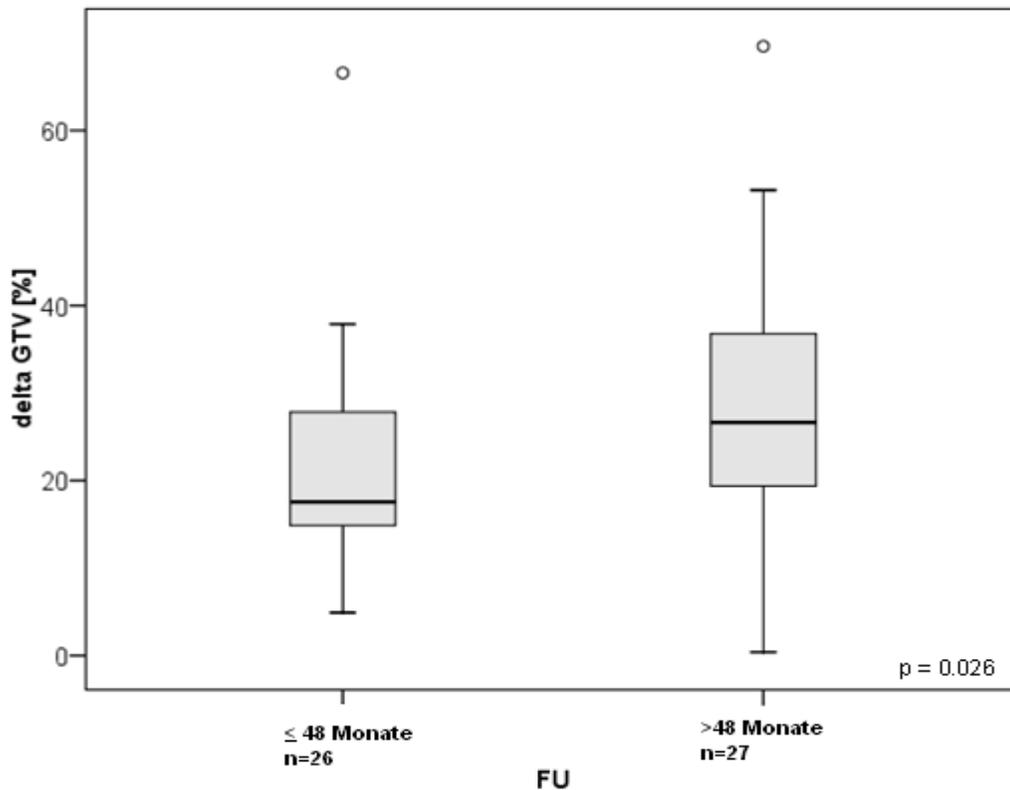


Abb. 11 Volumenabnahme (delta GTV) in % im Zeitintervall <48 Monate für 26 Patienten und >48 Monate nach Abschluss der SFS (stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie) für 27 Patienten (FU: Follow Up)

4.4 Prognostische Faktoren für die Volumenabnahme

Im Rahmen der Bestimmung eventueller prognostischer Faktoren, die die Volumenabnahme beeinflussen konnten, wurden die Bedeutung einer vorbestehenden Operation, die Ausdehnung des initialen Tumorumfangs vor der Strahlentherapie und das Alter untersucht.

4.4.1 Vorbestehende Operationen

38/59 Patienten wurden vor der Strahlentherapie operiert und die übrigen 21/59 Patienten wurden primär bestrahlt. Beide Gruppen zeigten eine Volumenabnahme zwischen 0 und 70 % wie die Abbildung 12 zeigt. Die Gruppe, die keine Operation vor der Strahlentherapie hatte, zeigte eine Volumenabnahme von 0 bis 40 %, die Gruppe, die vor Strahlentherapie operiert wurde, zeigte eine Volumenabnahme von 0 bis 70 %. Hinsichtlich der beiden Gruppen ist kein statistisch signifikanter Unterschied anhand des Mann-Whitney-Tests mit einem Signifikanzwert von 0,284 (p-Wert) zu erkennen. Es wird davon ausgegangen dass, die Operation die Tumorumfangsabnahme nach postoperativer stereotaktischer Strahlentherapie nicht beeinflusst.

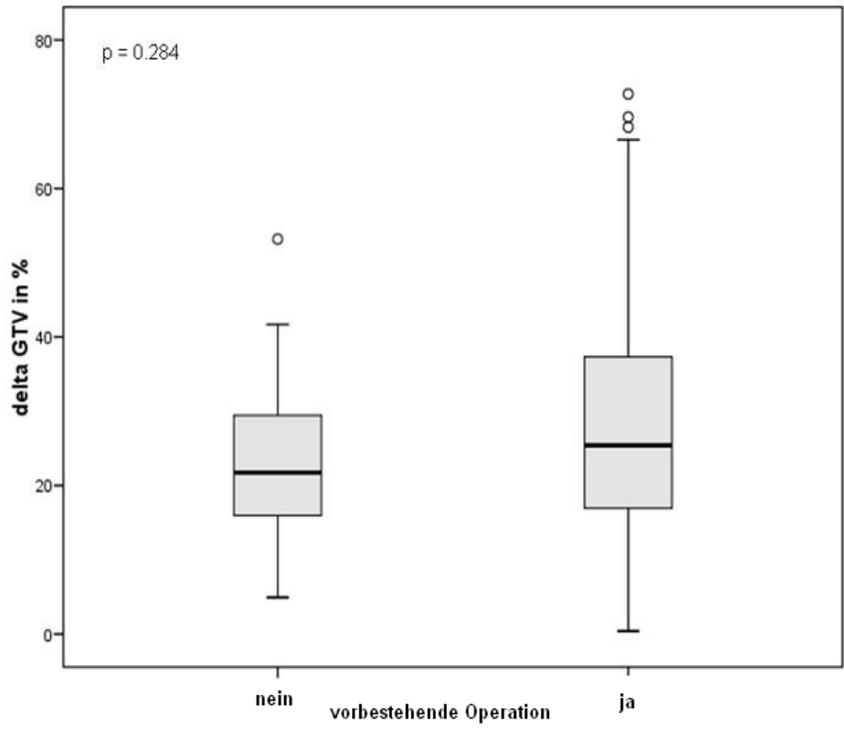


Abb. 12 Vorausgegangene Operationen und Volumenreduktion (delta GTV) nach Strahlentherapie,
 Nein = keine Operation vor der Strahlentherapie, Ja = Operation vor Strahlentherapie.

4.4.2 Initiales Tumorzvolumen vor der Strahlentherapie

Wie die Abbildung 13 darstellt, beeinflusste das initiale Tumorzvolumen (GTV vor der Strahlentherapie) die Tumorzvolumenabnahme nicht. Es fand sich keine eindeutig lineare Korrelation zwischen Ausgangsvolumen (GTV) vor der Strahlentherapie und Volumenabnahme. Sowohl grössere als auch kleinere Tumoren zeigten eine Volumenabnahme nach der Strahlentherapie. In der Tendenz zeigen jedoch die kleinen Tumoren grössere Volumenabnahmen.

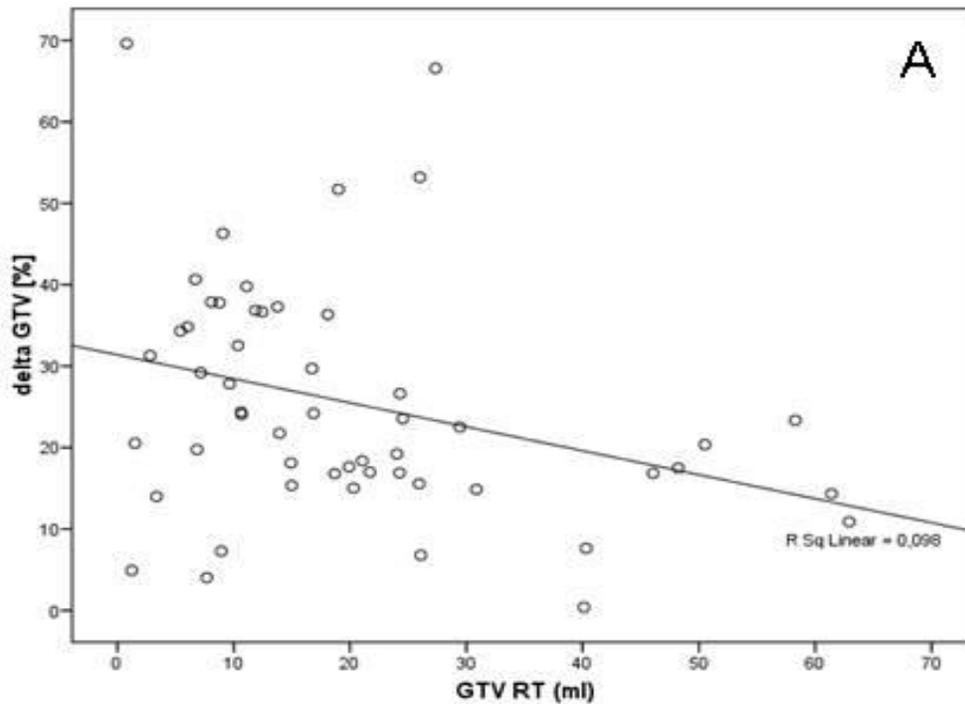


Abb. 13 Korrelation der relativen Größenabnahme (delta GTV) mit dem Tumorzvolumen vor der Strahlentherapie (GTV RT)

4.4.3 Alter

Ferner wurde auch das Alter der Patienten als prognostischer Faktor für die Tumorzellenreduktion untersucht. Das mediane Alter der Patienten war 59 Jahre (24 - 81). Unabhängig vom Alter zeigten alle Patienten eine Volumenabnahme. Das Alter hatte statistisch, keinen Einfluss auf die Tumorzellenreduktion (Abb. 14).

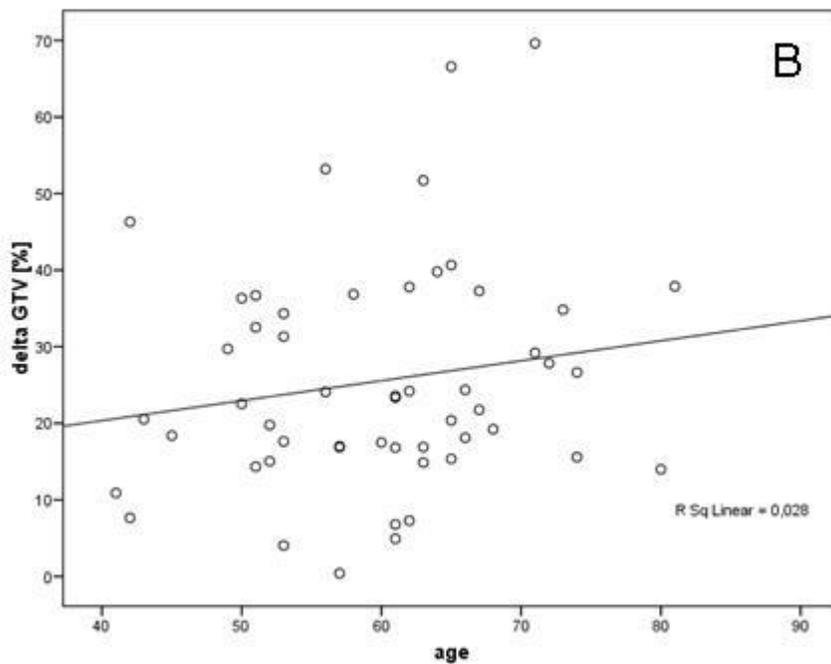


Abb. 14 Graphische Darstellung der Verbindung zwischen Alter der Patienten und der Tumorreduktion (delta GTV)

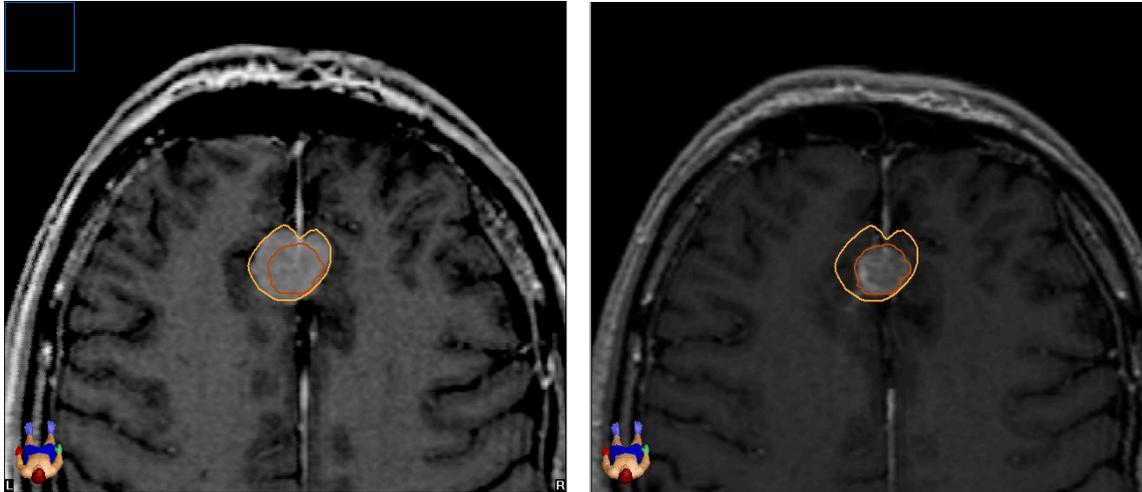
4.5 Beispiele der Volumetrie

Im Folgenden werden Beispiele der angewendeten Volumetrie beschrieben, die die volumetrische Evaluation des Meningeoms a. nach der Radiochirurgie (RC) und b. nach der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie (SFS) zeigen.

4.5.1 Beispiel für die Volumetrie nach Radiochirurgie (RC)

Die Patientin war 50 Jahre alt und wurde aufgrund eines Falxmeningeoms primär radiochirurgisch im Jahr 2000 bestrahlt mit einer einmalig applizierten Dosis von 16 Gy auf die 100 % tumorumschließende Isodose über einem Isozentrum mit neun Feldern. Die Konturierung des makroskopischen Tumors (GTV) erfolgte ohne Sicherheitsabstand zum angrenzenden Hirngewebe. Vor der Bestrahlung betrug das GTV (gross tumor volume), d. h. der makroskopische, in der Kernspintomographie sichtbarer Tumor, 1,45 ml. Die Radiochirurgie konnte komplikationslos durchgeführt werden und die Patientin hatte sie ohne radiogen bedingte Nebenwirkungen sehr gut vertragen. Nach Abschluss der Strahlentherapie erfolgten normale, wiederholte Nachsorgeuntersuchungen, zu denen die Patientin auch regelmäßig erschien. Im Verlauf wurde mittels Kernspintomografie eine Regression des bestrahlten Falxmeningeoms beobachtet. Der Vergleich zwischen der Bestrahlungs-MR mit der Follow up-MR wurde in drei Ebenen (axial, koronar und sagittal) durchgeführt. Im Rahmen einer Beobachtungszeit von 75 Monaten wurden keine Spätfolgen der Strahlentherapie festgestellt.

75 Monate nach der Radiochirurgie wurde bei dieser Patientin die Volumetrie durchgeführt. Das linke Bild in der Abbildung 15 zeigt das Falxmeningeom bei der Bestrahlungsplanung der Radiochirurgie mit der entsprechenden Konturierung des Tumors im Jahr 2000. Der initiale makroskopische Tumor (GTV) ist "Gelb" konturiert und er betrug 1,45 ml. Auf dem rechten Bild ist das gleiche Falxmeningeom bei der Volumetrie im Jahr 2006. Der aktuelle makroskopische Tumor (GTV) ist "Rot" markiert und hatte ein Volumen von 0,46 ml. Der Vergleich zeigt, daß die Volumenabnahme des bestrahlten Meningeoms 75 Monate nach der Radiochirurgie 0,99 ml beträgt, was einer prozentualen Abnahme von 68 % entspricht.



GTV (gelb, äussere Kontur) 2000 = 1,45 ml bei der Bestrahlungsplanung vor der Radiochirurgie

GTV (rot, innere Kontur) 2006 = 0,46 ml bei der Volumetrie 75 Monate nach der Radiochirurgie

Abb. 15 Beispiel für die Radiochirurgie und die Volumetrie eines Falxmeningeoms

4.5.2 Zwei Beispiele für die Volumenabnahme nach stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie (SFS)

4.5.2.1 Beispiel A

Das Keilbeinmenigeom der Abbildung 16 a wurde bei einer 42-jährigen Patientin als postoperativ aufgetretenes Rezidiv stereotaktisch fraktioniert bestrahlt. Eine operative Resektion war nicht möglich aufgrund der Nähe des Tumors zum Sehnerv, zum Chiasma und zur Hypophyse. Das Planungsvolumen umschließt den makroskopischen Tumor, die postoperative Narbe und die Operationshöhle. Das initiale GTV, d.h. das Volumen des makroskopischen Tumors wurde im Jahr 2001 mit 9,07 ml vermessen. Die Abbildung 16 a demonstriert das initiale GTV, was mit „äusserer Kontur“ umrandet ist. Die angewendete Gesamtdosis betrug 54 Gy bei jeweiliger Einzeldosis von 1,8 Gy bezogen auf die 95 %

tumorumschließenden Isodosen über einem Isozentrum mit sechs Feldern. Die Strahlentherapie wurde gut vertragen und Spätfolgen zeigten sich nicht .

72 Monate nach der Anwendung der stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie wurde die Volumetrie durchgeführt. Das neue MRT wurde mit dem Bestrahlungs-MR fusioniert. Das aktuelle GTV (gross tumor volume) wurde bei der Volumetrie mit 4,87 ml festgestellt, wie in der Abbildung 16 b mit „innerer Kontur“ zum erkennen ist. Die volumetrische Abnahme betrug absolut 4,2 ml, was einer prozentualen Abnahme von 46 % entsprach. Weitere Nachsorgeuntersuchungen bestätigten einen Status idem. Mit der Anwendung der Volumetrie ergab sich bei diesem komplex geformten Meningeom , dass die volumetrische Evaluation der Meningeomgröße zuverlässiger war als der Größenvergleich in den drei Ebenen axial, koronar, sagittal.

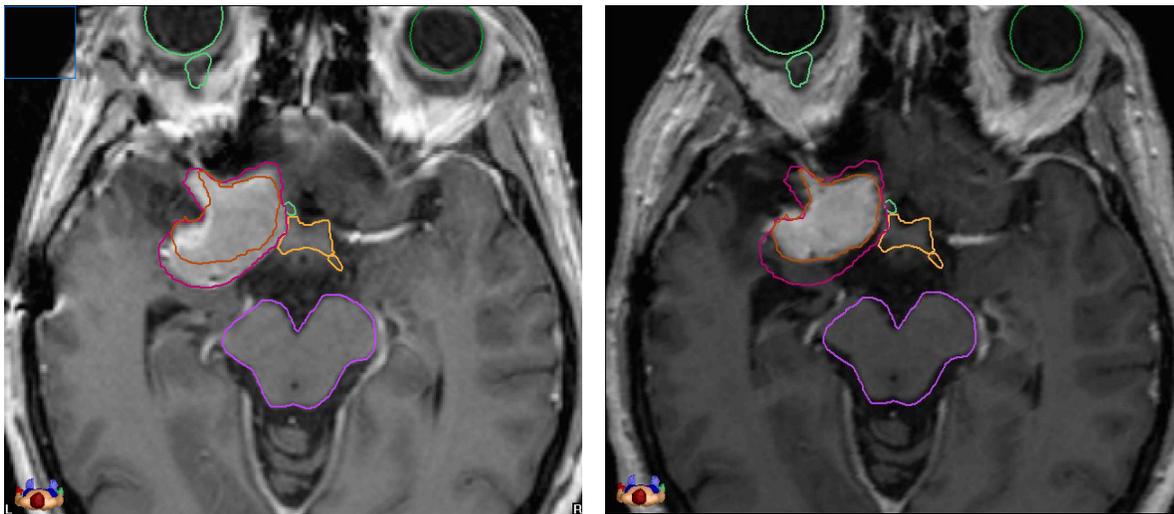


Abb. 16 a GTV(pink, äussere Kontur) 2001 =9,07ml **Abb. 16 b** GTV(braun, innere Kontur) 2007=4,87ml

Abb. 16 a Keilbeinmeningeom bei der stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie (SFRT)

Abb. 16 b Keilbeinmeningeom bei der Volumetrie 72 Monate nach SFR

4.5.2.2 Beispiel B

Das folgende Beispiel der Abbildung 17 beschreibt eine 63-jährige Patientin mit postoperativem Rezidiv eines Kleinhirnbrückenwinkelmeningeoms. Die Patientin wurde stereotaktisch fraktioniert mit einer Gesamtdosis von 54 Gy in Einzeldosen von 1,8 Gy bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgte über einem Isozentrum mit sechs Feldern bezogen auf die 95 % tumorumschließende Isodose. Eine Anwendung der Radiochirurgie kam nicht in Frage aufgrund der Nähe des Tumors zum Hirnstamms. Die äussere Kontur (gelb) bezieht sich auf das GTV (gross tumor volume) von 2001 bei der Bestrahlungsplanung. Das Volumen betrug in 2001 18,99 ml.

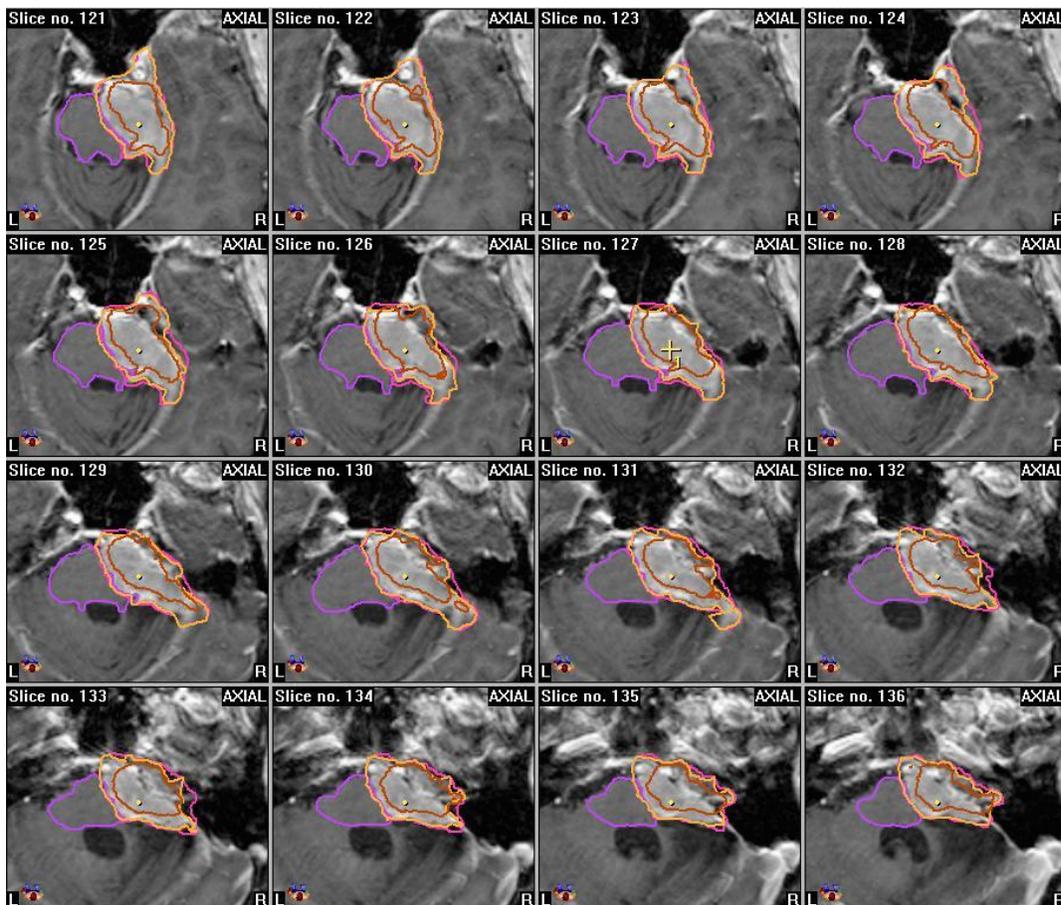


Abb. 17 MRT im Zeitpunkt der Bestrahlungsplanung (postoperatives Rezidiv eines teilresezierten Kleinhirnbrückenwinkelmeningeoms). Gelbe (äussere) Kontur : GTV bei der Planung, Rote (innere) Kontur : aktuelles “GTV“ 76 Monate nach Bestrahlung

Die Patientin kam zu regelmäßigen Nachsorgeterminen in die Stereotaxieambulanz. Die Kontrolle mittels MRT-Tumordurchmesser-Bestimmungen zeigte keine eindeutige Regression des Tumors. 76 Monate nach Abschluss der Strahlentherapie wurde die Volumetrie durchgeführt. Die Abbildung 18 zeigt das fusionierte aktuelle MR mit dem aktuellen GTV (gross tumor volume). Die gelbe (äussere) Konturierung markiert das initiale GTV bei der Bestrahlungsplanung und die rote (innere) Konturierung markiert das aktuelle GTV bei der Volumetrie. Die Volumetrie lässt die Tumorremission erkennen. Bei der Volumetrie im Jahr 2006 betrug das GTV 9,1 ml. Es fand sich somit eine prozentuale Abnahme des Volumens von 52%. Im Gegensatz hierzu bewerteten die radiologischen Befunde auf der Basis von Tumordurchmesser Bestimmungen, den Verlauf als einen 'Status idem'.

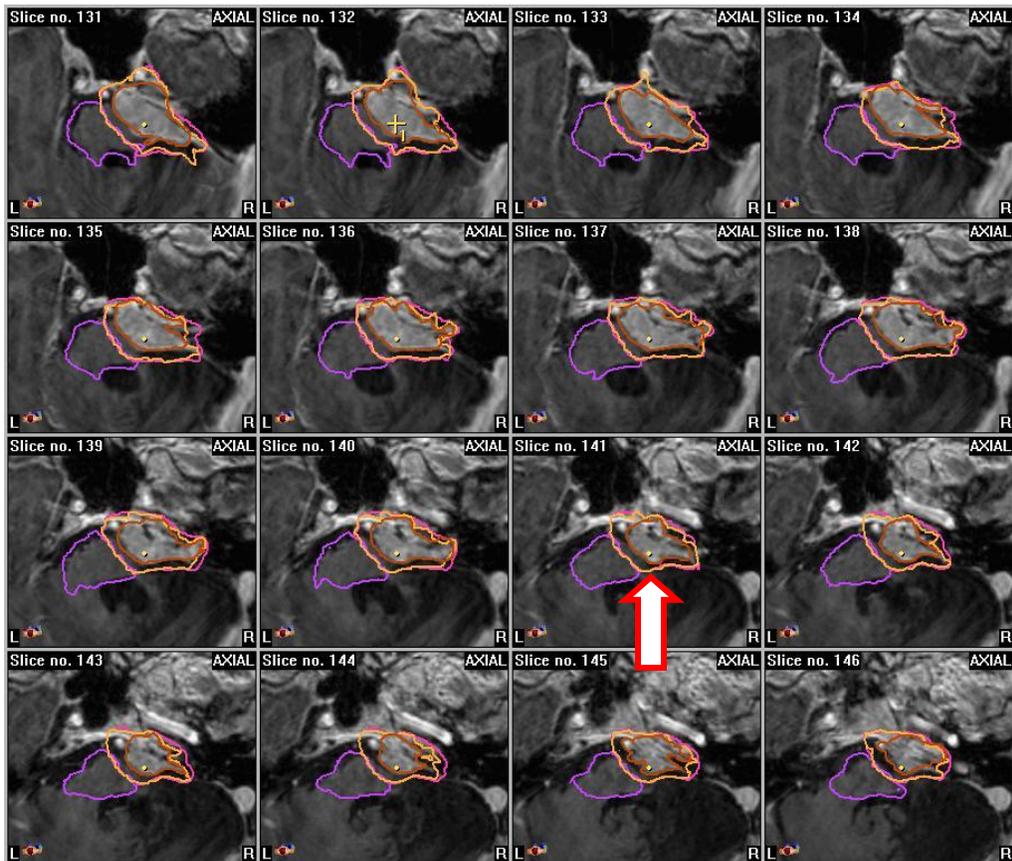


Abb. 18 MRT 76 Monate nach der stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie (SFS) bei der Volumetrie (vgl. Abb. 17) . Gelbe (äussere) Kontur : GTV bei der Planung, Rote (innere) Kontur : aktuelles "GTV" 76 Monate nach Bestrahlung. Der Pfeil zeigt auf die Tumorregression vgl. mit Abb. 17.

5. Diskussion

Die eigene Arbeit fokussiert auf die Volumetrie als eine exakte Methode zur Bestimmung des Tumoransprechens bzw. der Tumorregression nach RC und SFS von Meningeomen. Diese Studie ist weltweit die zweite die sich mit der Volumetrie von Meningeomen nach Radiochirurgie (RC) oder stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie (SFS) beschäftigt hat. Wir haben unsere Ergebnisse mit den Ergebnissen der ersten Studie weltweit (Henzel et al. [21]) verglichen (s. 5.2.2). Beide Studien zeigen, dass die Volumetrie eine gute und exakte Messmethode für die Bestimmung der Volumenregression von Meningeomen nach RC und SFS ist.

5.1 Tumorkontrollen von Meningeomen nach Strahlentherapie

Von 114 Patienten, die mittels stereotaktischer Bestrahlung im Zeitraum von 1999-2005 behandelt wurden, zeigten 110/114 ein Therapieansprechen mit 96,5 % lokaler Tumorkontrolle. Die übrigen 4/114 Patienten wurden nach der Strahlentherapie progredient, was einer prozentualen Progression von 3,5 % entspricht. Von den 110/114 Patienten, mit Therapieansprechen, haben 59/114 Patienten unsere Einladung zur Volumetriestudie angenommen. Im Rahmen der Anwendung der Methode der Volumetrie zeigte nur 1/59 Patienten einen ‚stable disease-Zustand‘. Bei den weiteren 58/59 Patienten war eine volumetrische Abnahme des bestrahlten Meningeoms erkennbar, was einer Tumor-Regression von 98 % entspricht.

5.2 Anwendung der Methode der Volumetrie

5.2.1 Volumetrie

Das Ziel unserer Studie war, die Regression von Meningeomen nach SFS oder RC durch volumetrische Vermessung von Meningeomen zu evaluieren:

1. RC Gruppe: Die Gruppe der Radiochirurgie bestand aus 6/59 Patienten. Bei diesen wurden kleine Meningeome mit einem Durchmesser weniger als 3 cm und mit ausreichender Entfernung zu Risikoorganen wie Chiasma, Hirnstamm, Augenbulbi und Nn. Optici radiochirurgisch mit einer einmaligen medianen Dosis von 16 Gy bestrahlt. Bei einer medianen ‚Follow-up-Zeit‘ von 53 Monaten (min. 29 - max. 75 Monate) wurde eine absolute volumetrische Abnahme von 2,1 ml im Mittelwert (min. 0,97 ml - max. 3,84 ml) verzeichnet. Dieses Ergebnis entspricht einer prozentualen Abnahme von 44 % (min. 17,5 % - max. 72,7 %).
2. SFS Gruppe: Die verbleibenden 53/59 Patienten wurden stereotaktisch fraktioniert mit Einzeldosen von 1,8 Gy bestrahlt mit einer medianen Gesamt-Dosis von 54 Gy. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 49,5 Monaten (min. 11 - max. 95 Monate) zeigte diese Gruppe eine absolute Abnahme des Volumens im Mittelwert von 4,4 ml (min. 0 - max. 18,2 ml). Das entspricht einer prozentualen Abnahme von 25,5 % (min 0 - max 69,9 %). Nur 1/53 Patient zeigte keine Volumenabnahme.

5.2.2 Studienvergleich

Mit der lokalen Tumorkontrolle von Meningeomen nach stereotaktischer Strahlentherapie haben sich viele nationale sowie internationale Studien beschäftigt [6, 7, 20, 26, 31, 32, 34, 49, 50, 51]. Es wurde jedoch nur eine einzige Studie über die volumetrische Evaluation von Meningeomen nach stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie (SFS) publiziert (Henzel et al. [21]). Im Kapitel 1.2 der Arbeit ist das Therapieansprechen bei quantitativer Ermittlung der Tumolvolumenreduktion mittels 3D-Planungssystem in der Studie von Henzel et al. [21] beschrieben. Hier werden die Ergebnisse beider Studien verglichen:

1. a. Die Studie von Henzel et al. [21] untersuchte 84 Patienten, die wegen eines Schädelbasismeningeoms primär oder postoperativ stereotaktisch fraktioniert bestrahlt worden waren. Henzel et al. [21] beobachteten eine Tumolvolumenreduktion von jeweils 18,1, 26,2 und 30,3 % in Abständen von sechs, zwölf und achtzehn Monaten nach Bestrahlung.

- b. Unsere Patienten wurden nur einmal mittels MRT volumetrisch nach Bestrahlung gemessen. Die Messzeitpunkte lagen von 11 Monate bis 95 Monate nach der Behandlung. Zu diese Messzeitpunkte lagen die Volumenreduktion auf 44% (min. 17,5 % - max. 72,7 %) für die RC und 25,5 % (min. 0 – max. 69,9 %) für die SFS bezogen auf 100% Ausgangsvolumen. Bezogen auf die SFS-Gruppe kann somit daß die eigene Daten im relativ gute Ubereinstimmung sind mit den Ergebnisse von der Studie von Henzel et.al.
2. a. In der Studie von Henzel et al. [21] war die mediane FU Zeit 30 Monate. Das mediane initiale Tumorvolumen lag bei 11,1 ml (min. 0,6 ml - max. 90,2 ml) bei Bestrahlung mit medianer Dosis von 56 Gy (min. 50,4 - max. 60 Gy).
- b. In unserer Studie war das mediane FU 53 Monate (29 - 75) für die RC Gruppe und 49,5 (11-95) Monate für die SFS Gruppe. Die mediane Dosis lag bei 54 Gy für die SFS-Gruppe und 16 Gy für die RC-Gruppe. Für die SFS-Gruppe wurde das mediane Tumorvolumen mit 20,03 ml (0,79 - 62,92 ml) ermittelt, für die RC-Gruppe mit 5,16 ml (1,45 - 10,01 ml).

5.2.3 Prognostische Faktoren für die Volumenabnahme

In unserer Studie wurde evident, dass Operationen, Tumorvolumen vor der Strahlentherapie, Alter und Geschlecht der Patienten keinen Einfluss auf die volumetrische Abnahme hatten.

Generell zeigen 90 % der bestrahlten Meningeome ein Ansprechen auf Strahlentherapie . Die übrigen 10 % sind nach der Strahlentherapie progredient. Es ist noch nicht verstanden, warum diese 10 % der bestrahlten Meningeomen nicht ansprechen. Es ist vermutlich eine Frage der applizierten Gesamtdosis und es könnte Ansätze geben, um die Remissionsrate in Abhängigkeit von der Dosis in die Zukunft zu erforschen. Die derzeitige Datenlage zeigt, dass eine Dosis von mind. 50 Gy appliert werden muss [6, 20, 23, 32, 47] . Ob darüber hinaus eine

Dosisabhängigkeit der lokalen Kontrolle besteht, ist letztlich nicht bekannt und aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht zuverlässig zu evaluieren. Zusätzlich könnte die Volumenregression des bestrahlten Meningeoms in Korrelation zur Dosis untersucht werden, um eine relevante Abhängigkeit zu bestimmen, da dies hilfreich für die Entwicklung weiterer Konzepte in die Strahlentherapie ist. Falls eine volumetrische Abnahme bei höherer Dosis ausgeprägt ist, sollten die Meningeome mit höherer Dosis bestrahlt werden. Ob die prozentuale Volumenabnahme mit langfristiger Rezidivfreiheit korreliert, bleibt allerdings abzuwarten.

Darüber hinaus wäre es hinsichtlich des Remissionsverhaltens der Meningeome nach der Strahlentherapie wichtig, den SUV mittels der PET-Untersuchung zu ermitteln. Theoretisch könnte die SUV-Werte vor und nach der Strahlentherapie korrelierend zur volumetrischen Abnahme untersucht werden. Mit dieser Methode könnten Rezidive eventuell besonders früh erkannt werden.

6. Zusammenfassung

Wir haben in unserer Studie bei 59 Patienten mit einem Meningeom nach stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie oder stereotaktischer Radiochirurgie eine volumetrische Evaluation des bestrahlten Meningeoms in 3D-T1W-MRT durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgte im Rahmen der Nachsorge.

Mit einer Ausnahme zeigte sich bei allen behandelten Meningeomen eine Größenreduktion. Die 53/59 stereotaktisch fraktioniert behandelten Meningiomen zeigten im Median eine absolute Volumenabnahme von 4,4 ml, was einer mittleren prozentualen Abnahme von 25,5 % entspricht (Abnahme im Vergleich zum Ausgangsvolumen vor der Strahlentherapie). Die mediane Follow-up-Zeit betrug 49 Monate (11-95 Monate). Die Gruppe der Radiochirurgie (RC) umfasste 6/59 Patienten. Die absolute Volumenabnahme war 2,1 ml und die mittlere prozentuale Abnahme 44 % bei einem medianen Follow-up von 53 Monaten (29-75 Monate). Die relative, mittels 3D-MRT gemessene Verkleinerung des Tumolvolumens nahm mit längerem Zeitintervall nach Strahlentherapie zu. Die mittleren Größenreduktionen betragen 17%, 23% und 30% nach <24 Monaten, 24-48 Monaten und 48-72 Monaten.

Die einzige Studie über die volumetrische Evaluation von Meningeomen nach stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie ist die Studie von Henzel et al. [21]. Diese Studie beobachtete eine Volumenabnahme von 18% 6 Monate, 33 % 24 Monate und 36 % 36 Monate nach der Strahlentherapie. In unserer Studie hatten wir beide Methoden (Radiochirurgie und stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie) evaluiert. Die mittlere Größenreduktion unserer Studie stimmt mit den Ergebnissen der Studie von Henzel et al. [21] überein.

Die mediane Follow-up-Zeit in der Studie von Henzel et al. [21] war 30 Monate. Henzel et al. erkannten eine lineare volumetrische Regression zwischen 24 und 36 Monaten nach der Therapie. Das mediane Follow-up unserer Studie betrug 50 Monate (11-95). Die meisten Patienten unserer Studie wurden zwischen 24 und 72 Monaten nach der Strahlentherapie untersucht. Auch 4 Jahre nach der Strahlentherapie konnte eine Volumenreduktion registriert werden. Wir haben länger untersucht als die Autoren Henzel et al. Vier bis sechs Jahre nach

der Strahlentherapie nimmt das prozentuale Volumen im Vergleich zu 2-4 Jahren nach Strahlentherapie weiter ab. Vier Jahre nach der RC oder SFS konnte in den meisten Fällen eine Regression des bestrahlten Meningeoms von 25 % - 44 % beobachtet werden.

Das Fazit der vorliegenden Doktorarbeit lautet:

Die volumetrische MRT-Evaluation von Meningeomen nach Strahlentherapie ist eine hochpräzise Methode für die genaue Ermittlung des Remissionsverhaltens des bestrahlten Meningeoms. Man darf diskutieren, ob deshalb die Volumetrie in der klinischen Nachsorge-Routine eingesetzt werden sollte. Dieser Vorschlag ist auch zu den vor dem Hintergrund der derzeitigen 'Routine' in der Radiologie. Das MRT-Standardverfahren zur Überprüfung der Tumor-Regression nach Strahlentherapie misst Durchmesser ausschliesslich in 3 Ebenen (axial, coronar, sagittal) und legt auf dieser Basis den Umfang der Tumorrückbildung mit vergleichsweise deutlich geringere Präzision fest.

Die Daten dieser Untersuchung wurden in einem anerkannten Fachjournal mit 'Peer-Reviewing' veröffentlicht. Der Titel der Arbeit lautet: "Tumor shrinkage assessed by volumetric MRI in the long term follow-up after stereotactic radiotherapy of meningiomas", (Sabrina T. Astner, Marilena Theodorou, Mihaela Dobrei-Ciuchendea, Florian Auer, Christine Kopp, Michael Molls and Anca-Ligia Grosu. *StrahlentherOnkol* 2010;186:423-9).

7. Danksgagung

Ich erinnere mich an meinen Vorstellungstermin für eine Stelle als Assistenzärztin in der Strahlentherapie bei Prof. Molls in Klinikum Rechts der Isar, Oktober 2005....

Prof. Molls: *Haben Sie eine Doktor Arbeit durchgeführt?*

Ich: *Nein. Ich habe Medizin in Leipzig studiert und war es sehr schwierig für mich gleichzeitig Doktor Arbeit und Studium zu schaffen. Aber will ich Fachausbildung und Doktor Arbeit machen.*

Prof. Molls: *Aber wissen Sie, es ist sehr schwierig gleichzeitig eine Doktor Arbeit und Facharztweiterbildung zu machen.*

Ich: *Ich werde das schaffen.*

Prof. Molls: *Ich hoffe*

Fuer diese Herausforderung bedanke ich mich sehr bei Prof. Molls !

Fuer die Inspiration zur Doktor Arbeit bedanke ich mich bei Prof. Anca-Ligia Grosu !

Fuer die nette, freundliche, warmherzige und fleissige Betreuung-Unterstützung bedanke ich mich ganz herzlich bei PD OÄ Sabrina Astner.

Ich vergesse natuerlich nicht die Unterstützung der Stereotaxie-Ambulanz der Klinik für Strahlentherapie am Klinikum Rechts der Isar

Ich bedanke mich auch bei Prof. Rummeny und der Institut für Radiologie am Klinikum Rechts der Isar für die nette Zusammenarbeit

Das grösste Dankeschön ist fuer unsere Patienten, die trotz des Leidens an der Krankheit , an der Studie teilgenommen haben.

Und das letzte Dankeschön ist ganz herzlich fuer alle meine Mitarbeiter und Freunde in der Klinik für Strahlentherapie für die freundliche und nette Hilfe-Unterstützung aber auch für die schöne Zeit in die Klinik.

Ich werde niemanden von Euch vergessen

Vielen Dank
Marilena

8. Literatur

1. Aichholzer, M., Bartalanffy, A., Dietrich, W., Roessler, K., Pfisterer, W., Ungersboeck, K., Heimberger, K., Kitz, K.: Gamma knife radiosurgery of skull base meningiomas. *Acta. Neurosurg. (Wien)* 142:647-652, 2000
2. Astner, ST., Dobrei-Ciuchendea, M., Essler, M., Bundschuh, RA., Sai, H., Schwaiger, M., Molls, M., Weber, WA., Grosu, AL.: 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.* 2008; Nov 15;72(4):1161-7. Epub. 2008 Apr. 25
3. Barbaro, N.M., Gutin, P.H., Wilson, C.B., Sheline, GE., Boldrey, EB., Wara, WM.: Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. *Neurosurg.* 41, 1019-1027, 1997
4. Chang, SD., Adler, JR.: Treatment of cranial base meningiomas with linear accelerator radiosurgery. *Neurosurgery.* 1997; 41:1019-27.
5. Cushing, H., Eisenhardt, L.: Meningiomas: Their classification, regional behaviour, life history and surgical end results. Charles, C., Thomas, Springfield, 1938.
6. Debus, J., Wuendrich, M., Pirzkall, A., Hoess, A., Schlegel, W., Zuna, I., Engenhart-Cabillic, R., Wannemacher, M.: High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19:3547-53
7. Deinsberger, R., Tidstrand, J., Sabitzer, H., Lanner, G.: LINAC radiosurgery in skull base meningiomas. *Neurosurg.* 2004; Dec;47(6):333-8
8. Duma, CM., Lunsfor, LD, Kondziolka, D., Flickinger, JC.: Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas as an addition or alternative to microsurgery. *Neurosurg.* 1993; 32:699-704.

9. Engenhardt, R., Kimmig, BN., Hover, KH., Wowra, B., Sturm, V., van Kaick, G., Wannemacher, M.: Stereotactic single high dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990;19:1021-6.
10. Eustacchio, S., Trummer, M., Fuchs, I., Schröttner, O., Sutter, B., Pendl, G.: Preservation of cranial nerve function following Gamma Knife radiosurgery for benign skull base meningiomas: experience in 121 patients with follow-up of 5 to 9.8 years. *Acta. Neurochir. Suppl.* 2002;84:71-6.
11. Ganz, JC., Backlund, EO., Thorsen FA.: The results of gamma knife surgery of meningiomas, related to size of tumor and dose. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1993; 61(suppl. 1):112-20.
12. Ganz, JC., Reda, WA., Abdelkarim, K.: Gamma knife surgery of large meningiomas: early response to treatment. *Acta. Neurochir. (Wien)* 2009 151:1-8.
13. Glaholm, J., Bloom, HJG., Grow, JH.: The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: The Royal Marsden Hospital experience with 186 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 18:755-761, 1990.
14. Goldsmith, B.J., Wara, W.M., Wilson, C.B., Larson, D.: Prospective irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967-1990. *J. Neurosurg.* 80, 195-201, 1994.
15. Grosu, AL., Weber, WA., Astner, ST., Adam, M., Krause, BJ., Schwaiger, M., Molls, M., Nieder, C.: 11C-methionine PET improves the target volume delineation of meningiomas treated with stereotactic fractionated radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; Oct 1; 66(2):339-44. Epub. 2006 Jun 9.
16. Grosu, AL., Lachner, R., Wiedenmann, N., Stärk, S., Thamm, R., Kneschaurek, P., Schwaiger, M., Molls, M., Weber, WA.: Validation of a method for automatic image fusion (BrainLAB System) of CT data and 11C-methionine-PET data for stereotactic

radiotherapy using a LINAC: first clinical experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 56:1450-63.

17. Grosu, AL.: Radiochirurgie und stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie am Linebeschleuniger, *Journal Onkologie Ausgabe 04-03*
18. Grosu AL, Schlegel L. Stereotaktische Strahlentherapie. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Eds) *Radio-Onkologie. Lehrbuch*, Zuckschwerdt Verlag München 2009: 43-54
19. Hakim, R., Alexander, E 3rd., Loeffler, JS., Shrieve, DC., Wen, P., Fallon, MP., Stieg, PE., Black, PM.: Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery.* 1998; Mar; 42(3):446-53; discussion 453-4.
20. Henzel, M., Gross, W. M., Hamm, K., Surber, G., Kleiner, G., Failing, T., Strassmann, G., Engenhardt-Cabillic, R.: Stereotactic Radiotherapy of Meningiomas, symptomatology, acute and late toxicity. *Strahlenther. Onkol.* 2006; 182:382-8.
21. Henzel, M., Gross, MW., Hamm, K., Surber, G., Kleinert, G., Failing, T., Strassmann, G., Engenhardt-Cabillic, R.: Significant tumor volume reduction of meningiomas after stereotactic radiotherapy: results of a prospective multicenter study. *Neurosurgery.* 2006b; 59:1188-94.
22. Iwai. Y., Yamanaka, K., Yasui, T., Komiyama, M., Nishikawa, M., Nakajima, H., Kishi, H.: Gamma knife surgery for skull base meningiomas. The effectiveness of low-dose treatment. *Surg. Neurol.* 1999; 52:40-4.
23. Jalali, R., Loughrey, C., Baumert, B., Perks, J., Warrington, AP., Traish, D., Ashley, S., Brada, M.: High precision focused irradiation in the form of fractionated stereotactic conformal radiotherapy (SCRT) for benign meningiomas predominantly in the skull base location. *Clin. Oncol. (R Coll Radiol).* 2002; Apr; 14(2):103-9.
24. Kleihues, P., Cavenee, WK.: *Tumors of the nervous system.* IARC Press, Lyon: 175-184, 2000.

25. Kobayashi, T., Kida, Y., Mori, Y.: Long-term results of stereotactic gamma radiosurgery of meningiomas. *Surg. Neurol.* 55: 325-331, 2001.
26. Kondziolka, D., Flickinger, JC., Perez, B.: Judicious resection and/or radiosurgery for parasagittal meningiomas: Outcomes from a multicenter review-Gamma knife Meningioma Study Group. *Neurosurgery* 43:405-413, 1998.
27. Kondziolka, D., Levy, EL., Niranjan, A., Flickinger, JC., Lunsford, LD.: Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: Physician and patient prospectives. *J. Neurosurg.* 91:44-50, 1999.
28. Kondziolka, D., Lunsford, LD., Coffey, RJ., Flickinger, JC. : Stereotactic radiosurgery of meningiomas . *J. Neurosurg.* 74:552-559, 1991.
29. Kreil, W., Luggin, J., Fuchs, I., Weigl, V., Eustacchio, S., Papaefthymiou, G.: Long term experience of Gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; Oct; 76(10):1425-30.
30. Lee, JY., Niranjan A., McInerney, J., Kondziolka, D., Flickinger, JC., Lunsford, LD. : Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J. Neurosurg.* 2002; 97:65-72.
31. Liscák, R., Kollová, A., Vladyka, V., Simonová, G., Novotný, J Jr.:Gamma knife radiosurgery of skull base meningiomas. *Acta. Neurochir. Suppl.* 2004;91:65-74.
32. Milker-Zabel, S., Zabel, A., Schulz-Ertner, D., Schlegel, W., Wannemacher, M., Debus.: Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;61:809-16.
33. Milker-Zabel, S., Zabel-du Bois, A., Henzel, M., Huber, P., Schulz-Ertner, D., Hoess, A., Haberkorn, U., Debus, J.: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.* 2006; May 1;65(1):222-7. Epub. 2006 Feb 20.

34. Minniti, G., Amichetti, M., Enrici, RM.: Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiation. Oncology.* 2009, 4:42.
35. Minniti, G., Clarke, E., Lanzetta, G., Osti, MF., Trasimeni, G., Bozzao, A., Romano, A., Enrici, RM.: Stereotactic radiosurgery for brain metastasis, analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Onkol* 2011 May 15;6:48
36. Morita, A., Coffey, RJ., Foote, RL., Schiff, D., Gorman, D.: Risk of injury to cranial nerves after Gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients. *J. Neurosurg.* 1999; 90:42-9.
37. Nakaya, K., Hayashi, M., Nakamura, S., Atsuchi, S., Sato, H., Ochiai, T., Yamamoto, M., Izawa, M., Hori, T., Takakura, K.: Low-dose radiosurgery for meningiomas. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1999; 72 (suppl. 1):67-72.
38. Nicolato, A., Foroni, R., Alessandrini, F., Maluta, S., Bricolo, A., Gerosa, M.: The role of Gamma knife radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; Jul 15; 53(4):992-1000.
39. Nutting, C., Brada, M., Brazil L., Sibtain, A., Saran, F., Westbury, C., Moore, A., Thomas, DG., Traish, D., Ashley, S.: Radiotherapy in the treatment of benign meningiomas of the skull base. *J. Neurosurg.* 90, 823-827, 1999.
40. Ohtakara, K., Hayashi, S., Nakayama, N., Ohe, N., Yano, H., Iwama, T., Hoshi, H.: Significance of target location relative to the depth from the brain surface and high-dose irradiated volume in the development of brain radionecrosis after micromultileaf collimator-based stereotactic radiosurgery for brain metastasis. *J Neurooncol* 2012 May;108(1):201-9

41. Pendl, G., Unger, F., Papaefthymiou, G., Eustacchio, S.: Staged radiosurgical treatment for large benign cerebral lesions. *J. Neurosurg.* 93, 107-112, 2000.
42. Pendl, G., Schrottner, O., Eustacchio, S., Feichtinger, K., Ganz, J.: Stereotactic radiosurgery of skull base meningiomas. *Minim. Invasive. Neurosurg.* 1997; 40:87-90.
43. Ragel, BT., Jensen, RL, : Molecular genetics of meningiomas. *Neurosurg Focus.* 2005, Nov15;19(5):E9.
44. Riede, U.N.: Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, 1998 Thieme Verlag.
45. Roche, P.H., Pellet, W., Fuentes, S., Thomassin, J.M., Regis, J.: Gamma knife radiosurgical management of petroclival meningiomas results and indications. *Acta. Neurosurg. (Wien)* 145, 883-888, 2003.
46. Schlegel, J.: Tumormanual: Hirntumoren und Spinale Tumoren, 3. Auflage, Kapitel WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems.
47. Selch, MT., Ahn, E., Laskari, A., Lee, SP., Agazaryan, N., Solberg, TD., Cabatan-Awang, C., Frighetto, L., Desalles, AA.: Stereotactic radiotherapy for treatment of cavernous sinus meningiomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59: 101-111.
48. Simpson, D.: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 20:22-39, 1957.
49. Spiegelmann, R., Nissim, O., Menhel, J., Alezra, D., Pfeffer, MR.: Linear accelerator radiosurgery for meningiomas in and around the cavernous sinus. *Neurosurgery.* 2002; Dec; 51(6):1373-79; discussion 1379-80.
50. Vendrely, V., Maire, J.P., Darouzet, V., Bonichon, N., San Galli, F., Célérier, D., Causse, N., Demeaux, H., Trouette, R., Dahan, O., Récaldini, L., Guérin, J., Caudry, M.: Fractionated radiotherapy of intracranial meningiomas, 15 years experience at the Bordeaux University Hospital Center. *Cancer Radiother.* 3, 311-317, 1999.

51. Villavicencio, AT., Black, PM., Shrieve, DC., Fallon, MP., Alexander, E., Loeffler, JS.: Linac radiosurgery for skull base meningiomas. *Acta. Neurochir. (Wien)*. 2001; Nov;143(11):1141-52.
52. Waelti, ER., Markwalder, TM.: Endocrine manipulation of meningiomas with medroxyprogesterone acetate. Effect of MPA on growth of primary meningioma cells in monolayer tissue culture. *Surg. Neurol.* 1989 Feb;31(2) :96-100.
53. Winkler, P.A.: *Tumormanual: Hirntumoren und Spinale Tumoren*, 3. Auflage, Kapitel Meningeome.
54. Wowra, B., Hortsman, GA., Cibis, R., Czempel, H., : Profile of ambulatory radiosurgery with the gamma knife system. 2 : Report of clinical experiences. *Radiologe.* 37;1003-1015, 1997.
55. Yu, ZY., Wrange, O., Haglund, B., Granholm, L., Gustafsson, JA., : Estrogen and progesterin receptors in intracranial meningiomas. *J. Steroid. Biochem.* 1982 Mar;16(3) :451-6.
56. Zachenhofer, I., Wolfsberger, S., Aichholzer, M., Bertalanffy, A., Roessler, K., Kitz, K., Knosp, E.: Gamma knife radiosurgery for cranial base meningiomas: experience of tumor control, clinical course, and morbidity in a follow-up of more than 8 years. *Neurosurgery.* 2006; Jan; 58(1):28-36; discussion 28-36.

8. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

SFS stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie

RC Radiochirurgie

LC Lokale Tumorkontrolle

KM Kontrastmittel

FU Follow up

Gy Gray

CT Computertomographie

MRT Kernspintomographie

PET Positron emission tomography

i.v. intravenous

OP Operation

GTV gross tumor volume

CTV clinical target volume

PTV planning target volume

SD stable disease

DP disease progression

OS overall survival

WHO World Health Organisation

JÜ Jahre Überleben

SUV standardized uptake value