

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Rolle der adjuvanten Strahlentherapie
bei WHO-Grad II Meningeomen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Saman Moritz Hemmati

aus Berlin

Datum der Promotion: 21.06.2020

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Manuskript: Hemmati SM, Ghadjar P, Grün A, Badakhshi H, Zschaeck S, Senger C, Acker G, Misch M, Budach V, Kaul D. *Adjuvant radiotherapy improves progression-free survival in intracranial atypical meningioma*. Radiat Oncol. 2019;14(1):160.

Link: <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1368-z>

Datum der Veröffentlichung: 2. September 2019

Inhaltsverzeichnis

<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>7</u>
<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>8</u>
<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>9</u>
<u>ABSTRACT (DEUTSCH).....</u>	<u>10</u>
<u>ABSTRACT (ENGLISCH).....</u>	<u>12</u>
<u>1. EINLEITUNG.....</u>	<u>14</u>
1.1. EPIDEMIOLOGIE	14
1.2. ÄTIOLOGIE	14
1.3. RISIKOFAKTOREN	15
1.3.1. IONISIERENDE STRAHLUNG	15
1.3.2. HORMONE	16
1.3.3. MUTATION DER „ <i>TELOMERASE REVERSE TRANSCRIPTASE</i> “ (TERT).....	16
1.3.4. MOBILTELEFONE.....	17
1.4. SYMPTOMATIK.....	17
1.5. DIAGNOSTIK	18
1.5.1. BILDGEBUNG	18
1.5.2. HISTOLOGIE.....	19
1.6. WHO-KLASSIFIKATION	19
1.7. THERAPIE.....	20
1.7.1. „ <i>ACTIVE SURVEILLANCE</i> “ UND SYMPTOMATISCHE BEHANDLUNG.....	20
1.7.2. NEUROCHIRURGISCHE RESEKTION	20
1.7.3. STRAHLENTHERAPIE	21
1.8. ZIEL DER ARBEIT	23
<u>2. METHODIK</u>	<u>24</u>
2.1 PATIENTENPOPULATION, BEHANDLUNGSVERLAUF UND DATENERHEBUNG	24
2.2. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	24
2.3. BESTRAHLUNGSTECHNIK	25
2.3.1. TECHNISCHE AUSSTATTUNG	25
2.3.2. FRAKTIONIERUNGSSCHEMATA	26
2.4. NACHBETRACHTUNG („ <i>FOLLOW-UP</i> “).....	26
2.5. ENDPUNKTE	27

2.5.1. PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN NACH PRIMÄRER TUMORRESEKTION.....	27
2.5.2. GESAMTÜBERLEBEN NACH PRIMÄRER TUMORRESEKTION.....	27
2.6. UNTERSUCHTE EINFLUSSFAKTOREN	27
2.6.1. PATIENTENVARIABLEN.....	27
2.6.2. TUMORVARIABLEN	28
2.6.3. THERAPIEVARIABLEN	29
2.7. STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	29

3. ERGEBNISSE **31**

3.1. DESKRIPTIVE DATENAUSWERTUNG	31
3.1.1. GESAMTKOLLEKTIV, INTERVENTIONSGRUPPE UND KONTROLLGRUPPE	31
3.1.2. VARIABLEN MIT METRISCH SKALIERTEM MESSNIVEAU	31
3.1.3. VARIABLEN MIT NOMINAL ODER ORDINAL SKALIERTEM MESSNIVEAU.....	31
3.2. VERGLEICH DER GRUPPEN.....	34
3.2.1. T-TEST FÜR UNVERBUNDENE GRUPPEN.....	34
3.2.2. EXAKTER TEST NACH FISHER UND CHI QUADRAT TEST	34
3.2.3. MANN WHITNEY U TEST.....	34
3.3. ÜBERLEBENSZEIT- UND REGRESSIONSANALYSEN.....	35
3.3.1. PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN	35
3.3.2. GESAMTÜBERLEBEN	38

4. DISKUSSION **40**

4.1. STUDIENKOLLEKTIV	40
4.2. HYPOTHESENTESTS	40
4.3. PROGNOTISCHE FAKTOREN	40
4.3.1. PATIENTENALTER BEI ERSTDIAGNOSE	40
4.3.2. PRÄTHERAPEUTISCHES TUMORVOLUMEN	41
4.3.3. PATIENTENGESCHLECHT	41
4.3.4. INTRAKRANIELLE TUMORLOKALISATION.....	41
4.3.5. RESEKTIONSGRAD NACH SIMPSON	42
4.3.6. ADJUVANTE RADIOTHERAPIE.....	42
4.4. LIMITATIONEN DER ARBEIT.....	44
4.4.1. NACHTEILE EINER RETROSPEKTIVEN BEOBACHTUNGSSTUDIE	44
4.4.1.1. Fehlende Randomisierung und Selektionsbias.....	44
4.4.1.2. Konfundierungseffekt.....	44
4.4.1.3. Unvollständigkeit der erhobenen Daten.....	45
4.4.2. UNBERÜCKSICHTIGTER STUDIENENDPUNKT	46
4.4.3. DAUER DER NACHBEOBACHTUNG	46
4.5. FAZIT	47

LITERATURVERZEICHNIS **48**

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG **55**

ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN 56

LEBENS LAUF 57

PUBLIKATIONS LISTE 59

DANKSAGUNG 60

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Kumuliertes progressionsfreies Überleben der Interventions- bzw. Kontrollgruppe im Zeitraum nach Primärresektion. 35
- Abbildung 2:** Medianes progressionsfreies Überleben nach operativer Resektion in Monaten für beide Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) sowohl bei Erstdiagnose als auch bei erstem Rezidiv..... 36
- Abbildung 3:** Kumuliertes Gesamtüberleben der Interventions- bzw. Kontrollgruppe im Zeitraum nach Primärresektion..... 38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Graduierung der chirurgischen Resektion nach Simpson.....	21
Tabelle 2: Fraktionierungsschemata.....	26
Tabelle 3: Intrakranielle Tumorlokalisationen und ihr entsprechendes Operationsrisiko nach dem CLASS Algorithmus.	28
Tabelle 4: Median, Minimum und Maximum für Variablen mit metrisch skaliertem Messniveau.	31
Tabelle 5: Absolute und relative Häufigkeiten für Variablen mit nominal oder ordinal skaliertem Messniveau.	33
Tabelle 6: Übersicht der durchgeführten statistischen Tests zur Identifikation signifikanter Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich Patienten-, Tumor- und Therapievariablen.....	34
Tabelle 7: Medianes progressionsfreies Überleben nach operativer Resektion in Monaten.....	36
Tabelle 8: Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse nach Cox bzgl. des Einflusses der Patienten-, Tumor- und Therapievariablen auf das progressionsfreie Überleben nach Primärresektion.	37
Tabelle 9: Ergebnisse der multivariaten Analyse nach Cox mit schrittweiser Vorwärtsselektion bzgl. des Einflusses der Patienten- und Therapievariablen auf das progressionsfreie Überleben nach Primärresektion.	37
Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse nach Cox bzgl. des Einflusses der Patienten-, Tumor- und Therapievariablen auf das Gesamtüberleben nach Primärresektion.....	39

Abkürzungsverzeichnis

CI	<i>Konfidenzintervall</i>
cm ³	<i>Kubikzentimeter</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTV	<i>klinisches Zielvolumen</i>
DNS	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
FSRT	<i>fraktionierte stereotaktische Radiotherapie</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
LINAC	<i>Linearbeschleuniger</i>
Max	<i>Maximum</i>
Min	<i>Minimum</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
OS	<i>Gesamtüberleben</i>
PFS	<i>progressionsfreies Überleben</i>
PTV	<i>Planungs-Ziel-Volumen</i>
RT	<i>Radiotherapie</i>
SRS	<i>stereotaktische Radiochirurgie</i>
TERT	<i>Telomerase Reverse Transcriptase</i>
WHO	<i>Weltgesundheitsorganisation</i>
ZNS	<i>zentrales Nervensystem</i>

Abstract

Deutsch

Hintergrund: Meningeome sind die am häufigsten diagnostizierten, primären Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS). Zunehmendes Patientenalter, ionisierende Strahlung, sowie exogene Hormonzufuhr gelten als Risikofaktoren für ihre Entstehung. Unabhängig vom WHO-Grad wird bei potentiell symptomatischen Tumoren in erster Linie eine vollständige operative Resektion angestrebt. Für Patienten mit unvollständig resezierten Grad-I-Meningeomen kann eine adjuvante Radiotherapie (RT) diskutiert werden. Bei anaplastischen Meningeomen (WHO Grad III) wird - unabhängig vom Ausmaß der operativen Resektion - grundsätzlich eine adjuvante Bestrahlung in Form der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (FSRT) empfohlen. Für atypische Meningeome (WHO Grad II) ist das optimale postoperative Therapiemanagement bislang nicht eindeutig definiert. Der adjuvanten Strahlentherapie steht der Ansatz des aktiven Beobachtens („*Active Surveillance*“) gegenüber. Ziel dieser Arbeit ist es, die Rolle der adjuvanten RT bei Grad-II-Meningeomen zu untersuchen und prognostische Faktoren zu identifizieren, welche signifikanten Einfluss auf progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) haben.

Methodik: Wir führten eine retrospektive Studie mit 100 Patienten durch, die im Zeitraum von März 1999 bis Oktober 2018 aufgrund eines intrakraniellen WHO-Grad-II-Meningeoms an der Charité - Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Unter Beachtung der individuellen Gegebenheiten (Rekurrenzzisiko, anatomische Lokalisation, individueller Patientenwunsch, etc.) wurde den Patienten entweder eine abwartende Herangehensweise im Sinne einer „*Active Surveillance*“ oder eine adjuvante RT empfohlen. Das PFS nach primärer Tumorresektion wurde als primärer Endpunkt definiert. Verschiedene Patienten-, Tumor- und Therapievariablen wurden anhand von Cox-Regressionsanalysen bezüglich ihres Einflusses auf PFS und OS untersucht.

Ergebnisse: 20 Patienten wurden nach primärer Tumorresektion adjuvant bestrahlt (Interventionsgruppe). Die restlichen 80 Patienten erhielten im Anschluss an die operative Tumorentfernung keine weiterführende Therapie (Kontrollgruppe). Das mediane Patientenalter bei Erstdiagnose betrug 59 Jahre. Für die

Interventionsgruppe ließ sich eine signifikante Verlängerung des medianen PFS nach Primärresektion nachweisen (64 vs. 37 Monate; $p = 0,008$; HR = 0,201; 95% CI = 0,610 - 0,657). In multivariater Regressionsanalyse konnte der signifikante Einfluss der adjuvanten RT auf das PFS nach Primärresektion bestätigt werden ($p = 0,014$; HR = 0,196; 95% CI = 0,054 - 0,716). Auf das OS nach Primärresektion zeigte die adjuvante RT keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,701$; HR = 0,741; 95% CI = 0,159 - 3,440).

Zusammenfassung: In der vorliegenden Arbeit konnte für Patienten mit atypischen Meningeomen eine verbesserte progressionsfreie Überlebensrate nach adjuvanter RT nachgewiesen werden. Dies unterstreicht die wichtige Rolle der adjuvanten RT in der Behandlung atypischer Meningeome. In Zukunft sind multizentrische, prospektive Studien und Metaanalysen notwendig, um eine eindeutige klinische Empfehlung formulieren zu können.

Abstract

Englisch

Background: Meningiomas are the most commonly diagnosed primary tumors of the central nervous system. Increasing age, exposure to ionizing radiation and the intake of exogenous hormones are associated risk factors. A complete surgical resection is recommended as first line therapy in potentially symptomatic tumors. In patients with incompletely resected WHO grade I meningioma, adjuvant radiotherapy can be discussed. Regardless of the extent of surgical resection, anaplastic meningiomas (WHO grade III) are generally recommended for adjuvant fractionated radiotherapy. With regard to atypical meningiomas (WHO grade II), postoperative management has not been clearly defined yet: Adjuvant radiotherapy contrasts with the approach of “active surveillance”. This study aims to investigate the role of adjuvant radiotherapy in WHO grade II meningiomas and to identify prognostic factors that have a significant impact on progression-free and overall survival.

Methods: We conducted a retrospective study including 100 patients treated at our institution from March 1999 to October 2018 for intracranial WHO grade II meningioma. Considering the individual circumstances (risk of recurrence, anatomical localization, patient wishes, etc.) patients were either advised to follow a wait-and-see approach or to undergo adjuvant radiotherapy. Progression-free survival after primary tumor resection was defined as primary endpoint. Various patient, tumor and therapeutic variables were evaluated for their influence on progression-free and overall survival using Cox regression analyzes.

Results: Twenty patients were adjuvantly irradiated after primary tumor resection (intervention group). The remaining 80 patients did not receive any further therapy (control group). The median patient’s age at first diagnosis was 59 years. Median progression-free survival after primary resection was significantly longer in the intervention group (64 vs. 37 months; $p = 0,008$; HR = 0,201; 95% CI = 0,610 - 0,657). The significant influence of adjuvant radiotherapy on progression-free survival after primary resection was confirmed in multivariate regression analysis ($p = 0,014$; HR = 0,196; 95% CI = 0,054 - 0,716). However, adjuvant irradiation did not show any significant influence on overall survival after primary resection ($p = 0,701$; HR = 0,741; 95% CI = 0,159 - 3,440).

Conclusion: This present study adds to the evidence that adjuvant radiotherapy can improve progression-free survival in patients with atypical meningioma. Further prospective studies and meta-analysis are needed to verify these results.

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Mit etwa einem Drittel aller intrakraniellen Tumoren sind Meningeome die am häufigsten diagnostizierten, primären Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) (1). Meningeome sind überwiegend Tumoren des älteren Menschen. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 65 Jahre (1). Die große Mehrheit der diagnostizierten Meningeome ist gutartig (1). Nur etwa 1 bis 2 Prozent werden als maligne Meningeome eingestuft (2). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben von Patienten mit bösartigem Meningeom beträgt rund 65 Prozent und ist abhängig vom Alter des Patienten bei Erstdiagnose (1). Kinder und junge Erwachsene zeigen insgesamt bessere Gesamtüberlebensraten als ältere Patienten (1).

Der Anteil der Bevölkerung, der zu einem bestimmten Zeitpunkt an Meningeomen erkrankt ist (Prävalenzrate), wird auf 70,7 von 100.000 Einwohnern geschätzt (3). Die Anzahl der Patienten, bei denen ein Meningeom neu diagnostiziert wird, beträgt 7,4 von 100.000 Einwohnern pro Jahr (Inzidenzrate) (1). Frauen haben eine mehr als doppelt so hohe Inzidenzrate (10,0) im Vergleich zu Männern (4,4) (1). Mit zunehmendem Alter steigt diese geschlechterübergreifend kontinuierlich an. Die höchste Inzidenzrate haben Patienten, die älter als 85 Jahre sind (1). In den vergangenen Jahrzehnten ist weltweit eine Zunahme der Inzidenzrate zu beobachten. Dies ist vor allem auf die allgemeine Alterung der Gesellschaft, den verbesserten Zugang zu Gesundheitsleistungen und den technologischen Fortschritt in der bildgebenden ZNS-Diagnostik (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) zurückzuführen (4).

1.2. Ätiologie

Der histologische Ursprung von Meningeomen liegt in der klonalen Vermehrung von Arachnothelzellen der Hirnhäute (5). Vergleichbar mit der Entstehung anderer Tumorentitäten, kommt es aufgrund einer enthemmten Zellteilung zur Neubildung veränderten Gewebes aus körpereigenen Zellen. Grundsätzlich werden zwei Arten des Auftretens von Meningeomen unterschieden: sporadisch und familiär gehäuft. Mittels Array-basierter genomischer Hybridisierung konnten unterschiedliche

genetische Ursachen für die Entstehung und den Verlauf von sporadischen bzw. familiär gehäuften Meningeomen nachgewiesen werden (6).

Für das sporadische Auftreten werden hauptsächlich genomische Imbalancen in den Tumorzellen verantwortlich gemacht. Genauer handelt es sich hierbei um eine fokale Chromosomendeletion des Neurofibromatose-Typ-2-Suppressorgens auf Chromosom 22, welches für ein zytoskelettassoziiertes Protein mit hemmendem Einfluss auf den Zellzyklus codiert (7). Diese spezifische Chromosomenabberation scheint allerdings nur bei etwa einem Drittel der Patienten tatsächlich zum Funktionsverlust des Tumorsuppressorgens zu führen (8). Zudem spielen weitere Genveränderungen vermutlich ebenfalls eine Rolle in der Entwicklung von sporadisch auftretenden Meningeomen, da die beschriebene Chromosomendeletion nicht bei allen Patienten nachweisbar ist und weitere Kandidatengene für Chromosomenabberationen identifiziert werden konnten (7, 9).

Ursache des familiär gehäuften Auftretens von Meningeomen sind verschiedene Mutationen im Neurofibromatose-Typ-2-Gen auf Chromosom 22. Dabei kann es sich um Variationen einzelner Basenpaare, strukturelle Chromosomenabberationen (Insertion, Deletion) oder Keimbahnmutationen handeln (10, 11). Die im Rahmen dieser hereditär bedingten Keimbahnmutation meist syndromal auftretenden Tumorerkrankungen (Meningeome, Akustikusneurinome, Mikrohamartome) werden im Krankheitsbild der Neurofibromatose Typ 2 zusammengefasst. Hierbei ist je nach Art und Lokalisation der Mutation eine ausgeprägte Genotyp-Phänotyp-Korrelation typisch (10). Wie auch bei anderen erblichen neoplastischen Syndromen des Nervensystems, handelt es sich bei der Neurofibromatose Typ 2 um einen autosomal dominanten Erbgang (11).

1.3. Risikofaktoren

1.3.1. Ionisierende Strahlung

Neben zunehmendem Alter der Patienten ist vor allem die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung von Meningeomen. So haben Patienten nach einer kranialen RT ein signifikant erhöhtes Risiko (12). Israelische Studien an der sog. *Tinea capitis Kohorte* zeigten im Rahmen von Langzeitnachsbeobachtungen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen therapeutischer Strahlenbelastung in der Kindheit und der späteren Entstehung von

Meningeomen (13-15). Strahleninduzierte Meningeome sind hierbei mit höheren Rezidivraten und einer schlechteren histopathologischen Differenzierung assoziiert (16). Auch bei Überlebenden einer Atombombenexplosion sowie bei Patienten mit Strahlenbelastung nach mehrfacher diagnostischer Orthopantomographie konnte ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Meningeome nachgewiesen werden (17-19).

1.3.2. Hormone

Die erhöhte Inzidenz bei Frauen lässt einen Bezug zwischen hormonellen Einflüssen, und dem Risiko an einem Meningeom zu erkranken, vermuten. Obgleich sich für die Einnahme oraler Kontrazeptiva keine Korrelation nachweisen ließ, ist das Meningeom-Risiko für postmenopausale Frauen nach Hormonersatztherapie signifikant erhöht (20, 21). *Korhonen et al.* konnten für östrogenrezeptor-positive Tumorzellen eine signifikant erhöhte Proliferationsrate feststellen. Das Level der Sexualhormonrezeptorexpression (Progesteron, Östrogen, Androgen) auf der Tumorzelloberfläche zeigte zwischen den Geschlechtern jedoch keine signifikanten Unterschiede (22). Für progesteronrezeptor-positiven Meningeomen ließen sich geringere Rezidivraten nachweisen, was insgesamt positiven Einfluss auf die Prognose hat (23). Auch ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Brustkrebserkrankung und dem Auftreten von Meningeomen konnte in verschiedenen Studien dargelegt werden (24, 25). So ließ sich bei Brustkrebspatientinnen ein erhöhtes Meningeom-Risiko und bei Meningeom-Patientinnen ein erhöhtes Brustkrebs-Risiko nachweisen (24). Als Hauptursache dafür werden jedoch nicht hormonelle Einflüsse sondern am ehesten gemeinsame Risikofaktoren wie zunehmendes Alter oder exogene Hormonzufuhr vermutet (24).

1.3.3. Mutation der „*Telomerase Reverse Transcriptase*“ (TERT)

Der molekulare Biomarker TERT stellt eine katalytische Untereinheit der Telomerase dar, welche durch stetige Telomerverlängerung der DNS-Stränge die Teilungsfähigkeit der Zellen bewahrt. Der TERT-Promoterstatus rückt hierbei zunehmend in den wissenschaftlichen Fokus: Im Falle von Mutationen in der TERT-Promoterregion entstehen vermehrte Bindungsstellen für den Transkriptionsfaktor „*E-twenty-six*“, was wiederum eine Hochregulation der TERT-Expression und somit die fortwährende Telomerverlängerung der entarteten Zellen bewirkt (26). In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass Mutationen in der TERT-Promoterregion einen

Risikofaktor für das Wiederauftreten von Meningeomen darstellen und mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (27-29).

1.3.4. Mobiltelefone

Die massive Zunahme des Gebrauchs moderner Technologien hat auch in der breiten Öffentlichkeit zu einer Diskussion über einen möglichen Bezug zwischen der Benutzung von Mobiltelefonen und einem erhöhten Risiko für intrakranielle Tumoren geführt. Fall-Kontroll-Studien zu diesem Thema konnten bislang jedoch keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen (30). Bei exzessiver Benutzung von Mobiltelefonen wird in einigen Studien zwar ein erhöhtes Risiko für Hirntumoren vermutet, jedoch auch auf mögliche systematische Verzerrungen der Studienergebnisse und den dringenden Bedarf an weiteren Studien verwiesen (31, 32). Die Studienlage bezüglich eines möglichen kanzerogenen Effekts von Mobiltelefonen ist inkonsistent und ermöglicht keine eindeutige kausale Interpretation.

1.4. Symptomatik

Trotz der größtenteils gutartigen Histologie kann es aufgrund der intrakraniellen Lokalisation der Meningeome zu schwerwiegenden Symptomen bei den betroffenen Patienten kommen. Da Meningeome überwiegend langsam wachsende Tumoren sind, ist eine Akutsymptomatik bei Erstvorstellung jedoch selten. Patienten berichten vielmehr über länger anhaltende Beschwerden, die sich im Verlauf verstärken. Häufige Symptome sind neu aufgetretener, allmählich zunehmender Kopfschmerz, Paresen sowie fokale und generalisierte Epilepsien (33). Das klinische Bild variiert zudem je nach betroffener Hirnregion: Während z.B. bei Patienten mit inferior-frontalen Meningeomen oftmals schleichende Persönlichkeitsveränderungen und Verwirrtheit berichtet werden, ist bei posterior-sagittalen Meningeomen eine visuelle Beeinträchtigung typisch (33). Meningeome der Olfaktoriusrinne verursachen üblicherweise Anosmie, tentoriumsnahе Meningeome können mit Schwindel und Ataxie einhergehen (33).

Obgleich jeder Lokalisation typische Symptome zugeordnet werden können, sind diese jedoch nicht spezifisch, da andere intrakranielle Läsionen ähnliche Beschwerden verursachen können. Zudem wird eine nicht zu unterschätzende Anzahl an Meningeomen nur zufällig im Rahmen von MRT-Untersuchung des Kopfes

bei zuvor asymptomatischen Patienten entdeckt (34). Das potentiell progrediente und lokal verdrängende Wachstum von Meningeomen kann aufgrund begrenzter Reserveräume auch zur Erhöhung des intrakraniellen Drucks führen (35). Typische Zeichen eines erhöhten Hirndrucks sind unspezifische Beschwerden wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, sowie Vigilanz- und quantitative Bewusstseinsstörungen (36).

1.5. Diagnostik

1.5.1. Bildgebung

Moderne bildgebende Verfahren, wie die Computertomographie (CT) bzw. Magnetresonanztomographie (MRT), sind üblicherweise die Untersuchung der Wahl zur Diagnose intrakranieller Meningeome (37). Die CT ist bei Patienten mit neurologischen Symptomen eine häufig eingesetzte Modalität und erbringt oftmals – teils auch zufällig - den ersten Nachweis einer intrakraniellen Raumforderung. In der nativen CT imponieren Meningeome zumeist rundlich, hyperdens, gelegentlich mit Verkalkungen und Hyperostosen des angrenzenden Schädelknochens (33). In der kontrastmittelgestützten CT ist häufig ein ausgeprägtes, homogenes Kontrastmittelenhancement des Tumors zu erkennen (33).

Die MRT ermöglicht eine höher auflösende Bildgebung als die CT und somit eine präzisere Identifizierung der Meningeome. In der nativen MRT treten Meningeome überwiegend als isointense (T1-Wichtung) bis hyperintense (T2-Wichtung), dural assoziierte Raumforderungen mit Umgebungsödem auf (33, 38). Die Kontrastmittel-MRT weist Meningeome als scharf begrenzte, homogen kontrastmittelanreichernde Raumforderungen nach, teils in Kombination mit dem sog. „*dural tail sign*“, einer kontrastmittelaufnehmende Verdickung der Dura an der Meningeom-Basis (33).

Die digitale Subtraktionsangiographie zerebraler Gefäße wird zur präoperativen Planung bei stark vaskularisierten Meningeomen mit erhöhter Blutungsgefahr durchgeführt. Meningeome bilden gelegentlich eine doppelläufige Gefäßversorgung aus: Während meist durale Gefäße das Tumorzentrum versorgen, wird die Tumorperipherie überwiegend von pialen Arterien gespeist (33). In Risikosituationen kann die präoperative Embolisation versorgender Gefäße den intraoperativen Blutverlust minimieren und die Tumorresektion erleichtern (39).

1.5.2. Histologie

Zur eindeutigen Diagnose eines Meningeoms ist auch der histopathologische Nachweis erforderlich. Zur Bestimmung der Histologie bedarf es grundsätzlich einer chirurgischen Exstirpation von Tumorgewebe. In Ausnahmefällen werden auch Probebiopsien durchgeführt. Mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung gelingt in der Mehrzahl der Fälle eine schnelle histologische Zuordnung der Meningeome: Mikroskopisch zeigen sich neben dem mesenchymalen Ursprungsgewebe vor allem hypervaskularisierte, zwiebelschalenartig konfigurierte Tumorzellverbände, welche bei konzentrischer Verkalkung sog. *Psammomkörper* bilden (40). Der immunhistochemische Nachweis von Epithel-Membran-Antigen und Somatostatin-Rezeptor 2a untermauert zusätzlich die histologische Diagnose eines Meningeoms (41).

1.6. WHO-Klassifikation

Die klassische Einteilung nach Tumordignität ist auch bei Meningeomen üblich. Kriterien wie Wachstum, Abgrenzung zum umliegenden Gewebe sowie der Differenzierungsgrad der Tumorzellen ermöglichen eine histopathologische Unterscheidung in benigne und maligne Meningeome (42). Anhand dieser Eigenschaften werden Meningeome gemäß der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS unterschiedlichen Gruppen zugeteilt. Mittels dieser Klassifikation kann wiederum das biologische Verhalten der Meningeome abgeleitet werden, was im klinischen Kontext bedeutenden Einfluss auf Therapiemanagement und Prognose hat.

Die im Jahre 2007 erschienene vierte Auflage der WHO-Klassifikation unterteilte Meningeome in Abhängigkeit ihrer Malignität in Grad I, II und III (43). Diese Gradeinteilung basierte vor allem auf den histologisch nachweisbaren Malignitätskriterien. Während für Grad I (benigne) eine niedrige Proliferationsrate und das Fehlen anaplastischer Merkmale typisch waren, zeigten Grad-II-Meningeome (atypisch) bereits erhöhte Mitoseraten und Nekrosen (42, 43). Das Grad-III-Meningeom (anaplastisch) war histopathologisch vor allem durch Zellkernatypien und eine hochgradig gesteigerte mitotische Aktivität gekennzeichnet (42).

Im Jahre 2016 veröffentlichte die WHO die nunmehr fünfte und aktuellste Auflage der Klassifikation der Tumoren des ZNS. Für die Einteilung der Meningeome ergaben

sich hierbei nur minimale Veränderung: Zur Diagnose des atypischen Meningeoms (WHO Grad II) wurde das Kriterium des infiltrierenden Wachstums als Grading-Merkmal hinzugefügt (44). Die sonstige Einteilung der Meningeome blieb unverändert.

1.7. Therapie

1.7.1. „Active Surveillance“ und symptomatische Behandlung

Sofern der Patient klinisch unauffällig ist, sollte bei neudiagnostizierten Meningeom-Patienten unter Umständen eine abwartende Herangehensweise mit regelmäßigen, klinischen sowie radiologischen Kontrolluntersuchungen in Betracht gezogen werden. Folgende prognostische Faktoren erlauben ein aufmerksames Beobachten unter engmaschigen Kontrollen: Tumordurchmesser unter 2,5 cm, langsames Tumorwachstum, Fehlen neurologischer Symptome, CT-morphologisch nachweisbare Verkalkungen und ein hypointenses Signal in der MRT (45).

Als extraaxiale Tumoren verursachen intrakranielle Meningeome aufgrund des Masseneffekts eine Kompression des umliegenden Hirngewebes. Zur Behandlung der daraus entstehenden Symptome können Meningeom-Patienten Corticosteroide verabreicht werden. Die hierdurch induzierte Reduzierung des Umgebungsödems kann assoziierte neurologische Beschwerden deutlich mindern (46). Begleitende epileptische Anfällen können mit Hilfe von Antikonvulsiva behandelt werden, eine langanhaltende Anfallsfreiheit ist jedoch am ehesten durch operative Entfernung des Tumors zu erzielen (47). Eine Eskalation der Therapie (operative Entfernung, RT) ist zu prüfen, sobald sich der klinische Zustand des Patienten verschlechtert oder ein konkreter Wunsch zur Eskalation der Therapie seitens des Patienten besteht.

1.7.2. Neurochirurgische Resektion

Sofern es der Gesundheitszustand des Patienten zulässt, ist die operative Entfernung eines Meningeoms - unabhängig vom WHO-Grad - die Therapie der Wahl (37). Eine Resektion ist für große Tumoren, symptomatische Patienten mit Operationswunsch oder verdrängend und schnell wachsende Tumoren mit Masseneffekt indiziert (48). Ziel des Eingriffs ist die komplette Resektion sämtlicher Tumoranteile inklusive der tumorinfiltrierten Dura und des unterliegenden Knochengewebes unter Schonung der neurologischen Funktion (48).

Das Ausmaß der neurochirurgischen Resektion ist u.a. abhängig von der Tumorlokalisation und wird mit Hilfe des Simpson-Grades bestimmt (49). Dieser beruht auf der intraoperativen Einschätzung des Operateurs und gilt als wichtiger prognostischer Faktor bezüglich des Risikos eines Tumorrezidivs (50). Mit zunehmendem Simpson-Grad ist ein Anstieg des Rezidivrisikos und ein vermindertes OS zu beobachten (49, 51, 52). **Tabelle 1** gibt einen Überblick über die Gradierung der chirurgischen Resektion nach Simpson (49).

Grad	Definition
Grad I	Vollständige Entfernung des Tumors inklusive infiltrierter Dura und unterliegendem Knochengewebe.
Grad II	Vollständige Entfernung des Tumors und Koagulation des duralen Ansatzes.
Grad III	Vollständige Entfernung des Tumors ohne Resektion oder Koagulation des duralen Ansatzes.
Grad IV	Unvollständige Entfernung des Tumors mit Verbleib von intraduralen Tumoranteilen in situ.
Grad V	Einfache Dekompression oder Biopsie.

Tabelle 1: Graduierung der chirurgischen Resektion nach Simpson (49).

1.7.3. Strahlentherapie

Im Verlauf der letzten Jahrzehnte haben moderne Bestrahlungssysteme einen zunehmenden Stellenwert in der Behandlung von Meningeomen eingenommen. Zwar gilt die chirurgische Exstirpation unabhängig vom WHO-Grad noch immer als bevorzugte Therapieoption, doch ist in einer Vielzahl von Fällen auch eine primäre oder adjuvante RT indiziert.

Patienten mit Grad-I-Meningeomen, die sich keiner Operation unterziehen, kann eine primäre RT angeboten werden. In Abhängigkeit der Tumorlokalisation, kann bei kleinen, vermutlich gutartigen Meningeomen (WHO Grad I) die primäre stereotaktische Radiochirurgie (SRS) die Therapie der Wahl sein. Diese

computerassistierte, meist einmalige Hochdosisbestrahlung des Tumorbetts, zeigt in retrospektiven Studien geringe Rezidivraten (53).

Bei Patienten mit unvollständig resezierten Grad-I-Meningeomen kann eine adjuvante RT diskutiert werden, da hierfür ein längeres PFS nachgewiesen werden konnte (37, 54, 55). Diese kann gegebenenfalls als SRS oder aber im Rahmen einer FSRT durchgeführt werden. Letztere beschreibt eine dreidimensionale computergestützte Tumorbestrahlung, bei der - im Gegensatz zur einmalig applizierten SRS - die Gesamtdosis auf mehrere kleinen Einzeldosen über einen längeren Behandlungszeitraum verteilt („fraktioniert“) wird, was insgesamt zu einer Minderung der strahlenbedingten Nebenwirkungen führt.

Patienten mit anaplastischen Meningeomen (WHO Grad III) zeigen hohe Rezidivraten und ein geringes OS (56). Unabhängig vom Ausmaß der operativen Resektion, wird bei malignen Meningeomen grundsätzlich eine adjuvante RT in Form der FSRT empfohlen (37). Diese führt nachweislich zu verbesserter lokaler Tumorkontrolle und geringeren Rezidivraten (57, 58).

Für atypische Meningeome (WHO Grad II) wird in erster Linie eine möglichst radikale chirurgische Exstirpation des Tumorgewebes angestrebt (37). Trotz erhöhter Rezidivraten für Grad-II-Meningeome ist das postoperative Therapiemanagement bislang nicht eindeutig definiert. Insbesondere die Rolle der adjuvant durchgeführten FSRT unterliegt dabei einer kontroversen Diskussion. Diverse retrospektive Studien wiesen - zumeist in Abhängigkeit des operativen Resektionsgrads - geringere Rezidivraten und ein verbessertes OS für adjuvant bestrahlte Grad-II-Meningeome nach (59-61). Eine Vielzahl weiterer Studien konnte jedoch keinen eindeutigen Vorteil in Bezug auf Tumorreuzidiv und OS feststellen und betont die prognostische Bedeutung des chirurgischen Resektionsgrads sowie die Gefahr strahlungsinduzierter Nebenwirkungen (62-65). Die retrospektiven Studienergebnisse bezüglich einer adjuvanten RT bei atypischen Meningeomen bleiben somit inkonsistent. Der Mangel an prospektiven Studienergebnissen und umfangreichen Metaanalysen zu diesem Thema erschwert die Verständigung hin zu einer eindeutigen klinischen Empfehlung zusätzlich. Erste randomisiert-kontrollierte Studien mit prospektivem Ansatz werden erst in einigen Jahren belastbare Resultate liefern können (66, 67).

1.8. Ziel der Arbeit

Das postoperative Therapiemanagement bei Patienten mit atypischen Meningeomen ist nach heutiger Studienlage nicht eindeutig definiert: Der adjuvanten RT steht der Ansatz des aktiven Beobachtens mittels regelmäßiger MRT-Kontrollen gegenüber. Ziel dieser Arbeit ist es, die Rolle der adjuvanten RT bei Grad-II-Meningeomen zu untersuchen und prognostische Faktoren zu identifizieren, welche signifikanten Einfluss auf Rezidivfreiheit und OS haben.

2. Methodik

2.1 Patientenpopulation, Behandlungsverlauf und Datenerhebung

Wir führten eine retrospektive Studie mit 100 Patienten durch, die im Zeitraum von März 1999 bis Oktober 2018 aufgrund eines intrakraniellen WHO-Grad-II-Meningeoms an der Charité - Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Nach primärer Resektion des Tumors wurde der postoperative Behandlungsverlauf jedes Patienten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz aus Strahlentherapeuten, Neurochirurgen, Pathologen und Radiologen beraten. Patienten mit atypischen Meningeomen (WHO-Grad II) wurde - unter Beachtung der individuellen Gegebenheiten (Rekurrenzzisiko, anatomische Lokalisation, individueller Patientenwunsch, etc.) - in der Regel entweder eine abwartende Herangehensweise im Sinne einer „*Active Surveillance*“ oder aber eine adjuvante RT empfohlen.

Die Durchführung des wissenschaftlichen Vorhabens wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt (Antragsnummer: EA2/094/18). Die Ermittlung von Patienten mit atypischem Meningeom erfolgte anhand des klinischen Krebsregisters des Charité Comprehensive Cancer Centers und der Durchsicht von Bestrahlungsprotokollen. Für jeden Patienten wurden Geschlecht und Geburtsdatum erfasst. Weitere Patientendaten wurden mit Hilfe der elektronische Datenbank SAP (SAP SE & Co. KG, Deutschland), des elektronischen Epikrisen-Archivs, sowie der Patientenakten der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité - Universitätsmedizin Berlin erhoben. Im nächsten Schritt wurden die erfassten Patientendaten anhand der Ein- und Ausschlusskriterien gefiltert.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Einschluss eines Patienten in die Studie:

1. Zustand nach primärer, neurochirurgischer (Teil-)Resektion eines intrakraniellen Meningeoms
2. Postoperativ: histologischer Nachweis eines atypischen Meningeoms (WHO-Grad II)
3. Patientenalter bei Erstdiagnose: 18 Jahre oder älter

Zur Erhöhung der statistischen Aussagekraft und besseren Vergleichbarkeit innerhalb des Patientenkollektivs führte folgendes Kriterium zum Studienausschluss eines Patienten:

1. Zustand nach primärer RT des Meningeoms

2.3. Bestrahlungstechnik

2.3.1. Technische Ausstattung

An unserer Klinik wurde die RT der Meningeom-Patienten bis zum Jahre 2003 mittels eines konventionellen 6 MV Linearbeschleunigers („LINAC“, Varian Medical Systems, USA) mit Mikro-Multilammellen-Kollimator (BrainLab AG, Deutschland) durchgeführt. Hierbei wurden die Patienten mit einem stereotaktischen Kopfring und einer Bissplatte fixiert. Ein Laser-basiertes Führungsgerät mit sechs verschiedenen Ausrichtungsmöglichkeiten ermöglichte die individuelle Festlegung der stereotaktischen Bestrahlungskordinaten.

Seit dem Jahr 2004 wird das Bestrahlungssystem Novalis (BrainLab AG, Deutschland) in unserer Klinik eingesetzt. Hierbei handelt es sich um eine Kombination aus Linearbeschleuniger, Positionierungssystem und Planungssoftware mit integriertem Multilamellen-Kollimator, der eine der individuellen Tumorform angepasste RT ermöglicht. Das Novalis ExacTrac-System führt während der Behandlung mit Hilfe einer thermoplastischen Maske eine röntgenbasierte Positionierungsverifizierung des Patienten durch, sodass etwaige Positionsänderungen detektiert und umgehend korrigiert werden können. Dies gewährleistet eine hochpräzise Bestrahlung der Zielstruktur unter bestmöglicher Schonung des umliegenden Gewebes.

Zur individuellen Bestrahlungsplanung wurde anfangs das Planungsprogramm BrainSCAN (BrainLab AG, Deutschland) verwendet, welches später durch iPlan RT (BrainLab AG, Germany) abgelöst wurde. Fusionierte CT- und MRT-Bildgebung des Kopfes ermöglichte die eindeutige Abgrenzung des Tumors vom umliegenden Gewebe. Das kontrastmittelanreichernde Tumolvolumen in der T1-gewichteten MRT wurde als klinisches Zielvolumen (CTV) definiert. Für das Planungs-Ziel-Volumen (PTV) wurde dem zuvor bestimmten CTV ein 2 mm messender Sicherheitsabstand hinzugefügt.

2.3.2. Fraktionierungsschemata

Zur Verminderung strahlenbedingter Nebenwirkungen, wurde die Gesamtdosis der Bestrahlung von bis zu 60 Gy in der Regel in mehreren Einzeldosen und über einen längeren Zeitraum appliziert. In Abhängigkeit der Tumormorphologie und -größe, sowie der Nähe zu strahlensensitiven Risikoorganen wurde ein entsprechendes Fraktionierungsschema festgelegt. Grundsätzlich wurden hierbei vier Gruppen unterschieden. **Tabelle 2** gibt einen Überblick über häufig eingesetzte Fraktionierungsschemata.

Fraktionierungsschema	Einzeldosis
hyperfraktioniert	< 1,8 Gy
normofraktioniert	1,8 - 2,2 Gy
hypofraktioniert	> 2,2 - 5 Gy
SRS	> 5 Gy

Tabelle 2: Fraktionierungsschemata. SRS = stereotaktische Radiochirurgie.

Befand sich das Meningeom in unmittelbarer Nachbarschaft zu strahlensensitiven Risikoorganen, wurden üblicherweise hyper- oder normofraktionierte Bestrahlungsregime angewendet. Meningeome, die eine ausreichende Distanz zu Risikoorganen aufwiesen, wurden entweder hypofraktioniert oder im Rahmen einer SRS behandelt.

2.4. Nachbetrachtung („Follow-Up“)

Die Nachbeobachtung umfasste die zeitliche Spanne zwischen primärer Tumoresektion und letztem Patientenkontakt bzw. Tod des Patienten. Die in diesem Zeitraum regelmäßig vereinbarten neurochirurgischen und strahlentherapeutischen Nachsorgeuntersuchungen beinhalteten die Auswertung einer bildgebenden Verlaufskontrolle (Kontrastmittel-MRT), sowie eine körperliche Untersuchung des Patienten. Im Falle einer guten lokalen Kontrolle des Tumorgeschehens, wurden die Konsultationsabstände sukzessive bis auf einmal jährlich stattfindende Untersuchungen verlängert, symptomatischen Patienten jedoch jederzeit auch eine Wiedervorstellung in unserer Klinik angeboten. Bei eindeutigem Nachweis einer

Tumorprogredienz wurde der Fall erneut im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz beraten und das weitere therapeutische Vorgehen geplant.

2.5. Endpunkte

2.5.1. PFS nach primärer Tumorresektion

Im Rahmen der regelmäßig stattfindenden radiologischen Kontrolluntersuchungen wurde ein Tumorprogress als bildmorphologisch messbare signifikante Größenzunahme des Tumors im Vergleich zur Voruntersuchung definiert. Befundung und Beurteilung erfolgten hierbei durch einen Facharzt für Radiologie mit Schwerpunktweiterbildung Neuroradiologie. Das Untersuchungsdatum wurde als Zeitpunkt des Tumorprogresses gewertet. Anhand von Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier wurden anschließend die progressionsfreien Überlebensraten im Nachbeobachtungszeitraums analysiert.

2.5.2. OS nach primärer Tumorresektion

Mit einer deutschlandweiten Online-Abfrage der Einwohnermeldeämter am 1. Februar 2019 konnten sowohl aktuell gemeldete Patienten als auch die Todesdaten verstorbener Patienten ermittelt werden (68). Hieraus ließen sich - ebenfalls mittels Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier - die Gesamtüberlebensraten nach primärer Tumorresektion bis zum o.g. Datum errechnen und untersuchen. Patienten mit unbekanntem Überlebensstatus wurden im Sinne der statistischen Auswertbarkeit zensiert.

2.6. Untersuchte Einflussfaktoren

Zur Identifikation von potentiellen Einflussfaktoren auf PFS und OS wurden diverse Variablen definiert, für die eine prognostische Relevanz vermutet wird. Dabei ließen sich im Wesentlichen drei Gruppen unterschieden, die im Folgenden näher erläutert werden.

2.6.1. Patientenvariablen

Als patientenspezifische Variablen wurden das Geschlecht und das Alter bei Erstdiagnose herangezogen.

2.6.2. Tumorvariablen

Der radiologischen Befunderhebung entsprechend, wurden zunächst zwölf intrakranielle Tumorlokalisationen unterschieden. Zudem erfolgte eine Einteilung in Schädelbasismeningeome und Meningeome anderer Lokalisation. Anschließend wurden die zwölf Tumorlokalisationen entsprechend ihres Operationsrisikos nach dem CLASS Algorithmus in drei Gruppen gegliedert (69). **Tabelle 3** gibt eine Übersicht über die definierten intrakraniellen Tumorlokalisationen und ihr jeweiliges Operationsrisiko.

Operationsrisiko	Intrakranielle Tumorlokalisation
niedrig	Konvexität, Keilbeinflügel lateral / Felsenbein
moderat	Olfaktoriusrinne / Planum sphenoidale, Tentorium, Parasagittal / Falx, Kleinhirnbrückenwinkel
hoch	Opticusscheide, Keilbeinflügel medial / Clinoid / Orbita, Tuberculum sellae, Petroclival, Sinus cavernosus, Foramen magnum

Tabelle 3: Intrakranielle Tumorlokalisationen und ihr entsprechendes Operationsrisiko nach dem CLASS Algorithmus (69).

Anhand radiologischer Befunde wurde zudem das prätherapeutische Tumolvolumen bestimmt. Dazu wurden vor Therapiebeginn der ventrodorsale (x), mediolaterale (y), sowie kraniokaudale (z) Tumordurchmesser in T1-gewichteten MRT-Aufnahmen gemessen und das Tumolvolumen mit Hilfe der folgenden Formel zur Berechnung des Volumens eines Ellipsoids näherungsweise ermittelt:

$$V_{\text{Ellipsoid}} = \frac{4}{3} \times \pi \times a \times b \times c$$

$$a = \frac{x}{2} ; b = \frac{y}{2} ; c = \frac{z}{2}$$

Formel 1: Formel zur näherungsweisen Berechnung des Volumens eines Ellipsoids.

2.6.3. Therapievariablen

Zur Beurteilung des Einflusses verschiedener Therapieverläufe, wurden die folgenden vier Variablen untersucht:

1. Der neurochirurgische Resektionsgrads nach Simpson (49). Eine Durchsicht der Operationsprotokolle ermöglichte - soweit dokumentiert - die Erhebung des Resektionsstatus. Je nach Resektionsumfang wurden hierbei die Grade I bis V unterschieden (vgl. Abschnitt 1.1.7.2.).
2. Die Durchführung einer adjuvanten RT. Hierbei wurde eine Bestrahlung innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten nach initialer Tumorresektion als „adjuvant“ angesehen.
3. Das Fraktionierungsschema des Bestrahlungsplans (vgl. **Tabelle 2**).
4. Die Art der Salvage-Therapie. Diese ist definiert als Behandlung eines Tumorrezidivs aufgrund eines unzureichenden Ansprechens der initialen Therapieform. Sie kann aus einer erneuten operativen Entfernung des Tumors, einer strahlentherapeutischen Behandlung oder einer Kombination beider Therapieansätze bestehen.

2.7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS Statistics (Version 25.0, IBM Inc., USA). Die deskriptive Datenanalyse des Gesamtkollektives umfasste die Bestimmung von Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) für Variablen mit metrisch skaliertem Messniveau, sowie absolute und relative Häufigkeiten für Variablen mit nominal oder ordinal skaliertem Messniveau. Anschließend wurde das Patientenkollektiv je nach postoperativem Verlauf in die zwei Gruppen „Intervention“ (adjuvant bestrahlt) und „Kontrolle“ (nicht adjuvant bestrahlt) unterteilt. Für beide Gruppen erfolgte ebenfalls eine deskriptive Datenauswertung mit Berechnung der oben beschriebenen Parameter.

Zur Identifikation signifikanter Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen, wurden diese bezüglich der Häufigkeitsverteilung oben genannter Patienten-, Tumor- und Therapievariablen verglichen und auf statistische Unabhängigkeit überprüft. Hierbei wurden - je nach Messniveau des jeweiligen Variablentyps - verschiedene statistische Tests für unabhängige Gruppen durchgeführt. Mittels T-Test für

unverbundene Stichproben konnten Variablen mit metrischem Messniveau untersucht werden. Exakter Test nach Fisher (zwei Outcomes) und Chi Quadrat Test (mehr als zwei Outcomes) ermöglichten die Analyse der nominal skalierten Variablen, während ordinal skalierte Variablen mit Hilfe des Mann Whitney U Tests überprüft wurden. Im Rahmen dieser Berechnungen wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant erachtet.

Anhand der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier konnte für beide Gruppen das PFS nach Primärresektion, sowie das OS berechnet und graphisch dargestellt werden. Zudem wurde - sowohl bei Erstdiagnose als auch bei erstem Rezidiv - das mediane PFS nach operativer Resektion für beide Gruppen (Interventions- bzw. Kontrollgruppe) verglichen. Mittels univariater Regressionsanalyse nach Cox (Methode Einschluss) wurden o.g. Patienten-, Tumor- und Therapievariablen, die vermutlich einen Einfluss auf PFS oder OS zeigen, bezüglich ihrer statistischen Signifikanz untersucht. Um eine mögliche Verzerrung durch einzelne Variablen auszuschließen, wurde mit jenen Variablen, die in der univariaten Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf PFS oder OS zeigten, im Anschluss eine multivariate Regressionsanalyse mit schrittweiser Vorwärtsselektion durchgeführt. Dies ermöglichte die Identifikation unabhängiger Variablen und das Abschätzen ihres Einflusses. Im Rahmen der uni- und multivariaten Regressionsanalysen wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als signifikant definiert und ein p-Wert $> 0,05$ und $\leq 0,1$ als Trend gewertet. Zudem wurden die Hazard Ratio (HR) und das 95%-Konfidenzintervall (CI) bestimmt.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Datenauswertung

3.1.1. Gesamtkollektiv, Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich ein Gesamtkollektiv von 100 Patienten mit atypischem Meningeom (WHO-Grad II), die im o.g. Zeitraum an der Charité - Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Hiervon wurden 20 Patienten nach primärer Tumoresektion innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten adjuvant bestrahlt (Interventionsgruppe). Die restlichen 80 Patienten erhielten im Anschluss an die operative Tumorentfernung keine weiterführende Therapie (Kontrollgruppe).

3.1.2. Variablen mit metrisch skaliertem Messniveau

Die nachfolgenden metrisch skalierten Patienten- und Tumorvariablen wurden analysiert: Patientenalter bei Erstdiagnose und prätherapeutisches Tumolvolumen. Hierfür wurden jeweils Median, Minimum und Maximum bestimmt. **Tabelle 4** gibt einen Überblick über die errechneten Werte sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Interventions- bzw. Kontrollgruppe.

	Gesamtkollektiv n = 100 Median (Min/Max)	Interventionsgruppe n = 20 Median (Min/Max)	Kontrollgruppe n = 80 Median (Min/Max)
Patientenalter bei Erstdiagnose in Jahren	59 (22/84)	59 (26/75)	59 (22/84)
Prätherapeutisches Tumolvolumen in cm ³	29,71 (0,83/153,93)	47,12 (12,56/90,18)	26,08 (0,83/153,93)

Tabelle 4: Median, Minimum und Maximum für Variablen mit metrisch skaliertem Messniveau aufgeschlüsselt nach Gesamtkollektiv, Interventions- und Kontrollgruppe.

3.1.3. Variablen mit nominal oder ordinal skaliertem Messniveau

Folgende Patienten-, Tumor- und Therapievariablen mit nominal oder ordinal skaliertem Messniveau wurden erfasst: Patientengeschlecht, intrakranielle Tumorlokalisierung, Resektionsgrad nach Simpson (49), Art der Salvage-Therapie,

sowie das Fraktionierungsschema bei Durchführung einer adjuvanten RT. Hierfür wurden jeweils absolute und relative Häufigkeiten bestimmt. **Tabelle 5** gibt einen Überblick über die errechneten Werte sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Interventions- bzw. Kontrollgruppe.

	Gesamtkollektiv n = 100 n (%)	Interventionsgruppe n = 20 n (%)	Kontrollgruppe n = 80 n (%)
Patientengeschlecht			
männlich	43 (43)	9 (45)	34 (42,5)
weiblich	57 (57)	11 (55)	46 (57,5)
Tumorlokalisation			
Konvexität	37 (37)	8 (40)	29 (36,3)
Olfaktoriusrinne / Planum sphenoidale	4 (4)	0 (0)	4 (5)
Keilbeinflügel lateral / Felsenbein lateral	6 (6)	2 (10)	4 (5)
Parasagittal / Falx	23 (23)	4 (20)	19 (23,8)
Kleinhirnbrückenwinkel	3 (3)	1 (5)	2 (2,5)
Petroclival	1 (1)	0 (0)	1 (1,3)
Keilbeinflügel medial / Clinoid / Orbita	17 (17)	4 (20)	13 (16,3)
Tuberculum sellae	3 (3)	0 (0)	3 (3,8)
Sinus cavernosus	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tentorium	6 (6)	1 (5)	5 (6,3)
Foramen magnum	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Opticusscheide	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Resektionsgrad nach Simpson (49)			
1	24 (24)	5 (25)	19 (23,8)
2	35 (35)	4 (20)	31 (38,8)
3	1 (1)	0 (0)	1 (1,3)
4	11 (11)	4 (20)	7 (8,8)
5	1 (1)	1 (5)	0 (0)
nicht dokumentiert	28 (28)	6 (30)	22 (27,5)
Art der Salvage-Therapie			
kein Rezidiv	59 (59)	17 (85)	42 (52,5)
Operation	3 (3)	0 (0)	3 (3,8)
Radiotherapie	19 (19)	2 (10)	17 (21,3)
Operation und Radiotherapie	19 (19)	1 (5)	18 (22,5)
Fraktionierungsschema			
nicht bestrahlt	80 (80)	0 (0)	80 (100)
hyperfraktioniert (<1,8Gy)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
normofraktioniert (1,8-2,2Gy)	18 (18)	18 (90)	0 (0)
hypofraktioniert (>2,2-5Gy)	1 (1)	1 (5)	0 (0)
SRS (>5Gy)	1 (1)	1 (5)	0 (0)

Tabelle 5: Absolute und relative Häufigkeiten für Variablen mit nominal oder ordinal skaliertem Messniveau aufgeschlüsselt nach Gesamtkollektiv, Interventions- bzw. Kontrollgruppe.

3.2. Vergleich der Gruppen

3.2.1. T-Test für unverbundene Gruppen

Die Häufigkeitsverteilung von Patienten- und Tumorvariablen mit metrisch skaliertem Messniveau (Alter bei Erstdiagnose, prätherapeutisches Tumolvolumen) wurde mittels T-Test für unverbundene Stichproben auf signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) überprüft.

3.2.2. Exakter Test nach Fisher und Chi Quadrat Test

Die Häufigkeitsverteilung von Patienten-, Tumor- und Therapievariablen mit nominal skaliertem Messniveau (Patientengeschlecht, intrakranielle Tumorlokalisierung, Art der Salvage-Therapie) wurde mittels Exakter Test nach Fisher (dichotome Variablen) und Chi Quadrat Test (Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen) auf signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen überprüft.

3.2.3. Mann Whitney U Test

Die Häufigkeitsverteilung von Therapievariablen mit ordinal skaliertem Messniveau (Resektionsgrad nach Simpson (49)) wurde mittels Mann Whitney U Test auf signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen überprüft. **Tabelle 6** gibt einen Überblick über den Gruppenvergleich.

Patienten-, Tumor oder Therapievariable	statistischer Test	p-Wert
Patientenalter bei Erstdiagnose	T-Test für unverbundene Stichproben	0,544
prätherapeutisches Tumolvolumen		0,158
Patientengeschlecht	Exakter Test nach Fisher	0,517
intrakranielle Tumorlokalisierung	Chi Quadrat Test	0,912
Resektionsgrad nach Simpson(49)	Mann Whitney U Test	0,390
Art der Salvage-Therapie	Chi Quadrat Test	0,725

Tabelle 6: Übersicht der durchgeführten statistischen Tests zur Identifikation signifikanter Unterschiede ($p\text{-Wert} \leq 0,05$) zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich Patienten-, Tumor- und Therapievariablen.

3.3. Überlebenszeit- und Regressionsanalysen

3.3.1. PFS

Anhand der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier wurde für beide Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) das PFS nach Primärresektion berechnet. Für zwei rezidierte Fälle aus der Kontrollgruppe war der genaue Zeitpunkt des Rezidivs unbekannt, sodass das PFS nach Primärresektion nicht ermittelt werden konnte. Daher wurden diese zwei Fälle für die Überlebenszeitanalyse nicht berücksichtigt.

Abbildung 1 veranschaulicht das kumulierte PFS beider Gruppen im Zeitraum nach Primärresektion.

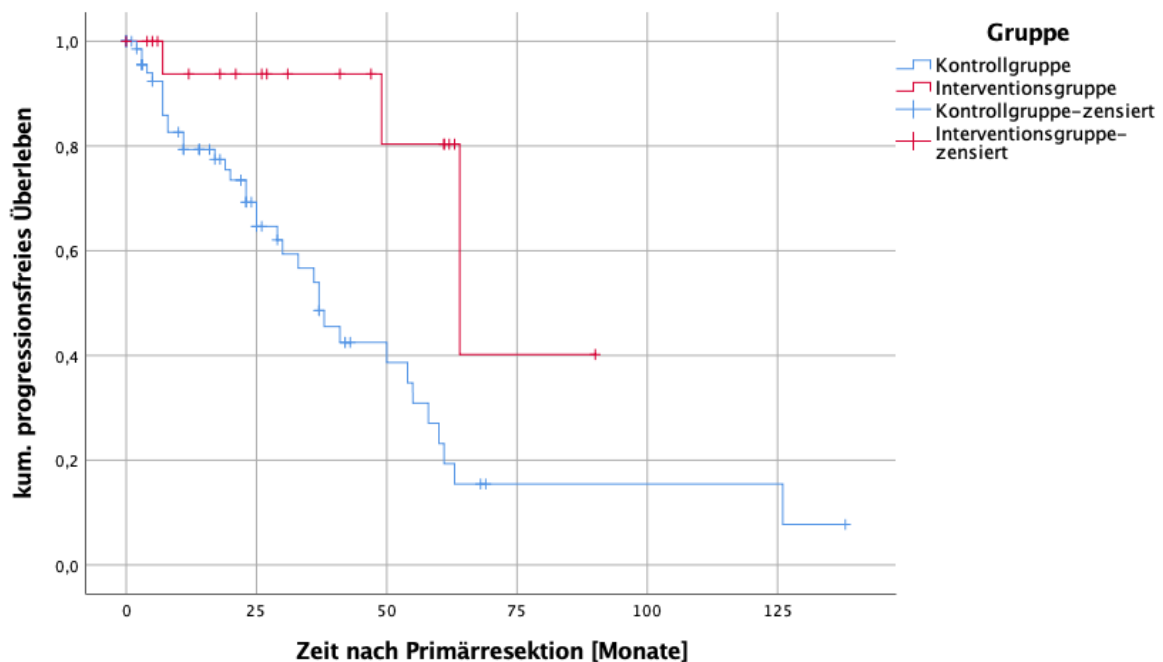


Abbildung 1: Kumuliertes PFS der Interventions- ($n=20$) bzw. Kontrollgruppe ($n=78$) im Zeitraum nach Primärresektion ($p = 0,008$; $HR = 0,201$; $95\% CI = 0,610 - 0,657$).

Im Rahmen der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier wurde zudem - sowohl bei Erstdiagnose als auch bei erstem Rezidiv - das mediane PFS nach operativer Resektion für beide Gruppen (Interventions- bzw. Kontrollgruppe) berechnet und verglichen (**Abbildung 2**). Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit, zeigte sich hierbei ein kürzeres medianes PFS nach operativer Resektion des ersten Rezidivs.

Tabelle 7 gibt eine Übersicht der ermittelten Werte.

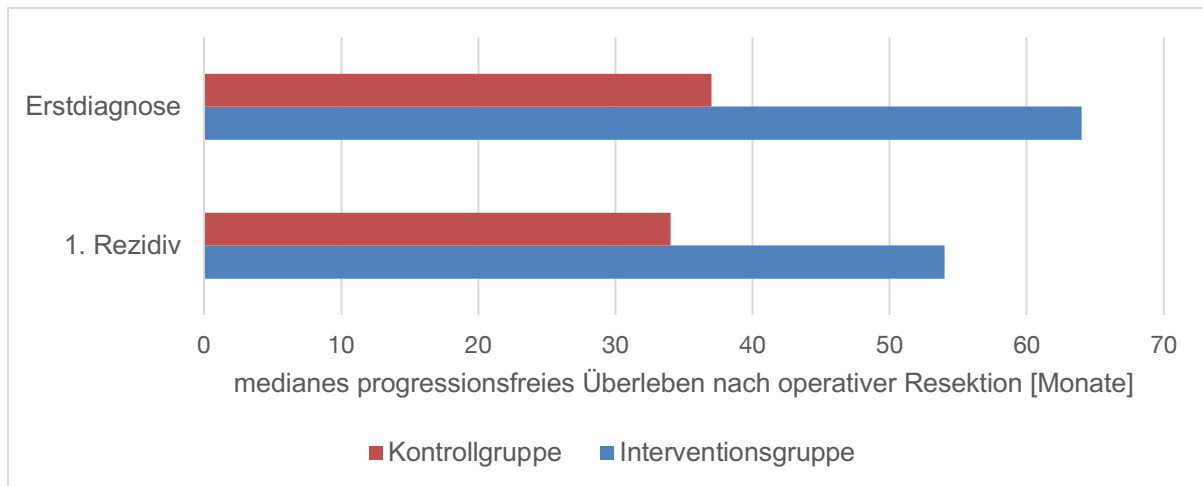


Abbildung 2: Medianes PFS nach operativer Resektion in Monaten für beide Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) sowohl bei Erstdiagnose als auch bei erstem Rezidiv.

Medianes PFS nach operativer Resektion [Monate]	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe
bei Erstdiagnose	37	64
bei erstem Rezidiv	34	54

Tabelle 7: Medianes PFS nach operativer Resektion in Monaten.

Mittels univariater Regressionsanalyse nach Cox (Methode Einschluss) wurden die in **Tabelle 8** aufgelisteten Patienten-, Tumor- und Therapievariablen bezüglich ihres Einflusses auf das PFS nach Primärresektion untersucht.

Patienten-, Tumor- oder Therapievariable	p-Wert	HR	95% CI
adjuvante RT (Interventions- vs. Kontrollgruppe)	0,008*	0,201	0,610 - 0,657
Patientengeschlecht (männlich vs. weiblich)	0,016*	0,446	0,231 - 0,860
Resektionsgrad nach Simpson (49) (Grad I, II und III vs. Grad IV und V)	0,009*	1,488	1,106 - 2,001
Patientenalter bei Erstdiagnose (≤ Median vs. > Median)	0,485	1,264	0,654 - 2,442
prätherapeutisches Tumolvolumen (≤ Median vs. > Median)	0,908	0,960	0,478 - 1,928
intrakranielle Tumorlokalisation (Schädelbasis vs. andere Lokalisation)	0,484	0,998	0,991 - 1,004
Intrakranielle Tumorlokalisation (CLASS niedriges Operationsrisiko vs. moderates und hohes Operationsrisiko)	0,286	1,190	0,864 - 1,638

Tabelle 8: Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse nach Cox bzgl. des Einflusses der Patienten-, Tumor- und Therapievariablen auf das PFS nach Primärresektion. Signifikanznachweis (*) bei p -Wert $\leq 0,05$.

All jene Variablen, die in der univariaten Regressionsanalyse nach Cox einen signifikanten Einfluss (p -Wert $\leq 0,05$) auf das PFS zeigten, wurden im Anschluss einer multivariaten Regressionsanalyse mit schrittweiser Vorwärtsselektion unterzogen. **Tabelle 9** gibt eine Übersicht der multivariat untersuchten Patienten- und Therapievariablen bezüglich ihres Einflusses auf das PFS nach Primärresektion.

Patienten- oder Therapievariable	p-Wert	HR	95% CI
adjuvante RT (Interventions- vs. Kontrollgruppe)	0,014*	0,196	0,054 - 0,716
Patientengeschlecht (männlich vs. weiblich)	0,102	0,453	0,172 - 1,188
Resektionsgrad nach Simpson (49) (Grad I, II und III vs. Grad IV und V)	0,001*	1,745	1,267 - 2,403

Tabelle 9: Ergebnisse der multivariaten Analyse nach Cox mit schrittweiser Vorwärtsselektion bzgl. des Einflusses der Patienten- und Therapievariablen auf das PFS nach Primärresektion. Signifikanznachweis (*) bei p -Wert $\leq 0,05$.

3.3.2. OS

Anhand der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier wurde für beide Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) das OS nach Primärresektion untersucht. In einem Fall war der Überlebensstatus der Patientin unbekannt, da diese im Ausland lebte und keine postoperativen Nachsorgetermine an unserer Klinik wahrnehmen konnte. Dieser Fall wurde somit in der Analyse der Gesamtüberlebenszeit nicht berücksichtigt. **Abbildung 3** veranschaulicht das kumulierte OS beider Gruppen im Zeitraum nach Primärresektion.

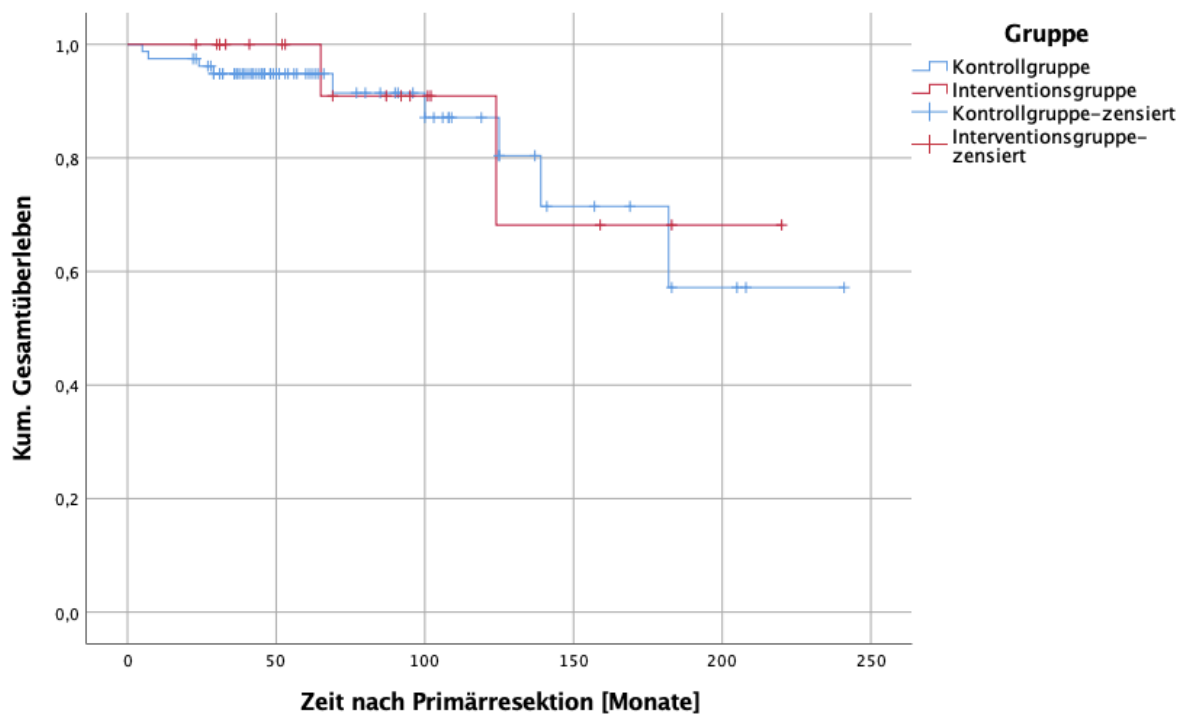


Abbildung 3: Kumuliertes OS der Interventions- ($n=20$) bzw. Kontrollgruppe ($n=79$) im Zeitraum nach Primärresektion ($p = 0,701$; $HR = 0,741$; $95\% CI = 0,159 - 3,440$).

Mittels univariater Regressionsanalyse nach Cox (Methode Einschluss) wurden die in **Tabelle 10** aufgelisteten Patienten-, Tumor- und Therapievariablen bezüglich ihres Einflusses auf das OS nach Primärresektion untersucht.

Patienten-, Tumor- oder Therapievariable	p-Wert	HR	95% CI
adjuvante RT (Interventions- vs. Kontrollgruppe)	0,701	0,741	0,159 - 3,440
Patientengeschlecht (männlich vs. weiblich)	0,994	1,005	0,302 - 3,341
Resektionsgrad nach Simpson (49) (Grad I, II und III vs. Grad IV und V)	0,575	1,172	0,674 - 2,037
Patientenalter bei Erstdiagnose (≤ Median vs. > Median)	0,074⁺	3,479	0,887 - 13,646
prätherapeutisches Tumolvolumen (≤ Median vs. > Median)	0,162	4,624	0,924 - 23,125
intrakranielle Tumorlokalisierung (Schädelbasis vs. andere Lokalisation)	0,787	1,002	0,989 - 1,014
Intrakranielle Tumorlokalisierung (CLASS niedriges Operationsrisiko vs. moderates und hohes Operationsrisiko)	0,769	0,915	0,505 - 1,658

Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse nach Cox bzgl. des Einflusses der Patienten-, Tumor- und Therapievariablen auf das OS nach Primärresektion. Signifikanznachweis (*) bei $p\text{-Wert} \leq 0,05$. Statistischer Trend (+) bei $p\text{-Wert} \leq 0,1$.

In der univariaten Regressionsanalyse nach Cox konnte lediglich für eine einzige Variable („Patientenalter bei Erstdiagnose“, vgl. **Tabelle 10**) ein statistischer Trend ($p\text{-Wert} \leq 0,1$) bezüglich des OS nach Primärresektion nachgewiesen werden. Für keine der untersuchten Variablen wurde ein signifikanter Einfluss ($p\text{-Wert} < 0,05$) auf das OS nach Primärresektion festgestellt. Auf die anschließende Durchführung einer multivariaten Regressionsanalyse wurde daher verzichtet.

4. Diskussion

4.1. Studienkollektiv

Das Gesamtkollektiv dieser Studie umfasste 100 Patienten mit intrakraniell WHO-Grad-II-Meningeom, die im Zeitraum von März 1999 bis Oktober 2018 an der Charité - Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Viele der bisher publizierten Studien zu diesem Thema schlossen eine weitaus geringere Anzahl an Patienten ein (61, 62, 70, 71). *Aboukais et al.* veröffentlichten im Jahre 2013 die Studie mit der bislang größten Fallzahl von insgesamt 167 untersuchten Patienten (72).

4.2. Hypothesentests

Grimes et al. wiesen auf die Bedeutung einer ausgewogenen Häufigkeitsverteilung aller Variablen zwischen den untersuchten Gruppen hin (73). Da Beobachtungsstudien aufgrund fehlender Randomisierung häufig keine gleichmäßige Verteilung möglicher Einflussfaktoren zwischen den untersuchten Gruppen aufweisen, bedarf es einer statistischen Überprüfung mittels entsprechender Hypothesentests. Die im Rahmen dieser Studie verglichenen Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) zeigten in den durchgeführten Hypothesentests keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der untersuchten Variablen (vgl. Abschnitt 3.2., **Tabelle 6**).

4.3. Prognostische Faktoren

4.3.1. Patientenalter bei Erstdiagnose

Das mediane Patientenalter bei Erstdiagnose in der untersuchten Gesamtkohorte betrug 59 Jahre. Dieser Wert ist mit dem in anderen Studien angegebenem medianen Patientenalter vergleichbar (59, 72, 74). In uni- und multivariate Regressionsanalysen ließen sich in der vorliegenden Studie keine Zusammenhänge zwischen Patientenalter bei Erstdiagnose und PFS nachweisen.

Für Patienten, die bei Erstdiagnose älter als 59 Jahre waren, konnte in univariater Regressionsanalyse ein statistischer Trend (p -Wert $\leq 0,1$) für ein schlechteres OS gezeigt werden.

Die Feststellung, dass das Patientenalter bei Erstdiagnose kein verlässlicher Prädiktor für die progressionsfreie Überlebensrate ist, stimmt mit den meisten veröffentlichten Daten überein. *Champeaux et al.* konnten in ihrer Arbeit jedoch zeigen, dass Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Tumorresektion jünger als 57 Jahre waren, eine signifikant höhere progressionsfreie Überlebensrate hatten (75). *Endo et al.* veranschaulichten, dass ein Patientenalter > 60 Jahre in univariaten Analysen mit niedrigeren progressionsfreien Überlebens-, sowie Gesamtüberlebensraten korrelierte (70).

4.3.2. Prätherapeutisches Tumolvolumen

Fernandez et al. konnten eine signifikant höhere Rezidivrate für größere Tumoren mit einem Durchmesser > 4,5 cm („*greatest single dimension*“) nachweisen (71). In der vorliegenden Studie ließ sich jedoch keine Korrelation zwischen dem prätherapeutischen Tumolvolumen und den progressionsfreien Überlebens-, sowie Gesamtüberlebensraten belegen.

4.3.3. Patientengeschlecht

In der durchgeführten univariaten Regressionsanalyse zeigten männliche Patienten eine niedrigere progressionsfreie Überlebensrate. Dies konnte in der multivariaten Regressionsanalyse nicht bestätigt werden. *Fernandez et al.* stellten in univariaten Analysen ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko für weibliche Patienten fest (71). Diverse andere Studien zu diesem Thema konnten jedoch keine signifikante Relation zwischen Patientengeschlecht und PFS nachweisen (70, 74, 76).

4.3.4. Intrakranielle Tumorlokalisation

In Übereinstimmung mit der radiologischen Befunderhebung wurden in der vorliegenden Studie insgesamt zwölf intrakranielle Tumorlokalisationen unterschieden. Es erfolgte eine Zuordnung der Tumorlokalisationen entsprechend zweier Gruppierungsansätze: Schädelbasismeningeome versus Meningeome anderer Lokalisation, sowie niedriges Operationsrisiko versus moderates und hohes Operationsrisiko gemäß CLASS Algorithmus (vgl. Abschnitt 2.6.2., **Tabelle 3**). In der univariaten Regressionsanalyse zeigten diese beiden Variablen keinen signifikanten Einfluss auf das PFS oder OS des Studienkollektivs.

In anderen Studien konnte eine niedrigere progressionsfreie Überlebensrate für Tumoren in tieferliegenden Regionen, wie der Schädelbasis oder den zerebralen Ventrikeln, festgestellt werden. Diese Ergebnisse könnten jedoch durch die Tatsache verzerrt worden sein, dass die operative Resektion von Tumoren in solchen Lokalisationen weitaus schwieriger und somit häufiger unvollständig ist (74). Im Gegensatz dazu konnten *Vranic et al.* in einer multivariaten Regressionsanalyse eine niedrigere progressionsfreie Überlebensrate für Patienten mit parasagittaler bzw. falciner Tumorlokalisation nachweisen (77).

4.3.5. Resektionsgrad nach Simpson

Der Umfang der neurochirurgischen Resektion wird mit Hilfe des Simpson-Grades bestimmt, welcher auf der intraoperativen Einschätzung des Operateurs beruht. (vgl. Abschnitt 1.1.7.2., **Tabelle 1**) (49). In der vorliegenden Studie erfolgte eine Unterteilung der Resektionsgrade in zwei Gruppen: vollständige (Simpson Grad I, II und III) versus unvollständige Entfernung des Tumors (Simpson Grad IV und V).

Die Ergebnisse der uni- und multivariaten Regressionsanalysen belegen einen signifikanten Einfluss des neurochirurgischen Resektionsgrads auf das PFS der Patienten. Nach vollständiger Tumorsektion (Simpson Grad I, II und III) besteht demnach ein signifikant erniedrigtes Rezidivrisiko. Ein Zusammenhang zwischen dem neurochirurgischen Resektionsgrad und dem OS ließ sich jedoch nicht nachweisen.

In Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen haben die meisten Studien zu diesem Thema ebenfalls einen signifikanten Einfluss des neurochirurgischen Resektionsgrades auf das PFS von Patienten mit atypischem Meningeom nachweisen können (61, 62, 72). Gleichwohl konnte in einigen anderen Studien ein solcher Zusammenhang nicht bestätigt werden (52, 74).

4.3.6. Adjuvante Radiotherapie

In der Therapie atypischer Meningeome wird in erster Linie die radikale chirurgische Resektion des Tumorgewebes empfohlen (37). Die Rolle der postoperativen RT ist bislang nicht eindeutig geklärt. In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der adjuvanten RT auf das PFS und OS von Patienten mit atypischen Meningeomen untersucht. Dazu erfolgte eine Unterteilung des Gesamtkollektivs in zwei Gruppen.

Patienten, die innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten nach initialer Tumorresektion bestrahlt wurden, bildeten die sog. „Interventionsgruppe“. Erfolgte keine adjuvante RT, wurden die Patienten der sog. „Kontrollgruppe“ zugeordnet.

Anhand der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier wurde für diese beiden Gruppen das mediane PFS nach operativer Primärresektion berechnet. Für die Interventionsgruppe (64 Monate) konnte hierbei eine verlängerte mediane Rezidivfreiheit gegenüber der Kontrollgruppe (37 Monate) nachgewiesen werden (vgl. Abschnitt 3.3.1., **Tabelle 7**). Die Ergebnisse der uni- und multivariaten Regressionsanalysen verdeutlichen den signifikanten Einfluss der adjuvanten RT auf die progressionsfreie Überlebensrate von Patienten mit WHO-Grad-II-Meningeomen. Nach postoperativer RT eines atypischen Meningeoms besteht somit eine signifikant erhöhte progressionsfreie Überlebensrate. Dieses Ergebnis stimmt mit den Resultaten einer Vielzahl weiterer Studien zu diesem Thema überein (59, 61, 74). Gleichsam gibt es diverse Publikationen, die in Bezug auf das PFS keinen signifikanten Nutzen einer postoperativen RT feststellen konnten und vielmehr die prognostische Bedeutung einer vollständigen Tumorresektion unterstrichen (62, 64). *Durand et al.* beschrieben gar eine verminderte progressionsfreie Überlebensrate nach durchgeführter RT. Hierbei gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten zumeist einen eher komplizierteren Krankheitsverlauf aufwiesen und üblicherweise erst nach Auftreten eines ersten Rezidivs strahlentherapeutisch behandelt wurden, sodass die objektive Bewertung des prognostischen Nutzens einer Tumorbestrahlung unter diesen Umständen aus unserer Sicht nur eingeschränkt möglich ist (52).

Anhand der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier wurde für die beiden o.g. Gruppen zudem das kumulierte OS nach Primärresektion untersucht. In Übereinstimmung mit den veröffentlichten Daten anderer Arbeitsgruppen konnte in der vorliegenden Studie kein prognostischer Mehrwert für die adjuvante RT von atypischen Meningeomen in Bezug auf das OS nachgewiesen werden (61, 63). Dies ist wohl am ehesten auf das langsame Tumorwachstum und damit einhergehend auf die ohnehin niedrige Mortalitätsrate von Patienten mit atypischen Meningeomen zurückzuführen.

4.4. Limitationen der Arbeit

4.4.1. Nachteile einer retrospektiven Beobachtungsstudie

Die Kohortenstudie ist ein häufig genutztes Studiendesign zur Identifikation kausaler Zusammenhänge zwischen prognostischen Faktoren und definierten Endpunkten einer Studie. Sie kann einen prospektiven, retrospektiven oder bidirektionalen Ansatz haben. Solche Beobachtungsstudien zeigen eine gewisse Anfälligkeit für diverse Störfaktoren und Verzerrungen, welche im Folgenden näher erläutert werden sollen.

4.4.1.1. Fehlende Randomisierung und Selektionsbias

Boyko et al. rückten vor allem die fehlende Randomisierung in Beobachtungsstudien in den Fokus: Die Gruppenzugehörigkeit (Interventions- oder Kontrollgruppe) eines Patienten werde hierbei nicht zufällig bestimmt, sondern folge vielmehr einer ärztlichen Anweisung, dem Wunsch des Patienten oder anderen Gründe. Zwischen den untersuchten Gruppen sei somit eine randomisierte Verteilung von Variablen mit potentiell Einfluss auf die Studienendpunkte nicht möglich. Demnach könnten potentielle Unterschiede bezüglich des Outcomes der untersuchten Gruppen nicht nur aufgrund eines bestimmten Prädiktors, sondern ebenso infolge einer einseitigen Verteilung der Einflussfaktoren entstehen (78).

Infolgedessen ist häufig von einem sog. Selektionsbias die Rede, dem viele Kohortenstudien zu einem gewissen Grad unterliegen (73). Auch die vorliegende Studie bildet hierbei keine Ausnahme: Patienten mit atypischem Meningeom, die einer adjuvanten RT unterzogen wurden, unterschieden sich möglicherweise bereits zu Studienbeginn bezüglich anderer Einflussfaktoren von jenen Patienten, bei denen keine postoperative RT erfolgte. Nachgewiesene Unterschiede in Bezug auf das PFS und OS der untersuchten Gruppen könnten folglich einem Selektionsbias geschuldet sein.

4.4.1.2. Konfundierungseffekt

Unabhängige Variablen, die sowohl prognostische Faktoren als auch definierte Endpunkte einer Studie beeinflussen, werden als Störfaktoren (engl. *confounder*) bezeichnet (78). Hierunter können sowohl spezifische Merkmale der Studienteilnehmer als auch externe Einflussfaktoren gezählt werden.

Für die Resultate der vorliegenden Studie sind ebenfalls mögliche Konfundierungseffekte zu diskutieren: Die durchgeführte Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier bescheinigte der adjuvanten RT eine signifikant erhöhte progressionsfreie Überlebensrate von Patienten mit atypischen Meningeomen (vgl. Abschnitt 3.3.1, **Abbildung 1**). In einer Vielzahl von Studien zu diesem Thema konnten jedoch weitere signifikante Einflussfaktoren auf das PFS gefunden werden. Patientenalter bei Erstdiagnose, prätherapeutisches Tumolvolumen, Patientengeschlecht, intrakranielle Tumorlokalisation, sowie Resektionsgrad nach Simpson sind hierbei zu nennen (vgl. Abschnitt 4.3.1. - 4.3.5.). Diese Faktoren sind somit als mögliche Störfaktoren bezüglich des in der vorliegenden Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier nachgewiesenen Einflusses einer adjuvanten RT auf das PFS von Patienten mit atypischen Meningeomen zu werten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Überlebenszeitanalysen wurden daher im Anschluss anhand uni- und multivariater Regressionsanalysen auf ihre interne Validität hin überprüft (vgl. Abschnitt 3.3). Hierbei konnten die Variablen „Resektionsgrad nach Simpson“, sowie „Adjuvante RT“ letztlich als signifikante Einflussfaktoren auf das PFS von Patienten mit atypischen Meningeomen bestätigt werden. Jedoch unterliegen auch die Ergebnisse der durchgeführten Regressionsanalysen einer gewissen Fehleranfälligkeit: Aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Patienten, sowie des langsamen Tumorwachstums atypischer Meningeome, ereigneten sich nur verhältnismäßig wenige Rezidive bzw. Todesfälle (sog. „events“) während des Beobachtungszeitraums. Für die durchgeführten Analysen ergab sich daraus eine große Anzahl zensierter Fälle, was mit einem gewissen Verlust an statistischer Aussagekraft einhergeht (73).

4.4.1.3. Unvollständigkeit der erhobenen Daten

Eine weitere Herausforderung in der Durchführung retrospektiver Beobachtungsstudien ist der Anspruch auf Vollständigkeit der erhobenen Daten zur Stärkung der statistischen Aussagekraft. *Grimes et al.* betonen hierbei die Notwendigkeit der regelmäßigen Teilnahme an Nachsorgeuntersuchungen. Ein zwischen den untersuchten Gruppen differierender Umfang an erhobenen Daten im Nachbetrachtungszeitraum könne eine Verzerrung der Studienergebnisse verursachen (73). Folglich droht einem retrospektiven Studienansatz - im Gegensatz zur Einheitlichkeit einer prospektiven Datenerhebung - immer die Gefahr einer

Unvollständigkeit der erhobenen Daten und somit ein Verlust an statistischer Relevanz.

4.4.2. Unberücksichtigter Studienendpunkt

Die Lebensqualität der untersuchten Gruppen (Interventions- versus Kontrollgruppe) nach Abschluss der Behandlung stellt einen weiteren möglichen Endpunkt der Studie dar, welcher in der vorliegenden Analyse jedoch nicht evaluiert werden konnte. Grund hierfür war eine fehlende Standardisierung der durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen und dadurch unzureichende Dokumentation des klinischen Zustands der Patienten nach Abschluss der Behandlung. Auch die Identifikation prognostischer Faktoren mit Einfluss auf die Lebensqualität nach Abschluss der Behandlung konnte demnach nicht erfolgen. In diesem Zusammenhang sind nicht zuletzt strahleninduzierte Akut- und Spätfolgen zu berücksichtigen, die vermutlich großen Einfluss auf die Lebensqualität nach Abschluss der Behandlung haben, jedoch in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurden.

4.4.3. Dauer der Nachbeobachtung

Der Nachbetrachtungszeitraum wurde als zeitliche Spanne zwischen primärer Tumorsektion und letztem Patientenkontakt bzw. Tod des Patienten definiert (vgl. Abschnitt 2.4.). Das mediane Follow-Up der vorliegenden Studie betrug 37 Monate und ist damit im Literaturvergleich verhältnismäßig kurz (61, 62, 70, 71, 74). Dies könnte u. a. der Tatsache geschuldet sein, dass viele Patienten bereits frühzeitig nicht mehr an Nachsorgeuntersuchungen teilnahmen oder diese an wohnortnahen Zentren fortführten. Aufgrund der überwiegend protrahierten Verläufe von Patienten mit atypischen Meningeomen, wären jedoch längere Nachbeobachtungszeiträume wünschenswert, um auch späte Rezidive zu erfassen. Ein kurzes Follow-Up, und daraus folgend eine hohe Anzahl frühzeitig zensierter Fälle, verursacht zudem eine Minderung der statistischen Aussagekraft (73).

4.5. Fazit

Die operative Tumorresektion ist die Therapie der Wahl in der Behandlung von Patienten mit atypischen Meningeomen (37). Jedoch gewinnen auch moderne adjuvante Bestrahlungsansätze zunehmend an Bedeutung. Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss der adjuvanten RT und andere prognostischer Faktoren auf das PFS und OS von Patienten mit atypischen Meningeomen. Bisherige Studien lieferten zu diesem Thema teils widersprüchliche Resultate (vgl. Abschnitt 1.1.7.3 und 4.3.).

Die vorliegenden Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalysen bestätigten einen signifikanten Einfluss des Resektionsgrads nach Simpson auf das PFS des untersuchten Kollektivs. Nach vollständiger Tumorresektion (Simpson Grad I, II und III) war demnach ein signifikant erniedrigtes Rezidivrisiko zu beobachten. Zudem konnte im Rahmen multivariater Analysen eine erhöhte progressionsfreie Überlebensrate nach adjuvanter RT für Patienten mit atypischen Meningeomen nachgewiesen werden. Somit wird anhand der vorliegenden Ergebnisse dieser Studie die wichtige Rolle der adjuvanten RT in der Therapie atypischer Meningeome verdeutlicht und gleichsam ein Beitrag zur Optimierung des postoperativen Therapiemanagements geleistet.

Der Mangel an prospektiven Studien und Metaanalysen zu diesem Thema erschwert allerdings weiterhin eine objektive Überprüfung der vorliegenden Resultate und somit die Artikulation einer eindeutigen klinischen Empfehlung. Belastbare Ergebnisse erster randomisiert-kontrollierte Studien mit prospektivem Ansatz werden erst in einigen Jahren zu erwarten sein (66, 67). Bis dahin können die Erkenntnisse retrospektiver Beobachtungsstudien jedoch eine Art Richtlinie zur Beurteilung der Rolle einer strahlentherapeutischen Behandlung atypischer Meningeome darstellen. Zukünftige, multizentrisch angelegte Studien zu diesem Thema sollten größere Patientenkollektive rekrutieren können und somit die statistische Relevanz der Ergebnisse verbessern.

Literaturverzeichnis

1. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, Stroup NE, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol.* 2013;15 Suppl 2:ii1-56.
2. Kshetry VR, Ostrom QT, Kruchko C, Al-Mefty O, Barnett GH, Barnholtz-Sloan JS. Descriptive epidemiology of World Health Organization grades II and III intracranial meningiomas in the United States. *Neuro Oncol.* 2015;17(8):1166-73.
3. Porter KR, McCarthy BJ, Freels S, Kim Y, Davis FG. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. *Neuro Oncol.* 2010;12(6):520-7.
4. Helseth A. The incidence of primary central nervous system neoplasms before and after computerized tomography availability. *J Neurosurg.* 1995;83(6):999-1003.
5. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010;99(3):307-14.
6. Shen Y, Nunes F, Stemmer-Rachamimov A, James M, Mohapatra G, Plotkin S, Betensky RA, Engler DA, Roy J, Ramesh V, Gusella JF. Genomic profiling distinguishes familial multiple and sporadic multiple meningiomas. *BMC Med Genomics.* 2009;2:42.
7. Hansson CM, Buckley PG, Grigelioniene G, Piotrowski A, Hellström AR, Mantripragada K, Jarbo C, Mathiesen T, Dumanski JP. Comprehensive genetic and epigenetic analysis of sporadic meningioma for macro-mutations on 22q and micro-mutations within the NF2 locus. *BMC Genomics.* 2007;8:16.
8. Ragel BT, Jensen RL. Molecular genetics of meningiomas. *Neurosurg Focus.* 2005;19(5):E9.
9. Lee Y, Liu J, Patel S, Cloughesy T, Lai A, Farooqi H, Seligson D, Dong J, Liao L, Becker D, Mischel P, Shams S, Nelson S. Genomic landscape of meningiomas. *Brain Pathol.* 2010;20(4):751-62.
10. Gürsoy S, Erçal D. Genetic Evaluation of Common Neurocutaneous Syndromes. *Pediatr Neurol.* 2018;89:3-10.
11. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, Lonser RR. Neurofibromatosis type 2. *Lancet.* 2009;373(9679):1974-86.
12. Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben-Tal T, Nass D. Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. *J Neurosurg.* 2002;97(5):1078-82.

13. Munk J, Peyser E, Gruszkiewicz J. Radiation induced intracranial meningiomas. *Clin Radiol*. 1969;20(1):90-4.
14. Modan B, Baidatz D, Mart H, Steinitz R, Levin SG. Radiation-induced head and neck tumours. *Lancet*. 1974;1(7852):277-9.
15. Ron E, Modan B, Boice JD, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, Katz L. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med*. 1988;319(16):1033-9.
16. Al-Mefty O, Topsakal C, Pravdenkova S, Sawyer JR, Harrison MJ. Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytokinetic, and cytogenetic characteristics. *J Neurosurg*. 2004;100(6):1002-13.
17. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, Tokunaga M, Tokuoka S, Mabuchi K. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(20):1555-63.
18. Sadamori N, Shibata S, Mine M, Miyazaki H, Miyake H, Kurihara M, Tomonaga M, Sekine I, Okumura Y. Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic-bomb survivors. *Int J Cancer*. 1996;67(3):318-22.
19. Longstreth WT, Phillips LE, Drangsholt M, Koepsell TD, Custer BS, Gehrels JA, van Belle G. Dental X-rays and the risk of intracranial meningioma: a population-based case-control study. *Cancer*. 2004;100(5):1026-34.
20. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V, Collaborators Million Women Study. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer*. 2008;99(1):185-90.
21. Andersen L, Friis S, Hallas J, Ravn P, Schrøder HD, Gaist D. Hormone replacement therapy increases the risk of cranial meningioma. *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3303-10.
22. 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;80(1):1-7.
23. Fewings PE, Battersby RD, Timperley WR. Long-term follow up of progesterone receptor status in benign meningioma: a prognostic indicator of recurrence? *J Neurosurg*. 2000;92(3):401-5.

24. Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The association between breast carcinoma and meningioma in women. *Cancer*. 2002;94(6):1626-35.
25. Rao G, Giordano SH, Liu J, McCutcheon IE. The association of breast cancer and meningioma in men and women. *Neurosurgery*. 2009;65(3):483-9; discussion 9.
26. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, Fischer C, Sucker A, Gast A, Kadel S, Moll I, Nagore E, Hemminki K, Schadendorf D, Kumar R. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science*. 2013;339(6122):959-61.
27. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Koelsche C, Reuss D, Bissel J, Kratz A, Capper D, Schefzyk S, Hielscher T, Wang Q, Sulman EP, Adeberg S, Koch A, Okuducu AF, Brehmer S, Schittenhelm J, Becker A, Brokinkel B, Schmidt M, Ull T, Gousias K, Kessler AF, Lamszus K, Debus J, Mawrin C, Kim YJ, Simon M, Ketter R, Paulus W, Aldape KD, Herold-Mende C, von Deimling A. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(5).
28. Biczok A, Kraus T, Suchorska B, Terpolilli NA, Thorsteinsdottir J, Giese A, Tonn JC, Schichor C. TERT promoter mutation is associated with worse prognosis in WHO grade II and III meningiomas. *J Neurooncol*. 2018;139(3):671-8.
29. Lu VM, Goyal A, Lee A, Jentoft M, Quinones-Hinojosa A, Chaichana KL. The prognostic significance of TERT promoter mutations in meningioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. 2019;142(1):1-10.
30. Lahkola A, Salminen T, Raitanen J, Heinävaara S, Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, Johansen C, Klæboe L, Lönn S, Swerdlow AJ, Tynes T, Auvinen A. Meningioma and mobile phone use--a collaborative case-control study in five North European countries. *Int J Epidemiol*. 2008;37(6):1304-13.
31. INTERPHONE Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Int J Epidemiol*. 2010;39(3):675-94.
32. Coureau G, Bouvier G, Lebailly P, Fabbro-Peray P, Gruber A, Leffondre K, Guillamo JS, Loiseau H, Mathoulin-Pélissier S, Salamon R, Baldi I. Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. *Occup Environ Med*. 2014;71(7):514-22.
33. Rockhill J, Mrugala M, Chamberlain MC. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus*. 2007;23(4):E1.

34. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MM, van der Lugt A. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1821-8.
35. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001;56(12):1746-8.
36. Iencean SM, Ciurea AV. Intracranial hypertension: classification and patterns of evolution. *J Med Life*. 2008;1(2):101-7.
37. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, von Deimling A, Stavrinou P, Lefranc F, Lund-Johansen M, Moyal EC, Brandsma D, Henriksson R, Soffiatti R, Weller M. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):e383-91.
38. Kim BW, Kim MS, Kim SW, Chang CH, Kim OL. Peritumoral brain edema in meningiomas : correlation of radiologic and pathologic features. *J Korean Neurosurg Soc*. 2011;49(1):26-30.
39. Raper DM, Starke RM, Henderson F, Ding D, Simon S, Evans AJ, Jane JA Sr, Liu KC. Preoperative embolization of intracranial meningiomas: efficacy, technical considerations, and complications. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(9):1798-804.
40. Nowosielski M, Galldiks N, Iglseder S, Kickingeder P, von Deimling A, Bendszus M, Wick W, Sahm F. Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro Oncol*. 2017;19(12):1588-98.
41. Menke JR, Raleigh DR, Gown AM, Thomas S, Perry A, Tihan T. Somatostatin receptor 2a is a more sensitive diagnostic marker of meningioma than epithelial membrane antigen. *Acta Neuropathol*. 2015;130(3):441-3.
42. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Torp SH. The histopathological spectrum of human meningiomas. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(3):231-42.
43. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.
44. Gupta A, Dwivedi T. A Simplified Overview of World Health Organization Classification Update of Central Nervous System Tumors 2016. *J Neurosci Rural Pract*. 2017;8(4):629-41.
45. Lee EJ, Park JH, Park ES, Kim JH. "Wait-and-See" Strategies for Newly Diagnosed Intracranial Meningiomas Based on the Risk of Future Observation Failure. *World Neurosurg*. 2017;107:604-11.

46. Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(2):233-42.
47. Englot DJ, Magill ST, Han SJ, Chang EF, Berger MS, McDermott MW. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2016;124(6):1552-61.
48. Bi WL, Dunn IF. Current and emerging principles in surgery for meningioma. *Chin Clin Oncol*. 2017;6(Suppl 1):S7.
49. SIMPSON D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20(1):22-39.
50. Gousias K, Schramm J, Simon M. The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management. *J Neurosurg*. 2016;125(3):551-60.
51. Nanda A, Bir SC, Maiti TK, Konar SK, Missios S, Guthikonda B. Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *J Neurosurg*. 2017;126(1):201-11.
52. Durand A, Labrousse F, Jouvét A, Bauchet L, Kalamaridès M, Menei P, Deruty R, Moreau JJ, Fèvre-Montange M, Guyotat J. WHO grade II and III meningiomas: a study of prognostic factors. *J Neurooncol*. 2009;95(3):367-75.
53. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, Schiff D, Weber DC, Wen PY, Vogelbaum MA. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg*. 2015;122(1):4-23.
54. Day SE, Halasz LM. Radiation therapy for WHO grade I meningioma. *Chin Clin Oncol*. 2017;6(Suppl 1):S4.
55. Soldà F, Wharram B, De Ieso PB, Bonner J, Ashley S, Brada M. Long-term efficacy of fractionated radiotherapy for benign meningiomas. *Radiother Oncol*. 2013;109(2):330-4.
56. Balasubramanian SK, Sharma M, Silva D, Karivedu V, Schmitt P, Stevens GH, Barnett GH, Prayson RA, Elson P, Suh JH, Murphy ES, Chao ST. Longitudinal experience with WHO Grade III (anaplastic) meningiomas at a single institution. *J Neurooncol*. 2017;131(3):555-63.
57. Wang YC, Chuang CC, Wei KC, Chang CN, Lee ST, Wu CT, Hsu YH, Lin TK, Hsu PW, Huang YC, Tseng CK, Wang CC, Chen YL, Chen PY. Long Term Surgical Outcome and Prognostic Factors of Atypical and Malignant Meningiomas. *Sci Rep*. 2016;6:35743.

58. Cho M, Joo JD, Kim IA, Han JH, Oh CW, Kim CY. The Role of Adjuvant Treatment in Patients with High-Grade Meningioma. *J Korean Neurosurg Soc.* 2017;60(5):527-33.
59. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, Ojemann RG, Amin-Hanjani S, Martuza RL, Curry WT Jr, Barker FG 2nd. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery.* 2009;64(1):56-60; discussion
60. Komotar RJ, Iorgulescu JB, Raper DM, Holland EC, Beal K, Bilsky MH, Brennan CW, Tabar V, Sherman JH, Yamada Y, Gutin PH. The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas. *J Neurosurg.* 2012;117(4):679-86.
61. Park HJ, Kang HC, Kim IH, Park SH, Kim DG, Park CK, Paek SH, Jung HW. The role of adjuvant radiotherapy in atypical meningioma. *J Neurooncol.* 2013;115(2):241-7.
62. Hammouche S, Clark S, Wong AH, Eldridge P, Farah JO. Long-term survival analysis of atypical meningiomas: survival rates, prognostic factors, operative and radiotherapy treatment. *Acta Neurochir (Wien).* 2014;156(8):1475-81.
63. Graffeo CS, Leeper HE, Perry A, Uhm JH, Lachance DJ, Brown PD, Ma DJ, Van Gompel JJ, Giannini C, Johnson DR, Raghunathan A. Revisiting Adjuvant Radiotherapy After Gross Total Resection of World Health Organization Grade II Meningioma. *World Neurosurg.* 2017;103:655-63.
64. Mair R, Morris K, Scott I, Carroll TA. Radiotherapy for atypical meningiomas. *J Neurosurg.* 2011;115(4):811-9.
65. Champeaux C, Houston D, Dunn L. Atypical meningioma. A study on recurrence and disease-specific survival. *Neurochirurgie.* 2017;63(4):273-81.
66. Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, Young B, Gillard H, Vinten J, Bulbeck H, Das K, Farrell M, Looby S, Hickey H, Preusser M, Mallucci CL, Hughes D, Gamble C, Weber DC. The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2015;16:519.
67. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, Perry A, Ashby LS, Modi JM, Alleman AM, Galvin J, Brachman D, Jenrette JM, De Groot J, Bovi JA, Werner-Wasik M, Knisely JPS, Mehta MP. Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *J Neurosurg.* 2018;129(1):35-47.

68. Landesamt für Bürger- und Ordnungsangelegenheiten Berlin. Online-Melderegisterauskunft. Link: <https://olmera.verwalt-berlin.de/std/Login/start.do> (Stand: 01.02.2019).
69. Niban GM, Kannan MG, Sudhakar K, Mohanraj G. Evaluation of Risk Factors Influencing Surgical Outcome in Meningiomas with CLASS Algorithm. *Int J Sci Stud*. 2017;4:94-8.
70. Endo T, Narisawa A, Ali HS, Murakami K, Watanabe T, Watanabe M, Jokura H, Endo H, Fujimura M, Sonoda Y, Tominaga T. A study of prognostic factors in 45 cases of atypical meningioma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(9):1661-7.
71. Fernandez C, Nicholas MK, Engelhard HH, Slavin KV, Koshy M. An analysis of prognostic factors associated with recurrence in the treatment of atypical meningiomas. *Adv Radiat Oncol*. 2016;1(2):89-93.
72. Aboukais R, Baroncini M, Zairi F, Reyns N, Lejeune JP. Early postoperative radiotherapy improves progression free survival in patients with grade 2 meningioma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(8):1385-90; discussion 90.
73. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet*. 2002;359(9303):341-5.
74. Phonwijit L, Khawprapa C, Sitthinamsuwan B. Progression-Free Survival and Factors Associated with Postoperative Recurrence in 126 Patients with Atypical Intracranial Meningioma. *World Neurosurg*. 2017;107:698-705.
75. Champeaux C, Dunn L. World Health Organization Grade II Meningioma: A 10-Year Retrospective Study for Recurrence and Prognostic Factor Assessment. *World Neurosurg*. 2016;89:180-6.
76. Wang YC, Chuang CC, Wei KC, Hsu YH, Hsu PW, Lee ST, Wu CT, Tseng CK, Wang CC, Chen YL, Jung SM, Chen PY. Skull base atypical meningioma: long term surgical outcome and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;128:112-6.
77. Vranic A, Popovic M, Cör A, Prestor B, Pizem J. Mitotic count, brain invasion, and location are independent predictors of recurrence-free survival in primary atypical and malignant meningiomas: a study of 86 patients. *Neurosurgery*. 2010;67(4):1124-32.
78. Boyko EJ. Observational research--opportunities and limitations. *J Diabetes Complications*. 2013;27(6):642-8.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Saman Moritz Hemmati, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die Rolle der adjuvanten Strahlentherapie bei WHO-Grad II Meningeomen selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Saman Moritz Hemmati hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Hemmati SM, Ghadjar P, Grün A, Badakhshi H, Zschaeck S, Senger C, Acker G, Misch M, Budach V, Kaul D. *Adjuvant radiotherapy improves progression-free survival in intracranial atypical meningioma*. Radiat Oncol. 2019;14(1):160.

Beitrag im Einzelnen: Erhebung und statistische Auswertung der Daten; konzeptionelle Gestaltung und Verfassen von Teilen des Manuskripts (Abschnitte *Background, Methods* und *Results*); Gestaltung der verwendeten Tabellen, Grafiken und Abbildungen; Bestätigung und Freigabe des endgültigen Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

1. Hemmati SM, Ghadjar P, Grün A, Badakhshi H, Zschaeck S, Senger C, Acker G, Misch M, Budach V, Kaul D. *Adjuvant radiotherapy improves progression-free survival in intracranial atypical meningioma*. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):160. IF = 2,895.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. David Kaul für die freundliche Überlassung des Themas und die exzellente Betreuung während dieses Promotionsvorhabens. Ich danke ihm für die konstruktive und verlässliche Zusammenarbeit, die zielgerichtete Unterstützung bei der inhaltlichen Ausarbeitung dieser Dissertation und die erfolgreiche Publikation unseres Manuskripts.

Ausdrücklicher Dank gebührt schließlich meiner Familie für die liebevolle Unterstützung und den stetigen Rückhalt während meines schulischen und akademischen Werdegangs.