

Meningeome

2.1 Hintergrund – 26

2.2 Stereotaktische Radiochirurgie und stereotaktische multifraktionierte Therapie – 27

2.2.1 Rolle der Lokalisation – 28

2.2.2 Rolle der Tumorgröße – 33

2.2.3 Rolle der Histologie – 34

Literatur – 41

2.1 Hintergrund

Intrakranielle Meningeome entstammen Zellen, welche die arachnoidale Schicht der Dura mater bedecken oder vom intraventrikulären Plexus choroideus herrühren. Obwohl diese Tumoren in der Regel benigner Natur sind, können sie eine ernsthafte Herausforderung für den Behandler sein. Meningeome stellen die zweithäufigsten hirneigenen Tumoren dar (Kaul 2014b, Kaul 2014a, Marta 2011).

Typischerweise präsentieren sich Meningeome sowohl bei Patienten (w/m) mit Neurofibromatosis Typ 2 und anderen spontan aufgetretenen Läsionen mit einer Mutation auf dem Chromosom 22. Zugleich sind andere chromosomale Aberrationen wie 1p, 6q, 10 und 18q beschrieben. In der Ätiogenese von Meningeomen scheinen einige Umweltfaktoren wie ionisierende Strahlen eine Rolle zu spielen (Kaul 2014b, Mansouri 2015).

In den 1970er Jahren wurden symptomatische Meningeome in einem Verhältnis von 2:100000 Einwohnern diagnostiziert und asymptomatische Läsionen in einer Häufigkeit von 5,7:100000 festgestellt. Die kumulative Inzidenz betrug 7,7:100000 Einwohner. Interessanterweise, aber nicht zufällig, hat sich die Zahl der Erstdiagnosen der asymptomatischen Läsionen in der Zwischenzeit verdreifacht. Dies liegt am Aufkommen neuer digitaler Bildtechnologien wie Computertomografie (CT) und später Magnetresonanztomografie (MRT). Ionisierende Strahlen sind sowohl in höheren als auch in niedrigen Dosisbereichen ein Risikofaktor, wobei die unmittelbaren Zusammenhänge der Tumorgenese unklar bleiben (Marta 2011).

Aufgrund der höheren Inzidenz von Meningeomen bei Frauen und aufgrund des Vorkommens von Hormonrezeptoren (Östrogenrezeptoren) bei Meningeomen wird derzeit über eventuelle Korrelationen von Tumorentstehung und hormonellen Faktoren nachgedacht und geforscht.

Das Ausmaß immunologischer Kofaktoren in der Ätiologie von Meningeomen wird kontrovers diskutiert. Eine Reihe neuer Forschungsansätze auf dem Feld der Hirnforschung wird zum Verständnis der Ätiologie von Meningeomen derzeit angestrengt, diese schließen genetische, epigenetische, molekulare und epidemiologische Methoden ein (Wiemels 2010, Bofin 1966).

Kleinere Läsionen sind in der Regel asymptomatisch und werden manchmal bei einer Autopsie entdeckt. Größere Läsionen verursachen Symptome, deren Ausmaß von Größe und Lokalisation abhängt. Fokale Anfälle können verursacht werden durch Meningeome, die auf dem Gehirn liegen und Druck ausüben (Englot 2015).

Eine progrediente spastische Paralyse in den Beinen und ggf. Inkontinenz können auftreten, wenn das Meningeom in der parasagittalen oder frontoparietalen Region liegt. Es kann zu einer intrakraniellen Drucksteigerung kommen, in dessen Folge Diplopie oder anderen Visusstörungen auftreten. Dysfunktionen der Hirnnerven III oder/und VI können ebenfalls die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen (Poon 2014, Kaley 2014).

Für eine optimale Behandlung ist eine detaillierte Anamnese genauso notwendig, wie ausführliche Untersuchung und differenzierte Herangehensweise. Eine adäquate neurologische Untersuchung ist obligatorisch zur besseren Einordnung von Symptomen und der Kontrolle derselben nach einer Therapie. Eine Untersuchung mittels MRT wird Informationen über die anatomischen Verhältnisse sowie die Größe und die exakte Lokalisation der Läsion ermöglichen. MRT gehört zu den am häufigsten eingesetzten Mitteln der Untersuchung, da sie zur Entdeckung selbst kleinerer Läsionen beitragen kann. In der Regel wird die MRT-Untersuchung mit Unterstützung von Kontrastmitteln die Quantität und Qualität der Diagnose steigern.

Meningeome werden in drei Kategorien eingeteilt: Grad I–III.

- Grad I: Langsam wachsende Tumoren, die in der Regel das umgebende Hirngewebe nicht beeinträchtigen. Diese Tumoren machen eine große Mehrheit der Meningeome aus, etwa 70–80 % wird das Verhältnis eingeschätzt. Einige benignen asymptomatischen benötigen keine Therapie. Die meisten behandelten Meningeome dieser Kategorie rezidivieren nicht.
- Grad II: Tumore zeigen eine schnellere Proliferation im Vergleich zu den benignen Läsionen und neigen zu höheren Rezidivraten. Diese Läsionen würden immer von einer Therapie profitieren, unabhängig davon, welche Methode eingesetzt wird.

- Grad III: Tumore werden auch als anaplastische Meningeome bezeichnet, die eine hohe Tendenz zu Lokalrezidiven nach einer Therapie aufzeigen. Sie machen etwa 3 % der Meningeome aus.

Die chirurgische Resektion ist die Methode der Wahl in der Behandlung von Meningeomen (Pechlivanis 2011). Die komplette Entfernung mittels Resektion von Tumor und assoziierter Dura mater sowie Knochenkompartiment stellt die ideale Therapie dar. Leider erlauben Lokalisation und Größe ausgewählter Meningeome nicht immer dieses Vorgehen.

Manche medikamentöse Therapieoptionen sind diskutiert und Indikationen für deren Wirksamkeit liegen in einigen Fällen vor (Kaley 2014). Eine Therapiemethode, deren Effekte und Sicherheit hier untersucht wird, ist die stereotaktische Radiochirurgie in wenigen Fraktionen und die fraktionierte stereotaktische Therapie. Die stereotaktische Radiochirurgie oder fraktionierte stereotaktische Therapie mit vielen kleinen Einzeldosierungen stellen sowohl als primäre Therapie als auch in der postoperativen Situation eine realistische Variante dar (Mansouri 2014, Kaul 2015, Badakhshi 2013).

2.2 Stereotaktische Radiochirurgie und stereotaktische multifraktionierte Therapie

Zu den standardmäßig eingesetzten Methoden der Stereotaxie für benigne intrakranielle Läsionen gehören sowohl die Benutzung von Linearbeschleunigern als auch Gamma-Knife (Kaul 2014b, Kaul 2014a). Auch Cyber-Knife, als eine Maschine zur Durchführung von stereotaktischer Radiochirurgie und stereotaktische multifraktionierte Radiotherapie, wird zunehmend in der Behandlung von Meningeomen in der Praxis umgesetzt (Kaul 2015a, Kaul 2015b).

Ursprünglich kamen stereotaktische Radiochirurgie und multifraktionierte Radiotherapie zur Behandlung von Läsionen in der Schädelbasis zum Einsatz (Kaul 2014a), die aufgrund von Nicht-Resektabilität mit dieser Methode therapiert wurden. Der Aktionsradius dieser Option hat sich

aber in den vergangenen Jahren deutlich erweitert, weshalb heute auch andere Lokalisationen und auch potenziell resektable Tumoren einer stereotaktischen Radiotherapie unterzogen werden. Die Raten der lokalen Kontrolle sind hoch und die potenziellen Komplikationen sind akzeptabel (Starke 2015, Sheehan 2014, Raper 2014, Sheehan 2010).

Seitdem wissen wir, dass die primäre und definitive stereotaktische Radiochirurgie in einer, wenigen oder vielen Fraktion(en) einen nachhaltigen Effekt hinsichtlich der Rate der lokalen Kontrolle haben kann, die gut vergleichbar sind mit den Resultaten der chirurgischen Resektionen (Simpson-Grad I). Die Aussage gilt vor allem für kleinere Läsionen bis zu einer Größe $\leq 3,5$ cm Durchmesser (Mansouri 2015, Pollock 2013, Pollock 2012, Kondziolka 2013, Kondziolka 2016).

Auch die postoperative Option kann von Nutzen für die Patienten (w/m) mit Meningeomen sein, vor allem trägt sie zur Verlängerung einer progressionsfreien Zeit bei. Condra und Kollegen demonstrierten die Effektivität der Radiotherapie nach einer subtotalen Resektion im Vergleich zur Operation allein. Die Progressionsfreiheit nach 15 Jahren konnte als überlegen zur alleinigen Operation ermittelt werden (Condra 1997).

Studien konnten eindeutig zeigen, dass die stereotaktische Radiochirurgie mittels Gamma-Knife oder Linearbeschleuniger („linear accelerator“, LINAC) Rate der lokalen Kontrolle von 86 bis ≤ 97 % und 89 bis ≤ 96 % erreichen können und die galt auch nachhaltig bis zu mindestens fünf Jahren nach der Intervention (Starke 2015, Sheehan 2014, Sheehan 2015, Ding 2014). Belastbare Daten über einen Zeitraum von ≥ 10 Jahren nach der Therapie liegen nicht vor.

Über die Ergebnisse von stereotaktischer Radiochirurgie mittels Cyber-Knife sind die Zeiträume für definitive Empfehlungen noch zu kurz. Colombo und Kollegen berichteten über eine Rate der lokalen Kontrolle von 96,3 % und eine tolerable Nebenwirkungsrate von 3,7 % in den ersten zwei Jahren nach der Behandlung (Colombo 2009). Obwohl die Ergebnisse vielversprechend sind, sind sie jedoch für abschließende Schlussfolgerungen zu kurzfristig, daher sind weiterhin langfristige Resultate notwendig.

Die Qualität der vorliegenden Daten zur stereotaktischen Radiochirurgie hängt von verschiedenen Tumorfaktoren ab:

- Lokalisation
- Histologieklassifikation nach World Health Organization (WHO)
- Größe

Andere Faktoren, die ebenfalls das Outcome beeinflussen können, sind:

- Patientenalter
- genetische und molekulare Marker (z. B.: „vascular endothelial growth factor“)
- Zeitpunkt der Radiotherapie im Verhältnis zur vorangegangenen Operation

Nachfolgend versuchen wir, den Rang der stereotaktischen Radiochirurgie multiperspektivisch hinsichtlich Lokalisation, Histologie und Größe zu evaluieren.

2.2.1 Rolle der Lokalisation

Die Lokalisation eines Meningeoms scheint prognostisch und prädiktiv eine Rolle zu spielen. Die generelle Einteilung hinsichtlich Lokalisation erfolgt nach Meningeomen der Schädelbasis und „andere“. „Andere“ schließt Lokalisationen wie hintere Schädelgrube, parasagittal oder parafalzin ein (Mansouri 2015).

Eine komplette chirurgische Entfernung von Meningeomen der Schädelbasis stellt eine Herausforderung selbst für sehr erfahrene Operateure dar. Bei gegebener Resektabilität ist der Eingriff in einigen Studien mit einem hohen Risiko mit Morbidität und Mortalität bis zu 67 % verbunden (Sekhar 1996, Di Maio 2012, Natarajan 2007, Combs 2012, Stippler 2006). Zusätzlich ist festzustellen, dass Langzeitergebnisse der Therapie vor allem hinsichtlich Progressionsfreiheit von der Erkrankung nur in begrenztem Umfang vorliegen, im besonderem, wenn die chirurgische Resektion als einzige Methode eingesetzt wurde. Die Rezidivraten steigen bei alleiniger Resektion in einigen Studien bis 30–40 % nach fünf und 10 Jahren Nachsorgezeit (Bassiouni 2009, Sandalcioglu 2008).

Spezielle Lokalisationen, beispielsweise an der Konvexität oder am Sinus cavernosus können unter

Umständen mit einem hohen Morbiditätsgrad von 10–29 % einhergehen (Kondziolka 2013, Kondziolka 2016, Sanai 2010, Quinones-Hinojosa 2009).

Dementsprechend sollten die stereotaktische Radiochirurgie und stereotaktische multifraktionierte Radiotherapie als adjuvante Maßnahmen bereits in das therapeutische Konzept einbezogen werden.

Schädelbasis

Die Ergebnisse und klinischen Daten über die Durchführung stereotaktischer Radiochirurgie und stereotaktischer multifraktionierter Radiotherapie sind vielversprechend und bedürfen eines näheren analytischen Blicks hinsichtlich Effektivität und Sicherheit für Schädelbasis-Meningeome, die sich aus anatomischen Gründen nicht immer für eine chirurgische Resektion eignen. Und selbst wenn sie prinzipiell operabel sind, ist oft eine komplette Resektion mit allen Erfordernissen eher nicht möglich (Di Maio 2012, Combs 2012, Combs 2013).

Im Jahr 2009 haben McGregor und Kollegen in ihrer Studie die besonderen Herausforderungen der Schädelbasis-Meningeome hinsichtlich Prognose und operativen Folgen und potenzieller Morbidität fokussiert. Fortschritte der Radiotherapie inklusive stereotaktischer Radiochirurgie erweiterten die Möglichkeiten der Therapie dieser Tumoren. Die technologischen Entwicklungen der Radiotherapie können sowohl allein oder in Kombination mit der Chirurgie realisiert werden (McGregor 2009).

Onodera und Kollegen haben im Jahr 2011 eine Studie publiziert (Onodera 2011), in der die Langzeitergebnisse der Behandlung von 27 Patienten (w/m) mit einem Schädelbasis-Meningeom berichtet wurden, die sich einer fraktionierten stereotaktischen Methode unterzogen hatten. Die mediane Nachsorgezeit belief sich auf 90 Monate. Die applizierte Dosis wurde in biologisch äquivalenter Dosis umgerechnet und mit median von 82 Gy (Spanne: 60–106 Gy) angegeben.

Interessanterweise wurden in der Publikation Daten für das allgemeine 5-Jahres-Überleben dokumentiert. Sie lagen bei 95,7 % (95 % CI: 87,3–100 %) nach der ersten Therapie (Onodera 2011). Die Angaben über das 5-Jahres-Überleben und die Rate der lokalen Kontrolle nach fraktionierter

stereotaktischer Radiochirurgie lag bei beiden Parametern bei 100 %.

Die Rate der lokalen Kontrolle wurde differenziert nach Tumorgöße wie folgt angegeben: 100 % bei einem Tumorumfang von $<9,1 \text{ cm}^3$, und 68,2 % (95 % CI: 37,2–99,2 %) bzw. 75,8 % (95 % CI: 45,2–100 %) für größere Volumina. Bei Patienten (w/m), die wegen eines Rezidivs behandelt wurden, war die Rate der lokalen Kontrolle deutlich schlechter ($p=0,01$). Ernsthaftige radiogene Spätfolgen wurden nicht berichtet.

Die Autoren schlussfolgerten, dass es sich um eine sichere und effektive Methode bei der Behandlung von Schädelbasis-Meningeomen handelt. Speziell bei den Patienten (w/m) mit Läsionen $<9,1 \text{ cm}^3$ oder denjenigen mit primärer Radiotherapie (mit oder ohne Chirurgie) ist das Verfahren sehr wirksam (Onodera 2011).

Im Jahr 2012 haben Shen und Kollegen ihre Erfahrungen mit fraktionierter stereotaktischer Radiochirurgie in der Behandlung von 225 Fällen veröffentlicht (Shen 2011). Die betroffenen Patienten (w/m) unterzogen sich einer Therapie, bei der 54 Gy appliziert wurden. Die mediane Nachsorgezeit betrug 4,4 Jahre. Bei 92 % der Fälle hatten die Patienten (w/m) Beschwerden im Sinne von Dysfunktionen der Hirnnerven wie Visus- und Gesichtsfeldprobleme (58 %) oder Einschränkungen in der extraokulären Motorik (34 %).

Es kam nach der Therapie zu einer Besserung von mindestens einem Symptom bei 57 % der Fälle. Darunter waren 40 % mit Visus- und Gesichtsfeldeinschränkungen und 40 % mit Diplopie und Ptosis. Und von allen symptomatischen Fällen, bei 27 % waren die ersten Besserungen der Beschwerden in den ersten zwei Monaten berichtet wurden.

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Methode sehr effektiv ist, um eine klinische Besserung bei den Dysfunktion der Hirnnerven bei den Patienten (w/m) zu erreichen, vor allem bei den Hirnnerven III und VI. Bei mehr als die Hälfte aller symptomatischen Fälle kam es zu einer nachhaltigen und dauerhaften Besserung der Beschwerden (Shen 2011).

Eine der größten Studien zur Thematik stammt von Combs und Kollegen aus dem Jahr 2013 (Combs 2013). Das Ziel der Studie bestand darin, die Langzeitergebnisse von 507 Patienten (w/m) mit Meningeomen der Schädelbasis zu aufzuarbeiten. Zur Zeit der Behandlung hatten die meisten Patienten (w/m) Symptome inklusive Sehstörungen, Kopfschmerzen,

Nausea, Dysfunktionen des fünften und siebten Hirnnervs oder Exophthalmus. Bei 266 Fällen (54 %) fand eine neurochirurgische Intervention im Sinn von Biopsie oder inkompletter Resektion statt. Die benutzte Technologie war ein Linearbeschleuniger oder ein Tomotherapiesystem. Es wurde eine fraktionierte stereotaktische Radiotherapie bei 376 der Fälle (74 %) und eine Tomotherapie bei 131 der Fälle (26 %) appliziert.

Die mediane Dosis war 57,6 Gy (Spanne: 25–68 Gy), die Einzeldosis lag bei 1,6 bis ≤ 5 Gy. Zur Beurteilung der Toxizität oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde ein Fragebogen an die Patienten (w/m) versendet, in dem mit spezifischen Fragestellungen die mit einem Schädelbasis-Meningeom assoziierten Beschwerden erkundet wurden. Besonderer Fokus lag auf den radiogenen Spätfolgen beispielsweise in Form von Visusdefiziten oder Kopfschmerzen, Fatigue oder ähnlichen Problemen, die direkt die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen. Die mediane Nachsorgezeit belief sich auf 107 Monate (Spanne: 1–270 Monate). Insgesamt war die Therapie gut vertragen worden. Die lokale Kontrolle war für die gesamte Gruppe 95 % nach fünf Jahren und 88 % nach 10 Jahren. Die Patienten (w/m) mit benigner Histologie hatten eine deutliche höhere Lokalkontrolle im Vergleich zu den hochgradigen malignen Meningeomen.

Die lokale Kontrolle für Meningeome mit benigner Histologie betrug 91 % nach 10 Jahren. Im Gegensatz hierzu hatten Patienten (w/m) mit aggressiven Läsionen eine Rate der lokale Kontrolle von 81 % nach fünf und 53 % nach 10 Jahren vorzuweisen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach der Therapie lag für die gesamte Kohorte bei unverändert 47,7 %; bei 37,5 % der Fälle trat eine Besserung der Parameter ein. Die meisten Patienten (w/m) berichteten über Verbesserung der Beschwerden oder zumindest einen Funktionserhalt. In der gesamten analysierten Nachbehandlungszeit berichteten sehr wenige Personen über bleibende Spätfolgen. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Therapie unabhängig von der Methode der Radiotherapie zu langfristiger Tumorkontrolle führte, die von wenigen relevanten Nebenwirkungen begleitet waren. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war für Patienten (w/m) mit Schädelbasis-Meningeomen insgesamt zufriedenstellend (Combs 2013).

Eine andere Forschergruppe fokussierte ihre Fragen auf die potenzielle Toxizität der Behandlung mit Gamma-Knife-Technologie. Bir und Kollegen publizierten ihre Ergebnisse im Jahr 2014 (Bir 2014). Insgesamt wurden 136 Patienten (w/m) hinsichtlich der Toxizität untersucht. In dieser Gruppe wiesen 68 Fälle ein Rezidiv oder einen Residualtumor nach einer mikrochirurgischen Resektion auf, die anderen 68 Fälle waren einer primären definitiven stereotaktischen Radiochirurgie mittels Gamma-Knife unterzogen worden. Die gesamte Studienpopulation wurde in der posttherapeutischen Phase sowohl klinisch als auch radiologisch hinsichtlich der Ergebnisse evaluiert. Es wurden signifikante und variante Veränderungen nach der Therapie festgestellt. Bei 69 Fällen (50,7 %) wurde eine Volumenreduktion registriert, unveränderte Befunde in der Volumetrie fanden die Autoren bei 44 Fällen (34,6 %) und Größenzunahme wurde bei 20 Fällen (14,7 %) gefunden. Die progressionsfreie Zeit betrug nach drei Jahren 98 %, nach fünf Jahren 95 % und nach 10 Jahren 85 %. Eine Verbesserung der Beschwerden im Vergleich prä- und posttherapeutisch wurde absolut bei 30 % (71 vs. 41 %; $p=0,0001$) festgestellt. Der Karnofsky-Index verbesserte sich ebenfalls eindeutig um 12 % (92 vs. 80). Es musste in 20 Fällen (14,7 %) eine Salvage-Operation durchgeführt werden.

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Studienbefunde zur Radiochirurgie mittels Gamma-Knife eine hohe Rate der lokalen Kontrolle ergaben und zugleich die Methode als eine sichere Maßnahme zum Erhalt der Hirnnervenfunktionen und damit für eine akzeptable gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten (w/m) sowohl mit neuen als auch rezidierten Läsionen empfehlen (Bir 2014).

Im Jahr 2014 veröffentlichten Cohen-Inbar und Kollegen die Ergebnisse von 135 Fällen, die sich ebenfalls der Radiochirurgie mittels Gamma-Knife unterzogen hatten (Cohen-Inbar 2016). Die Patienten (w/m) mit Grad-1-Läsionen (nach WHO) der Schädelbasis wurden mit einer einzelnen Radiochirurgiedosis mittels Gamma-Knife behandelt und etwa 60 Monate nachgesorgt. Ihre Daten wurden mittels einer prospektiven und von einem institutionellen Board legitimierten Datenbank analysiert. Die Kohorte bestand aus 135 analysierten Fällen (73 männlich; 54,1 %). Das mediane Patientenalter betrug 54 Jahre (Spanne: 19–80 Jahre). Das mediane Volumen der Läsionen belief sich auf

4,7 cm³ (Spanne: 0,5–23 cm³). Die mediane Dosis am Rand der Läsion war 15 Gy (Spanne: 7,5–36 Gy). Die mediane Nachsorgezeit betrug 102,5 Monate (Spanne: 60,1–235,4 Monate). Relevante Variablen wurden im Hinblick auf ihren Stellenwert als potenzielle prognostische Faktoren und als Prädiktoren der neurologischen Funktionen und der Tumorprogression untersucht.

Zu letzten Visite in der Nachsorgezeit konnte ein Rate der lokalen Kontrolle von 88,1 % ($n=119$) erreicht werden. Unverändertes Volumen, also ebenfalls als lokale Kontrolle interpretiert, konnte in 61,5 % eruiert werden. Die progressionsfreie Zeit belief sich nach fünf Jahren auf 100 %, nach 10 Jahren auf 95,4 % und nach 15 Jahren auf 68,8 %. Gute Ergebnisse im Sinne von lokaler Kontrolle und Funktionserhalt der Hirnnerven waren insgesamt bei einer deutlichen Mehrheit der Patienten (w/m) von 60,8 % ($n=79$) registriert. Mehrere Faktoren hatten einen nachweisbaren Einfluss auf die Tumorprogression: Die prätherapeutische Quantität des Karnofsky-Index war genau so einflussreich und statistisch signifikant ($p=0,001$) wie auch der posttherapeutische Funktionserhalt ($p=0,003$).

Und auch in diesem Fall war die hauptsächliche Schlussfolgerung der Autoren, dass die Radiochirurgie mittels Gamma-Knife Patienten (w/m) mit einem Schädelbasis-Meningeom der WHO-Klasse 1 eine hohe Rate der lokalen Kontrolle erreichen kann; das Ergebnis ist begleitet von niedriger Inzidenz neurologischer Defizite. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der Karnofsky-Index zur Zeit der Therapie als ein zuverlässiger Prädiktionsparameter des Gesamtergebnisses betrachtet werden kann (Cohen-Inbar 2016).

Navarria und Kollegen haben im Jahr 2015 über ihre Ergebnisse der hypofraktionierten Radiochirurgie bei 27 Patienten (w/m) mit Meningeomen der Schädelbasis berichtet (Navarria 2015). Es wurden 30 Gy in fünf Fraktionen appliziert, die benutzte Technik war die volumetrische Arc-Therapie. In dieser Gruppe befanden sich 18 Patienten (w/m), die vor der Therapie symptomfrei waren. Die prädefinierten Endpunkte der Studie waren Toxizität und Reduktion von Symptomen. Die Läsionen befanden sich bei vier Fällen in der vorderen Schädelbasis, bei 12 Patienten in der mittleren und beim Rest in der hinteren Schädelbasis. Die stereotaktische

Radiochirurgie wurde bei 17 Fällen (65 %) als primäre definitive Maßnahme eingesetzt, bei den verbliebenen neun Fällen (35 %) postoperativ. Die mediane Nachsorgezeit betrug 24,5 Monate (Spanne: 5–57 Monate). Eine klinische Remission war bei einer großen Mehrheit der Patienten (w/m) nach der Therapie erreicht. Von den 18 symptomatischen Patienten (w/m) konnte eine klinische Remission bei 9 Fällen (50 %) festgestellt werden. Bei all diesen Szenarien waren die errungenen Ergebnisse nachhaltig. Zugleich war der Endpunkt der Toxizität untersucht worden: in keinem Fall kam es zu einer Toxizität Grad ≥ 3 im Sinne neurologischer Defizite. Daneben war in der behandelten Region kein Rezidiv festzustellen, 16 Patienten (62 %) (w/m) hatten einen stabilen Status hinsichtlich Tumolvolumen und bei 9 Fällen (38 %) kam es zu einer sichtbaren Volumenreduktion. Das mittlere Volumen des Tumors betrug 10,8 cm³. Die mittlere Überlebenszeit belief sich auf 544 \pm 2,8 Monate.

Das Fazit der Autoren lautet: die Applikation von stereotaktischer Radiochirurgie in wenigen Fraktionen ist eine sichere und effektive Methode für Behandlung von Patienten (w/m) mit Meningeomen der Schädelbasis. Die erreichte Rate der lokalen Kontrolle und die Nachhaltigkeit der Resultate suggerieren, dass diese Methode gut für eine sorgfältig selektierte Patientengruppe (w/m) empfohlen werden kann (Navarria 2015).

Im Jahr 2015 veröffentlichten Starke und Kollegen ihre Daten zu Schädelbasis-Meningeomen (Starke 2015). Normalerweise werden symptomatische Patienten (w/m) initial einer chirurgischen Resektion unterzogen. In den Szenarien, in denen die Läsionen nah an kritischen Strukturen, also in eloquenten Regionen, liegen, könnte stereotaktische Radiochirurgie als eine nicht-invasive Methode als gute therapeutische Alternative fungieren. In dieser Studie wurden explizit größere Läsionen untersucht: das Volumen der erforschten Tumore war >8 cm³, was einem etwaigen Durchmesser von 2,5 cm entspricht.

Die Datenanalyse basierte auf einer prospektiven Datenbank, in der Daten und Informationen von 469 Patienten (w/m) interpretiert wurden. Alle Läsionen wurden einer Radiochirurgie mittels Gamma-Knife unterzogen. Es wurde eine einzige Einzeldosis appliziert. Insgesamt wurden 75 Fälle mit einem Schädelbasis-Meningeom analysiert, deren

Volumen >8 cm³ war. Die minimale Nachsorgezeit betrug 6 Monate, wobei diejenigen Fälle, in denen sich Komplikationen vor weniger als sechs Monaten ereigneten, ebenfalls in die Analyse eingeschlossen wurden. Die Kohorte bestand aus zwei Subgruppen: In die erste Subgruppe waren Patienten eingeschlossen, die einer primären definitiven stereotaktischen Radiochirurgie mittels Gamma-Knife unterzogen worden waren (n=30). In der zweiten Subgruppe (n=45) wurden Fälle nach einer postoperativen sekundären stereotaktischen Radiochirurgie analysiert.

Relevante Variablen wurden im Hinblick auf ihren Stellenwert als potenzielle prognostische Faktoren und als Prädiktoren der neurologischen Funktionen und der Tumorprogression nach einer Radiochirurgie mittels Gamma-Knife untersucht. Nach einer mittleren Nachsorgezeit von 6,5 Jahren (Spanne: 0,5–21 Jahre) konnte ein stabiler unveränderter Tumorstatus bei 37 Fällen (49 %) gezeigt werden. Das Tumolvolumen war bei 26 Patienten (35 %) reduziert, aber bei 12 Fällen (16 %) auch vergrößert.

Die aktuarielle Schätzung der progressionsfreien Zeit betrug nach drei Jahren 90,3 %, nach fünf Jahren 88,6 % und nach 10 Jahren 77,2 %. Bei vier Fällen kam es zu einem Ödem nach Radiochirurgie mittels Gamma-Knife und bei drei Patienten jedoch zur Reduktion präexistenter Ödeme. Eine Regressionsanalyse nach Cox ergab, dass es folgende Kovariaten gibt, die einen Einfluss auf die Ergebnisse haben können:

- Dysfunktionen der Hirnnerven III und VI zur Zeit der ersten klinischen Präsentation (HR=3,78, 95 %; CI: 1,91–7,45; p < 0,001)
- Radiotherapie in der Anamnese (HR=12,06, 95 %; CI: 2,04–71,27; p=0,006)
- Tumolvolumen >14 cm³ (HR=6,86, 95 %; CI: 0,88–53,36; p=0,066)

Eine Gruppe von 64 Patienten (w/m) wurde einer detaillierten adäquaten Analyse in der Nachsorgezeit unterzogen. Die Auswertung ergab, dass die neurologischen Funktionen bei 37 Fällen (58 %) unverändert blieben und sich bei 16 Fällen (25 %) besserten, jedoch bei 11 Patienten (17 %) schlechter wurden. Zusätzlich wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, in der sich ergab, dass folgende Kovariaten

existieren, die einen Einfluss auf die Ergebnisse haben können:

- Chirurgische Resektion in der Anamnese (Odds-Ratio [OR]=3,00, 95 %; CI: 1,13–7,95; $p=0,027$)
- Dysfunktionen der Hirnnerven III und VI zur Zeit der ersten klinischen Präsentation (OR=3,94, 95 %; CI: 1,49–10,24; $p=0,007$).

Insgesamt war eine Tumorprogression bei 64 % der Fälle festgestellt worden, bei denen es zu einer Verschlechterung der neurologischen Defiziten kam.

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Radiochirurgie mittels Gamma-Knife eine vernünftige Rate der lokalen Kontrolle in der Behandlung von Patienten (w/m) mit Meningeomen der Schädelbasis erreichen kann und dies von einer niedrigen und tolerablen Toxizitätsrate begleitet war. Patienten (w/m) mit einem Tumolvolumen $<14 \text{ cm}^3$ und fehlender Dysfunktion der entsprechenden Hirnnerven können am besten von der stereotaktischen Radiochirurgie profitieren (Starke 2015).

Wir haben in diesem spezifischen Kontext unsere eigene Erfahrungen reflektiert und anschließend kommuniziert (Kaul 2014b). In einer eigenen Studie widmeten wir uns explizit der Analyse von Patienten (w/m) mit Meningeomen der Schädelbasis (Kaul 2014a). Zielsetzung der Studie war die Machbarkeit der multifraktionierten stereotaktischen Radiotherapie hinsichtlich der Sicherheit und vor allem der Langzeitergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit bei Patienten (w/m) mit Schädelbasis-Meningeomen. Wir werteten nicht nur die langfristigen klinischen Ergebnisse aus, sondern versuchten auch Prädiktoren und prognostische Faktoren der Behandlung von Patienten (w/m) mit Schädelbasis-Meningeomen zu evaluieren.

Wir haben in unserer Studie 136 Patienten (w/m) mit Schädelbasis-Meningeomen inkludiert. Das mediane Alter der Gruppe lag bei 57 Jahren. In der Kohorte gab es folgende Gradeinteilung: Grad I nach WHO bei 34 Fällen; bei 102 Fällen war keine Biopsie zur Gewebegewinnung für die Histologie durchgeführt worden.

Die Kohorte bestand aus zwei Subgruppen: Eine Subgruppe ($n=57$) bestand aus denjenigen, die sich einer primären definitiven stereotaktischen Radiotherapie mittels Gamma-Knife unterzogen hatten. Die zweite Subgruppe ($n=79$) wurde nach einer

postoperativen sekundären stereotaktischen Radiotherapie analysiert. Die mittlere Dosis lag bei 56,9 Gy (Spanne: 32,4–63 Gy). Die mediane Nachsorgezeit der Kohorte betrug 44,9 Monate.

Die Ergebnisse hinsichtlich progressionsfreier Zeit waren überzeugend: 96,9 % der Patienten erreichten für drei Jahre Progressionsfreiheit, für fünf Jahre 93,8 % und für 10 Jahre 91,5 %. Patienten (w/m), bei denen die Histologie nicht bekannt war, zeigten eine progressionsfreie Zeit von 100 % nach drei Jahren, 98,7 % nach fünf und 93,5 % nach 10 Jahren. Patienten (w/m) mit einer Histologie Grad I wiesen folgende Ergebnisse auf: 100 % nach drei Jahren, 91,7 % nach fünf Jahren und 85,9 % nach 10 Jahren.

Die Gruppe derjenigen, die sich einer postoperativen Behandlung unterzog, zeigte eine schlechtere progressionsfreie Zeit, verglichen mit denjenigen, die sich einer primären definitiven Therapie unterzogen hatten ($p=0,043$). Interessanterweise waren die Ergebnisse beider Gruppen nicht abhängig von der Tumorgöße.

Die Toxizität der Behandlung war insgesamt tolerabel. Am häufigsten kam es akut und unmittelbar nach Behandlungsende zu einer Grad-I-Toxizität in Form von Kopfschmerzen, Fatigue und lokaler umschriebener Alopezie. Als chronischen Effekt wurde in einem Fall von einer Grad-I-Toxizität als Kopfschmerzen und Fatigue berichtet. Diese große Studie zeigte, dass es sich bei der stereotaktischen multifraktionierten Radiotherapie um eine effektive Methode bei Patienten (w/m) mit Schädelbasis-Meningeomen handelt. Außerdem hat sich diese Methode als ein sicheres Verfahren mit einer hohen Rate der lokalen Kontrolle darstellt. Wir konnten in unserer Analyse zeigen, dass die vorangegangene chirurgische Resektion ein signifikanter negativer Prognosefaktor war (Kaul 2014a).

Läsionen des Sinus cavernosus

Meningeome, die sich im Sinus cavernosus befinden und dort Symptome verursachen, scheinen gut auf eine hochpräzise Strahlentherapie, speziell auf eine stereotaktische Radiochirurgie anzusprechen. Die Tumorgöße ist im Bereich eloquenter topografischer Anatomie ein determinierender Faktor.

Kondziolka und Kollegen (Kondziolka 2016) und auch die Arbeitsgruppe von Maruyama und Kollegen (Maruyama 2004) haben unterstellt, dass Läsionen

des Sinus cavernosus mit einer Größe <3 cm im Durchmesser sich am besten für eine stereotaktische Radiochirurgie eignen würden. Das Hauptproblem dieser sensiblen anatomischen Region bezogen auf die Tumorgöße ist das reziproke Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Sicherheit. Tumoren <3 cm Durchmesser sind offensichtlich zu favorisieren, da die Applikation von stereotaktischer Radiochirurgie hier effektiv sein kann und trotzdem die Hirnnervenfunktionen zu erhalten vermag, dies gilt vor allem für die visuellen Funktionen.

Neben dem prognostischen Faktor „Tumorgöße“ wird durch die Studie von Maruyama und Kollegen (Maruyama 2004) die Rolle eines Managementalgorithmus herausgearbeitet. Dabei wird ein mikrochirurgischer Eingriff – in meisten Fällen als eine geplante subtotale Resektion – bei Sinus-cavernosus-Meningeomen empfohlen, wenn es sich um riskante Szenarien handelt, bei denen der optische Apparat gefährdet sein kann. Der absichtlich und geplant verbliebene Resttumor sollte im Anschluss stereotaktischer Radiochirurgie unterzogen werden. Im Zusammenhang mit diesem Hybridkonzept einer geplanten Anwendung der invasiven Mikrochirurgie kombiniert mit einer nicht-invasiven Radiochirurgie ist eine perfekt abgestimmte und konsensuelle Interdisziplinarität außerordentlich wichtig. Andererseits wäre das Konzept nicht zu verwirklichen.

Für die Planung der Radiotherapie existieren vier wesentliche Schwierigkeiten:

- Das Hauptproblem liegt in der adäquaten Zielvolumendefinition. Sie basiert auf dem Vorhandensein einer geeigneten Bildgebung aus der Vorphase der Behandlung.
- Die zweite ernsthafte Hürde ist das Wissen um die Toleranzschwelle des gesunden Gewebes, vor allem des optischen Apparats; diese Schwelle ist nicht mit letzter Sicherheit bekannt. Die Verabreichung hoher und sehr hoher Einzeldosen mittels stereotaktischer Radiochirurgie in dieser eloquenten topografischen Anatomie ist schwierig, wenn ein Ziel der Therapie der Schutz des gesunden Gewebes darstellt.
- Ein drittes Problem käme dazu: Selbst wenn die Konvexitätstumoren nicht direkt Hirnnerven und Hirnstamm benachbart sind und entfernt von diesen Strukturen liegen, gibt es durch

ihre Verbindungen mit dem venösen Sinus-system und den intrakraniellen Venen jedoch mindestens eine indirekte Beziehung zum Sinus cavernosus.

- Grundsätzlich existiert noch ein weiteres Problem: die Problematik komorbider älterer Patienten (w/m), die oft – fälschlicherweise – für eine chirurgische Resektion nominiert werden (Kondziolka 2016).

Alle vier Probleme müssten bei den Sinus-cavernosus-Läsionen berücksichtigt werden, wenn es um eine rationale und adäquate Beratung betroffener Personen geht. Dies ist nicht zuletzt eine ethische Problematik angesichts der potenziellen Morbidität jeder der vorgeschlagenen therapeutischen Interventionen. Insgesamt sind die Ergebnisse der nicht-invasiven stereotaktischen Radiochirurgie bei Meningeomen des Sinus cavernosus schlechter als jene anderer Lokalisationen (Kondziolka 1999a).

Diese Diskrepanz zur Behandlung anderer Tumorlokalisationen ließe sich damit erklären, dass die meisten Patienten (w/m) mit einem Sinus-cavernosus-Meningeom erst zu spät (Sheehan 2010), meist nach erfolglosen chirurgischen Interventionen bei einer radiotherapeutischen Institutionen vorgestellt werden (Kane 2011, Kuhn 2013, Kano 2007).

2.2.2 Rolle der Tumorgöße

Die Tumorgöße wird meist mit einem Durchmesser (mm), gelegentlich aber auch als Volumen (cm^3) beschrieben. Ein direkter Vergleich der unterschiedlichen Erhebungen wird dadurch erschwert. Die Läsionsgröße affiziert die Tumorprogression und das Therapieansprechen, dies gilt vor allem für die Anwendung von stereotaktischer Radiochirurgie (Harrison 2016, Graf 2013, Astner 2010). Differente Größenschwellen der Meningeome wurden in der Vergangenheit hinsichtlich Ansprechbarkeit auf eine stereotaktische Radiochirurgie diskutiert. In der Regel geht es um die Rate der lokalen Kontrolle und damit die Erkrankungsprogression. Aus der Planungsperspektive der Radiotherapie liegt das Hauptproblem in einer adäquaten Definition des Zielvolumens. Diese basiert auf dem Vorliegen geeigneter Bildgebung, bevor der Patient einer Behandlung unterzogen

wurde. Die errechnete Dosis am Tumorrand ist problematisch, da sie sich reziprok zur Tumorgröße verhält. Therapieleitend sind hier die eloquente anatomische Region und der Schutz gesunder Strukturen. Die Tumorgröße ist ein wichtiger Faktor, daneben ist sie einer unter vielen anderen Kofaktoren und sollten bei der Prognoseabschätzung berücksichtigt werden (Kondziolka 1999a, Kondziolka 1999b).

2.2.3 Rolle der Histologie

Die Histologie spielt stets eine wesentliche Rolle für die Prognoseabschätzung (Sheehan 2010, Choi 2010, Ding 2013). Der histologische Grad hat zudem prognostische Implikationen für die Wahl der Therapiemethode. Grad-I-Meningeome zeigen die besten Ergebnisse in allen bisherigen Studien (Mansouri 2015). Zugleich ist anzumerken, dass die meisten Erhebungen zum Thema Meningeome und deren Therapiemodalitäten lediglich über eine Nachsorgezeiten von 3–5 Jahren und aktuarielle Schätzungen verfügen. Wenige Studien berichten über Ergebnisse mit einer aussagekräftigen Nachsorgezeit von 10 Jahren. El-Khatib und Kollegen haben diese Frage explizit erforscht (El-Khatib 2015). Ihre Publikation zu 14 Patienten (w/m) mit Grad-II-Meningeomen und Patienten (w/m) mit Grad-III-Meningeomen

(maximaler Durchmesser: 3 cm) konnte eine progressionsfreie Zeit von 81 % (Grad II) und 60 % (Grad III) nach fünf und 10 Jahren präsentieren (El-Khatib 2015).

Die mittlere Nachsorgezeit betrug fünf Jahre. Leider waren wenige Patienten (w/m) über einen Zeitraum von 10 Jahren nachgesorgt. Alle Patienten hatten sich vor der Radiotherapie einer chirurgischen Resektion unterzogen. Das Hauptproblem der Publikation ist die geringe Anzahl der inkludierten Fälle (El-Khatib 2015). Weitere Daten werden in den nachfolgenden Tabellen (■ Tab. 2.1, ■ Tab. 2.2, ■ Tab. 2.3) präsentiert.

Zusammenfassung

Stereotaktische Radiochirurgie ist eine sichere und effektive Methode in der Behandlung von Patienten (w/m) mit Meningeomen verschiedener Lokalisationen, Histologie und Größe. Unter spezieller Berücksichtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist diese nicht-invasive Therapiemethode, unabhängig vom Patientenalter, eine gute Alternative zur invasiven Mikrochirurgie, vor allem in denjenigen Fällen, in denen es sich um kleineren Läsionen (<2 cm Durchmesser) handelt, die nicht infiltrativ außerhalb der knöchernen Strukturen wachsen. Stereotaktische Radiochirurgie ist eine kosteneffektive Therapie (■ Abb. 2.1, ■ Abb. 2.2, ■ Abb. 2.3, ■ Abb. 2.4, ■ Abb. 2.5).

■ Tab. 2.1 Bedeutung der Histologie Grad I nach WHO für die klinischen Resultate

Studie	Technik	n	Lokale Kontrolle (%)	Überleben (%)	Toxizität (%)
Bledsoe 2010	GK	116	95,7	5-Jahres-OS: 98	23
Flannery 2010	GK	163	90	10-Jahres-OS: 81	8
Zada 2010	GK	116	94,1	10-Jahres-PFS: 84	8
Kondziolka 2009	GK	32	96,9	5-Jahres-OS: 96,9	9,6
Kondziolka 2008	GK	384	93	10-Jahres-OS: 96,2	7,7
Kreil 2005	GK	200	98	10-Jahres-PFS: 97,2	2,5
Di Biase 2004	GK	162	91,7	5-Jahres-OS: 91	8,3
Nicolato 2002	GK	122	97,5	5-Jahres-OS: 100	4
Eustacchio 2002	GK	121	98,3	-	1,7
Stafford 2001	GK	168	91	5-Jahres-OS: 100	-

GK Gamma-Knife, OS „overall survival“ (Gesamtüberleben), PFS „progression free survival“ (progressionsfreie Zeit)

■ **Tab. 2.2** Bedeutung der Histologie Grad II nach WHO für die klinischen Resultate

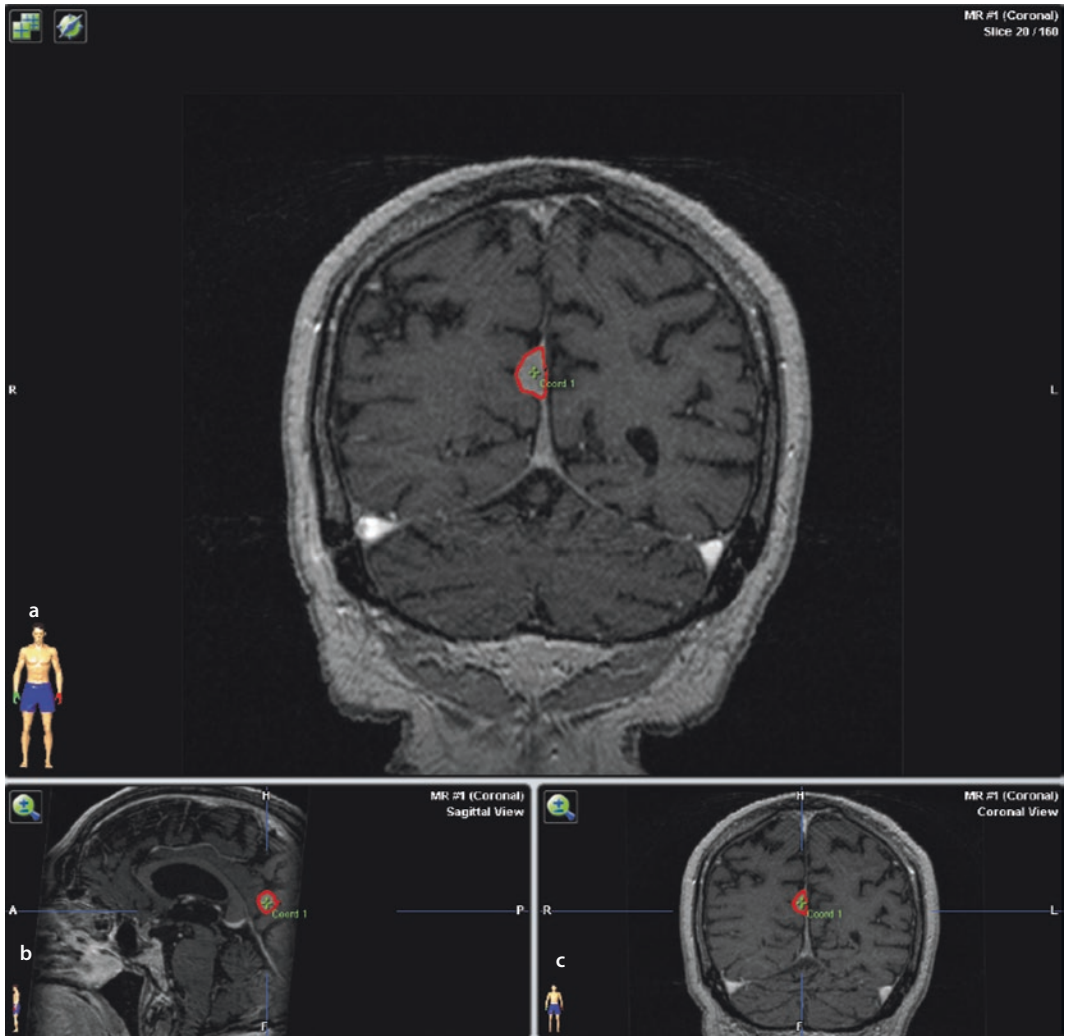
Studie	Technik	n	Lokale Kontrolle (%)	Überleben (%)	Toxizität (%)
Kim 2012	GK	33	56,7	5-Jahres-OS: 65	6,7
El-Khatib 2011	L	8	85,7	10-Jahres-OS: 87,5	3,5
Kondziolka 2009	GK	15	50	5-Jahres-OS: 85,7	-
Kondziolka 2008	GK	54	50	10-Jahres-OS: 52	-
Harris 2003	GK	18	-	10-Jahres-OS: 59	3,3
Stafford 2001	GK	13	-	5-Jahres-OS: 76	

GK Gamma-Knife, L „linear accelerator“ (Linearbeschleuniger), OS „overall survival“ (Gesamtüberleben), PFS „progression free survival“ (progressionsfreie Zeit)

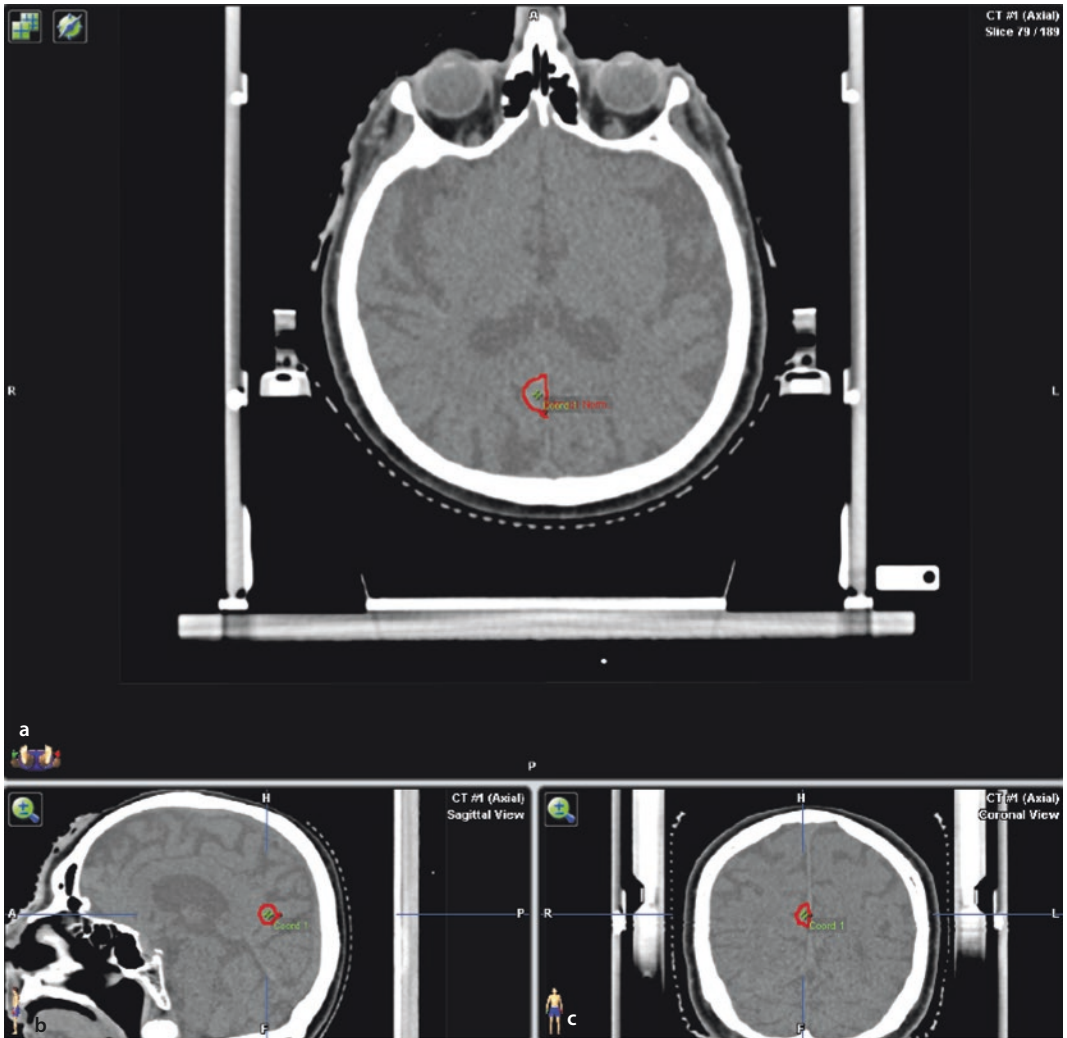
■ **Tab. 2.3** Bedeutung der Histologie Grad III nach WHO für die klinischen Resultate

Studie	Technik	n	Lokale Kontrolle (%)	Überleben (%)	Toxizität (%)
Kim 2012	GK	10	21	-	6,7
El-Khatib 2011	L	8	57,1	5-Jahres-PFS: 43	3,5
Kondziolka 2009	GK	6	50	5-Jahres-OS: 33,3	-
Kondziolka 2008	GK	29	50	5-Jahres-OS: 20	-
Harris 2003	GK	12	-	5-Jahres-OS: 59	3,3
Stafford 2001	GK	9	-	5-Jahres-OS: 0	8
Ojemann 2000	GK	22	-	5-Jahres-OS: 40	-

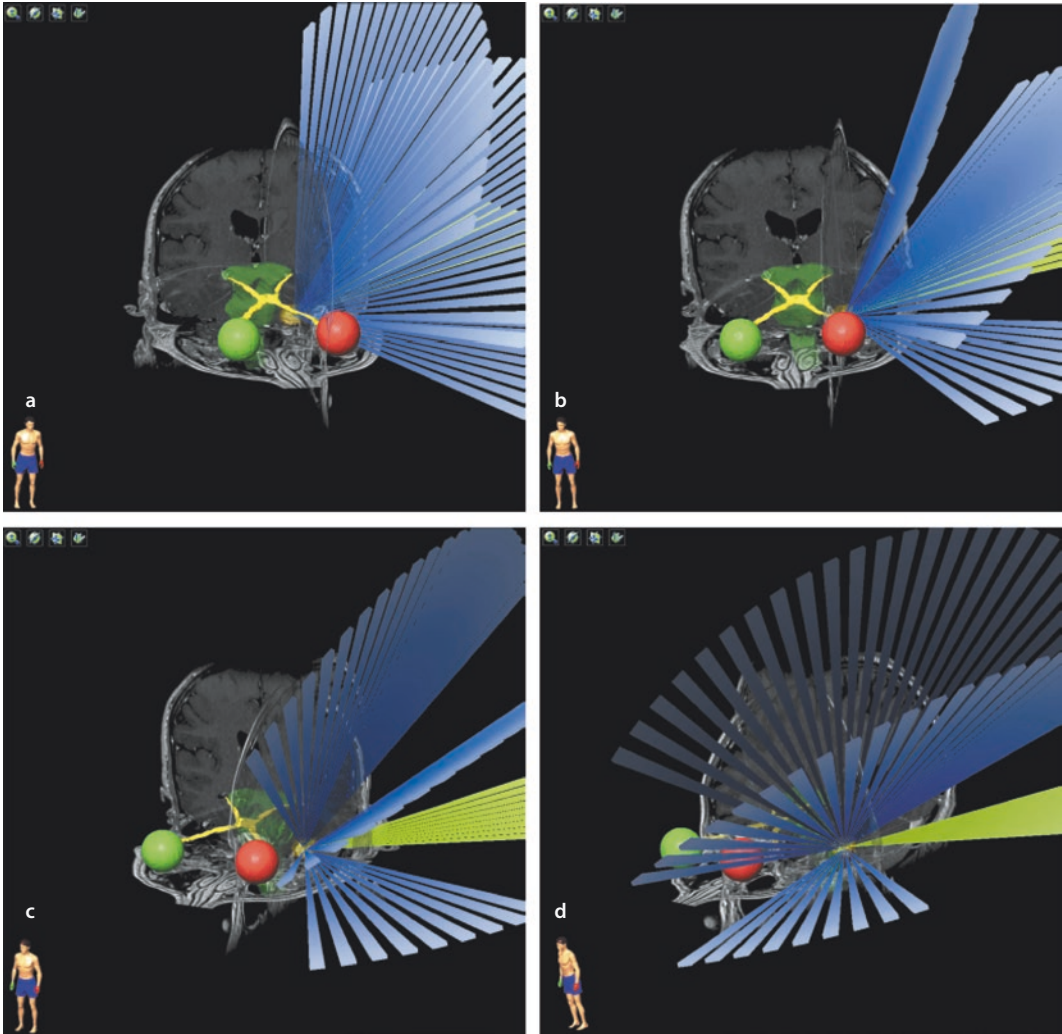
GK Gamma-Knife, L „linear accelerator“ (Linearbeschleuniger), OS „overall survival“ (Gesamtüberleben), PFS „progression free survival“ (progressionsfreie Zeit)



■ Abb. 2.1a-c Therapieplanung im MRT mit Markierung des Zielvolumens (rot). a, c koronare Schnittführung. b sagittale Schnittführung

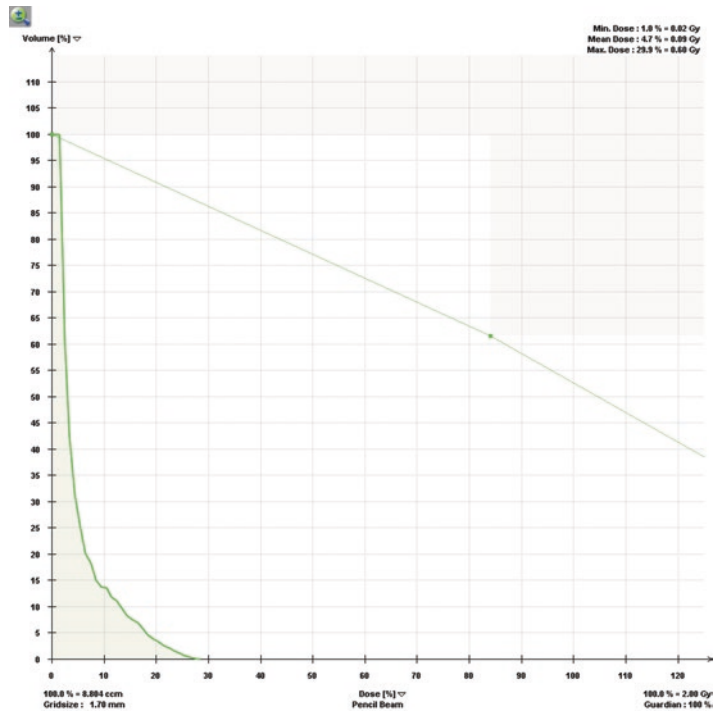


■ **Abb. 2.2a–c** Therapieplanung im CT mit Markierung des Zielvolumens (rot). **a** koronare Schnittführung, **b** sagittale Schnittführung, **c** transversale Schnittführung



■ Abb. 2.3a–d Ausführung der stereotaktischen Radiochirurgie als volumetrische Arc-Therapie. a Arc 1. b Arc 2. c Arc 3. d Arc 4

■ Abb. 2.4 Dosisverteilung im Dosis-Volumen-Histogramm





■ **Abb. 2.5a–c** Therapieplanung im CT bei einer okulären Läsion links mit Markierung der Isodosislinien. **a** koronare Schnittführung im Zentrum der Schädelbasis. **b** sagittale Schnittführung. **c** transversale Schnittführung. Bulbus oculi rechts in **a** und **c** (grün)

Literatur

- Astner ST, Theodorou M, Dobrei-Ciuchendea M, Auer F, Kopp C, Molls M et al (2010) Tumor shrinkage assessed by volumetric MRI in the long-term follow-up after stereotactic radiotherapy of Meningeomas. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft* [et al]. 186(8):423–429
- Badakhshi H, Graf R, Prasad V, Budach V (2014) The impact of 18 F-FET PET-CT on target definition in image-guided stereotactic radiotherapy in patients with skull base lesions. *Cancer imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 14:25
- Badakhshi H, Kaul D, Wust P, Wiener E, Budach V, Graf R (2013) Image-guided stereotactic radiosurgery for cranial lesions: large margins compensate for reduced image guidance frequency. *Anticancer research* 33(10):4639–4643
- Bassiouni H, Asgari S, Sandalcioğlu IE, Seifert V, Stolke D, Marquardt G (2009) Anterior clinoidal Meningeomas: functional outcome after microsurgical resection in a consecutive series of 106 patients. *Clinical article. Journal of neurosurgery* 111(5):1078–1090
- Bir SC, Ambekar S, Ward T, Nanda A (2014) Outcomes and complications of gamma knife radiosurgery for skull base Meningeomas. *Journal of neurological surgery Part B, Skull base* 75(6):397–401
- Bledsoe JM, Link MJ, Stafford SL, Park PJ, Pollock BE (2010) Radiosurgery for large-volume (> 10 cm³) benign Meningeomas. *Journal of neurosurgery* 112(5):951–956
- Bofin PJ (1966) Meningeoma: a review of histological types with reference to recurrence. *Journal of the Irish Medical Association* 58(346):128–230
- Choi CY, Soltys SG, Gibbs IC, Harsh GR, Jackson PS, Lieberman RE et al (2010) Cyberknife stereotactic radiosurgery for treatment of atypical (WHO grade II) cranial Meningeomas. *Neurosurgery* 67(5):1180–1188
- Cohen-Inbar O, Lee CC, Schlesinger D, Xu Z, Sheehan JP (2016) Long-Term Results of Stereotactic Radiosurgery for Skull Base Meningeomas. *Neurosurgery* 79(1):58–68
- Colombo F, Casentini L, Cavedon C, Scalchi P, Cora S, Francescon P (2009) Cyberknife radiosurgery for benign Meningeomas: short-term results in 199 patients. *Neurosurgery* 64(2 Suppl):A7–13
- Combs SE, Adebeg S, Dittmar JO, Welzel T, Rieken S, Habermehl D et al (2013) Skull base Meningeomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 106(2):186–191
- Combs SE, Ganswindt U, Foote RL, Kondziolka D, Tonn JC (2012) State-of-the-art treatment alternatives for base of skull Meningeomas: complementing and controversial indications for neurosurgery, stereotactic and robotic based radiosurgery or modern fractionated radiation techniques. *Radiation oncology* 7:226
- Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, Friedman WA, Marcus RB Jr, Rhoton AL (1997) Benign Meningeomas: primary treatment selection affects survival. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 39(2):427–436
- Di Biase SJ, Kwok Y, Yovino S, Arena C, Naqvi S, Temple R et al (2004) Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial Meningeomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 60(5):1515–1519
- Di Maio S, Ramanathan D, Garcia-Lopez R, Rocha MH, Guerrero FP, Ferreira M Jr et al (2012) Evolution and future of skull base surgery: the paradigm of skull base Meningeomas. *World neurosurgery* 78(3–4):260–275
- Ding D, Starke RM, Hantzmon J, Yen CP, Williams BJ, Sheehan JP (2013) The role of radiosurgery in the management of WHO Grade II and III intracranial Meningeomas. *Neurosurgical focus* 35(6):E16
- Ding D, Starke RM, Kano H, Nakaji P, Barnett GH, Mathieu D et al (2014) Gamma knife radiosurgery for cerebellopontine angle Meningeomas: a multicenter study. *Neurosurgery* 75(4):398–408
- El-Khatib M, El Majdoub F, Hunsche S, Hoevels M, Kocher M, Sturm V et al (2015) Stereotactic LINAC radiosurgery for the treatment of typical intracranial Meningeomas: Efficacy and safety after a follow-up of over 12 years. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft* 191(12):921–927
- Englot DJ, Magill ST, Han SJ, Chang EF, Berger MS, McDermott MW (2015) Seizures in supratentorial Meningeoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgery* 1–10
- Eustacchio S, Trummer M, Fuchs I, Schrottner O, Sutter B, Pendl G (2002) Preservation of cranial nerve function following Gamma Knife radiosurgery for benign skull base Meningeomas: experience in 121 patients with follow-up of 5 to 9.8 years. *Acta neurochirurgica Supplement* 84:71–76
- Graf R, Nyuyki F, Steffen IG, Michel R, Fahdt D, Wust P et al (2013) Contribution of 68 Ga-DOTATOC PET/CT to target volume delineation of skull base Meningeomas treated with stereotactic radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 85(1):68–73
- Flannery T, Kano H, Niranjan A, Monaco EA 3rd, Flickinger JC, Lunsford LD et al (2010) Stereotactic radiosurgery as a therapeutic strategy for intracranial metastatic prostate carcinoma. *Journal of neuro-oncology* 96(3):369–374
- Harris AE, Lee JY, Omalu B, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD (2003) The effect of radiosurgery during management of aggressive Meningeomas. *Surgical neurology* 60(4):298–305
- Harrison G, Kano H, Lunsford LD, Flickinger JC, Kondziolka D (2016) Quantitative tumor volumetric responses after Gamma Knife radiosurgery for Meningeomas. *Journal of neurosurgery* 124(1):146–154
- Kaley T, Barani I, Chamberlain M, McDermott M, Panageas K, Raizer J et al (2014) Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery – and radiation-refractory Meningeoma: a RANO review. *Neuro-oncology* 16(6):829–840

- Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Fang S, McDermott MW et al (2011) Anatomic location is a risk factor for atypical and malignant Meningeomas. *Cancer* 117(6):1272–1278
- Kano H, Takahashi JA, Katsuki T, Araki N, Oya N, Hiraoka M et al (2007) Stereotactic radiosurgery for atypical and anaplastic Meningeomas. *Journal of neuro-oncology* 84(1):41–47
- Kaul D, Badakhshi H, Gevaert T, Pasemann D, Budach V, Tuleasca C et al (2015a) Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of Meningeoma. *Acta neurochirurgica* 157(4):559–563; discussion 563–564
- Kaul D, Badakhshi H, Gevaert T, Pasemann D, Budach V, Tuleasca C et al (2015b) Erratum to: dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of Meningeoma. *Acta neurochirurgica* 157(4):565
- Kaul D, Budach V, Graaf L, Gollrad J, Badakhshi H (2015) Outcome of Elderly Patients with Meningeoma after Image-Guided Stereotactic Radiotherapy: A Study of 100 Cases. *BioMed research international* 2015:868401
- Kaul D, Budach V, Misch M, Wiener E, Exner S, Badakhshi H (2014a) Meningeoma of the skull base: long-term outcome after image-guided stereotactic radiotherapy. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 18(8):730–735
- Kaul D, Budach V, Wurm R, Gruen A, Graaf L, Habbel P et al (2014b) Linac-based stereotactic radiotherapy and radiosurgery in patients with Meningeoma. *Radiation oncology* 9:78
- Kim JW, Kim DG, Paek SH, Chung HT, Myung JK, Park SH et al (2012) Radiosurgery for atypical and anaplastic Meningeomas: histopathological predictors of local tumor control. *Stereotactic and functional neurosurgery* 90(5):316–324
- Kondziolka D (2013) Radiosurgery for parasagittal and parafalcine Meningeomas. *Journal of neurosurgery* 119(4):869–870; discussion 870
- Kondziolka D (2015) Skull Base Meningeomas: Aggressive vs Conservative. *Neurosurgery* 62 Suppl 1:25–29
- Kondziolka D, Madhok R, Lunsford LD, Mathieu D, Martin JJ, Niranjan A et al (2009) Stereotactic radiosurgery for convexity Meningeomas. *Journal of neurosurgery* 111(3):458–463
- Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, Martin JJ, Madhok R, Niranjan A et al (2008) Radiosurgery as definitive management of intracranial Meningeomas. *Neurosurgery* 62(1):53–58; discussion 58–60
- Kondziolka D, Patel AD, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD (2016) Long-term Outcomes After Gamma Knife Radiosurgery for Meningeomas. *American journal of clinical oncology* 39(5):453–457
- Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC (1999a) Stereotactic radiosurgery for Meningeomas. *Neurosurgery clinics of North America* 10(2):317–325
- Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC (1999b) Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 45(2):427–434
- Kreil W, Luggin J, Fuchs I, Weigl V, Eustacchio S, Papaefthymiou G (2005) Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base Meningeomas. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 76(10):1425–1430
- Kuhn EN, Taksler GB, Dayton O, Loganathan AG, Vern-Gross TZ, Bourland JD et al (2013) Patterns of recurrence after stereotactic radiosurgery for treatment of Meningeomas. *Neurosurgical focus* 35(6):E14
- Mansouri A, Badhiwala J, Mansouri S, Zadeh G (2014) The evolving role of radiosurgery in the management of radiation-induced Meningeomas: a review of current advances and future directions. *BioMed research international* 2014:107526
- Mansouri A, Guha D, Klironomos G, Larjani S, Zadeh G, Kondziolka D (2015) Stereotactic radiosurgery for intracranial Meningeomas: current concepts and future perspectives. *Neurosurgery* 76(4):362–371
- Marta GN, Correa SF, Teixeira MJ (2011) Meningeoma: review of the literature with emphasis on the approach to radiotherapy. *Expert review of anticancer therapy* 11(11):1749–1758
- Maruyama K, Shin M, Kurita H, Kawahara N, Morita A, Kirino T (2004) Proposed treatment strategy for cavernous sinus Meningeomas: a prospective study. *Neurosurgery* 55(5):1068–1075
- McGregor JM, Sarkar A (2009) Stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy in the treatment of skull base Meningeomas. *Otolaryngologic clinics of North America* 42(4):677–688
- Natarajan SK, Sekhar LN, Schessel D, Morita A (2007) Petroclival Meningeomas: multimodality treatment and outcomes at long-term follow-up. *Neurosurgery* 60(6):965–979; discussion 979–981
- Navarria P, Pessina F, Cozzi L, Clerici E, Villa E, Ascolese AM et al (2015) Hypofractionated stereotactic radiation therapy in skull base Meningeomas. *Journal of neuro-oncology* 124(2):283–289
- Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, Maluta S, Bricolo A, Gerosa M (2002) The role of Gamma Knife radiosurgery in the management of cavernous sinus Meningeomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 53(4):992–1000
- Ojemann SG, Sneed PK, Larson DA, Gutin PH, Berger MS, Verhey L et al (2000) Radiosurgery for malignant Meningeoma: results in 22 patients. *Journal of neurosurgery* 93 Suppl 3:62–67
- Onodera S, Aoyama H, Katoh N, Taguchi H, Yasuda K, Yoshida D et al (2011) Long-term outcomes of fractionated stereotactic radiotherapy for intracranial skull base benign Meningeomas in single institution. *Japanese journal of clinical oncology* 41(4):462–468
- Pechlivanis I, Wawrzyniak S, Engelhardt M, Schmieder K (2011) Evidence level in the treatment of Meningeoma

- with focus on the comparison between surgery versus radiotherapy. A review. *Journal of neurosurgical sciences* 55(4):319–328
- Pollock BE, Stafford SL, Link MJ (2013) Stereotactic radiosurgery of intracranial Meningeomas. *Neurosurgery clinics of North America* 24(4):499–507
- Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL (2012) Stereotactic radiosurgery of World Health Organization grade II and III intracranial Meningeomas: treatment results on the basis of a 22-year experience. *Cancer* 118(4):1048–1054
- Poon MT, Fung LH, Pu JK, Leung GK (2014) Outcome of elderly patients undergoing intracranial Meningeoma resection – a systematic review and meta-analysis. *British journal of neurosurgery* 28(3):303–309
- Quinones-Hinojosa A, Kaprelian T, Chaichana KL, Sanai N, Parsa AT, Berger MS et al (2009) Pre-operative factors affecting resectability of giant intracranial Meningeomas. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 36(5):623–630
- Raper D, Yen CP, Mukherjee S, Sheehan J (2014) Decreased calcification of a petroclival Meningeoma after gamma knife radiosurgery. *BMJ case reports*. DOI 10.1136/bcr-2014-204272
- Sandalcioglu IE, Hunold A, Muller O, Bassiouni H, Stolke D, Asgari S (2008) Spinal Meningeomas: critical review of 131 surgically treated patients. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 17(8):1035–1041
- Sanai N, McDermott MW (2010) A modified far-lateral approach for large or giant Meningeomas of the posterior fossa. *Journal of neurosurgery* 112(5):907–912
- Sekhar LN, Wright DC, Richardson R, Monacci W (1996) Petroclival and foramen magnum Meningeomas: surgical approaches and pitfalls. *Journal of neuro-oncology* 29(3):249–259
- Sheehan JP, Starke RM, Kano H, Barnett GH, Mathieu D, Chiang V et al (2015) Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa Meningeomas: a multicenter study. *Journal of neurosurgery*. 2015;122(6):1479–89.
- Sheehan JP, Starke RM, Kano H, Kaufmann AM, Mathieu D, Zeiler FA et al (2014) Gamma Knife radiosurgery for sellar and parasellar Meningeomas: a multicenter study. *Journal of neurosurgery* 120(6):1268–1277
- Sheehan JP, Williams BJ, Yen CP (2010) Stereotactic radiosurgery for WHO grade I Meningeomas. *Journal of neuro-oncology* 99(3):407–416
- Shen X, Andrews DW, Sergott RC, Evans JJ, Curran WJ, Machtay M et al (2012) Fractionated stereotactic radiation therapy improves cranial neuropathies in patients with skull base Meningeomas: a retrospective cohort study. *Radiation oncology* 7:225.
- Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Schomberg PJ et al (2001) Meningeoma radiosurgery: tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. *Neurosurgery* 49 (5):1029–1037;discussion 1037–1038
- Starke RM, Przybylowski CJ, Sugoto M, Fezeu F, Awad AJ, Ding D et al (2015) Gamma Knife radiosurgery of large skull base Meningeomas. *Journal of neurosurgery* 122(2):363–372
- Stippeler M, Kondziolka D (2006) Skull base Meningeomas: is there a place for microsurgery? *Acta neurochirurgica* 148(1):1–3
- Wiemels J, Wrensch M, Claus EB (2010) Epidemiology and etiology of Meningeoma. *Journal of neuro-oncology* 99(3):307–314
- Zada G, Pagnini PG, Yu C, Erickson KT, Hirschbein J, Zelman V et al (2010) Long-term outcomes and patterns of tumor progression after gamma knife radiosurgery for benign Meningeomas. *Neurosurgery* 67 (2):322–328; discussion 328–329

Bildgeführte stereotaktische Radiochirurgie

Hochpräzise, nicht-invasive Tumorthherapie

Badakhshi, H.

2017, IX, 175 S. 37 Abb., 36 Abb. in Farbe., Hardcover

ISBN: 978-3-662-54723-6