

Aus der
Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Universität München
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Christian Schichor, MHBA

Klinischer Verlauf von Meningeomen WHO-Grad I nach mikrochirurgischer Resektion:
Einfluss der Hirnparenchyminvasion
Eine retrospektive Analyse

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Maria Raffaella Vitalini
aus
Visp, Schweiz
2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Schichor

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Alexander Muacevic

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2023

Meinem Urgroßvater, Dr. med. Peter Wiertz, gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1 Definition	6
1.2 Inzidenz und Epidemiologie	6
1.3 Ätiologie	6
1.4 Klassifikation und Histopathologie	7
1.5 Hirnparenchyminvasion	9
1.6 Symptomatik und Lokalisation	9
1.7 Diagnostik	11
1.8 Therapie	12
1.9 Prognostische Faktoren	13
1.10 Ziel dieser Arbeit	14
2. Material und Methoden	14
2.1 Patientenkollektiv	14
2.2 Untersuchungsparameter	15
2.2.1 Präoperative Daten	15
2.2.2 Intra- und postoperative Daten	15
2.2.3 Tumorhistologie	15
2.2.4 Nachbeobachtungszeitraum	16
2.3 Statistische Methoden	16
3. Ergebnisse	17
3.1 Patientencharakteristika	17
3.2 Symptomatik und Lokalisation	18
3.3 WHO-Grad	20
3.4 Hirnparenchyminvasion bei Meningeomen WHO-Grad I	21
3.5 Resektionsgrad	24
3.6 Postoperative Komplikationen	26
3.7 Nachbehandlung	27
3.8 Rezidivrate	28
3.9 Progressionsfreies Überleben	29
3.9.1 WHO-Grad und progressionsfreies Überleben	29
3.9.2 Lokalisation und progressionsfreies Überleben bei Meningeomen WHO-Grad I	30
3.9.3 Resektionsausmaß und progressionsfreies Überleben bei Meningeomen WHO-Grad I	30
3.9.4 Hirnparenchyminvasion und progressionsfreies Überleben bei Meningeomen WHO- Grad I	31
3.9.5 Onkologische Vorerkrankung und progressionsfreies Überleben bei Meningeomen WHO- Grad I	32
3.10 Gesamtüberleben	33
4. Diskussion	33
4.1 Auswirkung der Hirnparenchyminvasion auf das progressionsfreie Überleben	34
4.2 Auswirkung der demographischen Charakteristika auf das progressionsfreie Überleben	37
4.3 Auswirkung weiterer onkologischer Erkrankungen auf das progressionsfreie Überleben	39
4.4 Auswirkung des WHO-Grades auf das progressionsfreie Überleben	40
4.5 Auswirkung der histopathologischen Kriterien auf das progressionsfreie Überleben	40
4.6 Auswirkung des Resektionsgrades auf das progressionsfreie Überleben	41
4.7 Auswirkung der Strahlentherapie auf das progressionsfreie Überleben	42

4.8 Methodendiskussion	43
4.8.1 Allgemein	43
4.8.2 Qualität der Daten und Prüfung der Gütekriterien	43
4.8.3 Limitationen und beeinflussende Faktoren der retrospektiven Studie	43
5. Zusammenfassung.....	44
Literaturverzeichnis	46
Danksagung	52
Affidavit.....	53

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
CT	Computertomographie
CD44	Cluster of differentiation
et al.	et alii
Ga-68	Gallium-68
Ga-68 DOTA TATE	DOTA-Tyr3-Thre8-Octreotid (DOTA-Threonin-Konjugat mit Octreotid)
Ki-67	Kiel/ Proliferationsmarker
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progression free survival/ Progressionsfreies Überleben
p-Wert	Signifikanzwert
GTR	gross total resection/ komplette Resektion
GY	Gray Strahlendosis
HPF	high power field/ Haupt Gesichtsfeld
SPSS	tatistical package for social sciences/ Statistik- und Analysesoftware
STR	subtotal resection/ inkomplette Resektion
T1	Längsrelaxation
T2	Querrelaxation
T-Test	Testprüfgröße des T-Test
WHO	World Health Organization/ Weltgesundheitsorganisation
X ² –Test	Chi-Quadrat Test
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Definition

Meningeome sind meningeale Tumoren, ausgehend von den Deckzellen der Arachnoidea. Diese können sich sowohl intrakraniell als auch intraspinal manifestieren. Vorwiegend wachsen diese langsam verdrängend und zählen zu den gutartigen Hirntumoren. Die Bezeichnung „Meningeom“ wurde durch den amerikanischen Chirurgen Harvey Williams Cushing (1869-1939) geprägt [1].

1.2 Inzidenz und Epidemiologie

Meningeome sind die zweithäufigsten intrakraniellen Neoplasien, deren Inzidenz sich auf 6/100.000 Einwohner beläuft. Ein gehäuftes Auftreten ist zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr zu verzeichnen mit einer steigenden Neuerkrankungsrate im höheren Lebensalter [2]. Bei Meningeomen WHO-Grad I besteht eine Geschlechterdisposition zuungunsten des weiblichen Geschlechts, wobei Frauen zweimal häufiger betroffen sind als Männer [2]. Die Inzidenz pädiatrischer Meningeome liegt bei 2%, eine Geschlechterdisposition unter diesen Erkrankten ist nicht vorhanden [3, 4]. 20-25 Prozent der Kinder sind gleichzeitig an Neurofibromatose Typ 2 erkrankt, im Umkehrschluss besteht für Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 ein erhöhtes Risiko für Meningeome [5]. So treten Mutationen im Tumorsuppressorgens NF2 auf Chromosom 22 mit bis zu 60 Prozent als führende genetische Mutation in Meningeomen auf [6].

1.3 Ätiologie

Die Ursachen für die Entstehung von Meningeomen sind unklar. Ein prädisponierender Faktor scheint die ionisierende Strahlung zu sein [7]. Untersuchungen an Immigranten in Palästina in den 1950ern, die aufgrund einer Tinea capitis bestrahlt wurden, zeigten, dass diese Patienten nach 35 Jahren eine erhöhte Inzidenz an Meningeomen im Vergleich zur Normalbevölkerung aufwiesen [7]. Überlebende der Atombombenexplosion von Hiroshima und Nagasaki zeigten in Studien im weiteren Verlauf eine steigende Inzidenz an Meningeomen [8, 9]. Des Weiteren erkrankten Patienten, welche aufgrund einer Tumorerkrankung in der Kindheit bestrahlt wurden, häufiger an einem Meningeom [2]. Darüber hinaus wird von einem erhöhten Risiko durch Röntgenstrahlung in der zahnmedizinischen Diagnostik berichtet [10, 11].

Ferner scheint eine Assoziation zwischen hormonellen Regulationsmechanismen und dem Wachstum der Meningeome zu bestehen, da diese Neoplasien häufig bei postmenopausalen Frauen, welche eine hohe Dichte an Progesteronrezeptoren aufweisen, auftreten [12, 13]. Eine Wachstumsbeschleunigung unter der Schwangerschaft ist ebenfalls zu verzeichnen [14].

1.4 Klassifikation und Histopathologie

Meningeome werden nach der WHO-Klassifikation in WHO-Grad I bis WHO-Grad III eingeteilt (Tabelle 1). Die WHO-Klassifikation teilt die Tumoren nach dem Wachstumsverhalten und der Wahrscheinlichkeit zur Bildung von Rezidiven ein [15, 16].

WHO-Grad I Meningeome haben ein niedriges Rezidivrisiko, WHO Grade II sowie III neigen zu aggressiverem Wachstum und rezidivieren häufiger [2, 15].

Durch die WHO-Klassifikation von 2016 änderte sich die Klassifikation der atypischen Meningeome WHO-Grad II dahingehend, dass Meningeome WHO-Grad I bei bestehender Invasion ins Hirnparenchym als atypische Meningeome WHO II klassifiziert werden [17].

Tabelle 1. Histologische Subtypen von Meningeomen mit WHO-Grad (2007) und Rezidivrisiko [18].

Histologischer Subtyp	WHO-Grad	Rezidivrisiko
Meningotheliomatös	I	niedrig
Fibrös(fibroplastisch)	I	niedrig
Transitionalzell-Meningeom	I	niedrig
Psammomatös	I	niedrig
Angiomatös	I	niedrig
Mikrozystisch	I	niedrig
Sekretorisch	I	niedrig
Lymphoplasmazellenreich	I	niedrig
Metaplastisch	I	niedrig
Chordoid	II	erhöht

Klarzellenmeningeom	II	erhöht
Atypisches Meningeom	II	erhöht
Anaplastisch	III	erhöht
Papillär	III	erhöht
Rhabdoid	III	erhöht

Meningeome WHO-Grad I sind langsam, vorwiegend nicht infiltrativ wachsende Tumore, diese machen 70-80% der Meningeome aus. Sie zeichnen sich durch eine niedrige Rezidivrate von 7-20% nach kompletter Tumorentfernung aus [19, 20].

WHO-Grad II klassifizierte Meningeome werden als atypische Meningeome bezeichnet [14]. Sie zeichnen sich durch eine raschere Proliferation und gesteigerte Rezidivrate im Vergleich zu den WHO-Grad I Meningeomen aus [18]. Die Rezidivrate beträgt 29-40 % [19].

Atypische Meningeome besitzen eine gesteigerte mitotische Aktivität mit ≥ 4 Mitosen in 10 Feldern oder erfüllen mindestens 3 der nachstehenden 5 Malignitätskriterien: „erhöhte Zelldichte, hohe Kern-Plasma-Relation, prominente Nukleolen, solides Wachstum, spontane Nekrosen“ [21].

Meningeome WHO-Grad III, anaplastische Meningeome genannt, zeigen alle Malignitätskriterien sowie eine gesteigerte Proliferationsrate von ≥ 20 Mitosen in 10 Mikroskopier-Feldern [19].

Aufgrund neu gewonnener Erkenntnisse in den letzten Jahren über molekulargenetische und epigenetische Veränderungen und deren Auswirkung auf die Prognose, erfolgte eine Aktualisierung der WHO-Klassifikation 2021. In dieser Auflage werden Meningeome nicht ausschließlich anhand von histomorphologischen Merkmalen sondern auch unter Berücksichtigung von molekulargenetischen Alterationen eingeteilt. Insbesondere der TERT-Promoter und der Verlust von CDKN2A sind von großer Bedeutung. Bei Auftreten einer TERT-Promoter Mutation oder homozygoter Deletion von CDKN2A werden Tumore unabhängig von anderen histomorphologischen Atypie-Kriterien als anaplastisches Meningeom WHO-Grad III klassifiziert [16].

1.5 Hirnparenchyminvasion

In den letzten Jahrzehnten wurde ein Zusammenhang zwischen der mikroskopischen Hirnparenchyminvasion bei histopathologisch benignen Tumoren und einem verkürzten progressionsfreien Überleben gesehen. Darauf basierend wurde erstmalig im Rahmen der Revision der WHO-Klassifikation von 2016 die Hirnparenchyminvasion als ausreichendes Atypie-Kriterium zur Klassifizierung als atypisches Meningeom definiert, die Definition stützt sich auf die veröffentlichte Studie von Perry *et al.* [15, 17]. Es wird zwischen drei unterschiedlichen Arten der Hirnparenchyminvasion unterschieden: diffuse, fingerförmig und clusterförmige [16, 19]. Des Weiteren wurde in Studien beschrieben, dass der histopathologische Nachweis einer Hirnparenchyminvasion von der Tumorgroße, der Tumorlokalisation und der chirurgischen Technik abhängt [22, 23].

1.6 Symptomatik und Lokalisation

Da Meningeome von den Deckzellen der Arachnoidea ausgehen und in der Regel ein nicht invasives Wachstum aufweisen, entwickeln sich häufig Symptome aufgrund der Kompression des anliegenden Hirnparenchyms [24].

Die Symptomatik ist abhängig von der Größe, der Wachstumsgeschwindigkeit und von der Lokalisation des Tumors [14]. Aufgrund des langsamen, verdrängenden Wachstums können diese Tumore temporär asymptomatisch bleiben und erst nach Erreichen einer gewissen Größe klinisch apparent werden [25]. Andererseits besteht häufig schon am Anfang eine unspezifische Symptomatik wie Kopfschmerzen oder Schwindel [26].

Fokale Ausfallerscheinungen können auch bei Lokalisation an der Schädelbasis auftreten, wie der Olfaktoriusrinne, der Orbita, der Optikusscheide und dem Keilbeinflügel. Olfaktoriusrinnenmeningeome können durch eine Hypo- oder Anosmie auffallen. Hirnhauttumore im suprasellären, Orbita- oder Optikusscheidenbereich fallen durch Visusminderung oder Gesichtsfelddefekte auf. Bei medialen Keilbeinflügelmeningeomen werden zumeist Exophthalmus, Visusverlust, Doppelbilder oder auch Sensibilitätsstörungen im Innervationsgebiet des Nervus Trigeminus beobachtet. Bei Lokalisation am lateralen Keilbeinflügel kann es zu fokalen Anfällen kommen [27].

Sind Meningeome im Kleinhirnbrückenwinkel lokalisiert, treten mitunter Ausfallerscheinungen des Nervus facialis oder Nervus trigeminus, Hörverlust oder Tinnitus

auf. Bei Lokalisation im Kleinhirnbereich werden die Tumore durch Gang-, Feinmotorik- oder Koordinationsstörungen auffällig. Falxmeningeome, Konvexitätsmeningeome sowie parasagittale Meningeome werden durch Sprachstörungen, Hemiparesen, fokale oder epileptische Anfälle sowie Wesensveränderungen deutlich [27].

Tabelle 2. Symptome von Meningeomen in Abhängigkeit der Lokalisation [14]

Lokalisation	Typische Symptome
Konvexität	
Frontal	Affektive Störungen
Parietal	Motorische und sensible Defizite, Hemiparese
Temporal	Sprachstörungen, Gedächtnisstörungen
Parasagittal	Motorische und sensible Defizite; Antriebsminderung
Olfaktoriusmeningeom	Anosmie, affektive Störungen, Antriebsminderung
Tuberculum sellae Meningeom	Visusminderung, Gesichtsfelddefekt
Processus clinoideus Meningeom	Visusminderung, Gesichtsfelddefekt
Sinus cavernosus Meningeom	Diplopie, Taubheit, Gesichtsschmerz
Optikusscheidenmeningeom	Visusverlust
Orbitameningeom	Exophthalmus
Keilbeinflügelmeningeom	Visusverlust, Diplopie, psychomotorische Verlangsamung, schizoaffektive Störung
Lateral	Antriebsminderung, Sprachstörung
Tentoriummeningeom	Hydrozephalus, Antriebsminderung, Gesichtsfelddefekte, Ataxie
Cerebelläres Meningeom	Ataxie, Vertigo, Hydrozephalus
Foramen magnum Meningeom	Hydrozephalus, Symptome der Hirnstammkompression
Kleinhirnbrückenwinkel Meningeom	Einseitige craniale Nervendysfunktion
Petroclival oder Clivusmeningeom	Einseitige oder beidseitige craniale Nervendysfunktion, Symptome der Hirnstammkompression
Ventrikelmeningeom	Hydrozephalus

1.7 Diagnostik

Neben der Anamnese und der neurologischen Untersuchung werden bildgebende Verfahren eingesetzt [14]. Die bildgebenden Verfahren dienen zum einen der Diagnosestellung zum anderen aber auch der präoperativen Planung.

Die Magnetresonanztomographie ist die führende Art der Bildgebung, um Weichgewebe, wie Dura oder Hirnparenchym darzustellen, demzufolge ist diese heute das Mittel der Wahl zur Diagnostik, präoperativen Planung und Verlaufskontrolle von Meningeomen. Meningeome in der T1 gewichteten MRT stellen sich iso- oder hypointens, in der T2 gewichteten MRT iso- oder hyperintens dar. Eine T2 Gewichtung ermöglicht die Visualisierung von perifokalen Ödemen und Beteiligung der venösen Sinus [14]. Nach Kontrastmittelapplikation zeigen Meningeome typischerweise ein homogene Kontrastmittelaufnahme mit „dura tail“ [24].

Mittels der kraniellen Computertomographie lassen sich die Lage, die Ausdehnung und die Konfiguration des Tumors darstellen [24]. Meningeome werden als isodense, homogene und glatt begrenzte Raumforderung deutlich, die Verkalkungen aufweisen können [14]. Nach Kontrastmittelgabe erscheinen die Meningeome als homogene hyperdense Raumforderung [28].

In Abgrenzung dazu müssen auch die Differentialdiagnosen Metastase, Neurinom, Neurofibrome oder Osteome diskutiert werden [14].

Ein weiteres bildgebendes Verfahren ist die cerebrale Angiographie, die bei der präoperativen Planung in speziellen Fällen Anwendung findet, um die Blutgefäßversorgung der Meningeome, die Durchgängigkeit der Sinus oder die hämodynamische Relevanz bei Stenosen in venösen Blutleitern darzustellen. Eine präoperative Embolisation kann selten bei erhöhter Vaskularisation zur Erleichterung der nachfolgenden Resektion hilfreich sein [14].

Zur weiteren Differenzierung erlaubt die Ga-68-DOTA-TATE PET Diagnostik eine Unterscheidung zwischen einem Rezidiv, einer Narbe und strahlenbedingten Veränderungen. Meningeome exprimieren den Somatostatinrezeptor SSTR2. Ga-68 ist ein radioaktiv markierter Stoff, der dem Somatostatin ähnelt. Demzufolge können mittels der PET Meningeome, die eine erhöhte Somatostatinrezeptordichte aufweisen, detektiert werden. Die Sensitivität beim Nachweis von Meningeomgeweben und bei der Unterscheidung von narbigen Veränderungen ist bei dieser Methode höher als bei der Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittelgabe. Insofern stellt sie eine wertvolle Ergänzung zur MRT dar [29].

1.8 Therapie

Die primäre Therapie besteht in der mikrochirurgischen Resektion, die möglichst als Kompletresektion unter Mitnahme der infiltrierten Dura und bei Bedarf auch des Knochens durchgeführt werden sollte [14, 30]. Das Resektionsausmaß ist abhängig von der Größe, der Lokalisation, der Symptomatik und dem Gesundheitszustand des Patienten [18].

In einigen Fällen kann eine planmäßige subtotale Resektion des Tumors notwendig sein, beispielsweise bei bestehender Invasion in den venösen Sinus (u.a. Sinus cavernosus), bei Clivus- und Orbitameningeomen, um das Risiko eines postoperativen iatrogenen neurologischen Defizites zu minimieren [18].

Das Ausmaß der Entfernung des Tumors wird nach Simpson in fünf Grade eingeteilt [31]. Diese Graduierung ist ein prognostischer Faktor für die Entwicklung eines Rezidivs [31].

Tabelle 3. Graduierung des Resektionsausmaßes nach Simpson [31].

Grad	Beschreibung
I	Komplette Tumorentfernung einschließlich der befallenen Dura und des befallenen Knochens
II	Komplette Tumorentfernung mit Koagulation der Dura und/oder des Knochens
III	Komplette makroskopische Tumorentfernung ohne Entfernung der Dura und/oder des Knochens
IV	nur Biopsie, Tumor in situ belassen
V	nur Tumordekompression

Die Strahlentherapie kommt initial bei kleinen Tumoren oder bei Patienten mit erhöhtem perioperativen Risiko, bei Tumorprogress und Tumorrezidiv oder als adjuvante Therapie nach subtotaler Resektion zum Einsatz [24].

Eine postoperative Strahlentherapie sollte speziell bei Rezidivresektionen oder bei relevantem Resttumor diskutiert werden [32]. Bestrahlungsmodalitäten sind die Radiochirurgie in einmaliger Bestrahlung oder die fraktionierte Strahlentherapie. Die Bestrahlungsart sowie die Bestrahlungsdosis werden unter Berücksichtigung der Größe, der Lokalisation und der Histologie des Meningeoms festgelegt [18].

1.9 Prognostische Faktoren

Da Meningeome überwiegend langsam verdrängend wachsen, gelten sie je nach Graduierung als gutartige Neoplasien [14]. Die Prognose dieser Hirnhauttumoren ist von individuellen Faktoren, wie zum Beispiel dem Patientenalter, den Vorerkrankungen, dem histopathologischen Typ, dem molekular-zytogenetischen Ergebnis, der Lokalisation und der Radikalität der Resektion abhängig [19].

Der bedeutendste prognostische Faktor ist der Resektionsgrad [31]. Die Wahrscheinlichkeit mit der Meningeome rezidivieren, hängt maßgeblich von der Radikalität der Resektion ab [18]. Eine Graduierung für den Resektionsgrad erstellte Donald Simpson. Diese Klassifikation besteht aus fünf Graden der Resektion, die intraoperativ vom Operateur eingeschätzt wird. Simpson Grad I beschreibt eine komplette Resektion des Tumors mit Entfernung des Duraansatzes und des befallenen Knochens, wobei die Simpson Grad V Resektion als Tumordekompression, Biopsie definiert ist (Tab3) [31].

Nach vollständiger Tumorresektion tritt nach 5, 10 und 15 Jahren bei 93 %, 80% und 68% kein Rezidiv auf, wohingegen nach inkompletter Tumorresektion nach 5, 10 und 15 Jahren bei 63%, 45% und 9% kein Rezidiv auftritt [19, 33].

Ein weiterer prognostischer Faktor ist der histopathologische Befund. Im histopathologischen Befund werden die mögliche Hirnparenchyminvasion, die mitotische Aktivität, der Ki-67-Proliferationsindex oder auch zytogenetische Eigenschaften, wie numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen, erhoben [19].

Eine Hirnparenchyminvasion liegt vor, wenn die meningealen Tumorzellen das Hirngewebe zungenförmig infiltrieren. Eine solche Hirnparenchyminvasion lässt sich bei atypischen und anaplastischen Meningeomen, teilweise auch bei histologisch benigne gewerteten Meningeomen nachweisen. Die Hirnparenchyminvasion wurde als alleinstehendes Kriterium für die Klassifikation als atypischen Meningeom WHO Grad II in die WHO Klassifikation im Jahr 2016 aufgenommen. Studien ergaben, dass Meningeome, die das Hirnparenchym infiltrieren, eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit aufweisen. Ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht auch bei Meningeomen mit einem Mitoseindex von ≥ 4 Mitosen pro 10 HPF. Studien ergaben, dass Meningeome, die einen erhöhten Ki-67-Proliferationsindex von 8-10 Prozent aufweisen, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit rezidivieren [16, 19, 34].

Die individuellen Patientencharakteristika, wie das Patientenalter oder das perioperative Risiko, sind mitentscheidend für die Prognose. So weisen ältere Patienten eine schlechtere Prognose als jüngere Patienten auf [19].

1.10 Ziel dieser Arbeit

In dieser retrospektiven Analyse werden die Daten von Patienten mit intrakraniell benignen Meningeomen WHO-Grad I untersucht. Der prognostische Stellenwert der Hirnparenchyminvasion ist aufgrund fehlender einheitlicher Definition, kleiner Patientenkohorten, Miteinschließung höhergradiger Tumore in Studien und aufgrund kurzer Nachbeobachtungszeiträume bisher unklar. Daher soll in der vorliegenden Arbeit die Rolle der Hirnparenchyminvasion bei WHO-Grad I Meningeomen zur besseren Einschätzung der prognostischen Wertigkeit analysiert werden. Des Weiteren werden bekannte prognostische Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben unter anderem das Resektionsausmaß, der WHO-Grad oder auch die Lokalisation des Tumors validiert. Ferner wird ebenfalls ein bis dato unbekannter Einflussfaktor, das Vorhandensein einer weiteren Tumorerkrankung in der Anamnese, hinsichtlich der Auswirkung auf das progressionsfreie Überleben untersucht. Dies wurde erstmalig in der Studie von Biczok *et al.* beschrieben [128].

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst alle Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 30.10.2017 in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der LMU München operativ an einem Meningeom WHO-Grad I-III behandelt wurden. Zur weiteren Analyse wurde ausschließlich ein Patientenkollektiv von 948 Patienten, die an einem WHO-Grad I Meningeome operativ behandelt wurden, herangezogen.

2.2 Untersuchungsparameter

Basierend auf den Patientenakten, den digitalisierten Befunden sowie der Bildgebung (CT, MRT) konnten prä-, intra und postoperative Daten sowie die Tumorhistologie erhoben werden.

2.2.1 Präoperative Daten

Folgende präoperative Daten wurden erhoben:

- Alter des/der Patienten/-in am Tag des operativen Eingriffes
- Geschlecht des/der Patienten/-in
- Symptomatik inklusive Anfallsanamnese
- Onkologische Vorerkrankungen

2.2.2 Intra- und postoperative Daten

Folgende intra- und postoperative Daten wurden erhoben:

- Datum der Operation
- Resektionsausmaß (Graduierung nach Simpson, totale Resektion und subtotale Resektion)
- OP-assoziierte und systemische Komplikationen
- Postoperative Radiotherapie
- Progressionsfreies Überleben
- Gesamtüberleben

2.2.3 Tumorhistologie

Der neuropathologische Befund wurde durch das Institut für Neuropathologie der Universität München Klinikum Großhadern erhoben.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Histologischer Subtyp
- WHO-Grad
- Mitoserate per HPF
- Hirnparenchym (Nachweis von Hirngewebe auf dem histologischen Präparat, Invasion)

2.2.4 Nachbeobachtungszeitraum

Als Nachbeobachtungszeitraum wurde das Intervall zwischen dem ersten postoperativen Tag und dem Zeitpunkt der letztmaligen Kontrolluntersuchung definiert. Diese Zeitspanne wurde in Monaten angegeben.

2.3 Statistische Methoden

Die anonymisierte Erfassung der primären Daten erfolgte mithilfe des Programms „Microsoft Excel“. Mittels SPSS Version 24 (Statistical Package für Social Sciences) wurde die statistische Auswertung und Analyse vorgenommen.

An quantitativen Werten erfolgte eine detaillierte deskriptive Analyse. Qualitative Parameter wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten sowie mit den dazugehörigen Mittelwerten, Medianen und Standardabweichungen angegeben.

Der Mann-Whitney-U-Test und der zweigeteilte T-Test wurden für vergleichende Untersuchungen zwischen verschiedenen Gruppen durchgeführt. Anhand des T-Tests konnten kontinuierliche Variablen analysiert werden. Mit Hilfe des χ^2 -Test wurde die Abhängigkeit der Überlebensraten von kategorischen prognostischen Faktoren ermittelt. Es erfolgte eine univariate sowie eine multivariate Analyse. Die multivariate Analyse wurde unter Verwendung des logistischen Regressionsmodells durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Anhand der Kaplan-Meier-Kurve wurden die Überlebensraten errechnet und graphisch dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In dieser retrospektiven Studie umfasst das Patientenkollektiv die Daten von 948 Patienten, die aufgrund eines Meningeoms WHO-Grad I in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik LMU München behandelt wurden.

Der Median des Patientenalters zum Zeitpunkt der ersten Operation lag bei 56 (21-89) Jahren. Die Altersverteilung der Erkrankten zeigt ein gehäuftes Auftreten in der Gruppe der 50-60-Jährigen mit 237 Patienten (25 Prozent), gefolgt von der Gruppe der 60-70-Jährigen mit 225 Patienten (23,7 Prozent).

Unter den 948 erfassten Patienten waren 725 weiblich ($\approx 76,5$ Prozent) und 223 männlich (23,5 Prozent).

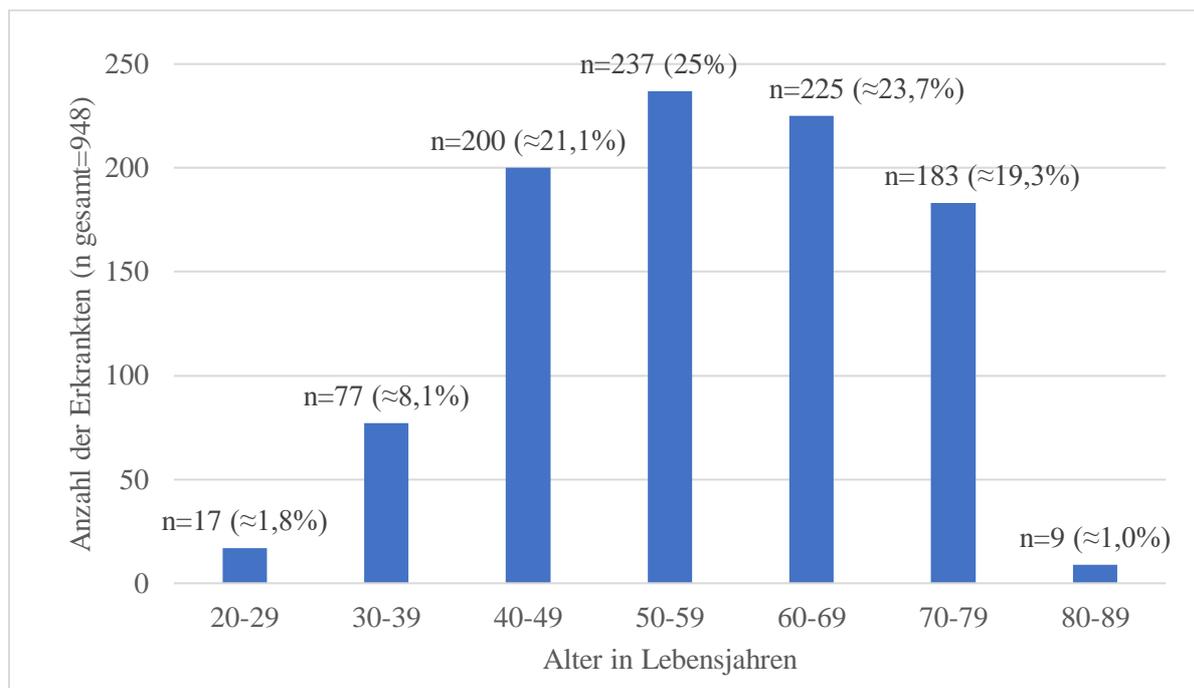


Abbildung 1: Häufigkeit des Patientenalters nach Lebensdekaden zum Zeitpunkt der ersten Operation in der LMU München (n_gesamt=948)

Bei 948 Patienten mit einem Meningeom WHO-Grad I konnte der Status über weitere onkologische Erkrankungen erhoben werden. Bei 110 Patienten ($\approx 11,6$ Prozent) bestand neben der Diagnose des Meningeoms eine weitere onkologische Erkrankung, bei 838 Patienten ($\approx 88,4$ Prozent) war keine weitere onkologische Erkrankung bekannt. Unter den 110 Patienten mit einer weiteren onkologischen Erkrankung wiesen 15 Patienten ($\approx 12,7$ Prozent) ein Rezidiv oder

Progress auf, 95 Patienten ($\approx 86,4$ Prozent) wiesen kein Rezidiv oder Progress auf. Unter den 838 Patienten ohne weitere Tumorerkrankung zeigten 77 Patienten ($\approx 9,2$ Prozent) ein Rezidiv/Progress im weiteren Verlauf, bei 761 Patienten (≈ 91 Prozent) wurde kein Rezidiv oder Progress im weiteren Verlauf nachgewiesen.

Es bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer weiteren onkologischen Erkrankung und dem progressionsfreien Überleben ($p=0.0001$). Diejenigen Patienten, die an einer weiteren onkologischen Erkrankung litten, wiesen eine höhere Rezidivrate auf als Patienten ohne eine weitere onkologische Erkrankung.

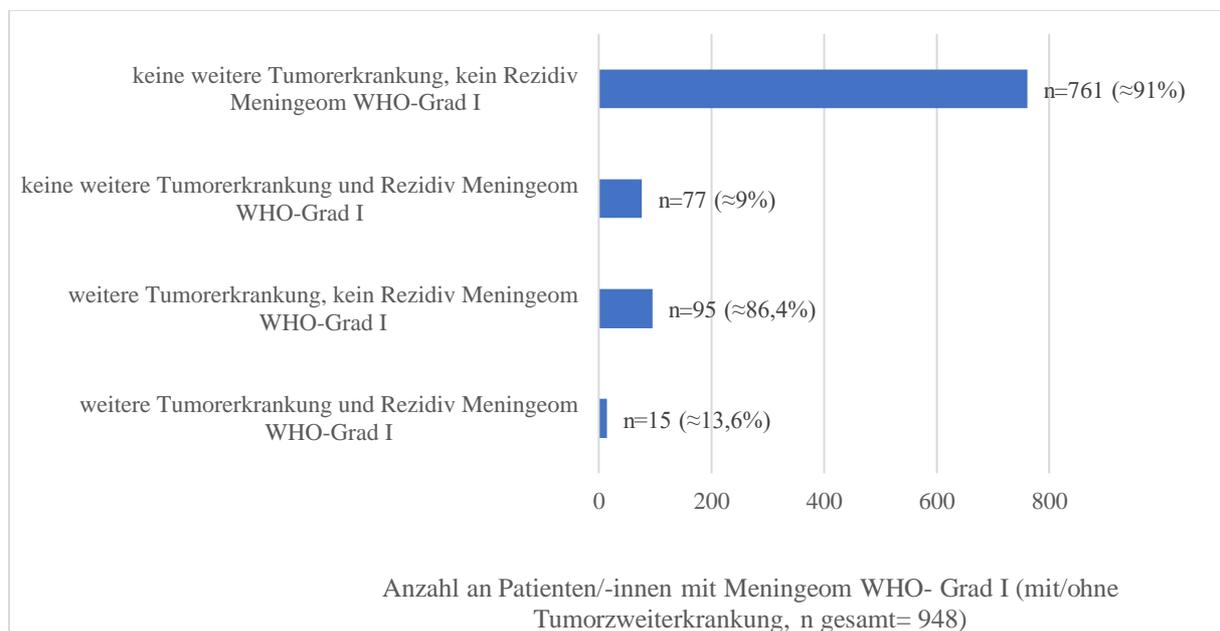


Abbildung 2: Anzahl an Patienten/ -innen mit Meningeom WHO-Grad I (mit und ohne Tumorzweiterkrankung, n gesamt=948)

3.2 Symptomatik und Lokalisation

Die Diagnose eines Meningeoms konnte bei dem überwiegenden Teil der Patienten durch neu aufgetretene Symptome und sich anschließender Diagnostik gestellt werden. Die Symptome traten meist in Kombination auf, sodass die Patienten zum Beispiel Kopfschmerz und eine Visusminderung als Symptome angaben.

Das führende Symptom war der Kopfschmerz, den 245 Patienten angaben. Gefolgt von dem zweithäufigsten Symptom, der Visusminderung oder Gesichtsfelddefekten, welche 200 Patienten berichteten. Schwindel und Gangunsicherheit wurden am dritthäufigsten von

insgesamt 159 Patienten angegeben. Über eine Hirnnervensymptomatik berichteten 100 Patienten. 87 Patienten wurden initial durch ein epileptisches Geschehen symptomatisch.

Vereinzelte vorkommende Symptome, die von weniger als 20 Patienten angegeben wurden, waren zum Beispiel eine neu aufgetretene knöcherne Schwellung im Bereich des Schädels bei 18 Patienten oder auch Müdigkeit, welche von 1 Patienten berichtet wurde.

Bei 113 Patienten hingegen wurde das Meningeom klinisch nicht symptomatisch, bei diesen erfolgte die Diagnose als Zufallsbefund.

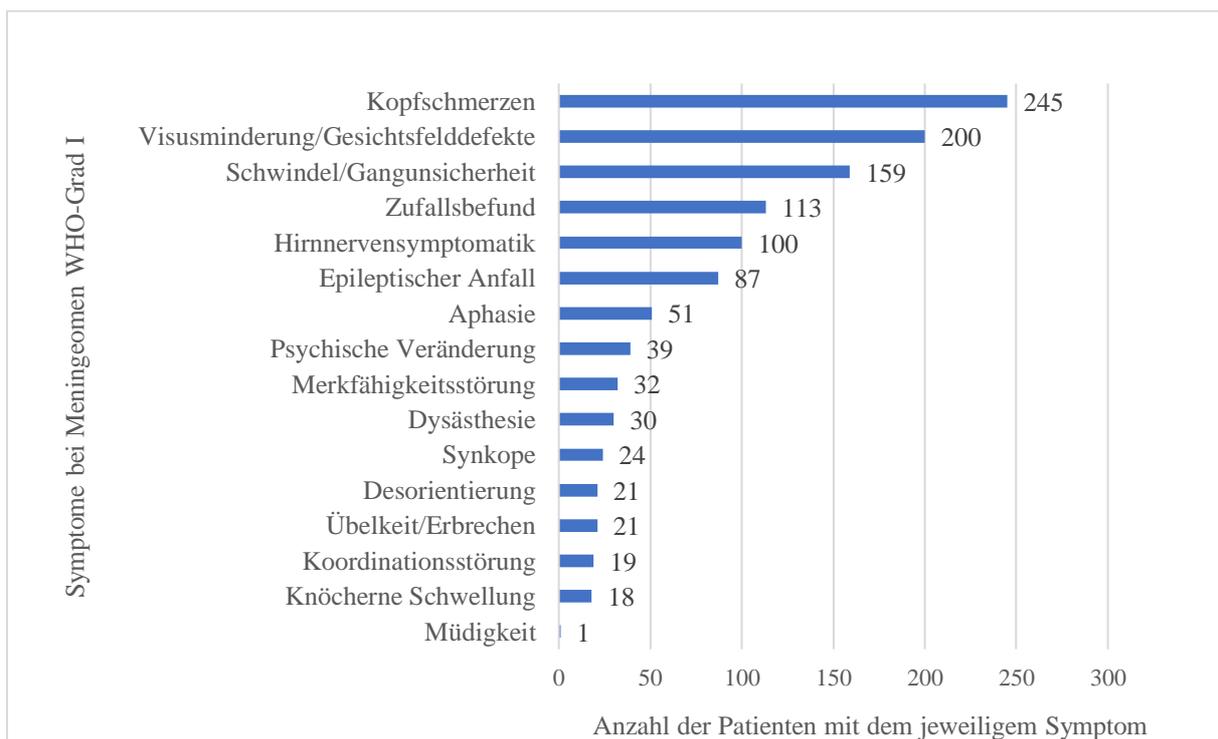


Abbildung 3: Initiale Symptome und deren Häufigkeit.

Unter 948 Patienten konnte die Lokalisation des Meningeoms ermittelt werden. Die häufigste Lokalisation war bei 344 Patienten ($\approx 36,2$ Prozent) an der Schädelbasis. Die zweithäufigste Lokalisation war bei 158 Patienten ($\approx 16,7$ Prozent) an der Konvexität. Die beiden häufigsten Lokalisationen Schädelbasis und Konvexität wurden zur weiteren Analyse in dieser Arbeit herangezogen. Weitere Lokalisationen, z.B. an der Kleinhirnhemisphäre oder an dem Ventrikelsystem, nahmen mit geringer prozentualer Verteilung eine untergeordnete Rolle ein.

3.3 WHO-Grad

948 Patienten (≈ 94 Prozent) wiesen ein Meningeom mit WHO- Grad I auf, 58 Patienten ($\approx 5,8$ Prozent) eines mit WHO-Grad II und 3 Patienten ($\approx 0,2$ Prozent) ein WHO-Grad III Meningeom auf.

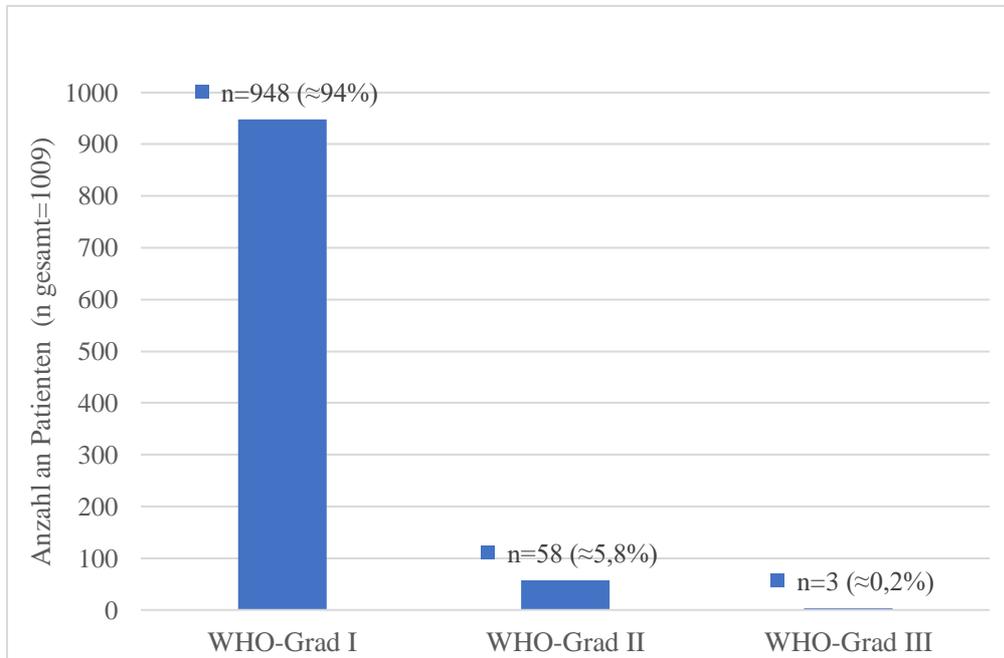


Abbildung 4: WHO-Grad Einteilung der Meningeome und deren Häufigkeit (n=1009)

Unter den WHO-Grad I Meningeomen wiesen 24 Patienten ($\approx 2,5$ Prozent) eine Hirnparenchyminvasion auf, bei den WHO-Grad II Meningeomen waren es 14 Patienten (≈ 24 Prozent) und unter den WHO-Grad III Meningeomen war es 1 Patient ($\approx 33,3$ Prozent).

Eine histologische Typisierung der Meningeome erfolgte bei 948 Patienten. Unter den Meningeomen WHO-Grad I war das transitionale Meningeom WHO-Grad I mit 442 Patienten (46,6 Prozent) das häufigste, gefolgt von dem meningothehialen Meningeom WHO-Grad I mit 217 Patienten (22,9 Prozent). Weitere Subtypen wie das fibroplastische Meningeom WHO-Grad I, das sekretorische Meningeom WHO-Grad I und nicht näher klassifizierte Meningeome WHO-Grad I stellten mit insgesamt bei insgesamt 213 Patienten (22,5 Prozent) die drittgrößte Gruppe dar. Der seltenste Subtyp stellt das lymphoplasmazellreiche Meningeom WHO-Grad I dar, welches bei 2 Patienten (0,2 Prozent) nachgewiesen wurde.

3.4 Hirnparenchyminvasion bei Meningeomen WHO-Grad I

Mithilfe des histopathologischen Befundes konnten Hirnparenchym- sowie Knocheninvasion des Tumors festgestellt werden. Unter 948 eingesandten histologischen Präparaten zeigten 24 ($\approx 2,5$ Prozent) eine Hirnparenchyminvasion, 81 ($\approx 8,5$ Prozent) wiesen eine Knocheninvasion auf.

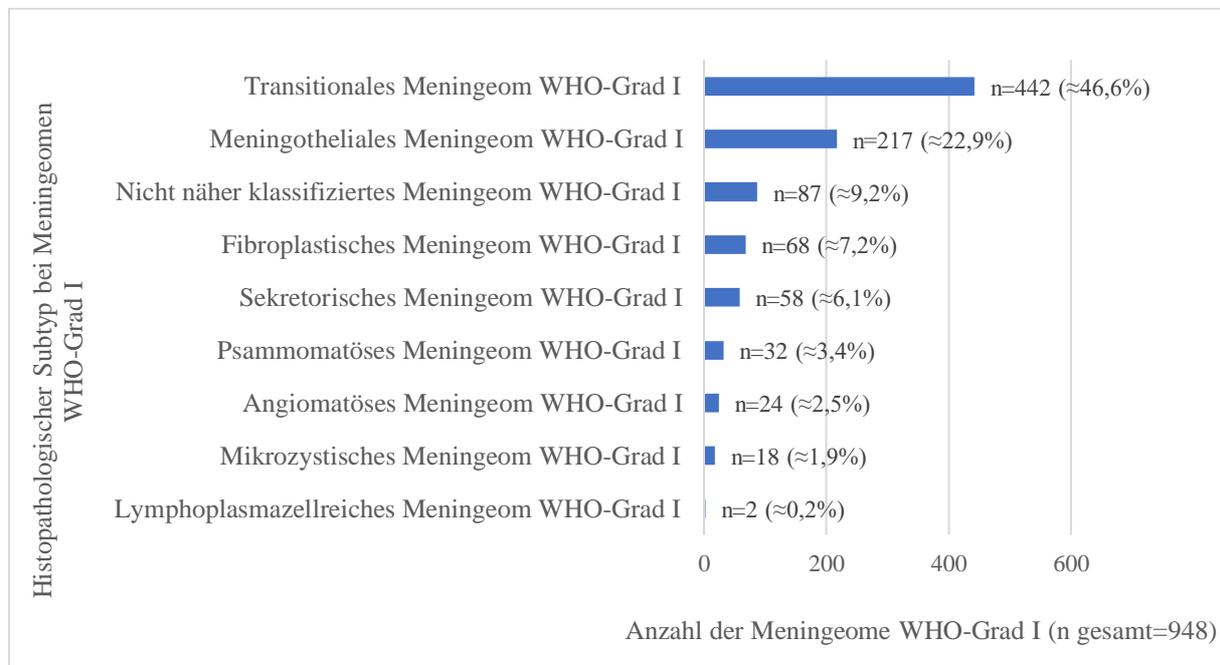


Abbildung 5: Histopathologische Subtypen der Meningeome und deren Häufigkeit

In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurden bei Patienten mit einem Meningeom WHO-Grad I und bestehender Hirnparenchyminvasion verschiedene Einflussfaktoren untersucht: das Geschlecht, das Alter, die Lokalisation, das Bestehen einer weiteren onkologischen Erkrankung, die Durchführung einer Radiotherapie, das Resektionsausmaß und die Rezidivrate. Eine Hirnparenchyminvasion wurde bei 7 Männern (≈ 29 Prozent) und bei 17 Frauen (≈ 71 Prozent) nachgewiesen. Dies entsprach in etwa der prozentualen Geschlechterverteilung bei Meningeomen WHO-Grad I ohne Hirnparenchyminvasion. Zwischen dem Geschlecht und dem Bestehen einer Hirnparenchyminvasion bestand keine statistische Signifikanz ($p=0.477$).

Unter den Meningeomen WHO-Grad I mit einer Hirnparenchyminvasion zeigte sich eine zweigipflige Altersverteilung mit einem gehäuften Auftreten unter den 40-59 Jährigen ($n=11$, insgesamt 50 Prozent) und unter den 70-79 Jährigen ($n=6$; 25 Prozent). Diese Altersverteilung mit einem gehäuften Auftreten unter den 40-59 Jährigen wurde auch bei Meningeomen WHO-Grad I ohne Hirnparenchyminvasion festgestellt. Der Median des Patientenalters zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei den Patienten mit einer Hirnparenchyminvasion bei 53 (36-74) Jahren und bei den Patienten ohne eine Hirnparenchyminvasion bei 57 (21-82) Jahren.

Gehäuft traten Meningeome WHO-Grad I mit einer Hirnparenchyminvasion an der Schädelbasis (n=11, ≈45,8 Prozent) und der Konvexität (n=4, ≈17 Prozent) auf. Dies entspricht den häufigsten Lokalisationen und der prozentualen Verteilung bei Meningeomen ohne eine Hirnparenchyminvasion. Bei Vorhandensein einer Hirnparenchyminvasion bestand bezüglich der Lokalisation (Schädelbasis und Konvexität) keine statistische Signifikanz (p=0.999).

Eine weitere Einflussgröße, die untersucht wurde, war das Bestehen einer weiteren onkologischen Erkrankung in der Anamnese. 4 Patienten (≈16,7 Prozent) mit einer Hirnparenchyminvasion wiesen eine weitere onkologische Erkrankung auf. Es bestand keine statistische Signifikanz zwischen dem Bestehen einer weiteren onkologischen Erkrankung und der Hirnparenchyminvasion (p=0.521).

Ebenfalls untersucht wurde das Resektionsausmaß (Komplettresektion, Teilresektion). Unter den Meningeomen WHO-Grad I mit einer Hirnparenchyminvasion wurden 19 (79,2 Prozent) vollständig und 5 (20,8 Prozent) subtotal reseziert, wohingegen bei fehlender Hirnparenchyminvasion 699 Tumore (75,6 Prozent) vollständig und 225 Tumore (24,4 Prozent) subtotal reseziert wurden. In dem vorliegenden Patientenkollektiv bestand bei Meningeomen WHO-Grad mit einer Hirnparenchyminvasion in Bezug auf das Resektionsausmaß keine statistische Signifikanz (p=0.813).

Eine weitere Einflussgröße, welche in dem vorliegenden Patientenkollektiv untersucht wurde, war die Durchführung einer Radiotherapie post-operationem. So wurden 6 (25%) der Meningeome WHO-Grad I mit einer Hirnparenchyminvasion bestrahlt, wohingegen nur 85 (9,2%) der Meningeome ohne eine Hirnparenchyminvasion post operationem bestrahlt wurden. Bei Vorliegen einer Hirnparenchyminvasion bestand eine statistische Signifikanz (p=0.022).

Die Rezidivrate bei Meningeomen WHO-Grad I mit einer Hirnparenchyminvasion betrug 8,3 Prozent (2 Patienten/-innen), bei Meningeomen WHO-Grad I ohne Hirnparenchyminvasion 9,2 Prozent (85 Patient/innen). Der Median der Monate bezüglich des progressionsfreien Überlebens mit einer Hirnparenchyminvasion lag bei 23 Monaten und ohne Hirnparenchyminvasion bei ≈42,9 Monaten. Zwischen dem Vorhandensein einer Hirnparenchyminvasion und dem Auftreten eines Rezidivs/Progresses bestand keine statistische Signifikanz (p=0.921).

Klinisch-pathologische Einflussgrößen	Meningeome WHO-Grad I mit Hirnparenchyminvasion	Meningeome WHO-Grad I ohne Hirnparenchyminvasion	p-Wert (Meningeome WHO-Grad I mit Hirnparenchyminvasion)

Anzahl, n (%)	24 (2,5)	924 (97,5)	
Alter Median zum Zeitpunkt der Diagnose, Jahre (range)	Median 53 (36-74)	Median 57 (21-82)	
Geschlecht, n (%)			p=0.477
weiblich	17 (71)	706 (≈76,4)	
männlich	7 (≈29)	218 (≈23,6)	
Tumorlokalisation, n (%)			p=0.999
Schädelbasis	11 (≈45,8)	333 (≈36)	
Konvexität	4 (≈17)	154 (≈17)	
Onkologische Zweiterkrankung, n (%)	4 (≈16,7)	106 (≈11,2)	p=0.521
Radiotherapie post operationem, n (%)	6 (25)	85 (≈9,2)	p=0.022
Resektionsausmaß, n (%)			p= 0.813
GTR (Simpson 1-3)	19 (≈79,2)	699 (≈75,6)	
STR (Simpson 4-5)	5 (≈20,8)	225 (≈24,4)	
Rezidiv/ Progress	2 (8,3)	85 (9,2)	p=0.921

Abbildung 6: Meningeome WHO-Grad I mit/ohne Hirnparenchyminvasion und klinischpathologischen Einflussgrößen (n gesamt=948)

Basierend auf der histologischen Untersuchung wurde die Mitoserate per HPF bestimmt. An 948 untersuchten Präparaten ließ sich die Mitoserate ermitteln. In 650 Präparaten (≈68,5 Prozent) waren keine Kernteilungsfiguren nachweisbar. Wohingegen bei 4 Präparaten (≈0,5 Prozent) ≥ 4 Kernteilungsfiguren nachweisbar waren.

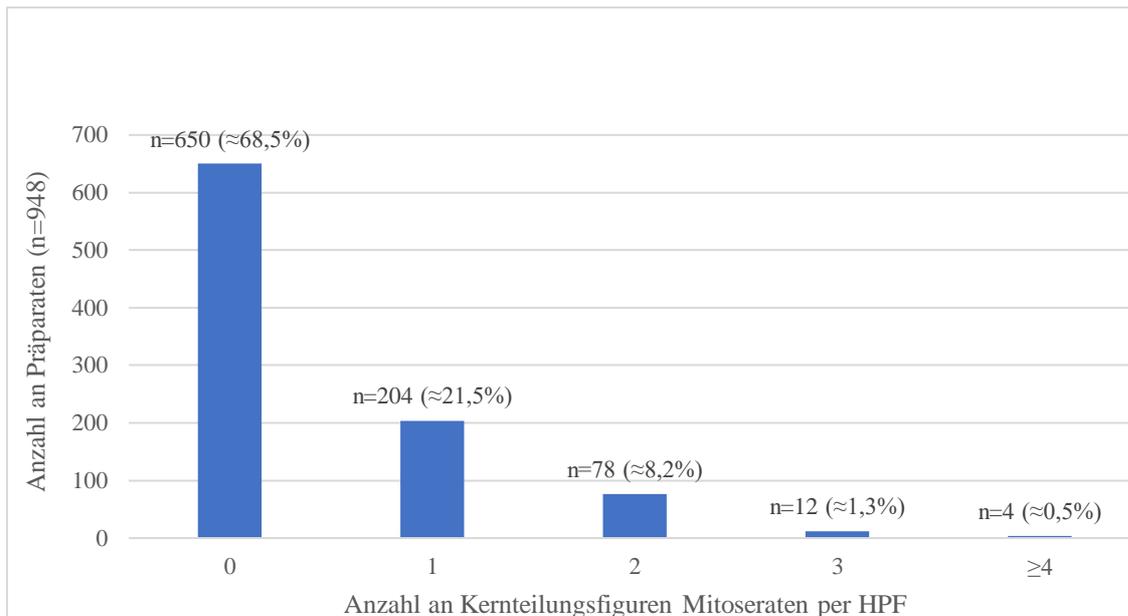


Abbildung 7: Häufigkeit der Mitoseraten per HPF

3.5 Resektionsgrad

Anhand der Patientendaten konnte das Resektionsausmaß in eine Kompletresektion (GTR) und eine subtotale Resektion (STR) eingeteilt werden. Unter 948 Patienten konnte das Ausmaß der Resektion anhand der Patientenakten erhoben werden. Bei 718 Patienten (75,7 Prozent) wurde der Tumor komplett reseziert, bei 230 Patienten (24,3 Prozent) erfolgte eine subtotale Resektion.

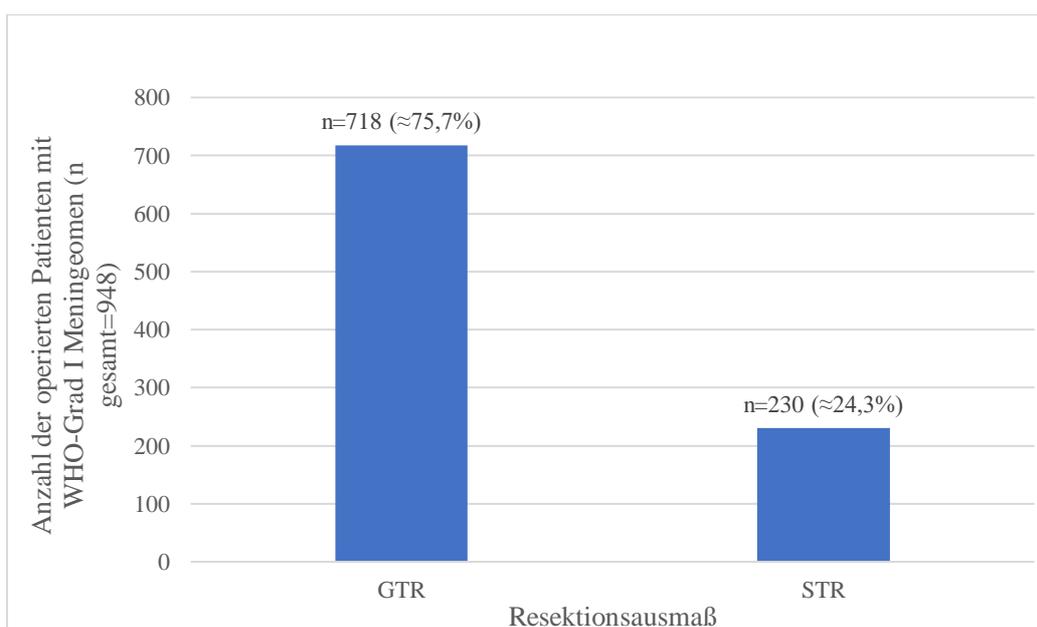


Abbildung 8: Resektionsausmaß und dessen Häufigkeit

Des Weiteren wurde das Resektionsausmaß gemäß der Graduierung nach Simpson ermittelt. Eine Simpson Grad I Resektion mit Entfernung der duralen Ansatzstelle des Meningeoms fand bei 298 Patienten (31,4 Prozent) statt. 325 Patienten (34,3 Prozent) wurden gemäß Simpson Grad II reseziert, sodass eine Koagulation der duralen Ansatzstelle erfolgte. Bei 32 Patienten (3,4 Prozent) wurde das Meningeom nach Simpson Grad III reseziert, indem eine Komplettresektion ohne chirurgische Resektion oder Koagulation des Ansatzes erfolgte. Eine subtotale Resektion wurde bei 213 Patienten (22,5 Prozent) durchgeführt. Bei insgesamt 80 Patienten (8,4 Prozent) konnte der Resektionsausmaß aufgrund fehlender Einschätzung des Operateurs nicht erhoben werden. Eine Teilresektion war aufgrund der Lage der Tumoren zu wichtigen vaskulären und neuronalen Strukturen (zum Beispiel bei Tumoren mit Infiltration des Sinus cavernosus) oder der Vermeidung von irreversiblen neurologischen Defiziten geplant. Im Anschluss an eine subtotale Resektion schloss sich eine geplante Nachbehandlung in Form von radiotherapeutischen Maßnahmen zur Tumorreduktion an.

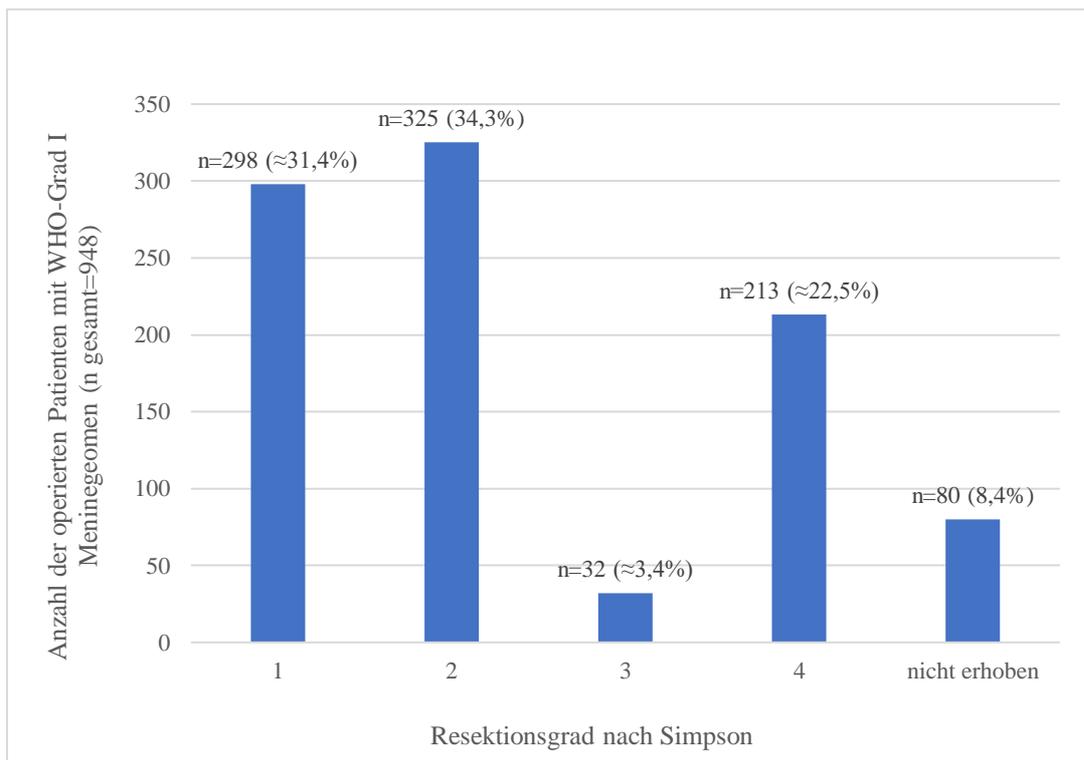


Abbildung 9: Resektionsgrad nach Simpson und dessen Häufigkeit

3.6 Postoperative Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen wurden in direkt OP assoziierte Komplikationen und systemische Verlaufskomplikationen eingeteilt.

Unter 948 auswertbaren Patientendaten erlitten 98 Patienten eine OP assoziierte Komplikation. Unter OP assoziierte Komplikationen fielen kranielle Blutungen, Sinusthrombose, Infarkt, subdurales sowie epidurales Hämatom, Ödem, Hydrocephalus, Mittellinienverlagerung, intrakranieller Druckanstieg, Herniation, Pneumatocephalus, Liquorfistel-, kissen, Epilepsie, Hirnnervenausfälle, neues fokal neurologisches Defizit, Hemisymptomatik, Diplopie, cerebrales Salzverlustsyndrom sowie ein neu aufgetretener Diabetes insipidus.

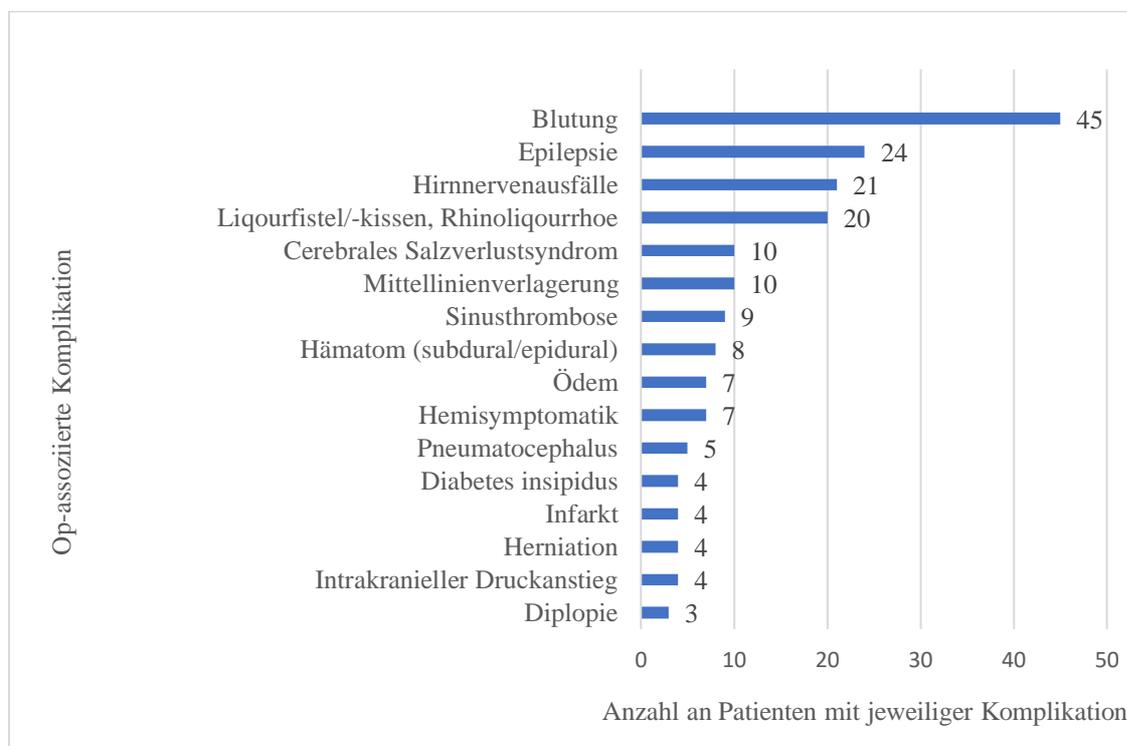


Abbildung 10: OP assoziierte Komplikationen und deren Häufigkeit

Die zweithäufigste Komplikation ist die Epilepsie mit 24 Patienten, gefolgt von Hirnnervenausfällen bei 21 Patienten und einer Liquorfistel, einem Liquorkissen oder eine Rhinoliqorrhoe bei 20 Patienten. Die dritthäufigste Komplikation stellt das cerebrale Salzverlustsyndrom bei jeweils 10 Patienten dar, sowie eine Sinusthrombose bei 9 Patienten oder auch eine subdurales/epidurales Hämatom bei 8 Patienten.

Systemische Verlaufskomplikationen traten bei 149 von 948 Patienten. In der Gruppe der systemischen Verlaufskomplikationen wurden Komplikationen wie Lungenarterienembolie, Thrombose, akutes Koronarsyndrom, Pneumonie, hirnorganisches Psychosyndrom, Abszess, Sepsis, Multiorganversagen sowie Reanimationspflichtigkeit und weitere (siehe Abb.11) zusammengefasst.

Die Lungenarterienembolie stellt die häufigste Komplikation mit 45 Patienten dar. Zweithäufigste systemische Verlaufskomplikation ist das hirnorganische Psychosyndrom, welches bei 15 Patienten auftrat. Die dritthäufigsten Komplikationen sind die Pneumonie bei 9 Patienten, der Abszess/das Empyem bei 7 Patienten, die transfusionspflichtige Anämie oder der kardiopulmonale Schock bei jeweils 6 Patienten. Am seltensten traten systemische Verlaufskomplikationen wie Nierenversagen, Kreislaufversagen oder Meningitis bei jeweils 1 Patienten auf.

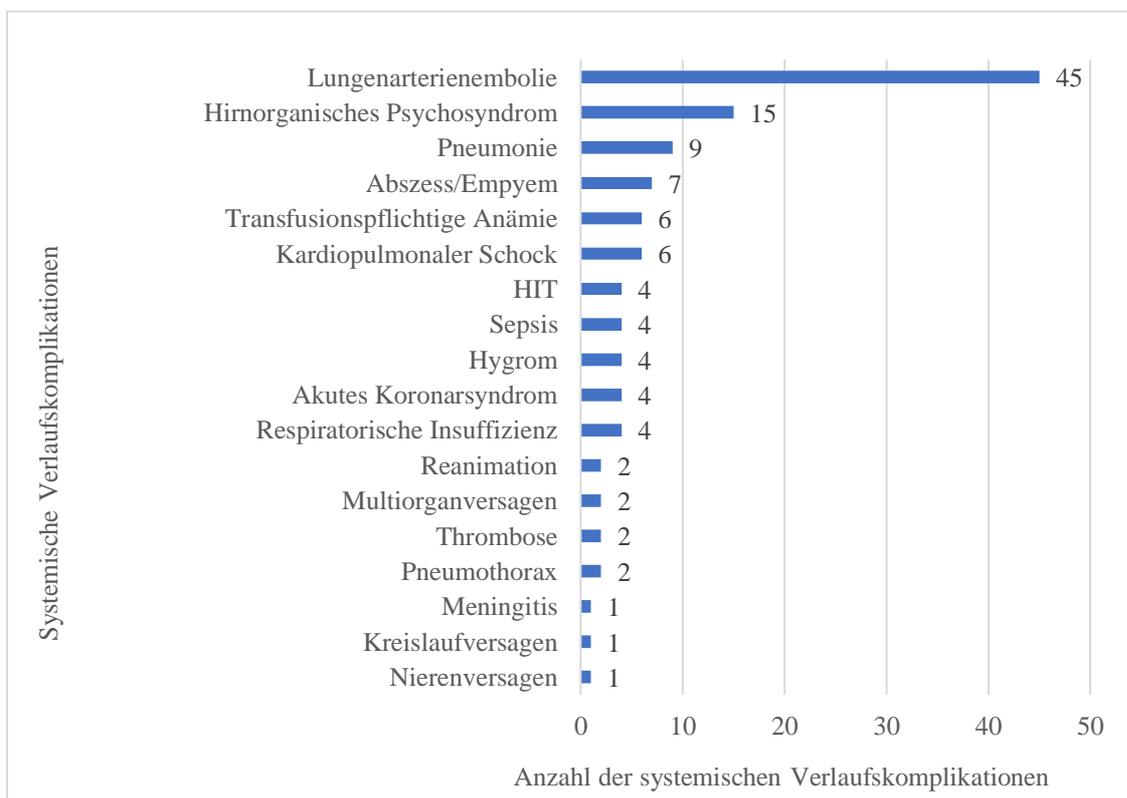


Abbildung 11: Systemische Verlaufskomplikationen und deren Häufigkeit

3.7 Nachbehandlung

Eine Nachbehandlung der Patienten bestand neben Verlaufskontrollen auch durch die Anwendung von Strahlentherapie. Die Strahlentherapie erfolgte postoperativ bei subtotaler

Resektion, bei histologisch nachgewiesener Hirnparenchyminvasion sowie bei Progress und Rezidiv des Meningeoms.

Basierend auf den Patientenakten war bei 948 Patienten das Procedere der Nachbehandlung nachvollziehbar. 91 Patienten ($\approx 9,6$ Prozent) unterzogen sich einer postoperativen Strahlentherapie, bei 857 Patienten ($\approx 90,4$ Prozent) war eine weitere Nachbehandlung in Form von einer Bestrahlung nicht erforderlich.

3.8 Rezidivrate

Basierend auf den Nachkontrollterminen in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der LMU München konnten 947 Patienten nachverfolgt werden, 1 Patient stellte sich zu keinem weiteren Kontrolltermin vor.

Anhand dieser Daten konnten die Rezidivrate sowie das progressionsfreie Überleben (PFS) errechnet werden. Unter den 948 Erkrankten zeigten 87 Patienten (9,2 Prozent) ein Rezidiv oder einen Tumorprogress, 860 Patienten (90,7 Prozent) blieben progressionsbeziehungsweise rezidivfrei.

Das progressionsfreie Überleben ist als Zeitspanne zwischen dem ersten OP-Datum und dem Datum der Feststellung eines Rezidivs oder eines Progresses definiert. Dies erfolgte anhand der Nachkontrolltermine mittels MRT Bildgebung. Bei Kontrastmittelaufnahme im MRT wurde die Diagnose eines Rezidivs, bei neu aufgetretener Kontrastmittelaufnahme, oder eines Progresses, bei Zunahme einer bestehenden Kontrastmittelaufnahme, gestellt. Gemäß den RANO Kriterien wurde eine prozentuale Zunahme eines T2-hyperintensem Signal (T2 Progress) als ein Progress des Tumors deklariert. Ferner wurde durch die RANO Kriterien das radiologische Phänomen einer „Pseudoprogression“ berücksichtigt, sodass ein neu aufgetretenes Enhancement im Bestrahlungsfeld nach einer Strahlentherapie nicht per se als Progress gewertet wurde [35].

Der ermittelte Median des progressionsfreien Überlebens (PFS) lag bei 26,54 Monaten unter den 948 ermittelten Patienten.

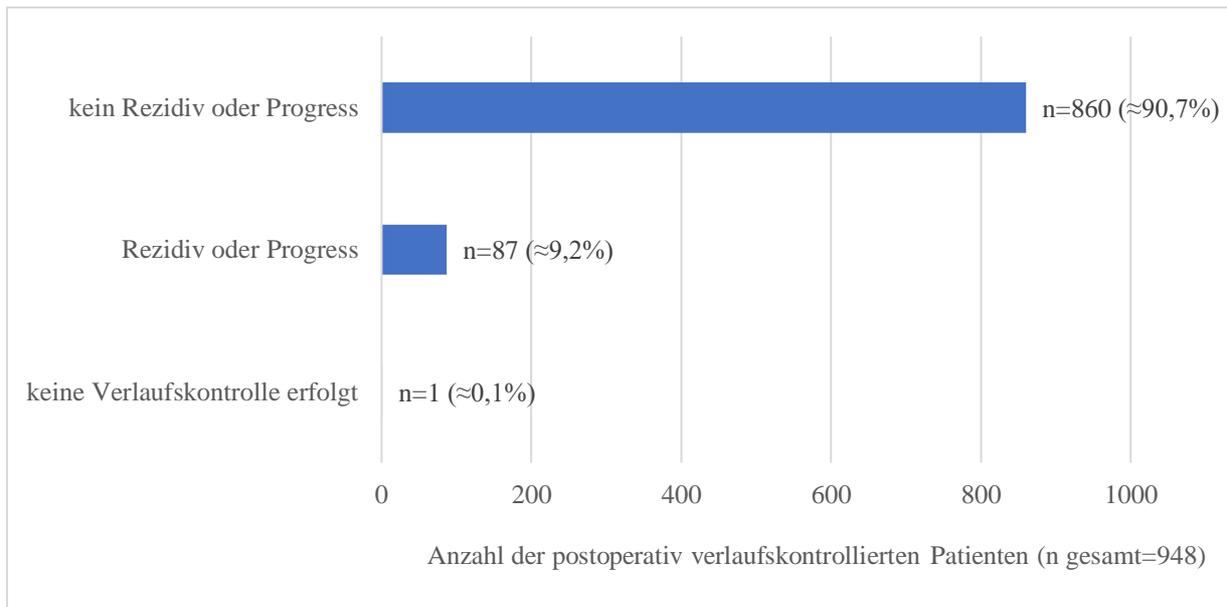


Abbildung 12: Häufigkeit der Rezidive und der Progression

3.9 Progressionsfreies Überleben

3.9.1 WHO-Grad und progressionsfreies Überleben

Basierend auf den histologischen Subtypen konnte eine Einteilung der Meningeome in WHO-Grad I bis III erfolgen. Meningeome WHO-Grad I stellen die Gruppe 1 in Abb.13 dar, Meningeome WHO-Grad II die Gruppe 2 und Meningeome WHO-Grad III die Gruppe 3.

Die erstellte Kaplan-Meier-Kurve stellt den Zusammenhang zwischen dem WHO-Grad und dem progressionsfreien Überleben graphisch dar. Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem WHO-Grad und dem progressionsfreien Überleben (in Monaten), p-Wert=0.000.

Meningeome WHO-Grad I weisen ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (in Monaten) als WHO-Grad II Meningeome auf. Die Meningeome WHO- Grad II wiederum zeichnen sich durch ein längeres progressionsfreies Überleben (in Monaten) als WHO-Grad III Meningeome aus (siehe Abbildung 13).

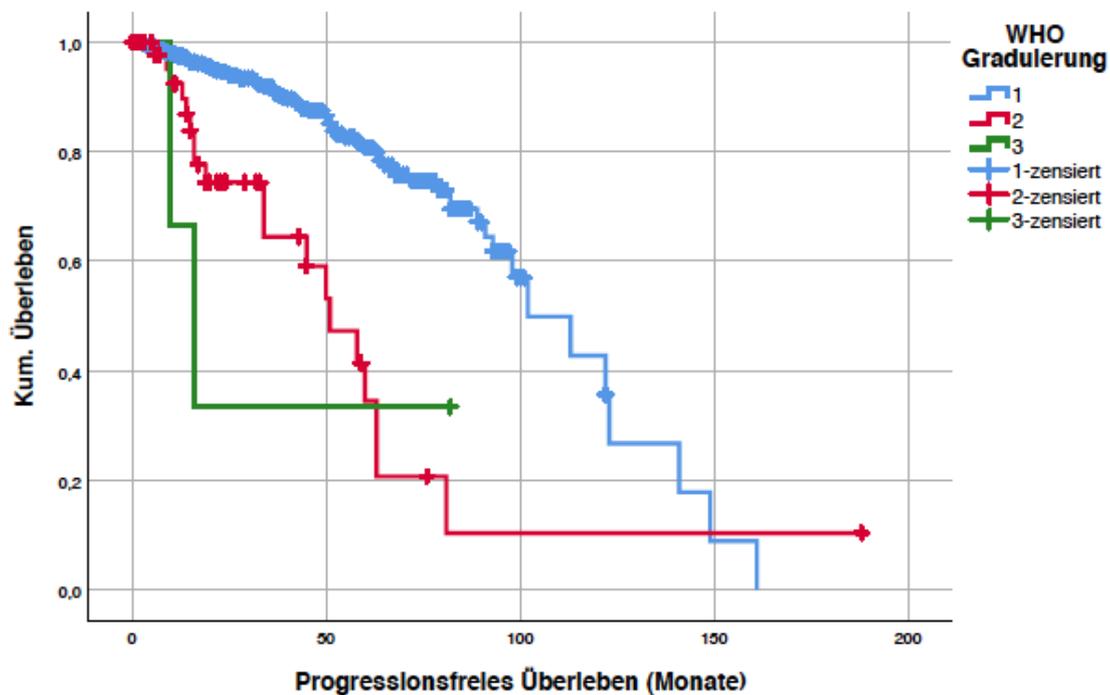


Abbildung 13: Progressionsfreies Überleben für die verschiedenen WHO-Grade

3.9.2 Lokalisation und progressionsfreies Überleben bei Meningeomen WHO-Grad I

In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurde der Zusammenhang zwischen der Lokalisation, Schädelbasis und Konvexität, und dem progressionsfreien Überleben untersucht. Der ermittelte p-Wert beträgt 0.999, sodass kein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht.

3.9.3 Resektionsausmaß und progressionsfreies Überleben bei Meningeomen WHO-Grad I

Basierend auf Nachkontrollterminen im weiteren Verlauf konnte anhand von durchgeführten MRT Aufnahmen das Ausmaß der Resektion festgestellt werden. Bei bestehender Kontrastmittelaufnahme im Bereich des resezierten Meningeoms wurde die Resektion als inkomplett definiert. Falls keine Kontrastmittelaufnahme in der MRT Bildgebung detektiert werden konnte, wurde die Resektion als komplett definiert.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve konnte der Einfluss des Resektionsausmaßes auf das progressionsfreie Überleben bei Meningeomen WHO-Grad I graphisch dargestellt werden. Es wurde zwischen einer Komplettresektion (siehe Abbildung 14) und einer subtotalen Resektion (siehe Abbildung 14) unterschieden.

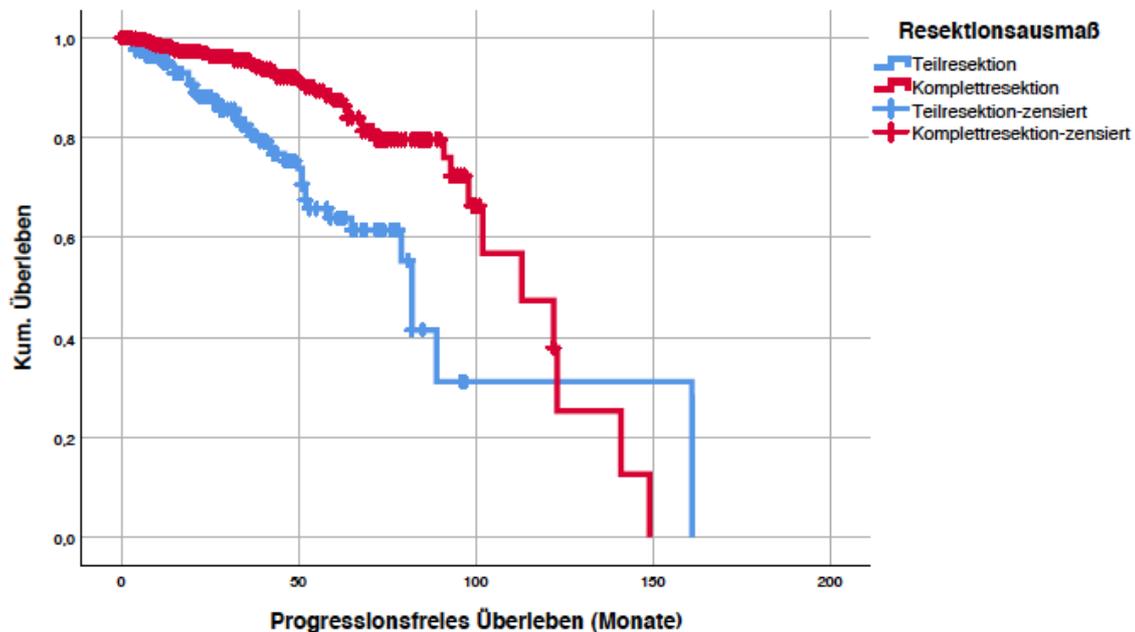


Abbildung 14: Progressionsfreies Überleben für die verschiedenen Resektionsausmaße

Der ermittelte p-Wert beträgt 0,000, sodass zwischen dem Resektionsausmaß und dem progressionsfreien Überleben (in Monaten) ein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht. Die Gruppe der komplett resezierten Patienten unter den Meningeomen WHO- Grad I wies ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als die Gruppe der subtotal resezierten Meningeome WHO-Grad I auf.

3.9.4 Hirnparenchyminvasion und progressionsfreies Überleben bei Meningeomen WHO- Grad I

Die neurohistopathologische Untersuchung lieferte die Informationen zur Hirnparenchyminvasion. Die Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 15) stellt den Zusammenhang zwischen der Hirnparenchyminvasion und dem progressionsfreien Überleben der Meningeome WHO-Grad I graphisch dar.

Es erfolgte eine Einteilung in Meningeome WHO-Grad I mit einer Hirnparenchyminvasion und Meningeomen WHO-Grad I ohne eine Hirnparenchyminvasion (siehe Abbildung 15). Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Hirnparenchyminvasion und dem progressionsfreien Überleben bei Meningeomen WHO-Grad I (p -Wert 0.921).

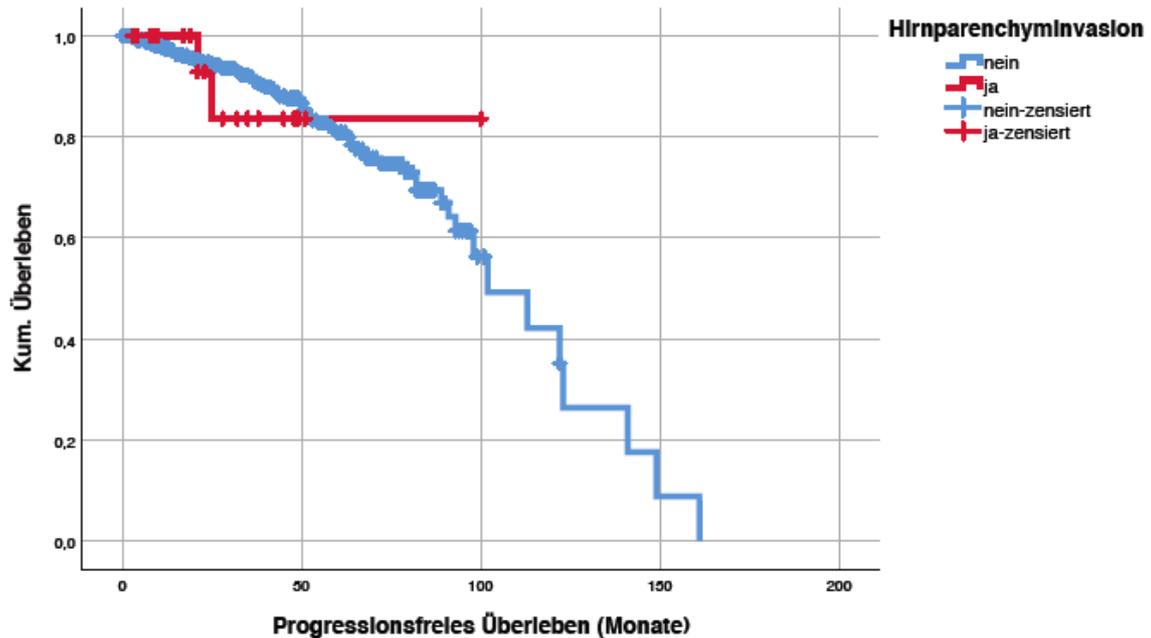


Abbildung 15: Progressionsfreies Überleben und die Hirnparenchyminvasion

3.9.5 Onkologische Vorerkrankung und progressionsfreies Überleben bei Meningeomen WHO-Grad I

In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurde der Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer weiteren onkologischen Erkrankung und dem progressionsfreien Überleben untersucht (siehe Abbildung 16). Patienten mit einer weiteren onkologischen Vorerkrankung in der Anamnese wiesen ein kürzeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu den Patienten ohne eine weitere onkologische Vorerkrankung auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer weiteren onkologischen Erkrankung und dem progressionsfreien Überleben ($p=0.001$).

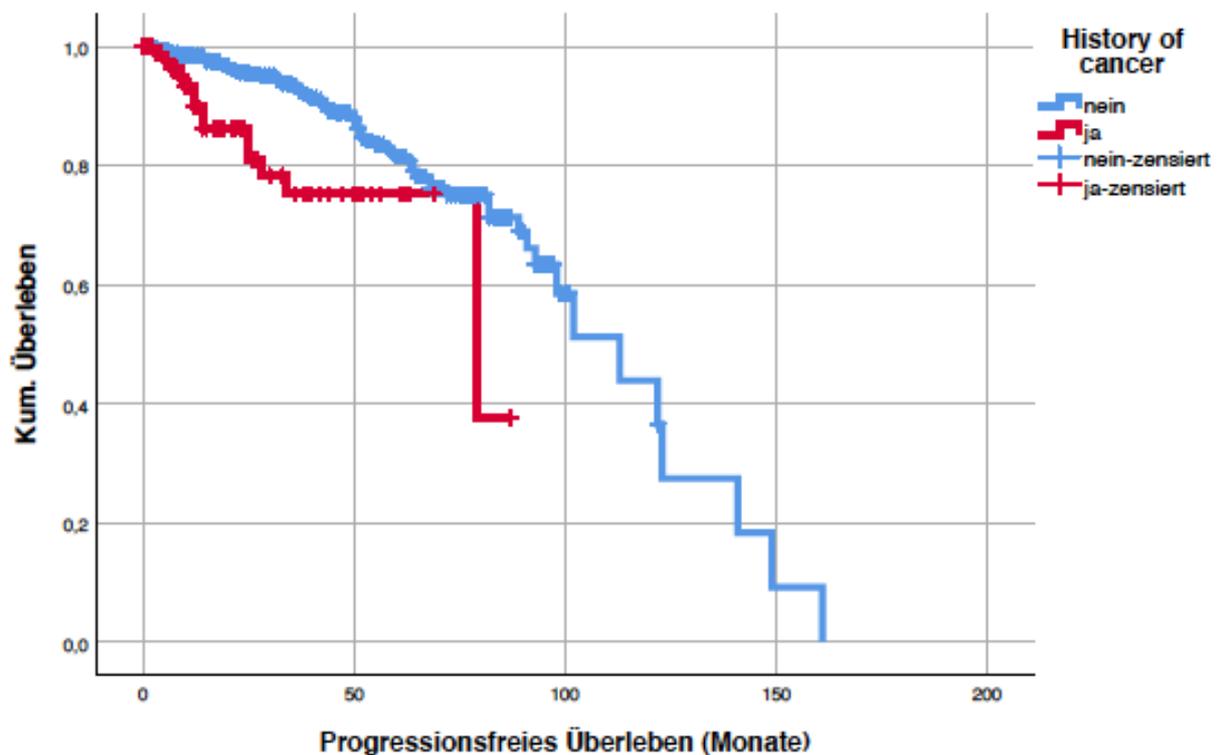


Abbildung 16: Progressionsfreies Überleben und onkologische Vorerkrankung

3.10 Gesamtüberleben

Bei 948 Patienten konnte anhand von Kontrolluntersuchungen ein Status „lebend“ oder „verstorben“ erhoben werden. Mit Stand vom 30.10.2017 wurde ermittelt, dass 17 Patienten (1,8 Prozent) verstarben und 931 Patienten (98,2 Prozent) zu diesem Zeitpunkt lebten.

4. Diskussion

Meningeome sind die am häufigsten vorkommenden primären Hirntumore des Erwachsenen und machen mehr als ein Drittel aller Hirntumoren aus [36]. Den größten Anteil weisen die WHO-Grad I Meningeome mit über 90 Prozent auf [37]. Durch den demographischen Wandel der Gesellschaft und die zunehmende Möglichkeit der bildgebenden Diagnostik ist ein Anstieg der Inzidenz der Meningeome zu verzeichnen. Mit steigendem Alter, werden diese Tumore, insbesondere die am häufigsten vorkommenden WHO-Grad I Meningeome, zukünftig eine größere Rolle im täglichen klinischen Alltag einnehmen [38].

Ziel der Therapie ist eine komplette mikroskopische Resektion, jedoch zeigen 20 Prozent der mikroskopisch komplett resezierten Meningeome ein Rezidiv [39].

In der Literatur bereits bekannte prognostische Faktoren sind das Patientenalter, die Tumorgröße, die Lokalisation, der Resektionsgrad, die Mitoserate, molekulare und histopathologische Merkmale und die initiale Therapie [40-42]. Hingegen werden der Einfluss der Hirnparenchyminvasion und der adjuvanten Strahlentherapie als prognostischer Faktor kontrovers diskutiert [34, 43-48].

4.1 Auswirkung der Hirnparenchyminvasion auf das progressionsfreie Überleben

Die Hirnparenchyminvasion nimmt durch die Änderung in der WHO Klassifikation von 2016 einen gesonderten Stellenwert ein. Im Rahmen dieser Re-Klassifikation wurde die Hirnparenchyminvasion seither als ein eigenständiges Kriterium für ein atypisches Meningeom WHO-Grad II gewertet [16].

Aus den Daten des vorliegenden Patientenkollektivs ergab sich folgende prozentuale Verteilung: unter den WHO-Grad I Meningeomen waren es 2,5 Prozent, unter den WHO-Grad II Meningeomen 23,7 Prozent und unter den WHO-Grad III Meningeomen 33,3 Prozent, die eine Hirnparenchyminvasion aufwiesen. In dieser retrospektiven Arbeit wurden ausschließlich die Daten der WHO-Grad I Meningeome zur weiteren Analyse und Diskussion herangezogen. In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden Präparate mit fehlendem Nachweis der Hirn-Tumorgrenze ebenfalls in die Analyse eingeschlossen und als „ohne Hirnparenchyminvasion“ deklariert.

Im Rahmen dieser Analyse konnte aufgezeigt werden, dass das Vorhandensein einer Hirnparenchyminvasion bei Meningeomen WHO-Grad I nicht mit einem verkürzten progressionsfreien Überleben assoziiert ist ($p=0,921$). Unter den Meningeomen WHO-Grad I wurde bei 24 Patienten ($\approx 2,5$ Prozent) eine Hirnparenchyminvasion festgestellt. Der Median der Monate bezüglich des progressionsfreien Überlebens mit einer Hirnparenchyminvasion lag bei 23 Monaten und ohne Hirnparenchyminvasion bei $\approx 42,9$ Monaten.

Untersuchungen in der Literatur, wie eine Studie von Jääskeläinen *et al.* ermittelte eine Hirnparenchyminvasion bei bis zu 4 Prozent der Fälle [49]. Dies stimmt mit der ermittelten Hirnparenchyminvasion in dem vorliegenden Patientenkollektiv überein (3,9 Prozent).

Dennoch ist die prozentuale Verteilung der einzelnen WHO-Grade der Meningeome innerhalb des Patientenkollektivs entscheidend und führt zu einer variierenden Inzidenz der Hirnparenchyminvasion. So belief sich die Inzidenz der Hirnparenchyminvasion in Studien bei

Einschließung aller WHO-Grade auf 5-78 Prozent, bei Einschließung ausschließlich atypischer Meningeome auf 13-70 Prozent und bei anaplastischen Meningeomen auf 70-100 Prozent [23, 43, 50, 51].

Die große Spanne bezüglich des Vorhandenseins einer Hirnparenchyminvasion beruht auf den unterschiedlichen Definitionen der Hirnparenchyminvasion. So existieren in der Literatur zahlreiche Definitionen der Hirnparenchyminvasion [15, 18, 48, 52, 53]. Die meisten Untersuchungen stützen sich jedoch auf die Definition in der Publikation von Perry *et al.*, der die Hirnparenchyminvasion als das Vorhandensein von Tumorgewebe im benachbarten Hirngewebe, ohne ein separierendes Gewebe dazwischen, beschrieb [15]. Demzufolge musste in den Präparaten in der Studie von Perry *et al.* Hirngewebe und Tumorgewebe vorhanden sein, um in diesem den Status „Hirnparenchyminvasion“ zu bestimmen. Da ein obligatorischer Nachweis von Hirnparenchym auf dem histopathologischen Präparat nicht in jeder Studie erforderlich war, ist dies eine weitere Ursache für die große Inzidenzspannweite der Hirnparenchyminvasion [15].

In der vorliegenden Arbeit wurden Präparate mit fehlendem Nachweis der Hirn-Tumorgrenze ebenfalls in die Analyse eingeschlossen und als „ohne Hirnparenchyminvasion“ deklariert.

Ein weiterer Faktor, der die Diagnosestellung einer Hirnparenchyminvasion beeinflusst, ist die histopathologische Aufarbeitung der eingesandten Präparate. So konnte, neben der Standardfärbung Hämatoxylin-Eosin-Safran, durch zusätzliche Färbungen für gliale fibrilläre Proteine, CD44 und epitheliales membran Antigen in einigen Studien eine höhere Sensitivität erzielt werden [23, 48, 54, 55]. Ferner unterliegt die Feststellung einer Hirnparenchyminvasion der Analyse des jeweiligen Neuropathologen und wird somit durch die individuelle Einschätzung beeinflusst [43]. Des Weiteren wurde in Studien beschrieben, dass die Anwesenheit einer Hirnparenchyminvasion von der Tumorgöße abhängt [22, 23, 56]. So kann bei geringer Tumorgöße und damit kleineren histopathologischen Präparat oder auch bei fehlender Markierung des betreffenden Areals, der Nachweis einer Hirnparenchyminvasion durch den Neuropathologen ausbleiben [56]. In einer Studie von Brokinkel *et al.* wurde festgestellt, dass insbesondere bei größeren Tumoren zum Beispiel durch die Verwendung von chirurgischen Techniken wie der „piecemeal“ Technik oder chirurgischer Ultraschalltechnik ein Einfluss auf den späteren Nachweis einer Hirnparenchyminvasion in der histopathologischen Untersuchung bestand [43].

In der Literatur wurde auch der Zusammenhang zwischen der Hirnparenchyminvasion und einem verkürzten progressionsfreien Überleben, u.a. in Studien von Mantle *et al.*, Pizem *et al.*, Crompton *et al.*, Perry *et al.* hergestellt [15, 23, 54, 57]. Einflussnehmender Faktor in diesen Studien ist u.a. die Dauer des Nachbeobachtungszeitraumes, je länger der Nachbeobachtungszeitraum, desto wahrscheinlicher ist das Detektieren von auftretenden Rezidiven, aufgrund des langsamen Wachstums der Meningeome [48]. Des Weiteren ist die histologische Auswertung der Präparate durch die subjektive Beurteilung des Neuropathologen aber auch den Umstand, dass nicht das Präparat in der Gesamtheit untersucht wird, nicht 100 prozentig repräsentativ. Ebenfalls die Selektion des Patientenkollektivs, welche teilweise eine unzureichende Vergleichbarkeit einzelner Studien mit sich zieht, stellt einen einflussnehmenden Faktor dar. So wurden in den Studien zumeist alle drei WHO-Grade miteingeschlossen und keine Einzeluntersuchung an WHO-Grad I Meningeomen durchgeführt. Somit unterliegen die Studien einer sampling bias, da Daten unterschiedlich gewichtet wurden. Andererseits konnte Pizem *et al.* bei 19 Patienten mit nachgewiesener Hirnparenchyminvasion bei ansonsten benignen Meningeomen aufwies, keine erhöhte Rezidivrate feststellen [23]. Die Studie von Spille *et al.* ermittelte bei 20 Patienten, die eine Hirnparenchyminvasion bei ansonsten benignen Meningeomen aufwies, Rezidiv- und Mortalitätsraten, die den Meningeomen WHO-Grad I entsprachen. Darüber hinaus konnte der Einfluss der Hirnparenchyminvasion auf das progressionsfreie Überleben in den Studien von Perry *et al.*, Sun *et al.*, und Spille *et al.* nur nach kompletter mikrochirurgischer Resektion des Meningeoms, nicht jedoch nach inkompletter mikrochirurgischer Resektion nachgewiesen werden [15, 43, 48, 58]. So wurde in den Untersuchungen von Pizem *et al.*, Backer-Grondahl *et al.*, Spille *et al.* sowie Yoon *et al.* vielmehr eine Kombination aus dem Vorhandensein einer Hirnparenchyminvasion und weiteren histologischen Merkmalen eines atypischen Meningeoms WHO-Grad II angenommen, die in einigen Fällen zu einer schlechteren Prognose führte [23, 43, 55, 59].

In veröffentlichten Studien wird der Zusammenhang zwischen klinischen Variablen, Patientenalter und Geschlecht, sowie der Lokalisation und dem Vorkommen einer Hirnparenchyminvasion diskutiert [48]. Zwischen dem Patientenalter und dem Vorkommen der Hirnparenchyminvasion konnte in den Studien von Spille *et al.*, Ruiz *et al.* und weiteren Studien kein statistisch signifikanter Zusammenhang ermittelt werden [43, 60]. Trotz des höheren prozentualen Anteils von atypischen und anaplastischen Meningeomen bei älteren Patienten trat die Hirnparenchyminvasion unabhängig von dem Alter auf [48]. Jedoch ist zu beachten,

dass die Studienergebnisse der Patientenselektion unterliegen, da die einzelnen Studien teils unterschiedliche Einschlusskriterien, höhergradige Meningeome einschlossen und somit eine variierende Alterspanne des Patientenkollektivs aufwiesen.

Ein weiterer Aspekt, der diskutiert wurde, ist der Einfluss des Geschlechts auf das Vorkommen einer Hirnparenchyminvasion sowie geschlechterspezifische Invasionswachstumsmuster [43, 48, 59].

In dieser retrospektiven Arbeit wurde bei 7 Männern ($\approx 3,1$ Prozent) und bei 17 Frauen ($\approx 2,4$ Prozent) eine Hirnparenchyminvasion nachgewiesen. Dies deckt sich mit den Daten, die in der Literatur beschrieben werden.

So beschrieben Studien von Yun *et al.* und Vranic *et al.*, dass das Vorkommen einer Hirnparenchyminvasion bei den männlichen Patienten im Vergleich zu den weiblichen Patienten leicht erhöht war [61, 62]. Die höhere Rate an Hirnparenchyminvasion unter den männlichen Patienten ist auch auf den höheren Anteil an atypischen und anaplastischen Meningeomen unter den männlichen Patienten zurückzuführen [48]. Des Weiteren wurde in diesen beiden Studien ein geschlechterspezifisches Wachstumsmuster der Hirnparenchyminvasion erhoben. So wies die Hirnparenchyminvasion der männlichen Patienten fingeförmige Ausläufer auf, wohingegen die Hirnparenchyminvasion der weiblichen Patienten ein gruppiertes infiltratives Wachstum aufwies [43, 48, 62].

Die Lokalisation des Meningeoms konnte in den Studien von Ruiz *et al.*, Vranic *et al.*, Spille *et al.* sowie Telugu *et al.* in keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Vorkommen einer Hirnparenchyminvasion gebracht werden [43, 60, 61, 63].

4.2 Auswirkung der demographischen Charakteristika auf das progressionsfreie Überleben

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit waren unter 948 Patienten, 225 männlich und 723 weiblich, dies entspricht einem Verhältnis von $\approx 1:3,2$, zuungunsten des weiblichen Geschlechts. In Bezug auf das progressionsfreie Überleben bestand in der univariaten Analyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem progressionsfreien Überleben ($p=0.288$). Das männliche Geschlecht stellte in dem vorliegenden Patientenkollektiv keinen Faktor für ein verkürztes progressionsfreies Überleben dar. Zurückzuführen ist dies auf den erhöhten Anteil an Meningeomen WHO-Grad II-III unter den

männlichen Patienten. Jedoch wurden die Daten der Patienten/-innen, die an einem Meningeom WHO-Grad II-III erkrankten nicht in das vorliegende Patientenkollektiv miteingeschlossen.

In der Literatur wird der Einfluss von demographischen Charakteristika, wie das Geschlecht und das Patientenalter, auf das progressionsfreie Überleben in verschiedenen Untersuchungen erläutert. Studien von Chan *et al.*, Awad *et al.* sowie Gijtenbeek *et al.* stellten eine Prädisposition zuungunsten des weiblichen Geschlechts für das Auftreten von Meningeomen fest [64-66]. Das Verhältnis der Geschlechterverteilung reichte von 1,8:1 bei Ayerbe *et al.* bis zu 2,9:1 bei Mirimanoff *et al.* zuungunsten des weiblichen Geschlechts [33, 67].

Aufgrund des Vorherrschens des weiblichen Geschlechts wurde in der Literatur der hormonelle Einfluss auf die Pathogenese der Meningeome diskutiert [46, 68]. Hormonelle Rezeptoren (Androgen-, Östrogen und Progesteronrezeptoren) an der Oberfläche von diesen Tumoren wurden als mögliche Ursache für die weibliche Prädisposition angesehen [69-71]. Ferner ist bekannt, dass Meningeome während der Schwangerschaft einem raschen Wachstum unterliegen können [46, 72].

Des Weiteren ist die Annahme, dass der hormonelle Status der beiden Geschlechter einen Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit hat [71]. So ergab eine Studie von Christensen *et al.*, dass das männliche Geschlecht einen signifikanten prognostischen Faktor für das Auftreten von Rezidiven darstellt, wobei eine erhöhte Rezidivrate unter den männlichen Patienten zu verzeichnen war [73]. Dies beruht jedoch auch auf dem höheren Anteil an atypischen und anaplastischen Meningeomen unter den männlichen Patienten.

In den Studien von Mirimanoff *et al.*, Ayerbe *et al.* oder auch Adgebite *et al.* konnte das Geschlecht jedoch nicht als prognostischer Faktor für das Auftreten von Rezidiven ausgemacht werden [33, 67, 74]. Dies ist auf den variierenden Größen des Patientenkollektivs und den unterschiedlichen Einschlusskriterien der Studien zurückzuführen.

Ein weiteres demographisches Charakteristikum ist das Patientenalter. In der vorliegenden Arbeit lag der Median des Patientenalters zum Zeitpunkt der Operation bei 56,79 Jahren, den größten prozentualen Anteil machten die 50-70-Jährigen aus. In der univariaten Analyse bestand ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem progressionsfreien Überleben ($p=0,294$). Das gehäufte Auftreten der Meningeome im mittleren und höheren Lebensalter ist wahrscheinlich auf das langsame Wachstum dieser Tumoren zurückzuführen, sodass diese meist erst bei rasch einsetzender Größenzunahme, bei Verlegung

neuroanatomischer Strukturen, bei Auftreten neurologischer Defizite und im höheren Patientenalter detektiert werden.

Zahlreiche Studien beschreiben eine ähnliche Datenlage in Bezug auf das Patientenalter. So wurde ein gehäuftes Auftreten der Meningeome unter den 50-70-Jährigen beobachtet [33, 67, 74-78]. Ferner wurde in den Studien von Mirimanoff *et al.*, Adegbite *et al.*, Nakasu *et al.* sowie Steudel *et al.* festgestellt, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem progressionsfreien Überleben bestand [33, 74, 79, 80].

Dennoch wurde in weiteren Studien von Kim *et al.* und Pasquier *et al.* festgestellt, dass das Alter von 65 Jahren einen Grenzwert darstellte [34, 81]. Patienten unter 65 Jahren wiesen eine bessere Prognose auf als Patienten, die über 65 Jahre alt waren [34, 81]. Dies beruht auf der erhöhten Anzahl an Komorbiditäten mit Ansteigen des Alters und dem damit verbundenen erhöhten perioperativen Risiko [82]. Daher wurde in solchen Fällen nicht zwingend eine komplette mikrochirurgische Resektion angestrebt, was sich wiederum ungünstig auf die Prognose auswirkte [83].

4.3 Auswirkung weiterer onkologischer Erkrankungen auf das progressionsfreie Überleben

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer weiteren onkologischen Erkrankung und dem progressionsfreien Überleben ($p=0.001$). Patienten mit einer weiteren onkologischen Erkrankung wiesen ein kürzeres progressionsfreies Überleben auf als Patienten ohne eine weitere onkologische Erkrankung.

Dieser Zusammenhang wird in der Studie von Biczok *et al.* beschrieben . Bei Patienten mit einer weiteren onkologischen Erkrankung zeigte sich ein verkürztes progressionsfreies Überleben nach einer Komplettresektion von WHO-Grad I Meningeomen . Ferner wurde in dieser Studie festgestellt, dass meist weitere onkologische Erkrankungen wie ein Mammacarcinom, Ovarialcarcinom oder auch Uterusmyome auftraten. Als mögliche Ursachen hierfür wurden genetische Anlagen, wie BRCA1, sowie auf das Vorhandensein von Hormonrezeptoren (Östrogen- und Progesteronrezeptoren), die auf der Zellmembran von Meningeomen und Tumoren der weiblichen Reproduktionstraktes exprimiert werden, beschrieben [84].

So beschrieb auch Lomabardi *et al* [85] den Einfluss genetischer Mutationen des BRCA1 auf die Entstehung von Meningeomen.

Diese Erkenntnis wurde bisher nicht in der Literatur aufgezeigt und wurde in dieser Arbeit erstmalig illustriert und diskutiert.

4.4 Auswirkung des WHO-Grades auf das progressionsfreie Überleben

In dieser Arbeit wurden 948 WHO-Grad I Meningeome (≈ 94 Prozent), 58 WHO-Grad II Meningeome ($\approx 5,8$ Prozent) und 3 WHO-Grad III Meningeome ($\approx 0,2$ Prozent) nachgewiesen. In dem vorliegenden Patientenkollektiv bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem WHO-Grad und dem progressionsfreien Überleben ($p < 0.001$). Die WHO-Grad I Meningeome wiesen ein längeres progressionsfreies Überleben auf als die WHO-Grad II und III Meningeome.

Dies deckt sich mit den Daten in mehreren Studien, die Rezidivwahrscheinlichkeit steigt mit dem WHO-Grad [78, 86-88]. So wurde in mehreren Studien im Allgemeinen eine ähnliche prozentuale Verteilung auf die einzelnen WHO-Grade angegeben [2, 17, 30, 89]. So belief sich zum Beispiel in den Untersuchungen von Modha *et al.* und Louis *et al.* der prozentuale Anteil der benignen Meningeome WHO-Grad I auf 90 Prozent [16, 90]. Atypische Meningeome WHO-Grad II fanden sich in bis zu 15 Prozent der Fälle, anaplastische Meningeome in bis zu 2 Prozent der Fälle gemäß der WHO- Klassifikation von 2016 [89].

4.5 Auswirkung der histopathologischen Kriterien auf das progressionsfreie Überleben

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit lag das Minimum der Mitoserate (per HPF) bei 0 und das Maximum der Mitoserate von ≥ 4 (per HPF). In 661 Präparaten (69,7 Prozent) waren keine Kernteilungsfiguren nachweisbar. Wohingegen bei 41 Präparaten (4,3 Prozent) ≥ 4 Kernteilungsfiguren nachweisbar waren.

Innerhalb der einzelnen WHO-Grade erfolgt eine histologische Subtypisierung der Meningeome gemäß der WHO-Klassifikation von 2016 [16, 17]. Mehrere Studien untersuchten den Einfluss einzelner histopathologischer Faktoren (histologischer Subtyp, Mitoserate per

HPF) auf das progressionsfreie Überleben. So wurde in den Studien von Böker *et al.* und Ildan *et al.* über einen Zusammenhang zwischen dem histopathologischen Grad und dem Auftreten von Rezidiven berichtet. So bedingten eine erhöhte Zellzahl, eine erhöhte Mitoserate sowie das Vorhandensein von Nekrosen ein Ansteigen der Rezidivwahrscheinlichkeit, welche auch als Atypiekriterium in die WHO-Klassifikation aufgenommen wurden [91, 92].

Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Mitoseraten basieren auf verschiedenen Zähltechniken, Variationen der Größe des Untersuchungsfeldes sowie auf der Beobachtervariabilität. Daher muss besonderes Augenmerk auf die Erhebung der Mitoserate per HPF gelegt werden, wenn diese als alleinige Grundlage für die Graduierung des Meningeoms in Studien herangezogen wurde.

4.6 Auswirkung des Resektionsgrades auf das progressionsfreie Überleben

In dem vorliegenden Patientenkollektiv bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsgrad bei Meningeomen WHO-Grad I und dem progressionsfreien Überleben ($p < 0.0001$). Patienten nach kompletter Resektion wiesen ein längeres progressionsfreies Überleben auf als die Patienten nach inkompletter Resektion.

In den Studien der Literatur herrscht ein allgemeiner Konsens darüber, dass das Resektionsausmaß einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für die Rezidivwahrscheinlichkeit darstellte. So war übereinstimmend in den Untersuchungen von Jääskeläinen *et al.*, Jellinger *et al.*, Beks *et al.*, Kim *et al.* und Vilenskala *et al.* die Auffassung vertreten, dass das Resektionsausmaß einen maßgeblichen prognostischen Faktor für die Rezidivwahrscheinlichkeit darstellte [34, 78, 93-95]. Demzufolge sollte die mikrochirurgische Resektion möglichst als komplette Resektion unter Mitnahme der infiltrierten Dura und des Knochens erfolgen, um die Rezidiv- und Mortalitätsrate zu senken [22, 31, 44, 81].

Der Resektionsgrad wird eingeteilt nach Simpson, diese Einteilung wurde zu Zeiten limitierter Ressourcen intraoperativer und perioperativer bildgebender Verfahren und Techniken eingeführt [31]. Die Einteilung erfolgt anhand einer intraoperativen Einschätzung des Operateurs. Durch Neuerungen in den letzten Jahrzehnten hinsichtlich mikrochirurgischer und endoskopischer Techniken, erweiterter prä- und postoperativer Bildgebung und durch die adjuvante Strahlentherapie wurde der Einteilung des Resektionsgrades nach Simpson in Bezug auf die Rezidivrate eine untergeordnetere Rolle zuteil [96]. In den Studien von Sughrue *et al.*

und Morkoff *et al.* wird beschrieben, dass Meningeome (bei Komplettresektion) als Simpson Grad I-III klassifiziert mit einer geringeren Rezidivrate einhergehen im Vergleich zu Simpson Grad IV klassifizierten Tumoren [97, 98]. Im Rahmen der Simpson Klassifikation wird jedoch der verbliebene Resttumor als Faktor für die Rezidivrate nicht mit aufgeführt [96]. In der Studie von Ueberschaer *et al.* wird die Diskrepanz zwischen dem Simpson Grad und dem tatsächlichen Resektionsausmaß aufgezeigt [99]. Der Simpson Grad spiegelt die intraoperative Einschätzung des Operateurs wieder, wie viel Tumormasse entfernt worden sei. In postoperativ durchgeführten Ga-68-DOTATATE PET Untersuchungen bei vermeintlich vollständig resezierten Meningeomen konnte jedoch Resttumorgewebe nachgewiesen werden. Dies beruht auf der höheren Sensitivität der DOTATATE-PET Untersuchung im Vergleich zur MRT mit Kontrastmittelgabe. Maßgeblich entscheidend für die Rezidivrate ist das Volumen des verbliebenen Resttumors bzw. Resektionsausmaß [96].

4.7 Auswirkung der Strahlentherapie auf das progressionsfreie Überleben

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der postoperativen Bestrahlung bei Meningeomen WHO-Grad I und dem progressionsfreien Überleben hergestellt werden ($p=0.070$). Dies kann ggfs. auf einen zu kurzen Nachbeobachtungszeitraum bei langsam wachsenden Meningeomen zurückgeführt werden.

In den Studien herrscht kein allgemein gültiger Konsens über den Einsatz der Strahlentherapie bei Meningeomen WHO-Grad I [44, 100]. Ein Diskussionspunkt in den Studien ist der Einsatz der Strahlentherapie bei Meningeomen WHO-Grad I nach subtotaler Resektion [101]. Untersuchungen von Soyuer *et al.* und Condra *et al.* und weitere Studien ergaben einen positiven Effekt der Strahlentherapie auf das progressionsfreie Überleben bei benignen subtotal resezierten Meningeomen WHO-Grad I [102, 103].

Demgegenüber steht die Studie von Sughrue *et al.*, in der festgestellt wurde, dass 81 Prozent ein 5 Jahres-progressionsfreies Überleben nach Simpsongrad IV Resektion aufwiesen. Dies ließ die Schlussfolgerung zu, dass residuelle Tumore bei multimorbiden Patienten oder sehr kleine residuelle Tumore im weiteren Verlauf nicht derartig rasch wachsen, um symptomatisch zu werden oder zu rezidivieren. Je länger die Dauer eines Nachbeobachtungszeitraums ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu detektieren. In diesen Fällen würde man zunächst weitere Kontrolluntersuchungen einer Strahlentherapie vorziehen[101].

4.8 Methodendiskussion

4.8.1 Allgemein

Die Qualität der Daten sowie die Gewährleistung der Gütekriterien Objektivität, Validität und Reliabilität und die Charakterisierung des Patientenkollektivs sind die Grundvoraussetzung für die Aussagekraft und die Vergleichbarkeit dieser vorliegenden Studie mit bereits durchgeführten Studien. Das Patientenkollektiv von 948 Patienten basiert auf einer großen Datenbank über operierten Patienten mit intrakraniellen Meningeomen. Das Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit stellt eine repräsentative Kohorte für Patienten mit der Diagnose Meningeom WHO-Grad I dar.

4.8.2 Qualität der Daten und Prüfung der Gütekriterien

Die Daten wurde auf korrekte Dokumentation überprüft. Die Objektivität und Reliabilität der Studie ist gewährleistet, da sämtliche Patientenlisten elektronisch erstellt und erfasst wurden. Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um eine retrospektive Studie, die zu erhebenden Parameter wurden vor der Durchführung der Arbeit festgelegt und unterlagen keiner nachfolgenden Beeinflussung. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels statistischer Analysen. So wurde ein subjektiver Einfluss in der Datenerhebung und in der Auswertung vermieden. Die Validität der Studie liegt vor, da weitere Einflussgrößen, neben der Hirnparenchyminvasion auf die Rezidivrate, in der Analyse miteinbezogen wurden. Durch die ausreichende statistische Teststärke, die Prüfung der Datenqualität, und die Erfüllung der Gütekriterien ist die Studie hinsichtlich der festgelegten Studienendpunkte aussagekräftig.

4.8.3 Limitationen und beeinflussende Faktoren der retrospektiven Studie

Die Aussagekraft einer retrospektiven Studie ist auch unter Einhaltung der Qualitäts- und Gütekriterien eingeschränkt. Die Limitationen sind u.a. durch folgende Effekte gekennzeichnet. Fehlende Daten bezüglich des Nachbeobachtungszeitraums, die nachträglich nicht erhoben werden konnten. Diese wurden dem lost-to follow up zugeordnet und konnten nicht in die Analyse miteingeschlossen werden. Eine weitere Limitation stellen die histopathologischen

Proben dar, da der Neuropathologe nicht das gesamte Präparat zur Auswertung heranzieht, sodass die Auswertung der Proben nicht 100 prozentig repräsentativ ist. Des Weiteren wird in der histopathologischen Untersuchung der Ki76 Proliferationsindex durch den Neuropathologen nicht routinemäßig bestimmt.

5. Zusammenfassung

Meningeome zählen zu den häufigsten intrakraniellen Neoplasien und haben nach vollständiger mikrochirurgischen Resektion eine hohe Chance auf Heilung.

Die klinischen Daten von 948 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 30.10.2017 in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München an einem intrakraniellen Meningeom operiert wurden, wurden einer retrospektiven Analyse unterzogen. Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, den Stellenwert der Hirnparenchyminvasion bei Meningeomen WHO-Grad I als prognostischen Faktor für das progressionsfreie Überleben zu erfassen sowie weitere prognostische Faktoren zu identifizieren.

Die statistische Analyse des vorliegenden Patientenkollektivs ergab ein gehäuftes Auftreten von Meningeomen im höheren Lebensalter (50-70 Jahre), eine Geschlechterdisposition zuungunsten des weiblichen Geschlechts (1:3,2) sowie eine Mortalitätsrate von 1,8 Prozent.

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde festgestellt, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Hirnparenchyminvasion und dem progressionsfreien Überleben bestand ($p=0.921$).

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit erstmalig der Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer weiteren onkologischen Erkrankung und dem progressionsfreien Überleben diskutiert ($p=0.001$). Patienten mit einer weiteren malignen onkologischen Erkrankung wiesen ein kürzeres progressionsfreies Überleben auf als Patienten ohne eine weitere onkologische Erkrankung. Weitere Faktoren, die das progressionsfreie Überleben beeinflussten, waren der WHO-Grad und der Resektionsgrad ($p<0.001$, $p=0.0001$). Das Patientenalter, die Lokalisation (Kovexität oder Schädelbasis) sowie die adjuvante Strahlentherapie hatten keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben ($p=0.294$, $p=0.999$, $p=0.070$).

Das gewählte Gesamtkollektiv erwies sich als repräsentativ.

Abschließend ließ sich in der vorliegenden Arbeit jedoch feststellen, dass das alleinige Bestehen einer Hirnparenchyminvasion keinen prognostischen Faktor für das progressionsfreie Überleben darstellte. Vielmehr ist anzunehmen, dass die Kombination einer Hirnparenchyminvasion und weiterer histologischer Merkmale eines atypischen Meningeoms WHO-Grad II entscheidend für das progressionsfreie Überleben ist.

Literaturverzeichnis

1. Cushing, H., *The Meningiomas (dural endotheliomas): Their source, and favoured seats of origin*. Brain 1922. **45**: p. 282-316.
2. Claus, E.B., et al., *Epidemiology of intracranial meningioma*. Neurosurgery, 2005. **57**(6): p. 1088-95; discussion 1088-95.
3. Combs, S.E., et al., *State-of-the-art treatment alternatives for base of skull meningiomas: complementing and controversial indications for neurosurgery, stereotactic and robotic based radiosurgery or modern fractionated radiation techniques*. Radiat Oncol, 2012. **7**: p. 226.
4. Perry, A. and L.P. Dehner, *Meningeal tumors of childhood and infancy. An update and literature review*. Brain Pathol, 2003. **13**(3): p. 386-408.
5. Krupp, W., et al., *Genome-wide genetic characterization of an atypical meningioma by single-nucleotide polymorphism array-based mapping and classical cytogenetics*. Cancer Genet Cytogenet, 2008. **184**(2): p. 87-93.
6. Lamszus, K., *Meningioma pathology, genetics, and biology*. J Neuropathol Exp Neurol, 2004. **63**(4): p. 275-86.
7. Sadetzki, S., et al., *An iatrogenic epidemic of benign meningioma*. Am J Epidemiol, 2000. **151**(3): p. 266-72.
8. Preston, D.L., et al., *Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure*. J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(20): p. 1555-63.
9. Shintani, T., N. Hayakawa, and N. Kamada, *High incidence of meningioma in survivors of Hiroshima*. Lancet, 1997. **349**(9062): p. 1369.
10. Preston-Martin, S., W. Mack, and B.E. Henderson, *Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County*. Cancer Res, 1989. **49**(21): p. 6137-43.
11. Rodvall, Y., et al., *Dental radiography after age 25 years, amalgam fillings and tumours of the central nervous system*. Oral Oncol, 1998. **34**(4): p. 265-9.
12. Jhawar, B.S., et al., *Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma*. J Neurosurg, 2003. **99**(5): p. 848-53.
13. Swensen, R. and W. Kirsch, *Brain neoplasms in women: a review*. Clin Obstet Gynecol, 2002. **45**(3): p. 904-27.
14. Westphal, M., K. Lamszus, and J.C. Tonn, *Meningiomas and Meningeal Tumors, in Oncology of CNS Tumors*, J.-C. Tonn, M. Westphal, and J.T. Rutka, Editors. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 95-118.
15. Perry, A., et al., *Meningioma grading: an analysis of histologic parameters*. Am J Surg Pathol, 1997. **21**(12): p. 1455-65.
16. Louis, D.N., et al., *The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Neuro Oncol, 2021. **23**(8): p. 1231-1251.
17. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Acta Neuropathol, 2016. **131**(6): p. 803-20.
18. J.-C. Tonn, Y.M.R., A. Muacevic, D. Schul, S.E. Combs, *Manual Hirntumoren und spinale Tumoren*. 2016, München: W. Zuckerschwerdt Verlag. 149-159.
19. Yoo-Jin, K., et al., *Meningeome*. Der Pathologe, 2008. **29**(6): p. 428.
20. Badakhshi, H., *Meningeome, in Bildgeführte stereotaktische Radiochirurgie: Hochpräzise, nicht-invasive Tumorthherapie*. 2017, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 25-43.

21. Schlegel, J., Herms, J., Schüller, U., *Manual Hirntumoren und spinale Tumoren. WHO- Klassifikation der Tumoren des Nervensystems.* 2016, München: W. Zuckerschwerdt.
22. Perry, A., et al., "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*, 1999. **85**(9): p. 2046-56.
23. Pizem, J., et al., *Brain invasion assessability in meningiomas is related to meningioma size and grade, and can be improved by extensive sampling of the surgically removed meningioma specimen.* *Clin Neuropathol*, 2014. **33**(5): p. 354-63.
24. Mehdorn, H.M., R. Meyermann, and R. Engenhart-Cabillic, *Intrakranielle Meningeome.* *Der Onkologe*, 2003. **9**(7): p. 746-754.
25. Drummond, K.J., J.J. Zhu, and P.M. Black, *Meningiomas: updating basic science, management, and outcome.* *Neurologist*, 2004. **10**(3): p. 113-30.
26. Nakamura, M., et al., *Intraventricular meningiomas: a review of 16 cases with reference to the literature.* *Surg Neurol*, 2003. **59**(6): p. 491-503; discussion 503-4.
27. Winkler, P.A., Uhl. E., Grosu, A.L., Walther, E.U., Seelos, K., Frank, A.M., Pinsker, M.O. and Wowra, B., *Meningeome und Meningeomatose. Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks.* 2004, München Wien New York: W. Zuckerschwerdt.
28. Black, P.M., *Meningiomas.* *Neurosurgery*, 1993. **32**(4): p. 643-57.
29. Rachinger, W., et al., *Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue.* *J Nucl Med*, 2015. **56**(3): p. 347-53.
30. Al-Mefti, O., *Meningiomas.* 1991, New York: Raven press.
31. Simpson, D., *The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1957. **20**(1): p. 22-39.
32. Combs, S.E., et al., *Skull base meningiomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT).* *Radiother Oncol*, 2013. **106**(2): p. 186-91.
33. Mirimanoff, R.O., et al., *Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection.* *J Neurosurg*, 1985. **62**(1): p. 18-24.
34. Kim, Y.J., et al., *Histopathologic indicators of recurrence in meningiomas: correlation with clinical and genetic parameters.* *Virchows Arch*, 2006. **449**(5): p. 529-38.
35. Chukwueke, U.N. and P.Y. Wen, *Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice.* *CNS Oncol*, 2019. **8**(1): p. CNS28.
36. Gupta, S., W.L. Bi, and I.F. Dunn, *Medical management of meningioma in the era of precision medicine.* *Neurosurg Focus*, 2018. **44**(4): p. E3.
37. Fathi, A.R. and U. Roelcke, *Meningioma.* *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013. **13**(4): p. 337.
38. Oya, S., et al., *The natural history of intracranial meningiomas.* *J Neurosurg*, 2011. **114**(5): p. 1250-6.
39. Gousias, K., J. Schramm, and M. Simon, *The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management.* *J Neurosurg*, 2016. **125**(3): p. 551-60.
40. Stafford, S.L., et al., *Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988.* *Mayo Clin Proc*, 1998. **73**(10): p. 936-42.

41. McCarthy, B.J., et al., *Factors associated with survival in patients with meningioma*. J Neurosurg, 1998. **88**(5): p. 831-9.
42. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012*. Neuro Oncol, 2015. **17 Suppl 4**: p. iv1-iv62.
43. Spille, D.C., et al., *Brain Invasion in Meningiomas: Incidence and Correlations with Clinical Variables and Prognosis*. World Neurosurg, 2016. **93**: p. 346-54.
44. Durand, A., et al., *WHO grade II and III meningiomas: a study of prognostic factors*. J Neurooncol, 2009. **95**(3): p. 367-375.
45. Otero-Rodriguez, A., et al., *Re-Evaluating Simpson Grade I, II, and III Resections in Neurosurgical Treatment of World Health Organization Grade I Meningiomas*. World Neurosurg, 2016. **96**: p. 483-488.
46. Hortobagyi, T., et al., *Meningioma recurrence*. Open Med (Wars), 2016. **11**(1): p. 168-173.
47. Baumgarten, P., et al., *Brain invasion in otherwise benign meningiomas does not predict tumor recurrence*. Acta Neuropathol, 2016. **132**(3): p. 479-81.
48. Brokinkel, B., K. Hess, and C. Mawrin, *Brain invasion in meningiomas-clinical considerations and impact of neuropathological evaluation: a systematic review*. Neuro Oncol, 2017. **19**(10): p. 1298-1307.
49. Jaaskelainen, J., et al., *The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to histology. An analysis of 43 patients*. Surg Neurol, 1985. **24**(2): p. 165-72.
50. Yang, S.Y., et al., *Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of clinicopathological features*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(5): p. 574-80.
51. Lee, J.W., et al., *18F-FDG PET in the assessment of tumor grade and prediction of tumor recurrence in intracranial meningioma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(10): p. 1574-82.
52. Louis, D.N., et al., *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system*. Acta Neuropathol, 2007. **114**(2): p. 97-109.
53. Cushing, H.a.E., L., *Meninigomas: Their classification, regional behavior, life history and surgical end results*. Springfield, Charles C. Thomas., 1938.
54. Mantle, R.E., et al., *Predicting the probability of meningioma recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning*. J Neurosurg, 1999. **91**(3): p. 375-83.
55. Backer-Grondahl, T., B.H. Moen, and S.H. Torp, *The histopathological spectrum of human meningiomas*. Int J Clin Exp Pathol, 2012. **5**(3): p. 231-42.
56. Timme, M., et al., *Brain invasion in meningiomas: does surgical sampling impact specimen characteristics and histology?* Neurosurg Rev, 2019.
57. Crompton, M.R. and P.C. Gautier-Smith, *The prediction of recurrence in meningiomas*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1970. **33**(1): p. 80-7.
58. Sun, S.Q., et al., *An evidence-based treatment algorithm for the management of WHO Grade II and III meningiomas*. Neurosurg Focus, 2015. **38**(3): p. E3.
59. Yoon, H., et al., *Atypical meningioma: randomized trials are required to resolve contradictory retrospective results regarding the role of adjuvant radiotherapy*. J Cancer Res Ther, 2015. **11**(1): p. 59-66.
60. Ruiz, J., et al., *Clinicopathological variables, immunophenotype, chromosome 1p36 loss and tumour recurrence of 247 meningiomas grade I and II*. Histol Histopathol, 2010. **25**(3): p. 341-9.

61. Vranic, A., et al., *Mitotic count, brain invasion, and location are independent predictors of recurrence-free survival in primary atypical and malignant meningiomas: a study of 86 patients*. Neurosurgery, 2010. **67**(4): p. 1124-32.
62. Yun, S., et al., *Expression of c-MET in Invasive Meningioma*. J Pathol Transl Med, 2015. **49**(1): p. 44-51.
63. Telugu, R.B., et al., *Histopathological and Immunohistochemical Evaluation of Meningiomas with Reference to Proliferative Markers p53 and Ki-67*. J Clin Diagn Res, 2016. **10**(1): p. EC15-9.
64. Awad, I.A., et al., *Intracranial meningiomas in the aged: surgical outcome in the era of computed tomography*. Neurosurgery, 1989. **24**(4): p. 557-60.
65. Chan, R.C. and G.B. Thompson, *Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases*. J Neurosurg, 1984. **60**(1): p. 52-60.
66. Gijtenbeek, J.M., et al., *Surgery for intracranial meningiomas in elderly patients*. Clin Neurol Neurosurg, 1993. **95**(4): p. 291-5.
67. Ayerbe, J., et al., *Risk factors predicting recurrence in patients operated on for intracranial meningioma. A multivariate analysis*. Acta Neurochir (Wien), 1999. **141**(9): p. 921-32.
68. Wiemels, J., M. Wrensch, and E.B. Claus, *Epidemiology and etiology of meningioma*. J Neurooncol, 2010. **99**(3): p. 307-14.
69. Baxter, D.S., et al., *An audit of immunohistochemical marker patterns in meningioma*. J Clin Neurosci, 2014. **21**(3): p. 421-6.
70. Choy, W., et al., *The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments*. Neurosurg Focus, 2011. **30**(5): p. E6.
71. Fernandez, C., et al., *An analysis of prognostic factors associated with recurrence in the treatment of atypical meningiomas*. Adv Radiat Oncol, 2016. **1**(2): p. 89-93.
72. Lusic, E.A., et al., *Meningiomas in pregnancy: a clinicopathologic study of 17 cases*. Neurosurgery, 2012. **71**(5): p. 951-61.
73. Christensen, D., H. Laursen, and L. Klinken, *Prediction of recurrence in meningiomas after surgical treatment. A quantitative approach*. Acta Neuropathol, 1983. **61**(2): p. 130-4.
74. Adegbite, A.B., et al., *The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment*. J Neurosurg, 1983. **58**(1): p. 51-6.
75. Mathiesen, T., et al., *Recurrence of cranial base meningiomas*. Neurosurgery, 1996. **39**(1): p. 2-7; discussion 8-9.
76. O'Sullivan, M.G., H.R. van Loveren, and J.M. Tew, Jr., *The surgical resectability of meningiomas of the cavernous sinus*. Neurosurgery, 1997. **40**(2): p. 238-44; discussion 245-7.
77. Nakamura, M., et al., *The natural history of incidental meningiomas*. Neurosurgery, 2003. **53**(1): p. 62-70; discussion 70-1.
78. Jaaskelainen, J., M. Haltia, and A. Servo, *Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome*. Surg Neurol, 1986. **25**(3): p. 233-42.
79. Nakasu, S., et al., *Recurrence and regrowth of benign meningiomas*. Brain Tumor Pathol, 2009. **26**(2): p. 69-72.
80. Steudel, R., et al., *Application of Dicyanohexasulfane for the Synthesis of cyclo-Nonasulfur. Crystal and Molecular Structures of S(6)(CN)(2) and of alpha-S(9)(1)*. Inorg Chem, 1996. **35**(8): p. 2184-2188.

81. Pasquier, D., et al., *Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **71**(5): p. 1388-93.
82. Bir, S.C., et al., *Surgical Outcomes and Predictors of Recurrence in Elderly Patients with Meningiomas*. World Neurosurg, 2016. **90**: p. 251-261.
83. Bateman, B.T., et al., *Meningioma resection in the elderly: nationwide inpatient sample, 1998-2002*. Neurosurgery, 2005. **57**(5): p. 866-72; discussion 866-72.
84. Biczok, A., et al., *Past medical history of tumors other than meningioma is a negative prognostic factor for tumor recurrence in meningiomas WHO grade I*. Acta Neurochir (Wien), 2021. **163**(10): p. 2853-2859.
85. Lombardi, I.A.S., et al., *Hypermethylation of BRCA1 Gene in Meningioma in Elderly Males*. Anticancer Res, 2018. **38**(5): p. 2819-2822.
86. Palma, L., et al., *Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: a study of 71 surgical cases*. J Neurosurg, 1997. **86**(5): p. 793-800.
87. Goyal, L.K., et al., *Local control and overall survival in atypical meningioma: a retrospective study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **46**(1): p. 57-61.
88. Marciscano, A.E., et al., *Benign meningiomas (WHO Grade I) with atypical histological features: correlation of histopathological features with clinical outcomes*. J Neurosurg, 2016. **124**(1): p. 106-14.
89. Apra, C., M. Peyre, and M. Kalamarides, *Current treatment options for meningioma*. Expert Rev Neurother, 2018. **18**(3): p. 241-249.
90. Modha, A. and P.H. Gutin, *Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review*. Neurosurgery, 2005. **57**(3): p. 538-50; discussion 538-50.
91. Ildan, F., et al., *Predicting the probability of meningioma recurrence in the preoperative and early postoperative period: a multivariate analysis in the midterm follow-up*. Skull Base, 2007. **17**(3): p. 157-71.
92. Boker, D.K., H. Meurer, and F. Gullotta, *Recurring intracranial meningiomas. Evaluation of some factors predisposing for tumor recurrence*. J Neurosurg Sci, 1985. **29**(1): p. 11-7.
93. Beks, J.W. and H.L. de Windt, *The recurrence of supratentorial meningiomas after surgery*. Acta Neurochir (Wien), 1988. **95**(1-2): p. 3-5.
94. Vilenskaia, E.M., *[Effect of obzidan on the bioelectrical activity of the healthy human brain under alpine hypoxic conditions]*. Zdravookhr Kirg, 1979(5): p. 26-31.
95. Jellinger, K. and F. Slowik, *Histological subtypes and prognostic problems in meningiomas*. J Neurol, 1975. **208**(4): p. 279-98.
96. Chotai, S. and T.H. Schwartz, *The Simpson Grading: Is It Still Valid?* Cancers (Basel), 2022. **14**(8).
97. Sughrue, M.E., et al., *The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas*. J Neurosurg, 2010. **113**(5): p. 1029-35.
98. Morokoff, A.P., J. Zauberman, and P.M. Black, *Surgery for convexity meningiomas*. Neurosurgery, 2008. **63**(3): p. 427-33; discussion 433-4.
99. Ueberschaer, M., et al., *Simpson Grade Revisited - Intraoperative Estimation of the Extent of Resection in Meningiomas Versus Postoperative Somatostatin Receptor Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging*. Neurosurgery, 2020. **88**(1): p. 140-146.
100. Pearson, B.E., et al., *Hitting a moving target: evolution of a treatment paradigm for atypical meningiomas amid changing diagnostic criteria*. Neurosurg Focus, 2008. **24**(5): p. E3.

101. Day, S.E. and L.M. Halasz, *Radiation therapy for WHO grade I meningioma*. *Chin Clin Oncol*, 2017. **6**(Suppl 1): p. S4.
102. Soyuer, S., et al., *Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma*. *Radiother Oncol*, 2004. **71**(1): p. 85-90.
103. Condra, K.S., et al., *Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **39**(2): p. 427-36.

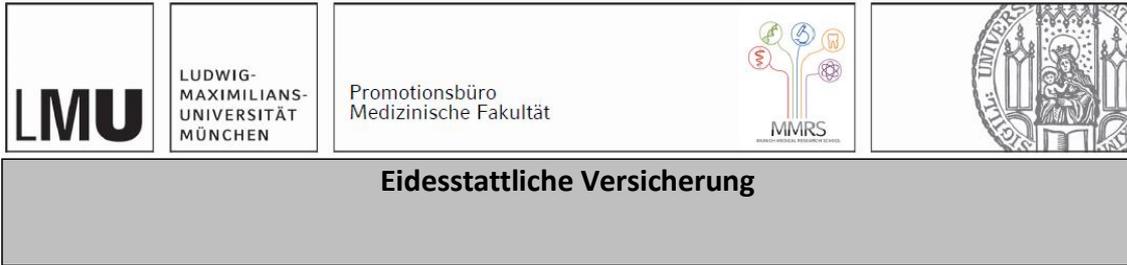
Danksagung

An dieser Stelle gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. C. Schichor, kommissarischer Klinikdirektor der Neurochirurgie der LMU Großhadern, für die Überlassung dieses Themas, die freundliche Betreuung und Unterstützung.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Frau Dr. med. A. Biczok bedanken, welche durch Ihre stetige und herausragende Betreuung zur Entstehung dieser Dissertation beigetragen hat.

Des Weiteren danke ich meiner Familie, die mich in jeglicher Hinsicht stets unterstützt hat.

Affidavit



Vitalini, Maria Raffaella

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Klinischer Verlauf von Meningeomen WHO-Grad I nach mikrochirurgischer Resektion: Einfluss der Hirnparenchyminvasion. Eine retrospektive Analyse

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Frankfurt am Main,
31.05.2023

Ort, Datum

Maria Raffaella Vitalini

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

