

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROCHIRURGIE  
PROF. DR. ALEXANDER BRAWANSKI  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KLINISCHER VERLAUF VON SUPRATENTORIELLEN MENINGEOMEN NACH  
MIKROCHIRURGISCHER RESEKTION

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Anja Maria Brosig

2019



AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROCHIRURGIE  
PROF. DR. ALEXANDER BRAWANSKI  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KLINISCHER VERLAUF VON SUPRATENTORIELLEN MENINGEOMEN NACH  
MIKROCHIRURGISCHER RESEKTION

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Anja Maria Brosig

2019

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Proescholdt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Hau

Tag der mündlichen Prüfung: 03. Juli 2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abstrakt</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung und Grundlagen</b>	<b>8</b>
2.1	Epidemiologie	8
2.2	Ätiologie	8
2.3	Lokalisation	9
2.4	Symptomatik	10
2.5	Histopathologie	10
2.6	Maligne Transformation	11
2.7	Molekulare Pathogenese	12
2.8	Biomarker	13
2.9	Bildgebende Diagnostik	14
2.10	Therapie	16
2.11	Prognose	17
2.12	Ziele der Arbeit	19
<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>23</b>
3.1	Studiendesign	23
3.2	Patientenkollektiv	23
3.3	Datenerhebung	24
3.3.1	Parameter	24
3.3.2	Beurteilung des Patientenstatus	26
3.3.3	Beurteilungssysteme	26
3.3.4	Nachsorge	28
3.3.5	Rezidivanalyse	28
3.4	Datenverarbeitung und statistische Analyse	28
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>30</b>
4.1	Patientencharakteristika	30
4.1.1	Initiale Symptompräsentation	30
4.1.2	Komorbiditäten	31
4.1.3	Tumor-Charakteristika	31

4.1.4	Operative Aspekte .....	33
4.1.5	Adjuvante Therapie.....	34
4.2	Perioperative Morbidität und Mortalität.....	35
4.2.1	Morbidität .....	35
4.2.2	Mortalität .....	36
4.3	Funktionelles Outcome .....	37
4.3.1	KPI .....	37
4.3.2	MRC-NPS .....	38
4.3.3	Hemiparese.....	40
4.3.4	Gesichtsfeldausfall.....	41
4.3.5	Aphasie .....	43
4.3.6	Hirnnervendefekt .....	44
4.3.7	Krampfanfälle.....	46
4.3.8	Hirndruck.....	46
4.3.9	Änderungsraten des funktionellen Defizits .....	47
4.3.10	Analyse potentiell mit permanenter Verschlechterung assoziierter Faktoren .....	48
4.4	Onkologisches Outcome .....	49
4.4.1	Rezidivanalyse.....	49
4.4.2	Potentielle Prognosefaktoren für Rezidivauftreten .....	50
4.4.3	Progressionsfreies Überleben (PFS) und potentiell mit verkürztem PFS assoziierte Faktoren.....	51
4.4.4	Gesamtüberleben (OS) und potentiell mit verkürztem OS assoziierte Faktoren .....	57
4.4.5	Tumorbedingtes Überleben und potentiell mit tumorbedingtem Sterben assoziierte Faktoren.....	63
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>66</b>
5.1	Illustrative Fälle zur Malignisierung .....	66
5.2	Behandlungsgüte .....	67
5.2.1	Komplikationen (Morbidität).....	67
5.2.2	Komplikationen (Mortalität).....	70
5.3	Funktionelles Outcome .....	71
5.3.1	Karnofsky Performance Index .....	71
5.3.2	Neurologische Performance anhand des MRC-NPS .....	74
5.3.3	Fokalneurologische Performance.....	75
5.3.4	Permanente Verschlechterung der fokalneurologischen und funktionellen Performance	76
5.3.5	Krampfanfälle.....	78
5.4	Onkologisches Outcome .....	79

5.4.1	Lokale Kontrolle .....	79
5.4.2	Überlebensprofil.....	89
5.5	Aggressive WHO-Grad I Tumoren .....	92
5.6	Limitationen .....	94
5.7	Zusammenfassung .....	95
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>98</b>
6.1	Tabellenverzeichnis .....	98
6.2	Abbildungsverzeichnis .....	99
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>100</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>111</b>

## 1 Abstrakt

**Einleitung:** Meningeome sind die häufigsten intrakraniellen Tumoren. Supratentoriell, also an Falx oder Konvexität gelegen, haben sie, verglichen mit infratentoriellen Meningeomen, häufig einen höheren Malignitätsgrad nach WHO, sind aber lokalisationsbedingt meist besser resektabel. Die Komplettresektion, therapeutischer Goldstandard bei diesen Tumoren, führt zu einer effektiven Tumorkontrolle. Neben dem onkologischen ist das funktionelle Outcome ein für die individuelle Lebensqualität wichtiger Faktor.

**Methoden:** Es erfolgte die retrospektive Analyse von 300 prospektiv eingeschlossenen Patienten, die zwischen 2003 und 2013 am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) an einem supratentoriellen Meningeom operiert worden waren. Eine Morbiditäts- und Mortalitätsanalyse wurde durchgeführt, um die Behandlungsgüte am UKR widerzuspiegeln. Beurteilungsmaßstäbe für das funktionelle Patientenoutcome bildeten der Karnofsky-Performance-Index (KPI), der neurologische Performance Score MRC-NPS sowie die Besserungsraten von fokalen Defiziten und Krampfanfällen. Für die Analyse des onkologischen Outcomes wurden das Auftreten von Rezidiven, das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) ermittelt. Zudem fand eine Prüfung verschiedener klinischer, biologischer und anatomischer Faktoren hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung statt.

**Ergebnisse:** 84,3 % der 300 supratentoriellen Meningeome wurden dem WHO-Grad I, 14,7 % WHO-Grad II und 1,0 % WHO-Grad III zugeordnet. Liquorfistel/-kissen war die häufigste chirurgische Komplikation (10,6 %). Die 30-Tages-Mortalität betrug 1 %. Sowohl der KPI als auch der MRC-NPS konnten durch die Operation signifikant verbessert werden. Hinsichtlich fokalneurologischer Defizite verbesserten sich v.a. Aphasie (89,3 %), Hemiparese (72,4 %) und Hirnnervendefekte (57,9 %). Besserung geringeren Ausmaßes zeigten Gesichtsfelddefekte (27,3 %). Bei Patienten mit präoperativer Gesichtsfeldeinschränkung oder Hemiparese gab es einen Vorteil der Gross Total Resektion (GTR) gegenüber der subtotalen Resektion (STR). 82,6 % der Patienten mit präoperativen Krampfanfällen waren nach der Operation dauerhaft anfallsfrei. Die Rezidivrate der Meningeome lag bei 14,0 %. Als unabhängige, signifikante Prognosefaktoren für ein erhöhtes Rezidivrisiko wurden mittels

multivariater Analyse der WHO-Grad ( $p= 0,001$ ), das Resektionsausmaß nach Simpson ( $p= 0,014$ ) und ein Tumordurchmesser  $> 50$  mm ( $p= 0,039$ ) identifiziert. Das mediane PFS lag bei 45,9 Monaten (6,0 - 151,5 M). Ein höherer WHO-Grad ( $p= 0,001$ ) sowie ein inkomplettes Resektionsergebnis ( $p= 0,029$ ) korrelierten mit dem PFS negativ. Patienten, die am Tumor verstorben waren ( $n= 49$ ; 16,3 %), zeigten in der multivariaten Analyse signifikant häufiger einen höheren WHO-Grad ( $p= 0,001$ ) sowie ein inkomplettes Resektionsergebnis ( $p= 0,031$ ). Ferner ließen sich Tumordurchmesser  $> 50$  mm ( $p= 0,025$ ), WHO-Grad ( $p= 0,001$ ) und der Simpson-Grad ( $p= 0,013$ ) als negativ prognostische Faktoren hinsichtlich des OS identifizieren.

**Fazit:** Durch die Meningeomresektion konnten neurologische Defizite signifikant verbessert und die Alltagsfähigkeit und symptombezogene Lebensqualität der Patienten häufig wiederhergestellt werden. Neben den etablierten Parametern WHO- und Simpson-Grad beeinflusst auch ein Tumordurchmesser  $> 50$  mm die Rezidiv- und Überlebensprognose.

## 2 Einleitung und Grundlagen

Als Meningeom wird ein Tumor bezeichnet, der aus einer der Meningen (griech.: *méninx* = *Haut*) hervorgeht. Man unterscheidet drei dieser Hirnhautschichten, die von außen nach innen betrachtet, Dura mater, Arachnoidea und Pia mater genannt werden. Sie umgeben das Gehirn und im Spinalkanal das Rückenmark.

Meningeome entstehen wohl aus den meningoethelialen Deckzellen der Arachnoidea, die morphologisch eigenständig und metabolisch hoch-aktiv sind. (1, 2)

### 2.1 Epidemiologie

Meningeome machen mit 20-36 % den größten Teil aller intrakraniellen Primärtumoren aus. Die jährliche Inzidenzrate für beide Geschlechter zusammen liegt bei etwa 7,62/100.000. (3, 4) Bei den intrakraniellen WHO Grad I Meningeomen sind Frauen mehr als doppelt so häufig betroffen als Männer. (3-5) Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 65 Jahren, wobei mit fortschreitendem Alter auch die Inzidenz steigt. (3-7)

### 2.2 Ätiologie

Es wurden verschiedene Risikofaktoren identifiziert, die mit der Entstehung von Meningeomen assoziiert sind. Eine große Rolle spielen erbliche Tumorsyndrome wie die Neurofibromatose Typ 2 (NF2), die autosomal-dominant vererbt wird und durch einen Gendefekt auf dem Chromosom 22q11-13.1 verursacht ist. Dieses Gen codiert für das Tumorsuppressorprotein Merlin (auch Schwannomin genannt), welches in der Regulation von Zelladhäsion und -proliferation involviert ist. (7-9) Etwa 50-75 % der NF2-Patienten entwickeln - teils multiple - Meningeome. Doch auch bei etwa 50 % der sporadischen Meningeome tritt eine somatische NF2-Mutation auf. (5, 10, 11)

Des Weiteren wird ionisierende Strahlung für die Bildung von Meningeomen verantwortlich gemacht. (5) So haben Atombomben-Überlebende ein 6,48-fach erhöhtes relatives Risiko, derartige Tumore zu entwickeln. (12) Strahlungsinduzierte Meningeome wurden mit dosisabhängigen Latenzzeiten von 12-49 Jahren bei

Patienten festgestellt, deren Skalp in den 1950er Jahren zur Behandlung von Tinea capitis niedrigdosiert bestrahlt wurde. (13)

Verschiedene Studien beschäftigten sich mit der Entstehung von bestrahlungsinduzierten Meningeomen als Zweitneoplasie. Insbesondere Kinder, die aufgrund einer Leukämie oder eines ZNS-Tumors bestrahlt wurden, zeigten ein fast 10-fach erhöhtes Risiko, median nach 17 Jahren ein Meningeom zu entwickeln. (14) Friedman et al. beschrieben eine erhöhte kumulative Meningeominzidenz über 30 Jahre von 16,4 % nach Bestrahlung von Medulloblastompatienten und Neglia et al. eine kumulative Inzidenz für Meningeome 20 Jahre nach Bestrahlung verschiedener ZNS-Neoplasien von 28,9%. (14, 15)

In einer internationalen Fall-Kontroll-Studie fanden sich erstmals Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer beruflich bedingten Örnebelexposition und dem Aufkommen von Meningeomen. Die geringe Anzahl der exponierten Fälle dieser Studie macht jedoch weitere Untersuchungen bezüglich des Einflusses von Örnebel erforderlich. (16)

Außerdem gibt es Anhalt dafür, dass exogen zugeführte Hormone mit der Entstehung von Meningeomen in Verbindung stehen. (5) Allerdings lässt die Studienlage keine eindeutigen Schlüsse zu, ob etwa Hormonersatztherapien oder orale Kontrazeptiva zur vermehrten Tumorgenese beitragen. (17) Ebenso wenig konnte bestätigt werden, dass Hormonrezeptoren wie Progesteron-, Östrogen- oder Androgenrezeptoren mit der erhöhten Inzidenz von Meningeomen bei Frauen assoziiert sind. (18)

### **2.3 Lokalisation**

Meningeome können überall im zentralen Nervensystem (ZNS) vorkommen. Intrakraniell werden sie als extraaxiale Raumforderungen bezeichnet, da sie von Strukturen außerhalb des Hirnparenchyms ausgehen. Je nach Lage unterscheiden sie sich erheblich in klinischer Symptomatik, operativem Vorgehen und klinischem Verlauf. Das Tentorium cerebelli, welches als derbe Schicht das Großhirn von Hirnstamm und Kleinhirn separiert, bietet die Möglichkeit, Meningeome in infra- und supratentoriell einzuteilen. (19) Zu den supratentoriellen Meningeomen gehören an der Konvexität und an der Falx gelegene Neoplasien. Weiterhin kann eine Einteilung nach Lappenregion, d.h. frontal, temporal, parietal oder okzipital, erfolgen.

Infratentoriell findet man die sogenannten Schädelbasismeningeome, zu denen u.a. Meningeome des Sinus cavernosus, des Tuberculum sellae, des Planum sphenoidale, des lateralen, medialen und medianen Keilbeinflügels des Felsenbeins, des Foramen magnum oder der Olfaktoriusrinne zählen. (20, 21)

## **2.4 Symptomatik**

Bis zu 75 % der diagnostizierten Meningeome präsentieren sich vollkommen asymptomatisch und werden nur als Zufallsbefund erhoben. (22) Bei symptomatischen Patienten hängt die Klinik stark von der Lokalisation und dem Masseneffekt des Tumors ab. Sie leiden oft an Kopfschmerzen, Persönlichkeitsveränderungen, neuropsychologischen Defiziten, fokal-neurologischen Ausfällen und epileptischen Anfällen. (23) In einer Studie von N. Sanai et al., in der 141 Patienten mit Konvexitätsmeningeomen untersucht wurden, waren die häufigsten Symptome Kopfschmerzen (48 %), gefolgt von epileptischen Anfällen (34 %) und Schwäche (21 %). (24) Bei Schädelbasismeningeomen findet man dagegen eher eine Symptomatik, die mit einer Schädigung der sich in der Nähe befindenden Hirnnerven und vaskulären Strukturen, wie z. B. des Sinus cavernosus, zusammenhängt. (1, 19, 25)

## **2.5 Histopathologie**

In Deutschland wird für die Einteilung von Hirntumoren das Klassifikationssystem der World Health Organisation (WHO) verwendet. Es handelt sich um eine histologische Einstufung, die Bedeutung für die Vorhersage des biologischen Verhaltens der Neoplasie hat und im klinischen Alltag die Therapiewahl und die Prognose für den Verlauf des Patienten definiert.

Laut der WHO-Klassifikation von 2016 lassen sich Meningeome in drei Kategorien einteilen. Dabei sind die Kriterien Zelltyp, mitotische Aktivität, Zelldichte, Nekrosen und Hirngewebsinvasion entscheidend. (2)

Ca. 80 % aller Meningeome werden als gutartig (WHO-Grad I) bezeichnet und kommen in folgenden histologischen Varianten vor: meningeothelial, fibromatös (fibroblastisch), transitional (gemischt), psammomatös, angiomatös, mikrozystisch,

sekretorisch, lymphoplasmazellreich, metaplastisch. Das Auftreten mehrerer Arten nebeneinander ist ebenfalls möglich.

Die WHO-Grad II Tumoren machen ca. 20-25 % aller Meningeome aus, wobei man klarzellige, chordoide und atypische unterscheidet. Der sogenannte mitotische Index liegt bei  $\geq 4$  Mitosen pro 10 high-power-fields (HPF). Sind abgesehen davon mindestens drei der fünf folgenden Kriterien vorhanden, spricht man ebenso von WHO-Grad II bzw. atypischen Meningeomen: 1. Erhöhte Zelldichte, 2. Erhöhtes Kern-Plasma-Verhältnis, 3. Flächenförmiges Wachstum, 4. Prominente Nucleoli, 5. Stellen mit spontanen Nekrosen. Wird eine signifikante Hirninvasion festgestellt, führt dies definitiv zum Malignitätsgrad II. (2) Laut der Studie von Backer-Grøndahl et al. mit 196 Patienten stieg die Frequenz der atypischen Meningeome aufgrund der jeweils neuen, 1993, 2000 und 2007 herausgegebenen WHO-Kriterien von 18 % über 26 % auf 30 % mit einem entsprechend geringeren Anteil an benignen Meningeomen. (26) Dieser Anstieg bei der Identifikation atypischer Tumoren bestätigte sich auch in anderen Studien. (27, 28)

Am seltensten sind WHO-Grad III Meningeome mit 1-6 %. Diese schließen anaplastische bzw. maligne, papilläre und rhabdoide Varianten ein, weisen einen mitotischen Index von  $\geq 20$  Mitosen pro 10 HPF und größere Bereiche mit spontanen Nekrosen auf. Typisch sind für WHO-Grad III Meningeome ein aggressiver klinischer Verlauf, hohe Rezidivraten und eine erhöhte Mortalität. (2, 6, 7, 25) Darüber hinaus metastasieren 20 % der papillären Meningeome, was ein weiterer Hinweis auf die aggressive Biologie dieses Tumors ist. (29)

Im Folgenden werden die Begriffe atypisches und WHO-Grad II Meningeom bzw. anaplastisches/malignes und WHO-Grad III Meningeom synonym verwendet.

## **2.6 Maligne Transformation**

Interessant ist, dass auch bei vermeintlich gutartigen Meningeomen eine Progression zu höhergradigen Tumoren beobachtet wird, ein Phänomen namens „maligner Transformation“. Es ist unklar, ob diese aggressiven Läsionen als solche entstehen und zunächst nur ihr malignes Potential nicht vollständig exprimieren oder ob sie aus einem benignen Vorläufertumor hervorgehen. (30, 31) In einer Studie von Rohringer et al. aus dem Jahr 1989 wird berichtet, dass 2 % (4 von insgesamt 193) der

Meningeome von einem gutartigen WHO-Grad maligne transformiert sind. (32) Als Zeitraum für die Malignisierung findet man unterschiedliche Angaben, sie nimmt wohl zwischen 8 Monaten und 26 Jahren in Anspruch. 14 % bis 28,5 % der Rezidive von gutartigen Meningeomen treten dann als atypische oder maligne Läsionen auf. Atypische Meningeome werden sogar zu 26 % bis 33 % zu Tumoren mit maligner Histologie. (30, 33)

## **2.7 Molekulare Pathogenese**

In der Literatur wird oft von einer schrittweisen genetischen Progression gesprochen. (34) Als die fundamentale frühe genetische Veränderung auf dem Weg zu einem maligneren Meningeomtyp wird die bereits erwähnte Deletion auf Chromosom 22 angesehen. Sie kommt in 33 % bis 46 % der benignen, 68 % bis 100 % der atypischen und 73 % bis 100 % der malignen Tumoren vor.

Doch auch sekundäre Deletionen auf den Chromosomen 1p, 6, 9p, 10, 14, 17p, 18 und 19 begünstigen die maligne Entartung. (34-37) So ist ein komplexer Karyotyp laut O. Al-Mefty in der Lage, das Meningeomverhalten möglicherweise schon lange vor einer histologischen Manifestation der Malignität vorherzusagen. (30) V. a. Deletionen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 1 sieht man in Verbindung mit einer atypischen und anaplastischen Entwicklung. (38) Außerdem stehen Abnormalitäten auf Chromosom 14 in Zusammenhang mit einem höheren WHO-Grad und Rezidiven. Das maternal exprimierte Gen 3 (MEG3) auf Chromosom 14q32, das für nicht-codierende RNA codiert, ist im Falle einer Deletion mit aggressiverem Tumorwachstum assoziiert. (39) Zudem ist das Gen NDRG2, positioniert an Stelle 14q11.2, bei anaplastischen Meningeomen konsequent herunterreguliert. (40) Außerdem wurden in malignisierten Meningeomen Mutationen der Promotorregion der Telomerase-reversen Transkriptase gefunden (TERT). Sowohl die abnorme NDRG2-Expression als auch Veränderungen des TERT-Promotors können für eine maligne Progression sprechen. (41)

Auch MicroRNAs (miRNAs), die die Expression vieler Zielgene bei verschiedenen Tumorarten auf epigenetischer Ebene kontrollieren, könnten bedeutend für die Diagnose und Prognose der Meningeomerkrankung sein. So waren mit einer Herunterregulierung von miR-29c-3p und miR-219-5p fortgeschrittene

Meningeomstadien assoziiert und kombiniert mit einer hohen Expression der miR-190a zeigte sich sogar ein erhöhtes Rezidivrisiko bei diesen Patienten. (42) Die bedeutendste epigenetische Veränderung, Meningeome betreffend, wurde von Sahn et al. in einer großen, multizentrischen Studie untersucht. 479 Meningeome wurden von den Autoren auf die sogenannte DNA-Methylierung überprüft und in sechs Methylierungsklassen eingeteilt. Dabei konnte eine präzisere Einschätzung sowohl eines erhöhten Rezidivrisikos bei Patienten mit WHO-Grad I Tumoren als auch eines erniedrigten Rezidivrisikos bei Patienten mit WHO-Grad II Meningeomen vorgenommen werden als durch die WHO-Klassifikation, die bislang als wichtigster Prognosefaktor galt. Mit einer Etablierung dieser diagnostischen Methode könnten Patienten v. a. mit besagten Tumorhistologien individueller beraten werden bezüglich einer nötigen adjuvanten Therapie oder eines möglichen beobachtenden Abwartens. (43)

## **2.8 Biomarker**

Neben den molekulargenetischen Veränderungen bieten Meningeome einige immunhistochemisch aufspürbare Alternationen, die sowohl diagnostischen als auch prognostischen Wert haben und die Entwicklung wirksamer zielgerichteter Therapien ermöglichen können.

Zu den molekularen Markern, die eine Aussage über den Tumorgrad, das Rezidivrisiko und teilweise auch über das Malignisierungspotential zulassen, gehören:

Progesteronrezeptoren (8, 44, 45), Somatostatin-Rezeptoren (46, 47), Fettsäuresynthase (FAS), Fettsäure-bindendes Protein vom Hirntyp (48), Osteopontin, (49, 50), Tumor-Hoden-Antigene (51), RLIP76 (52), CD163 (53), S100A5 (54), Matrixmetalloproteinase-9 (Gelatinase B) (55, 56) und MIB-1 Labeling Index.

Der sogenannte MIB-1 Labeling Index ist der derzeit bedeutendste Proliferationsmarker für Meningeome. MIB-1/Ki-67, ein monoklonaler Antikörper, erkennt und bindet das nukleäre Antigen Ki-67, das während des Zellzyklus (G1-, S-, G2- und M-Phase), aber nicht in der G0-Phase exprimiert wird. (57) Den prozentualen Anteil an immunreaktiven Tumorzellkernen repräsentiert der Labeling Index. (44) Dieser MIB-1 Labeling Index beträgt durchschnittlich 3 % bei benignen, 8 % bei atypischen und 17 % bei anaplastischen Meningeomen. (58) Ab einem Wert von 4 %

ist eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit angezeigt. (44) In der Studie von O. Al-Mefty et al., in der drei progressive Meningeome auf den MIB-1 Labeling Index untersucht wurden, stieg der Wert von durchschnittlich 0,72 (Range 0 bis 1,7) beim Primärtumor auf 10,25 (Range 2,6 bis 34,2) beim Rezidiv. (30) Außerdem wurde in einigen Studien männliches Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor für einen hohen MIB-1 Labeling Index gefunden. Schädelbasismeningeome wachsen normalerweise langsamer und haben einen signifikant niedrigeren MIB-1 Labeling Index als Nicht-Schädelbasis-Meningeome. (59) Jedoch können einerseits auch höhergradige Meningeome niedrige Proliferationsindizes und andererseits benigne Tumoren eine höhere proliferative Aktivität aufweisen, was wiederum auf stärkere Aggressivität hindeuten kann. Problematisch ist zudem, dass es keine standardisierte Immunfärbeprozedur und Interpretation für Ki67-/MIB-1 gibt, wodurch die ermittelten Indizes in verschiedenen Studien variieren können. (44, 60)

V. a. in Zusammenschau mit den histopathologischen Eigenschaften der Meningeome können die genannten Proliferations- und Biomarker wichtige Indikatoren für aggressives Verhalten und Rezidivaufreten darstellen.

## **2.9 Bildgebende Diagnostik**

Die moderne Bildgebung bietet die Möglichkeit, auch schon kleine Tumoren zu detektieren. Da Meningeome jedoch meist langsam wachsen und initial kaum Symptome verursachen, werden sie nicht selten nur zufällig entdeckt. (22)

Vor allem im CT und im T1-gewichteten MRT sind Meningeome durch die fehlende Blut-Hirn-Schranke meist gut als homogen Kontrastmittel aufnehmende Strukturen erkennbar.

Im MRT erscheinen Meningeome überwiegend iso- oder hypointens zum Kortex in der T1-Wichtung und entweder iso- oder hyperintens in der T2-Wichtung, (61, 62) je nach Verkalkungsgrad, Nekrose, zystischen Herden, Vaskularisierung und Zelltyp auch heterogen. (62, 63)

Die Neoplasien variieren in ihrer Form zwischen beinahe sphärischen, länglichen (En-plaque) und multiplen Strukturen und stehen des Öfteren mit duralen Anteilen der venösen Sinus in Verbindung. Eine Invasion des Sinus sagittalis superior (SSS) durch parasagittale Meningeome kann zu schwerwiegenden Komplikationen, wie zum

Komplett- oder Teilverschluss des Sinus mit venöser Stauung und konsekutivem Ödem, führen. Für die bessere Planung der Operation und das Patientenoutcome sind diese vom MRT gelieferten Informationen von immenser Bedeutung. (62, 64, 65)

Das Ausmaß des Hirnödems, das besonders bei den eher seltenen Subtypen (z. B. angiomatös, mikrozystisch, sekretorisch) der WHO-Grad I Meningeome ausgeprägt sein soll, sieht man gut im T2-gewichteten und FLAIR MRT. (66) Ein typisches diagnostisches Kriterium ist der v. a. im MRT sichtbare sogenannte „dural tail“, eine signifikante Kontrastmittelaufnahme der Dura mater, die in 35 bis 80 % auftritt und u.a. relevant für das Ausmaß der Kraniotomie ist. (6, 62)

Im CT stellen sich Meningeome - im Vergleich zum Hirnparenchym - meist isodens, gelegentlich auch hyper- oder leicht hypodens sowie scharf umschrieben und breitbasig an der Dura anheftend dar. Speziell für Informationen über den angrenzenden Knochen ist die Computertomographie von hoher Relevanz. Eine Hyperostose ist dabei eher mit benignen Meningeomen assoziiert und deutet eine Knocheninfiltration an, während bei atypischen und malignen Tumoren oft eine Knochendestruktion vorkommt. Auch Tumorverkalkungen werden in ca. 20 % der Meningeome im CT detektiert. (2, 62, 64, 67)

Neuere Methoden wie die Perfusions- und Diffusionsbildgebung im MRT können wertvolle Hilfsmittel für die Diagnosestellung sein, aber darüber hinaus auch Aussagen über die Histologie und das biologische Verhalten der Meningeome zulassen. So wird erhöhte Diffusionsrestriktion im „diffusion tensor imaging“ (DTI) gewichteten MRT im Zusammenhang mit aggressiveren Tumoren gesehen. (68) Die Perfusionsbildgebung erlaubt es, die Blutversorgung von Tumoren über die Messung des Kontrastmittels während der Gewebepassage darzustellen. Benigne Meningeome werden typischerweise über durale Äste der A. carotis externa versorgt, ohne eine Blut-Hirn-Schranke, was sie für das Kontrastmittel Gadolinium permeabel macht. Aggressivere Tumoren dagegen bekommen auch Anschluss an Äste der A. carotis interna über piaie Brücken, die eine Blut-Hirnschranke enthalten. (64) Zhang et al. fanden bei der Untersuchung des peritumoralen Ödems mit Hilfe der Perfusions-MRT einen signifikanten Unterschied zwischen benignen und malignen Meningeomen. (69) Auch wenn sich diese Art von Bildgebung im klinischen Alltag noch nicht etabliert hat, kann sie in Zusammenschau mit anderen Faktoren helfen, die biologische Verhaltensweise des Gewebes abzusehen. Ebenso könnte das Verständnis der

Perfusionscharakteristika beim Monitoring neuer systemischer Therapiemethoden nützlich sein.

Die radiologisch identifizierbaren Parameter wie Knocheninfiltration, Sinusinfiltration, Hirnödemen und Tumorgöße werden in dieser Studie erfasst und in den für das Outcome und die Prognose wichtigen Analysen berücksichtigt.

## **2.10 Therapie**

Der Goldstandard der Therapie bei symptomatischen oder rasch wachsenden Meningeomen ist die sogenannte Gross Total Resektion (GTR), die die operative, vollständige Resektion bezeichnet. Wird dabei die Anhaftungsstelle des Tumors an der Dura und der infiltrierte oder abnorme Knochen entfernt, spricht man von einer Simpson-Grad I Resektion, wird die Anhaftungsstelle an der Dura nur koaguliert von einer Simpson-Grad II Resektion (vgl. Tabelle 1). (70, 71) Diese komplette Tumorentfernung führt zu einem längeren krankheitsfreien Überleben. (72) Der entstandene Defekt in der Schädeldecke kann mit einer intraoperativen Kranioplastik gedeckt werden. Mit Einführung der Neuronavigation und des chirurgischen Mikroskops konnten im Lauf der letzten Jahrzehnte immer bessere Resektionsraten erreicht werden. (25) Darüber hinaus ermöglichen diese Techniken eine Operation mit linearen Inzisionen, direkten Zugängen und kleinen, präzisen Kraniotomien, was wiederum die OP-Zeit, Morbidität, Dauer der Wundheilung und kosmetische Beeinträchtigungen verringert. (65, 73) So führt die chirurgische Resektion bei den meisten benignen und teilweise auch bei den atypischen Meningeomen zu einer effektiven Tumorkontrolle. (74) Jedoch können die operativen Möglichkeiten durch unmittelbare Nähe zu sensiblen neurovaskulären Strukturen eingeschränkt sein.

Bei höhergradigen Tumoren folgt der Operation in vielen Fällen eine Radiotherapie, die man in der heutigen Zeit überwiegend in Hochpräzisionstechnik anwendet. (3, 6, 75, 76) Die adjuvante Radiotherapie wird typischerweise in 25 bis 30 Fraktionen mit je 1,8 Gy für einen Zeitraum von fünf bis sechs Wochen mit einer Gesamtdosis von 54 Gy appliziert. (77) Alternativ wird auf die sogenannte Radiochirurgie zurückgegriffen, bei der in einer einmaligen Sitzung eine hohe Strahlendosis von 13 bis 20 Gy lokal hochpräzise verabreicht wird. Diese Behandlung kommt nicht nur adjuvant, sondern auch als Primärtherapie in Frage, v. a. bei kleinen oberflächlich gelegenen benignen,

bei höhergradigen, bei rezidivierenden oder nur teilweise resezierten Meningeomen, die im Durchmesser kleiner als 35 mm sind. Dabei ist jedoch das Morbiditätsausmaß, gemessen beispielsweise an der peritumoralen Ödembildung, bei supratentoriellen Meningeomen im Vergleich zu Schädelbasismeningeomen erhöht und muss bei der Therapiewahl berücksichtigt werden. (6, 8, 72, 78, 79)

Dennoch ist gerade für ältere, multimorbide Patienten mit einem hohen OP-Risiko die Strahlentherapie eine Alternative. (1)

Bei inoperablen, strahlungsresistenten und bei den sehr seltenen metastasierenden Meningeomen kommt als weitere Behandlungsmöglichkeit die systemische Therapie hinzu, allerdings sind Chemo- und Hormontherapien noch wenig erfolgreich. (1, 3, 6, 72) Zu den antineoplastisch eingesetzten, systemischen Mitteln gehören u.a. eine Kombination aus Cyclophosphamid, Adriamycin und Vincristin (80), Zytostatika wie Hydroxyurea, Temozolomid, Irinotecan und Trabectedin (8, 72, 81, 82), Tyrosinkinaseinhibitoren wie Imatinibmesilat und Sunitinib (83, 84), der Progesteron-Rezeptor-Antagonist Mifepriston (74, 85, 86), Somatostatin-Analoga (46), Interferon-alpha (87) und Angiogenese-Hemmer wie Bevacizumab.

Der monoklonale Antikörper Bevacizumab, der als Angiogenese-Hemmer in den vascular-endothelial-growth-factor (VEGF)-Signalweg eingreift, scheint antitumorös zu wirken. (88-91) Eine aktuelle Phase-II-Studie soll den Nutzen einer Einzeltherapie mit Bevacizumab weiter untersuchen (Clinicaltrials.gov identifier: NCT01125046). Der Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib greift sowohl am VEGF-Rezeptor als auch am platelet-derived-growth-factor (PDGF)-Rezeptor an und konnte in einer Phase-II-Studie gemäß den RANO-Kriterien in seiner Effektivität bereits bestätigt werden. (81, 84)

Alle genannten Medikamente wurden über die Jahre hinweg in kleinen Studien getestet, jedoch konnte bislang höchstens eine Stabilisierung der Tumorerkrankung beobachtet werden. Eine Verbesserung bezüglich des progressionsfreien oder Gesamtüberlebens ließ sich in einer prospektiven Studie noch nicht bestätigen. (85)

## **2.11 Prognose**

Bei den gut etablierten Faktoren, die den Verlauf einer Meningeomerkrankung prognostizieren, muss man zwischen klinischen, histopathologischen und biologischen Parametern unterscheiden. Die meisten der bereits genannten genetischen und

immunhistochemischen Entdeckungen bedürfen weiterer Erforschung und die wenigsten wiederum werden in unmittelbarer Zeit aufgrund ihrer Komplexität Anwendung im klinischen Alltag finden.

Da die meisten Meningeome gutartige Tumoren sind, ist für eine Beurteilung des Outcomes nach operativer Therapie in erster Linie das progressionsfreie Überleben von Bedeutung, welches sowohl durch die Progression eines Residualtumors als auch durch Rezidive beeinträchtigt werden kann. Ketter et al. fanden bei 661 operierten Patienten mit Meningeomen ein Rezidivrisiko von 8 %. (38)

Als relevanteste Prognosefaktoren gelten der WHO-Grad und das Resektionsausmaß nach Simpson. (6, 65, 92) In der WHO-Klassifikation von 2016 wird von Rezidivraten nach operativer Entfernung bei WHO-Grad I/II/III von ca. 7-25 % bzw. 29-52 % bzw. 50-94 % berichtet. (2)

Die 1957 von Donald Simpson veröffentlichte Arbeit über das Wiederkehren von intrakraniellen Meningeomen nach operativer Resektion und seine darin beschriebene Einteilung der Resektionsgrade in 5 Radikalitätsstufen hat auch heute noch immense Bedeutung (Tabelle 1). (70) So ist nach niedriggradigen Simpson-Resektionen die Rezidivwahrscheinlichkeit im Vergleich zu höhergradigen deutlich verringert. (71, 93) Das Resektionsausmaß hängt wiederum von der Tumorgröße, dem Invasionsausmaß, der Nähe zu lebenswichtigen neurovaskulären Strukturen und nicht zuletzt von den Fähigkeiten des Neurochirurgen ab. (2)

**Tabelle 1. Klassifikation des Resektionsausmaßes von Meningeomen nach Simpson**

Simpson-Grad	Definition
I	Makroskopische Kompletresektion des Tumors, mit Entfernung seiner duralen Anheftungsstelle, des abnormen Knochens und gegebenenfalls des betroffenen venösen Sinus
II	Makroskopische Kompletresektion mit Thermokoagulation der duralen Anheftungsstelle
III	Makroskopische Kompletresektion ohne Entfernung oder Thermokoagulation der duralen Anheftungsstelle oder extraduraler Anteile, wie z. B. hyperostotischer Knochen
IV	Teilresektion, mit Verbleib intraduralen Tumors in situ
V	Einfache Dekompression, mit oder ohne Biopsie

Bei den biologischen Prognoseparametern hat der bereits erwähnte Biomarker und Proliferationsindex MIB-1 Labeling besondere Bedeutung, da er gemäß den Angaben in der Literatur ab einem Wert von 4 % ein erhöhtes Rezidivrisiko anzeigen kann. (44, 94, 95)

Wie bereits angedeutet, hat zudem der Verlust von Genmaterial auf den Chromosomen 1p und 14q einen negativen Einfluss auf die Prognose. (37) Treten diese Deletionen im Vorläuferzellklon auf, gepaart mit einer Tumorgröße von > 50 mm, sind sie ein unabhängiger Risikofaktor für benigne Meningeome in den ersten zweieinhalb Jahren nach Resektion zu rezidivieren, wobei das Risiko bei 45 % liegt. (96) Außerdem kann ein veränderter TERT-Promotor, wie oben beschrieben, maligne Progression zu einem höheren WHO-Grad anzeigen und damit auch auf ein erhöhtes Rezidivrisiko hinweisen. (41)

Weitere prognostische Kriterien können das Alter und Geschlecht des Patienten, Knochenveränderungen, die Tumorgröße und die Tumorlokalisation sein. (1, 20, 92, 97-99) So weisen Nicht-Schädelbasis-Meningeome, sowie männliches Geschlecht ein erhöhtes Malignitätsrisiko und in Folge dessen auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv auf. (38, 100)

Wie bereits erwähnt wird auch eine im DTI gewichteten MRT erhöhte Diffusionsrestriktion im Zusammenhang mit aggressiveren Tumoren gesehen. (68) Abgesehen von den genetischen sollen all diese Faktoren in der vorliegenden Arbeit auf ihren prognostischen Wert hin überprüft werden.

## **2.12 Ziele der Arbeit**

Diese retrospektive Studie soll in erster Linie den klinischen Verlauf von supratentoriellen Meningeomen nach mikrochirurgischer Resektion darstellen und im gleichen Zuge die Behandlungsstruktur und -güte dieser Entität sowie das funktionelle und onkologische Patientenoutcome am Universitätsklinikum Regensburg beleuchten. Ziel ist es, den Patienten, die mit diesen supratentoriellen Tumoren zur Behandlung kommen, sowohl Wahrscheinlichkeitsaussagen über den Verlauf ihrer Erkrankung geben zu können als auch ein noch besser abgestimmtes Behandlungskonzept zu erstellen.

Man stelle sich beispielsweise eine 68-jährige Patientin vor, die mit einem golfballgroßen Konvexitätsmeningeom nach stattgehabtem Krampfanfall in der neurochirurgischen Ambulanz zur Beratung erscheint. Sollte ihr aufgrund der Tumorgroße und –lokalisierung unbedingt zu einer Operation geraten werden? Mit welcher Wahrscheinlichkeit bleibt sie danach anfallsfrei? Und sollte eine Komplettresektion das Ziel sein oder genügt doch eine Entlastung im Sinne einer Teilentfernung des Meningeoms? Mit welchen Komplikationen muss kurzfristig gerechnet werden und wie ist die Langzeitprognose?

Dem Neurochirurgen soll ermöglicht werden, klarere Indikationen zu stellen, ob und wie aggressiv reseziert werden muss und wie sein operatives Vorgehen das Outcome des jeweiligen Patienten im Sinne eines progressionsfreien Überlebens (PFS) ohne neurologische Funktionsausfälle und sogar das Gesamtüberleben (OS) beeinflusst. Konkret sollte das Ziel der Operation möglichst eine Verbesserung oder zumindest keine Verschlechterung des Karnofsky Performance Index sein, eines soliden Maßstabs des sonst schwer greifbaren Begriffs der symptombezogenen „Funktionalität“ des Patienten. (101)

Neben diesen Aspekten bilden die folgenden Punkte die Grundlage zur Indikationsstellung zur Operation:

1. Etablierung einer histologischen Diagnose
2. Einordnung des Malignitätsgrades
3. Entlastung des intrakraniellen Drucks
4. Dekompression eloquenter Hirnareale

Die Güte der Behandlung soll anhand von Komplikationsraten analysiert werden. Dabei wird unmittelbar postoperativ die Häufigkeit allgemeiner und spezieller Komplikationen betrachtet. Zu den Allgemeinen gehören etwa Nachblutungen, Liquorfisteln, Wundheilungsstörungen und -infektionen oder thrombembolische Ereignisse, während spezielle Komplikationen sich auf die Zustandsänderung der Symptomatik beziehen. Unterschieden werden muss dann noch zwischen transienten und permanenten Komplikationen.

Im Zuge der statistischen Berechnungen sollen also auch die Faktoren herausgefunden werden, die sowohl mit einem erhöhten Rezidivrisiko als auch mit einem frühen Auftreten von Rezidiven, also einem verkürzten PFS, assoziiert sind. Rezidive wirken sich nicht nur ungünstig auf die Tumorkontrolle aus, sondern können ebenfalls drastisch die Morbidität erhöhen. (30) Des Weiteren richtet sich auch die Art

und Intensität der Nachbehandlung nach dem biologischen Verhalten des Meningeoms.

Um die Synopse der Gesamtsituation der Behandlung supratentorieller Meningeome in Regensburg zu vervollständigen, ist es auch wichtig, das Gesamtüberleben zu betrachten. Oft wird es als zweitrangig eingeschätzt, da es sich bei diesen Tumoren zumeist um gutartige Neoplasien handelt, bei denen das PFS im Vordergrund steht. Allerdings zeigt sich auch, dass im Laufe der letzten Jahre der Anteil an höhergradigen Meningeomen gestiegen ist und das Gesamtüberleben sichtlich reduziert sein kann. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug bei den von Pasquier et al. beschriebenen 119 Patienten mit atypischen und malignen Meningeomen 67,5 % und 60 %. (102) Prädiktoren für verkürztes Gesamtüberleben werden im vorliegenden Kollektiv ebenso untersucht wie potentiell mit tumorbedingtem Sterben assoziierte Faktoren.

Interessant ist weiterhin die Betrachtung der speziellen Entität des supratentoriellen Meningeoms, der bisher in der Literatur nur wenig Beachtung geschenkt wurde. Wie bereits erwähnt, rufen diese Tumoren schon lokalisationsbedingt eine andere Symptomatik hervor als ihre infratentoriellen Korrelate. Allerdings wurde in verschiedenen Studien auch von einem aggressiveren biologischen Verhalten der supratentoriellen Meningeome berichtet. (20, 38, 100) Backer-Grøndahl et al., D. Pasquier et al. und auch Sade et al. beschrieben eine höhere Inzidenz atypischer und/oder maligner Meningeome bei Lokalisation an Falx und/oder Konvexität. (26, 102, 103) Auch in einer Studie von Kane et al. mit 378 Patienten wiesen Meningeome außerhalb der Schädelbasis-Region ein zweifach erhöhtes Risiko auf, WHO-Grad II oder III zu sein. (100) Eine mögliche Erklärung ist laut Sade et al. eine Abweichung im embryonalen Ursprung der Zellen infra- und supratentorieller Meningeome. Es wird angenommen, dass Meningeome aus einer Prostaglandin D-Synthase (PGDS) positiven Vorläuferzelle entstehen, die sowohl der inneren Dura mater als auch äußeren Anteilen der Pia mater gemeinsam ist. Im Bereich der Schädelbasis entstammt diese Vorläuferzelle dem Mesoderm, während sie an der Konvexität aus der Neuralleiste hervorgeht. (104) Abgesehen vom zellulären Herkunftsunterschied könnte eine weitere Erklärung für die erhöhte Malignitätstendenz supratentorieller Meningeome ihr meist langsames, verdrängendes Wachstum und die lokalisationsbedingt zunächst milde Symptomatik sein. Auf Grund dessen werden diese Tumoren in vielen Fällen spät entdeckt und haben so länger Zeit, sich auf molekularer Ebene zu verändern und z. B. chromosomale Abnormalitäten zu

entwickeln. (30, 103) Tatsächlich wurden bei Meningeomen außerhalb der Schädelbasis-Region prozentual signifikant mehr Zellen mit einer 1p-Deletion gefunden. (59)

Laut S. L. McGovern et al. stellen Schädelbasis- und Nicht-Schädelbasismeningeome unterschiedliche klinische Erscheinungen dar. Benigne Meningeome außerhalb der Schädelbasis-Region weisen ein besseres PFS auf als die der Schädelbasis, da sie u.a. zugänglicher für die Gross-Total-Resektion (GTR) sind. Rezidivieren diese Neoplasien allerdings, kommt es häufiger zu einer Wiederkehr mit höherem WHO-Grad, was mit einem schlechteren PFS assoziiert ist. (20)

Im Fokus dieser Studie sollen also sowohl das biologische und klinische Verhalten supratentorieller Meningeome stehen als auch die Beziehung zwischen operativer Resektion und dem Outcome der Patienten. Konkret werden die reale Behandlungsstruktur, die Güte der chirurgischen Therapie und das funktionelle und onkologische Outcome, inklusive Überlebensprofil, einer großen Patientenpopulation mit supratentoriellen Meningeomen reflektiert und ein Vergleich mit anderen, in der Literatur beschriebenen Studien der Versorgungsforschung angestellt.

### **3 Patienten und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Um die Fragen nach der Behandlungsstruktur und –güte sowie dem funktionellen und onkologischen Outcome bei Patienten mit supratentoriellen Meningeomen am Universitätsklinikum Regensburg beantworten zu können, wurde eine retrospektive Analyse von prospektiv, konsekutiv gesammelten Daten durchgeführt.

#### **3.2 Patientenkollektiv**

Insgesamt wurden für die Datenerhebung aus dem Kollektiv aller Patienten, die im Zeitraum von 2003 bis 2013 am Universitätsklinikum Regensburg aufgrund eines neu-diagnostizierten intrakraniellen Meningeoms behandelt wurden, die herausgesucht, bei denen eine mikrochirurgische Operation an einem rein supratentoriellen Meningeom durchgeführt wurde. So ergaben sich für die Studie 300 behandelte Patienten mit der histologisch und durch Bildgebung bestätigten Diagnose eines supratentoriellen Meningeoms. 209 Patienten waren weiblich, 91 männlich (2,3:1). Als supratentorielle Meningeome wurden Falx- und Konvexitätsmeningeome definiert, die sich oberhalb des Tentorium cerebelli befanden. Patienten mit tentoriellen Meningeomen, die oft supra- und infratentorielle Anteile haben, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Ebenso war ein Alter von unter 18 Jahren ein Ausschlusskriterium. Das durchschnittliche Alter lag bei 58,7 Jahren (24,4 - 89,1 J; SD: 14,1). Eine weitere Selektion erfolgte nicht. Da ab dem Jahr 2003 die Patienten- und Therapiedokumente digital hinterlegt waren, wählte man dieses als Beginn der Untersuchungen. Einbezogen wurden konsekutiv alle relevanten Patienten, die bis Ende des Jahres 2013 operiert wurden, da der darauf folgende Zeitraum von ca. 18 Monaten bis zum Beginn der Datenerhebung im Juni 2015 für das Follow-Up (FU) als ausreichend angesehen wurde. Abschlussdatum der Datenerhebung war der 20.10.2015. Die mediane FU-Zeit betrug 7,2 Jahre (86,2 Monate) (0 - 153,4 M, Mittelwert: 88,2 M).

### 3.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte in den Räumlichkeiten der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Regensburg, dem Studienbüro der Klinik für Neurologie bzw. des Tumorzentrums.

#### 3.3.1 Parameter

Mit Hilfe von gesammelten digitalen Arztbriefen, Radiologie-Befunden, CT/MRT-Bildgebung, OP-Berichten und Pathologie-Befunden wurden die Krankheitsverläufe im Hinblick auf folgende Parameter dokumentiert:

- Alter
- Geschlecht
- OP- Datum
- Vorerkrankungen
- Anamnestische Initialsymptomatik
- Status der Patienten präoperativ, postoperativ und im FU
  - Neurologische Symptome (Hemiparese, Hirndruck, Aphasie, Gesichtsfeldausfall, Krampfanfall, Hirnnervendefekt)
  - KPI (Karnofsky Performance Index)
  - Neurologie Score (Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale (MRC-NPS))
- Diagnose
  - Lokalisation (rechts, links, beidseits)
  - Lobäre Lokalisation (frontal, temporal, parietal, okzipital, gemischt)
  - Ödem (präoperativ (j/n), postoperativ(j/n))
  - Sinusinfiltration (j/n)
  - Knocheninfiltration (j/n)
  - Maximaler Tumordiameter in mm
  - Notfall (j/n)
  - Einblutung (tumorbedingt)
- Molekularer Status / Histologie

- Histologischer Subtyp (meningeothelial, fibromatös (fibroblastisch), transitional, psammomatös, angiomatös, mikrozystisch, sekretorisch, lymphoplasmazellreich, metaplastisch, atypisch, klarzellig, chordoid, anaplastisch, papillär, rhabdoid)
- Textur (derb, weich)
- MIB-1 Labeling Index
- WHO-Grad (I, II, III; je nach aktueller WHO-Klassifikation)
- Blutungsneigung (j/n)
- Operative Therapie (mit oder ohne Navigationssystem, Kranioplastik, Duraplastik)
- Neurochirurgische Behandlungsgüte
  - Resektionsausmaß (nach Simpson I-V)
  - Komplikationen / Rate (30 Tage: Lungenembolie, Sinusvenenthrombose, Wundheilungsstörung, Liquorfistel, intrakranielle Blutung/Hämatom, erhöhter Hirndruck, Pneumonie, kardiale Komplikation, Hirninfarkt, Tod)
- Adjuvante Therapie
  - Bestrahlung – Gesamtdosis, Fraktionierung
  - Chemotherapie
  - Bestrahlung bei 1. und 2. Rezidiv
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Rezidivaufreten
- Gesamtüberleben
  - Sterbedatum
  - Todesursache (tumorbedingt, andere)

Bei einigen Patienten waren keine ausreichenden FU-Informationen vorhanden. Deshalb wurde im Tumorzentrum Regensburg eine Abfrage zu den gewünschten FU-Daten durchgeführt. Es wurde ermittelt, dass insgesamt 49 Patienten gestorben waren, davon 19 tumorbedingt. Für die übrigen Patienten gab es keine Angaben, woraufhin die Datenerhebung abgeschlossen wurde.

### **3.3.2 Beurteilung des Patientenstatus**

Es wurden folgende Beurteilungszeitpunkte bestimmt:

- Präoperativ
- Postoperativ (bis zu 30 Tage nach der Operation)
- FU (letzter Arztbrief, der auf den Status der Erkrankung schließen ließ)

Um eine etwaige Änderung der Symptomatik beim Patienten bewerten zu können, wurde ein Zifferncode eingeführt, welcher eine quantitative, ordinale Einschätzung der Symptomatik erlaubt.

0 = asymptomatisch oder Symptome ohne Bezug zum Tumor

1 = Verbesserung der Symptomatik

2 = Symptomatik vorhanden bzw. keine Änderung

3 = Verschlechterung der Symptomatik

Präoperativ wurden eine vorhandene oder nicht vorhandene Hemisymptomatik, Aphasie, ein Gesichtsfeldausfall und Hirnnervendefekt jeweils mit 0 oder 2 gekennzeichnet. Postoperativ wurde der Status des Patienten neu bewertet und ebenso im FU. Die FU-Daten beziehen sich auf den postoperativen Status. All dies ermöglicht es, durch Subtraktion der postoperativen Ziffer von der präoperativen und durch Subtraktion der FU-Ziffer von der postoperativen eine mögliche Symptomatikänderung in Form einer Ziffer darzustellen und leichter in der Statistik zu verarbeiten.

### **3.3.3 Beurteilungssysteme**

#### **3.3.3.1 Simpson-Klassifikation**

Das Ausmaß der Resektion des supratentoriellen Meningeoms wurde mit Hilfe der Simpson-Klassifikation (vgl. Tabelle 1) bestimmt. (70) Die Gross-Total-Resektion (GTR) entspricht den Simpson-Graden I und II, während die Subtotal-Resektion (STR) für die Simpson-Grade III, IV und V steht.

#### **3.3.3.2 Neurologie Score MRC-NPS**

Für die Bewertung der neurologischen Performance des Patienten wurde die sogenannte Medical Research Council-Neurological Performance Scale (MRC-NPS) verwendet (Tabelle 2). (105)

**Tabelle 2. Medical Research Council-Neurological Performance Scale (MRC-NPS)**

MRC-NPS	Definition
1	Kein neurologisches Defizit.
2	Leichtes neurologisches Defizit, aber Funktion adäquat.
3	Neurologisches Defizit verursacht mäßige funktionelle Einschränkung, z. B. Bewegung von Gliedmaßen nur mit Schwierigkeiten, mäßige Dysphasie, Parese und visuelle Störungen.
4	Neurologisches Defizit verursacht schwerwiegendere funktionelle Einschränkungen, z. B. Unfähigkeit zur Bewegung von Gliedmaßen, Vergröberung der Sprache, Sehstörungen.
5	Keine brauchbare, bewusst einsetzbare Funktion

### 3.3.3.3 Karnofsky Performance Index

Der in der onkologischen Wissenschaft gut etablierte Karnofsky Performance Index ist für die Beurteilung der Gesamt-Performance essenziell (Tabelle 3).

**Tabelle 3. Karnofsky Performance Index**

KPI	Definition
100%	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90%	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
80%	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70%	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60%	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
50%	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40%	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30%	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20%	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10%	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0	Tod.

### **3.3.4 Nachsorge**

Grundsätzlich wurden bei jedem Patienten innerhalb von 24 Stunden postoperativ eine CT-Bildgebung und drei Monate später ein Basis-MRT durchgeführt. Bei benignen Meningeomen wurde der Patient dann über insgesamt fünf Jahre zur jährlichen Kontrolle einbestellt. Danach wurde das Beobachtungsintervall auf zwei Jahre erhöht. Nach etwa zehn Jahren unauffälliger Befunde wurde die Kontrollbildgebung eingestellt. Bei atypischen Meningeomen sollte alle sechs Monate radiologisch untersucht werden, nach fünf Jahren jährlich, bei malignen Meningeomen alle drei oder sechs Monate je nach initialer Wachstumskinetik. Die Nachsorgeintervalle entsprechen den jüngsten Empfehlungen der EANO (European Association of Neuro-Oncology). (106)

### **3.3.5 Rezidivanalyse**

Ein Rezidiv bzw. Progress wurde definiert als eine progressive Erkrankung durch einen Tumorrest und als Wiederkehr nach makroskopisch radikaler Resektion in der neuroradiologischen Bildgebung. Die Zeit bis zu einem Rezidiv wurde ab dem Zeitpunkt der Resektion bis zur Operation des Rezidivs gerechnet.

Bei 21 Patienten waren bereits die Primärfälle Rezidive, die zur Vereinfachung der Auswertung wie die übrigen Primärfälle behandelt wurden.

## **3.4 Datenverarbeitung und statistische Analyse**

Die relevanten Daten wurden in einer EDV-Datenbank im Programm Filemaker Pro zusammengeführt und zur Datenverarbeitung in Microsoft Excel exportiert. Zur Pseudonymisierung und zum Datenschutz wurden die Patientennamen nur in Form von Patientenidentifikationsnummern in der Tabelle aufgeführt. Die Auswertung der deskriptiven Statistik erfolgte mit Microsoft Excel. Für stetige Merkmale wurden Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung bestimmt, für kategoriale Variablen absolute und relative Häufigkeiten. Die vergleichende Statistik wurde mit dem Programm Stata (Version 14.2; Stata Corporation, College Station, USA) durchgeführt. Für den Vergleich der nicht-normalverteilten Scores für das funktionelle Patientenoutcome (KPI und MRC-NPS) wurde der Friedman-Test mit

wiederholten Messungen auf Rangniveau durchgeführt. Anschließend wurden multiple paarweise Vergleichsprozeduren nach Dunn's Methode angestellt, um die sich unterscheidenden Gruppen zu isolieren. Kategoriale Variablen wurden in ihrer Häufigkeitsverteilung anhand des Chi-Quadrat-Tests auf stochastische Unabhängigkeit hin geprüft.

Der Einfluss verschiedener Variablen (Alter, Geschlecht, WHO-Grad, MIB-1 Labeling Index, Simpson-Grad, Lokalisation, Tumorgröße, Sinusinfiltration, Knocheninfiltration) auf eine permanente Verschlechterung, das Rezidivaufreten, PFS, tumorbedingtes Überleben und OS wurde durch eine univariate Analyse ermittelt und für die kategoriellen Variablen mit einem Chi-Quadrat Test verglichen, für die stetigen Variablen mittels logistischer Regression. Um eine mögliche Beeinflussung durch Confounder zu minimieren, folgte die Überprüfung aller Variablen, die sich im univariaten Vergleich als signifikant erwiesen hatten, in einer geordneten logistischen Regressionsanalyse. Das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) als Parameter des onkologischen Outcomes wurden sowohl berechnet als auch mittels Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen geschätzt. Um die verschiedenen tumor- und therapierelevanten Variablen auf ihren prognostischen Wert bezüglich des PFS und OS zu prüfen, wurden Log-Rang-Tests und anschließend Cox-Regressionsanalysen durchgeführt.

Ein P-Wert von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 4 Ergebnisse

Es werden die für die Arbeit essenziellen Ergebnisse der statistischen Berechnungen auf Grundlage des im vorherigen Abschnitt beschriebenen Patientenkollektivs dargestellt.

### 4.1 Patientencharakteristika

#### 4.1.1 Initiale Symptompräsentation

Etwa ein Drittel der 300 Patienten präsentierte sich initial mit Kopfschmerzen (32,3 %). Das zweithäufigste Symptom waren epileptische Anfälle (18,0 %). Darunter zählten sowohl primär als auch sekundär generalisierte Krampfanfälle. Ähnlich viele Patienten erlitten eine Hemiparese (17,3 %). Bei 45 Patienten (15,0 %) trat Schwindel auf, während 37 Patienten (12,3 %) eine Sensibilitätsstörung aufwiesen. Darunter wurden sowohl Hypästhesien und Kribbelparästhesien als auch andere Formen der Dysästhesie gezählt. Aphasie sowie fokale Krampfanfälle traten jeweils bei etwa 10 % der Patienten auf. Viele Patienten wiesen mehrere Symptome gleichzeitig auf. Bei 34 Patienten (11,3 %) wurde die Meningeomdiagnose als Zufallsbefund erhoben, d. h. es lag keine meningeomabhängige Symptomatik vor, und es wurde aus anderem Grund eine Bildgebung angestrebt, bei der das Meningeom zufällig entdeckt wurde. Tabelle 4 zeigt die gesamte Initialsymptomatik nochmals im Überblick.

**Tabelle 4. Initiale Symptompräsentation**

Symptom	Anzahl der Patienten (%)
Kopfschmerz	97 (32,3 %)
Epileptischer Anfall	55 (18,3 %)
Hemiparese	52 (17,3 %)
Schwindel	45 (15,0 %)
Sensibilitätsstörung	37 (12,3 %)
Zufallsbefund	34 (11,3 %)
Aphasie	31 (10,3 %)
Fokaler Anfall	30 (10,0 %)
Sehstörung	26 (8,7 %)

Gedächtnisstörung	20 (6,7 %)
Gangstörung	17 (5,7 %)
Hörstörung	12 (4,0 %)
Übelkeit	12 (4,0 %)
Facialisparese	11 (3,7 %)
Wesensveränderung	10 (3,3 %)
Sturz	10 (3,3 %)
Migräne	10 (3,3 %)
Koordinationsstörung einer Extremität	9 (3,0 %)
Konzentrationsstörung	8 (2,7 %)
Monoparese	8 (2,7 %)
Müdigkeit	7 (2,3 %)
Beule/Schwellung	7 (2,3 %)
Antriebsminderung	6 (2,0 %)
Orientierungsstörung	5 (1,7 %)
Vigilanzminderung	3 (1,0 %)
Schwäche	3 (1,0 %)

Notfallmäßig mussten sechs (2,0 %) der 300 Patienten behandelt werden.

#### **4.1.2 Komorbiditäten**

Komorbiditäten waren bei 244 Patienten (81,3 %) vorhanden. Dabei traten am häufigsten auf: 38,3 % Arterielle Hypertonie, 15,3 % Schilddrüsenerkrankungen und 13,0 % Diabetes mellitus, gefolgt von 10,0 % Tumorerkrankungen, 9,3 % Adipositas, 4,0 % KHK, 3,6 % Nikotinabusus und 3,3 % COPD.

#### **4.1.3 Tumor-Charakteristika**

##### **4.1.3.1 Lokalisation**

Bei den 300 Meningeompatienten fanden sich 173 Konvexitätsmeningeome (57,7 %) und 102 Falxmeningeome (34,0 %). 7 Meningeome (2,3 %) befanden sich parasagittal, also in unmittelbarer Nähe des Sinus sagittalis superior. Diesen parasagittalen Meningeomen sind auch einige der Konvexitäts- und der Falxmeningeome

zugeordnet. 18 Meningeome (6,0 %) konnten nicht näher lokalisiert werden. 45,3 % der Tumoren waren rechtshemisphärisch, 49,0 % linkshemisphärisch und 5,7 % auf beiden Seiten zu finden.

Die häufigsten lobären Lokalisationen der Meningeome verteilten sich wie folgt: frontal (47,3 %), fronto-parietal (23,7 %), parietal (10,3 %), parieto-okzipital (5,3 %), okzipital (4,7 %), temporal (4,7 %), fronto-temporal (2,6 %), temporo-parietal (1,0 %) und temporo-okzipital (0,3 %).

#### 4.1.3.2 Histopathologische Analyse

Die histopathologische Untersuchung ergab bei 84,3 % (253/300) einen WHO-Grad I, bei 14,7 % (44/300) der Patienten einen WHO-Grad II und nur 1,0 % (3/300) wies einen WHO-Grad III Tumor auf. Bei drei Patienten (1,0 %) war der WHO-Grad unbekannt. Als häufigste histologische Tumorsubgruppen wurden bestimmt: meningotheiomatös (20,3 %), fibromatös (14,7 %) und transitionell (8,3 %). Eine Übersicht über die Tumorsubgruppen zeigt Tabelle 5.

Bei 19 Männern und 28 Frauen wurden höhergradige Meningeome festgestellt (m:w = 1:1,5).

**Tabelle 5. Histologische Subgruppen aufgeteilt nach WHO-Grad**

WHO-Grad I		WHO-Grad II		WHO-Grad III	
Meningotheliomatös	61 (20,3 %)	Atypisch	24 (8,0 %)	Anaplastisch	3 (1,0 %)
Fibromatös	44 (14,6 %)	Chordoid	1 (0,3 %)		
Transitionell	25 (8,3 %)				
Psammomatös	11 (3,7 %)				
Angiomatös	8 (2,7 %)				
Sekretorisch	4 (1,3 %)				
Mikrozystisch	4 (1,3 %)				
Gemischt (versch. Typen)	21 (7,0 %)				
Unbekannt	94 (31,3 %)				
<b>Gesamt (n= 300)</b>	<b>253 (84,3 %)</b>		<b>44 (14,7 %)</b>		<b>3 (1,0 %)</b>

Der mittlere MIB-Index betrug 5,3 % (1 – 60 %). Bei 40 Patienten war kein MIB-Index-Wert ermittelbar.

Die makroskopische Textur der Tumoren variierte erheblich und oft gab es Mischformen. Am häufigsten wurden derbe Anteile gefunden (54,7 %), gefolgt von weichen (35,0 %), bröckeligen (12,7 %), knöchernen (7,7 %) und knotigen (5,0 %). Für 8,7 % der Meningeome konnte keine Angabe gemacht werden.

Bei zwei Patienten (0,7 %) lag eine Neurofibromatose Typ 2 vor.

#### **4.1.3.3 Radiologische Funde**

Eine Sinusinfiltration wurde bei 72 der 300 Patienten (24,0 %) festgestellt, eine Knocheninfiltration bei 74 Patienten (24,7 %). Bei einem Patienten (0,3 %) war unbekannt, ob eine Knocheninfiltration bestand.

Der maximale Tumordurchmesser wurde basierend auf CT- und MRT-Befunden ermittelt und lag median bei 37 mm (1 - 120 mm). Der Mittelwert betrug 40,2 mm. Bei 37 Patienten (12,3 %) konnte kein maximaler Tumordurchmesser bestimmt werden.

Ein präoperatives Hirnödem wurde bei 122 Patienten (40,7 %) festgestellt. Eingeblutet waren 18 der 300 Tumoren (6,0%).

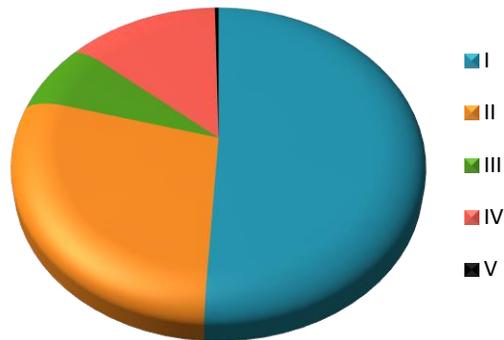
17 Patienten wiesen multiple Meningeome auf.

#### **4.1.4 Operative Aspekte**

Die Tumorentfernung erfolgte mit Hilfe mikrochirurgischer Techniken. 70 Operationen (23,3 %) wurden neuronavigiert durchgeführt. Bei kleinen Läsionen wurde, wenn möglich, en bloc reseziert, wogegen bei größeren Meningeomen zunächst ein sogenanntes „Debulking“, eine Verkleinerung des Tumorumfanges, vollzogen wurde und anschließend der Tumor zirkumferent vom Gehirngewebe separiert wurde. Bei 153 Patienten (51,0 %) konnte eine Simpson-Grad I Resektion erreicht werden, 85 Patienten (28,3 %) erhielten eine Simpson-Grad II, 21 Patienten (7,0 %) eine Simpson-Grad III Resektion, 40 Patienten (13,3 %) Simpson-Grad IV und 1 Patient (0,3 %) Simpson-Grad V (Abbildung 1). Das bedeutet, dass eine Gross-Total-Resektion (GTR), die Simpson-Grad I und II impliziert, bei 238 Patienten (79,3 %) erreicht wurde. Bei 62 Patienten (20,7 %) wurde eine subtotale Resektion (STR) durchgeführt.

Eine Blutungsneigung des Tumors wurde bei 57 Patienten (19,0 %) festgestellt. Der Duradefekt wurde zumeist mit einer Duraplastik abgedichtet. Bei 42 Patienten (14,0 %) wurde der entfernte Knochen durch eine Kranioplastik ersetzt, die entweder aus dem Kunststoff Palacos oder aus Titan bestand.

**Abbildung 1. Resektionsausmaß nach Simpson**



#### **4.1.5 Adjuvante Therapie**

Insgesamt erhielten 16 Patienten (5,3 %) eine postoperative Bestrahlung, zwei davon (2/16; 12,5 %) in externen Einrichtungen. Sieben der 300 Patienten (2,3 %) wurden nach der Primäroperation bestrahlt. Unter diesen waren sechs WHO-Grad II Meningeome (6/7; 85,7 %) und ein WHO-Grad III Tumor (1/7; 14,3 %). Eine Bestrahlung nach stattgehabter Rezidivoperation erhielten vier Patienten (4/300; 1,3 %) (zweimal WHO-Grad I und zweimal WHO-Grad II), zwei Patienten (2/300; 0,7 %) wurden anstelle einer Rezidivoperation bestrahlt (einmal WHO-Grad I und einmal WHO-Grad II) und drei Patienten (3/300; 1,0 %) wurden nach dem 2. Rezidiv einer Radiotherapie unterzogen, darunter waren zwei WHO-Grad II Tumoren und ein WHO-Grad III Tumor.

Der Großteil der Patienten (56,3 %) wurde mit einer Gesamtherddosis von 54 Gy bestrahlt. Zweimal (12,5 %) wurden kumulativ 60 Gy, einmal (6,3 %) 56 Gy und einmal (6,3 %) 38 Gy eingesetzt. Bei einem Patienten (6,3 %) sowie den extern Bestrahlten (16,7 %) waren Art und Dosis der Bestrahlung unbekannt. Einem der drei Patienten mit einem anaplastischen Meningeom, dessen 2. Rezidiv einer Bestrahlung unterzogen wurde, wurde zusätzlich eine palliative Chemotherapie mit Hydroxyurea empfohlen, welche an einem externen Klinikum durchgeführt wurde.

## 4.2 Perioperative Morbidität und Mortalität

### 4.2.1 Morbidität

#### 4.2.1.1 Chirurgische Morbidität (Komplikationen)

90 Komplikationen während oder bis zu 30 Tage nach der Operation traten bei 62 der 300 Patienten (20,7 %) auf. Davon lagen bei 54 der 62 Patienten (87,1 %) bereits präoperativ Komorbiditäten vor. Die häufigsten Komplikationen waren Liquorfistel bzw. Liquorkissen (10,6 %), Wundheilungsstörung (7,3 %) und intrakranielle Blutung bzw. Hämatom (4,3 %), gefolgt von Lungenembolie (2,7 %), erhöhtem Hirndruck (2,0 %), Hirninfarkt (1,3 %), Pneumonie (1,0 %), kardialer Komplikation (0,3 %) und Sinusvenenthrombose (0,3 %) (Tabelle 6).

**Tabelle 6. Operative und postoperative Komplikationen**

Art der Komplikation	Anzahl
Liquorfistel/ Liquorkissen	32 (10,6 %)
Wundheilungsstörung	22 (7,3 %)
Intrakranielle Blutung/ Hämatom	13 (4,3 %)
Lungenembolie	8 (2,7 %)
Erhöhter Hirndruck	6 (2,0 %)
Hirninfarkt	4 (1,3 %)
Pneumonie	3 (1,0 %)
Kardiale Komplikation	1 (0,3 %)
Sinusvenenthrombose	1 (0,3 %)

#### 4.2.1.2 Neurologische Morbidität

Die neurologische Morbidität wurde definiert als postoperativ neu aufgetretenes fokalneurologisches Defizit (Hemiparese, Gesichtsfeldausfall, Aphasie, Hirnnervendefekt), oder Verschlechterung eines bereits präoperativ defizitären fokalneurologischen Zustands im Zusammenhang mit der Operation, was sich jeweils im FU nicht mehr ausreichend besserte. Diese Konstellationen traten bei 13 Patienten auf, was einer neurologischen Morbidität von 4,3 % entspricht.

#### **4.2.1.3 Operative Gesamtmorbidität**

Die Gesamtmorbidität errechnet sich aus der Summe der chirurgischen und der neurologischen Morbidität. 62 Patienten mit chirurgischen Komplikationen zusammen mit 13 fokalneurologischen permanenten Schäden ergeben eine operative Gesamtmorbiditätsrate von 25,0 % (75/300).

#### **4.2.1.4 Neues fokalneurologisches und neurologisches Defizit**

Neue fokalneurologische Defizite, also Hemiparesen, Aphasien und Hirnnervendefekte, traten bei 28 Patienten (9,3 %) auf. Fälle von neu entstandenen Gesichtsfeldausfällen gab es nicht. Addiert man Krampfanfälle und Hirndruckerhöhungen zu den fokalneurologischen Defiziten, so ergibt sich eine Rate neuer neurologischer Defizite von 14,7 % (44/300). Diese Rate ist im Vergleich zur neurologischen Morbidität (vgl. 4.2.1.2.) deutlich erhöht, was sich dadurch erklärt, dass hier alle Patienten eingeschlossen sind, unabhängig davon, ob sie sich im FU wieder gebessert haben, oder nicht.

#### **4.2.2 Mortalität**

Im postoperativen Zeitraum von 30 Tagen starben drei Patienten (1,0 %). Davon kam der erste Patient (68,6 Jahre) mit einem atypischen Rezidiv-Meningeom und präoperativem KPI von 100 sechs Tage nach dem letzten FU (16. Tag postoperativ) aus unbekannter Ursache zu Tode. Der zweite Patient (68,5 Jahre) hatte initial einen KPI von 50. Er wurde gleichzeitig an einem WHO-Grad I Konvexitätsmeningeom und einer Leiomyosarkometastase operiert und verstarb am 23. Tag postoperativ infolge der Komplikation Herzrhythmusstörungen mit Kammerflattern.

Der dritte Patient (85,3 Jahre) wies präoperativ einen KPI von 60 auf, wurde an zwei WHO-Grad I Rezidiv-Meningeomen operiert und verstarb 14 Tage nach der Operation bei den Komplikationen Aspirationspneumonie und Mediatentorialinfarkt links.

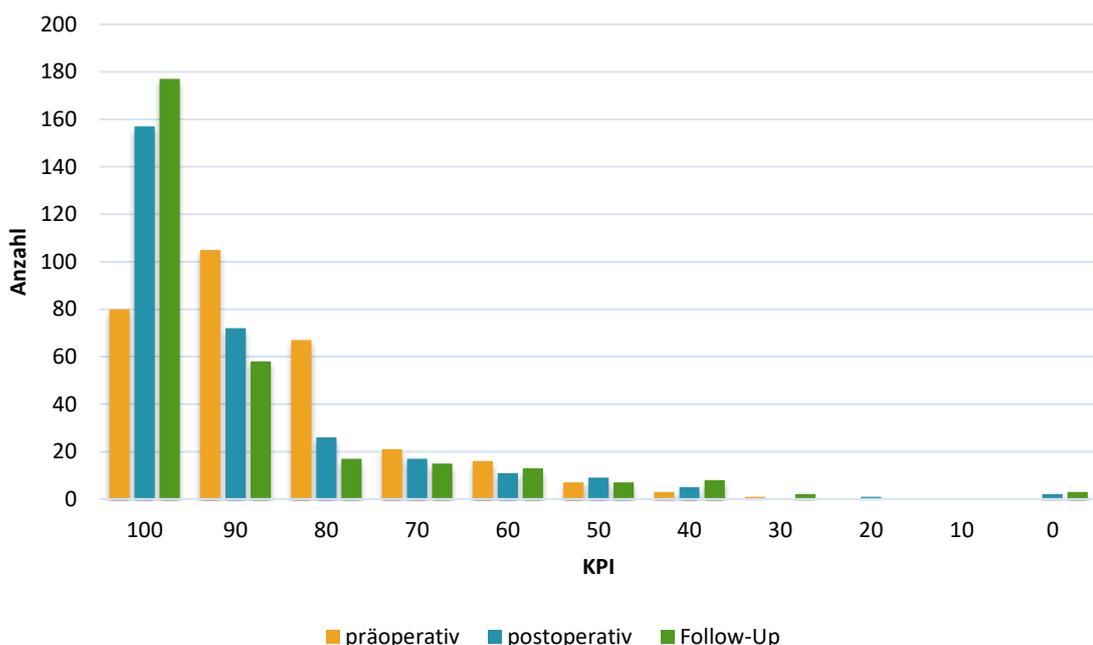
## 4.3 Funktionelles Outcome

### 4.3.1 KPI

Der mediane KPI lag präoperativ bei 90% (30 – 100 %), der mediane postoperative KPI betrug 100 %. Es zeigte sich, dass sich der KPI durch die Operation signifikant verbesserte ( $p < 0,05$ ). Eine signifikante Veränderung im Vergleich des postoperativen zum FU-KPI konnte nicht gefunden werden.

Präoperativ hatten 80 Patienten (26,7 %) einen KPI von 100 %. Bei 220 Patienten (73,3 %) betrug der präoperative KPI weniger als 100 %. Die genauen präoperativen und korrespondierenden postoperativen KPI-Werte lassen sich der Tabelle 7 entnehmen. Von den 88 (88/220; 40,0 %) nach der Operation auf einen KPI 100 % verbesserten Patienten hatten 77 (77/88; 87,5 %) auch im FU einen KPI von 100 %. Insgesamt erreichten von den 220 Patienten (73,3 %) mit einem KPI von unter 100 % 61,4% (135/220) postoperativ einen höheren KPI, 63 (63/220; 28,6 %) blieben auf ihrem Ausgangswert. Von den 300 Patienten hatten 32 (10,7 %) postoperativ einen niedrigeren KPI als präoperativ. Einen Überblick über die KPI-Verteilung zum präoperativen, postoperativen und FU-Zeitpunkt gibt Abbildung 2.

Abbildung 2. KPI im Verlauf



**Tabelle 7. Übersicht KPI präoperativ und postoperativ**

	KPI präoperativ (%)										
	n= 300	100	90	80	70	60	50	40	30	Summe	
KPI post- operativ (%)	100	69 (23,0)	61 (20,3)	23 (7,7)	4 (1,3)	0	0	0	0	0	157 (52,3)
	90	8 (2,7)	38 (12,7)	24 (8,0)	2 (0,7)	0	0	0	0	0	72 (24,0)
	80	1 (0,3)	3 (1,0)	13 (4,3)	5 (1,7)	4 (1,3)	0	0	0	0	26 (8,7)
	70	1 (0,3)	3 (1,0)	2 (0,7)	6 (2,0)	5 (1,7)	0	0	0	0	17 (5,7)
	60	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	4 (1,3)	4 (1,3)	0	1 (0,3)	0	11 (3,7)
	50	1 (0,3)	0	2 (0,7)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	0	9 (3,0)
	40	0	0	1 (0,3)	2 (0,7)	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	0	5 (1,7)
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	1 (0,3)	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)
	0	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	2 (0,7)
	Summe	80 (26,7)	105 (35,0)	67 (22,3)	21 (7,0)	16 (5,3)	7 (2,3)	3 (1,0)	1 (0,3)		

Blassgrüner Bereich = Patienten, die sich von KPI < 100 % verbessert haben

#### 4.3.2 MRC-NPS

Der durchschnittliche MRC-NPS lag präoperativ bei 1,7, postoperativ bei 1,5 und im FU bei 1,4. Der Median betrug zu allen Untersuchungszeitpunkten 1.

Die absolute Verteilung der MRC-NPS-Werte zu den Zeitpunkten präoperativ, postoperativ und im FU stellt (Abbildung 3) dar.

Es zeigte sich, dass nach der Operation (67,3 %) und im FU (79,0 %) mehr Patienten im Vergleich zu präoperativ (54,3 %) einen MRC-NPS von 1 erreichten. Die Verbesserung des MRC-NPS-Werts von präoperativ auf postoperativ ist statistisch signifikant. Die Änderung zwischen dem postoperativen und dem FU-Wert wies keine statistische Signifikanz auf. Von den 137 Patienten (45,7 %), die präoperativ einen schlechteren MRC-NPS als 1 hatten, und damit eine funktionelle, neurologische Einschränkung, haben sich postoperativ 56 Patienten (40,9 %; 56/137) auf den Wert 1 verbessert, also waren ohne neurologisches Defizit. In diesem Status blieben 55 (98,2 %; 55/56) auch im FU. Einer (1,8 %) verschlechterte sich im FU auf einen MRC-

NPS von 4 (präoperativ 3, postoperativ 1). Dieser eine Patient hatte allerdings im FU ausgehend von einem atypischen Meningeom ein Rezidiv mit WHO-Grad III entwickelt. Tabelle 8 zeigt die Gegenüberstellung der präoperativen und postoperativen MRC-NPS-Werte. Im hellgrün markierten Bereich sind Patienten mit einem verbesserten Neurologie-Score hervorgehoben.

Abbildung 3. MRC-NPS im Verlauf

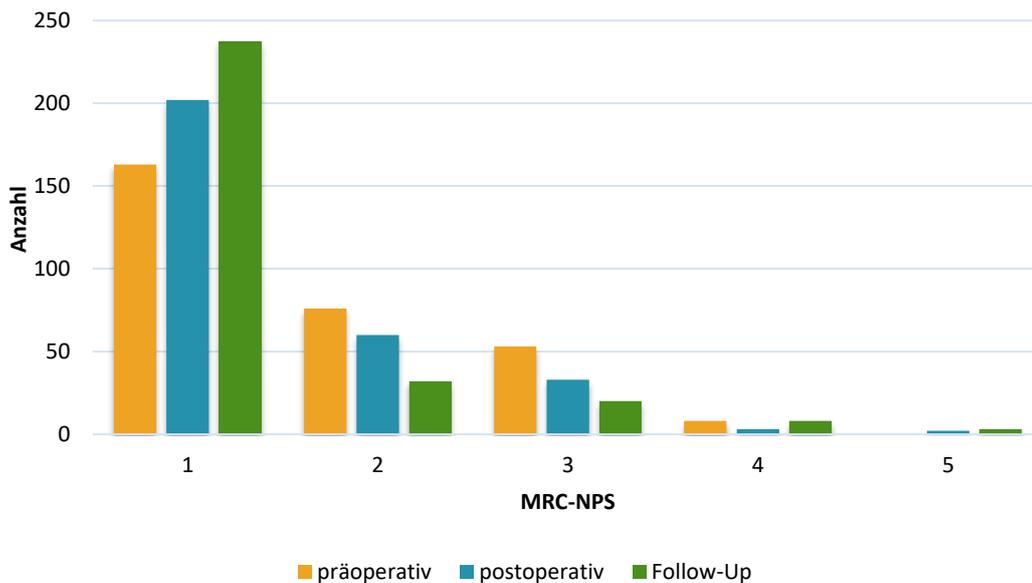


Tabelle 8. Vergleich des präoperativen und postoperativen MRC-NPS

		MRC-NPS präoperativ						
		n= 300	1	2	3	4	5	Summe
MRC-NPS post-operativ	1	146 (48,7)	36 (12,0)	20 (6,7)	0	0	202 (67,3)	
	2	10 (3,3)	29 (9,7)	21 (7,0)	0	0	60 (20,0)	
	3	6 (2,0)	9 (3,0)	11 (3,7)	7 (2,3)	0	33 (11,0)	
	4	1 (0,3)	2 (0,7)	0	0	0	3 (1,0)	
	5	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	2 (0,7)	
	Summe	163 (54,3)	76 (25,3)	53 (17,7)	8 (2,7)	0		

Blassgrüner Bereich = Patienten, die sich von MRC-NPS > 1 verbessert haben

Eine transiente Einschränkung in Bezug auf den MRC-NPS wurde bei zwölf Patienten (4,0 %) festgestellt, permanent beeinträchtigt zeigten sich 18 Patienten (6,0 %).

### 4.3.3 Hemiparese

Präoperativ wiesen 65 Patienten (21,7 %) eine Hemiparese auf, was diese zum häufigsten fokalneurologischen Ausfallsbild macht. Bei 23 Patienten (35,4 %; 23/65) war diese neurologische Einschränkung nach der Operation nicht mehr nachweisbar, 24 (36,9 %) hatten sich verbessert, eine Hemiparese war aber noch vorhanden, bei neun Patienten (13,8 %) stellte sich der Status idem zu präoperativ dar, neun (13,8 %) Patienten hatten sich zunächst verschlechtert. Im FU waren von den 65 Patienten mit initialer Hemiparese 43 (66,2 %; 43/65) frei von dieser Beeinträchtigung. Tabelle 9 zeigt das Outcome durch die Gegenüberstellung der postoperativen Status und FU-Status. Die horizontale Hierarchiegrafik in Abbildung 4 verdeutlicht ebenso die Entwicklung der Patienten mit initialer Hemiparese im Zeitverlauf.

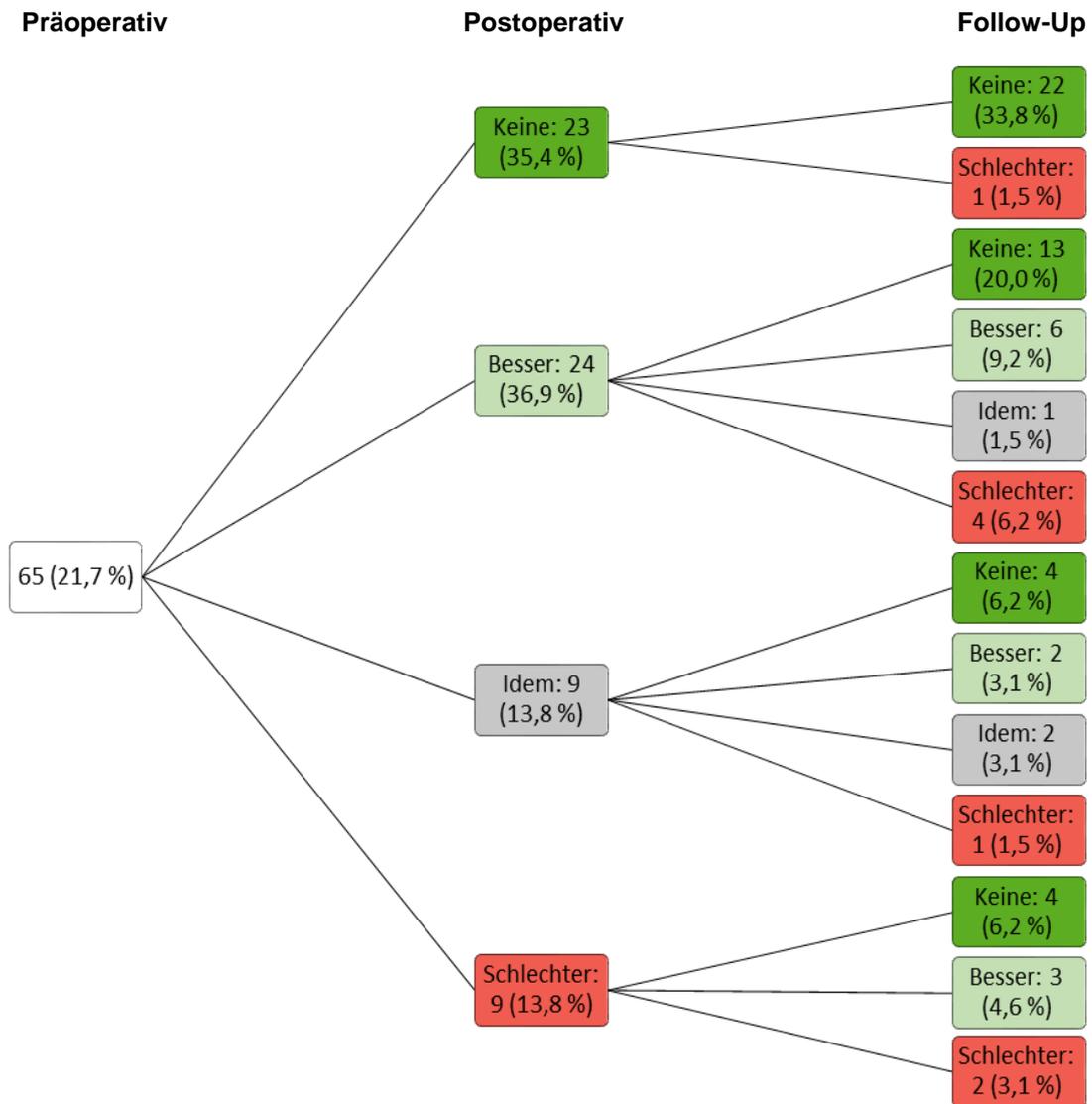
Von den 236 Patienten (78,7 %) ohne präoperative Hemiparese entwickelten 23 (9,7 %; 23/236) nach der Operation eine Halbseitenlähmung als neues neurologisches Defizit. Bei zwölf dieser 23 Patienten (52,2 %; 12/23) war diese Einschränkung transient, bei drei (13,0 %) verbesserte sie sich und bei acht Patienten (34,8 %) war die Hemiparese auch im FU noch präsent.

**Tabelle 9. Outcome bei präoperativ präsender Hemiparese (Hemi)**

		Hemi postoperativ (%)				
n= 65 (21,7)			Keine	Besser	Idem	Schlechter
		n	23 (35,4)	24 (36,9)	9 (13,8)	9 (13,8)
Hemi FU (%)	Keine	43 (66,2)	22 (33,8)	13 (20,0)	4 (6,2)	4 (6,2)
	Besser	11 (16,9)	0	6 (9,2)	2 (3,1)	3 (4,6)
	Idem	3 (4,6)	0	1 (1,5)	2 (3,1)	0
	Schlechter	8 (12,3)	1 (1,5)	4 (6,2)	1 (1,5)	2 (3,1)

Blassgrüner Bereich = Patienten, die sich postoperativ und/oder im FU verbessert haben

Abbildung 4. Outcome bei präoperativ präsepter Hemiparese



#### 4.3.4 Gesichtsfeldausfall

Elf Patienten (3,7 %) litten präoperativ an einem Gesichtsfeldausfall. Nach der Operation war ein Patient (9,1%; 1/11) frei von dieser Einschränkung, zwei (18,2 %) wiesen eine Verbesserung auf und bei acht Patienten (72,7 %) stellte sich der Status zunächst idem zu präoperativ dar. Drei dieser acht Patienten (37,5 %) hatten im FU keinen Gesichtsfeldausfall mehr, bei 4 Patienten (50,0 %) blieb die Beeinträchtigung auch im FU bestehen, bei einem (12,5 %) verschlechterte sich der Zustand noch. In Tabelle 10 und Abbildung 5 ist das Outcome bei präoperativ präsentem Gesichtsfeldausfall nochmals detailliert veranschaulicht.

Ein postoperativ oder im FU neu aufgetretener Gesichtsfeldausfall wurde nicht festgestellt.

Abbildung 5. Outcome bei präoperativ präsentem Gesichtsfeldausfall

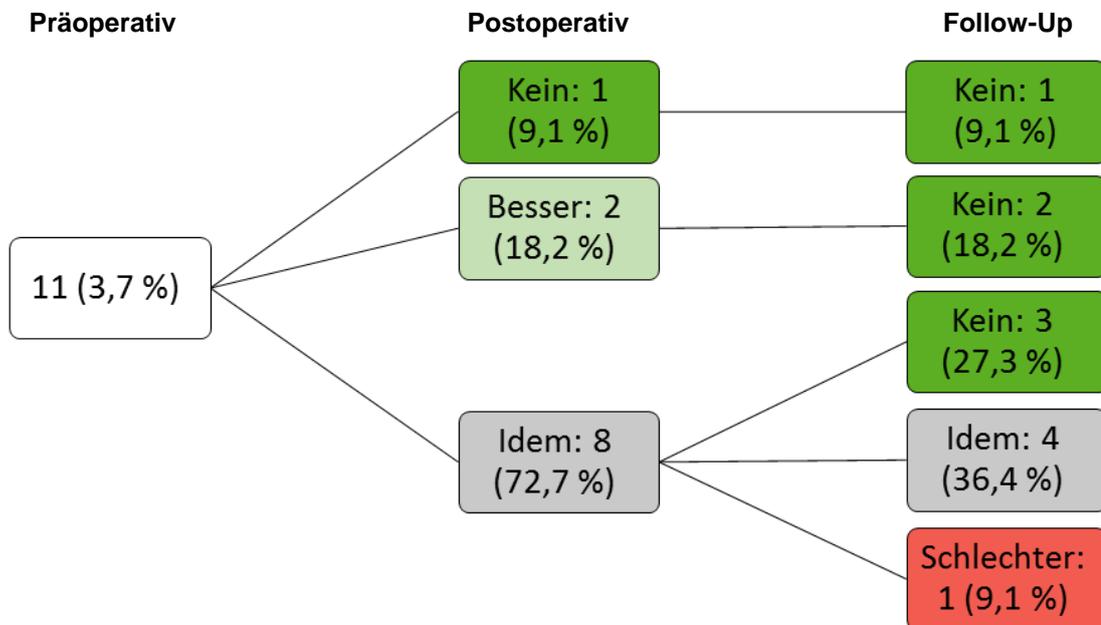


Tabelle 10. Outcome bei präoperativ präsentem Gesichtsfeldausfall (GF-Ausfall)

		GF-Ausfall postoperativ (%)				
		n= 11 (3,7)	Kein	Besser	Idem	Schlechter
GF-Ausfall FU (%)		n	1 (9,1)	2 (18,2)	8 (72,7)	0
	Kein	6 (54,5)	1 (9,1)	2 (18,2)	3 (27,3)	0
	Besser	0	0	0	0	0
	Idem	4 (36,4)	0	0	4 (36,4)	0
	Schlechter	1 (9,1)	0	0	1 (9,1)	0

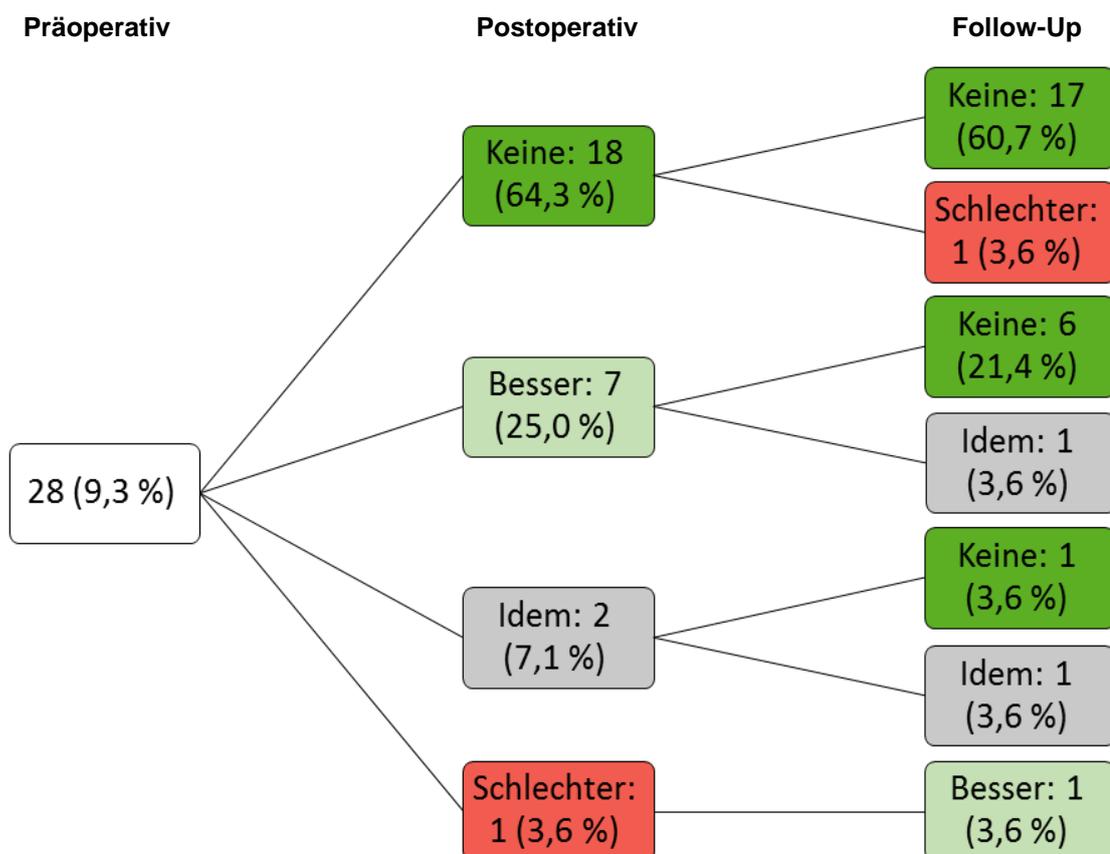
Blassgrüner Bereich = Patienten, die sich postoperativ und/oder im FU verbessert haben

### 4.3.5 Aphasie

Bei 28 Patienten (9,3 %) wurde eine präoperative Aphasie festgestellt. 18 Patienten (64,3 %; 18/28) waren nach der Operation beschwerdefrei, sieben (25,0 %) konnten Verbesserungen aufweisen, bei zwei Patienten (7,1 %) zeigte sich der Status idem zu präoperativ und eine Person (3,6 %) hatte sich verschlechtert, im FU aber wieder gebessert. Die detaillierte Gegenüberstellung der postoperativen Status und FU - Status nach präoperativ präsender Aphasie zeigt Tabelle 11. Ebenso veranschaulicht Abbildung 6 den klinischen Verlauf von Patienten mit initialer Aphasie.

Sieben Patienten (2,3 %) hatten postoperativ eine neue Aphasie entwickelt. Bei vier Patienten (57,1 %) ließ sich diese im FU nicht mehr nachweisen, bei drei Patienten (42,9 %) blieb die Einschränkung permanent bestehen.

Abbildung 6. Outcome bei präoperativ präsender Aphasie



**Tabelle 11. Outcome bei präoperativ präsender Aphasie**

		Aphasie postoperativ				
Aphasie FU	n= 28 (9,3)		Keine	Besser	Idem	Schlechter
		n	18 (64,3)	7 (25,0)	2 (7,1)	1 (3,6)
	Keine	24 (85,7)	17 (60,7)	6 (21,4)	1 (3,6)	0
	Besser	1 (3,6)	0	0	0	1 (3,6)
	Idem	2 (7,1)	0	1 (3,6)	1 (3,6)	0
	Schlechter	1 (3,6)	1 (3,6)	0	0	0

Blassgrüner Bereich = Patienten, die sich postoperativ und/oder im FU verbessert haben

#### 4.3.6 Hirnnervendefekt

Einen Hirnnervendefekt wiesen präoperativ 19 Patienten (6,3 %) auf. Postoperativ war der Defekt bei zehn Patienten (52,6 %) verschwunden, ein Patient (5,3 %) zeigte eine Verbesserung, sieben Patienten (7,3 %) den Status idem zu präoperativ und einer (5,3 %) eine Verschlechterung. Dieser Patient besserte sich im FU bezogen auf den Hirnnervendefekt nicht mehr. Tabelle 12 und Abbildung 7 veranschaulichen den klinischen Verlauf von Patienten mit präoperativem Hirnnervendefekt.

Ein neu aufgetretener Hirnnervendefekt zeigte sich bei zwei Patienten (0,7 %), im FU war der Defekt bei einem Patienten (50,0 %) verschwunden, bei dem anderen (50,0 %) hatte er sich gebessert.

Abbildung 7. Outcome bei präoperativ präsentem Hirnnervendefekt

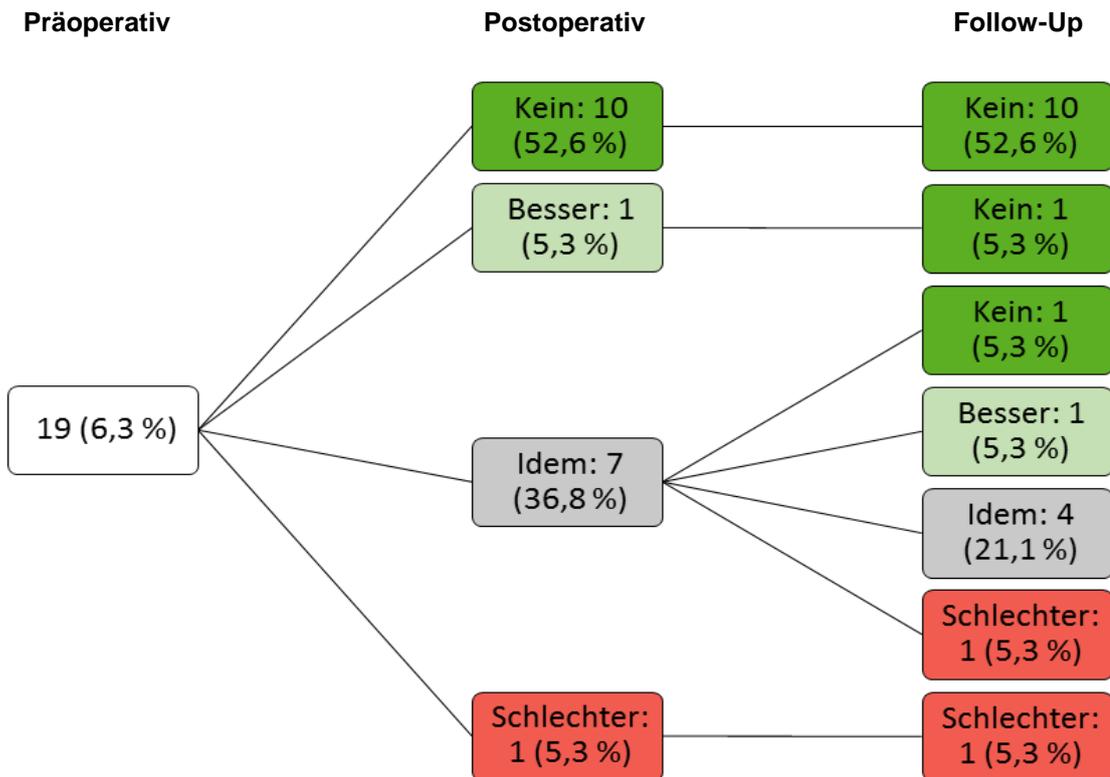


Tabelle 12. Outcome bei präoperativ präsentem Hirnnervendefekt (HN-Defekt)

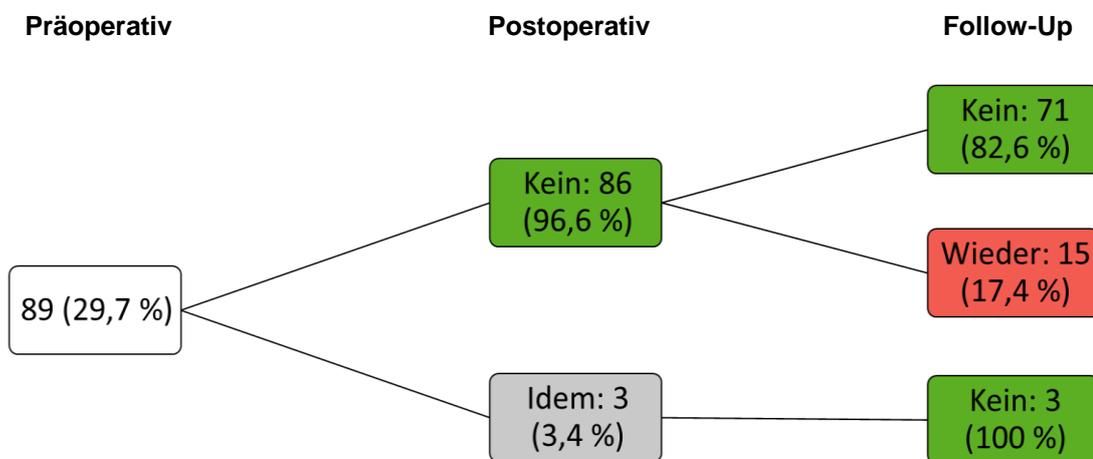
		HN-Defekt postoperativ				
HN-Defekt FU	n= 19 (6,3 %)		Kein	Besser	Unverändert	Schlechter
		n	10 (52,6 %)	1 (5,3 %)	7 (36,8 %)	1 (5,3 %)
	Kein	12 (63,2 %)	10 (52,6 %)	1 (5,3 %)	1 (5,3 %)	0
	Besser	1 (5,3 %)	0	0	1 (5,3 %)	0
	Unverändert	4 (21,1 %)	0	0	4 (21,1 %)	0
	Schlechter	2 (10,5 %)	0	0	1 (5,3 %)	1 (5,3 %)

Blassgrüner Bereich = Patienten, die sich postoperativ und/oder im FU verbessert haben

### 4.3.7 Krampfanfälle

Insgesamt hatten 89 Patienten (29,7 %) präoperativ einen Krampfanfall, 16 (5,3 %) postoperativ und 31 (10,3 %) im FU. Von den 89 Patienten mit Krampfanfällen vor der Operation waren postoperativ 86 (96,6 %) anfallsfrei, davon 71 (82,6%) auch im FU (Abbildung 8). Neue Krampfanfälle im Zeitraum 30 Tage nach der Operation traten bei 13 Patienten (4,3 %) auf, bei fünf dieser 13 (38,5 %) auch im FU-Zeitraum.

Abbildung 8. Outcome Krampfanfälle



### 4.3.8 Hirndruck

Bei 14 Patienten (4,7 %) wurden präoperativ klinische Zeichen einer dekompensierten intrakraniellen Druckerhöhung wie Übelkeit, Erbrechen, teilweise auch Müdigkeit und Vigilanzminderung festgestellt. Bei 13 Patienten (13/14; 92,9 %) konnten die Zeichen des erhöhten Hirndrucks behoben werden, bei einem Patienten (7,1 %) bestanden die Symptome weiter. Postoperativ neu aufgetretene Zeichen der Hirndruckerhöhung wiesen sechs Patienten (2,0 %) auf. Diese sind auch bei den Komplikationen aufgeführt.

#### 4.3.9 Änderungsraten des funktionellen Defizits

Um den Einfluss der Operation auf die neurologische Performance zu ermitteln, wurde die Verbesserungsrate der einzelnen fokalneurologischen Defizite von präoperativ zu postoperativ ermittelt. Die berechneten Änderungsraten bildet Tabelle 13 ab.

Von allen Patienten, die präoperativ ein Ausfallsbild aufwiesen, konnte die höchste Rate an Verbesserung durch die Operation im Bereich Aphasie (89,3 %) erreicht werden. Auch Hemiparesen zeigten eine gute Besserungsrate von 72,4 %. Im Gegensatz dazu konnten Gesichtsfelddefekte nicht signifikant verbessert werden.

**Tabelle 13. Änderungsraten des funktionellen Defizits postoperativ**

Funktionelles Defizit			
	Verbessert	Idem	Verschlechtert
Hemi	72.4 %	13.8 %	13.8 %
GF-Defekt	27.3 %	72.7 %	0.0 %
Aphasie	89.3 %	7.1 %	3.6 %
HN-Defekt	57.9 %	36.8 %	5.3 %

Betrachtet man die Änderung des funktionellen Defizits in Abhängigkeit des Resektionsausmaßes, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der GTR und der STR für die Veränderung eines neurologischen Defizits hingegen ausschließlich im Bereich der Gesichtsfelddefekte gefunden werden ( $p=0,041$ ) (Tabelle 14). Hier hatten sich signifikant mehr Einschränkungen des Gesichtsfelds durch GTR gebessert, als dass sie sich durch STR nicht verbessert hatten. Bei allen anderen Einschränkungen der Fokalneurologie waren GTR und STR nicht von signifikanter Verschiedenheit. Im Hinblick auf die Verschlechterung eines fokalneurologischen Defizits, unabhängig vom präoperativen Zustand, wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der GTR und der STR bei Hemiparesen gefunden (Tabelle 15). Es zeigte sich, dass sich weniger Patienten in Bezug auf eine Hemiparese verschlechtert hatten, wenn eine GTR durchgeführt wurde, als wenn nur subtotal reseziert wurde.

**Tabelle 14. Verbesserung des funktionellen Defizits nach Resektionsausmaß**

Funktionelles Defizit				
		Verbessert (%)	Nicht verbessert (%)	P
Hemi	GTR	35 (74.5)	12 (25.5)	0.548
	STR	12 (66.6)	6 (33.3)	
GF	GTR	3 (60)	2 (40)	<b>0.041</b>
	STR	0 (0)	6 (100)	
Aphasie	GTR	21 (91.3)	2 (8.7)	0.459
	STR	4 (80)	1 (20)	
HN	GTR	9 (52.9)	8 (47.1)	0.485
	STR	2 (100)	0 (0)	

**Tabelle 15. Verschlechterung des funktionellen Zustands nach Resektionsausmaß**

Funktioneller Zustand				
		Verschlechtert (%)	Nicht Verschlechtert (%)	P
Hemi	GTR	20 (8.4)	218 (91.6)	<b>0,024</b>
	STR	12 (19.4)	50 (80.6)	
GF	GTR	0 (0)	238 (100)	0,894
	STR	0 (0)	62 (100)	
Aphasie	GTR	6 (2.5)	232 (97.5)	0,892
	STR	2 (3.2)	60 (96.8)	
HN	GTR	3 (1.3)	235 (98.7)	0,836
	STR	0 (0)	62 (100)	

#### **4.3.10 Analyse potentiell mit permanenter Verschlechterung assoziierter Faktoren**

Eine permanente Verschlechterung im Sinne eines bleibenden fokalneurologischen Defizits und/oder eines verminderten KPIs, der postoperativ aufgetreten war, sich aber im FU nicht mehr auf den präoperativen Wert besserte, erlitten 22 Patienten (7,3 %).

In der vergleichenden univariaten Analyse erwies sich für einige untersuchte Parameter ein signifikanter Zusammenhang mit einer dauerhaften Verschlechterung des Patientenzustands. So zeigten Einfluss der WHO-Grad (1 bis 3; n= 300), der MIB-Index (1 - 60 %; n= 260), der Resektionsgrad nach Simpson (1 bis 5; n= 300), eine Sinusinfiltration (vorhanden/nicht vorhanden; n= 300) und der maximale Tumordurchmesser (1 – 120 mm; n= 263) ( $p < 0,05$ ). Dahingegen wurde für das Geschlecht (m / w; n= 300;  $p= 0,523$ ), das Alter ( $> 65 / < 65$ ; n= 300;  $p= 0,355$ ), eine Knocheninfiltration (vorhanden / nicht vorhanden; n= 300;  $p= 0,768$ ) und die Lokalisation (Falx / Konvexität; n= 300;  $p= 0,337$ ) keine Assoziation mit einem dauerhaft verschlechterten fokalneurologischen Defizit oder KPI gefunden.

Der univariaten Analyse folgte für die signifikanten Variablen eine Überprüfung in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse (n= 231), um etwaige gegenseitige Abhängigkeiten der einzelnen Parameter zu identifizieren. Es zeigte sich nur noch der Resektionsgrad nach Simpson als unabhängiger Parameter, der mit einer permanenten Verschlechterung der Fokalneurologie bzw. des KPI assoziiert ist ( $p= 0,012$ ). Der WHO-Grad ( $p= 0,187$ ), der MIB-Index ( $p= 0,310$ ) und die Sinusinfiltration ( $p= 0,820$ ) erwiesen sich als nicht unabhängig. Für den maximalen Tumordiameter blieb ein Trend zum Zusammenhang mit einem dauerhaften Defizit erkennbar ( $p= 0,085$ ).

## **4.4 Onkologisches Outcome**

### **4.4.1 Rezidivanalyse**

Es traten 42 Rezidive (14,0 %) unter den 300 Patienten auf. 24 (57,1 %) der Betroffenen waren weiblich, 18 (42,9 %) männlich. Die Patienten waren bei Diagnosestellung zwischen 29 und 86 Jahre alt und das mediane Alter lag bei 62,7 Jahren. Unter den Rezidiven waren 54,8 % (23/42) WHO-Grad I, 38,1 % (17/42) WHO-Grad II und 4,8 % (2/42) WHO-Grad III Tumoren. Es rezidierten folglich 9,1 % (23/253) der WHO-Grad I Meningeome, 38,6 % (17/44) der WHO-Grad II und 66,7 % (2/3) der WHO-Grad III Tumoren. Für den mittleren MIB-1 Labeling Index fand man 10,2 %, der mediane MIB lag bei 5 % (1 – 60 %). Bei drei der 42 Patienten konnte kein MIB-Index ermittelt werden. Die Werte des maximalen Tumordiameters, der für 35 Patienten festgestellt werden konnte, erstreckten sich von 7 bis 88 mm und zeigten

einen Median von 46 mm (Mittelwert: 45,4 mm). 23 Rezidivmeningeome (54,8 %) waren an der Konvexität lokalisiert, 19 an der Falx (45,2 %). Einen Sinus infiltriert hatten 19 (45,2 %) Tumoren, bei 15 (35,7 %) wurde eine Knocheninfiltration beobachtet. Die Verteilung der Simpson-Resektionsgrade der Primäroperation verhielt sich wie folgt: 12 (28,6 %) Simpson-Grad I, 13 (31,0 %) Simpson-Grad II, 5 (11,9 %) Simpson-Grad III, 12 (28,6 %) Simpson-Grad IV. Eine Rezidivoperation erhielten 34 Patienten (81,0 %; 34/42), elf davon zusätzlich eine Bestrahlung (32,4 %; 11/34), zwei Patienten ausschließlich eine Radiotherapie (4,8 %).

#### **4.4.2 Potentielle Prognosefaktoren für Rezidivaufreten**

Um einen möglichen prognostischen Wert bestimmter Ausgangsvariablen für das Rezidivaufreten zu ermitteln, wurden univariate Vergleiche angestellt. Die univariate Regressionsanalyse der 42 Patienten mit Rezidiv (14,0 %) im Vergleich zu den 258 (86,0 %), die keinen Progress hatten, zeigte einen signifikanten Zusammenhang für vier prognostische Parameter (Tabelle 16).

Verglichen nach WHO-Grad (1 bis 3; n= 300), Resektionsgrad nach Simpson (1 bis 5; n= 300), Sinusinfiltration (vorhanden / nicht vorhanden; n= 300) und Tumordurchmesser (< 50 mm/ > 50 mm) fanden sich signifikante Unterschiede im Auftreten eines Rezidivs ( $p < 0,05$ ). Die Untersuchung der übrigen Variablen, MIB-Index (1 - 60 %; n= 260;  $p= 0,439$ ), Alter (24,39 - 89,12 J; n= 300;  $p= 0,530$ ), Lokalisation (Falx / Konvexität; n= 300;  $p= 0,179$ ) und Knocheninfiltration (vorhanden / nicht vorhanden; n= 300;  $p= 0,073$ ), offenbarte keine prognostische Bedeutung. In Bezug auf das Geschlecht (m / w; n= 300;  $p= 0,057$ ) ließ sich ein Trend zu erhöhtem Rezidivaufreten bei Männern feststellen.

Die vier Variablen mit Einfluss in der univariaten Regressionsanalyse wurden wiederum einer multivariaten Analyse (n= 260) unterzogen. Als unabhängige Parameter für das Rezidivrisiko erwiesen sich der WHO-Grad ( $p= 0,001$ ), das Simpson-Resektionsausmaß ( $p= 0,014$ ) und ein Tumordurchmesser > 50 mm ( $p= 0,039$ ). Die Sinusinfiltration ( $p= 0,442$ ) zeigte in der multivariaten Analyse keinen unabhängigen Einfluss mehr (Tabelle 17).

**Tabelle 16. Univariate Regressionsanalyse für Rezidivaufreten**

Parameter	p
WHO-Grad	<b>0.0001</b>
MIB-Labeling > 4 %	0.4390
Simpson-Grad	<b>0.0040</b>
Sinusinfiltration	<b>0.0010</b>
Tumordurchmesser > 50 mm	<b>0.0250</b>

**Tabelle 17. Multivariate logistische Regressionsanalyse für Rezidivaufreten**

Parameter	Koeffizient	95 % CI		p
WHO-Grad	1.633	0.936	2.330	<b>0.001</b>
Simpson-Grad	0.457	0.092	0.822	<b>0.014</b>
Sinusinfiltration	0.354	-0.549	1.257	0.442
Tumordurchmesser > 50 mm	0.767	0.038	1.497	<b>0.039</b>

#### **4.4.3 Progressionsfreies Überleben (PFS) und potentiell mit verkürztem PFS assoziierte Faktoren**

Wie bereits erwähnt entwickelten 42 Patienten (14,0 %) im Laufe der FU-Zeit einen Progress ihres Tumors. Die mediane FU-Zeit insgesamt betrug 7,2 Jahre (86,2 Monate) (0 - 153,4 M). Die mediane progressionsfreie Zeit lag bei 45,9 Monaten (6,0 - 151,5 M). Das bedeutet, dass nach dieser Zeit die Hälfte der Rezidivpatienten bereits ihren Progress hatte. 54,8 % der Rezidivpatienten erlitten ihren Progress innerhalb der ersten vier Jahre nach der initialen Meningeomoperation. Nach acht Jahren hatten 83,3 % ihr Tumorrezidiv erfahren, allerdings sollte es bei 16,7 % erst in den folgenden sechs Jahren zum Progress kommen. Es war eine Beobachtungszeit von zehn Jahren nötig, um 95 % der Rezidive zu erkennen. Die Progressionsraten der Rezidivpatienten pro Zeitraum zeigt Tabelle 18 im Überblick. Ebenfalls in Tabelle 18 sieht man die berechneten PFS-Raten über einen Zeitraum von 14 Jahren. Nach fünf Jahren hatten 91,7 % der 300 Patienten noch kein Rezidiv erlitten, nach zehn Jahren waren es 86,7 %.

Abbildung 9 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben aller Patienten. In Abbildung 10 sieht man die progressionsfreie Überlebensrate der Rezidivpatienten in Abhängigkeit von der Zeit in Monaten. Die anfängliche Steilheit, mit der die Kurve des Graphen abfällt, verdeutlicht, dass über die Hälfte der Rezidivpatienten (54,8 %) den Tumorprogress in den ersten vier Jahren nach der initialen Meningeomoperation entwickelten.

**Tabelle 18. Progressionsraten der Rezidivpatienten im Zeitverlauf und berechnetes PFS**

Zeitraum	Progressionsrate	Berechnetes PFS
2 Jahre	21,4 %	97,0 %
3 Jahre	45,2 %	93,7 %
4 Jahre	<b>54,8 %</b>	92,3 %
5 Jahre	59,5 %	91,7 %
6 Jahre	69,0 %	90,3 %
8 Jahre	83,3 %	88,3 %
10 Jahre	95,2 %	86,7 %
12 Jahre	97,6 %	86,3 %
14 Jahre	100,0 %	86,0 %

Abbildung 9. Kaplan-Meier-Kurve zum PFS aller Patienten

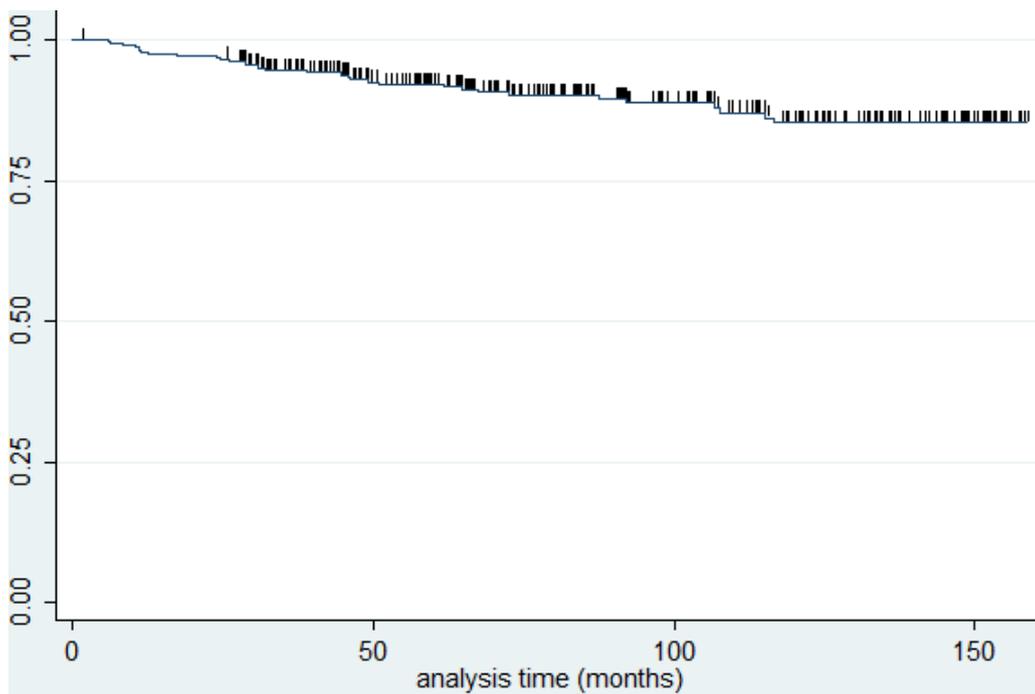
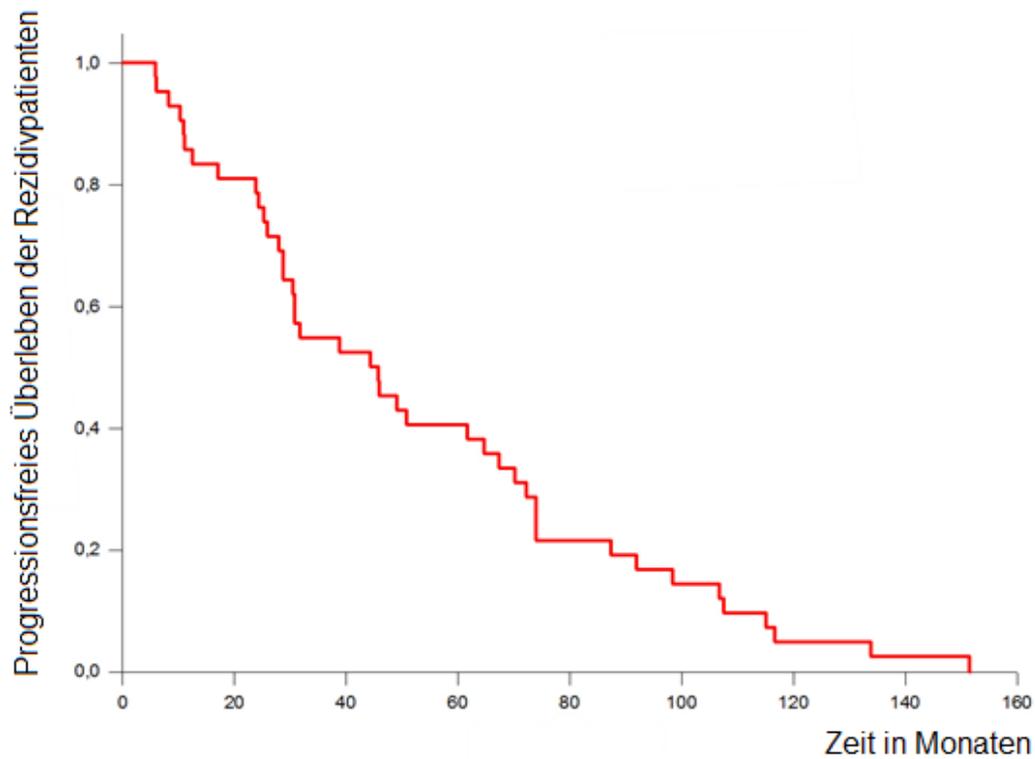


Abbildung 10. Kaplan-Meier-Kurve zur PFS-Rate der Rezidivpatienten



Die folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildungen 11 bis 15) zeigen den Zusammenhang zwischen den Parametern WHO-Grad, MIB-1 Labeling Index, Simpson-Grad, Sinusinfiltration und Tumordurchmesser mit dem PFS der Patienten. Der Log-Rang-Test demonstrierte, dass ein hoher WHO-Grad, ein schlechter Simpson-Grad, eine Sinusinfiltration und ein Tumordurchmesser von > 50 mm mit einem kürzeren PFS assoziiert sind. Ein Zusammenhang zwischen einem MIB-1 Labeling Index Wert > 4 % und einem kürzerem PFS konnte nicht gefunden werden (Tabelle 19). Die im Anschluss erfolgte multivariate Analyse kam zu dem Ergebnis, dass nur die Faktoren WHO-Grad und Simpson-Grad eine unabhängige Assoziation mit verkürztem PFS aufweisen. Sinusinfiltration und Tumordurchmesser waren nicht als unabhängig anzusehen (Tabelle 20).

**Abbildung 11. Kaplan-Meier-Kurven zum PFS nach WHO-Grad**

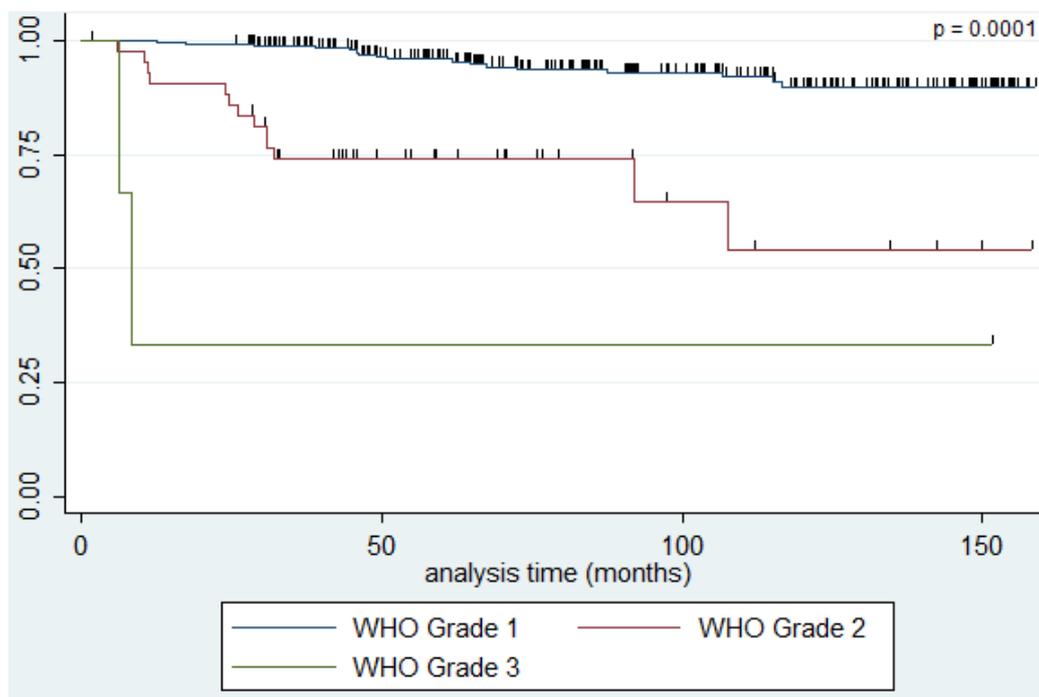


Abbildung 12. Kaplan-Meier-Kurven zum PFS nach MIB-1 Labeling Index ( $\leq 4\%$ / $> 4\%$ )

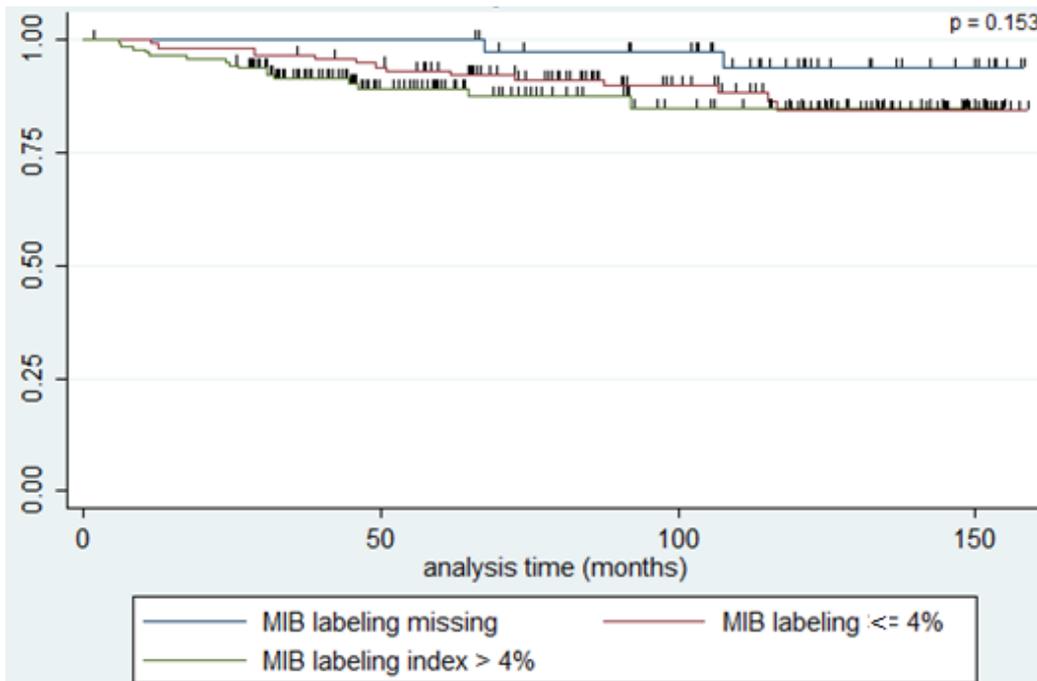


Abbildung 13. Kaplan-Meier-Kurven zum PFS nach Simpson-Grad

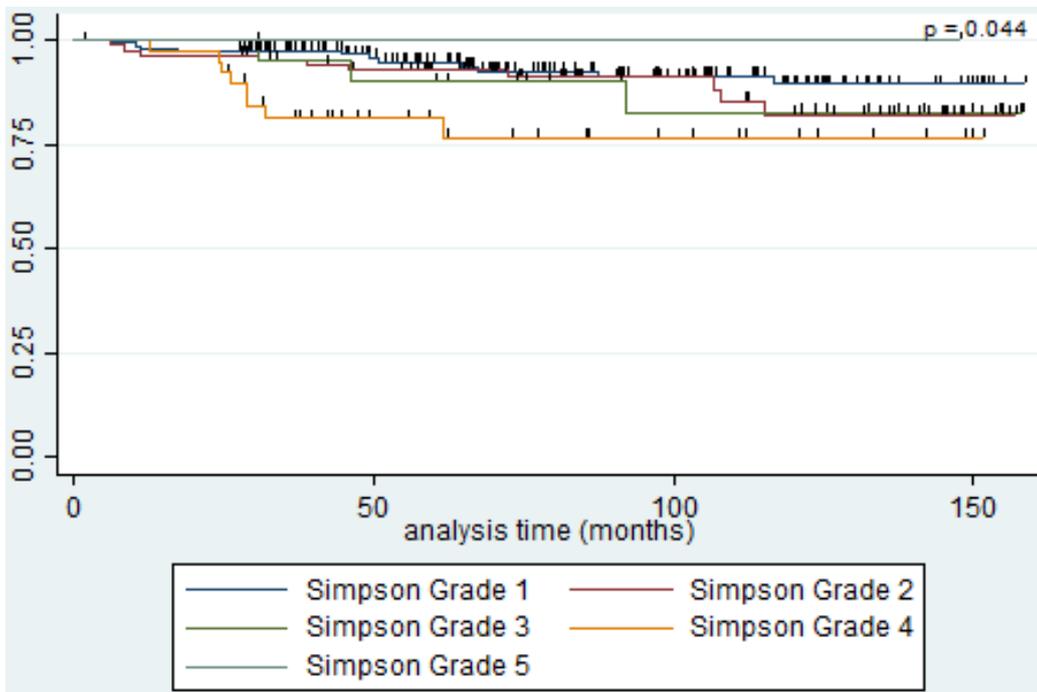


Abbildung 14. Kaplan-Meier-Kurven zum PFS nach Sinus-Infiltration

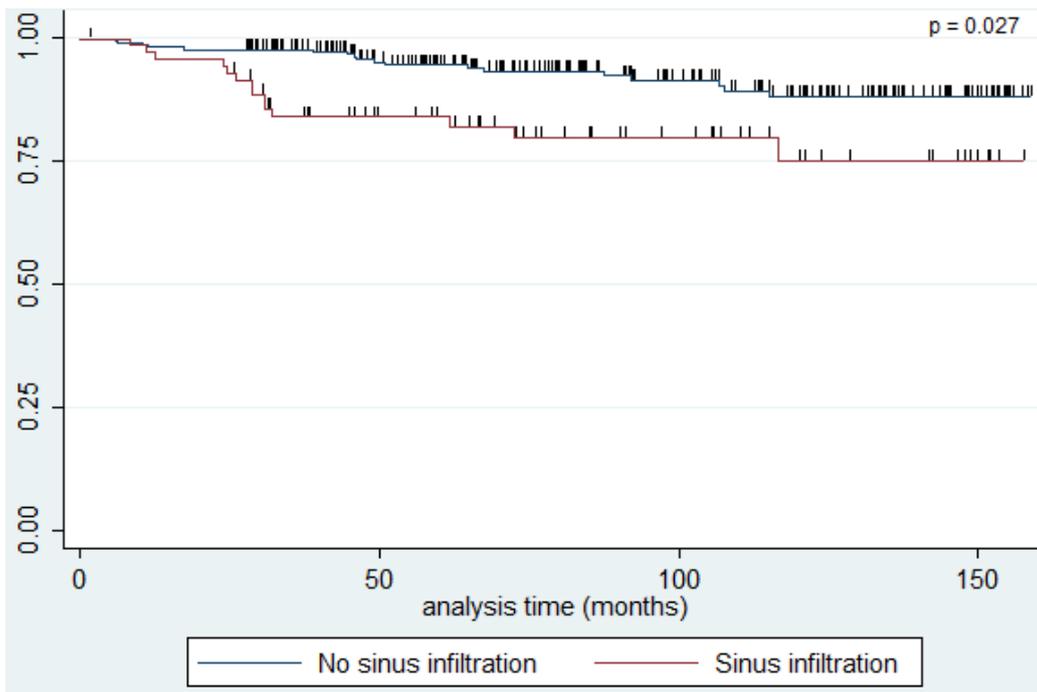
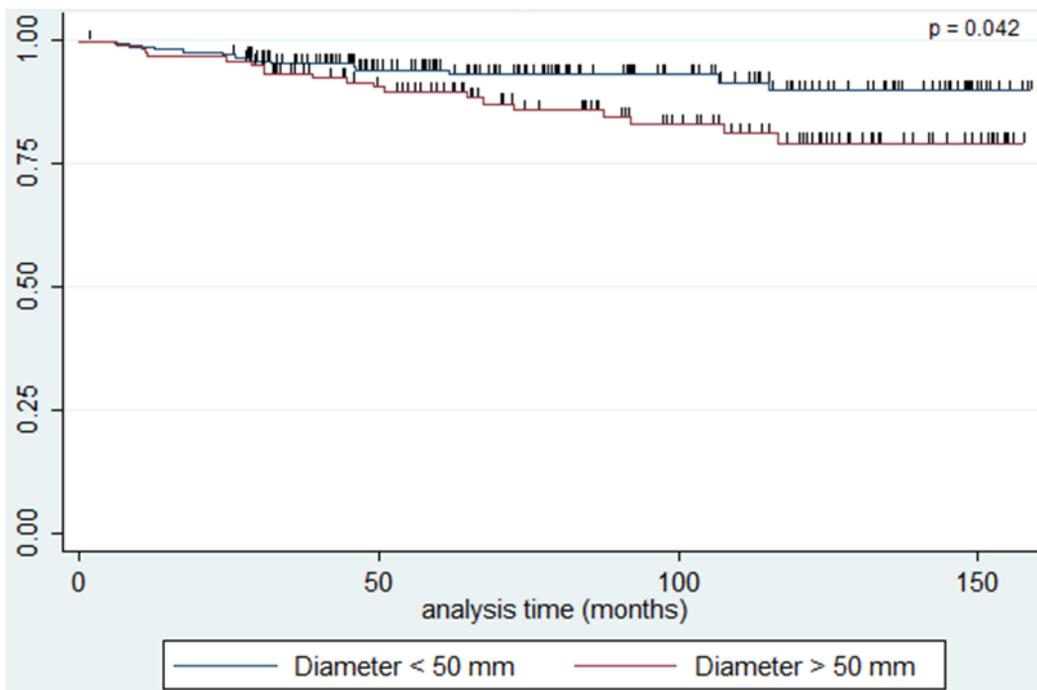


Abbildung 15. Kaplan-Meier-Kurven zum PFS nach TumorgroÙe (< 50 mm/> 50 mm)



**Tabelle 19. Log-Rang-Test: Parameter in Zusammenhang mit PFS**

Parameter	p
WHO-Grad	<b>0.0001</b>
Sinusinfiltration	<b>0.0270</b>
Simpson-Grad	<b>0.0440</b>
Tumordurchmesser > 50 mm	<b>0.0420</b>
MIB-Labeling > 4 %	0.1539

**Tabelle 20. Multivariate Cox-Regressionsanalyse: WHO-Grad und Simpson-Grad als unabhängige Prognosefaktoren für verkürztes PFS**

Parameter	Hazard Ratio	95 % CI		p
WHO-Grad	4,878	2,708	8,786	<b>0,001</b>
Sinusinfiltration	1,307	0,578	2,954	0,519
Simpson-Grad	1,447	1,037	2,017	<b>0,029</b>
Tumordurchmesser > 50 mm	1,850	0,897	3,817	0,095

#### **4.4.4 Gesamtüberleben (OS) und potentiell mit verkürztem OS assoziierte Faktoren**

Von den 300 Patienten sind insgesamt 49 (16,3 %) im Laufe der FU-Zeit gestorben, drei davon perioperativ (siehe Mortalität). Das mediane Überleben dieser Personen lag bei 51,3 Monaten (0,5 - 153,2 M). Abbildung 16 zeigt die Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben aller Patienten. Nach drei Jahren waren 31,0 % aller verstorbenen Patienten tot. Tabelle 21 zeigt die Sterberate der Verstorbenen pro Zeitraum. Von den 300 Patienten waren nach fünf Jahren 91,0 % noch am Leben, nach zehn Jahren 85,3 %. Abbildung 17 verdeutlicht die Verteilung der Tode über einen Zeitraum von 12,8 Jahren.

**Tabelle 21. Todesraten aller Gestorbenen im Zeitverlauf und berechnetes OS**

Zeitraum	Todesrate	Berechnetes OS
2 Jahre	31,0 %	95,7 %
3 Jahre	40,8 %	93,3 %
4 Jahre	44,9 %	92,7 %
5 Jahre	<b>55,1 %</b>	91,0 %
6 Jahre	63,3 %	89,7 %
8 Jahre	77,6 %	87,3 %
10 Jahre	89,8 %	85,3 %
12 Jahre	93,9 %	84,7 %
14 Jahre	100,0 %	83,7 %

**Abbildung 16. Kaplan-Meier-Kurve zum OS aller Patienten**

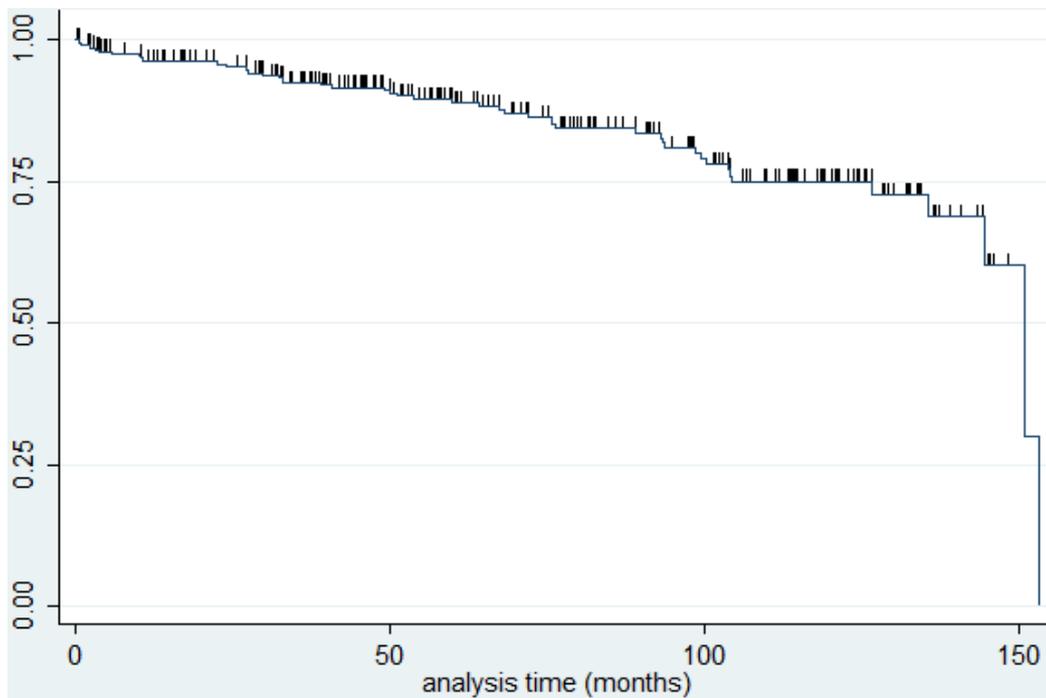
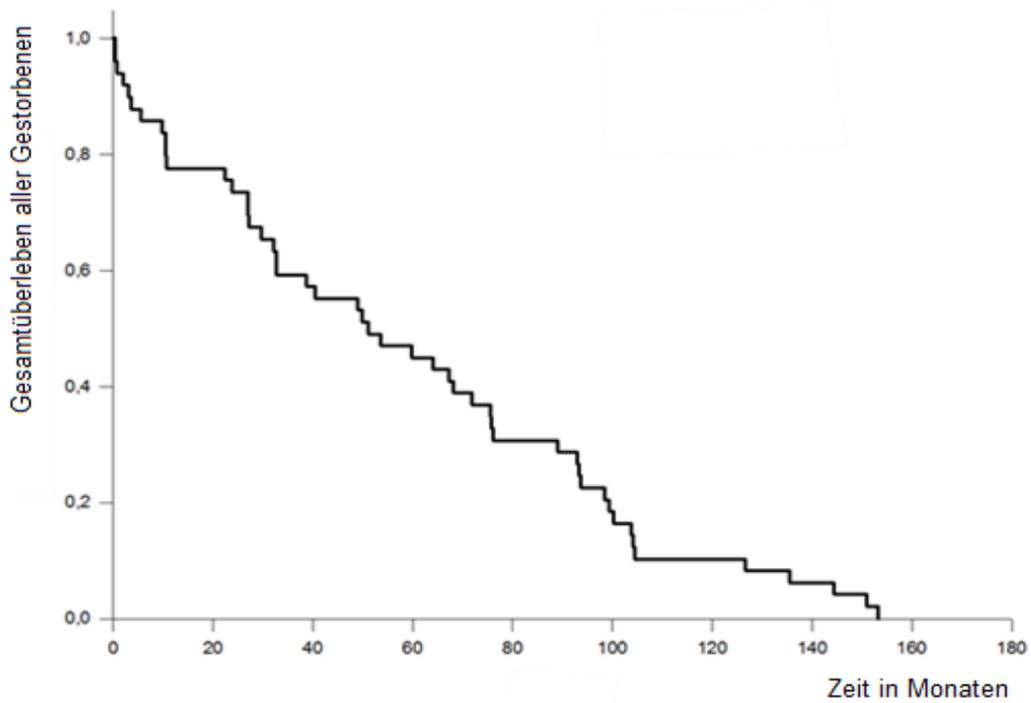


Abbildung 17. OS-Rate aller Gestorbenen



In den folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildungen 18 bis 22) ist jeweils der Zusammenhang zwischen WHO-Grad, MIB-1 Labeling Index, Simpson-Grad, Sinusinfiltration und Tumordurchmesser mit dem OS der Patienten verdeutlicht.

Abbildung 18. Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach WHO-Grad

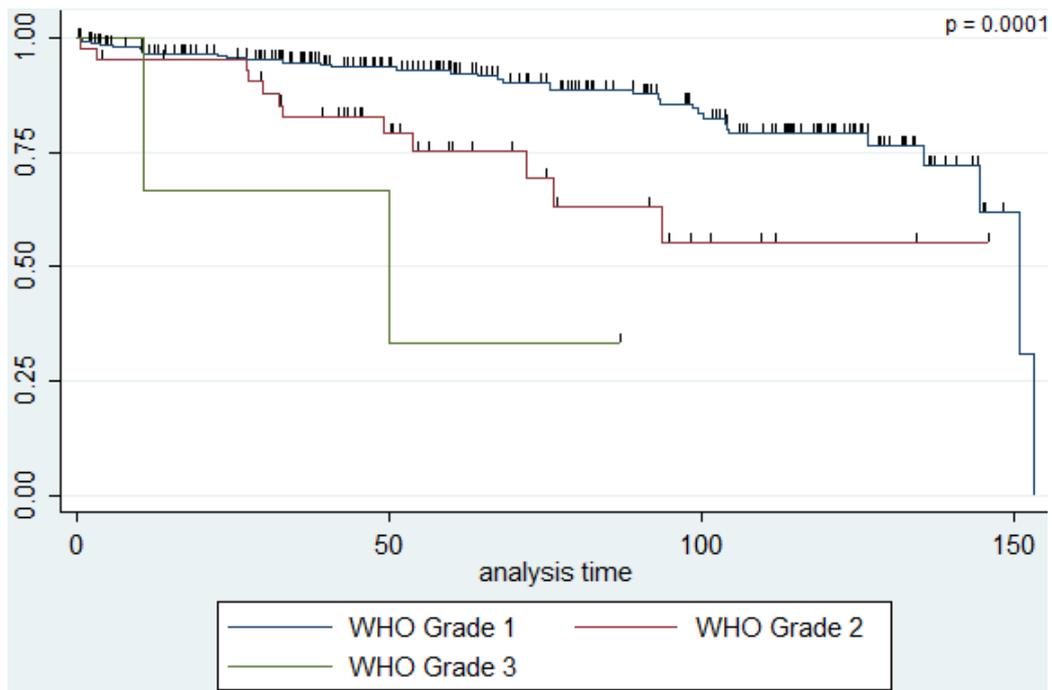


Abbildung 19. Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach MIB-1 Labeling Index ( $\leq 4\%$ / $> 4\%$ )

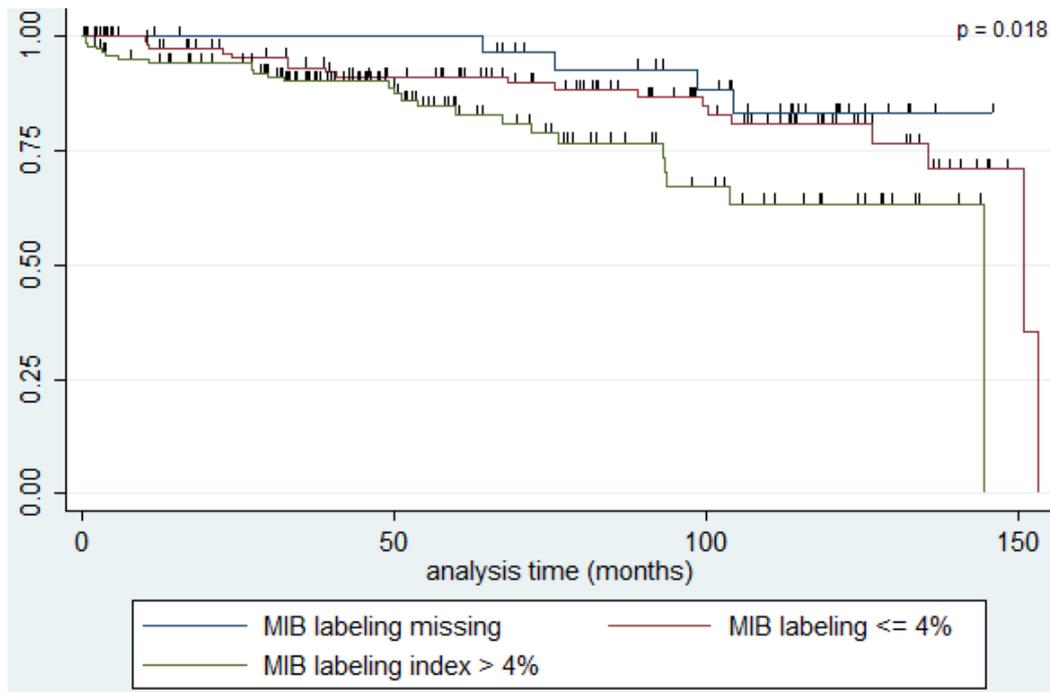


Abbildung 20. Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach Simpson-Grad

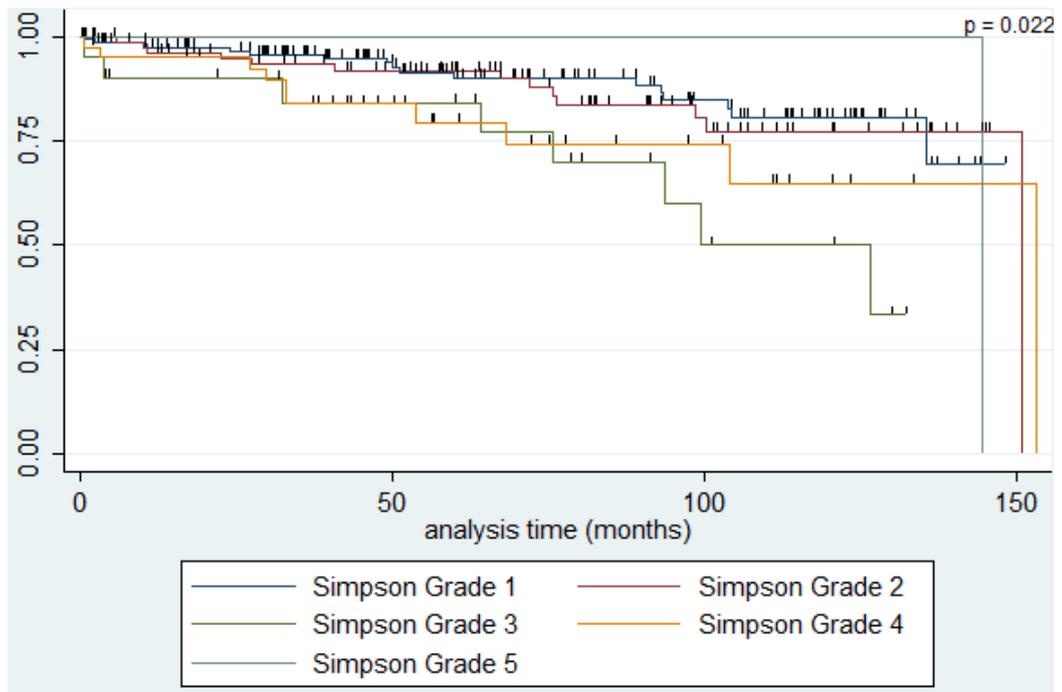


Abbildung 21. Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach Sinusinfiltration

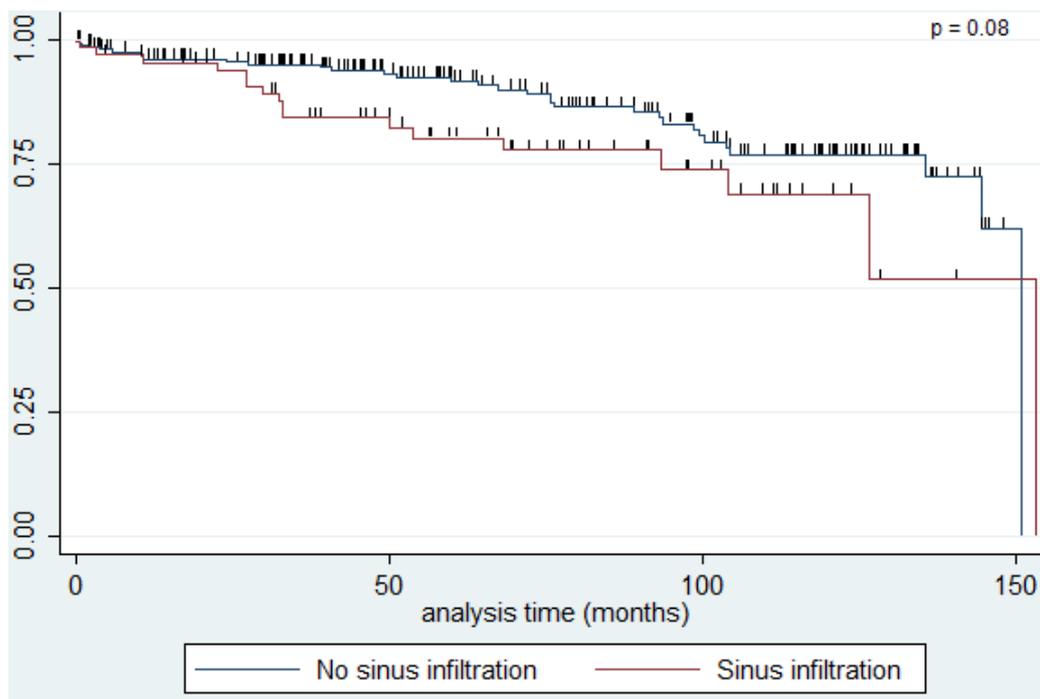
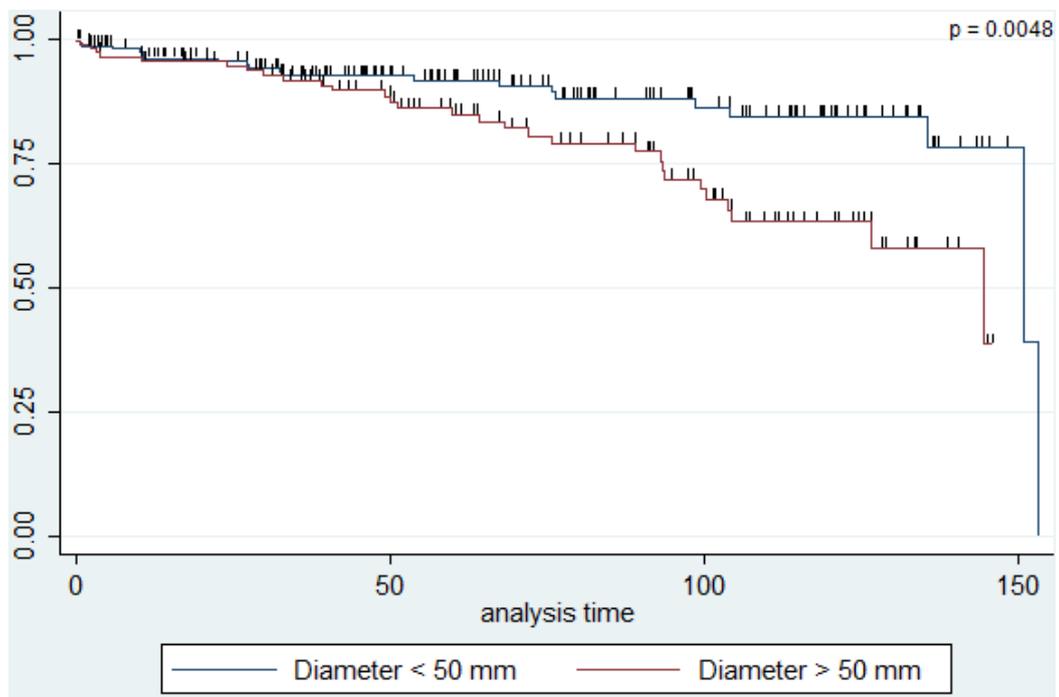


Abbildung 22. Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach Tumordurchmesser (< 50 mm/ > 50 mm)



Es wurde ein Vergleich der OS-Zeiten der verschiedenen Parameter mittels Log-Rang-Tests durchgeführt. Diese Analyse verdeutlichte die jeweilige Assoziation zwischen einem hohen WHO-Grad, einem MIB-1 Labeling Index > 4 %, einem schlechten Simpson-Grad und einem Tumordurchmesser von > 50 mm mit einem kürzeren OS. Ein Zusammenhang zwischen einer Sinusinfiltration und einem kürzerem OS bestand nicht (Tabelle 22). Die anschließend durchgeführte multivariate Analyse ergab eine unabhängige Assoziation der Parameter WHO-Grad, Simpson-Grad und Tumordurchmesser > 50 mm mit verkürztem OS. Der MIB-1 Labeling Index konnte nicht als unabhängiger Faktor identifiziert werden (Tabelle 23).

**Tabelle 22. Log-Rang-Test: Parameter in Zusammenhang mit OS**

Parameter	p
WHO-Grad	<b>0.0001</b>
MIB-Labeling > 4 %	<b>0.0182</b>
Simpson-Grad	<b>0.0220</b>
Sinusinfiltration	0.0800
Tumordurchmesser > 50 mm	<b>0.0048</b>

**Tabelle 23. Multivariate Cox-Regressionsanalyse: WHO-Grad, Simpson-Grad und Tumordurchmesser als unabhängige Prognosefaktoren für verkürztes OS**

Parameter	Hazard Ratio	95 % CI		p
WHO-Grad	2,567	1,480	4,453	<b>0,001</b>
Simpson-Grad	1,348	1,065	1,707	<b>0,013</b>
Tumordurchmesser > 50 mm	1,980	1,089	3,602	<b>0,025</b>
MIB-1 Labeling Index	1,477	0,920	2,370	0,106

#### 4.4.5 Tumorbedingtes Überleben und potentiell mit tumorbedingtem Sterben assoziierte Faktoren

19 der 49 Verstorbenen (38,8 %) starben tumorbedingt, was einer tumorassoziierten Todesrate von 6,3 % entspricht. Die drei Patienten, die perioperativ verstorben waren, wurden hier definitionsgemäß nicht einberechnet. Bei den 19 Patienten betrug das mediane Überleben 53,7 Monate (3,1 - 153,2 M). Dies bedeutet, dass die Hälfte der tumorbedingt gestorbenen Patienten 4,5 Jahre lebte, bevor sie dem Tumorleiden erlag. 89,5 % aller tumorbedingten Tode ereigneten sich in den ersten zehn Jahren. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 23 zeigt den Verlauf der Überlebensrate der aufgrund des Meningeoms verstorbenen Patienten.

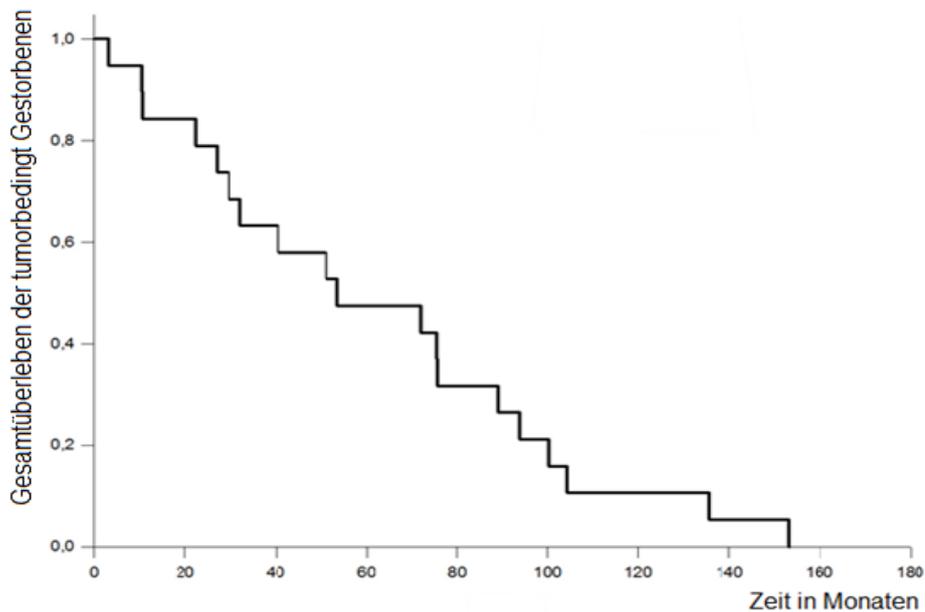
Elf der 19 Verstorbenen (57,9 %) hatten ein WHO-Grad I, sechs (31,6 %) ein WHO-Grad II und zwei (10,5 %) ein WHO-Grad III Meningeom.

In Tabelle 24 werden die tumorbedingten Todesraten pro Zeitraum im Überblick dargestellt. Außerdem zeigt die Tabelle das berechnete, tumorbedingte OS im Verlauf.

**Tabelle 24. Tumorbedingte Todesrate im Zeitverlauf und berechnetes, tumorbedingtes OS**

Zeitraum	Tumorbedingte Todesrate	Berechnetes, tumorbedingtes OS
2 Jahre	21,1 %	98,7 %
3 Jahre	36,8 %	97,7 %
4 Jahre	42,1 %	97,3 %
5 Jahre	<b>52,6 %</b>	96,7 %
6 Jahre	57,9 %	96,3 %
8 Jahre	78,9 %	95,0 %
10 Jahre	89,5 %	94,3 %
12 Jahre	94,7 %	94,0 %
14 Jahre	100,0 %	93,7 %

**Abbildung 23. Kaplan-Meier-Kurve zur OS-Rate aller tumorbedingt Gestorbener**



Um zu identifizieren, welche Eigenschaften die Patienten, die an ihrem Tumor gestorben sind, aufweisen, wurde eine univariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Als mit tumorbedingtem Sterberisiko assoziierte Faktoren wurden der WHO-Grad (1 bis 3; n= 300), das Resektionsausmaß nach Simpson (1 bis 5; n= 300) und eine Sinusinfiltration (vorhanden / nicht vorhanden; n= 300) gefunden ( $p < 0,05$ ) (Tabelle 24). Kein Zusammenhang mit tumorbedingtem Sterben bestand für den MIB-Index (1- 60 %; n= 260;  $p= 0,564$ ), das Geschlecht (m / w; n= 300;  $p= 0,694$ ), das Alter ( $> 65 / < 65$ ; n= 300;  $p= 0,589$ ), die Lokalisation (Falx / Konvexität; n= 300;  $p= 0,286$ ), den maximalen Tumordurchmesser (1 - 120 mm; n= 263;  $p= 0,647$ ) und die Knocheninfiltration (vorhanden / nicht vorhanden; n= 300;  $p= 0,203$ ).

Die angeschlossene multivariate logistische Regressionsanalyse der in der univariaten Berechnung signifikanten Faktoren identifizierte nur den WHO-Grad und den Simpson-Resektionsgrad als unabhängige mit tumorbedingtem Sterben assoziierte Parameter ( $p= 0,001$  und  $p= 0,031$ ). Die Sinusinfiltration ( $p= 0,850$ ) zeigte keinen signifikanten unabhängigen Einfluss (Tabelle 25).

**Tabelle 25. Univariate Regressionsanalyse für tumorbedingtes Sterben**

Parameter	p
WHO-Grad	0.0001
MIB-Labeling > 4 %	0.5640
Simpson-Grad	0.0260
Sinusinfiltration	0.0140

**Tabelle 26. Multivariate logistische Regressionsanalyse für tumorbedingtes Sterben**

Parameter	Koeffizient	95 % CI		p
WHO-Grad	1,477	0,614	2,341	0,001
Simpson-Grad	0,535	0,048	10,21	0,031
Sinusinfiltration	0,118	-1,105	1,341	0,850

## 5 Diskussion

### 5.1 Illustrative Fälle zur Malignisierung

Die Literaturangaben, die besagen, dass 14 % bis 28,5 % der Rezidive von WHO-Grad I Tumoren und 26 % bis 33 % der Rezidive von atypischen Meningeomen jeweils höhergradig auftreten sollen, konnten in dieser Studie nicht bestätigt werden. (30, 33, 107) Unter den operierten Rezidiven zeigte nur einer der 16 benignen Tumoren (6,3 %) und einer der 15 WHO-Grad II Tumoren (6,7 %) eine maligne Entartung zum jeweils höhergradigen Tumor. Dieses in der vorliegenden Studie seltene Phänomen kann also nicht generell für die Beschreibung des Kollektivs supratentorieller Meningeome herangezogen werden, jedoch sollen die beiden Einzelfälle kurz gesondert dargestellt werden.

Als Zeitraum für die Malignisierung findet man unterschiedliche Angaben, sie nimmt wohl zwischen acht Monaten und 26 Jahren in Anspruch.

Patient A war 68,3 Jahre alt, weiblich und fiel initial mit einer Hemiparese inklusive Gangstörung, einem Krampfanfall und einer knöchernen Wölbung am Kopf auf. Als Komorbiditäten waren eine arterielle Hypertonie und Depressionen bekannt. In der Bildgebung zeigte sich ein parietal beidseits des SSS liegendes Falxmeningeom, welches den Sinus und den anliegenden Knochen infiltriert hatte, mit einem maximalen Tumordurchmesser von 53 mm. Radiologisch stellt sich ein Hirnödem dar. Intraoperativ erfolgte die Unterbindung des SSS, woraufhin eine Simpson-Grad I Resektion des Tumors, der derbe und weiche Anteile hatte, möglich war. Histopathologisch wurde ein MIB-1 Labeling Index von 30 % beschrieben. Es handelte sich um ein atypisches Meningeom. Postoperativ entwickelte die Patientin ein Liquorkissen, welches mit einer Liquordrainage versorgt wurde. Der präoperative KPI von 60 % verbesserte sich postoperativ auf 70 %. Nach einem progressionsfreien Intervall von 11,0 Monaten wurde die Patientin an einem Rezidiv erneut operiert. Im Rahmen dessen zeigte sich, dass es sich nun um ein malignes Meningeom handelte. Es erfolgte die Bestrahlung des Rezidivs mit einer Gesamtherddosis von 38 Gy. Die FU-Zeit betrug insgesamt 12,6 Monate. Der KPI der Patientin verschlechterte sich im FU auf 30 %, es traten erneut eine Hemiparese und ein Krampfanfall auf. Im Folgenden verstarb die Patientin 27 Monate nach der initialen Meningeomoperation.

Patient B war 68,5 Jahre alt und männlich. Das links frontal befindliche Konvexitätsmeningeom mit umgebendem Hirnödem wurde durch Zufall entdeckt. Als Komorbidität lag eine Neurodermatitis vor. Es erfolgte die operative Entfernung, bei der eine Simpson-Grad III Resektion des Tumors, der derbe und weiche Anteile hatte, erreicht wurde. Der histopathologische Befund ergab einen MIB-1 Labeling Index von 10 % des fibromatösen WHO-Grad I Meningeoms. Postoperativ kam es zur Entstehung eines Liquorkissens, welches mit einer Liquordrainage behandelt wurde. Nach 46,0 Monaten progressionsfreien Intervalls kam es zur Rezidivoperation. Es handelte sich nun um einen WHO-Grad II Tumor. Der Patient wurde postoperativ mit einer Gesamtherddosis von 54 Gy bestrahlt. Der KPI von präoperativ 90 % verbesserte sich postoperativ auf 100 % und blieb auch im FU bei 100 % bestehen.

## **5.2 Behandlungsgüte**

### **5.2.1 Komplikationen (Morbidity)**

Die Gesamtkomplikationsrate lag bei 20,7 % (62 Patienten). Studien, die direkt mit der vorliegenden Arbeit verglichen werden können, sind in der Literatur nicht zu finden und in den übrigen Werken variieren die Angaben zur Morbidity erheblich. In einer der wichtigsten Arbeiten zu Konvexitätsmeningeomen von Morokoff et al. lag die Komplikationsrate bei 7,2 %, nach Abzug der 1,8 %, mit neuem neurologischen Defizit, von der Gesamtrate. (95) Eine nationale Kohortenstudie der Vereinigten Staaten zwischen 2001 und 2010 zu intrakraniellen Meningeomen wies eine Komplikationsrate von 18,3 % auf. (108) Bemerkenswerterweise scheinen bei sinusinfiltrierenden Tumoren vergleichsweise sehr hohe Morbidityraten von über 20,0 % aufzutreten. (109, 110) Bei diesen Studien wurden allerdings Hirnödeme zu den Komplikationen hinzugezählt, was die hohen Raten erklären könnte. Eine Ursache für die ebenfalls hohe Komplikationsrate der vorliegenden Studie könnte beispielsweise sein, dass Wunddehiszenzen, die konservativ behandelt wurden, der Liste an Komplikationen als eine Art von Wundheilungsstörung in dieser Arbeit hinzugefügt worden waren, während andere Studien abweichende Beurteilungsmaßstäbe bzw. unterschiedliche Bewertungsparameter angewandt hatten. So zählen zu der 19,0 % Morbidityrate in der Studie von Sughrue et al. mit 135 parasagittalen und Falx-Meningeomen auch Krampfanfälle, Elektrolytstörungen und Harnwegsinfekte. (78) Lässt man diese

Parameter außen vor, ergibt sich dort eine Morbiditätsrate von 14,8 %. Die 141 Konvexitätsmeningeome, die von Sanai et al. untersucht wurden, zeigten in 10 % der Fälle Komplikationen. In dieser Studie wurde nur auf tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Liquorleck, Hämatom und Wundinfektion eingegangen. Ob andere Komplikationen, z. B. kardialer Art oder erhöhter Hirndruck, nicht auftraten oder nicht erfasst wurden, ist unklar. (24)

Um einen potentiellen Grund für die relativ hohe Morbiditätsrate von 20,7 % im vorliegenden Patientenkollektiv auszumachen, müssen die einzelnen Arten von Komplikationen näher betrachtet werden.

32 Fälle (10,6 %) von Liquorkissen bzw. Liquorfisteln lassen die Frage nach der Ursache dieser Komplikation auftreten. Bei Meningeomen sollte intraoperativ der mit dem Tumor behaftete Teil der Dura entfernt werden, um das Rezidivrisiko zu minimieren. Dabei werden gerade bei Konvexitätsmeningeomen unvermeidbar auch einige liquorresorbierende Bereiche der Dura, die sogenannten Pacchioni-Granulationen bzw. Arachnoidalzotten, mitreseziert. Die meisten dieser Pacchioni-Granulationen befinden sich in der Nähe des SSS und seiner lateralen Abgänge. Werden diese Areale entfernt, entsteht zunächst eine Dysbalance, die ein Liquorkissen zur Folge haben kann. Auch bei den SSS infiltrierenden Meningeomen von DiMeco et al. konnte eine vergleichsweise hohe Rate subgalealer Flüssigkeitsansammlungen von 10,0 % gefunden werden. (109) So scheint die Lokalisation der Duraresektion für die Gefahr der Entstehung eines Liquorlecks in gewisser Weise relevant zu sein. Als Duraersatz wurden im vorliegenden Patientenkollektiv entweder ein gestieltes, umgeschlagenes Stück Periost oder ein sogenannter Neuro-Patch aus Goretex verwendet. Diverse Arbeiten deuten darauf hin, dass das verwendete Deckungsmaterial den entscheidenden Einfluss auf das Entstehen eines Liquorlecks nach einem neurochirurgischen Eingriff hat, da die Leckageraten zwischen den verwendeten Stoffen erheblich variieren (0,4-15,0 %). (111-114) Natürlich darf die Abhängigkeit der Komplikationsrate von der Art des neurochirurgischen Eingriffs nicht außer Acht gelassen werden, was den Vergleich der Studien grundsätzlich problematisch macht. Die Arbeit von Malliti et al., in der synthetischer Duraersatz, der Neuro-Patch, im Vergleich zum Periosttransplantat ein achtfach höheres Risiko für ein Liquorleck barg (13,0 % zu 1,6 %), könnte dennoch einen Anhalt für das inakzeptabel hohe Aufkommen von Liquorlecks im bestehenden Patientenkollektiv bieten. (115) Eine eigene Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Regensburg beschäftigt sich

derzeit mit der Optimierung der Deckung des Duradefekts im Hinblick auf Technik und Material, um künftig die Komplikation Liquorfistel eindämmen zu können.

Die Rate der Wundheilungsstörungen von 7,3 %, die sowohl Wunddehiszenzen als auch Wundinfektionen inkludiert, zeigt einmal mehr, dass das behandelnde Personal die Aufmerksamkeit stets auf die Operationstechnik, Sterilität und den Einsatz perioperativer Antibiotika richten sollte. Von den von Sanai et al. beschriebenen Patienten mit Konvexitätsmeningeomen hatten 3,5 % Wundinfektionen. (24) In der Studie von Sughrue et al. (135 parasagittalen/Falx-Meningeome) lag die Wundheilungsstörungsrate bei 5,2 %. (78)

4,3 % der Patienten hatten intraoperativ stark geblutet und mussten transfundiert werden oder hatten postoperativ ein Hämatom oder eine intrakranielle Blutung entwickelt, die eine Hämatompunktion oder eine Revisions-Operation zur Folge hatte. Bei Sanai et al. lag die Rate der postoperativen Hämatome bei 1,4 %. (24) Sughrue et al. erwähnten bei zwei Patienten (1,5 %) eine Hämatomausräumung. (78)

Außerordentlich wichtig für das langfristige Patientenoutcome ist der umsichtige Umgang mit den großen Hirnsinus und deren Umgebung, insbesondere der kortikalen Brückenvenen. Es gilt eine Sinusvenenthrombose (SVT) zu vermeiden, die zwar symptomlos verlaufen, aber auch fatale Folgen für das Individuum im Sinne einer irreversiblen Infarzierung verschiedenster Hirnbereiche bis hin zum Tod haben kann. V. a. bei sinusnahen und sinusinfiltrierenden Meningeomen stellt die SVT eine ernst zu nehmende Komplikation dar. In der vorliegenden Studie präsentierte sich nur ein Patient (0,3 %) postoperativ mit einer SVT. Einen venösen Hirninfarkt erlitten vier Patienten (1,3 %), was verglichen mit der Studie von Jang et al. mit einem großen Kollektiv von 823 intrakraniellen Meningeomen, in der eine Rate venöser Infarzierung von 3,3 %, für die inkludierten supratentoriellen Meningeome sogar von signifikant höheren 5,5 % beschrieben wird, deutlich niedriger ist. (116) Vom Risiko eines postoperativen venösen Hirninfarkts scheinen ebenfalls v. a. sinusinfiltrierende Meningeome betroffen zu sein. So beschrieben Nowak et al. vier von 37 Patienten (10,8 %) mit dieser Komplikation. (117)

In der Arbeit von Sughrue et al. mit 705 intrakraniellen Meningeomen hatten 2,0 % der Patienten postoperativ einen venösen Infarkt. In dieser Studie wurde die Lokalisation des operativen Zugangs als wichtigster Risikofaktor für diese spezifische Komplikation ermittelt. (118)

Der Hirndruck nimmt in dieser Studie eine Sonderstellung ein, da er sowohl in die Outcomeanalyse als verbesserter oder unveränderter Parameter nach einem präoperativen Zustand mit Hirndruck als auch in die Liste der Komplikationen im Sinne einer postoperativ neu aufgetretenen intrakraniellen Druckerhöhung einfließt. In der vorliegenden Patientenpopulation entwickelten sechs Patienten (2,0 %) postoperativ einen erhöhten Druck im Gehirn, der sich klinisch als Übelkeit, Erbrechen, Vigilanzminderung oder Müdigkeit präsentierte. In der Literatur schwanken die Angaben zur postoperativen Hirndruckerhöhung stark. Allerdings sind die Kollektive wiederum nur eingeschränkt vergleichbar. Bei Sughrue et al. fand sich diese Komplikation nur bei einem Patienten (0,7 %), während sich bei DiMeco et al. postoperativ neun Patienten (8,3 %) und bei Han et al. elf Patienten (10,3 %) mit intrakranieller Drucksteigerung darstellten. (78, 109, 110)

Weitere operative Komplikationen waren Lungenembolie (2,7 %), Pneumonie (1,0 %) und kardiale Erkrankungen (0,3 %). In einer großen Studie mit 834 intrakraniellen Meningeomen lagen die Raten für diese Komplikationen bei 0,8 %, 1,3 % und 1,1 % (hier nur Arrhythmie). (119)

### **5.2.2 Komplikationen (Mortalität)**

Innerhalb von 30 Tagen postoperativ kam es zu drei Todesfällen (1,0 %). Bei zwei dieser Patienten ist durch das Auftreten von Herzrhythmusstörungen bzw. einer Aspirationspneumonie und einem Mediatentorialinfarkt ein unmittelbarer Zusammenhang mit perioperativen Komplikationen zu erkennen. Der initial bereits niedrige KPI von 50 % bzw. 60 % könnte einen Hinweis auf das erhöhte Mortalitätsrisiko dieser Patienten geben. Der dritte Patient verstarb aus unbekannter Ursache nach der Entlassung aus der Klinik und hatte präoperativ ebenfalls einen KPI von 60 % aufgewiesen. Grundsätzlich ist in der aktuellen Literatur eine variable Mortalitätsrate bei Meningeomoperationen von 1,4 - 5,7 % zu finden.

In zwei Studien mit 141 und 163 Konvexitätsmeningeomen kam es jeweils zu keinem perioperativen Tod. (24, 95) Von den von Hasseleid et al. beschriebenen 391 Konvexitätsmeningeompatienten starben sechs innerhalb von 30 Tagen postoperativ, was einer chirurgischen Mortalitätsrate von 1,5 % entspricht. (120) Bei zwei verschiedenen Arbeiten zu Falxmeningeomen lagen die Sterberaten bei 4,3 % und 1,4 %. (121, 122) Von den 108 sinusinfiltrativen Meningeomen bei DiMeco et al. waren

perioperativ 1,85 % gestorben und bei den 53 parasagittalen Meningeomen von Colli et al. waren 3 Patienten (5,7 %) an Folgen des neurochirurgischen Eingriffs verstorben, allerdings innerhalb von 2 Monaten. (109, 123) In älteren Studien findet man ebenfalls unterschiedliche Mortalitätsraten, die beispielsweise für 280 parasagittale und Falx-Meningeome bei 12,3 %, für 342 ebensolcher Tumoren bei 7,3 % und für 215 supratentorielle Konvexitätsmeningeome bei 3,7 % lagen. (124-126) Die niedrige 30-Tage-Mortalitätsrate in der vorliegenden Serie supratentorieller Meningeome von 1,0 % verdeutlicht einmal mehr, dass die operative, heutzutage mikrochirurgisch durchgeführte Resektion dieser Neoplasien in der Regel eine sichere Prozedur darstellt.

### **5.3 Funktionelles Outcome**

#### **5.3.1 Karnofsky Performance Index**

Als Parameter für das funktionelle Outcome ist der KPI gut geeignet und etabliert, da er es ermöglicht, die Gesamt-Performance eines Patienten zu beurteilen. In der vorliegenden Studie konnte der KPI und damit die funktionelle Unabhängigkeit der Patienten durch die Operation signifikant verbessert werden. In einer großen Studie von Gousias et al., in der 901 Meningeome verschiedener Lokalisationen untersucht wurden, konnte eine solche Verbesserung nicht erreicht werden, der mediane KPI sank sogar von präoperativ 90 % auf postoperativ 80 %. In dieser Studie hatten nur etwas weniger als die Hälfte der Meningeome (48,3 %) eine supratentorielle Lokalisation und es ist die Rede von signifikant besserem Outcome (KPI  $\geq$  90 %) bei Konvexitätsmeningeomen, die wiederum etwa die Hälfte der supratentoriellen Tumoren dieser Studie ausmachen, was möglicherweise die Unterschiede erklärt. Die Lokalisation an der Konvexität wurde von Gousias et al. als unabhängiger Parameter für ein besseres funktionelles Outcome festgestellt. Zu erwähnen bleibt die unklare Definition des postoperativen Zeitraums. (99)

Nowak et al., die insgesamt 37 sinusinfiltrierende parasagittale und Falx-Meningeome untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass aus den 13 Patienten, die eine komplette Resektion des befallenen SSS erhielten, nur 40 % mit einem KPI  $>$  90 % aus der Operation hervorgingen. Bei den 14 Patienten, deren Sinus in Folge der Tumorresektion rekonstruiert wurde, hatten 70 % einen KPI  $>$  90 %. Die Patienten, bei

denen wiederum der SSS geschont und Resttumor in situ zu belassen wurde, wiesen zu 100 % einen KPI  $\geq 80$  % auf. Die Studie von Nowak et al. lässt den Zusammenhang zwischen aggressiver Resektion und erhöhtem Risiko für ein ungünstiges funktionelles Patientenoutcome bei sinusinfiltrierenden Meningeomen erahnen, allerdings ist darauf hinzuweisen, dass kein Vergleich zu präoperativen KPI-Werten angestellt wurde und aus diesem Grund die Behandlungsgüte kaum zu bewerten ist. (117)

Von den 107 von Han et al. beschriebenen Patienten mit sinusinfiltrierenden Meningeomen, von denen der Großteil parasagittal lag, hatten 15 (14,0 %) einen schlechteren KPI zum Zeitpunkt der Entlassung als präoperativ. Insgesamt schien im Vergleich zur Beobachtung im vorliegenden Kollektiv in dieser Studie eine Änderung unmittelbar durch die Operation auszubleiben. Allerdings hatten sich nach dem FU-Zeitraum von sechs Monaten insgesamt 77,6 % der Patienten auf einen KPI von 100 % gebessert (präoperativ: 14,9 %, postoperativ: 13,1 %). Ob die 15 (14,0 %) nicht-supratentoriellen Meningeome in der Studie das Outcome entscheidend beeinflussten, ist nicht beschrieben. (110) Möglicherweise spielt die länger andauernde postoperative Regenerationsperiode der Meningeome mit Sinusinfiltration, die teilweise inklusive Sinusrekonstruktion operiert worden sind, die entscheidende Rolle.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die Studie von DiMeco et al. mit 108 sinusinfiltrativen Meningeomen. Hier wurde anstelle des KPI eine Modifikation des FIM-Score, des Functional Independence and Mobility Score, für die Beurteilung des funktionellen Outcomes angewandt. Er wird v. a. in der Rehabilitation verwendet und stellt ein Maß für die Selbstständigkeit des Patienten dar. Der FIM-Score mit ursprünglich sieben Stufen wurde von den Autoren der Studie auf vier Stufen reduziert, wobei Stufe 4 eine komplette Unabhängigkeit im Alltag bedeutet, während Stufe 1 die vollkommene Abhängigkeit von einer Hilfsperson repräsentiert. In diesem Score werden Nahrungsaufnahme, Fortbewegung, Ausdruck, Transportmobilität und soziale Interaktion bewertet. DiMeco et al. beschreiben eine postoperative Verschlechterung bei 11,1 % der insgesamt 105 Patienten (dabei 10 von Level 4 auf Level 2, einer von 4 auf 1 und einer von 3 auf 1). 60,1 % hatten sich verbessert oder waren unverändert geblieben und die übrigen 26,8 % hätten nur eine geringfügige Verschlechterung erfahren. Nach einer Zeit von sechs Monaten stellte sich das Outcome folgendermaßen dar: 1% mit Level 1, 3,8 % mit Level 2, 34,3 % mit Level 3 und 61,0 % mit Level 4, ein Patient konnte nicht mehr ermittelt werden. Das abweichende Scoring System erschwert den Vergleich mit dem in der vorliegenden Studie

verwendeten KPI erheblich. Dennoch erlaubt die postoperative Verschlechterungsrate von 37,9 % bei DiMeco et al. einen Vergleich mit den 10,7 % der Patienten in der vorliegenden Studie, deren postoperativer KPI niedriger als der präoperative war. (109) Bei DiMeco et al. konnten offensichtlich wie bei Han et al. verhältnismäßig mehr Patienten in der Zeit bis zum letzten Evaluationszeitpunkt nach sechs Monaten profitieren als unmittelbar postoperativ. In der vorliegenden Studie stellt sich dies genau umgekehrt dar, da die Änderungsrate des präoperativen auf den postoperativen KPI signifikant war, die des postoperativen auf den im FU allerdings nicht mehr. DiMeco et al. erwähnten, dass 30 Patienten neurorehabilitative Maßnahmen in Anspruch genommen hatten, die möglicherweise die Verbesserungstendenz in der Zeit nach der Operation erklären. Nicht zu vernachlässigen ist, dass der postoperative Zeitraum bei dieser Studie nicht klar definiert ist und der Endpunkt vermutlich nicht 30 Tage postoperativ, sondern der Zeitpunkt der Entlassung ist. Des Weiteren muss die Tatsache hervorgehoben werden, dass die Bewertung des Patientenstatus durch Telefoninterviews und nicht durch unmittelbaren Patientenkontakt geschah, wodurch eine Diskrepanz zum Bewertungsmaßstab der vorliegenden Studie besteht.

Colli et al. fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den prä- und postoperativen KPI-Werten ihrer Patienten mit parasagittalen Meningeomen, jedoch eine Verbesserungstendenz. Während 66 % präoperativ einen KPI von mindestens 80 % oder höher aufwiesen, waren es postoperativ 76,9 %. Im FU änderte sich dieser Wert, wie in der präsentierten Arbeit, nur unwesentlich (76 %). Der postoperative KPI-Wert wurde nicht nach 30, sondern innerhalb von zehn Tagen nach der Operation ermittelt. Da der postoperative und der FU-KPI hier allerdings kaum differieren, sollte dies nicht relevant sein. (123)

In der Studie von Chen et al. mit 86 Patienten über 65 Jahren mit intrakraniellen Meningeomen konnte keine signifikante Änderung zwischen dem präoperativen und dem postoperativen KPI festgestellt werden. Hier hatten 75,6 % nach der Operation einen KPI von mindestens 80 %, der Vergleichswert lag in der vorliegenden Arbeit mit 85,0 % etwa 10 % höher. (127)

52,3 % von 300 Patienten präsentierten sich frei von klinischen Symptomen mit einem postoperativen KPI von 100 %. In der Studie von Alvernia et al. waren es 65 % von 100 Konvexitätsmeningeomen. Dort zeigten sich die mittleren KPI Werte von 92,6 % präoperativ und 97,9 % postoperativ im Vergleich zu den in dieser Studie erhobenen Ergebnissen von präoperativ 85,8 % und postoperativ 89,3 % ebenso höher. So war

bereits der Ausgangs-KPI bei den Konvexitätsmeningeomen von Alvernia et al. höher als bei den supratentoriellen Meningeomen, was auf einen negativen Einfluss der Falxmeningeome auf den präoperativen KPI-Status hindeuten könnte. (128) Wenn auch die Steigerung des KPI durch die Operation bei Alvernia et al. nicht signifikant war ( $p= 0,0775$ ), ist doch eine von präoperativ auf postoperativ stärkere Verbesserungstendenz erkennbar als bei den rein sinusinfiltrativen Meningeomen von Han et al. und DiMeco et al.

### **5.3.2 Neurologische Performance anhand des MRC-NPS**

In der vorliegenden Studie wurde die neurologische Gesamtpformance anhand des Neurologie Scores MRC-NPS untersucht. Es konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des MRC-NPS-Werts von präoperativ auf postoperativ festgestellt werden. Für den einzelnen Patienten kann dies eine deutliche Reduktion der Symptomlast bedeuten. Eine vergleichbare Arbeit, bei der die neurologische Performance von Patienten mit supratentoriellen Meningeomen anhand dieses Systems bewertet wurde, liegt nicht vor. In einer Studie von Pires de Aguiar et al., die sich ausschließlich mit Falxmeningeomen befasst hatte, wurde als Maß für das neurologische Outcome die modifizierte Rankin-Scala verwendet, die eigentlich für das Ausmaß der Behinderung nach einem Schlaganfall herangezogen wird, aber auch wie der MRC-NPS als Bewertungssystem für die neurologische Performance eingesetzt werden kann. Die Rankin-Scala reicht von 0, was für Symptomfreiheit steht, bis 6 (Tod durch Schlaganfall). Um die Daten der 70 Patienten von Pires de Aguiar et al. mit den vorliegenden vergleichen zu können, wurden eine Extrapolation durchgeführt. Es zeigte sich, dass ein Rankin-Score von 0 bei 78,6 % vorlag, ein Rankin-Score von 1-2 bei 18,6 % und, dass drei Patienten (4,3 %) gestorben waren (Rankin-Score 6). Dies bezog sich auf einen postoperativen Betrachtungszeitraum von 6 Monaten. (121) In der vorliegenden Arbeit mit einem als postoperativ definierten Zeitraum von 30 Tagen hatten 67,3 % einen MRC-NPS von 1, 31,0 % einen MRC-NPS von 2 oder 3 und drei Patienten waren gestorben (1,0 %). Diese MRC-NPS-Werte dürften in etwa den betreffenden Rankin-Scores entsprechen. Da in der Studie von Pires de Aguiar et al. keine Daten zur präoperativen, neurologischen Ausgangssituation gegeben sind, können keine Aussagen über eine Änderung des Zustands und die Güte der Behandlung sowie ein objektives Outcome getroffen werden.

### 5.3.3 Fokalneurologische Performance

Um den Einfluss der Operation auf die fokalneurologische Performance zu ermitteln, wurden die Rate neuer fokalneurologischer bzw. neurologischer Defizite bestimmt und die Verbesserungsraten der einzelnen fokalneurologischen Defizite von präoperativ zu postoperativ errechnet.

Postoperativ traten 32 neue fokalneurologische Defizite bei 29 der 300 Patienten (9,7 %) auf, darunter 23 (23/32; 71,9 %) Hemiparesen, sieben Aphasien (7/32; 21,9 %), zwei Hirnnervendefekte (2/32; 6,3 %) und keine Gesichtsfeldausfälle. Verglichen mit den Angaben in der Literatur ist diese Rate von 9,7 % etwas geringer als bei den 68 untersuchten Falxmeningeomen von Chung et al. Hier findet man 11,8 % Patienten mit postoperativ neuem neurologischem Defizit, wobei dieses in der Studie nicht eindeutig definiert ist. (122) Die 163 Konvexitätsmeningeome bei Morokoff et al. zeigten eine Rate von 1,7 % neuer fokalneurologischer Einschränkungen. (95) Von 113 Meningeompatienten, die von Gessler et al. in einer prospektiven Studie untersucht wurden und von denen 80 (70,8 %) die geforderte Definition eines supratentoriellen Tumors aufwiesen, hatten 18 (18/113; 15,9 %) ein neues oder verschlechtertes neurologisches Defizit. (129) Die unterschiedlichen Werte der Rate neuer neurologischer Defizite lassen sich durch die variierenden Definitionen, was ein neues neurologisches bzw. fokalneurologisches Defizit einschließt, erklären und der Mangel vergleichbarer Studien erschwert die Einordnung in die Literatur.

Es zeigte sich, dass eine durch die Operation mögliche Verbesserung abhängig war von der Art des fokalneurologischen Defizits. Von allen Patienten mit einem präoperativen fokalneurologischen Ausfallsbild besserte sich durch die Operation eine Aphasie (89,3 %) am häufigsten, gefolgt von Hemiparesen (72,4 %). Dagegen war die Verbesserungsrate von Gesichtsfelddefekten am geringsten (27,3 %;  $p < 0,001$ ).

Wie das Ausmaß der Resektion die fokalneurologische Performance beeinflusst, soll im Folgenden erläutert werden. Da es sich bei den in dieser Studie betrachteten Meningeomen um supratentorielle Tumoren handelt, die in der Regel gut operationstechnisch erreichbar sind und durch ihr meist benignes Wachstumsverhalten relativ leicht vom Hirngewebe zu separieren sind, strebte man, soweit möglich, eine Kompletresektion an. Eine Gross-Total-Resektion (GTR), definiert als Simpson-Grad I und II, wurde bei 238 Patienten (79,3 %) durchgeführt. 62 Patienten (20,7 %) erfuhren eine subtotale Resektion (STR) ihres Tumors.

Für die GTR und die STR zeigten sich im Hinblick auf Hemiparese, Aphasie und Hirnnervendefekte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Nur hinsichtlich der Gesichtsfeldausfälle konnte die GTR im Vergleich zur STR als signifikant besser eingestuft werden ( $p= 0,041$ ), da sich Patienten, die an diesem fokalneurologischen Defizit litten und eine GTR erhielten, mit höherer Wahrscheinlichkeit verbesserten, als die, deren Tumoren subtotal reseziert wurden.

Folglich sollte bei Patienten mit Gesichtsfelddefekten, eine GTR einer STR vorgezogen werden, auch wenn, wie oben erläutert, eine Verbesserung dieses fokalneurologischen Defizits grundsätzlich in nur 27,3 % zu erwarten ist. Zu erwähnen bleibt die trotz der großen Gesamtpopulation verhältnismäßig kleine Anzahl an Gesichtsfelddefekten (11/300; 3,7 %). Somit muss der Einfluss der Gross-Total-Resektion vor allem auf dieses fokalneurologische Defizit mit größeren Fallzahlen bestätigt werden.

Des Weiteren ließ sich feststellen, dass eine GTR verglichen mit einer STR weniger wahrscheinlich zu einer Verschlechterung bzw. dem Neuauftreten einer Hemiparese führte ( $p= 0,024$ ). Dies ist v. a. im Hinblick darauf wichtig, dass die Hemiparese das häufigste initiale fokalneurologische Ausfallsbild (21,7 %) war und somit eine nicht zu vernachlässigende Anzahl an Meningeompatienten betrifft. Auch bei den 37 sinusinfiltrierenden parasagittalen und Falx-Meningeomen von Nowak et al. war die Tendenz erkennbar, dass eine Tumorkomplettresektion inklusive befallener Sinusanteile ohne Manipulationsdefizit einherging, während das Verbleiben eines Resttumors oder der Versuch der Sinusrekonstruktion fünf Fälle (13,5 %) von postoperativ neuem neurologischen Defizit zur Folge hatte, wobei dabei ein permanenter Schaden zu verzeichnen war. (117)

Die Studie von Gousias et al. mit 901 Meningeomen bestätigt, dass das Ausbleiben neuer neurologischer Defizite bzw. das Fernbleiben der Verschlechterung von präexistenten Einschränkungen mit einem aggressiveren Simpson-Grad assoziiert ( $p < 0,001$ ) ist, der der GTR entsprechen dürfte. (99)

#### **5.3.4 Permanente Verschlechterung der fokalneurologischen und funktionellen Performance**

Es wurden 22 Patienten (7,3 %) mit einer permanenten Verschlechterung im Sinne eines bleibenden fokalneurologischen Defizits und/oder eines reduzierten KPIs

identifiziert. Von den 68 Falxmeningeomen bei Chung et al. zeigten zwei (3,0 %) ein neues permanentes fokalneurologisches Defizit, wobei hier weder der KPI noch Patienten mit einem präoperativ vorhandenen, aber postoperativ verschlechterten Zustand einbezogen wurde. (122) Die 163 Patienten mit Konvexitätsmeningeomen der Studie von Morokoff et al. wiesen eine dauerhafte fokalneurologische Defizitrate von 1,8 % auf, wobei es sich ausschließlich um verschlechterte Hemiparesen handelte. Eine KPI-Veränderung wurde auch in dieser Studie nicht erhoben. (95) Nach einem Jahr postoperativ lag die Rate fokalneurologischer Defizite, die auch Krampfanfälle einschlossen, bei den 184 von Poon et al. untersuchten intrakraniellen Meningeomen bei 15,8 %. In dieser Arbeit wurde eine Kohorte von 92 Patienten über 65 Jahren 92 jüngeren Patienten gegenübergestellt. Außerdem handelte es sich hier um Defizite, die in dem Ein-Jahres-Zeitraum postoperativ erworben wurden und somit nicht nur durch die Operation, sondern auch beispielsweise durch progressives Wachstum eines Resttumors oder Rezidivgeschehen begründet sein könnten. (130)

Von den analysierten Parametern zeigte nur der Resektionsgrad nach Simpson in der multivariaten Untersuchung einen signifikanten Einfluss auf besagtes Geschehen. Dies bedeutet, dass eine komplette Tumorentfernung weniger wahrscheinlich zu einer dauerhaften neurologischen und funktionellen Performanceeinschränkung führt als die Durchführung einer inkompletten Resektion. Eine Erklärung könnte sein, dass v. a. weniger aggressive Tumoren mit höherer Wahrscheinlichkeit total reseziert werden können und beispielsweise aufgrund ihres langsameren und weniger infiltrativen und rezidivierenden Wachstumsverhaltens zu einem besseren Outcome bezüglich der permanenten Verschlechterung führen. Jedoch konnte das Resektionsausmaß nach Simpson als vom WHO-Grad und dem MIB-Index, die das biologische Verhalten der Meningeome klassifizieren, unabhängiger Faktor gefunden werden. In der Studie von Gousias et al. mit 901 Meningeomen lag die Rate der neuen oder verschlechterten fokalneurologischen Defizite bei 9,3 %, allerdings entsprachen dabei nur 435 (48,3 %) der vorliegenden Definition supratentorieller Meningeome. Neben den intrakraniellen fanden sich auch 46 (5,1 %) spinale Läsionen. Außerdem wählten die Autoren als Ende der Beobachtung den postoperativen Zeitpunkt, während in der vorliegenden Studie das Outcome erst am Ende der FU-Zeit bewertet wurde und damit die Chance bestand, dass Patienten ihren postoperativ verschlechterten Zustand wieder auf den präoperativen verbesserten. Unter den von Gousias et al. untersuchten Tumoren zeigten die 226 Konvexitätsmeningeome (25,1 %), worunter 214 (94,7 %)

supratentoriell waren, ein signifikant besseres Outcome bezüglich der Fokalneurologie gegenüber den Meningeomen anderer Lokalisationen. Das Resektionsausmaß nach Simpson erwies sich in dieser Studie nur in der univariaten Analyse als relevanter Faktor für das fokalneurologische Defizit. Die Autoren prüften den KPI separat vom fokalneurologischen Defizit und fanden einen Zusammenhang zwischen einem aggressiven Simpson-Grad und einem besseren postoperativen KPI. (99) Vieles deutet darauf hin, dass ein aggressives chirurgisches Vorgehen bei einer supratentoriellen Tumorkomplexion ein besseres Outcome im Sinne einer weniger wahrscheinlicheren permanenten Verschlechterung des funktionellen und neurologischen Zustands zur Folge hat. Die Entscheidung für oder gegen eine radikale Operation sollte dennoch immer intraindividuell im Einklang mit den Bedürfnissen und Wünschen des Patienten fallen.

### **5.3.5 Krampfanfälle**

Laut einer großen Metaanalyse erleiden 29,2 % der Patienten mit supratentoriellen Meningeomen präoperativ epileptische Anfälle. (131) In der vorliegenden Studie hatten insgesamt 29,7 % präoperativ mindestens einen Krampfanfall erlebt. Dies ist ein nicht zu vernachlässigender Prozentsatz, v. a. unter dem Aspekt, dass epileptische Anfälle das subjektive Wohlbefinden der Patienten und deren Lebensqualität stark einschränken können. Die präsentierten Ergebnisse zeigen, dass fast alle Patienten (96,6 %) mit präoperativen Anfällen nach der Operation am Universitätsklinikum anfallsfrei waren. Davon hatten 82,6 % auch im FU keine Krampfanfälle mehr. Nur sehr wenige Patienten (4,3 %) erlitten nach der Operation neue Krampfanfälle. Trotz der positiven Resultate, sind die 17,4 % der Patienten nicht zu verschweigen, die präoperativ epileptische Anfälle zeigten, postoperativ keine und im FU erneut Krampfanfälle entwickelten. In einer Studie mit 97 Patienten, bei der 83,5 % der Definition von supratentoriell entsprachen und die alle ein präoperatives Anfallsleiden aufwiesen, hatten 36,1 % auch postoperativ und/oder im FU noch Krampfanfälle. (132) Die Metaanalyse von Englot et al. beschreibt 30,7 % der Patienten mit persistierenden Anfällen. (131) In dieser Arbeit zeigten von den 89 Patienten mit präoperativen Anfällen nur 18 (20,2 %) dieses Symptom erneut im Verlauf (drei davon nur postoperativ), folglich waren überdurchschnittlich mehr Anfallspatienten frei von ihren Beschwerden als in anderen Kollektiven. Es muss allerdings erneut erwähnt

werden, dass die Definition „supratentoriell“ in der Literatur grundsätzlich stark variiert und auch in der von Englot et al. durchgeführten Metaanalyse von der in der vorliegenden Studie gewählten Begriffsbestimmung abweicht. Die Frage, ob Meningeompatienten möglicherweise von einer prophylaktischen antiepileptischen medikamentösen Therapie profitieren können, oder nicht, ist Gegenstand der aktuellen Forschung und sollte gerade für Nicht-Schädelbasismeningeome, die einen beträchtlichen Teil aller Meningeome ausmachen und ein erhöhtes Krampfanfallrisiko bergen, vorangetrieben werden. (23, 131, 132)

## **5.4 Onkologisches Outcome**

### **5.4.1 Lokale Kontrolle**

#### **5.4.1.1 Rezidivrate**

Von 300 Patienten entwickelten 42 (14,0 %) im Laufe der FU-Zeit einen Progress ihres Tumors. Die mediane FU-Zeit insgesamt betrug 7,2 Jahre (86,2 Monate). 50 % der Rezidivpatienten erlitten ihren Progress innerhalb von 3,8 Jahren (45,9 Monaten). Hasseleid et al. geben für 391 untersuchte Konvexitätsmeningeome eine Rezidivrate von 6,4 % an. Die Studie beinhaltet auch Tumoren, die am Grenzgebiet zwischen Konvexität und Schädelbasis liegen. Mit 7,1 Jahren im Median stimmt die Gesamt-FU-Zeit mit den präsentierten 7,2 Jahren nahezu überein. Die mediane Zeit bis zur Behandlung des Rezidivs lag bei 3,8 Jahren (0,5 - 9,0 Jahre) und entspricht damit exakt der Dauer, die in der vorliegenden Arbeit gefunden wurde. Die Rezidivrate erwies sich hier mit 14 % jedoch deutlich höher als die Rezidivrate von 6,4 % bei Hasseleid et al. (120) Auch die Studie von Morokoff et al. mit 163 Konvexitätsmeningeomen zeigte eine geringe Progressrate von 4,3 % bei einer jedoch deutlicher kürzeren medianen Zeit bis zum Rezidiv von 1,2 Jahren. Durch die geringe Anzahl von insgesamt sieben Rezidiven und die verhältnismäßig kurze mediane Gesamt-FU-Dauer von 2,3 Jahren können diese Ergebnisse nur in beschränkter Weise als Vergleich herangezogen werden. (95) Sanai et al. berichteten bei 141 Konvexitätsmeningeomen von einer Rezidivrate von 4 %. Unterschieden wurde hier beim medianen Gesamt-FU zwischen klinischer (2,9 Jahre) und radiologischer (3,7 Jahre) Beobachtungszeit. Die mittlere Dauer bis zum Progress lag bei elf Monaten.

(24) Die 100 Konvexitätsmeningeome bei Alvernia et al. unterlagen einer medianen Beobachtungszeit von 7,1 Jahren und es kam zu vier Rezidiven (4 %). (128) Die in der Literatur angegebenen Rezidivraten von 4-6,4 % bei Konvexitätsmeningeomen sind also relativ niedrig verglichen mit der vorgelegten Rate von 14 %. Bei einer Studie, die zu 269 Nicht-Schädelbasis-Meningeomen neben supratentoriellen Konvexitäts- und Falxmeningeomen auch einige wenige tentorielle Tumoren und infratentorielle Konvexitätsmeningeome (8,6 %) zählte, wurde eine Rezidivrate von 17,1 % beschrieben, bei einer medianen Zeit bis zum Progress von 3,9 Jahren und einer medianen Gesamt-FU-Zeit von 2,5 Jahren. Trotz der relativ kurzen Gesamtbeobachtungszeit bildet diese Studie die hier präsentierten supratentoriellen Meningeome möglicherweise am besten ab und liefert sehr ähnliche Ergebnisse. (133) Bei den 107 sinusinfiltrierenden Meningeomen von Han et al. fand sich eine Rezidivrate von 12,1 % und 50 % der Rezidivpatienten entwickelten ihren Progress innerhalb von 2,4 Jahren. Die Rate an Rezidiven ähnelt den vorgelegten Ergebnissen von 14,0 %, die Progressentwicklung schien jedoch bei diesen Meningeomen mit Sinusinfiltration schneller erfolgt zu sein. (110) Von 135 von Sughrue et al. untersuchten parasagittalen und Falx-Meningeomen erwiesen sich 7,4 % als rezidivierend. Eine Angabe zur medianen Zeit bis zum Rezidiv gab es nicht, die mediane Gesamtbeobachtungszeit lag bei 7,6 Jahren. (78) All dies gibt Hinweise darauf, dass die parasagittalen und Falx-Meningeome, und speziell die sinusinfiltrierenden, einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Rezidivraten der supratentoriellen Meningeome haben. Ursächlich könnte die schwierige Durchführung einer Komplettresektion, v. a. bei sinusinfiltrierenden Tumoren und schwer erreichbaren Falxmeningeomen sein.

Bei älteren Studien schwanken die Angaben zu rezidivierten Meningeomen. Giombini et al. berichteten in ihrer Studie aus dem Jahr 1984 von einer Rate an Rezidiven bei 185 Konvexitätsmeningeomen nach Simpson-Grad I und II Resektion von 12,9 %, wobei die Hälfte der Fälle den Progress innerhalb von drei Jahren entwickelt hatte. 6 zusätzliche Patienten mit initialer Simpson-Grad III Resektion waren entweder am Rezidiv gestorben oder nicht operiert worden. (126) In der Studie von McGovern et al. entwickelten sich innerhalb von 4,7 Jahren 50 % der Rezidive, und die Progressrate der 115 supratentoriellen Meningeome (inklusive vier intraventrikuläre) lag bei 31,3 %. Diese Studie mit einem Erhebungszeitraum von 1965 bis 2001 und einer verhältnismäßig schlechten Tumorkontrolle verdeutlicht, dass ein Vergleich

historischer mit aktuellen Daten aufgrund der Entwicklung von Operationstechniken, wie der Mikroskopanwendung und der Neuronavigation, erschwert ist. (20)

Man muss darauf verweisen, dass der Vergleich der Rezidivraten und medianen Zeiten bis zum Rezidiv mit anderen Studien grundsätzlich nur mit Vorsicht anzustellen ist, da es keine einheitliche Verwendung der Definition für ein Rezidiv gibt, als Zeitpunkte für das Rezidivaufreten sowohl die klinische als auch die radiologische Progressdarstellung sowie der Reoperationszeitpunkt Verwendung finden, die Gesamt-FU Zeiten der Arbeiten großen Schwankungen unterliegen und die Studien größtenteils nur Subgruppen der supratentoriellen Meningeome behandeln. Die vorgelegten Ergebnisse zeigen außerdem, dass nach acht Jahren 83,3 % ihr Rezidiv entwickelt hatten, allerdings sollten 100 % der Progresse erst nach 14 Jahren erreicht werden. So war eine Beobachtungszeit von zehn Jahren nötig, um 95 % der Rezidive zu erkennen. Möglicherweise würde eine noch längere FU-Zeit als die angegebenen 14 Jahre einige wenige weitere Fälle von Progressverhalten offenbaren. Auch andere Studien empfehlen ein Langzeit-FU bei Meningeomen, um auch nach zehn Jahren auftretende Rezidive nicht zu übersehen. (75, 133) Neben der langen Beobachtungsphase ist laut den Ergebnissen der vorgelegten Studie v. a. eine intensive Nachsorge innerhalb der ersten vier Jahre wichtig, da hier 50 % der Rezidive auftraten. Die meisten in der Literatur gefundenen Angaben zur medianen Zeit bis zum Rezidiv liegen in einem kürzeren Intervall, weshalb die empfohlene 4-Jahres-Grenze die meisten Rezidive erfassen dürfte.

#### **5.4.1.2 Rezidivprognose**

Obwohl Meningeome generell als gutartige Tumoren zählen, wurde bei 42 Patienten im Laufe der FU-Zeit ein Rezidiv des Meningeoms festgestellt, was einer Rezidivrate von 14 % entspricht. In der vorliegenden Studie wurden durch verschiedene statistische Tests Parameter untersucht, die mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergehen können und somit wiederum für die Abschätzung eines längeren rezidivfreien Überlebens von Wert sein können. In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Rezidivaufkommen und dem WHO-Grad, dem Resektionsgrad nach Simpson, einer Sinusinfiltration und dem Tumordurchmesser. Der WHO-Grad, das Resektionsausmaß nach Simpson, aber

auch ein Tumordurchmesser > 50 mm blieben auch in der multivariaten Analyse unabhängige Parameter für ein erhöhtes Rezidivrisiko.

In zahlreichen Studien wurden mögliche Prognosefaktoren für ein Progressionsverhalten der Meningeome bereits untersucht, der Vergleich der Ergebnisse ist allerdings teilweise durch Unterschiede in der Anwendung statistischer und diagnostischer Methoden (klinisch gegenüber radiologisch), durch kleine Populationszahlen bzw. Rezidivraten, die Weiterentwicklung der histologischen Einteilung und unterschiedliche FU-Zeiträume nicht unproblematisch.

#### **5.4.1.2.1 WHO-Grading**

Die WHO-Klassifikation beschreibt Tumoren, die bestimmte histologische Eigenschaften haben, die unter anderem mit erhöhter Rezidivwahrscheinlichkeit einhergehen, mit einem höheren WHO-Grad, was die Stärke dieses Prognosefaktors für das Wiederkehren eines Meningeoms verdeutlicht. Einige Studien bestätigen diese institutionelle Definition in ihrer Vorhersagekraft (99, 109, 120, 133), andere nicht (110, 128). Laut der WHO Klassifikation von 2016 liegen die Rezidivraten der WHO-Grade I/II/III nach operativer Resektion bei 7-25 % bzw. 29-52 % bzw. 50-94 %. (2) Von den 253 WHO-Grad I Tumoren dieser Arbeit rezidierten 23 (9,1 %), von den 44 atypischen Meningeomen 17 (38,6 %) und von den drei Malignen zwei (66,7 %). Somit liegen die Rezidivraten der untersuchten supratentoriellen Meningeome im unteren Mittelfeld aller Meningeome. Zum Vergleich mit den Tumoren dieser Studie können in der Literatur die Konvexitätsmeningeome herangezogen werden. Wichtig zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang, dass die vorliegende Studie keine Hinweise auf einen Einfluss der unterschiedlichen supratentoriellen Sublokalisationen (Falx / Konvexität) auf das Rezidivrisiko ergeben hat. So impliziert ein Vergleich der supratentoriellen Meningeome dieser Studie mit Konvexitätsmeningeomen lediglich eine Inkaufnahme geringerer Populationszahlen. Da sich für parasagittale / Falx-Meningeome in der Literatur noch geringere Patientenzahlen finden, wurde hier kein Vergleich angestellt. Weitere Arbeiten, die sich mit sinusinfiltrierenden Meningeomen (v. a. SSS) befassen, wurden zum Vergleich mit angeführt, wobei allerdings die durch die Selektion dieser Tumoren entstehende Verzerrung zu erwähnen ist. Bei Betrachtung besagter Subgruppen schwanken die Werte von 0-11,3 % für benigne, von 9,1-37,5 % für atypische und von 33,3-100 % für maligne Meningeome. Die Werte der vorliegenden Studie stellen sich nur bei den atypischen Meningeomen mit 38,6 % im Vergleich zu

den anderen Arbeiten diskret erhöht dar und liegen sonst in den beschriebenen Bereichen.

Die Studie von Hasseleid et al. mit 391 Konvexitätsmeningeomen, die auch Tumoren im Grenzbereich zur Schädelbasis einschloss, offenbarte Rezidivraten von 4,3 % der benignen, 9,1 % der atypischen und 50 % der malignen Läsionen. Dabei lagen die Hazard Ratios für atypische und anaplastische Meningeome 3,7-mal und 15,3-mal höher als für WHO-Grad I Tumoren. (120) Morokoff et al. beschrieben Rezidive von 1,4 % (2/144) der benignen, 25,0 % (4/16) der atypischen und 33,3 % (1/3) der malignen Konvexitätsmeningeome. (95) Bei den 141 an der Konvexität gelegenen Meningeomen von Sanai et al. waren maligne Histologien von vornherein ausgeschlossen worden. Es kam zu sechs Rezidiven, worunter ausschließlich atypische Meningeome waren. Die Rate der Progression unter diesen lag bei 17,1 % (6/35). (24) Alvernia et al. untersuchten 100 Konvexitätsmeningeome. Hier rezidierten 3,2 % (3/95) der WHO-Grad I und 20 % (1/5) der WHO-Grad II Tumoren. (128) Die 108 den SSS infiltrierenden Meningeome von DiMeco et al. offenbarten Rezidivraten bei WHO-Grad I von 3,5 % (3/86), bei WHO-Grad II von 37,5 % (6/16) und bei WHO-Grad III von 100 % (4/4). (109) In der Studie von Han et al. mit 97 benignen und 10 höhergradigen Meningeomen mit Sinusinfiltration (86 % parasagittal, der Rest tentoriell und Schädelbasis), rezidierten 11,3 % (11/97) und 20,0 % (2/10). (110) Vor allem die mitunter geringen Häufigkeiten höhergradiger Tumoren, aber auch kleine Gesamtpopulationszahlen führen zu einem Nicht-Erreichen signifikanter Unterschiede zwischen den WHO-Graden in manchen Studien. (110, 128) Dennoch bestärken andere den WHO-Grad als bedeutenden Vorhersagewert im Hinblick auf das Rezidivrisiko.

#### **5.4.1.2.2 MIB-1 Labeling Index**

Der MIB-1 Labeling Index ist in der Literatur ein etablierter Proliferationsmarker mit umstrittener Rezidivvorhersagekraft. Während manche Studien den MIB-1 Labeling Index als prognostischen Faktor für das Rezidivaufreten beschreiben und mitunter Cut-Off-Werte für erhöhtes Progressionsrisiko postuliert werden, dürfen Überlappungen der MIB-1 Labeling Index Werte zwischen verschiedenen histologischen Malignitätsgraden nicht außer Acht gelassen werden. (44, 60, 99) Die univariate Analyse zeigte keine Assoziation des MIB-1 Labeling Index mit dem Rezidivaufreten.

#### **5.4.1.2.3 Resektionsgrad nach Simpson**

Neben dem WHO-Grad muss das Resektionsausmaß als Schlüsselparameter für die Rezidivprognose angesehen werden. Man findet in der Literatur eine generelle Übereinstimmung, wenn es um die Bedeutung der Komplettresektion für das Rezidivverhalten der Meningeome geht. Manche Autoren beschreiben die Gross-Total-Resektion (20, 122, 133), andere einen niedrigen Simpson-Grad als Einflussfaktor für ein niedriges Rezidivrisiko (75, 99, 109). Auch in der vorliegenden Studie wurde die Assoziation zwischen dem Simpson-Grad und der Progresswahrscheinlichkeit des Meningeoms bestätigt. Je inkompletter der Tumor reseziert werden konnte, umso wahrscheinlicher rezidierte er. Allerdings scheint die Differenzierung der einzelnen Simpson-Grade verglichen mit der groben Einteilung in GTR und STR von enormer Wichtigkeit zu sein, wie schon Simpson 1957 festgestellt hat. Während nach seiner Grad I Resektion etwa 5,0 % der supratentoriellen Meningeome ein Rezidiv zeigten, waren es nach der Grad II Resektion 17 %. (70) Eine Studie von Jääskeläinen et al. zeigte ebenfalls die Wichtigkeit der Unterscheidung zwischen Grad I und II für das Rezidivrisiko. Hier wurde nämlich bei der Operation insgesamt 657 benigner Meningeome bei reiner Koagulation der Dura eine etwa doppelt so hohe Rezidivrate festgestellt wie bei Exzision der Dura. (134) Zu ähnlichen Ergebnissen kamen DiMeco et al. mit einer Rezidivrate nach zehn Jahren von 13,5 % bei Simpson-Grad I, 24 % bei Simpson-Grad II und 49 % bei Simpson-Grad IV der sinusinfiltrierenden Meningeome. (109) Auch die Arbeit von Hasselid et al. mit 391 Konvexitätsmeningeomen bestätigt diese Resultate. So waren die Hazard Ratios für Simpson-Grad II und III bzw. IV und V 4,9 bzw. 13,2-mal höher als für Simpson-Grad I. (120) Heald et al. fanden hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Simpson-Grad I und II Resektion. Allerdings umfasste deren Studie zahlreiche Schädelbasismeningeome und nur 66 der 183 untersuchten Tumoren lagen supratentoriell. (135) Diese Tatsache erschwert den Vergleich mit dem vorliegenden Kollektiv. Eine weitere große Studie mit 449 intrakraniellen Meningeomen kam zu dem Schluss, dass Konvexitätsmeningeome dem Paradigma einer maximalen Resektion unterstehen sollten, um Rezidive zu vermeiden. (136)

#### **5.4.1.2.4 Sinusinfiltration**

Die hier präsentierten Ergebnisse zeigten für eine Sinusinfiltration nur in der univariaten Analyse einen Zusammenhang mit dem Rezidivaufreten. Die multivariate

Analyse konnte einen Einfluss dieses Parameters nicht bestätigen, da die Infiltration des SSS als vom Resektionsgrad abhängiger Faktor anzusehen ist. Bei einer Sinusinfiltration kann nämlich in vielen Fällen keine vollständige Tumorentfernung nach Simpson-Grad I durchgeführt werden (Simpson-Grad I 13/72 = 18,1 %, Grad II 17/72 = 23,6 %, Grad III 6/72 = 8,3 % und Grad IV 36/72 = 50 %). Nowak et al. beschrieben bei 37 sinusinfiltrierenden parasagittalen und Falx-Meningeomen sechs Rezidive, wovon vier nach Verbleib eines Residualtumors entstanden waren. (117)

#### **5.4.1.2.5 Alter**

In der Literatur finden sich in einer großen Studie zu intrakraniellen Meningeomen Patienten höheren Alters mit erhöhtem WHO-Grad, daneben gibt es Angaben zu besserem Überleben jüngerer Patienten mit benignen Meningeomen. (75, 137) Neben Berichten, die einen Zusammenhang zwischen jüngerem Alter und einer erhöhten Progressionswahrscheinlichkeit beschreiben (136), gibt es Darstellungen, dass keine Korrelation zwischen dem Alter und einem erhöhten Rezidivrisiko besteht (98, 107, 133). Auch im vorliegenden Kollektiv konnte keine Assoziation zwischen Alter und Rezidivaufreten gefunden werden.

#### **5.4.1.2.6 Geschlecht**

Manche Autoren beschrieben ein Auftreten höherer WHO-Grade bei Männern und fanden teilweise auch einen Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und erhöhtem Rezidivrisiko. (99, 100, 128, 137) Andere Studien erbrachten keinen Nachweis einer solchen Korrelation. (98, 107) Die vorliegenden Ergebnisse zeigten lediglich einen Trend für erhöhtes Rezidivaufreten bei Männern in der univariaten Analyse ( $p=0,057$ ), jedoch keine Signifikanz.

#### **5.4.1.2.7 Lokalisation**

Während es in der vorliegenden Studie keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Lokalisation Falx bzw. Konvexität und einem erhöhten Rezidivaufreten gab, kamen Ayerbe et al. zu dem Ergebnis, dass parasagittale/ Falx-Meningeome des mittleren Drittels ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko aufwiesen. Dagegen zeigten supratentorielle Konvexitätsmeningeome interessanterweise eine signifikant niedrigere Progresswahrscheinlichkeit. (107) Van Alkemade et al., die unter anderem das Rezidivaufreten von Meningeomen der Konvexität und der Falx bzw. des Sinus

sagittalis verglichen, fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den Lokalisationen bezüglich des Rezidivrisikos. (75)

#### **5.4.1.2.8 Tumorgröße**

Der maximale Tumordurchmesser konnte in der vorliegenden Arbeit einen Einfluss auf das Rezidivgeschehen offenbaren. In der Literatur zeigten sich ebenfalls Korrelationen zwischen der Tumorgröße und dem Rezidivrisiko. So fanden Gousias et al. erhöhte Progressraten bei Meningeomen aller Lokalisationen, die 60 mm überschritten, in der multivariaten Analyse. (99) Auch bei den sinusinfiltrierenden Meningeomen von McGovern et al. wurde die Tumorgröße als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit beschrieben. (20)

Nakasu et al. beschrieben bei 101 intrakraniellen Meningeomen einen signifikant größeren mittleren Durchmesser der rezidierten Tumoren, als bei den nicht-rezidierten Meningeomen. Ein Vergleich mit der vorliegenden Studie, bei der der größte axiale Tumordurchmesser ermittelt wurde, ist aufgrund der Verwendung des mittleren Meningeomdiameters erschwert. (98)

Offenbar gibt es große Unterschiede, was die Beurteilung der Tumorgröße als Vorhersagewert angeht, die schon bei der Analyse beginnen. So werden bei der Einteilung der Tumorgröße in vielen Studien scheinbar willkürlich Grenzen gesetzt, was durchaus als problematisch anzusehen ist. (20, 98, 109)

Bei der Beurteilung der Tumorgröße als Rezidivprognosewert sollte man außerdem beachten, dass in den Studien die Tumorlokalisierung als möglicher Störfaktor, Confounder, teilweise nicht berücksichtigt wurde. Das erreichbare Resektionsausmaß, welches, wie oben beschrieben, einen wichtigen Prognoseparameter darstellt, hängt entscheidend von der Erreichbarkeit des Tumors und dessen Entfernung zu lebenswichtigen neurovaskulären Strukturen ab. Beispielsweise sind große Konvexitätsmeningeome lokalisationstechnisch meist einfacher zu resezierern als kleinere Schädelbasismeningeome, und diese Tatsache sollte in Studien bei der multivariaten Analyse der Tumorgröße nicht vernachlässigt werden.

Die Tumorgröße bleibt ein umstrittener Parameter, wenn es darum geht, Rezidivverhalten vorherzusagen zu können, und sollte immer in Zusammenschau mit den anderen Faktoren in die Outcomebeurteilung eingehen.

#### **5.4.1.2.9 Knocheninfiltration**

Eine histologisch nachgewiesene Knocheninfiltration erwies sich im vorliegenden Kollektiv nicht als Rezidivprognosefaktor. In der Arbeit von Nakasu et al. waren radiologische Knochenveränderungen wie Hyperostose und Osteolyse bei rezidivierenden Tumoren untersucht worden. Hier zeigte die Hyperostose, die allerdings nicht zwangsläufig für eine Knocheninfiltration spricht, eine Korrelation mit niedrigeren Rezidivinzidenzen. (98)

#### **5.4.1.3 Progressionsfreies Überleben**

Bei den überwiegend benignen Meningeomen ist v. a. das progressionsfreie Überleben für die Beurteilung des onkologischen Patientenoutcome von Bedeutung. Die vorliegenden berechneten Ergebnisse zeigen, dass nach fünf Jahren 91,7 % der 300 Patienten noch kein Rezidiv erlitten haben, nach zehn Jahren immer noch 86,7 %. Bei den 391 Konvexitätsmeningeomen von Hasseleid et al. waren es nach Kaplan-Meier geschätzt 94 % und 90 %. (120) Die 5-Jahres-PFS-Rate bei Morokoff et al. lag dagegen niedriger, bei 85 %. (95) Die von Han et al. untersuchten 107 sinusinfiltrierenden Meningeome lieferten 5- und 10-Jahres-PFS von 89 % und 80%. (110) Diese deutlich geringeren Raten verglichen mit anderen supratentoriell lokalisierten Meningeomen könnten einen Hinweis auf den negativen Einfluss einer Sinusinfiltration auf das PFS geben. Studien mit Meningeomen aller Lokalisationen lieferten ähnliche Ergebnisse wie die vorliegenden Untersuchungen. So lagen bei Gousias et al. die 5- und 10-Jahres-PFS-Raten bei 92,6 % und 86 %, bei Nowak et al waren es 93,9 % und 85,2 %. (99, 138) McGovern et al. fanden interessanterweise bei 95 Konvexitätsmeningeomen ein 5-Jahres-PFS von nur 69 %, bei den wenigen Falx- (n= 9) und parasagittalen (n= 5) Meningeomen ihrer Studie Raten von 63 % und 33%. (20)

#### **5.4.1.4 Prognosefaktoren für progressionsfreies Überleben**

Neben der Analyse von Parametern, die grundsätzlich für das Rezidivieren von Meningeomen verantwortlich sein können, ist es ebenso interessant, Faktoren zu identifizieren, die jeweils mit einem kürzeren PFS zusammenhängen. In der vorliegenden Studie konnten einige Einflussfaktoren festgestellt werden. So gab es eine Assoziation zwischen einem hohen WHO-Grad, einem schlechten Simpson-

Grad, einer Sinusinfiltration und einem Tumordurchmesser von > 50 mm mit einem verkürzten PFS.

#### **5.4.1.4.1 WHO-Grading**

Im vorliegenden Kollektiv konnte der Zusammenhang des WHO-Grads mit dem PFS gezeigt werden. Auch Gousias et al. fanden in ihrer Studie mit 901 primären Meningeomen (wenige auch spinal) signifikant kürzeres PFS mit steigendem WHO-Grad. (99) Auch bei den 53 von Colli et al. betrachteten, parasagittalen Meningeomen zeigten sich signifikant bessere PFS-Kurven für WHO-Grad I. Die Unterschiede im rezidivfreien Überleben waren nur im Vergleich von WHO-Grad I und II, sowie I und III Tumoren signifikant, allerdings nicht zwischen den Meningeomen mit WHO-Grad II und III. Dieser Unterschied zur vorliegenden Studie könnte mit der parasagittalen Lokalisation zusammenhängen, ist allerdings aufgrund der geringen Fallzahl von insgesamt acht WHO-Grad II und vier WHO-Grad III Meningeomen, von denen jeweils sechs und vier rezidierten, bei Colli et al. nur bedingt beurteilbar. (123)

#### **5.4.1.4.2 MIB-1 Labeling Index**

Sowohl bei Gousias et al., als auch bei Ho et al., bestand eine Assoziation zwischen dem MIB-Index und dem PFS, was in der vorliegenden Studie nicht der Fall war. (60, 99)

#### **5.4.1.4.3 Resektionsgrad nach Simpson**

Bei Gousias et al. bestätigte sich das vorliegende Ergebnis eines signifikanten Zusammenhangs zwischen dem Simpson-Grad und dem PFS. (99) Colli et al. berichteten über signifikant längeres PFS bei stattgefundenener Total-Resektion. Diese lag vor, wenn radiologisch 48 Stunden und sechs Monate postoperativ kein Tumorrest erkennbar war. (123) Analog zu Colli et al. ging bei McGovern et al. eine subtotale Tumorresektion mit signifikant verkürztem PFS einher. (20)

#### **5.4.1.4.4 Sinusinfiltration**

Im vorliegenden Kollektiv bestand eine Assoziation zwischen einer Sinusinfiltration und dem PFS. War eine Sinusinfiltration vorhanden, kam es signifikant früher zu einem Rezidiv. Dies hängt sicherlich auch mit der bei sinusinfiltrierenden Meningeomen grundsätzlich schwieriger und seltener zu erreichenden GTR zusammen. Die von Colli et al. betrachteten Patienten mit parasagittalen Meningeomen zeigten bessere PFS-Kurven, wenn möglichst wenig Sinus vom Tumor befallen war. (123)

#### **5.4.1.4.5 Tumorgröße**

In der vorliegenden Studie wiesen Patienten mit einem Tumordurchmesser von  $> 50$  mm ein signifikant schlechteres PFS auf als mit kleineren Meningeomen. Gousias et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis mit einem Cut-Off bei 60 mm. (99) Einen Unterschied im 5- und 10-Jahres-PFS zwischen Tumoren von  $\leq 4$  cm und  $> 4$  cm fanden auch DiMeco et al. (109) Aus der univariaten Analyse der Studie von Nakasu et al. resultierte, dass große ( $> 4$  cm) Meningeome gegenüber kleinen ( $\leq 4$  cm) schlechter lokal kontrolliert blieben, was allerdings in der multivariaten Testung nicht bestätigt werden konnte. (98) Des Weiteren fanden McGovern et al. im gesamten Kollektiv mit 216 intrakraniellen Meningeomen bei einer gewählten Tumorgröße von unter bzw. über 35 mm keinen signifikanten Unterschied im 5-Jahres-PFS. Dabei bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Tumorgrößen der Nicht-Schädelbasis- und der Schädelbasismeningeome. (20) Wie bereits erwähnt, ist die Tumorgröße ein kritisch zu betrachtender Prognosefaktor, was sowohl die Rezidivprognose allgemein als auch die Vorhersagekraft in Bezug auf das PFS angeht.

### **5.4.2 Überlebensprofil**

#### **5.4.2.1 Gesamttodesrate**

Die Gesamttodesrate von 16,3 % präsentierte sich im mittleren Bereich der in der Literatur gefundenen Angaben. Bei 53 parasagittalen Meningeomen, die zwischen 1984 und 2004 operiert worden waren, betrug der Anteil Verstorbener 24,5 % (13/53). Die mediane Gesamt-FU-Zeit war hier mit 78 Monaten etwas kürzer als in der vorliegenden Studie (86,2 Monate). (123) Gousias et al. beschrieben eine Gesamttodesrate bei 901 Meningeomen aller Lokalisationen von 13,9 %. (99) Bei den sinusinfiltrierenden Meningeomen von Han et al. waren es 10,3 % (11/107), bei DiMeco et al. 13,0 % (14/108). (109, 110)

#### **5.4.2.2 Gesamtüberleben**

Nach den Berechnungen in der vorliegenden Arbeit waren nach fünf Jahren noch 91,0% nach zehn Jahren noch 85,3 % aller Patienten am Leben. Gousias et al. fanden als geschätztes 5- bzw. 10-Jahres-OS 89,6 % und 78,9 %. (99) Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Hasselid et al. bei 391 Konvexitätsmeningeomen mit 89 % und

78 %. (120) Die Konvexitätsmeningeome in der Studie von van Alkemade et al. zeigten ein 5-Jahres-OS von 92% und ein 10-Jahres-OS von 70 %. Bei den Falx- bzw. Sinus-sagittalis-Meningeomen waren es 91 % und 82 %. (75) Diese Ergebnisse sind annähernd konform mit den Vorliegenden und die Studien weisen vergleichbare Kollektive auf. Auch Morokoff et al. fanden für 136 Konvexitätsmeningeome ein 5-Jahres-OS von 90%. (95)

#### **5.4.2.3 Prognosefaktoren für Gesamtüberleben**

In der vorliegenden Studie wurden nicht nur die Faktoren, die im Zusammenhang mit Rezidivaufreten und verkürztem PFS stehen, identifiziert, sondern auch die, die Einfluss auf ein verkürztes OS zeigten. Interessanterweise scheint hier neben den Parametern WHO-Grad, Simpson-Grad und Tumordurchmesser auch der MIB-1 Labeling Index Wert eine Rolle zu spielen. Verschiedene Studien bestätigten die Einflusskraft des WHO-Grads wie auch des Simpson-Grads bzw. der Gross-Total-Resektion auf das Überleben. (120, 139, 140) Bei Gousias et al. variierte das Überleben ebenfalls je nach WHO-Grad, allerdings hatte der Simpson-Grad hier keine signifikante Bedeutung. (99) Zu letztem Ergebnis kamen auch van Alkemade et al. bei 205 intrakraniellen WHO-Grad I Meningeomen. (75) Die WHO-Grad II und III Meningeome bei Aizer et al. offenbarten andererseits einen entscheidenden Einfluss des Resektionsgrads in Form einer GTR (hier Simpson-Grad I, II und III) auf das OS. (139) Wo beim PFS das Resektionsausmaß zweifellos entscheidend für das Outcome ist und zudem eine Differenzierung der verschiedenen Simpson-Grade von enormer Wichtigkeit zu sein scheint, kommen die Arbeiten zu Meningeomen bei der Frage nach dem Einfluss der chirurgischen Radikalität auf das OS offensichtlich zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Im vorliegenden Kollektiv konnte eine Differenz im OS sowohl bei Patienten mit einem MIB-1 Labeling Index  $> 4\%$  bzw.  $\leq 4\%$ , als auch bei einem Tumordurchmesser von  $> 50\text{ mm}$  bzw.  $< 50\text{ mm}$  beobachtet werden. Allerdings offenbarte nur der Tumordurchmesser unabhängigen Einfluss auf das OS. Die Auswirkung dieser Parameter auf das OS von Meningeompatienten wurde in anderen Studien kaum untersucht. Bei KI-67-Index Werten von  $> 10\%$  bzw.  $< 10\%$  fanden Durand et al. bei ihren WHO-Grad II und III Tumoren keine Unterschiede im OS. (140) Champeaux et al. untersuchten WHO-Grad II Meningeome auf eine Assoziation zwischen

Tumorvolumen und OS, sahen allerdings nur in der univariaten Analyse eine Signifikanz. (141)

#### **5.4.2.4 Tumorbedingtes Sterben**

Im Vergleich zu den 38,8 % tumorbedingt Gestorbenen in der vorliegenden Studie erwies sich diese Rate bei Colli et al. mit 38,5 % (5/13) als sehr ähnlich. (123) Bei Gousias et al. fand sich mit 9,6 % ein deutlich geringerer Anteil der tumorbedingt Gestorbenen an allen Verstorbenen, allerdings handelte es sich hier um ein breites, unselektiertes Meningeomkollektiv. (99) Unter den sinusinfiltrierenden Meningeomen von Han et al. waren es 36,4 % (4/11) der tumorbedingt Verstorbenen, bei DiMeco et al. 57,1 % (8/14). (109, 110)

Anteilmäßig am Gesamtkollektiv lag die tumorbedingte Todesrate in der präsentierten Arbeit bei 6,3 %, bei Colli et al. bei 9,4 % (5/53), bei DiMeco et al. bei 7,4 % (8/108), bei Han et al. bei 3,8 % (4/107) und bei Gousias et al. bei nur 1,3 %. (99, 109, 110, 123) Die tumorbedingten Todesraten der supratentoriellen Meningeome, die genauer betrachtet wurden, variieren zwischen 3,8 % und 9,4 % als Anteile der Gesamtkollektive nicht stark, sind aber höher als bei den 901 intrakraniellen und spinalen Meningeomen von Gousias et al. (1,3 %). Betrachtet man allerdings die Gesamttodesrate dieser Studie (13,9 %), so liegt diese im Bereich der anderen Arbeiten (10,3 - 24,5 %). Ein denkbarer Grund für diese Unterschiede könnte sein, dass die Feststellung eines tumorbedingten Todes nicht immer eindeutig ist und das Hinzukommen weiterer oder alternativer Todesursachen nicht mit einhundertprozentiger Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Die univariate Analyse, die durchgeführt wurde, um Faktoren zu identifizieren, die mit tumorbedingtem Sterben assoziiert sind, offenbarte den WHO-Grad, eine Sinusinfiltration und das Resektionsausmaß nach Simpson als einflussreich. In der multivariaten Analyse konnte ein unabhängiger Zusammenhang nur noch für den WHO- und den Resektionsgrad gesehen werden. Wie auch bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens stehen also der WHO- und der Simpson-Grad beim tumorbedingten Überleben im Vordergrund. In dem hier vorliegenden großen Meningeomkollektiv wurde nur bei 19 der 300 Patienten, also 6,3%, ein tumorbedingtes Sterben nachgewiesen. Dieser relativ geringe Anteil lässt nur bedingt eine Beurteilung der untersuchten Faktoren zu. Andererseits bestätigt die Analyse ein

weiteres Mal den histologischen Tumorgrad und das Resektionsausmaß als die für die Prognose des Outcomes einflussreichsten Faktoren.

## 5.5 Aggressive WHO-Grad I Tumoren

Besonderes Augenmerk verdient die Tatsache, dass mit 54,8 % ein erheblicher Anteil der rezidierten Meningeome in diesem Kollektiv primär benigne WHO-Grad I Tumoren waren. Umgekehrt kam es bei 9,1 % der WHO-Grad I Meningeome zu einem Rezidiv. Des Weiteren ließ sich feststellen, dass ein nicht zu vernachlässigender Prozentsatz von 57,9 % der tumorbedingt Verstorbenen ein WHO-Grad I Meningeom hatte. Insgesamt waren 11,3 % der Patienten verstorben, die einen benignen Tumor aufwiesen, 4,3 % tumorbedingt. So kann man sich fragen, aus welchem Grund annähernd jeder zehnte Patient mit einem als benigne eingestuften Tumor ein Rezidiv erleidet und ein Anteil von 4,3 % sogar an einem solchen Meningeom stirbt.

Auch in anderen Studien kam die nicht zu leugnende Gefahr, die von diesen scheinbar unbedenklichen WHO-Grad I Tumoren offensichtlich ausgeht, zur Sprache. (95, 120) Schon Simpson vermutete einen chirurgischen Misserfolg oder eine nicht einwandfreie Deutung des Pathologen als Ursache für das Rezidivverhalten der benignen Meningeome. (70)

Dass eine ungenügende Tumorresektion das Rezidivaufreten der WHO-Grad I Meningeome begünstigt, bestätigten Jääskeläinen et al. bereits 1986. (134) Allerdings gibt es auch Anhaltspunkte dafür, dass die molekulargenetisch noch unzureichend erforschte Natur dieser Meningeome eine Erklärung für ihr teilweise aggressives Verhalten bietet. Einen Hinweis darauf bietet eine Studie von Goutagny et al. Hier war die mutierte Promotorregion der Telomerase-reversen Transkriptase bei Meningeomen, die mit einem höheren Malignitätsgrad rezidierten, überexprimiert. (41) So könnte die Identifikation einer erhöhten TERT-Promotor-Expression ein wichtiger Biomarker sein, der eben diese Patienten herausfiltert, die einen vermeintlich gutartigen Tumor haben, der unabsehbares malignes Potential birgt.

Laut der Arbeit von Rempel et al., bereits 1999 veröffentlicht, existierten Meningeome, die histologisch als benigne einzustufen waren, allerdings malignes, invasives Wachstum aufwiesen. Immunhistochemische Untersuchungen erbrachten hier die Erkenntnis, dass das sogenannte SPARC, auch Osteonectin genannt, ein

diagnostischer Marker für die Invasivität von Meningeomen unabhängig vom WHO-Grad sein könnte. SPARC ist ein in vielen Geweben exprimiertes Gen, das die Zelladhäsion und -migration beeinflusst. (142)

Neben molekulargenetischen Charakteristika können auch bildmorphologische Invasivitätsmerkmale auf einen aggressiven benignen Tumor hinweisen.

So beschrieben Lin et al. bei 254 Meningeomen 19 Fälle von benignen Tumoren, die in der präoperativen Bildgebung ein invasives, infiltrierendes Wachstumspotential erkennen ließen, wie es sonst bei malignen Tumoren vorkommt. Interessanterweise waren alle diese Meningeome an der Konvexität im Bereich des Zentrallappens, also supratentoriell, lokalisiert. In dieser Studie wurde allerdings sowohl WHO-Grad I als auch II als benigne definiert, was nicht der klassischen Klassifikation entspricht. Wie groß der jeweilige Anteil der histologischen Subgruppen war, ist nicht eindeutig. Die Autoren stellten in ihrer Arbeit bestimmte MRT-Kriterien als Zeichen der Invasivität besagter Tumoren dar. So war beispielsweise gehäuft ein Ödem um den Tumor sichtbar und eine Infiltration des Meningeoms in das Parenchym konnte per Bildgebung nicht ausgeschlossen werden. Außerdem wurde das Hirngewebe durch die Tumorspitze oft umhüllt. Lin et al. postulierten aufgrund dieser Gegebenheiten die kombiniert intra- und extrakapsuläre Exstirpation dieser infiltrativen Tumoren als operatives Mittel der Wahl. (143) Dass die komplette Resektion von WHO-Grad I Konvexitätsmeningeomen im Vergleich zu Simpson-Grad II bis V wiederum einen signifikanten Vorteil im PFS mit sich bringt, verdeutlicht einmal mehr die Studie von Hasseleid et al. (120) Auch Liu et al. beschäftigten sich mit präoperativen radiologischen Anzeichen für malignes und aggressives Tumorverhalten. In deren Studie wurde ein Anteil von 30 % der 187 histologisch benigne eingestuft Konvexitätsmeningeome der bildmorphologischen Gruppe II zugeordnet, die sowohl mit Rezidivaufreten als auch signifikant verkürztem PFS und OS assoziiert war. Dabei hatte die Gruppe II zwei bis drei der folgenden kernspintomographischen Malignitätskriterien zu erfüllen: Hyperintensität im diffusionsgewichteten MRT, Unterbrechung der Arachnoidea und/oder peritumorales Ödem im T2-gewichteten MRT, Heterogenität im T1-gewichteten Kontrastmittel-MRT und irreguläre Tumorform. Liu et al. schlossen in ihre Studie nur Patienten mit einem KPI > 60 %, sowie erfolgte Simpson-Grad I Resektion ein, um den Einfluss des funktionalen Status sowie des Resektionsgrads zu minimieren. (144)

So könnte also bei präoperativ bildmorphologisch auffälligen Tumoren ein multimodales Diagnostikkonzept mit spezieller Immunhistochemie oder sogar molekulargenetischer Untersuchung angewandt werden, um ein schlechtes onkologisches Outcome histologisch benigne erscheinender supratentorieller Meningeome zu vermeiden.

## **5.6 Limitationen**

Eine wichtige Limitation der Arbeit ist das retrospektive Studiendesign mit allen inhärenten Einschränkungen, die diese Art der rückwirkenden Datenerhebung mit sich bringt. Konkret bedeutet dies beispielsweise, dass aus den Arztbriefen anhand der Angaben zur Resektion ein bestimmter Simpson-Grad von der Autorin angenommen wurde, dieser aber zumeist nicht explizit im Operationsbericht erwähnt war. Ebenso wurde mit KPI- sowie MRC-NPS-Werten, die nicht direkt aus den Arztbriefen herausgelesen werden konnten, verfahren. Es handelt sich des Weiteren nur um Daten von Patienten, die operiert wurden, das heißt, dass Patienten, die beispielsweise eine Operation verweigerten, nicht in diesem Meningeomkollektiv aufgeführt sind, was zu einer gewissen Selektionsbias führt.

Aufgrund des langsamen Wachstums der Meningeome und ihrer grundsätzlichen Benignität kam es im FU-Zeitraum zu einem relativ geringen Rezidivauftreten und einer kleinen Zahl tumorbedingter Todesfälle. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass für einige Berechnungen verhältnismäßig viele Fälle zensiert werden mussten. So sank die Gesamtzahl der Werte, die in die Berechnungen einfließen konnten. Obwohl diese Studie mit 300 Patienten nicht klein ist, sind die erwähnten Aspekte bei der Interpretation dieser und anderer Studien über Meningeome mit retrospektivem Design nicht zu vernachlässigen. Die FU-Zeit betrug median 7,2 Jahre (86,2 Monate). Da die untersuchten Tumoren teilweise erst nach zehn bis 20 Jahren rezidivieren, ist eine möglichst lange Nachbeobachtungszeit empfehlenswert. Obwohl die FU-Zeit der vorliegenden Arbeit im guten Mittel der Werte in der Literatur liegt, ist es nicht unwahrscheinlich, dass die wahre Rezidivrate höher anzusetzen ist. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass im Laufe des Beobachtungszeitraums jeweils die aktuellen WHO-Klassifikationen von 2000, 2003 und 2007 für die histologische Beurteilung

Anwendung fanden, was zu zeitgemäßen Daten, jedoch in der Zusammenschau auch zu Uneinheitlichkeit führte.

## **5.7 Zusammenfassung**

Retrospektiv wurden 300 Patienten mit supratentoriellen Meningeomen untersucht, die in einer einzigen Institution operativ versorgt wurden. Das mittlere FU betrug 88,2 Monate. Soweit der Autorin gewahr ist, ist dies die einzige Studie, die sich in diesem Ausmaß sowohl mit der Behandlungsgüte als auch dem funktionellen und onkologischen Outcomeprofil der Patienten mit supratentoriellen Meningeomen nach mikrochirurgischer Resektion befasst. Andere Studien beleuchten zumeist nur einen Anteil der supratentoriellen Tumoren, also entweder Konvexitäts-, Falx-, oder parasagittale bzw. sinusinfiltrierende Meningeome, und sind teilweise schon einige Jahrzehnte alt.

Bezüglich der Behandlungsgüte konnte eine Morbiditätsrate von 20,7 % erfasst werden. Auch wenn etwa ein Drittel der Komplikationen aus Liquorkissen/Liquorfistel bestand, die pauschal nicht als schwerwiegend bezeichnet werden kann, müssen ohne Umschweife die Gründe für diese oft auftretende Schwierigkeit identifiziert und beseitigt werden. Die perioperative Mortalität war mit 1,0 % niedrig.

Die Patienten der vorliegenden Studie konnten sich statistisch signifikant durch die Operation in ihrem KPI verbessern. Als Repräsentator für Alltagsfunktionalität und Lebensqualität ist der KPI ein extrem bedeutender Wert für das funktionelle Patientenoutcome. Auch in neurologischer Hinsicht profitierten die Patienten von der Meningeomoperation. Die durch den MRC-NPS erfasste neurologische Symptomlast konnte durch die chirurgische Intervention signifikant gesenkt werden. Die stärksten Verbesserungstendenzen präoperativer Ausfallsbilder zeigten Aphasien und Hemiparesen, gefolgt von Hirnnervendefekten, während bei Gesichtsfeldausfällen kaum eine Änderung auftrat. In Bezug auf das Resektionsausmaß offenbarten sich Vorteile der GTR gegenüber der STR im Hinblick auf eine Verbesserung von Gesichtsfelddefekten bzw. keine Verschlechterung von Hemiparesen, unabhängig vom präoperativen Zustand. Als entscheidender Faktor, der mit einer permanenten funktionellen und fokalneurologischen Verschlechterung assoziiert war, wurde das Resektionsausmaß identifiziert. Krampfanfälle, die eine starke Reduktion der

Lebensqualität bedeuten können, konnten bei 82,6 % der Patienten mit präoperativen Anfällen dauerhaft eliminiert werden.

Die Rezidivrate lag bei 14,0 %. Als beste Rezidivprognosefaktoren wurden wie zu erwarten der WHO-Grad und der Simpson-Grad sowie der Tumordurchmesser > 50 mm identifiziert. Zudem fand sich eine Assoziation zwischen verkürztem PFS und sowohl dem WHO- als auch dem Simpson-Grad. Auch wenn das Resektionsziel für supratentorielle Meningeome grundsätzlich die Simpson-Grad I Entfernung sein sollte, muss dennoch tumorabhängig und teilweise intraoperativ im Hinblick auf die individuellen Patientenbedürfnisse abgewogen werden, ob die Komplettresektion mit einem akzeptablen Risiko einhergeht. Bei einer Sinusinfiltration beispielsweise kann ein aggressives chirurgisches Vorgehen zu unabsehbaren operativen und neurologischen Komplikationen und sogar zu erhöhter Mortalität führen, die zum Wohle des Patienten vermieden werden müssen. (110, 117) So ist die in der Literatur beschriebene maximal sichere Resektion als Goldstandard der Therapie supratentorieller Meningeome anzusehen. (95, 99)

Betrachten wir noch einmal das Beispiel der 68-jährigen Patientin mit dem golfballgroßen Konvexitätsmeningeom, die nach einem Krampfanfall auf die neurochirurgische Station kommt. Dieser Frau kann nun evidenzbasiert vermittelt werden, dass eine Operation laut der vorliegenden Studie in mehr als 80 % der Fälle zu Anfallsfreiheit führt, was für einen mittleren Beobachtungszeitraum von ca. sieben Jahren in einer retrospektiven Arbeit geprüft wurde. Handelt es sich um ein nicht-sinusinfiltrierendes Konvexitätsmeningeom, wird man ihr aufgrund der vorhandenen Symptomatik und einer möglichen Wachstumsdynamik zu einer Operation raten und planen, den Tumor komplett zu reseziieren, auch unter dem Aspekt, dass bei Meningeomen von einem Durchmesser > 50 mm die Rezidivgefahr nicht unerheblich ist. Natürlich muss über alle möglichen Risiken und Komplikationen, die mit dem chirurgischen Eingriff einhergehen können, aufgeklärt werden und die Patientenverfassung in die Entscheidung zur Operation mit eingehen. Auch wenn zur tatsächlichen Differenzierung des Meningeoms erst nach der histologischen Beurteilung verlässliche Aussagen getroffen werden können, verspricht die Komplettresektion grundsätzlich eine ausgezeichnete lokale Kontrolle. Die stereotaktische Radiochirurgie nimmt als alternative, nicht-invasive Therapiemethode einen immer größeren Stellenwert ein. Da die supratentoriellen Meningeome allerdings einen relativ hohen Anteil an WHO-Grad II und III Tumoren aufweisen und bei der

Radiochirurgie kein Gewebe gewonnen werden kann, sollte sie keinen grundsätzlichen Ersatz für Primäroperationen der gut operablen supratentoriellen Meningeome darstellen. (145, 146) Nach erfolgreicher Primärtherapie ist die Nachsorge von entscheidender Bedeutung, um etwaiges Rezidivverhalten frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können. Angesichts der Tatsache, dass auch benigne Meningeome viele Jahre nach einer vermeintlich kurativen Operation rezidivieren können, müsste ein Beobachtungsintervall von mehr als zehn Jahren ins Auge gefasst werden, um tatsächlich alle Rezidive zu erfassen. Da dies in der Praxis schwer umsetzbar erscheint, sollte mindestens fünf Jahre lang nachkontrolliert werden und eine engmaschige Kontrolle bei höhergradigen Tumoren mit einem erhöhten Progressrisiko erfolgen. (96)

Die Gesamttodesrate der Patienten der präsentierten Studie lag bei 16,3 %, wovon 38,8 % unmittelbar ihrem Tumor erlegen waren. Als unabhängige mit tumorbedingtem Sterben assoziierte Faktoren wurden der WHO- und der Simpson-Resektionsgrad ermittelt. Für die Prognose des Gesamtüberlebens spielte neben diesen Parametern auch der Tumordurchmesser > 50 mm eine Rolle.

Es bleibt festzuhalten, dass die Einteilung der Meningeome nach der WHO-Klassifikation sowie die Beurteilung des chirurgischen Resektionsausmaßes nach Simpson die wohl bedeutendsten Faktoren in der Prognoseeinschätzung im Hinblick auf funktionelles Outcome, Rezidivaufreten und sogar Überleben darstellen. Da prospektive Studien in dieser Hinsicht problematisch sind, ist diese retrospektive Studie in ihrer Fülle an Daten und Ausführlichkeit einzigartig.

## 6 Anhang

### 6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Klassifikation des Resektionsausmaßes von Meningeomen nach Simpson .....	18
Tabelle 2. Medical Research Council-Neurological Performance Scale (MRC-NPS)	27
Tabelle 3. Karnofsky Performance Index.....	27
Tabelle 4. Initiale Symptompräsentation.....	30
Tabelle 5. Histologische Subgruppen aufgeteilt nach WHO-Grad .....	32
Tabelle 6. Operative und postoperative Komplikationen .....	35
Tabelle 7. Übersicht KPI präoperativ und postoperativ.....	38
Tabelle 8. Vergleich des präoperativen und postoperativen MRC-NPS .....	39
Tabelle 9. Outcome bei präoperativ präsender Hemiparese (Hemi).....	40
Tabelle 10. Outcome bei präoperativ präsentem Gesichtsfeldausfall (GF-Ausfall)...	42
Tabelle 11. Outcome bei präoperativ präsender Aphasie.....	44
Tabelle 12. Outcome bei präoperativ präsentem Hirnnervendefekt (HN-Defekt).....	45
Tabelle 13. Änderungsraten des funktionellen Defizits postoperativ .....	47
Tabelle 14. Verbesserung des funktionellen Defizits nach Resektionsausmaß.....	48
Tabelle 15. Verschlechterung des funktionellen Zustands nach Resektionsausmaß	48
Tabelle 16. Univariate Regressionsanalyse für Rezidivauftreten.....	51
Tabelle 17. Multivariate logistische Regressionsanalyse für Rezidivauftreten.....	51
Tabelle 18. Progressionsraten der Rezidivpatienten im Zeitverlauf und berechnetes PFS .....	52
Tabelle 19. Log-Rang-Test: Parameter in Zusammenhang mit PFS .....	57
Tabelle 20. Multivariate Cox-Regressionsanalyse: WHO-Grad und Simpson-Grad als unabhängige Prognosefaktoren für verkürztes PFS .....	57
Tabelle 21. Todesraten aller Gestorbenen im Zeitverlauf und berechnetes OS .....	58
Tabelle 22. Log-Rang-Test: Parameter in Zusammenhang mit OS.....	62
Tabelle 23. Multivariate Cox-Regressionsanalyse: WHO-Grad, Simpson-Grad und Tumordurchmesser als unabhängige Prognosefaktoren für verkürztes OS .....	62
Tabelle 24. Tumorbedingte Todesrate im Zeitverlauf und berechnetes, tumorbedingtes OS .....	63
Tabelle 25. Univariate Regressionsanalyse für tumorbedingtes Sterben .....	65

Tabelle 26. Multivariate logistische Regressionsanalyse für tumorbedingtes Sterben .....	65
------------------------------------------------------------------------------------------	----

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Resektionsausmaß nach Simpson .....	34
Abbildung 2. KPI im Verlauf.....	37
Abbildung 3. MRC-NPS im Verlauf.....	39
Abbildung 4. Outcome bei präoperativ präsenter Hemiparese .....	41
Abbildung 5. Outcome bei präoperativ präsentem Gesichtsfeldausfall.....	42
Abbildung 6. Outcome bei präoperativ präsenter Aphasie .....	43
Abbildung 7. Outcome bei präoperativ präsentem Hirnnervendefekt .....	45
Abbildung 8. Outcome Krampfanfälle .....	46
Abbildung 9. Kaplan-Meier-Kurve zum PFS aller Patienten .....	53
Abbildung 10. Kaplan-Meier-Kurve zur PFS-Rate der Rezidivpatienten.....	53
Abbildung 11. Kaplan-Meier-Kurven zum PFS nach WHO-Grad.....	54
Abbildung 12. Kaplan-Meier-Kurven zum PFS nach MIB-1 Labeling Index ( $\leq 4\%$ / $> 4\%$ ) .....	55
Abbildung 13. Kaplan-Meier-Kurven zum PFS nach Simpson-Grad .....	55
Abbildung 14. Kaplan-Meier-Kurven zum PFS nach Sinus-Infiltration.....	56
Abbildung 15. Kaplan-Meier-Kurven zum PFS nach Tumorgroße (< 50 mm/> 50 mm) .....	56
Abbildung 16. Kaplan-Meier-Kurve zum OS aller Patienten .....	58
Abbildung 17. OS-Rate aller Gestorbenen .....	59
Abbildung 18. Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach WHO-Grad .....	59
Abbildung 19. Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach MIB-1 Labeling Index ( $\leq 4\%$ / $> 4\%$ ) .....	60
Abbildung 20. Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach Simpson-Grad .....	60
Abbildung 21. Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach Sinusinfiltration.....	61
Abbildung 22. Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach Tumordurchmesser (< 50 mm/ > 50 mm) .....	61
Abbildung 23. Kaplan-Meier-Kurve zur OS-Rate aller tumorbedingt Gestorbener....	64

## 7 Literaturverzeichnis

1. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Aug;67(2):153-71. PubMed PMID: 18342535. Epub 2008/03/18. eng.
2. Cancer IAFRo. WHO Classification of tumours of the central nervous system: World Health Organization; 2016.
3. Dolecek TA, Dressler EV, Thakkar JP, Liu M, Al-Qaisi A, Villano JL. Epidemiology of meningiomas post-Public Law 107-206: The Benign Brain Tumor Cancer Registries Amendment Act. *Cancer*. 2015 Apr 14. PubMed PMID: 25872752. Epub 2015/04/16. Eng.
4. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol*. 2014 Oct;16 Suppl 4:iv1-63. PubMed PMID: 25304271. Pubmed Central PMCID: PMC4193675. Epub 2014/10/12. eng.
5. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*. 2010 Sep;99(3):307-14. PubMed PMID: 20821343. Pubmed Central PMCID: PMC2945461. Epub 2010/09/08. eng.
6. Campbell BA, Jhamb A, Maguire JA, Toyota B, Ma R. Meningiomas in 2009: controversies and future challenges. *Am J Clin Oncol*. 2009;32(1):73-85.
7. Shibuya M. Pathology and molecular genetics of meningioma: recent advances. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(1):14-27. PubMed PMID: 25744347. Pubmed Central PMCID: PMC4533397. Epub 2015/03/07. eng.
8. Lusa E, Gutmann DH. Meningioma: an update. *Curr Opin Neurol*. 2004;17(6):687-92.
9. Zang KD. Meningioma: a cytogenetic model of a complex benign human tumor, including data on 394 karyotyped cases. *Cytogenet Cell Genet*. 2001;93(3-4):207-20. PubMed PMID: 11528114. Epub 2001/08/31. eng.
10. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurology*. 2006;5(12):1045-54.
11. Zhou L, Hanemann CO. Merlin, a multi-suppressor from cell membrane to the nucleus. *FEBS Lett*. 2012 May 21;586(10):1403-8. PubMed PMID: 22595235. Epub 2012/05/19. eng.
12. Shintani T, Hayakawa N, Hoshi M, Sumida M, Kurisu K, Oki S, et al. High incidence of meningioma among Hiroshima atomic bomb survivors. *J Radiat Res*. 1999 Mar;40(1):49-57. PubMed PMID: 10408177. Epub 1999/07/17. eng.
13. Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben-Tal T, Nass D. Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. *J Neurosurg*. 2002 Nov;97(5):1078-82. PubMed PMID: 12450029. Epub 2002/11/27. eng.
14. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Nov 01;98(21):1528-37. PubMed PMID: 17077355. Epub 2006/11/02. eng.
15. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jul 21;102(14):1083-95. PubMed PMID: 20634481. Pubmed Central PMCID: PMC2907408. Epub 2010/07/17. eng.
16. McElvenny DM, van Tongeren M, Turner MC, Benke G, Figuerola J, Fleming S, et al. The INTEROCC case-control study: risk of meningioma and occupational

- exposure to selected combustion products, dusts and other chemical agents. *Occup Environ Med.* 2017 Sep 25. PubMed PMID: 28947494. Epub 2017/09/28. eng.
17. Custer B, Longstreth WT, Jr., Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC cancer.* 2006;6:152. PubMed PMID: 16759391. Pubmed Central PMCID: PMC1524800. Epub 2006/06/09. eng.
  18. Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo H. Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *J Neurooncol.* 2006 Oct;80(1):1-7. PubMed PMID: 16703453. Epub 2006/05/17. eng.
  19. Grunwald I, Dillmann K, Roth C, Backens M, Reith W. [Supratentorial tumors]. *Der Radiologe.* 2007;47(6):471-85. PubMed PMID: 17541538.
  20. McGovern SL, Aldape KD, Munsell MF, Mahajan A, DeMonte F, Woo SY. A comparison of World Health Organization tumor grades at recurrence in patients with non-skull base and skull base meningiomas. *J Neurosurg.* 2010 May;112(5):925-33. PubMed PMID: 19799498. Epub 2009/10/06. eng.
  21. Yasargil M. Meningiomas. *Microneurosurgery of CNS Tumors. Vol. IVB.* Stuttgart: George Thieme Verlag; 1996.
  22. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1821-8. PubMed PMID: 17978290. Epub 2007/11/06. eng.
  23. Xue H, Sveinsson O, Tomson T, Mathiesen T. Intracranial meningiomas and seizures: a review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2015 Sep;157(9):1541-8. PubMed PMID: 26163256. Epub 2015/07/15. eng.
  24. Sanai N, Sughrue ME, Shangari G, Chung K, Berger MS, McDermott MW. Risk profile associated with convexity meningioma resection in the modern neurosurgical era. *J Neurosurg.* 2010 May;112(5):913-9. PubMed PMID: 19645533. Epub 2009/08/04. eng.
  25. Fathi AR, Roelcke U. Meningioma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Apr;13(4):337. PubMed PMID: 23463172. Epub 2013/03/07. eng.
  26. Backer-Grondahl T, Moen BH, Torp SH. The histopathological spectrum of human meningiomas. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(3):231-42. PubMed PMID: 22558478. Pubmed Central PMCID: PMC3341686. Epub 2012/05/05. eng.
  27. Rogers CL, Perry A, Pugh S, Vogelbaum MA, Brachman D, McMillan W, et al. Pathology concordance levels for meningioma classification and grading in NRG Oncology RTOG Trial 0539. *Neuro Oncol.* 2015 Oct 22. PubMed PMID: 26493095. Epub 2015/10/24. Eng.
  28. Willis J, Smith C, Ironside JW, Erridge S, Whittle IR, Everington D. The accuracy of meningioma grading: a 10-year retrospective audit. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2005 Apr;31(2):141-9. PubMed PMID: 15771707. Epub 2005/03/18. eng.
  29. Kros JM, Cella F, Bakker SL, Paz YGD, Egeler RM. Papillary meningioma with pleural metastasis: case report and literature review. *Acta Neurol Scand.* 2000 Sep;102(3):200-2. PubMed PMID: 10987382. Epub 2000/09/15. eng.
  30. Al-Mefty O, Kadri PA, Pravdenkova S, Sawyer JR, Stangeby C, Husain M. Malignant progression in meningioma: documentation of a series and analysis of cytogenetic findings. *J Neurosurg.* 2004 Aug;101(2):210-8. PubMed PMID: 15309910. Epub 2004/08/18. eng.
  31. Krayenbühl N, Pravdenkova S, Al-Mefty O. DE NOVO VERSUS TRANSFORMED ATYPICAL AND ANAPLASTIC MENINGIOMAS: COMPARISONS

- OF CLINICAL COURSE, CYTOGENETICS, CYTOKINETICS, AND OUTCOME. *Neurosurgery*. 2007;61(3):495-504. PubMed PMID: 00006123-200709000-00009.
32. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AA. Incidence and clinicopathological features of meningioma. *J Neurosurg*. 1989 Nov;71(5 Pt 1):665-72. PubMed PMID: 2809720. Epub 1989/11/01. eng.
33. Wang J, Wang L, Luo B, Chen Z, Xiong Z, Fang M, et al. Recurrent meningioma with malignant transformation: a case report and literature review. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(9):16845-9. PubMed PMID: 26629232. Pubmed Central PMCID: PMC4659120. Epub 2015/12/03. eng.
34. Mawrin C, Chung C, Preusser M. Biology and clinical management challenges in meningioma. *American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting*. 2015:e106-15. PubMed PMID: 25993161. Epub 2015/05/21. eng.
35. Lamszus K, Kluwe L, Matschke J, Meissner H, Laas R, Westphal M. Allelic losses at 1p, 9q, 10q, 14q, and 22q in the progression of aggressive meningiomas and undifferentiated meningeal sarcomas. *Cancer Genet Cytogenet*. 1999 Apr 15;110(2):103-10. PubMed PMID: 10214357. Epub 1999/04/24. eng.
36. Lerner C, Ketter R, Linsler S, Henn W, Oertel J, Urbschat S. Establishment of a molecular cytogenetic analysis for native tumor tissue of meningiomas-suitable for clinical application. *Molecular cytogenetics*. 2014;7(1):12. PubMed PMID: 24499596. Pubmed Central PMCID: PMC3937053. Epub 2014/02/07. eng.
37. Pfisterer WK, Hendricks WP, Scheck AC, Nieman RA, Birkner TH, Krampfl WW, et al. Fluorescent in situ hybridization and ex vivo 1H magnetic resonance spectroscopic examinations of meningioma tumor tissue: is it possible to identify a clinically-aggressive subset of benign meningiomas? *Neurosurgery*. 2007 Nov;61(5):1048-59; discussion 60-1. PubMed PMID: 18091281. Epub 2007/12/20. eng.
38. Ketter R, Rahnenfuhrer J, Henn W, Kim YJ, Feiden W, Steudel WI, et al. Correspondence of tumor localization with tumor recurrence and cytogenetic progression in meningiomas. *Neurosurgery*. 2008 Jan;62(1):61-9; discussion 9-70. PubMed PMID: 18300892. Epub 2008/02/28. eng.
39. Zhang X, Gejman R, Mahta A, Zhong Y, Rice KA, Zhou Y, et al. Maternally expressed gene 3, an imprinted noncoding RNA gene, is associated with meningioma pathogenesis and progression. *Cancer Res*. 2010 Mar 15;70(6):2350-8. PubMed PMID: 20179190. Pubmed Central PMCID: PMC2987571. Epub 2010/02/25. eng.
40. Lusk EA, Watson MA, Chicoine MR, Lyman M, Roerig P, Reifenberger G, et al. Integrative genomic analysis identifies NDRG2 as a candidate tumor suppressor gene frequently inactivated in clinically aggressive meningioma. *Cancer Res*. 2005 Aug 15;65(16):7121-6. PubMed PMID: 16103061. Epub 2005/08/17. eng.
41. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamirides M. High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol*. 2014 Mar;24(2):184-9. PubMed PMID: 24261697. Epub 2013/11/23. eng.
42. Zhi F, Zhou G, Wang S, Shi Y, Peng Y, Shao N, et al. A microRNA expression signature predicts meningioma recurrence. *Int J Cancer*. 2013 Jan 1;132(1):128-36. PubMed PMID: 22674195. Epub 2012/06/08. eng.
43. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5):682-94. PubMed PMID: 28314689. Epub 2017/03/21. eng.

44. Abry E, Thomassen IO, Salvesen OO, Torp SH. The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: a literature study. *Pathol Res Pract*. 2010 Dec 15;206(12):810-5. PubMed PMID: 20951502. Epub 2010/10/19. eng.
45. Wolfsberger S, Doostkam S, Boecher-Schwarz HG, Roessler K, van Trotsenburg M, Hainfellner JA, et al. Progesterone-receptor index in meningiomas: correlation with clinico-pathological parameters and review of the literature. *Neurosurg Rev*. 2004 Oct;27(4):238-45. PubMed PMID: 15168138. Epub 2004/05/29. eng.
46. Norden AD, Ligon KL, Hammond SN, Muzikansky A, Reardon DA, Kaley TJ, et al. Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma. *Neurology*. 2015 Jan 20;84(3):280-6. PubMed PMID: 25527270. Pubmed Central PMCID: PMC4335993. Epub 2014/12/21. eng.
47. Schulz S, Pauli SU, Schulz S, Handel M, Dietzmann K, Firsching R, et al. Immunohistochemical determination of five somatostatin receptors in meningioma reveals frequent overexpression of somatostatin receptor subtype sst2A. *Clin Cancer Res*. 2000 May;6(5):1865-74. PubMed PMID: 10815909. Epub 2000/05/18. eng.
48. Jiang J, Lin C, Liu N, Zhang Z, Sun Y, Fang X, et al. The expression of fatty acid metabolism-associated proteins is correlated with the prognosis of meningiomas. *APMIS*. 2013 Oct;121(10):997-1003. PubMed PMID: 23879478. Epub 2013/07/25. eng.
49. Arikok AT, Onder E, Seckin H, Kacar A, Fesli R, Oguz AS, et al. Osteopontin expressions correlate with WHO grades and predict recurrence in meningiomas. *Brain Tumor Pathol*. 2014 Apr;31(2):94-100. PubMed PMID: 23793814. Epub 2013/06/25. eng.
50. Tseng KY, Chung MH, Sytwu HK, Lee HM, Chen KY, Chang C, et al. Osteopontin expression is a valuable marker for prediction of short-term recurrence in WHO grade I benign meningiomas. *J Neurooncol*. 2010 Nov;100(2):217-23. PubMed PMID: 20428925. Epub 2010/04/30. eng.
51. Baia GS, Caballero OL, Ho JS, Zhao Q, Cohen T, Binder ZA, et al. NY-ESO-1 expression in meningioma suggests a rationale for new immunotherapeutic approaches. *Cancer immunology research*. 2013 Nov;1(5):296-302. PubMed PMID: 24777967. Epub 2014/04/30. eng.
52. Fan SY, Jiang JD, Qian J, Lu YC, Hu GH, Luo C, et al. Overexpression of RLIP76 Required for Proliferation in Meningioma Is Associated with Recurrence. *PloS one*. 2015;10(5):e0125661. PubMed PMID: 25993541. Pubmed Central PMCID: PMC4439061. Epub 2015/05/21. eng.
53. Kanno H, Nishihara H, Wang L, Yuzawa S, Kobayashi H, Tsuda M, et al. Expression of CD163 prevents apoptosis through the production of granulocyte colony-stimulating factor in meningioma. *Neuro Oncol*. 2013 Jul;15(7):853-64. PubMed PMID: 23539121. Pubmed Central PMCID: PMC3688010. Epub 2013/03/30. eng.
54. Hancq S, Salmon I, Brotchi J, De Witte O, Gabius HJ, Heizmann CW, et al. S100A5: a marker of recurrence in WHO grade I meningiomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2004 Apr;30(2):178-87. PubMed PMID: 15043715. Epub 2004/03/27. eng.
55. Barresi V, Vitarelli E, Tuccari G, Barresi G. MMP-9 expression in meningiomas: a prognostic marker for recurrence risk? *J Neurooncol*. 2011 Apr;102(2):189-96. PubMed PMID: 20652360. Epub 2010/07/24. eng.
56. Okada M, Miyake K, Matsumoto Y, Kawai N, Kunishio K, Nagao S. Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 expressions correlate with the recurrence of intracranial meningiomas. *J Neurooncol*. 2004;66(1-2):29-37.
57. Cattoretti G, Becker MH, Key G, Duchrow M, Schluter C, Galle J, et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB

- 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol.* 1992 Dec;168(4):357-63. PubMed PMID: 1484317. Epub 1992/12/01. eng.
58. Abry E, Thomassen IO, Salvesen OO, Torp SH. The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: a literature study. *Pathol Res Pract.* 2010 Dec 15;206(12):810-5. PubMed PMID: 20951502. Epub 2010/10/19. eng.
59. Hashimoto N, Rabo CS, Okita Y, Kinoshita M, Kagawa N, Fujimoto Y, et al. Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas based on volumetric and biological studies. *J Neurosurg.* 2012 Mar;116(3):574-80. PubMed PMID: 22175721. Epub 2011/12/20. eng.
60. Ho DM, Hsu CY, Ting LT, Chiang H. Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas: a proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma. *Cancer.* 2002 Mar 01;94(5):1538-47. PubMed PMID: 11920512. Epub 2002/03/29. eng.
61. Buetow MP, Buetow PC, Smirniotopoulos JG. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *Radiographics.* 1991 Nov;11(6):1087-106. PubMed PMID: 1749851. Epub 1991/11/01. eng.
62. Ginsberg LE. Radiology of meningiomas. *J Neurooncol.* 1996;29(3):229-38.
63. Gasparetto EL, Leite Cda C, Lucato LT, Barros CV, Marie SK, Santana P, et al. Intracranial meningiomas: magnetic resonance imaging findings in 78 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007 Sep;65(3A):610-4. PubMed PMID: 17876400. Epub 2007/09/19. eng.
64. Saloner D, Uzelac A, Hetts S, Martin A, Dillon W. Modern meningioma imaging techniques. *J Neurooncol.* 2010 2010/09/01;99(3):333-40. English.
65. Black PM, Morokoff AP, Zauberman J. Surgery for extra-axial tumors of the cerebral convexity and midline. *Neurosurgery.* 2008 Jun;62(6 Suppl 3):1115-21; discussion 21-3. PubMed PMID: 18695533. Epub 2008/08/22. eng.
66. Osawa T, Tosaka M, Nagaishi M, Yoshimoto Y. Factors affecting peritumoral brain edema in meningioma: special histological subtypes with prominently extensive edema. *J Neurooncol.* 2013 Jan;111(1):49-57. PubMed PMID: 23104516. Epub 2012/10/30. eng.
67. Pieper DR, Al-Mefty O, Hanada Y, Buechner D. Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: secondary changes or tumor invasion. *Neurosurgery.* 1999;44(4):742-6.
68. Romani R, Tang WJ, Mao Y, Wang DJ, Tang HL, Zhu FP, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging for predicting the consistency of intracranial meningiomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2014 Oct;156(10):1837-45. PubMed PMID: 25002281. Epub 2014/07/09. eng.
69. Zhang H, Rödiger L, Shen T, Miao J, Oudkerk M. Perfusion MR imaging for differentiation of benign and malignant meningiomas. *Neuroradiology.* 2008 2008/06/01;50(6):525-30. English.
70. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1957;20:22-39.
71. Quinones-Hinojosa A, Kaprelian T, Chaichana KL, Sanai N, Parsa AT, Berger MS, et al. Pre-operative factors affecting resectability of giant intracranial meningiomas. *Can J Neurol Sci.* 2009 Sep;36(5):623-30. PubMed PMID: 19831133. Epub 2009/10/17. eng.
72. Caruso G, Elbabaa SK, Gonzalez-Lopez P, Barresi V, Passalacqua M, Caffo M. Innovative Therapeutic Strategies in the Treatment of Meningioma. *Anticancer Res.* 2015 Dec;35(12):6391-400. PubMed PMID: 26637848. Epub 2015/12/08. eng.

73. Omay SB, Barnett G. Surgical navigation for meningioma surgery. *J Neurooncol.* 2010 2010/09/01;99(3):357-64. English.
74. Wen P, Quant E, Drappatz J, Beroukhir R, Norden A. Medical therapies for meningiomas. *J Neurooncol.* 2010 2010/09/01;99(3):365-78. English.
75. van Alkemade H, de Leau M, Dieleman EM, Kardaun JW, van Os R, Vandertop WP, et al. Impaired survival and long-term neurological problems in benign meningioma. *Neuro Oncol.* 2012 May;14(5):658-66. PubMed PMID: 22406926. Pubmed Central PMCID: 3337301. Epub 2012/03/13. eng.
76. Hug EB, Devries A, Thornton AF, Munzenrider JE, Pardo FS, Hedley-Whyte ET, et al. Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. *J Neurooncol.* 2000 Jun;48(2):151-60. PubMed PMID: 11083080. Epub 2000/11/18. eng.
77. Johnson M, Toms S. Mitogenic signal transduction pathways in meningiomas: novel targets for meningioma chemotherapy? *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64(12):1029-36.
78. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW. Results with judicious modern neurosurgical management of parasagittal and falx meningiomas. Clinical article. *J Neurosurg.* 2011 Mar;114(3):731-7. PubMed PMID: 20950085. Epub 2010/10/19. eng.
79. Hasegawa T, Kida Y, Yoshimoto M, Iizuka H, Ishii D, Yoshida K. Gamma Knife surgery for convexity, parasagittal, and falx meningiomas. *J Neurosurg.* 2011 May;114(5):1392-8. PubMed PMID: 21128736. Epub 2010/12/07. eng.
80. Chamberlain MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg.* 1996 May;84(5):733-6. PubMed PMID: 8622144. Epub 1996/05/01. eng.
81. Kaley T, Barani I, Chamberlain M, McDermott M, Panageas K, Raizer J, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro Oncol.* 2014 Jun;16(6):829-40. PubMed PMID: 24500419. Pubmed Central PMCID: 4022224. Epub 2014/02/07. eng.
82. Preusser M, Spiegl-Kreinecker S, Lotsch D, Wohrer A, Schmook M, Dieckmann K, et al. Trabectedin has promising antineoplastic activity in high-grade meningioma. *Cancer.* 2012 Oct 15;118(20):5038-49. PubMed PMID: 22392434. Epub 2012/03/07. eng.
83. Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, Norden AD, Cloughesy TF, Abrey LE, et al. Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas (North American Brain Tumor Consortium study 01-08). *Neuro Oncol.* 2009 Dec;11(6):853-60. PubMed PMID: 19293394. Pubmed Central PMCID: PMC2802405. Epub 2009/03/19. eng.
84. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, Ligon K, Haidar S, Karimi S, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol.* 2015 Jan;17(1):116-21. PubMed PMID: 25100872. Pubmed Central PMCID: PMC4483051. Epub 2014/08/08. eng.
85. Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ, et al. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogestin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 1;33(34):4093-8. PubMed PMID: 26527781. Pubmed Central PMCID: PMC4669593. Epub 2015/11/04. eng.
86. Touat M, Lombardi G, Farina P, Kalamirides M, Sanson M. Successful treatment of multiple intracranial meningiomas with the antiprogestin agent mifepristone (RU486). *Acta Neurochir (Wien).* 2014 Oct;156(10):1831-5. PubMed PMID: 25078073. Epub 2014/08/01. eng.

87. Chamberlain MC, Glantz MJ. Interferon-alpha for recurrent World Health Organization grade 1 intracranial meningiomas. *Cancer*. 2008 Oct 15;113(8):2146-51. PubMed PMID: 18756531. Epub 2008/08/30. eng.
88. Furtner J, Schopf V, Seystahl K, Le Rhun E, Ruda R, Roelcke U, et al. Kinetics of tumor size and peritumoral brain edema before, during, and after systemic therapy in recurrent WHO grade II or III meningioma. *Neuro Oncol*. 2016 Mar;18(3):401-7. PubMed PMID: 26354929. Pubmed Central PMCID: PMC4767240. Epub 2015/09/12. eng.
89. Puchner MJ, Hans VH, Harati A, Lohmann F, Glas M, Herrlinger U. Bevacizumab-induced regression of anaplastic meningioma. *Ann Oncol*. 2011 Dec;21(12):2445-6. PubMed PMID: 21041375. Epub 2010/11/03. eng.
90. Goutagny S, Raymond E, Sterkers O, Colombani JM, Kalamarides M. Radiographic regression of cranial meningioma in a NF2 patient treated by bevacizumab. *Ann Oncol*. 2011 Apr;22(4):990-1. PubMed PMID: 21357650. Epub 2011/03/02. eng.
91. Lou E, Sumrall AL, Turner S, Peters KB, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol*. 2012 Aug;109(1):63-70. PubMed PMID: 22535433. Pubmed Central PMCID: PMC3404217. Epub 2012/04/27. eng.
92. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica (Berl)*. 2007;114(2):97-109.
93. Ildan F, Erman T, Gocer AI, Tuna M, Bagdatoglu H, Cetinalp E, 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 : official journal of North American Skull Base Society [et al]*. 2007 May;17(3):157-71. PubMed PMID: 17973029. Pubmed Central PMCID: PMC1888737. Epub 2007/11/02. eng.
94. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(3):215-25; discussion 26-29.
95. Morokoff AP, Zauberman J, Black PM. SURGERY FOR CONVEXITY MENINGIOMAS. *Neurosurgery*. 2008;63(3):427-34. PubMed PMID: 00006123-200809000-00005.
96. Maillo A, Orfao A, Espinosa AB, Sayagues JM, Merino M, Sousa P, et al. Early recurrences in histologically benign/grade I meningiomas are associated with large tumors and coexistence of monosomy 14 and del(1p36) in the ancestral tumor cell clone. *Neuro Oncol*. 2007 Oct;9(4):438-46. PubMed PMID: 17704362. Pubmed Central PMCID: PMC1994101. Epub 2007/08/21. eng.
97. Sankila R, Kallio M, Jaaskelainen J, Hakulinen T. Long-term survival of 1986 patients with intracranial meningioma diagnosed from 1953 to 1984 in Finland. Comparison of the observed and expected survival rates in a population-based series. *Cancer*. 1992;70(6):1568-76.
98. Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M, Matsuda M, Handa J. Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. *J Neurosurg*. 1999 Mar;90(3):455-62. PubMed PMID: 10067913. Epub 1999/03/06. eng.
99. Gousias K, Schramm J, Simon M. The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management. *J Neurosurg*. 2016 Jan 29:1-10. PubMed PMID: 26824369. Epub 2016/01/30. Eng.

100. Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Fang S, McDermott MW, et al. Anatomic location is a risk factor for atypical and malignant meningiomas. *Cancer*. 2011 Mar 15;117(6):1272-8. PubMed PMID: 21381014. Epub 2011/03/08. eng.
101. Karnofsky DA. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. 1949 1949:191-205.
102. Pasquier D, Bijmolt S, Veninga T, Rezvoy N, Villa S, Krengli M, 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 Aug 1;71(5):1388-93. PubMed PMID: 18294779. Epub 2008/02/26. eng.
103. Sade B, Chahlavi A, Krishnaney A, Nagel S, Choi E, Lee JH. World Health Organization Grades II and III meningiomas are rare in the cranial base and spine. *Neurosurgery*. 2007 Dec;61(6):1194-8; discussion 8. PubMed PMID: 18162898. Epub 2007/12/29. eng.
104. Kalamarides M, Stemmer-Rachamimov AO, Niwa-Kawakita M, Chareyre F, Taranchon E, Han ZY, et al. Identification of a progenitor cell of origin capable of generating diverse meningioma histological subtypes. *Oncogene*. 2011 May 19;30(20):2333-44. PubMed PMID: 21242963. Epub 2011/01/19. eng.
105. Sen M, Demiral AS, Cetingoz R, Alanyali H, Akman F, Senturk D, et al. Prognostic factors in lung cancer with brain metastasis. *Radiother Oncol*. 1998 Jan;46(1):33-8. PubMed PMID: 9488125. Epub 1998/03/06. eng.
106. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):e383-91. PubMed PMID: 27599143. Epub 2016/09/07. Eng.
107. Ayerbe J, Lobato RD, de la Cruz J, Alday R, Rivas JJ, Gomez PA, et al. Risk factors predicting recurrence in patients operated on for intracranial meningioma. A multivariate analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(9):921-32. PubMed PMID: 10526073. Epub 1999/10/20. eng.
108. Ambekar S, Sharma M, Madhugiri VS, Nanda A. Trends in intracranial meningioma surgery and outcome: a Nationwide Inpatient Sample database analysis from 2001 to 2010. *J Neurooncol*. 2013 Sep;114(3):299-307. PubMed PMID: 23852621. Epub 2013/07/16. eng.
109. DiMeco F, Li KW, Casali C, Ciceri E, Giombini S, Filippini G, et al. Meningiomas invading the superior sagittal sinus: surgical experience in 108 cases. *Neurosurgery*. 2004 Dec;55(6):1263-72; discussion 72-4. PubMed PMID: 15574208. Epub 2004/12/03. eng.
110. Han MS, Kim YJ, Moon KS, Lee KH, Yang JI, Kang WD, et al. Lessons from surgical outcome for intracranial meningioma involving major venous sinus. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(35):e4705. PubMed PMID: 27583904. Pubmed Central PMCID: PMC5008588. Epub 2016/09/02. Eng.
111. Sade B, Oya S, Lee JH. Non-watertight dural reconstruction in meningioma surgery: results in 439 consecutive patients and a review of the literature. *Clinical article. J Neurosurg*. 2011 Mar;114(3):714-8. PubMed PMID: 20707618. Epub 2010/08/17. eng.
112. Danish SF, Samdani A, Hanna A, Storm P, Sutton L. Experience with acellular human dura and bovine collagen matrix for duraplasty after posterior fossa decompression for Chiari malformations. *J Neurosurg*. 2006 Jan;104(1 Suppl):16-20. PubMed PMID: 16509475. Epub 2006/03/03. eng.
113. Vanaclocha V, Saiz-Sapena N. Duraplasty with freeze-dried cadaveric dura versus occipital pericranium for Chiari type I malformation: comparative study. *Acta*

- Neurochir (Wien). 1997;139(2):112-9. PubMed PMID: 9088368. Epub 1997/01/01. eng.
114. Parizek J, Mericka P, Husek Z, Suba P, Spacek J, Nemecek S, et al. Detailed evaluation of 2959 allogeneic and xenogeneic dense connective tissue grafts (fascia lata, pericardium, and dura mater) used in the course of 20 years for duraplasty in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(9):827-38. PubMed PMID: 9351987. Epub 1997/01/01. eng.
115. Malliti M, Page P, Gury C, Chomette E, Nataf F, Roux FX. Comparison of deep wound infection rates using a synthetic dural substitute (neuro-patch) or pericranium graft for dural closure: a clinical review of 1 year. *Neurosurgery*. 2004 Mar;54(3):599-603; discussion -4. PubMed PMID: 15028133. Epub 2004/03/19. eng.
116. Jang WY, Jung S, Jung TY, Moon KS, Kim IY. Predictive factors related to symptomatic venous infarction after meningioma surgery. *Br J Neurosurg*. 2012 Oct;26(5):705-9. PubMed PMID: 22702388. Epub 2012/06/19. eng.
117. Nowak A, Dziedzic T, Czernicki T, Kunert P, Marchel A. Surgical treatment of parasagittal and falx meningiomas invading the superior sagittal sinus. *Neurol Neurochir Pol*. 2014;48(3):174-80. PubMed PMID: 24981181. Epub 2014/07/02. eng.
118. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Fang S, Parsa AT, Berger MS, et al. Incidence, risk factors, and outcome of venous infarction after meningioma surgery in 705 patients. *J Clin Neurosci*. 2011 May;18(5):628-32. PubMed PMID: 21349725. Epub 2011/02/26. eng.
119. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Chang HQ, Parsa AT, Berger MS, et al. Risk factors for the development of serious medical complications after resection of meningiomas. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011 Mar;114(3):697-704. PubMed PMID: 20653395. Epub 2010/07/27. eng.
120. Hasseleid BF, Meling TR, Ronning P, Scheie D, Helseth E. Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal: clinical article. *J Neurosurg*. 2012 Dec;117(6):999-1006. PubMed PMID: 23061394. Epub 2012/10/16. eng.
121. Pires de Aguiar PH, Aires R, Maldaun MV, Tahara A, de Souza Filho AM, Zicarelli CA, et al. Is sagittal sinus resection in falx meningiomas a factor of bad surgical outcome? *Surgical neurology international*. 2010;1:64. PubMed PMID: 21125007. Pubmed Central PMCID: PMC2980903. Epub 2010/12/03. eng.
122. Chung SB, Kim CY, Park CK, Kim DG, Jung HW. Falx meningiomas: surgical results and lessons learned from 68 cases. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2007 Oct;42(4):276-80. PubMed PMID: 19096556. Pubmed Central PMCID: PMC2588203. Epub 2007/10/01. eng.
123. Colli BO, Carlotti CG, Jr., Assirati JA, Jr., Dos Santos MB, Neder L, Dos Santos AC. Parasagittal meningiomas: follow-up review. *Surg Neurol*. 2006;66 Suppl 3:S20-7; discussion S7-8. PubMed PMID: 17081848. Epub 2006/11/04. eng.
124. Hoessly GF, Olivecrona H. Report on 280 cases of verified parasagittal meningioma. *J Neurosurg*. 1955 Nov;12(6):614-26. PubMed PMID: 13272053. Epub 1955/11/01. eng.
125. Giombini S, Solero CL, Lasio G, Morello G. Immediate and late outcome of operations for Parasagittal and falx meningiomas. Report of 342 cases. *Surg Neurol*. 1984 May;21(5):427-35. PubMed PMID: 6710323. Epub 1984/05/01. eng.
126. Giombini S, Solero CL, Morello G. Late outcome of operations for supratentorial convexity meningiomas. Report on 207 cases. *Surg Neurol*. 1984 Dec;22(6):588-94. PubMed PMID: 6495172. Epub 1984/12/01. eng.

127. Chen ZY, Zheng CH, Tang L, Su XY, Lu GH, Zhang CY, et al. Intracranial meningioma surgery in the elderly (over 65 years): prognostic factors and outcome. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 Sep;157(9):1549-57; discussion 57. PubMed PMID: 26170189. Epub 2015/07/15. eng.
128. Alvernia JE, Dang ND, Sindou MP. Convexity meningiomas: study of recurrence factors with special emphasis on the cleavage plane in a series of 100 consecutive patients. *J Neurosurg*. 2011 Sep;115(3):491-8. PubMed PMID: 21663413. Epub 2011/06/15. eng.
129. Gessler F, Dutzmann S, Quick J, Tizi K, Voigt MA, Mutlak H, et al. Is postoperative imaging mandatory after meningioma removal? Results of a prospective study. *PloS one*. 2015;10(4):e0124534. PubMed PMID: 25915782. Pubmed Central PMCID: PMC4411043. Epub 2015/04/29. eng.
130. Poon MT, Fung LH, Pu JK, Leung GK. Outcome comparison between younger and older patients undergoing intracranial meningioma resections. *J Neurooncol*. 2013 Sep;114(2):219-27. PubMed PMID: 23737294. Epub 2013/06/06. eng.
131. Englot DJ, Magill ST, Han SJ, Chang EF, Berger MS, McDermott MW. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 0(0):1-10. PubMed PMID: 26636386.
132. Zheng Z, Chen P, Fu W, Zhu J, Zhang H, Shi J, et al. Early and late postoperative seizure outcome in 97 patients with supratentorial meningioma and preoperative seizures: a retrospective study. *J Neurooncol*. 2013 Aug;114(1):101-9. PubMed PMID: 23703298. Epub 2013/05/25. eng.
133. Mansouri A, Klironomos G, Taslimi S, Kilian A, Gentili F, Khan OH, et al. Surgically resected skull base meningiomas demonstrate a divergent postoperative recurrence pattern compared with non-skull base meningiomas. *J Neurosurg*. 2016 Jan 1:1-10. PubMed PMID: 26722844. Epub 2016/01/02. Eng.
134. Jaaskelainen J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol*. 1986;26(5):461-9.
135. Heald JB, Carroll TA, Mair RJ. Simpson grade: an opportunity to reassess the need for complete resection of meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014 Feb;156(2):383-8. PubMed PMID: 24193889. Epub 2013/11/07. eng.
136. Celtikci E, Kaymaz AM, Akgul G, Karaaslan B, Emmez OH, Borcek A. Retrospective Analysis of 449 Intracranial Meningioma Patients Operated between years 2007 - 2013 in a Single Institute. *Turkish neurosurgery*. 2016 Aug 05. PubMed PMID: 27593846. Epub 2016/09/07. Eng.
137. Cornelius JF, Slotty PJ, Steiger HJ, Hanggi D, Polivka M, George B. Malignant potential of skull base versus non-skull base meningiomas: clinical series of 1,663 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Mar;155(3):407-13. PubMed PMID: 23318687. Epub 2013/01/16. eng.
138. Nowak A, Dziedzic T, Krych P, Czernicki T, Kunert P, Marchel A. Benign versus atypical meningiomas: risk factors predicting recurrence. *Neurol Neurochir Pol*. 2015;49(1):1-10. PubMed PMID: 25666766. Epub 2015/02/11. eng.
139. Aizer AA, Bi WL, Kandola MS, Lee EQ, Nayak L, Rinne ML, et al. Extent of resection and overall survival for patients with atypical and malignant meningioma. *Cancer*. 2015 Aug 26. PubMed PMID: 26308667. Epub 2015/08/27. Eng.
140. Durand A, Labrousse F, Jouvet A, Bauchet L, Kalamarides M, Menei P, et al. WHO grade II and III meningiomas: a study of prognostic factors. *J Neurooncol*. 2009 Dec;95(3):367-75. PubMed PMID: 19562258. Epub 2009/06/30. eng.

141. Champeaux C, Wilson E, Shieff C, Khan AA, Thorne L. WHO grade II meningioma: a retrospective study for outcome and prognostic factor assessment. *J Neurooncol.* 2016 Jun 16. PubMed PMID: 27311726. Epub 2016/06/18. Eng.
142. Rempel SA, Ge S, Gutierrez JA. SPARC: a potential diagnostic marker of invasive meningiomas. *Clin Cancer Res.* 1999 Feb;5(2):237-41. PubMed PMID: 10037170. Epub 1999/02/26. eng.
143. Lin Q, Ling F, Xu G. Invasive benign meningioma: Clinical characteristics, surgical strategies and outcomes from a single neurosurgical institute. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016 04/04 01/04/received 02/18/accepted;11(6):2537-40. PubMed PMID: PMC4887900.
144. Liu Y, Chotai S, Chen M, Jin S, Qi S-t, Pan J. Preoperative Radiologic Classification of Convexity Meningioma to Predict the Survival and Aggressive Meningioma Behavior. *PloS one.* 2015 03/18 02/18/received 01/12/accepted;10(3):e0118908. PubMed PMID: PMC4364713.
145. Bledsoe JM, Link MJ, Stafford SL, Park PJ, Pollock BE. Radiosurgery for large-volume (> 10 cm<sup>3</sup>) benign meningiomas. *J Neurosurg.* 2010 May;112(5):951-6. PubMed PMID: 19764829. Epub 2009/09/22. eng.
146. Mindermann T, de Rougemont O. The significance of tumor location for Gamma Knife treatment of meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2004;82(4):194-5. PubMed PMID: 15557769. Epub 2004/11/24. eng.

## **8 Danksagung**

Mein Dank gilt insbesondere meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Martin Proescholdt für seine freundliche, motivierende Betreuung und kompetente Beratung, das mir erwiesene Vertrauen und Interesse an meiner Arbeit.

Meiner Familie danke ich für die Korrekturarbeit und hochgeschätzte Kritik und meiner Mutter außerdem für Ihre Geduld und liebevolle Unterstützung.