

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München

komm. Direktor: Professor Dr. med. Christian Schichor

**Identifikation prognostischer Variablen
zur Optimierung der Therapie von Meningeomen**



Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
für das Fachgebiet der Neurochirurgie

vorgelegt von

Dr. med. Annamaria Biczok

2024

In Gedenken an
Patrick Kippschull
(1987-2019)
Für Immer und Unendlich

Fachmentorat:

Prof. Dr. Joerg-Christian Tonn (Geschäftsführender Mentor)

Prof. Dr. Christian Schichor

Prof. Dr. Nathalie Albert

INHALTSVERZEICHNIS

1. VORWORT	1
2. EINLEITUNG	3
2.1. EINFÜHRUNG MENINGEOME	3
2.2. THERAPIE UND VERLAUF.....	7
2.3. PROGNOTISCHE FAKTOREN	12
2.4. ZIELSETZUNG.....	16
3. WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN	18
3.1. PROGNOTISCHER WERT DER HIRNINFILTRATION BEI HISTOPATHOLOGISCH BENIGNEN MENINGEOMEN	18
3.2. PROGNOTISCHER WERT DER TERT-PROMOTOR-MUTATION BEI MENINGEOMEN WHO GRAD 2 UND 3	22
3.3. MUTATIONSMUSTER VON EXTRAKRANIELLEN MENINGEOM-METASTASEN UND DEM JEWEILIGEN INTRAKRANIELLEN PRIMÄRTUMOR.....	25
3.4. PROGNOTISCHE WERTIGKEIT EINER ANAMNESTISCH BEKANNTEN, ANDERWEITIGEN TUMORERKRANKUNG BEI PATIENTEN MIT KOMPLETT RESEZIERTEM MENINGEOM WHO GRAD I..	27
3.5. PERSONALISIERTE THERAPIE BEI MENINGEOMEN IM BEREICH DES SINUS CAVERNOSUS – KLINISCHER VERLAUF UND FUNKTIONELLE LANGZEITERGEBNISSE	29
4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	31
5. QUELLENANGABEN	35
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	53
7. SCHRIFTVERZEICHNIS (GESAMTLISTE DER EIGENEN PUBLIKATIONEN)	54
8. DANKSAGUNG	62
9. VERSICHERUNG AN EIDES STATT UND ERKLÄRUNG ZUR SCHRIFTLICHEN HABILITATION	64

1. Vorwort

Meningeome sind in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle biologisch gutartig; die Prognose durch eine chirurgische Resektion ist meist sehr günstig. Dennoch zeigen bis zu einem Fünftel der Patienten einen aggressiven klinischen Verlauf. Hierbei handelt es sich entweder um Tumorrezidive, Progress oder in seltenen Fällen um eine Metastasierung der Erkrankung. Beides kann zu einer erheblichen Morbidität und erhöhten Mortalität der betroffenen Patienten führen [18, 30].

Die konventionelle Diagnostik setzt bei Erst- und Folgeuntersuchungen auf bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) [100]. Trotz neuer MRT-Sequenzen und verbesserter Bildanalyse lassen sich die im weiteren Verlauf aggressiv wachsenden Meningeome bisher nicht zuverlässig zu Beginn der Behandlung identifizieren [52, 103]. Die histopathologische Untersuchung wurde in den letzten Jahren durch molekulargenetische Untersuchungen ergänzt, um prognostisch differente Subgruppen initial unterscheiden zu können [75-77, 82]. Dennoch gibt es auch innerhalb der anhand der aktuellen WHO-Klassifikation unterschiedlichen Kategorien verschiedene Verläufe, die eine personalisierte Behandlung benötigen. Dies erschwert eine auf den Einzelfall zugeschnittene, patientenspezifische Therapie.

Die hier vorliegende kumulative Habilitationsschrift untersucht Lösungsansätze zur Optimierung einer personalisierten Therapie bei Meningeomen durch eine verbesserte Risikostratifizierung.

Basierend auf eigenen wissenschaftlichen Arbeiten werden klinische, histopathologische und molekulargenetische Parameter aufgezeigt, die neben der

Einteilung anhand der aktuell geltenden WHO-Klassifikation (2021) weitere prognostische und prädikative Faktoren darstellen.

Schlussfolgernd werden die eigenen Ergebnisse vor dem Hintergrund des aktuellen Status in Forschung und Praxis beleuchtet. Abschließend werden Wege aufgezeigt, wie das patientenspezifische, individuelle Risiko eingeschätzt und eine personalisierte Therapie ermöglicht werden kann.

2. Einleitung

2.1. Einführung Meningeome

Das Meningeom zählt mit einer Inzidenz von ca. 8,81 Fällen auf 100.000 Einwohnern zu den häufigsten Tumoren des zentralen Nervensystems und hat seinen Ursprung in arachnoidalen Deckzellen, u.a. in den Prostaglandin-D Synthase-exprimierenden Vorläuferzellen [18, 48, 64]. Die steigenden Inzidenzzahlen sind auf eine steigende Lebenserwartung sowie auf die verbreitete Nutzung und verbesserte Verfügbarkeit bildgebender Diagnostik zurückzuführen [40]. Die Zahl der Zufallsdiagnosen von intrakraniellen Meningeomen nimmt zu und macht etwa 30 % der neu diagnostizierten intrakraniellen Meningeome aus [44]. Die Prävalenz von Meningeomen ist bei weiblichen Patienten im Vergleich zu männlichen Patienten um das Dreifache erhöht [63].

Obwohl die Mehrheit der Meningeome sporadisch auftritt, existiert eine seltene Untergruppe, die aufgrund einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung in der Kindheit oder im frühen Erwachsenenalter entsteht. Diese Strahlenexposition kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden, darunter die Therapie anderer Krebserkrankungen wie akute Leukämie im Kindesalter, andere Tumoren des zentralen Nervensystems wie das Medulloblastom, die historisch bedingte Behandlung von Tinea capitis oder Umweltexpositionen, wie sie bei einigen Überlebenden der Atombombenabwürfe in Hiroshima und Nagasaki beobachtet wurden [33, 73, 74, 97, 99]. Zu den genetischen Erkrankungen zählen unter anderem die Neurofibromatose Typ 2 bei der es am häufigsten zu einer Keimbahnmutation im NF-2 Gen auf Chromosom 22 kommt [54]. NF-2 kodiert für das 69-kDa-Protein Merlin (Moesin-Ezrin-Radixin-ähnliches Protein), ein

Gerüstprotein des Zytoskeletts, welches Aktinfilamente, Transmembranrezeptoren und intrazelluläre Signalmoleküle miteinander verbindet und mehrere wichtige Signalwege zur Steuerung von Proliferation und Überleben der Zelle reguliert [53]. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko, höhergradige Meningeome WHO Grad 2 oder 3 sowie multiple Meningeome zu entwickeln [2, 35].

Aufgrund einer erhöhten Inzidenz von Meningeomen bei Frauen im reproduktiven Alter sowie einer Veränderung der Tumorgöße während der Schwangerschaft, des Menstruationszyklus und der Menopause wurde ein Zusammenhang mit endogener und exogener Hormonexposition bei Meningeom-Patientinnen hergestellt. Eine längere Exposition von Frauen gegenüber exogenem Progesteron wurde mit niedrigeren Spiegeln von Progesteronrezeptor (PR) und NF-2 mRNA im Blut in Verbindung gebracht und ist mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von Meningeomen assoziiert [90].

Die Einteilung der Meningeome basiert auf der aktuellen WHO-Klassifikation für Tumore des zentralen Nervensystems (Auflage 2021) in

- langsam wachsende benigne (WHO Grad 1) Meningeome
- atypische/intermediäre (WHO Grad 2) Meningeome
- anaplastische, aggressive (WHO Grad 3) Meningeome [56].

Erstmals erfolgte in dieser Revision die Einstufung nicht ausschließlich anhand histomorphologischer Merkmale – wie u.a. der histologische Zelltyp, Anzahl der Mitosefiguren, Zellularität oder das Vorhandensein von Nekrosen sowie Hirnparenchyminfiltration, sondern ebenfalls unter Berücksichtigung molekulargenetischer Parameter.

WHO Grad 1 benigne	WHO Grad 2 atypisch	WHO Grad 3 anaplastisch
<ul style="list-style-type: none"> • Fehlen von Kriterien, die den Graden 2 und 3 entsprechen 	<ul style="list-style-type: none"> • 4-10 Mitosefiguren/10HPF • Hirninfiltration • Mind. 3. Kriterien: • Erhöhte Zellularität • Prominente Nukleoli • Sheeting • Nekrosen 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 Mitosefiguren/10HPF • Anaplasie • TERT-Promotor Mutation • Homozygote Deletion CDKN2A und/oder B

Abbildung 1: Überblick über Meningeome WHO Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystem Auflage 2021 [56]

Der Nachweis einer TERT (Telomerase reverse Transkriptase) Promotor Mutation oder einer homozygoten Deletion von CDKN2A/B zählen nun als unabhängige Kriterien für die Klassifikation eines anaplastischen Meningeoms WHO Grad 3 [56, 68, 76, 82]. Allerdings stimmt der klinische Verlauf oft nicht mit dem zugehörigen WHO-Grad überein, weshalb in den letzten Jahren verstärkt darauf geachtet wurde, potenzielle neue Parameter zu identifizieren und zu beschreiben. Besonderes Augenmerk liegt auf spezifischen Methylierungsmustern, Kopienzahlvariationen im Sinne von Deletion oder Duplikation von Basenpaaren oder Genen, und epigenetischen Veränderungen, die zunehmend in den Fokus rücken und voraussichtlich in Zukunft Eingang in die WHO-Klassifikation finden werden [14, 26, 58, 77].

Die mikroskopische Hirninfiltration durch Meningeomzellen wurde in der Neuauflage der WHO Klassifikation im Jahr 2016 als alleinig ausreichendes

Atypie-Kriterium für ein Meningeom WHO Grad 2 eingeführt und blieb auch in der neuen WHO Klassifikation 2021 als unabhängiges Merkmal für atypische Meningeome WHO Grad 2 bestehen [55, 56]. Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse retrospektiver Analysen wird die prognostische Rolle der Hirninvasion jedoch kontrovers diskutiert [5, 8, 16, 17].

Eine Vielzahl der Meningeome bleibt asymptomatisch und wird häufig als Zufallsbefund im Rahmen radiologischer Untersuchungen entdeckt. Klinische Symptome einer Erstmanifestation können, je nach Lage, epileptische Anfälle, neurologische Defizite im Sinne von Visusstörungen, Lähmungen oder Gefühlsstörungen sowie Persönlichkeitsänderungen /Antriebsstörungen sein.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist aktuell die nicht-invasive Bilduntersuchung der Wahl bei der Erstdiagnose und bei Verlaufskontrollen.

Obwohl sich die Bildauflösung insbesondere nach der Verabreichung von Kontrastmitteln im Laufe der Zeit verbessert hat, bleibt die Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchungsmodalität zur Unterscheidung von Bereichen wie einem „Dural Tail“ (einer Verdickung der Dura mater, die oft in unmittelbarer Nähe eines Meningeoms auftritt), intraossären Komponenten oder bei Rezidivverdacht zur Differenzierung von Narbengewebe begrenzt. Zudem können postoperativ bestehende unspezifische Kontrastmittelaufnahmen nicht sicher von Resttumorgewebe unterschieden werden. Hier hat in den letzten Jahrzehnten die Positronen-Emissionstomographie (PET) zur genaueren Bestimmung der Ausdehnung sowie Erkennung von Resttumorgewebe an Wichtigkeit gewonnen [28]. Aufgrund einer hohen Expression von Somatostatin-Rezeptor-2 (SSTR2) in Meningeomen und des ausgezeichneten Verhältnisses zwischen Tumor- und

Hintergrundsignal hat sich die Bildgebung mit Somatostatin-Rezeptor-Liganden als Methode zum Nachweis und zur Definition des Zielvolumens von Meningeomen insbesondere in der Strahlentherapie bewährt [29, 70]. Insbesondere die Somatostatinanaloga DOTATOC und DOTATATE weisen eine hohe Affinität für SSTR2 auf und werden für diagnostische Zwecke an das Positronen-emittierende Radionuklid ^{68}Ga gebunden [39]. Der kürzlich beschriebene Ligand [^{18}F]SiTATE weist ein vergleichbares Signal-/Rausch Verhältnis mit sehr guter Befund-Darstellung auf bei gleichzeitig logistisch günstigen Eigenschaften wie längerer Halbwertszeit und Möglichkeit der Tracerproduktion für eine höhere Anzahl an Patienten in einem Produktionsprozess [98].

2.2. Therapie und Verlauf

Die primäre Therapie der Wahl bei größenprogredienten, raumfordernden Meningeomen ist eine mikrochirurgische Komplettresektion mit Entfernung der betroffenen Dura mater und des Knochens. Hierdurch kann eine Reduktion des Masseneffekts, Linderung der neurologischen Symptome und Verbesserung der tumorassoziierten Epilepsie erreicht werden [20, 32]. Darüber hinaus liefert die mikrochirurgische Resektion auch Gewebe für die histologische Diagnose von sowie für die weitere molekulargenetische Aufarbeitung.

Im Jahr 1957 wurde zur Einteilung des Resektionsausmaßes die Simpson-Gradierung eingeführt, da sich eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Resektion und der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nachweisen ließ. Sie ermöglichte eine standardisierte Klassifizierung des Resektionsausmaßes anhand der intraoperativen Bewertung durch den Chirurgen [85]. Dabei handelt es sich

um eine subjektive Einschätzung der Resektion durch den Operateur – zum Zeitpunkt ihrer Einführung waren weder CT- noch gar MRT-Bildgebung verfügbar. Eine komplette Tumorresektion (Grad I) zeigt eine positive Assoziation mit verbesserten prognostischen Ergebnissen, einschließlich signifikant reduzierter Rezidivraten und erheblich verlängerter Überlebenszeiten im Vergleich zu unvollständigen Resektionen (Simpson Grad II-IV). Insbesondere bei Simpson Grad IV -Resektionen, bei denen lediglich eine partielle Tumorentfernung möglich ist, wurden nachweislich ungünstigere Langzeitprognosen beobachtet [34, 62, 89]. Mittels moderner postoperativer PET unter Verwendung von Somatostatin-Rezeptor-Liganden konnte eine klinisch und prognostisch relevante Diskordanz von über 30% zwischen der Einschätzung des Operateurs und einem verbliebenen Tumorrest nachgewiesen werden. Dies stellt die Treffsicherheit und damit auch die prognostische Bedeutung der Simpson-Einteilung in Frage [95, 96].

Definition		Resektionsausmaß
Grad I	Makroskopisch vollständige Resektion des Tumors, duralen Anheftungsstelle und verändertem Knochen	Komplettresektion
Grad II	Makroskopisch vollständige Resektion des Tumors, Koagulation der duralen Anheftungsstelle	Komplettresektion
Grad III	Makroskopisch vollständige Resektion des Tumors ohne Resektion oder Koagulation der duralen Anheftungsstelle	Komplettresektion
Grad IV	Partielle Resektion des Tumors	Teilresektion
Grad V	Biopsie des Tumors	-

Abbildung 2: Simpson-Resektionsgrade und entsprechende EORTC/RTOG-Definitionen für Ausmaß der Resektion [31]

Die Mikrochirurgie hat in den letzten Jahrzehnten durch technische Fortschritte wie die Einführung von Mikroskopen, Mikroinstrumenten und Cavitation ultrasonic aspirators (CUSA) Veränderungen erfahren. Zudem ermöglicht der Einsatz von bildgeführter Neuronavigation die Fusion von mehreren Datensätzen, welche Informationen über wichtige neurovaskuläre Strukturen oder das transossäre Wachstum liefern. Während der Operation können intraoperative MRT (iMRI) und CT (iCT) genutzt werden, um die Neuronavigation zu aktualisieren und Resttumore zu identifizieren, insbesondere bei hyperostotischen Schädelbasismeningeomen [78, 93, 94]. Darüber hinaus kann die DOTATATE-PET-Untersuchung mit einer höheren Sensitivität als die MRT zwischen Meningeomen und normalem Gewebe

unterscheiden und erweist sich insbesondere bei Meningeomen mit intraossärer Beteiligung als nützlich und ebenfalls für die Neuronavigation herangezogen werden [51, 70]. Trotz der technischen Weiterentwicklung stellen komplexen Schädelbasis-Tumoren mit Beteiligung des Sinus cavernosus, Osteomeningeomen mit Einbeziehung der Orbita oder eine Infiltration von venösen Blutgefäßen nach wie vor eine Herausforderung dar und sind mit erhöhtem perioperativem Risiko und Morbidität verbunden. In solchen Fällen werden mittlerweile multimodale Therapieansätze angewendet, um die Effektivität verschiedener Behandlungsmodalitäten zu kombinieren und gleichzeitig das Behandlungsrisiko zu senken. Dies kann beispielsweise eine geplante Teilresektion des Tumors in Kombination mit einer adjuvanten Strahlentherapie sein [23, 37]. Zunehmend wird dabei, in Analogie zur Gliom-Chirurgie, das Konzept der "onco-functional balance" propagiert: der Erhalt und die Verbesserung der Lebensqualität bei maximal sicherer Entfernung des Tumors, so weit wie es risikoarm möglich ist [15, 27].

Eine weitere, häufig eingesetzte Behandlung ist die Strahlentherapie (RT), einschließlich der stereotaktischen Radiochirurgie (SRS), der hypofraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie (FSRT) und der konventionell fraktionierten externen Strahlentherapie (EBRT) [66, 86]. Diese kommen bei älteren (<65 Jahren) und multimorbiden Patienten als auch nach geplanter Teilresektion zum Einsatz. Bei partiell resezierten atypischen Meningeomen wird allgemein eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen. Ob eine adjuvante Radiotherapie nach makroskopischer Komplettresektion das rezidivfreie Intervall verlängert, wird aktuell noch diskutiert [32]. Im Fall eines anaplastischen Meningeoms ist

unabhängig vom Resektionsausmaß eine adjuvante Radiatio (insgesamte Dosis 54 Gy in 1,8-2Gy Fraktionen) durchzuführen [32].

Die Bestimmung des Bestrahlungsvolumens ist von entscheidender Bedeutung um eine präzise und effektive Strahlentherapie zu gewährleisten. Hierbei werden bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomographie (MRT) als auch Positronenemissionstomographie (PET) genutzt, um das Zielvolumen genau zu lokalisieren und abzugrenzen. Die MRT-Bildgebung erlaubt durch die hohe Auflösung des Tumors und der umgebenden anatomischen Strukturen eine präzise Abgrenzung [43, 57]. Zur genaueren Bestimmung des Bestrahlungsvolumens kann eine PET-Bildgebung mit Somatostatin-Rezeptor-Liganden herangezogen werden. Diese ermöglicht eine Darstellung von intraossären Tumoranteilen und eine Unterscheidung von postoperativen Veränderungen und Tumorgewebe [29, 37, 51]. Die Integration beider bildgebenden Modalitäten in den Bestrahlungsplan erlaubt eine präzise Bestrahlung [28, 70].

Wenn die Strahlentherapie als Alternative zur Operation gewählt wird, steht jedoch kein Gewebe für die histologische Klassifikation und für molekulargenetische Analysen zur Verfügung

Bei kleinen, nicht raumfordernden Tumoren, insbesondere bei multimorbiden Patienten mit einem damit assoziierten erhöhten perioperativen Risiko, ist in Einzelfällen ein „wait and see“-Konzept vertretbar [32].

Die systemische Therapie stellt bei Patienten, bei denen alle chirurgischen und strahlentherapeutischen Optionen ausgeschöpft sind, eine mögliche Behandlungsalternative dar. Eine Reihe von Medikamenten, darunter Trabectedin, Hydroxyurea und Temozolomid wurden in Phase II Studien analysiert, jedoch lassen die heterogenen Ergebnisse keine eindeutigen Schlussfolgerungen und Empfehlungen für eine systemische antineoplastische Therapie bei Meningeomen zu. Insbesondere bei der Substanz Trabectedin wurde eine hohe Toxizität und fehlende Wirksamkeit verzeichnet [13, 49, 69]. Unter dem VEGF (vascular endothelial growth factor) - Inhibitor Bevacizumab konnte eine Verlangsamung des Wachstums und Regredienz des perifokalen Ödems in höhergradigen Meningeomen (WHO Grad 2 und 3) verzeichnet werden [25]. Die Identifikation spezifischer molekularer Alterationen in den vergangenen Jahren hat potenzielle gezielte Behandlungsmöglichkeiten für betroffene Patienten eröffnet u.a. Focal adhesion kinase (FAK) Inhibitoren und mTORC-1 Inhibitor Everolimus in NF2-mutierten Meningeomen [13].

2.3. Prognostische Faktoren

Bis heute ist die Einstufung anhand der WHO Klassifikation einer der wichtigsten prognostischen Faktoren [25, 30]. Nach Novellierung der WHO Klassifikation für Tumore des zentralen Nervensystems im Jahre 2021 wurden erstmals neben histopathologischen auch molekulargenetische Parameter zur Risikostratifizierung und Klassifikation herangezogen [56].

Insbesondere spielt hier die TERT-Promotor Mutation eine wichtige Rolle: Tumore mit dieser Alteration werden diese unabhängig vom Vorhandensein weiterer

Atypie-Kriterien als anaplastisches Meningeom WHO Grad 3 eingestuft [56]. In verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass eine Mutation im Bereich des TERT-Promotors als auch eine homozygote Deletion von CDKN2A/B unabhängig vom histopathologischen Gradierung prognostisch relevant sind [9, 60, 61, 76, 82].

Trotz einer scheinbar vollständigen chirurgischen Entfernung entwickeln etwa 20% der Meningeome frühzeitig ein Rezidiv, das eine erneute Behandlung erfordert.

Zur besseren Einschätzung der Prognose wurden in den vergangenen Jahrzehnten auch Meningeome hinsichtlich klinisch relevanter molekularer Alterationen untersucht. Hier haben Methylierungsanalysen in Form von 850k-Panels und Panel-Gensequenzierungen an Bedeutung gewonnen, um eine akkuratere Verlaufsabschätzung zu ermöglichen. Diese Subtypisierung in bislang sechs Unterklassen erlaubt eine im Vergleich zur bestehenden WHO Klassifikation verbesserte Risikostratifizierung [6, 11].

Diese sechs Methylierungsklassen umfassen

- drei Methylierungsklassen mit gutartigem Verlauf (ben-1, ben-2 und ben-3)
- zwei Methylierungsklassen mit intermediärem Verlauf (int-A und int-B)
- eine maligne Methylierungsklasse mit hochaggressivem Verlauf (mal) [77].

Während die 850K-Methylierungsanalyse Rückschlüsse auf die Tumorentität und Kopienzahlvariationen von Basenpaaren oder kompletten Genomabschnitten erlaubt, können durch eine Genomsequenzierung Mutationen innerhalb des zu analysierenden Genoms nachgewiesen werden [67]. Aufgrund der häufigen Mutation und Veränderung des auf Chromosom 22 liegenden NF-2-Gens (22q12.2) und der zentralen Rolle der NF-2-Genalteration werden molekulare

Veränderungen in nicht-NF-2-mutierte und NF-2-mutierte Meningeome eingeteilt [91, 102].

Meningeome, bei denen eine Mutation des NF2-Gens vorliegt, stellen den Großteil der Fälle dar und können in etwa 40-60 % der Meningeome nachgewiesen werden [65, 72]. Der bi-allele Verlust des NF2-Gens tritt in der Regel aufgrund eines Two-Hit-Mechanismus auf, beginnend mit einem Verlust der Heterozygotie auf Chromosom 22q, gefolgt von einer zweiten Mutation (Frame-shift oder Missense Mutation) im verbleibenden Gen [53].

Bei Nicht-NF2-Meningeomen sind die wiederkehrenden somatischen Mutationen: Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes Protein 7 (TRAF7), Krüppel-like Faktor 4 (KLF4), v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1 (AKT1), smoothed, (SMO) und RNA-Polymerase II Untereinheit A (POLR2A), Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase katalytische Untereinheit alpha (PIK3CA) [1, 14, 21].

Die zweithäufigste Kopienzahlveränderung bei Meningeomen nach der 22q-Deletion ist der Verlust von 1p gefolgt von 6q und 14q, welche häufig in höhergradigen Meningeomen nachgewiesen werden können [7, 22].

Unter Berücksichtigung der ermittelten Methylierungsmuster (MFs), histologischer Kriterien und Kopienzahlvariationen (CNVs) wurde ein umfassender, integrierter und validierter "Klassifizierungsscore" entwickelt, um die Genauigkeit der Vorhersagen zu erhöhen. [58]. Für jede der drei Komponenten des integrierten Modells (WHO-Graduierung, Methylierung und CNVs) wird ein Wert zwischen 0 und 4 zu einem Gesamtscore addiert. Der kombinierte Score reicht von 0 bis 9 und stratifiziert das Risiko für die Rezidivwahrscheinlichkeit von Meningeomen in niedrig (0-2), mittel (3-5) und hoch (6-9) ein. Der Score findet im klinischen Alltag an hochspezialisierten Zentren Eingang in die Entscheidungsfindung einer

adjuvanten Therapie bei Meningeomen, die unter histopathologischen Gesichtspunkten dem WHO Grad 1 zugeordnet werden können oder nur schwache Kriterien (u.a. das ausschließliche Vorhandensein einer Hirninvasion) eines WHO Grad 2 Meningeoms erfüllen.



Abbildung 3: Integriertes Model zur Risikostratifizierung nach Maas et al. [58]

Mutationen der Telomerase-Reverse-Transkriptase (TERT) treten an bestimmten "Hotspots" der Promotorregion (TERTp) auf, die als C228T und C250T definiert sind [76]. TERTp-Mutationen korrelieren mit einer erhöhten TERT-Expression und Telomerase-Aktivität, jedoch haben diese keine Auswirkung auf die letztendliche Länge der Telomere [88]. Eine Mutation des TERT-Promotors ist mit einer 4,8fach

höheren Rezidivrate assoziiert und wurde im Rahmen der Neuauflage der WHO Klassifikation 2021 als unabhängiger prognostischer Faktor definiert [9, 56, 76].

Weitere molekulare Veränderungen wurden insbesondere in höhergradigen Meningeomen nachgewiesen. Hier kommt der Mutation im BAP1 (breast cancer-associated protein 1) Gen eine wichtige Rolle zu und wurde in einer Untergruppe rhabdoider Meningeome WHO Grad 3 beschrieben und mit einem verkürzten progressionsfreien Überleben in Verbindung gebracht [71, 81].

2.4. Zielsetzung

Aus diesem Kontext ergeben sich zahlreiche Fragestellungen bezüglich möglicher patientenspezifischer prognostischer Faktoren bei der Meningeom-Erkrankung. In dieser kumulativen Habilitationsschrift werden die eigenen wissenschaftlichen Arbeiten zu nachfolgenden Fragen aufgeführt:

- Welche Auswirkungen hat die Hirninfiltration als isoliertes Kriterium für die Klassifizierung von Meningeomen als atypische Meningeome WHO Grad 2 auf Langzeitüberleben und Rezidivrate?
- Welchen Beitrag liefert die Analyse der TERT-Promotor Mutation zur Verbesserung der Risikostratifizierung bei Meningeomen WHO Grad 2 und 3?
- Wie unterscheidet sich das genetische Profil von Meningeom-Metastasen im Vergleich zum entsprechenden Primärtumor?

- Ist die Vorgeschichte einer anamnestisch bekannten anderweitigen Tumorerkrankung von Meningeom-Patienten ein negativer prognostischer Faktor für ein frühzeitiges Rezidiv?
- Welche individuellen Therapieoptionen stehen für Meningeom-Patienten mit Beteiligung der Sinus Cavernosus zur Verfügung?

3. Wissenschaftliche Arbeiten

3.1. Prognostischer Wert der Hirninfiltration bei histopathologisch benignen Meningeomen

(Biczok, Jungk, Egensperger, Journal of Neuro-Oncology, 2019)

Bis zur Revision der WHO Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems im Jahr 2021 basierte die Einteilung der Meningeome ausschließlich auf histomorphologischen Merkmalen. Eine bedeutende Änderung wurde in der Revision von 2016 eingeführt, bei der erstmals die Infiltration des umgebenden Gewebes durch Meningeomzellen als eigenständiges Kriterium für die Einstufung als atypisches Meningeom (WHO Grad 2) aufgenommen wurde [55]. Daraus ergab sich eine gesteigerte Prävalenz von atypischen Meningeomen WHO-Grad 2 sowie eine häufigere Indikation zur postoperativen adjuvanten Strahlentherapie.

Eine wesentliche Einschränkung in den bisher hierzu veröffentlichten Studien war das Fehlen von Angaben, ob und wie oft die Grenzfläche von Gehirn und Meningeom in den neuropathologischen Proben untersucht werden konnte. Eine Hirninfiltration wurde diagnostiziert, wenn auf dem untersuchten neuropathologischen Präparat Hirnparenchym mit Zeichen der Tumorinvasion nachgewiesen werden konnte. Allerdings wurde oft das Fehlen von Nervengewebe auf den untersuchten Gewebeschnitten als ausreichend angesehen, um nicht invasives Wachstum zu diagnostizieren.

Zur Charakterisierung der prognostischen Relevanz der Hirninfiltration durch Meningeomzellen wurde eine Kohorte von 875 Patienten, die in zwei auf die Behandlung von Hirntumoren spezialisierten Zentren (Ludwig-Maximilians-Universität München; Ruprecht-Karls Universität Heidelberg) behandelt wurden, einer

detaillierten Analyse unterzogen. Dabei lag der Schwerpunkt auf der Untergruppe von 170 Patienten, bei denen die Schnittstelle zwischen Gehirn und Meningeom im histopathologisches Präparat zur Beurteilung vorlag.

Bei 28 Patienten (3,2% in der gesamten Kohorte und 16,5% in der Untergruppe) konnte eine mikroskopische Hirninfiltration nachgewiesen werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Geschlechterverteilung, Alter, Nachbeobachtungszeitraum und Resektionsausmaßes. Es zeigte sich jedoch, dass in der Gruppe mit nachgewiesener Hirninfiltration Patienten signifikant häufiger eine postoperative Strahlentherapie erhielten ($p=0.03$).

Weder in der Gesamtgruppe noch in der Untergruppe mit vorliegendem Gehirn/Meningeom Schnittstelle zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Vorhandensein einer Hirninfiltration und progressionsfreiem Überleben ($p=0.787$, HR: 0.852, CI: 0.268-2.710 für die Gesamtgruppe, $p=0.811$, HR: 0.848, CI: 0.222-3.246 für die Untergruppe).

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abbildung 4 der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die Originalpublikation verwiesen:

Biczok A, Jungk C, Egensperger R, von Deimling A, Suchorska B, Tonn JC, Herold-Mende C, Schichor C (2019) Microscopic brain invasion in meningiomas previously classified as WHO grade I is not associated with patient outcome. J Neurooncol 145: 469-477 Doi 10.1007/s11060-019-03312-x

Abbildung 4 aus Biczok et al. 2019: Kaplan-Maier-Kurven für die Korrelation zwischen Resektionsausmaß und progressionsfreien Überleben in der Gesamtkohorte und Untergruppe mit vorliegender Meningeom/Gehirn-Schnittstelle, sowie Korrelation zwischen Vorhandensein einer Hirninvasion und progressionsfreien Überleben in der Gesamtkohorte und Untergruppe mit vorliegender Gehirn/Meningeom Grenzfläche

In der multivariaten COX-Regressionsanalyse wurden neben dem TERT-Promotor Mutationsstatus wichtige Faktoren wie WHO Graduierung, Resektionsausmaß und Vorhandensein einer Hirninfiltration eingeschlossen. Hierbei bestätigte sich der Einfluss der Komplettresektion auf das progressionsfreie Überleben ($p < 0.001$, HR: 0.237, CI: 0.170-0.382 für die Gesamtgruppe, $p = 0.001$, HR: 0.158, CI: 0.055-0.458 für die Untergruppe) als wichtigster prognostischer Faktor. Bei einem

Nachbeobachtungszeitraum von im Median 73 Monaten konnten keine verlässlichen Schlussfolgerungen bezüglich des Gesamtüberlebens gezogen werden.

Im Gegensatz zu bisherigen Publikationen ermöglichte die vorliegende Studie die Untersuchung einer homogenen Kohorte, bei der ein spezifischer Fokus auf eine Untergruppe gelegt wurde, die eine Meningeom/Gehirn-Schnittstelle im histomorphologischen Präparat aufwies. In der vorliegenden Arbeit konnte eindeutig gezeigt werden, dass die Hirnfiltration durch Meningeomzellen, selbst bei ausreichender Probenentnahme, keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Intervall aufweist.

3.2. Prognostischer Wert der TERT-Promotor-Mutation bei Meningeomen

WHO Grad 2 und 3

(Biczok, Kraus, Suchorska, Journal of Neuro-Oncology, 2018)

In der aktuell gültigen WHO-Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems manifestiert sich ein deutlicher Paradigmenwechsel in der Risikostratifizierung von Meningeomen. Erstmals erfolgt die Einteilung nicht ausschließlich anhand histomorphologischer Merkmale, sondern unter Berücksichtigung molekulargenetischer Faktoren. Besondere Beachtung findet hierbei die Mutation im TERT-Promotorbereich.

Eine der wichtigsten Mechanismen der Zell-Immortalisierung ist das Enzym Telomerase, welches Telomere an die Enden der DNA hinzufügt und dadurch der Telomerverkürzung entgegenwirkt. Innerhalb nicht-neoplastischer Zellen ist die Untereinheit TERT (Telomerase Reverse Transkriptase) inaktiviert, sodass die Zellen in einen natürlichen Zelltod eintreten. Eine Aktivierung hat demnach eine Immortalisierung der Zelle zur Folge [4, 38]. Mutationen im Bereich des TERT treten an bestimmten "Hotspots" der Promotorregion (TERTp) auf, die als C228T und C250T bekannt sind (chromosomale Positionen 1.295.228 und 1.295.250). Diese C>T-Übergangsmutationen führen zu neuen Bindungsstellen für eine spezifische Transkriptionsfaktor-Familie, die als E-twenty-six (ETS) bekannt ist. Diese führen zur Aufrechterhaltung der Telomerlänge, da die Bindung von ETS-Transkriptionsfaktoren an der Hochregulierung der TERT-Expression beteiligt ist [42, 47, 76, 87].

Die Fragestellung der hier vorliegenden retrospektiven Arbeit war, ob eine Mutation im Bereich des TERT-Promotor-Genes bei höhergradigen Meningeomen (WHO Grad 2 und 3) Auswirkung auf das progressionsfreie Überleben sowie Gesamtüberleben hat und folglich eine bessere Risikostratifizierung erlaubt. In diesem Rahmen wurden

insgesamt 87 Patienten mit histopathologisch gesicherten atypischen und anaplastischen Meningeomen hinsichtlich des Vorhandenseins einer TERT-Promotor-Mutation untersucht und retrospektiv evaluiert. Bei allen Patienten wurden patientenspezifische (Alter, Geschlecht), tumorspezifische (WHO Grad, TERT-Promotor Mutation, Vorhandensein einer Hirninfiltration durch Tumorzellen, Anzahl der Mitosefiguren) und behandlungsspezifische Faktoren (Ausmaß der Tumorresektion, adjuvante Strahlentherapie) erhoben.

Eine TERT Promotor Mutation konnte bei 4/72 atypischen Meningeomen (5.5%) und mit einer höheren Mutationsrate bei 2/15 anaplastischen Meningeomen (13.3%) nachgewiesen werden.

In Bezug auf patientenspezifische und klinisch-pathologische Parameter wie Alter, Geschlecht, WHO Grad und Ausmaß der mikrochirurgischen Resektion bestand in der Pearson Chi-Quadrat Analyse kein Unterschied, lediglich konnte bei TERT-Promotor mutierten Tumoren häufiger einer Hirninfiltration durch Tumorzellen nachgewiesen werden ($p=0.009$).

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abbildung 5 der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die Originalpublikation verwiesen:

Biczok A, Kraus T, Suchorska B, Terpolilli NA, Thorsteinsdottir J, Giese A, Tonn JC, Schichor C (2018) TERT promoter mutation is associated with worse prognosis in WHO grade II and III meningiomas. J Neurooncol 139: 671-678 Doi 10.1007/s11060-018-2912-7

Abbildung 5 aus Biczok et al. 2018: Kaplan-Maier-Kurven für die Korrelation zwischen TERT-Promotor-Status und A. Progressionsfreien Überleben und B. Gesamtüberleben.

Bei einem mittleren Follow-up von 45 Monaten zeigten sich bei Patienten mit einer TERT-Promotor Mutation ein verkürztes progressionsfreies Überleben von 12,5 Monaten im Vergleich zu Patienten mit TERT-Wildtyp Tumoren, die ein PFS von 27 Monaten aufwiesen. In Bezug auf des Gesamtüberleben konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden – mit einer medianen Überlebensdauer nach Diagnosestellung von 26 Monaten in der TERT-Promotor mutierten Kohorte im Vergleich zur TERT-Promotor-Wildtyp Patientengruppe mit einem medianen Gesamtüberleben von 46 Monaten.

Die multivariate Analyse konnte neben der TERT-Promotor Mutation ebenfalls eine höhere WHO-Graduierung, eine mikrochirurgische Teilresektion sowie das Vorhandensein einer Hirninfiltation als prognostischen Faktor für ein verkürztes progressionsfreies Überleben identifizieren.

Zusammenfassend konnte die hier durchgeführte retrospektive Studie zeigen, dass der Nachweis einer TERT-Promotor Mutation in höhergradigen Meningeomen mit einem verkürzten progressionsfreien und Langzeit-Überleben assoziiert ist. Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Studie wie auch anderen führten zu einer Integration der Alteration des TERT-Promotor-Gens in die aktuelle WHO Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems [56, 60, 61].

3.3. Mutationsmuster von extrakraniellen Meningeom-Metastasen und dem jeweiligen intrakraniellen Primärtumor (Biczok, Tonn, Schichor 2022)

Die extrakranielle Metastasierung bei Meningeomen ist selten und tritt in weniger als 1% aller Fälle auf, wobei die Wahrscheinlichkeit der Metastasenbildung bei anaplastischen Meningeomen höher ist [24, 50]. Metastasen treten bevorzugt in der Lunge (37%) auf, gefolgt von Knochen (16%), intraspinaler Lokalisation (15%) und Leber (9%) [92].

Anhand von DNA-Methylierungsprofilen, Genexpressionssignaturen, Kopienzahlveränderungen und histomorphologischen Merkmalen lassen sich Meningeome und ihre potenziellen prognostischen Auswirkungen genauer charakterisieren [58, 76, 77, 91]. Jedoch ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wenig über die genetischen Profile von metastasierenden Meningeomen und des damit verbundenen klinischen Verlaufs bekannt. Zur weiteren Stratifizierung und Charakterisierung des molekularen Profils von intrakraniellen Meningeomen und ihrer extrakraniellen Metastasen führten wir eine Next-Generation-Sequenzierung und eine Methylomanalyse durch.

Insgesamt konnten 5 Patienten identifiziert werden, die sich einer Resektion oder Biopsie der Metastase und des jeweiligen intrakraniellen Primärtumors unterzogen haben.

Fernmetastasen waren im zervikalen Spinalkanal (n=2), im lumbalen Spinalkanal (n=1), in den Lendenwirbeln (n=1) und in der Lunge (n=1) lokalisiert.

Die molekulargenetischen Analysen der primären und sekundären Tumore zeigten bei vier der fünf Patienten identische oder sich überschneidende molekulare Alterationen und bestätigten damit eine metastatische Erkrankung. In drei Fällen traten, bei

unterschiedlichen WHO Graden, sowohl im Primärtumor als auch in den Metastasen Veränderungen im BAP1-Gen auf. Darunter befand sich ein Patient, bei dem im Verlauf ein BAP1-Tumorprädispositionssyndrom diagnostiziert wurde. Eine TERT-Promotor Mutation konnte in keiner Tumormanifestation nachgewiesen werden.

Die Mutation im BAP-1 Tumor Suppressor-Gen führt zu einem Funktionsverlust im Bereich des DNA-Reparationsmechanismus, zur Transkription und zum natürlichen Zelltod und wurde bisher mit einem aggressiveren Verlauf, insbesondere bei rhabdoiden Meningeomen, in Verbindung gebracht [19, 45]. In dieser retrospektiven Analyse von molekulargenetischen definierten Meningeom-Metastasen und ihres intrakraniellen Primärtumors konnte eine mögliche Verbindung der BAP-1 Mutation und Metastasierung aufgezeigt werden. Aufgrund der Seltenheit einer Metastasierung von Meningeomen sind multizentrische Studien erforderlich, um eine detaillierte Aussage zwischen molekularer Alterationssignatur und klinischen Parametern zu treffen.

3.4. Prognostische Wertigkeit einer anamnestisch bekannten, anderweitigen Tumorerkrankung bei Patienten mit komplett reseziertem Meningeom WHO Grad I (Biczok, Karschnia, Vitalini, Acta Neurochirurgica, 2021)

Der Goldstandard der Therapie von Meningeomen ist die mikrochirurgische Entfernung des Tumors mit dem Ziel einer kompletten Resektion des Tumors sowie dem Ersatz der Dura mater. Das Ausmaß der mikrochirurgischen Resektion beeinflusst neben der WHO Graduierung maßgeblich die Rezidivrate. Jedoch wurde auch bei komplett resezierten WHO Grad 1-Meningeomen eine 10 Jahres-Rezidiv-Rate von 20% beschrieben [41]. Die Identifikation verbesserter prognostischer Parameter ist unerlässlich, um eine bessere Risikostratifizierung zu erlauben.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir eine große Kohorte histologisch verifizierter Meningeome WHO Grad 1 nach kompletter mikrochirurgischer Resektion. Ein besonderer Fokus wurde auf das Vorhandensein einer anderen Tumorerkrankung in der Anamnese gelegt.

Insgesamt konnten 416 Patienten in die retrospektive Studie eingeschlossen werden. Bei 46 Patienten konnte im Rahmen der Anamneseerhebung eine andersartige Tumorerkrankung festgestellt werden. Hierunter befanden sich 19 Patientinnen mit einem Mamma-Karzinom (41,3%), vier mit einem Ovarial-Karzinom (8,7%), drei Patienten mit einem Schilddrüsen-Karzinom (6.5%) sowie drei Patientinnen mit einem Uterusmyomen (6.5%). Es konnte bei keinem dieser Patienten mit positiver Tumoranamnese eine TERT-Promotor-Mutation im Meningeom nachgewiesen werden. Im direkten Vergleich waren die beiden hier analysierte Gruppen (positive Tumoranamnese ja/nein) bezogen auf die Anzahl der Mitosefiguren in der histopathologischen Untersuchung wie auch in der Verteilung von Alter und

Tumorlokalisation gleich. In der Untergruppe mit einer positiven Tumoranamnese war das weibliche Geschlecht signifikant häufiger vertreten ($p=0.005$).

Wir konnten zeigen, dass 9 von 46 (19,6 %) der Meningeom-Patienten mit einer positiven Tumoranamnese ein Tumorrezidiv entwickelten, jedoch nur 34 von 370 (9,2 %) Patienten ohne eine solche Vorgeschichte ($p = 0,034$). In der multivariaten statistischen Analyse gehörte die positive Tumoranamnese zu den unabhängigen Kovariaten, die mit einem verkürzten progressionsfreien Überleben assoziiert waren ($p = 0,004$, HR = 3,1, CI = 1,4-6,8).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass eine positive Tumoranamnese bei Patienten mit komplett resezierten WHO Grad 1 Meningeomen mit einem erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv assoziiert ist. Bei dieser Patientengruppe sollten kürzere Untersuchungsintervalle sowie eine längere Nachbeobachtungszeit gewählt werden um ein frühzeitiges Rezidiv zu detektieren. Der molekulargenetische Hintergrund ist jedoch bisher noch unklar. Auffallend ist, dass 63% der anamnestisch erfassten Tumor-Vorerkrankungen aus dem gynäkologischen Formenkreis kamen. Inwieweit hier Regulationsmechanismen auf endokrinologischer Basis an der Tumorentstehung beteiligt sind bleibt derzeit noch spekulativ.

3.5. Personalisierte Therapie bei Meningeomen im Bereich des Sinus cavernosus – klinischer Verlauf und funktionelle Langzeitergebnisse (Hadi*, Biczok*, Terpolilli, Neurooncology Advance, 2021)

Das Ziel einer kompletten mikrochirurgischen Meningeomresektion ist bei Beteiligung der Schädelbasis oftmals nicht umsetzbar. Hierzu zählen die Meningeome mit Beteiligung des Sinus cavernosus (MSC). Diese infiltrieren den Raum der Gefäß- und Nervenstrukturen (z. B. Arteria carotis interna [ICA], Sympathikusplexus und die Hirnnerven III, IV und VI sowie die ersten beiden Äste des Nervus trigeminus), sodass eine Komplettresektion (GTR) heutzutage aufgrund des erhöhten Morbiditätsrisikos (z. B. Doppelbildsymptomatik, Ptose, Anästhesie im Trigeminus-Versorgungsgebiet) nicht ratsam ist. Daher stellt die Behandlung der CSM eine große Herausforderung dar und erfordert einen multidisziplinären Entscheidungsprozess zur Erstellung eines personalisierten Therapiekonzeptes.

Ziel dieser retrospektiven monozentrischen Studie war die Evaluation der funktionellen Ergebnisse und der langfristigen Tumorkontrolle in einer großen, homogenen Patientenkohorte mit ausschließlich WHO Grad 1 Tumoren, deren Tumor mit Beteiligung des Sinus cavernosus nach einer interdisziplinären Entscheidung entweder nur operativ oder mit Radiotherapie oder einer Kombination aus beiden Modalitäten behandelt wurde.

Insgesamt konnten 85 Patienten in die retrospektive Studie eingeschlossen werden. Eine mikrochirurgische Resektion allein wurde bei 48 Patienten (Gruppe A) durchgeführt, eine mikrochirurgische Resektion gefolgt von einer adjuvanten Strahlentherapie bei 25 Patienten (Gruppe B) und eine alleinige Strahlentherapie bei 12 Patienten (Gruppe C).

Die volumetrische Analyse der kontrastmittel-verstärkten MRT-Bildgebung zeigte ein signifikant kleineres intrakranielles Tumolvolumen bei Patienten, die nur mittels Strahlentherapie behandelt wurden, im Vergleich zu den Gruppen A und B. Aufgrund eines signifikanten raumfordernden Effekts in beiden chirurgischen Gruppen war eine chirurgische Resektion notwendig, um eine postoperative Strahlentherapie zu ermöglichen und die mit dem Masseneffekt des Tumors verbundenen Symptome zu lindern. Eine Kompression des Sehnervs war in Gruppe A (91,7%) und B (84,0%) häufiger als in Gruppe C zu verzeichnen.

In Gruppe A entwickelten 18 Patienten (55,7%) ein Tumorprogress, im Vergleich hierzu konnte in Gruppe B und C bei keinem Patienten in den regelmäßigen Verlaufskontrollen ein Tumorprogress verzeichnet werden. Nach der jeweiligen Behandlung zeigten 29 % der Patienten in Gruppe A, 17 % in Gruppe B und 0 % in Gruppe C ein erneutes Auftreten oder eine Rezidivierung oder Verschlechterung der Doppelbilder. Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass die Strahlentherapie sowohl allein als auch in Kombination mit der Operation das progressionsfreie Überleben signifikant ($P < 0.001$) im Vergleich zur Operation allein verlängert.

Die Erstellung einer personalisierten Behandlungsstrategie für Meningeome mit Beteiligung des Sinus cavernosus ist unerlässlich. Bei raumfordernden oder funktionell beeinträchtigenden Läsionen ist eine geplante mikrochirurgische Teilresektion sinnvoll. Eine adjuvante Strahlentherapie scheint unter dem Aspekt einer längeren Tumorkontrolle mit geringem funktionellem Risiko gerechtfertigt zu sein. Bei kleinen nicht raumfordernden Meningeomen ist eine alleinige Strahlentherapie anzuraten.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieser kumulativen Habilitationsschrift „Prognostische Faktoren in der personalisierten Therapie von Meningeomen“ war die Identifikation von patientenspezifischen Faktoren zur Optimierung einer personalisierten Therapie bei Meningeomen und einer damit verbundenen Verbesserung der Prognose dieser Patienten.

Die WHO-Klassifikation von Meningeomen teilt die Patienten in drei Gruppen mit niedrigem (benigne WHO-Grad 1 Meningeome) bis hohem (intermediäre WHO-Grad 2 / aggressive WHO-Grad 3 Meningeome) Progressionsrisiko ein. Der Krankheitsverlauf für einzelne Patienten weicht jedoch häufig von der Vorhersage auf der Grundlage der konventionellen Einstufung ab. Bei der Charakterisierung von Meningeomen wurden mit der Novellierung der WHO-Klassifikation im Jahr 2021 erstmals nicht ausschließlich histomorphologische Parameter sondern auch molekulargenetische Faktoren zur Differenzierung herangezogen wie z.B. die Mutation im Bereich des Promotor der Telomerase Reversen Transkriptase (TERT) oder eine homozygote Deletion von CDKN2A/B [56]. Ein Teilprojekt der hier aufgeführten Originalarbeiten war die Untersuchung der prognostischen Wertigkeit einer TERT-Promotor Mutation bei höhergradigen Meningeomen, die eine verbesserte Risikostratifizierung über die auf histomorphologischen Merkmalen basierende WHO Klassifikation (Auflage 2016) hinaus erlaubt [55].

Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der Risiko-Stratifizierungsmodelle ist die methylierungsbasierte Klassifizierung, die durch die Analyse der Kopienzahlvariationen von Basenpaaren oder Genen erlaubt, die Tumore in sechs spezifische Subklassen einzuordnen und findet zunehmend Anwendung in der

klinischen Routine [58, 75]. Auch durch next-generation Sequencing können spezifische Mutationen nachgewiesen werden [6]. Basierend auf diesen Erkenntnissen könnten potentielle Targets für neue Therapieansätze etabliert werden, um eine entitätsspezifische zielgerichtete Behandlung einzuleiten, sodass in Zukunft die Therapie dieser Erkrankung nicht standardmäßig auf lokalen Therapieansätzen, wie beispielsweise der mikrochirurgischen Resektion oder Strahlentherapie beruht, sondern auch systemisch Therapiemöglichkeiten einschließt.

Durch histopathologische und genetische Charakterisierung können auch seltene extracerebrale Metastasen von Meningeomen als solche identifiziert werden. Hier zeigt sich in einem Teilprojekt dieser Arbeit eine mögliche Ursache in der Alteration des BAP-1-Gens (Mutation und Kopienzahlveränderungen) [10].

Der Begriff „onco-functional balance“ wurde erstmals von Hugues Duffau in Bezug auf niedriggradige Gliome geprägt [27]. Die Priorität bei der Behandlung von niedriggradigen Gliomen liegt in der möglichst maximalen chirurgischen Entfernung verbunden mit dem Ziel, die mit der Resektion assoziierte Morbidität zu minimieren und die Lebensqualität zu erhalten. Dieses Konzept lässt sich auf die Behandlung von komplex lokalisierten Meningeomen übertragen. Ein Teilprojekt dieser Arbeit thematisierte die Behandlung von Meningeomen mit Beteiligung des Sinus cavernosus. Eine radikale Entfernung ist in diesem Bereich mit einem erhöhten Risiko während der Operation verbunden und repräsentiert einen historischen Ansatz. Daher wird in Fällen, in denen die komplette Tumorentfernung mit nicht akzeptabler Morbidität verbunden wäre, eine geplante kombinierte Therapie, bestehend aus einer Teil-Resektion und anschließender adjuvanter Strahlentherapie, angestrebt, um sowohl die Tumorkontrolle als auch die Erhaltung der Funktion zu optimieren [37]. Dieser Ansatz lässt sich ebenfalls auf andere Lokalisationen übertragen, wie

beispielsweise spheno-orbitalen Meningeomen oder Meningeomen mit Beteiligung des Sinus sagitalis [79, 94].

Die Darstellung tumorspezifischer Zielstrukturen kann sowohl für diagnostische als auch therapeutische Zwecke genutzt werden, das Konzept der "theranostic". Der Somatostatinrezeptor Typ 2 (SSTR2) wird in über 90 % der Meningeome exprimiert, unabhängig vom WHO Grad [3, 36, 83]. Spezifische Target-Bindungsstellen erlauben die Bindung von z.B. ^{68}Ga -DOTATATE an SSTR2. Hierdurch können alle SSTR2 exprimierenden Tumore mittels PET visualisiert werden. Mit diesem Verfahren kann die Tumorausdehnung insbesondere an der Schädelbasis oder im Bereich von Voroperationen/Vorbestrahlungen besser dargestellt werden [28, 51, 70, 95]. Durch Austausch des diagnostischen Strahlers ^{68}Ga gegen einen therapeutisch wirksamen Liganden wie z.B. ^{90}Y -DOTATOC oder ^{177}Lu -DOTATOC, können diese Bindungsstellen für eine gezielte lokale Therapie eingesetzt werden [59, 80].

Die gesteigerte Expression von Somatostatinrezeptoren stellt ebenfalls eine potenzielle Zielstruktur für systemische Therapeutika dar, wie zum Beispiel Octreotid oder Pasireotid [46, 84].

Molekulargenetische Veränderungen im CDKN2A und CDKN2B Gen treten häufig bei anaplastischen Meningeomen auf und sind mit Alterationen im NF-2-Gen assoziiert [12], sodass CDK-Inhibitoren als potentiell neues Therapeutikum in Betracht kommen. Hier werden derzeit die CDK4/6- Inhibitoren Ribociclib und Abemaciclib (NCT03220646) im Rahmen von laufenden Phase-II-Studien untersucht [101].

In den vergangenen Jahrzehnten konnte eine Fülle von Befunden zu molekulargenetischen Alterationen in Meningeomen erhoben werden. Durch die

Identifizierung meningeomspezifischer molekularer Alterationen könnten künftige therapeutische Strategien über die konventionelle mikrochirurgische Resektion und Radiotherapie hinausgehen. Dabei eröffnen sich Potenziale für präzise lokalisierte sowie systemische Therapieansätze, die eine weitere Differenzierung und Personalisierung der Behandlungsoptionen für Meningeome ermöglichen.

5. Quellenangaben

- 1 Abedalthagafi M, Bi WL, Aizer AA, Merrill PH, Brewster R, Agarwalla PK, Listewnik ML, Dias-Santagata D, Thorner AR, Van Hummelen Pet al (2016) Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro Oncol* 18: 649-655 Doi 10.1093/neuonc/nov316
- 2 Abi Jaoude S, Peyre M, Degos V, Goutagny S, Parfait B, Kalamarides M (2020) Validation of a scoring system to evaluate the risk of rapid growth of intracranial meningiomas in neurofibromatosis type 2 patients. *J Neurosurg* 134: 1377-1385 Doi 10.3171/2020.3.JNS192382
- 3 Arena S, Barbieri F, Thellung S, Pirani P, Corsaro A, Villa V, Dadati P, Dorcaratto A, Lapertosa G, Ravetti JLet al (2004) Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in in vitro antiproliferative activity. *J Neurooncol* 66: 155-166 Doi 10.1023/b:neon.0000013498.19981.55
- 4 Barthel FP, Wei W, Tang M, Martinez-Ledesma E, Hu X, Amin SB, Akdemir KC, Seth S, Song X, Wang Qet al (2017) Systematic analysis of telomere length and somatic alterations in 31 cancer types. *Nature genetics* 49: 349-357 Doi 10.1038/ng.3781
- 5 Behling F, Hempel JM, Schittenhelm J (2021) Brain Invasion in Meningioma-A Prognostic Potential Worth Exploring. *Cancers (Basel)* 13: Doi 10.3390/cancers13133259
- 6 Berghoff AS, Hielscher T, Ricken G, Furtner J, Schimpf D, Widhalm G, Rajky U, Marosi C, Hainfellner JA, von Deimling Aet al (2022) Prognostic impact of

- genetic alterations and methylation classes in meningioma. *Brain Pathol* 32: e12970 Doi 10.1111/bpa.12970
- 7 Bi WL, Greenwald NF, Abedalthagafi M, Wala J, Gibson WJ, Agarwalla PK, Horowitz P, Schumacher SE, Esaulova E, Mei Yet al (2017) Genomic landscape of high-grade meningiomas. *NPJ Genom Med* 2: Doi 10.1038/s41525-017-0014-7
 - 8 Biczok A, Jungk C, Egensperger R, von Deimling A, Suchorska B, Tonn JC, Herold-Mende C, Schichor C (2019) Microscopic brain invasion in meningiomas previously classified as WHO grade I is not associated with patient outcome. *J Neurooncol* 145: 469-477 Doi 10.1007/s11060-019-03312-x
 - 9 Biczok A, Kraus T, Suchorska B, Terpolilli NA, Thorsteinsdottir J, Giese A, Tonn JC, Schichor C (2018) TERT promoter mutation is associated with worse prognosis in WHO grade II and III meningiomas. *J Neurooncol* 139: 671-678 Doi 10.1007/s11060-018-2912-7
 - 10 Biczok A, Thorsteinsdottir J, Karschnia P, Ruf VC, Tonn JC, Herms J, Schichor C, Dorostkar MM (2023) Mutational signature of extracranial meningioma metastases and their respective primary tumors. *Acta Neuropathol Commun* 11: 12 Doi 10.1186/s40478-023-01505-0
 - 11 Birzu C, Peyre M, Sahm F (2020) Molecular alterations in meningioma: prognostic and therapeutic perspectives. *Curr Opin Oncol* 32: 613-622 Doi 10.1097/CCO.0000000000000687
 - 12 Bostrom J, Meyer-Puttlitz B, Wolter M, Blaschke B, Weber RG, Lichter P, Ichimura K, Collins VP, Reifenberger G (2001) Alterations of the tumor suppressor genes CDKN2A (p16(INK4a)), p14(ARF), CDKN2B (p15(INK4b)),

- and CDKN2C (p18(INK4c)) in atypical and anaplastic meningiomas. *Am J Pathol* 159: 661-669 Doi 10.1016/S0002-9440(10)61737-3
- 13 Brastianos PK, Galanis E, Butowski N, Chan JW, Dunn IF, Goldbrunner R, Herold-Mende C, Ippen FM, Mawrin C, McDermott MW et al (2019) Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas. *Neuro Oncol* 21: i18-i31 Doi 10.1093/neuonc/noy136
- 14 Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, Jones RT, McKenna A, Getz G, Ligon KL, Palessandolo E, Van Hummelen P, Ducar MD et al (2013) Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nature genetics* 45: 285-289 Doi 10.1038/ng.2526
- 15 Brennum J, Engelmann CM, Thomsen JA, Skjoth-Rasmussen J (2018) Glioma surgery with intraoperative mapping-balancing the onco-functional choice. *Acta Neurochir (Wien)* 160: 1043-1050 Doi 10.1007/s00701-018-3521-0
- 16 Brokinkel B, Hess K, Mawrin C (2017) Brain invasion in meningiomas-clinical considerations and impact of neuropathological evaluation: a systematic review. *Neuro Oncol* 19: 1298-1307 Doi 10.1093/neuonc/nox071
- 17 Brokinkel B, Stummer W (2016) Brain Invasion in Meningiomas: The Rising Importance of a Uniform Neuropathologic Assessment After the Release of the 2016 World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors. *World Neurosurg* 95: 614-615 Doi 10.1016/j.wneu.2016.08.047
- 18 Cahill KS, Claus EB (2011) Treatment and survival of patients with nonmalignant intracranial meningioma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute. Clinical article. *J Neurosurg* 115: 259-267 Doi 10.3171/2011.3.JNS101748

- 19 Carbone M, Harbour JW, Brugarolas J, Bononi A, Pagano I, Dey A, Krausz T, Pass HI, Yang H, Gaudino G (2020) Biological Mechanisms and Clinical Significance of BAP1 Mutations in Human Cancer. *Cancer Discov* 10: 1103-1120 Doi 10.1158/2159-8290.CD-19-1220
- 20 Chen WC, Magill ST, Englot DJ, Baal JD, Wagle S, Rick JW, McDermott MW (2017) Factors Associated With Pre- and Postoperative Seizures in 1033 Patients Undergoing Supratentorial Meningioma Resection. *Neurosurgery* 81: 297-306 Doi 10.1093/neuros/nyx001
- 21 Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, Avsar T, Li J, Murray PB, Henegariu O et al (2013) Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science (New York, NY)* 339: 1077-1080 Doi 10.1126/science.1233009
- 22 Collord G, Tarpey P, Kurbatova N, Martincorena I, Moran S, Castro M, Nagy T, Bignell G, Maura F, Young MD et al (2018) An integrated genomic analysis of anaplastic meningioma identifies prognostic molecular signatures. *Sci Rep* 8: 13537 Doi 10.1038/s41598-018-31659-0
- 23 Combs SE, Ganswindt U, Foote RL, Kondziolka D, Tonn JC (2012) 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* 7: 226 Doi 10.1186/1748-717X-7-226
- 24 Dalle Ore CL, Magill ST, Yen AJ, Shahin MN, Lee DS, Lucas CG, Chen WC, Viner JA, Agbi MK, Theodosopoulos PV et al (2019) Meningioma metastases: incidence and proposed screening paradigm. *J Neurosurg* 132: 1447-1455 Doi 10.3171/2019.1.JNS181771

- 25 Dasanu CA, Alvarez-Argote J, Limonadi FM, Codreanu I (2019) Bevacizumab in refractory higher-grade and atypical meningioma: the current state of affairs. *Expert Opin Biol Ther* 19: 99-104 Doi 10.1080/14712598.2019.1559292
- 26 Driver J, Hoffman SE, Tavakol S, Woodward E, Maury EA, Bhave V, Greenwald NF, Nassiri F, Aldape K, Zadeh Get al (2022) A molecularly integrated grade for meningioma. *Neuro Oncol* 24: 796-808 Doi 10.1093/neuonc/noab213
- 27 Duffau H, Mandonnet E (2013) The "onco-functional balance" in surgery for diffuse low-grade glioma: integrating the extent of resection with quality of life. *Acta Neurochir (Wien)* 155: 951-957 Doi 10.1007/s00701-013-1653-9
- 28 Galdiks N, Albert NL, Sommerauer M, Grosu AL, Ganswindt U, Law I, Preusser M, Le Rhun E, Vogelbaum MA, Zadeh Get al (2017) PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group. *Neuro Oncol* 19: 1576-1587 Doi 10.1093/neuonc/nox112
- 29 Gehler B, Paulsen F, Oksuz MO, Hauser TK, Eschmann SM, Bares R, Pfannenbergl C, Bamberg M, Bartenstein P, Belka Cet al (2009) [68Ga]-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning. *Radiat Oncol* 4: 56 Doi 10.1186/1748-717X-4-56
- 30 Gittleman HR, Ostrom QT, Rouse CD, Dowling JA, de Blank PM, Kruchko CA, Elder JB, Rosenfeld SS, Selman WR, Sloan AEet al (2015) Trends in central nervous system tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000 to 2010. *Cancer* 121: 102-112 Doi 10.1002/cncr.29015
- 31 Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, von Deimling A, Stavrinou P, Lefranc F, Lund-Johansen Met al (2016) EANO

- guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol* 17: e383-391 Doi 10.1016/S1470-2045(16)30321-7
- 32 Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, Preusser M, Minniti G, Lund-Johansen M, Lefranc F et al (2021) EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol* 23: 1821-1834 Doi 10.1093/neuonc/noab150
- 33 Gosztanyi G, Slowik F, Pasztor E (2004) Intracranial meningiomas developing at long intervals following low-dose X-ray irradiation of the head. *J Neurooncol* 70: 59-65 Doi 10.1023/b:neon.0000040812.19235.d1
- 34 Gousias K, Schramm J, Simon M (2016) The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management. *J Neurosurg* 125: 551-560 Doi 10.3171/2015.9.JNS15754
- 35 Goutagny S, Bah AB, Henin D, Parfait B, Grayeli AB, Sterkers O, Kalamarides M (2012) Long-term follow-up of 287 meningiomas in neurofibromatosis type 2 patients: clinical, radiological, and molecular features. *Neuro Oncol* 14: 1090-1096 Doi 10.1093/neuonc/nos129
- 36 Graillon T, Romano D, Defilles C, Saveanu A, Mohamed A, Figarella-Branger D, Roche PH, Fuentes S, Chinot O, Dufour H et al (2017) Octreotide therapy in meningiomas: in vitro study, clinical correlation, and literature review. *J Neurosurg* 127: 660-669 Doi 10.3171/2016.8.JNS16995
- 37 Hadi I, Biczok A, Terpolilli N, Thorsteinsdottir J, Forbrig R, Albert NL, Yanchovski P, Zollner B, Bodensohn R, Corradini S et al (2021) Multimodal therapy of cavernous sinus meningioma: Impact of surgery and (68)Ga-DOTATATE PET-guided radiation therapy on tumor control and functional outcome. *Neurooncol Adv* 3: vdab114 Doi 10.1093/noajnl/vdab114

- 38 Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144: 646-674 Doi 10.1016/j.cell.2011.02.013
- 39 Henze M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Milker-Zabel S, Schuhmacher J, Strauss LG, Doll J, Macke HR, Eisenhut M, Debus J, Haberkorn U (2005) Characterization of ⁶⁸Ga-DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide kinetics in patients with meningiomas. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 46: 763-769
- 40 Ho VKY, Anten MM, Garst A, Bos EM, Snijders TJ, Eekers DBP, Seute T, Dutch Brain Tumour R, the Dutch Society for N-O (2023) Epidemiology of adult meningioma: Report from the Dutch Brain Tumour Registry (2000-2019). *Eur J Neurol* 30: 3244-3255 Doi 10.1111/ene.15979
- 41 Holleczeck B, Zampella D, Urbschat S, Sahm F, von Deimling A, Oertel J, Ketter R (2019) Incidence, mortality and outcome of meningiomas: A population-based study from Germany. *Cancer Epidemiol* 62: 101562 Doi 10.1016/j.canep.2019.07.001
- 42 Horn S, Figl A, Rachakonda PS, Fischer C, Sucker A, Gast A, Kadel S, Moll I, Nagore E, Hemminki K et al (2013) TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science (New York, NY)* 339: 959-961 Doi 10.1126/science.1230062
- 43 Huang RY, Bi WL, Griffith B, Kaufmann TJ, la Fougere C, Schmidt NO, Tonn JC, Vogelbaum MA, Wen PY, Aldape K et al (2019) Imaging and diagnostic advances for intracranial meningiomas. *Neuro Oncol* 21: i44-i61 Doi 10.1093/neuonc/noy143
- 44 Islim AI, Mohan M, Moon RDC, Srikandarajah N, Mills SJ, Brodbelt AR, Jenkinson MD (2019) Incidental intracranial meningiomas: a systematic review

- and meta-analysis of prognostic factors and outcomes. *J Neurooncol* 142: 211-221 Doi 10.1007/s11060-019-03104-3
- 45 Ismail IH, Davidson R, Gagne JP, Xu ZZ, Poirier GG, Hendzel MJ (2014) Germline mutations in BAP1 impair its function in DNA double-strand break repair. *Cancer Res* 74: 4282-4294 Doi 10.1158/0008-5472.CAN-13-3109
- 46 Johnson DR, Kimmel DW, Burch PA, Cascino TL, Giannini C, Wu W, Buckner JC (2011) Phase II study of subcutaneous octreotide in adults with recurrent or progressive meningioma and meningeal hemangiopericytoma. *Neuro Oncol* 13: 530-535 Doi 10.1093/neuonc/nor044
- 47 Juratli TA, Thiede C, Koerner MVA, Tummala SS, Daubner D, Shankar GM, Williams EA, Martinez-Lage M, Soucek S, Robel Ket al (2017) Intratumoral heterogeneity and TERT promoter mutations in progressive/higher-grade meningiomas. *Oncotarget* 8: 109228-109237 Doi 10.18632/oncotarget.22650
- 48 Kalamarides M, Stemmer-Rachamimov AO, Niwa-Kawakita M, Chareyre F, Taranchon E, Han ZY, Martinelli C, Lusic EA, Hegedus B, Gutmann DHet al (2011) Identification of a progenitor cell of origin capable of generating diverse meningioma histological subtypes. *Oncogene* 30: 2333-2344 Doi 10.1038/onc.2010.609
- 49 Kaley T, Barani I, Chamberlain M, McDermott M, Panageas K, Raizer J, Rogers L, Schiff D, Vogelbaum M, Weber Det al (2014) Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro Oncol* 16: 829-840 Doi 10.1093/neuonc/not330
- 50 Kessler RA, Garzon-Muvdi T, Yang W, Weingart J, Olivi A, Huang J, Brem H, Lim M (2017) Metastatic Atypical and Anaplastic Meningioma: A Case Series

- and Review of the Literature. *World Neurosurg* 101: 47-56 Doi 10.1016/j.wneu.2017.01.070
- 51 Kunz WG, Jungblut LM, Kazmierczak PM, Vettermann FJ, Bollenbacher A, Tonn JC, Schichor C, Rominger A, Albert NL, Bartenstein Pet al (2017) Improved Detection of Transosseous Meningiomas Using (68)Ga-DOTATATE PET/CT Compared with Contrast-Enhanced MRI. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 58: 1580-1587 Doi 10.2967/jnumed.117.191932
- 52 Laukamp KR, Shakirin G, Baessler B, Thiele F, Zopfs D, Grosse Hokamp N, Timmer M, Kabbasch C, Perkuhn M, Borggrefe J (2019) Accuracy of Radiomics-Based Feature Analysis on Multiparametric Magnetic Resonance Images for Noninvasive Meningioma Grading. *World Neurosurg* 132: e366-e390 Doi 10.1016/j.wneu.2019.08.148
- 53 Lee S, Karas PJ, Hadley CC, Bayley VJ, Khan AB, Jalali A, Sweeney AD, Klisch TJ, Patel AJ (2019) The Role of Merlin/NF2 Loss in Meningioma Biology. *Cancers (Basel)* 11: Doi 10.3390/cancers11111633
- 54 Lekanne Deprez RH, Bianchi AB, Groen NA, Seizinger BR, Hagemeyer A, van Drunen E, Bootsma D, Koper JW, Avezaat CJ, Kley Net al (1994) Frequent NF2 gene transcript mutations in sporadic meningiomas and vestibular schwannomas. *Am J Hum Genet* 54: 1022-1029
- 55 Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131: 803-820 Doi 10.1007/s00401-016-1545-1

- 56 Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger Get al (2021) The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 23: 1231-1251 Doi 10.1093/neuonc/noab106
- 57 Luo X, Jiang H, Liu XJ, Zhang Z, Deng K, Lin F, Jiang J, Wang YL, Yu J (2023) Base MRI Imaging Characteristics of Meningioma Patients to Discuss the WHO Classification of Brain Invasion Otherwise Benign Meningiomas. *Technol Cancer Res Treat* 22: 15330338231171470 Doi 10.1177/15330338231171470
- 58 Maas SLN, Stichel D, Hielscher T, Sievers P, Berghoff AS, Schrimpf D, Sill M, Euskirchen P, Blume C, Patel Aet al (2021) Integrated Molecular-Morphologic Meningioma Classification: A Multicenter Retrospective Analysis, Retrospectively and Prospectively Validated. *J Clin Oncol* 39: 3839-3852 Doi 10.1200/JCO.21.00784
- 59 Marincek N, Radojewski P, Dumont RA, Brunner P, Muller-Brand J, Maecke HR, Briel M, Walter MA (2015) Somatostatin receptor-targeted radiopeptide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC and ¹⁷⁷Lu-DOTATOC in progressive meningioma: long-term results of a phase II clinical trial. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 56: 171-176 Doi 10.2967/jnumed.114.147256
- 60 Mirian C, Duun-Henriksen AK, Juratli T, Sahm F, Spiegl-Kreinecker S, Peyre M, Biczok A, Tonn JC, Goutagny S, Bertero Let al (2020) Poor prognosis associated with TERT gene alterations in meningioma is independent of the WHO classification: an individual patient data meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91: 378-387 Doi 10.1136/jnnp-2019-322257

- 61 Mirian C, Grell K, Juratli TA, Sahm F, Spiegl-Kreinecker S, Peyre M, Biczok A, Tonn JC, Goutagny S, Bertero Let al (2021) Implementation of TERT promoter mutations improve prognostication of the WHO classification in meningioma. *Neuropathology and applied neurobiology*: Doi 10.1111/nan.12773
- 62 Nanda A, Bir SC, Maiti TK, Konar SK, Missios S, Guthikonda B (2017) Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *J Neurosurg* 126: 201-211 Doi 10.3171/2016.1.JNS151842
- 63 Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS (2019) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol* 21: v1-v100 Doi 10.1093/neuonc/noz150
- 64 Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS (2020) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol* 22: iv1-iv96 Doi 10.1093/neuonc/noaa200
- 65 Peyre M, Kalamarides M (2018) Molecular genetics of meningiomas: Building the roadmap towards personalized therapy. *Neurochirurgie* 64: 22-28 Doi 10.1016/j.neuchi.2014.06.007
- 66 Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA (2003) Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 1000-1005 Doi 10.1016/s0360-3016(02)04356-0
- 67 Pos O, Radvanszky J, Buglyo G, Pos Z, Rusnakova D, Nagy B, Szemes T (2021) DNA copy number variation: Main characteristics, evolutionary

- significance, and pathological aspects. *Biomed J* 44: 548-559 Doi 10.1016/j.bj.2021.02.003
- 68 Preusser M, Brastianos PK, Mawrin C (2018) Advances in meningioma genetics: novel therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurol* 14: 106-115 Doi 10.1038/nrneurol.2017.168
- 69 Preusser M, Silvani A, Le Rhun E, Soffietti R, Lombardi G, Sepulveda JM, Brandal P, Brazil L, Bonneville-Levard A, Lorgis Vet al (2022) Trabectedin for recurrent WHO grade 2 or 3 meningioma: A randomized phase II study of the EORTC Brain Tumor Group (EORTC-1320-BTG). *Neuro Oncol* 24: 755-767 Doi 10.1093/neuonc/noab243
- 70 Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, Haug AR, Ertl L, Poschl J, Schuller U, Schichor C, Thon N, Tonn JC (2015) Increased ⁶⁸Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 56: 347-353 Doi 10.2967/jnumed.114.149120
- 71 Rivas-Delgado A, Nadeu F, Enjuanes A, Casanueva-Eliceiry S, Mozas P, Magnano L, Castrejon de Anta N, Rovira J, Dlouhy I, Martin Set al (2021) Mutational Landscape and Tumor Burden Assessed by Cell-free DNA in Diffuse Large B-Cell Lymphoma in a Population-Based Study. *Clin Cancer Res* 27: 513-521 Doi 10.1158/1078-0432.CCR-20-2558
- 72 Rutledge MH, Sarrazin J, Rangaratnam S, Phelan CM, Twist E, Merel P, Delattre O, Thomas G, Nordenskjold M, Collins VP et al (1994) Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas. *Nature genetics* 6: 180-184 Doi 10.1038/ng0294-180

- 73 Sadamori N, Shibata S, Mine M, Miyazaki H, Miyake H, Kurihara M, Tomonaga M, Sekine I, Okumura Y (1996) Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic-bomb survivors. *Int J Cancer* 67: 318-322 Doi 10.1002/(SICI)1097-0215(19960729)67:3<318::AID-IJC2>3.0.CO;2-U
- 74 Sadetzki S, Flint-Richter P, Starinsky S, Novikov I, Lerman Y, Goldman B, Friedman E (2005) Genotyping of patients with sporadic and radiation-associated meningiomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 969-976 Doi 10.1158/1055-9965.EPI-04-0366
- 75 Sahm F, Schrimpf D, Jones DT, Meyer J, Kratz A, Reuss D, Capper D, Koelsche C, Korshunov A, Wiestler Bet al (2016) Next-generation sequencing in routine brain tumor diagnostics enables an integrated diagnosis and identifies actionable targets. *Acta Neuropathol* 131: 903-910 Doi 10.1007/s00401-015-1519-8
- 76 Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Koelsche C, Reuss D, Bissel J, Kratz A, Capper D, Schefzyk S, Hielscher Tet al (2016) TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *Journal of the National Cancer Institute* 108: Doi 10.1093/jnci/djv377
- 77 Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, Okonechnikov K, Koelsche C, Reuss DE, Capper Det al DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *The Lancet Oncology* 18: 682-694 Doi 10.1016/S1470-2045(17)30155-9
- 78 Schichor C, Terpolilli N, Thorsteinsdottir J, Tonn JC (2017) Intraoperative Computed Tomography in Cranial Neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 28: 595-602 Doi 10.1016/j.nec.2017.05.010

- 79 Schmutzer M, Skrap B, Thorsteinsdottir J, Furweger C, Muacevic A, Schichor C (2023) Meningioma involving the superior sagittal sinus: long-term outcome after robotic radiosurgery in primary and recurrent situation. *Front Oncol* 13: 1206059 Doi 10.3389/fonc.2023.1206059
- 80 Seystahl K, Stoecklein V, Schuller U, Rushing E, Nicolas G, Schafer N, Ilhan H, Pangalu A, Weller M, Tonn JC et al (2016) Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to ⁶⁸Ga-DOTATATE/-TOC uptake. *Neuro Oncol* 18: 1538-1547 Doi 10.1093/neuonc/nov060
- 81 Shankar GM, Santagata S (2017) BAP1 mutations in high-grade meningioma: implications for patient care. *Neuro Oncol* 19: 1447-1456 Doi 10.1093/neuonc/nox094
- 82 Sievers P, Hielscher T, Schrimpf D, Stichel D, Reuss DE, Berghoff AS, Neidert MC, Wirsching HG, Mawrin C, Ketter R et al (2020) CDKN2A/B homozygous deletion is associated with early recurrence in meningiomas. *Acta Neuropathol* 140: 409-413 Doi 10.1007/s00401-020-02188-w
- 83 Silva CB, Ongaratti BR, Trott G, Haag T, Ferreira NP, Leaes CG, Pereira-Lima JF, Oliveira Mda C (2015) Expression of somatostatin receptors (SSTR1-SSTR5) in meningiomas and its clinicopathological significance. *International journal of clinical and experimental pathology* 8: 13185-13192
- 84 Simo M, Argyriou AA, Macia M, Plans G, Majos C, Vidal N, Gil M, Bruna J (2014) Recurrent high-grade meningioma: a phase II trial with somatostatin analogue therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 73: 919-923 Doi 10.1007/s00280-014-2422-z

- 85 Simpson D (1957) THE RECURRENCE OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS AFTER SURGICAL TREATMENT. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 20: 22-39 Doi 10.1136/jnnp.20.1.22
- 86 Soyuer S, Chang EL, Selek U, Shi W, Maor MH, DeMonte F (2004) Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 71: 85-90 Doi 10.1016/j.radonc.2004.01.006
- 87 Spiegl-Kreinecker S, Lotsch D, Neumayer K, Kastler L, Gojo J, Pirker C, Pichler J, Weis S, Kumar R, Webersinke Get al (2018) TERT promoter mutations are associated with poor prognosis and cell immortalization in meningioma. *Neuro Oncol*: Doi 10.1093/neuonc/noy104
- 88 Stogbauer L, Stummer W, Senner V, Brokinkel B (2020) Telomerase activity, TERT expression, hTERT promoter alterations, and alternative lengthening of the telomeres (ALT) in meningiomas - a systematic review. *Neurosurg Rev* 43: 903-910 Doi 10.1007/s10143-019-01087-3
- 89 Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G, Rutkowski MJ, McDermott MW, Berger MS, Parsa AT (2010) The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas. *J Neurosurg* 113: 1029-1035 Doi 10.3171/2010.3.JNS091971
- 90 Supartoto A, Sasongko MB, Respatika D, Mahayana IT, Pawiroranu S, Kusnanto H, Sakti DH, Nurlaila PS, Heriyanto DS, Haryana SM (2018) Relationships Between Neurofibromatosis-2, Progesterone Receptor Expression, the Use of Exogenous Progesterone, and Risk of Orbitocranial Meningioma in Females. *Front Oncol* 8: 651 Doi 10.3389/fonc.2018.00651

- 91 Suppiah S, Nassiri F, Bi WL, Dunn IF, Hanemann CO, Horbinski CM, Hashizume R, James CD, Mawrin C, Noushmehr H et al (2019) Molecular and translational advances in meningiomas. *Neuro Oncol* 21: i4-i17 Doi 10.1093/neuonc/noy178
- 92 Surov A, Gottschling S, Bolz J, Kornhuber M, Alfieri A, Holzhausen HJ, Abbas J, Kosling S (2013) Distant metastases in meningioma: an underestimated problem. *J Neurooncol* 112: 323-327 Doi 10.1007/s11060-013-1074-x
- 93 Terpolilli NA, Rachinger W, Kunz M, Thon N, Flatz WH, Tonn JC, Schichor C (2016) Orbit-associated tumors: navigation and control of resection using intraoperative computed tomography. *J Neurosurg* 124: 1319-1327 Doi 10.3171/2015.5.JNS15330
- 94 Terpolilli NA, Ueberschaer M, Niyazi M, Hintschich C, Egensperger R, Muacevic A, Thon N, Tonn JC, Schichor C (2019) Long-term outcome in orbital meningiomas: progression-free survival after targeted resection combined with early or postponed postoperative radiotherapy. *J Neurosurg*: 1-11 Doi 10.3171/2019.3.JNS181760
- 95 Teske N, Biczok A, Quach S, Dekorsy FJ, Forbrig R, Bodensohn R, Niyazi M, Tonn JC, Albert NL, Schichor C et al (2023) Postoperative [(68)Ga]Ga-DOTA-TATE PET/CT imaging is prognostic for progression-free survival in meningioma WHO grade 1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*: Doi 10.1007/s00259-023-06400-3
- 96 Ueberschaer M, Vettermann FJ, Forbrig R, Unterrainer M, Siller S, Biczok AM, Thorsteinsdottir J, Cyran CC, Bartenstein P, Tonn JC et al (2020) 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* 88: 140-146 Doi 10.1093/neuros/nyaa333
- 97 Umansky F, Shoshan Y, Rosenthal G, Fraifeld S, Spektor S (2008) Radiation-induced meningioma. *Neurosurg Focus* 24: E7 Doi 10.3171/FOC/2008/24/5/E7
- 98 Unterrainer M, Kunte SC, Unterrainer LM, Holzgreve A, Delker A, Lindner S, Beyer L, Brendel M, Kunz WG, Winkelmann Met al (2023) Next-generation PET/CT imaging in meningioma-first clinical experiences using the novel SSTR-targeting peptide [(18)F]SiTATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 50: 3390-3399 Doi 10.1007/s00259-023-06315-z
- 99 Wang JZ, Agnihotri S, Zadeh G (2023) Radiation-Induced Meningiomas. *Adv Exp Med Biol* 1416: 159-173 Doi 10.1007/978-3-031-29750-2_12
- 100 Watts J, Box G, Galvin A, Brotchie P, Trost N, Sutherland T (2014) Magnetic resonance imaging of meningiomas: a pictorial review. *Insights Imaging* 5: 113-122 Doi 10.1007/s13244-013-0302-4
- 101 Young JS, Kidwell RL, Zheng A, Haddad AF, Aghi MK, Raleigh DR, Schulte JD, Butowski NA (2022) CDK 4/6 inhibitors for the treatment of meningioma. *Front Oncol* 12: 931371 Doi 10.3389/fonc.2022.931371
- 102 Zang KD, Singer H (1967) Chromosomal constitution of meningiomas. *Nature* 216: 84-85 Doi 10.1038/216084a0
- 103 Zhang J, Yao K, Liu P, Liu Z, Han T, Zhao Z, Cao Y, Zhang G, Zhang J, Tian Jet al (2020) A radiomics model for preoperative prediction of brain invasion in meningioma non-invasively based on MRI: A multicentre study. *EBioMedicine* 58: 102933 Doi 10.1016/j.ebiom.2020.102933

6. Abkürzungsverzeichnis

BAP-1	Breast cancer-associated protein 1
CDKN2A/B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B
CT	Computertomographie
ETS	E-twenty six
Gy	Gray
MRT	Magnetresonanztomographie
MSC	Sinus Cavernosus
NF-2	Neurofibromatose Typ 2
PET	Positronen-Emissionstomographie
RT	Radiotherapie
SSTR2	Somatostatin Rezeptor Typ 2
TERT	Telomerase reverse Transkriptase
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organisation

7. Schriftverzeichnis (Gesamtliste der eigenen Publikationen)

7.1. Originalarbeiten als Erst-/Letztautorin (chronologisch aufgeführt)

Perifocal edema is a risk factor for preoperative seizures in patients with meningioma WHO grade 2 and 3

Teske N, Teske NC., Greve T., Karschnia P., Kirchleitner SV., Harter P., Forbrig R., Tonn J., Schichor C., **Biczok A.**

Acta Neurochir (Wien). 2024 Apr 6;166(1):170. doi: 10.1007/s00701-024-06057-3

Mutational signature of extracranial meningioma metastases and their respective primary tumors

Biczok A, Thorsteinsdottir J, Karschnia P, Ruf VC, Tonn JC, Herms J, Schichor C, Dorostkar MM.

Acta Neuropathol Commun. 2023 Jan 14;11(1):12. doi: 10.1186/s40478-023-01505-0

Intraoperative ultrasonography in laminectomy for degenerative cervical spondylotic myelopathy: a clinical and radiological evaluation

Biczok A, Fuetsch M, Siller S, Patzig M, Tonn JC, Zausinger S.

Acta Neurochir (Wien). 2022 May 10. doi: 10.1007/s00701-022-05232-8.

Past medical history of tumors other than meningioma is a negative prognostic factor for tumor recurrence in meningiomas WHO grade I.

Biczok A, Karschnia P, Vitalini R, Lenski M, Greve T, Thorsteinsdottir J, Egensperger R, Dorn F, Tonn JC, Schichor C.

Acta Neurochir (Wien). 2021 Oct;163(10):2853-2859. doi: 10.1007/s00701-021-04780-9. Epub 2021 Mar 5.

Multimodal therapy of cavernous sinus meningioma: Impact of surgery and ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-guided radiation therapy on tumor control and functional outcome.

Hadi I*, **Biczok A***, Terpolilli N, Thorsteinsdottir J, Forbrig R, Albert NL, Yanchovski P, Zollner B, Bodensohn R, Corradini S, Bartenstein P, Belka C, Tonn JC, Schichor C, Niyazi M.

Neurooncol Adv. 2021 Aug 20;3(1):vdab114. doi: 10.1093/noajnl/vdab114. eCollection 2021 Jan-Dec.

Molecular diagnostics helps to identify distinct subgroups of spinal astrocytomas.

Biczok A, Strübing FL, Eder JM, Egensperger R, Schnell O, Zausinger S, Neumann JE, Herms J, Tonn JC, Dorostkar MM. Acta Neuropathol Commun. 2021 Jun

Acta Neuropathol Commun. 2021 Jun 30;9(1):119. doi: 10.1186/s40478-021-01222-

6

Stereotactic Internal Shunt Placement in Congenital Intracranial Cysts.

Lenski M*, **Biczok A***, Tonn JC, Kreth FW.

World Neurosurg. 2019 Mar;123:e670-e677. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.250. Epub 2018 Dec 18.

Microscopic brain invasion in meningiomas previously classified as WHO grade I is not associated with patient outcome.

Biczok A*, Jungk C*, Egensperger R, von Deimling A, Suchorska B, Tonn JC, Herold-Mende C, Schichor C.

J Neurooncol. 2019 Dec;145(3):469-477. doi: 10.1007/s11060-019-03312-x. Epub 2019 Nov 11

TERT promoter mutation is associated with worse prognosis in WHO grade II and III meningiomas

Biczok A, Kraus T, Suchorska B, Terpolilli NA, Thorsteinsdottir J, Giese A, Tonn JC, Schichor C.

J Neurooncol. 2018 Sep;139(3):671-678. doi: 10.1007/s11060-018-2912-7. Epub 2018 May 28.

***geteilte Erst-Autorschaft**

7.2. Originalarbeiten als Co-Autorin (chronologisch aufgeführt)

The value of [¹⁸F]FET PET and somatostatin receptor imaging for differentiating pseudoprogression in residual meningioma

Müller KJ, **Biczok A**, Schichor C, von Baumgarten L, Albert NL. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2024 Mar;51(4):1194-1196. doi: 10.1007/s00259-023-06479-8. Epub 2023 Oct 28.

Postoperative [⁶⁸Ga]-DOTA-TATE PET/CT imaging is prognostic for progression-free survival in meningioma WHO grade 1

Teske N, **Biczok A**, Quach S, Dekorsy FJ, Forbrig R, Bodensohn R, Niyazi M, Tonn JC, Albert NL, Schichor C, Ueberschaer M. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023 Aug 29. doi: 10.1007/s00259-023-06400-3

A simple surgical technique for sellar closure after transsphenoidal resection of pituitary adenomas in the context of risk factors for cerebrospinal fluid leaks and meningitis

Ueberschaer M, Katzendobler S, **Biczok A**, Schmutzer M, Greve T, Tonn JC, Thorsteinsdottir J, Rachinger W. Neurosurg Focus. 2022 Dec;53(6):E7. doi: 10.3171/2022.9.FOCUS22225.

Detection of impending perfusion deficits by intraoperative computed tomography (iCT) in aneurysm surgery of the anterior circulation

Thorsteinsdottir J, Sandner T, **Biczok A**, Forbrig R, Siller S, Bernasconi P, Szelényi A, Liebig T, Tonn JC, Schichor C

Acta Neurochir (Wien). 2021 Dec;163(12):3501-3514. doi: 10.1007/s00701-021-05022-8. Epub 2021 Oct 13.

PSMA Expression in Glioblastoma as a Basis for Theranostic Approaches: A Retrospective, Correlational Panel Study Including Immunohistochemistry, Clinical Parameters and PET Imaging.

Holzgreve A, **Biczok A**, Ruf VC, Liesche-Starnecker F, Steiger K, Kirchner MA, Unterrainer M, Mittlmeier L, Herms J, Schlegel J, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL, Suchorska B.

Front Oncol. 2021 Mar 30;11:646387. doi: 10.3389/fonc.2021.646387. eCollection 2021.

Poor prognosis associated with TERT gene alterations in meningioma is independent of the WHO classification: an individual patient data meta-analysis.

Mirian C, Duun-Henriksen AK, Juratli T, Sahm F, Spiegl-Kreinecker S, Peyre M, **Biczok A**, Tonn JC, Goutagny S, Bertero L, Maier AD, Møller Pedersen M, Law I, Broholm H, Cahill DP, Brastianos P, Poulsgaard L, Fugleholm K, Ziebell M, Munch T, Mathiesen T.J

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Apr;91(4):378-387. doi: 10.1136/jnnp-2019-322257. Epub 2020 Feb 10.

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.

Ueberschaer M, Vettermann FJ, Forbrig R, Unterrainer M, Siller S, **Biczok A**, Thorsteinsdottir J, Cyran CC, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL, Schichor C.

Neurosurgery. 2020 Dec 15;88(1):140-146. doi: 10.1093/neuros/nyaa333.

Contrast enhancement is a prognostic factor in IDH1/2 mutant, but not in wild-type WHO grade II/III glioma as confirmed by machine learning.

Suchorska B, Schüller U, **Biczok A**, Lenski M, Albert NL, Giese A, Kreth FW, Ertl-Wagner B, Tonn JC, Ingrisch M.

Eur J Cancer. 2019 Jan;107:15-27. doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.019. Epub 2018 Dec 7.

Significance of cerebrospinal fluid inflammatory markers for diagnosing external ventricular drain-associated ventriculitis in patients with severe traumatic brain injury.

Lenski M, **Biczok A**, Neufischer K, Tonn JC, Briegel J, Thon N.

Neurosurg Focus. 2019 Nov 1;47(5):E15. doi: 10.3171/2019.8.FOCUS19407.

¹⁸F-FET-PET as a biomarker for therapy response in non-contrast enhancing glioma following chemotherapy.

Suchorska B, Unterrainer M, **Biczok A**, Sosnova M, Forbrig R, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL, Kreth FW.

J Neurooncol. 2018 Sep;139(3):721-730. doi: 10.1007/s11060-018-2919-0. Epub 2018 Jun 8.

Role of Cerebrospinal Fluid Markers for Predicting Shunt-Dependent Hydrocephalus in Patients with Subarachnoid Hemorrhage and External Ventricular Drain Placement.

Lenski M, **Biczok A**, Hüge V, Forbrig R, Briegel J, Tonn JC, Thon N

Neurosurg. 2019 Jan;121:e535-e542. doi: 10.1016/j.wneu.2018.09.159. Epub 2018 Sep 27.

Identification of time-to-peak on dynamic ¹⁸F-FET-PET as a prognostic marker specifically in IDH1/2 mutant diffuse astrocytoma.

Suchorska B, Giese A, **Biczok A**, Unterrainer M, Weller M, Drexler M, Bartenstein P, Schüller U, Tonn JC, Albert NL.

Neuro Oncol. 2018 Jan 22;20(2):279-288. doi: 10.1093/neuonc/nox153.

7.3. Kasuistiken/Case Reports (Englisch, peer-reviewed)

Spinal Tuberculosis within the Vertebral Arch Mimicking a Malignant Tumor: Case Report

Niedermeyer S, Draenert R, Beck A, Todorova R, Jung A, **Biczok A**, Tonn JC, Thorsteinsdottir J.J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2023 Jan;84(1):91-94. doi: 10.1055/s-0042-1746171. Epub 2022 Jun 3.

Stab Injury of the Petrosal Bone: Case Report and Literature Review

Högerle C, Nörenberg D, **Biczok A**, Kunz M, Baumeister P, Uhl B.

Jan Ear Nose Throat J. 2020 Dec 9:145561320973765. doi: 10.1177/0145561320973765

8. Danksagung

„It takes a village“ ist die adäquate Aussage, welche die Leistung einer Habilitation zusammenfasst.

Meine tiefste Dankbarkeit gilt meinem emeritierten Ordinarius Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn für die Unterstützung insbesondere in schwierigen Phasen meines Lebens, ohne seine kontinuierliche Hilfe, Ratschläge und aktive Beteiligung wäre der Erfolg dieser Habilitation nicht denkbar.

Meinem Mentor Prof. Dr. Christian Schichor, welcher mich in meinen Ideen und Projekten unterstützt hat und maßgeblich Einfluss auf meinen klinischen Werdegang genommen hat, gilt ebenfalls mein größter Dank.

Prof. Dr. Nathalie Albert danke ich für die Unterstützung als Fachmentorin und interdisziplinären Zusammenarbeit. Sie dient als inspirierendes Vorbild für alle Frauen, die eine akademische Karriere anstreben.

Meinem Kollegium, welche mich stets ermutigt hat und maßgeblich zu meinen Projekten beigetragen hat, danke ich sehr, namentlich PD. Dr. Bogdana Suchorska, PD. Dr. Tobias Greve, Dr. Mario Doroskar, PD. Dr. Rupert Egensperger, Dr. Nico Teske, Prof. Dr. Patrick Harter und Dr. Jun Thorsteinsdottir.

Meiner großartigen Tochter Greta Clara danke ich für die Geduld, ihre einzigartige und perfekte Persönlichkeit sind jeden Tag ein Ansporn. Jedoch wäre dies alles nicht möglich gewesen ohne die tatkräftige Unterstützung meiner Mutter Gerlinde Biczok, welche sich bedingungslos und uneingeschränkt für meine klinische und wissenschaftliche Karriere Zeit genommen hat. Meinen Freunden Sarah, Brigitte, Lina, Miriam, Charlotte und Flavia danke ich für den uneingeschränkten Halt und positiven Zuspruch in jeder Lebenslage.

Der größte Dank jedoch gebührt meinem verstorbenen Verlobten Patrick Kippschull, dessen unendliche Liebe, Treue, bedingungslose Unterstützung und Halt mich zu dem Menschen gemacht haben, der diese Leistung erbringen konnte. Ihm ist diese Arbeit gewidmet.

9. Versicherung an Eides statt und Erklärung zur schriftlichen Habilitation

Hiermit erkläre ich, Frau Dr. med. Annamaria Biczok, geboren am 26. September 1987 in Temeschburg, an Eides statt, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials in ordnungsgemäßer Weise kenntlich gemacht habe.

Weiterhin erkläre ich, dass ich an keiner anderen Hochschule ein Habilitationsgesuch eingereicht habe, ich nicht schon einmal ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe und mir kein akademischer Grad entzogen worden oder ein solches Verfahren anhängig ist beziehungsweise droht.

Dr. med. Annamaria Biczok
in München, den 24.05.2024