

Dansk Neuro Onkologisk Gruppe

Retningslinjer for behandling af

MENINGEOMER



2010

www.dnog.dk

Indholdsfortegnelse

1. Forord	3
2. Indledning	4
3. Klinik	4
4. Epidemiologi	4
5. Ætiologiske faktorer	5
5.1 Neurofibromatose type 2	5
5.2 Ioniserende stråling	5
5.3 Hormoner	5
6. Billede diagnostik	6
6.1 Formål med billeddiagnostik	6
6.2 Indledning	6
6.3 CT-scanning	6
6.4 MR-scanning	7
6.5 Angiografi	8
6.6 Registrering af tumorstørrelse	9
7. Understøttende behandling	9
7.1 Smertebehandling	9
7.2 Epilepsi	10
7.3 Glukokortikoidbehandling	10
8. Kirurgisk behandling	11
8.1 Asymptomatisk meningeom	11
8.2 Symptomatisk meningeom	11
8.2.1 Mål for kirurgisk behandling	11
8.2.2 Specifikke mål	13
8.2.3 Komplikationer	14
9. Patologi	15
10. Strålebehandling	17
10.1 Indikationer	17
10.2 Metode og teknik	18
10.3 Behandlingsresultater	19
10.4 Behandlingskomplikationer	19
11. Medicinsk antineoplastisk behandling	20
12. Rehabilitering	21
13. Opfølgning	21
13.1 Asymptomatisk meningeom	21
13.2 Efter operation	23
13.3 Postoperativ billeddiagnostik	23
14. Bilag	25
14.1 Patologi	25
14.2 Kodificering	28
15. Referencer	29

1. Forord

Disse retningslinjer for behandling af patienter med intrakranielt eller intraspinalt meningeom er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af DNOG. Retningslinjerne er en fortsættelse af det arbejde, der er lagt i tidligere retningslinjer fra henholdsvis Dansk Neurokirurgisk Selskab (DNKS) "[Primære hjernetumorer hos voksne](#)" (2007) og DNOG "[Retningslinjer for behandling af intrakranielle gliomer hos voksne](#)" (2008).

Retningslinjerne for behandling af patienter med meningeom er den anden i en række, som DNOG planlægger vedrørende patienter med primær hjernetumor. Hermed er ca. $\frac{3}{4}$ af de primære hjernetumorer dækket. Retningslinjerne er udarbejdet af en tværfaglig gruppe bestående af neurolog, neuropatolog, neuroradiolog, onkologer og neurokirurger. Jeg har en forventning om at retningslinjerne vil blive udbredt på de berørte afdelinger og dermed medvirke til at højne kvaliteten af behandlingen af patienter med meningeom. Retningslinjerne vil blive revideret hvert 4. år. Alle bidragydere takkes hermed for deres store arbejde.

Michael Kosteljanetz
Formand for DNOG

Arbejdsgruppen bestod af:

Overlæge, dr.med. Per Bjerre, Neurokirurgisk afd., Århus Sygehus (formand)
Overlæge Helle Broholm, Neuropatologisk laboratorium, Rigshospitalet
Overlæge Elsebeth Bruun, Neurologisk afd., Vejle Sygehus
Overlæge, ph.d. Steinbjørn Hansen, Onkologisk afd., Odense Universitetshospital
Afdelingslæge, dr.med. Jacob Hansen-Schwartz, Neurokirurgisk afd., Glostrup Hospital
Professor, overlæge, dr.med. Marianne Juhler, Neurokirurgisk Klinik, Rigshospitalet
Overlæge, ph.d. René J. Laursen, Neurokirurgisk afd., Aalborg Sygehus (sekretær)
Overlæge Lars Poulsgaard, Neurokirurgisk Klinik, Rigshospitalet
Overlæge, dr.med. Henrik Roed, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
Overlæge Leif Sørensen, Neuroradiologisk afd., Århus Sygehus

2. Indledning

I 2008 blev der rapporteret 374 meningeomer til Cancerregisteret svarende til 27 % af de primære CNS-tumorer ([Sundhedsstyrelsen 2009](#)).

Tumor udgår fra villi arachnoidale-cellerne og vokser under samtidig placering af hjernen. Meningeomer er typisk lokaliseret parasagittalt, over de cerebrale konveksiteter og ved kilebensvingen, men ses også i den cerebellopontine vinkel, i relation til lamina cribrosa, planum sphenoidale og i spinalkanal. Under 2 % findes ekstraduralt. Det kan være i orbita, parafaryngealt, cavum nasi, næsens bihuler eller cavum oris.

En ukendt andel af de rapporterede er uden kliniske symptomer og må anses for tilfældige fund.

3. Klinik

Symptomerne samler sig i 3 hovedgrupper:

1. Fokalneurologiske symptomer bestemt af tumorlokalisering (pareser, synsfeltforstyrrelser, afasi, personlighedsændringer mv.).
2. Symptomer på forhøjet intrakranielt tryk (hovedpine, kvalme, opkastning).
3. Irritation (fokale epileptiske anfald).

Anbefaling:

Der rejses mistanke om tumor af meningeomtype ved fokalneurologiske symptomer og udfald, der langsomt progredierer over måneder til år med eller uden fokalepileptiske anfald.

Tegn til gradvist indsættende øget intrakranielt tryk er et generelt tegn på tumor cerebri, og kan i sjældne tilfælde være forårsaget af et meningeom.

4. Epidemiologi

I Danmark er den observerede incidens af meningeomer 9 per 100.000 for kvinder og 4 for mænd og. Incidensen stiger med alderen og er således 3,5 gange højere i alderen over 70 år sammenlignet med aldersgruppen yngre end 70 år (Park et al. 2009). Sygdommen forekommer sjældent hos børn. Ca. 15 % har multiple meningeomer (Gjeris and Brennum 2004).

Langt den overvejende del af de observerede tumorer er histologisk benigne (WHO grad I, ca. 90 %). De resterende er enten atypiske (WHO grad II) eller maligne (WHO grad III). For de atypiske og maligne meningeomer gælder, at der er en lille overhyppighed af mænd (Park et al. 2009).

I autopsistudier er meningeom fundet hos 1-3 % ([Kurland et al. 1982](#); [Nakamura et al. 2003](#)). I et MR baseret prævalensstudie er meningeom fundet hos 1,1 % (kvinder) og 0,9 % (mænd) ([Vernooij et al. 2007](#)). Et studie fra USA fandt en incidens af asymptomatisk meningeom på 5,7 per 100.000 per år ([Radhakrishnan et al. 1995](#)).

En prævalens på ca. 1 % indebærer at 50.000 personer i Danmark har et intrakranielt meningeom, langt den overvejende del asymptomatiske.

5. Ætiologiske faktorer

5.1 Neurofibromatose type II

Prævalensen af denne lidelse er omkring 1:50.000 og skyldes en mutation i kromosom 22 i det såkaldte NF2-gen. Karakteristisk for lidelsen er neurinomer med en prædilektion for 8. hjernenerve. Imidlertid har disse patienter også en stærk overhyppighed af meningeom, som oftest multiple. Dette bunder i det forhold, at meningeomet ofte opstår som følge af en mutation i samme gen (se afsnittet om patologi)

5.2 Ioniserende stråling

Udsættelse for ioniseret stråling disponerer for udvikling af meningeom, der som oftest er af en mere aggressiv variant. Til forskel fra de sporadiske meningeomer findes oftere en mutation på den korte arm af kromosom 1 ([Shoshan et al. 2000](#)). Prævalensen af multiple meningeomer er øget ved stråleinducerede meningeomer i forhold til sporadisk opståede meningeomer ([Al-Mefty et al. 2004](#)). Typisk drejer det sig om personer, som har været eksponeret for stråling efter detonation af nukleare våben ([Sadamori et al. 1996](#)) og personer, som har fået strålebehandling, spændende fra behandling af tinea capitis til behandling af neoplastiske lidelser ([Pollak et al. 1998](#); [Sadetzki et al. 2000](#); [Strojan et al. 2000](#)). Latenstiden fra strålingseksponering til udvikling af et meningeom er rapporteret til mellem 15 og 20 år ([Al-Mefty et al. 2004](#); [Strojan et al. 2000](#)).

Der er ikke fundet sammenhæng mellem diagnostisk røntgenstråling og udvikling af meningeomer.

5.3 Hormoner

Den observerede overhyppighed af meningeom hos kvinder sammenholdt med, at man i meningeomer ofte finder både østrogen-, progesteron- og androgenreceptorer, har ført til spekulation om en sammenhæng mellem kvindelige hormoner og udvikling af et meningeom, og mere specifikt, om hormonel kontraception såvel som stigningen i hormonspejlet under graviditet kunne påvirke tumorgenese. Der foreligger en del epidemiologiske studier, som har forsøgt at belyse spørgsmålet, men resultaterne heraf er modstridende ([Blitshteyn et al. 2008](#); [Custer et al. 2006](#); [Jhawar et al. 2003](#); [Lee et al. 2006](#); [Smith et al. 2005](#); [Wigertz et al. 2006](#)). Forholdet er således på nuværende tidspunkt uafklaret. På baggrund af meningeomers receptorprofil har forsøg med hormonel behandling af patienter med meningeom været udført, men man har ikke kunnet påvise effekt (se afsnittet om medicinsk antineoplastisk behandling).

6. Billeddiagnostik

6.1 Formål med billeddiagnostik

- Påvisning af tumor
- Tumorlokalisering
- Tumorkarakteristik
- Tumorumfang
- Neuronavigation

6.2 Indledning

Et typisk meningeom er en velafgrænset ekstraaksial tumor med kraftig og homogen kontrastopladning, og som medfører en impression i det underliggende hjernevæv med central forskydning af de subarachnoidale vener og af grænsezonen mellem grå og hvid substans. Ofte ses en mindre ansamling af cerebrospinalvæske ved tumorbasis og mellem tumor og cerebrum som udtryk for den ekstraaksiale beliggenhed.

Billeddiagnostik i form af CT eller MR før og efter intravenøs kontrast er afgørende ved diagnosticering, monitorering og behandlingskontrol af meningeomer. Desuden er der behov for billeddiagnostik, primært MR ved differentialdiagnostiske overvejelser.

Det er ikke muligt ved billeddiagnostik at skelne mellem de specifikke histologiske undergrupper af meningeomer.

Den anbefalede billeddiagnostiske strategi følger de retningslinjer, der gælder for tumorer i CNS i øvrigt, og der henvises til "[Retningslinjer for behandling af intrakranielle gliomer hos voksne](#)" udgivet af Dansk Neuro Onkologisk Gruppe i 2008.

6.3 CT scanning

Generelt

CT er den mest anvendte teknik, som i 70-80 % af alle tilfælde vil vise en velafgrænset tumor med en bred basis, der er forbundet med dura. På CT scanning uden kontrastforstærkning vil tumor oftest fremstå med en relativ homogen hyperintensitet. CT kan tydeligt vise de osseøse effekter af en langsomt voksende proces såsom remodellering af knogle samt hyperostose af den omkringliggende kranieknogle. Det samme gælder tumorforkalkninger, som ses hos omkring 25 %.

CT-skanning benyttes ofte som den primære undersøgelsesmetode, da den er let tilgængelig, der er få kontraindikationer, og ventetiden på undersøgelse er acceptabel. Ulemperne er mindre sensitivitet end MR-skanning. Desuden er metoden strålebelastende, hvilket skal tages i betragtning, da mange patienter vil indgå i et langvarigt kontrolforløb med gentagne skanninger. Dette er af særlig betydning hos børn og unge.

Kontrastdosering ved CT-scanning

Der er ingen randomiserede studier til fastlæggelse af den optimale dosering. Internationale erfaringer har vist, at en dosis på ca. 30 g jod (f.eks. 100 ml kontrast med en koncentration på 300 mg jod/ml) giver en rimelig sikkerhed for at påvise processer, der er vaskulariserede. Ved større doser øges sensitiviten noget, mens lavere dosering medfører en lavere sensitivitet. Der anvendes i dag udelukkende non-ioniske kontraststoffer, der har en osmolalitet på 3-800 mosm/l. Kontrasten gives som en intravenøs bolus.

6.4 MR scanning

Generelt

MR giver sammenlignet med CT flere informationer om de intrakranielle forhold. Typisk vil et meningeom ses som en velafgrænset proces med medial forskydning af cortex. Ved MR scanning uden anvendelse af kontrast er typiske meningeomer hypo- til isointense på T1-vægtede billeder og iso- til hyperintense på T2-vægtede billeder i forhold til den underliggende cortex.

Efter intravenøs indgift af gadoliniumholdig kontrast, vil 85-95 % af meningeomerne vise en tydelig, relativ homogen opladning og ofte (60 %) også en såkaldt dural tail, som er kontrastopladning i den del af dura, der ligger i umiddelbar relation til tumorbasis. Dural tail er typisk, men ikke patognomonisk for meningeomer.

10-15 % af meningeomerne har et atypisk udseende på MR såsom heterogen kontrastopladning, cyster, ringopladning, blødning og fedtlignende indhold ([Buetow et al. 1991](#); [Russell et al. 1980](#)), hvorved de kan ligne metastaser eller maligne gliomer. Især såkaldte sekretoriske meningeomer kan have et moderat intraaksialt, vasogent ødem. Årsagen til ødemet er ikke sikkert klarlagt, og der er ikke sikker korrelation mellem ødemomfang og tumorstørrelse ([Bradac et al. 1986](#)).

MR angiografi

Da meningeomer kan medinddrage de venøse afløb (sinus) fra hjernen, kan det være værdifuldt at supplere standardudredningen med CT- eller MR-angiografi, som kan vise om der er hel eller delvis okklusion af en sinus. Desuden kan relationen til omkringliggende arterier kortlægges.

Perfusionsvægtet MR (PWI)

PWI kan bidrage med non-invasive fysiologiske målinger af tumorvaskulariseringen og det relative cerebrale blodvolumen (rCBV). På den måde kan man både påvise og kvantitere områder med neovaskularisering og derved gøre det muligt at skelne mellem forskellige læsioner ([Hakyemez et al. 2006](#)), idet rCBV varierer med arten af læsionen.

Kontrastdosering ved MR-scanning

Der foreligger ingen randomiserede studier, der fastslår den optimale kontrastdosis ved mistanke om cerebrale tumorer. En række ikke-randomiserede undersøgelser viser, at en gadoliniumdosis på 0,1 mmol/kg kropsvægt giver en effektiv kontrastforstærkning med en god patientsikkerhed. Der kan opnås en højere sensitivitet ved at give dobbelt mængde kontrast eller ved at forlænge tiden fra kontrastindgift til scanning.

Anbefalet MR-protokol

MR cerebrum standard protokol			
Sekvens	Snitplan	Snittykkelse	Us.område
T2-vægtet	Sagittal	5-6 mm	Hele hjernen
T2 FLAIR*	Aksial/coronal	5-6 mm	Hele hjernen
T1-vægtet	Aksial	5-6 mm	Hele hjernen
T1-vægtet med kontrast	Aksial/coronal/sagittal	5-6 mm	Hele hjernen
DWI (diffusions vægtet sekvens) ***	Aksial	5-6 mm	Hele hjernen
Evt. T1 3D efter kontrast	Aksial	0.5-1.5 mm	Individuelt
Evt. MR-angio arteriel (TOF) **	Aksial	-	
Evt. MR-angio venøs (fase-kontrast) **	Aksial/sagittal	-	

Tabel 1

*) FLAIR: fluid attenuated inversion recovery. **) skal dække det relevante område. ***) skelne mellem nekrotisk tumor og absces samt mellem tumor og iskæmi.

Udover standardprotokollen kan der være behov for specielle protokoller ved sellære og parasellære processer samt processer i den cerebellopontine vinkel.

Stereotaktisk vejledte procedurer som biopsi, operation og stråleterapi kræver specielle MR- og CT protokoller, der er tilpasset de lokale krav i forhold til neuronavigation. Det vil være tidsbesparende at inkludere en stereotaksisekvens ved den primære MR-scanning.

Ved behov for undersøgelse af spinalkanalen kan følgende protokol anvendes:

MR spinalkanal standard protokol			
Sekvens	Snitplan	Snittykkelse	Us.område (FOV)
T1 før og efter kontrast	Sagittal	2-4 mm	30-50 cm
T1 før og efter kontrast	Aksialt i områder med patologi	4-5 mm	12-14 cm
Evt. T2	Sagittal/aksial	4-5 mm	30-50 cm

Tabel 2

6.5 Angiografi

MR- og CT-angiografi har erstattet digital subtraktionsangiografi (DSA). DSA anvendes herefter alene i forbindelse med præoperativ embolisering.

Anbefaling

MR scanning med kontrast anbefales til alle patienter med mistænkt meningeom. Der bør som minimum foreligge T1, T1 med kontrast, T2 og T2-FLAIR. T1 vægtede sekvenser efter kontrastindgift skal foreligge i aksial, koronal og sagittal plan af hensyn til den anatomiske udbredning og evt. operationsplanlægning. Dette kan opnås med en T1-vægtet 3D-sekvens med rekonstruktioner. Den primære undersøgelse kan med fordel inkludere en serie, der er kompatibel med den lokale neurokirurgiske og onkologiske afdelings navigationssystem.

6.6 Registrering af tumorstørrelse

Der foreligger ingen nationale eller internationale anbefalinger om billeddiagnostisk opfølgning af meningeomer, ligesom der ikke findes retningslinjer for angivelse tumorstørrelse. Der foreligger derimod anbefalinger om kontrol af andre tumorer udenfor CNS og enkelte om gliomer. Det er enten metoder baseret på måling af den største tumordiameter i et plan (RECIST) eller i 2 ortogonale planer. Der er endvidere computerstøttede volumetriske metoder, der indebærer udmåling af synlig tumor på samtlige snit i en given snitbilledundersøgelse.

RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors): Version 1 blev publiceret i 2000, og en revideret udgave blev udsendt i 2009 (version 1.1) ([Eisenhauer et al. 2009](#)). Selvom denne guideline ikke er udarbejdet til cerebrale tumorer, kan den udmærket anvendes. Der er dog udarbejdet forslag til specielle kriterier for cerebrale maligne tumorer ([Macdonald et al. 1990](#); [Wen et al. 2010](#)), som også anses for egnet til udmåling af meningeomer.

Volumetrisk måling er tidskrævende og uden væsentlig gevinst ([Galanis et al. 2006](#)).

Anbefaling

På basis af litteraturgennemgang anbefales det således, at meningeomstørrelse vurderes ved udmåling af største diameter i 2 planer.

7. Understøttende behandling

7.1 Smertebehandling

Hovedpine

For baggrundsbefolkningen er livstidsprævalensen for hovedpine i relation til ikke-vaskulære intrakranielle lidelser (herunder tumorer) 0,5 %. Til sammenligning er livstidsprævalensen for spændingshovedpine 70 % og for migræne 16 %. Ca. 15 % af befolkningen har hovedpine af spændingstype én gang om ugen eller mere.

Når meningeomet bliver symptomgivende optræder hovedpine hos mellem 25 - 60 % ([Forsyth and Posner 1993](#); [Schankin et al. 2007](#)). Kendt hovedpineanamnese prædisponerer til den tumorassocierede hovedpine. Patienter med kendt hovedpine beskriver forværring med både hyppigere og mere udtalt hovedpine. Hovedpine forekommer hyppigere ved de infratentorielle end ved de supratentorielle meningeomer. Der er oftest tale om en moderat episodisk hovedpine af spændingstype. Hos omkring 14% forekommer flere hovedpineformer. Ved forhøjet intrakranielt tryk ses anfaldsvis, minutter varende hovedpine med eller uden andre tryksymptomer.

Trigeminusneuralgi

Livstidsprævalensen for alle kraniele neuralgier i befolkningen er 0,5 %. Ved meningeomerne i den cerebellopontine vinkel forekommer trigeminusneuralgi med en prævalens på omkring 2 %. De neuralgiforme smerter opstår som følge af tumor kompression af trigeminusnerven.

Anbefalinger

Behandlingen følger gældende standarder ([Dansk Hovedpine Selskab 2010](#)). Ved behandlingsresistente smerter anbefales behandlingen varetaget i samråd med speciallæge i neurologi.

7.2 Epilepsi

Som det er kendt ved andre cerebrale tumorer, genererer meningeomet fokale anfald, der optræder med eller uden sekundær generalisering. De epileptiske anfald er associeret til det peritumorale ødem, den fokale kortikale hypoksi omkring tumor, den direkte masseeffekt af tumor og den peritumorale disorganisering af vævsstrukturer på cellulært og molekylært niveau med øget koncentration af eksitatoriske aminosyrer til følge. De endelige mekanismer for hvordan de epileptogene netværk opstår er ikke beskrevet. 25 % af meningeompatienterne har epileptiske anfald som sygdomsdebut. Hos omkring 60 % ophører de epileptiske anfald efter fjernelse af meningeomet. Vi kender ikke prævalensen for varig meningeomassocieret epilepsi. Prædisponerende til varig symptomatisk epilepsi er meningeomets placering i særligt epileptogene områder som f. eks. parietalregionen, graden af tumorfjernelse og den histologiske type.

Anfaldene kan genereres fra alle supratentorielle lokaliteter, og ses hyppigst ved konveksitetsmeningeomer ([Lieu and Howng 2000](#)).

Anbefalinger

1. Der startes behandling efter 1. eller senest efter 2. anfald.
2. Den anti epileptiske behandling følger de gældende standarder og startes i samråd med neurologisk speciallæge (Institut for Rationel Farmakoterapi 2009; Sundhedsstyrelsen 2005).
3. Seponeringsforsøg efter 3 - 6 måneder ved radikal tumorfjernelse eller senere sker i samråd med neurologisk speciallæge.
4. Erhvervelse af kørekort, fornyelse af kørekort og kørselsforbud ved anfald følger gældende vejledning ([Sundhedsstyrelsen 2008](#)).

7.3 Glukokortikoidbehandling

Effekten er alene på det peritumorale ødem og i sædvanlig dosis (metylprednisolon 50 eller 100 mg/d) er effekten vekslende og erfaringsmæssigt svagere end ved f.eks. metastaseødem. Der foreligger ingen undersøgelser specifikt over effekten ved meningeomødem, men i serier med andre neoplasier er der fundet klinisk effekt ([Sinha et al. 2004](#)). I mindre serier af patienter fandtes effekten på intrakranielt tryk ([Skjoeth and Bjerre 1997](#)) eller MR målt ødem ([Andersen and Jensen 1998](#)) marginal.

Behandlingen forbeholdes således patienter med øget intrakranielt tryk pga. ødem (e.g. falxherniering). Disse patienter prioriteres til hastende operation, hvorfor behandlingen oftest er af få dages varighed. Da der ikke kan forventes dramatisk klinisk effekt, bør iværksættelse af behandlingen ikke sinke operationen.

Ved mindre peritumoralt ødem er effekten ikke målelig og bør derfor ikke iværksættes. Det er indlysende at behandlingen ikke er indiceret ved patienter uden ødem. Behandlingen fortsættes frem til patienten er restitueret (en eller to dage) efter operationen.

Seponering kan foregå hurtigt ved meningeomer.

Behandling < 1 uge:

Umiddelbar seponering

Behandling > 1 uge:

Aftrapning over få dage under hensyn til, at den endogene ACTH sekretion først aktiveres ved metylprednisolon < 5-10 mg/d. Det er således aftrapning fra denne dosis, der er i fokus: F.eks. 5 mg i 2 dage efterfulgt af 2 ½ mg i 4 dage og seponering.

8. Kirurgisk behandling

8.1 Asymptomatisk meningeom

Definition

Fund af sandsynlig meningeom ved CT eller MR skanning udført på anden mere eller mindre specifik mistanke. Der indgår ikke de tilfælde, hvor efterfølgende anamneseuddybning/objektiv undersøgelse afslører forhold forenelig med fundet. Sådanne bør håndteres som et symptomatisk meningeom.

Operation

Operation udføres kun umiddelbart i helt særlige tilfælde (psykologiske forhold, forventet meget lav komplikationsfrekvens, forventet Simpson grad 1). I øvrigt visiteres patienterne til et observationsforløb (se senere).

8.2 Symptomatisk meningeom

Da WHO-graden først kendes efter den primære operation, behandles specielle forhold desangående under follow-up afsnittet.

Definition

Meningeomer, som præsenterer sig med symptomer og/eller udfald.

8.2.1 Mål for kirurgisk behandling

Fjernelse af meningeomet uden yderligere udfald og (hvor det er relevant) svind af symptomer og udfald. I hvert enkelt tilfælde fastlægges målet specifikt forud for operationen. Samtidig informeres patienten om mulige risici. Kan de rekommanderede specifikke mål (Simpson grad – tabel 3 og 4) ikke opfyldes på den aktuelle afdeling, skal patienten tilbydes viderevisitation.

Generelt om kirurgisk behandling

Meningeomer kan ofte fjernes komplet med fuldstændig helbredelse til følge.

Resektionsgraden beskriver risikoen for recidiv ([Rockhill et al. 2007](#); [Simpson 1957](#))

Simpson grad	Resektionsgrad	10-års risiko	recidiv	recidiv
1	Komplet tumorfjernelse incl. resektion af underliggende knogle og associeret dura	9 %		
2	Komplet tumorfjernelse + koagulation af dura	19 %		
3	Komplet tumorfjernelse uden fjernelse eller koagulation af dura	29 %		
4	Subtotal resektion	40 %		
5	Biopsi	(100 %)		

Tabel 3

Den kirurgiske teknik ved operation af meningeomer afhænger af tumors lokalisation. Konveksitetsmeningeomer (defineret som meningeomer beliggende over hjernens konveksitet uden kontakt til venøs sinus eller kraniebunden) bør a priori fjernes komplet (Simpsons grad 1).

Lokalisation af tumor kan gøres ved hjælp af neuronavigation. Selvom dette er den bedste og mest nøjagtige metode til lokalisering af tumor kan udmåling ud fra kendte knogle "landmark" som sutura coronalis/sagitalis, øjenbrynsbuen og ydre øregang ofte fastlægge tumors placering med tilstrækkelig nøjagtighed.

Der anlægges en stor bueformet incision omkring tumors placering. Det er hensigtsmæssig at udforme en selvstændig perikranieflap til erstatning af den fjernede dura. Der udføres en kraniotomi med dannelse af en fri knoglelap. Kraniotomien skal være tilstrækkelig stor til at dura kan receseres i "sundt" væv hele vejen rundt om tumor. I tilfælde af tumorindvækst i knoglen kan man i lette tilfælde fjerne lamina interna over det afficerede område. Ved gennemvækst kasseres knoglen og erstattes med knoglesubstitut

Dura åbnes cirkulært omkring tumor med en afstand på 5-10 mm til tumor. Det er vigtig at være opmærksom på de underliggende vener. Hvis disse ikke har direkte relation til tumor bør de så vidt muligt bevares. Mindre konveksitetsmeningeomer (inklusiv omkring liggende dura) kan ofte fjernes en bloc.

Ved forsigtig at trække i dura eller tumor kan man ofte visualisere en grænse mellem tumor og arachnoidea. I dette tumor-arachnoidea plan dissikeres tumor forsigtig væk fra hjernen ved hjælp af stump dissektion, bipolar koagulation og brug af mikrosaks. Hjernen skal berøres så lidt som muligt, idet tumor trækkes forsigtigt væk fra hjernens overflade. Efterhånden som dele af tumor frilægges fra hjernen, kan disse dele receseres f. eks med simpel deling af tumorvæv med saks eller ved hjælp af ultralydsaspirator.

Ved større tumorer er det hensigtsmæssig at foretage en udhuling af den centrale del af tumor, for at opnå tilstrækkelig plads til at manipulere tumoroverfladen væk fra hjernen. Tumor-forsyningskar koaguleres og deles efterhånden som disse visualiseres.

Efter fuldstændig fjernelse af tumor skylles kaviteten og eventuelle blødende kar koaguleres forsigtigt. Dura rekonstrueres med en fri eller stillet perikranie graft.

Parasagitale meningeomer (defineret som meningeomer hvor tumor har kontakt til sinus sagitalis) kan medføre problemer ved kirurgisk fjernelse, idet tumor kan involverer sinus sagitalis. Knogleåbningen bør altid strække sig over midtlinjen.

Er tumor lokaliseret i den forreste tredjedel af sinus sagitalis (foran sutura coronalis) kan den tilliggende del af sinus sagitalis med omkringliggende dura og falx receseres sammen med tumor.

Er tumor derimod beliggende udfor den bagerste 2/3 af sinus sagitalis, er det nødvendigt at undersøge mulig blodgennemstrømning i sinus udfor tumor ved hjælp af karundersøgelse (enten med skanningsteknikker eller DSA). Hvis tumor aflukker sinus, kan der foretages fuldstændig resektion af sinus og omkringliggende dura som i den forreste del af sinus sagitalis. I dette tilfælde er det vigtigt at bevare alle kortikale vener, som ikke har direkte relation til tumor. Er der bevaret flow i sinus sagitalis bør selve sinusvæggen bevares. Dura og falx kan fjernes tæt til sinus og en eventuel tumorinsertionsflade mod sinus må koaguleres.

Det er ikke usædvanligt, at cerebrale arterier er involveret i tumor. I dette tilfælde er det nødvendigt at opsøge arterien udfor tumor og herfra arbejde langs med arterien med samtidig fridissikering af tumurvævet. Stor forsigtighed er påkrævet, idet små arteriegrene kan afgang fra de involverede arterier. Hvis de små arteriegrene fortsætter gennem tumor til hjernen må de så vidt muligt bevares. Er der tale om tumorkar koaguleres og deles disse i kort afstand fra fødearterien.

8.2.2 Specifikke mål

Nedenfor angives en række mål for specifikke meningeomlokalisationer. De med * angivne bør alene udføres af kirurg specialiseret i funktionen eller (under indlæring) i samarbejde med en sådan.

Lokalisation	Mål (Simpson grad)	Kommentar
Konvexitet (supra og infratentorialt)	1	
Parasagittalt Lukket sinus sagitalis eller anterior 1/3 Åben sinus sagitalis	1 2 - 4	Ved efterladt væv i sinus (Simpson grad 4) bør patienten følges.
Fossa ant. (inkl. olfaktorius)	1 - 2	1) kræver rekonstruktion af fossa ant. med vital periost.
Kilebensvinge Med eller uden arterieromskedning*	2	Ved lateralt beliggende meningeomer kan dura rekonstrueres.
Tuberculum sellae*	2	
Orbitavæg*	2	
N. optikuske	1	Operation alene ved proptose mm
Basis af fossa media - gennemvækst + gennemvækst	3 3	
Sinus cavernosus Sinusvæg* Indvækst*	3 4 - 5	Evt. undlades operation
Vinkelcisterne*	2 - 3	
Petroklivalt Uden sinus cav. invol.* Med sinus cav. Invol.*	2 - 4 4 - 5	
Foramen magnum Lat /post* Ant.*	2 - 3 3	
Ventrikulært*	1	
Spinalkanal Lat/post Ant*	1 2	

Tabel 4

8.2.3 Komplikationer

På trods af meningeomets benigne histologi (oftest) er det ikke usædvanligt at se alvorlige komplikationer i forbindelse med meningeomkirurgi.

Visse meningeomlokaliseringer inderbærer særlig stor komplikationsrisiko.

Meningeomer kan give anledning til svært hjerneødem og i tilfælde af store tumorer med svær ødemreaktion kan operativ fjernelse af tumor føre til forværring af ødemet, som i værste fald kan være fatalt. Særlig risiko for dette ses hvor tumor er omgivet af hjernevæv (f.eks. olfaktorius-, falx- eller tentoriummeningeomer).

Vaskulære skader forekommer ikke sjældent i forbindelse med meningeom-operationer. Arterier kan være indlejrede i tumor, og manglende omhu ved lokalisering og dissektion af disse kan føre til karlæsioner. Arterielle karlæsioner fører ofte til cerebral iskæmi.

Beherskelse af mikrovaskulær rekonstruktionskirurgi med direkte lukning af kardefekter kan nedsætte morbiditeten.

Ofte er veners betydning undervurderet. Lukning af dybe eller store brovener kan medføre hæmoragisk infarkt.

I tilfælde af cerebral piafiltration er det ikke muligt at udvikle et arachnoideaplan omkring tumor. Fjernelse af tumor vil i disse tilfælde let medføre overfladiske hjernelæsioner, som i tilfælde af blødning kan udvikles til kontusionslignende læsioner. Komplikationer er relateret til kirurgens ekspertise og erfaring. Operationer af meningeomer i basis kranii medfører høj risiko for læsioner af hjernenerver.

Risiko for postoperativ blødning/ødem begrunder intensiv overvågning 6 – 24 timer postoperativt. Opgørelser i litteraturen er variable, men betydende blødning bør være < 5 %, infektion < 1 % og kranienervepareser (stærkt afhængig af meningeomlokalisering) < 10 % (Lee and Sade 2009). Mortaliteten er relateret til komplikationer og patientens konkurrerende sygdomme og bør være lav (< 1-2 %).

Ved udvikling af nyttilkomne neurologiske udfald (som ikke er af en direkte konsekvens af operationen) udføres akut kontrol CT skanning.

9. Patologi

Neuropatologi

Primære hjernetumorer klassificeres histologisk og graderes efter WHO kriterier (Louis 2007), hvor graderingen er en indikator for tumors biologiske opførsel – prognose. Meningeomer inddeles i 3 grader: Lavgrads meningeom (WHO grad I), atypisk meningeom (WHO grad II) og anaplastisk/malignt meningeom – (WHO grad III) (se bilag A).

De spinalt lokaliserede meningeomer fordeler sig i forhold til supratentorielle meningeomer som 1:5. Spinale meningeomer er hyppigst hos kvinder, specielt i 4.-5. dekade – kvinder udgør her ca. 80 % af patienterne.

Under operation kan frysesnitsundersøgelse be- eller afkræfte meningeomdiagnosen.

Vævet nedfryses i flydende kvælstof / isopentan og indstøbes i Tissue Tek. Der skæres frysesnit, som farves med hæmatoxylin-eosin og evt. van Gieson. På frysesnittene stilles en foreløbig diagnose, der er vejledende for det videre kirurgiske indgreb. Efter afgivelse af svar bevares det frosne væv så vidt muligt nedfrosset.

Efter fjernelse af tumor sendes vævet tørt, dvs. uden formalinfiksativ hurtigst muligt til de neuropatologiske laboratorier, hvor vævets mængde og udseende bedømmes af speciallæge. Hvis mængden tillader det, tages et vævsstykke fra til molekylærbiologisk undersøgelse (Biobank). Vævet nedfryses i flydende kvælstof/isopentan og opbevares ved -80° C.

Det resterende væv fikseres i formalin ca. ½ -1 døgn efter størrelse og indstøbes herefter i paraffin. I diagnostisk øjemed udføres histologiske farvninger, immunhistokemiske undersøgelser (IHC) og ved behov elektron mikroskopi (EM) og/eller molekylær biologiske undersøgelser som in situ hybridisering (ISH) og PCR (polymerase kædereaktion).

Meningeomer er mesenkymale tumorer der udgør 27 % af de primære hjernetumorer ([Cancerregisteret 2009](#)). Meningeomer er udgået fra meningoetheliale (arachnoidale)

celler og er derfor positive immunhistokemisk for vimentin og EMA (epithelial membran antigen), sidstnævnte dog mindre konsistent i atypiske og anaplastiske meningeomer. Derudover kan PAS og Alcian van Gieson samt andre antistoffer, benyttes til supplerende karakteristik og klassificering af tumorerne. Det kan dreje sig om Mib-1, CD68, S-100, CK, CEA, Claudin-1, CD 34 og hormonreceptorer (Louis 2007; [Perry et al. 1997](#)). Ligeledes vil nye markører løbende bliver undersøgt. Rationalet bag dette er, at en række molekulære ændringer er karakteristiske for forskellige typer af meningeomer – se nedenfor og bilag C. Disse genetiske forandringer er dog stadig på det eksperimentelle niveau og indgår endnu ikke som diagnostiske, prognostiske eller prædiktive markører.

Ætiologiske faktorer

Tumor optræder oftest isoleret, men kan være multiple, specielt i forbindelse med neurofibromatose type II (NF2). Neurofibromatose er karakteriseret ved udvikling af multiple tumorer såvel neurinomer på hjernennerver såvel som spinale nerver – specielt 8. hjernenerve som meningeomer. Prævalensen er ca 1:50.000 og neurofibromatose er genetisk kendetegnet ved defekt/ tab i NF2 genet der er lokaliseret på kromosom – 22q12 (LOH22q12). Genet er et tumorsuppressor gen og forandringer ses hos mellem 40-70 % af patienterne med meningeom uafhængig af grad. Dog ses frekvensen af NF2 mutation at variere afhængig af meningeomsubtype – er således hyppigere blandt fibroblastiske meningeomer. Spinale meningeomer, der oftere er af psammomatøs type, har sparsomme genetiske forandringer i forhold til intrakranielle og oftest af LOH 22 type svarende til NF2 genet ([Barnholtz-Sloan and Kruchko 2007](#); Louis 2007).

Øvrige genetiske forandringer (se bilag C)

LOH 1p: Den eneste uafhængige genetiske forandring der kan være vejledende for recidiv i totalt recesserede WHO Grad I meningeomer ([Commins et al. 2007](#)). Forandringen er dog ikke signifikant ved multivarians analyse, men er rekommanderet som en screeningsmetode for histologisk benigne, men aggressive meningeomer.

LOH 9p21:

Patienter med anaplastiske meningeomer og LOH 9q21 er fundet at have en kortere gennemsnitlig overlevelse.

LOH 1p – 6q, 10p, 14q og 18q, gain 1q:

Forandringer der hyppigere ses ved atypiske meningeomer ([Gabeau-Lacet et al. 2009](#)).

LOH 9p og gains 17q23

Forandringer der hyppigere ses ved maligne meningeomer foruden de ved atypiske meningeomer

Anbefalinger:

At sikre både frosset og paraffinindstøbt væv samt blod til immunhistokemi, in situ hybridisering og molekylær biologi.

Undersøgelser:

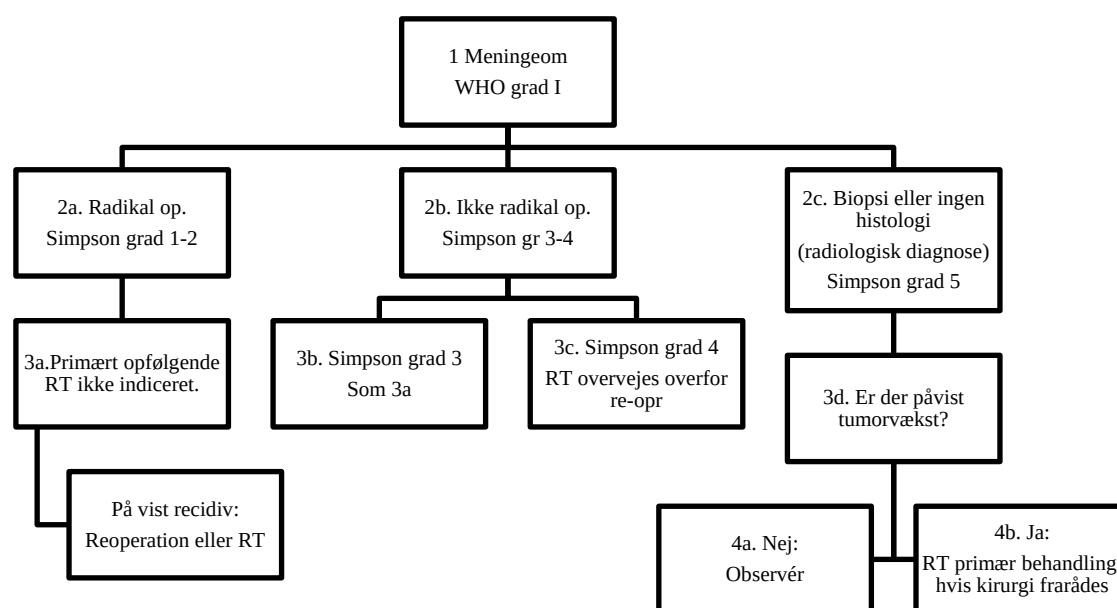
Klassifikation og gradering i henhold til WHO

10. Strålebehandling

10.1 Indikationer

Histologisk diagnose er som hovedregel en forudsætning fraset i specielle tilfælde (f.eks. lokalisation i sinus cavernosus). I praksis er primær strålebehandling (RT) af udelukkende radiologisk diagnosticerede tumorer med relation til sinus cavernosus en relativt hyppigt forekommende situation, da primær kirurgisk behandling medfører stor risiko for kranienervebeskadigelse. Nedenstående flowchart illustrerer det i praksis anvendte paradigme for behandlingsbeslutning i forbindelse med strålebehandling af meningeomer ([Soyuer et al. 2004](#)). Tumors biologiske karakteristika defineret ud fra WHO grad og påvist vækstpotentiale bedømt på billeddiagnostik samt omfanget af kirurgisk radikalitet defineret ud fra Simpson gradering er centrale for beslutningsparadigmaet.

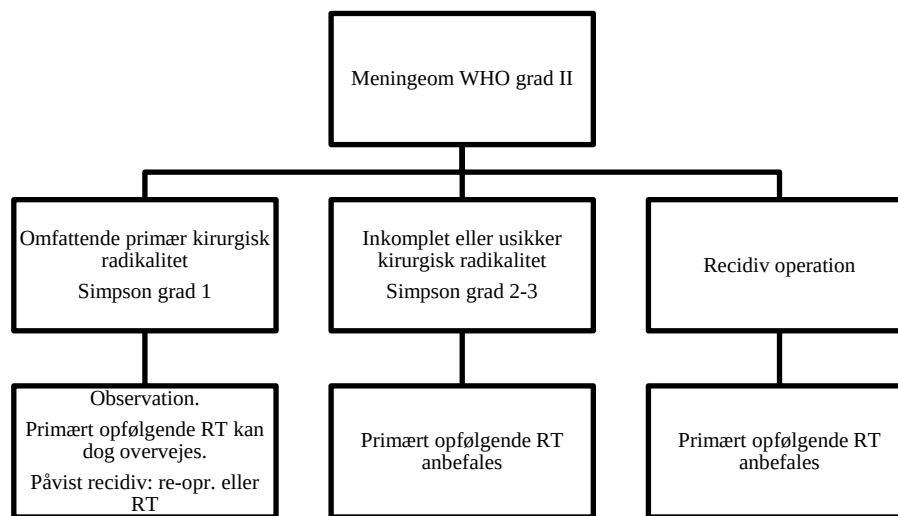
WHO grad I meningeomer:



Det fremgår, at postoperativ RT for WHO grad I meningeom anbefales ved ikke radikal operation med radiologisk synlig efterladt resttumor. RT som primær behandlingsmodalitet anbefales, 1) når diagnosen er stillet ved biopsi eller der foreligger ”langt overvejende sandsynlighed” for diagnosen meningeom ud fra optimalt udførte radiologiske undersøgelser og 2) der er påvist tumorstørrelse ved sekventielle neuroradiologiske undersøgelser (både 1 og 2 bør være opfyldt).

Meningeomer med anden placering, hvor der hos patienten forligger øget kirurgisk/anæstesiologisk risiko er en anden situation, hvor primær RT kan anvendes. Meningeomer lokaliseret nær CNS strukturer med særlig strålefølsomhed (”risiko organer”, f.eks. hjernestamme, øjne, forreste synsbaner) og større meningeomer (> 3,5 cm i diameter) bør behandles med fraktioneret RT. Meningeomer med anden placering kan behandles med enkeltfraktion.

WHO grad II meningeomer



Ved WHO gr. II meningeom integreres RT i den primære behandling som supplement til operation tidligere end tilfældet er for WHO grad I meningeomer. Dette skyldes denne tumortypes højere recidivrate.

WHO grad III meningeomer

RT som primært postoperativ behandling anbefales som hovedregel medmindre der foreligger kontraindikation.

10.2 Metode og teknik

Tidligere skelnede man skarpt mellem

- ”konventionel” radioterapi
 - feltet defineredes med mindre rumgeometrisk præcision
 - målområdet derfor typisk omfattet af et ret stort behandlingsfelt
 - på grund af feltstørrelse/bestrålet volumen kun egnet til fraktioneret behandling
- stereotaktisk strålebehandling
 - den rumgeometriske præcision er stor
 - målområdet inkluderes i et felt geometrisk tilpasset tumor volumen
 - behandlingen kan udføres som enkelt fraktion (”radiokirurgi”, SRK) eller fraktioneret (”stereotaktisk radioterapi”, SRT)

Den teknologiske udvikling har imidlertid betydet, at den rumgeometriske præcision ved RT generelt er stærkt forbedret, og at terminologien ”konventionel strålebehandling” derfor er på vej til at være obsolet. I praksis står det behandlingsmæssige valg for strålebehandling af meningeomer derfor mellem enkeltfraktion eller flerfraktionsbehandling med optimal præcision i alle tilfælde.

Ved enkeltfraktionsbehandling (SRK) defineres strålefeltet typisk af 90 % isodosiskurven svarende til tumormargin. Dosis er sædvanligvis 18 Gy sv.t. 20 Gy i isocentret.

Ved fraktioneret strålebehandling gives oftest 54 Gy ved WHO grad I og 60 Gy ved WHO grad II-III fordelt på 27-33 fraktioner, men andre behandlingsregimer kan forekomme afhængig af de faktiske forhold ([Campbell et al. 2009](#); [Norden et al. 2009](#)).

10.3 Behandlingsresultater

RT af meningeomer medfører stort set aldrig totalt tumorsvind. I stedet opereres med begrebet ”tumorkontrol”. hvorved forstås, at der ved efterfølgende neuroradiologiske undersøgelser ikke påvises vækst af tumor. Tumorkontrol indbefatter således både partiel regression og stationære forhold.

Ved WHO grad I meningeom opnås høj sandsynlighed for tumorkontrol i form af en stationær eller let volumenreduceret tumor ved hjælp af RT. I litteraturen refereres kontrolrater mellem 80 % og 90 % ([Goyal et al. 2000](#)).

Ved WHO grad II og grad III meningeom opnås i mange tilfælde et primært større svind af tumor, men recidivrisikoen på længere sigt er samtidig større.

10.4 Behandlingskomplikationer

Planlægning af strålefeltet bør tage hensyn til særligt strålefølsomme strukturer, således at disse medbestråles i så ringe grad som muligt. Der findes forskellige principper og forskellige ”værktøjer” i software og hardware, der muliggør dette.

Toxiciteten ved RT af meningeomer relaterer sig især til risiko for stråleinduceret skade på nervus opticus, chiasma og hypofyse, eftersom meningeomer med beliggenhed i relation til disse strukturer udgør hovedparten af strålebehandlede meningeomer. I litteraturen opgøres risikoen for stråleinducerede skader dog kun til få %, men mange opgørelser lider under inklusion af patienter med utilstrækkelig varighed af opfølgning. Da permanente skader efter strålebehandling indtræder med betydelig latens, kan man almindeligvis ikke udtale sig om varige skader i studier der har mindre end 2 års opfølgning ([Rogers and Mehta 2007](#)).

Risikoen for akut stråleinduceret ødem er meget beskeden. Øget risiko for komplikationer forekommer, når patienten tidligere er strålebehandlet. I disse tilfælde skal risikoen for komplikationer vejes op imod mulighed/sandsynlighed for at opnå tumor kontrol, risiko ved ingen behandling og muligheder for andre behandlingsmodaliteter.

Anbefaling:

1. Ikke-operabelt radiologisk diagnostiseret meningeom, hvor der er påvist tumorvækst: RT primær behandling. RT dosis sædvanligvis 60 Gy eller 18 Gy som enkeltfraktion.
2. WHO grad I og Simpson grad 4-5: RT overvejes overfor re-operation. RT dosis sædvanligvis 54 Gy.
3. WHO grad II og Simpson grad 1: RT overvejes overfor observation. RT dosis sædvanligvis 60 Gy.
4. WHO grad II og Simpson grad 2-5: RT anbefales og dosis er sædvanligvis 60 Gy.
5. WHO grad III: RT anbefales og dosis er sædvanligvis 60 Gy.

11. Medicinsk antineoplastisk behandling

Medicinsk antineoplastisk behandling har ingen etableret plads i behandlingen af meningeomer. Når patienter med meningeom ikke længere kan tilbydes operation eller strålebehandling, er der ofte et udækket behandlingsbehov, hvorfor flere medicinske behandlingsprincipper har været afprøvet ([Ragel and Jensen 2003](#)) ([Norden, Drappatz, & Wen 2009](#)).

Cyclofosfamid, adriamycin, vincristin blev afprøvet som adjuverende behandling for nogle få patienter med malignt meningeom med begrænset effekt ([Chamberlain MC 1996](#)).

Hydroxyurea har primært vist respons i et studie med fire patienter ([Schrell et al. 1997](#)). Andre rapporterede minimalt respons for en ud af 20 patienter, mens 12 havde stabilisering af sygdom ([Mason et al. 2002](#)). I et studie med 15 patienter var der ingen respons, men 11 patienter med stabil sygdom ([Rosenthal et al. 2002](#)). For 21 patienter var der 18 patienter som fik stabil sygdom i en periode ([Newton et al. 2000](#)). I et andet studie med 12 patienter var der kun et minimalt respons, ni patienter med progression og 2 patienter ikke evaluerbare pga. hurtig grad 3-4 hæmatologisk toksicitet ([Loven et al. 2004](#)). Tilsvarende i to andre studier ([Fuentes et al. 2004](#)) ([Weston et al. 2006](#)) og i et studie med hydroxyurea sammen med strålebehandling ([Hahn et al. 2005](#)). Samlet set synes behandling med hydroxyurea kun at have en yderst beskedne effekt ([Newton 2007](#)).

Temozolamide er i en undersøgelse rapporteret uden effekt på 16 patienter med progression efter primær operation og strålebehandling af WHO grad I meningeom ([Chamberlain et al. 2004](#)). Irinotecan (CPT-11) er hos 16 patienter med behandlingsrefraktært WHO grad I meningeom rapporteret uden effekt ([Chamberlain et al. 2006](#)).

Interferon-alfa behandling af recidiverede meningeomer kunne hos 5 af 6 behandlede patienter stabilisere sygdommen igennem 6 til 14 måneder ([Kaba et al. 1997](#)). Andre opnåede stabil sygdom hos 9 ud af 12 patienter behandlet med interferon-alfa ([Muhr et al. 2001](#)). I et nyere studie kunne man heller ikke påvise nogen neuroradiologiske komplette eller partielle responser ved behandling af 35 patienter med recidiverende meningeom ([Chamberlain and Glantz 2008](#)), hvorfor denne behandling ikke kan anbefales.

Mifepristone (RU486), et anti-progesteron har vist stabilisering af tumorvæksten ved behandling af 14 patienter ([Grunberg et al. 1991](#)) og i et andet studie med 10 patienter ([Lamberts et al. 1992](#)). Der er dog hverken påvist komplette eller partielle responser ([Grunberg et al. 2006](#)). I et randomiseret blindet og placebo kontrolleret studie med 193 patienter men non-maligne meningeomer blev der ikke fundet effekt af mifepristone ([Grunberg 2001](#)). Med Tamoxifen havde en patient partielt respons ved behandling af 21 patienter ([Goodwin et al. 1993](#)), hvorfor denne behandling heller ikke kan anbefales.

Somatostatin receptorer findes ved næsten 90 % af meningeomer, hvorfor behandling med somatostatin analog er forsøgt hos 16 patienter og fundet lovende i eksperimentelt regi med 31 % med partiel respons ([Chamberlain et al. 2007](#)). I et andet studie blev radionukleotid behandling med 90-Y-DOTATOC givet til 29 patienter uden at man opnåede neuroradiologisk respons; men med stabilisering af sygdommen hos 66 % af patienterne ([Bartolomei et al. 2009](#)). Eksperimentel behandling rettet mod somatostatin receptoren afventer således yderligere afklaring.

Bevacizumab er ikke rapporteret med effekt for meningeomer, og erfaringen fra de onkologiske eksperimentelle enheder er at der findes begrænset effekt på tumor for de få behandlede patienter.

Strålenekrose sekundært til cerebral bestråling blev undersøgt i et placebo kontrolleret studie, hvor 14 patienter blev behandlet med bevacizumab/placebo med en markant effekt af den aktive behandling målt på såvel scanninger som symptomer ([Levin et al. 2010](#)).

Medicinsk antineoplastisk behandling har således kun begrænset effekt ved meningeomer, og er ikke standardbehandling. Ved et udækket behandlingsbehov kan eksperimentel behandling overvejes. Hidtil har kemoterapi vist yderst begrænset aktivitet og hormonel behandling har stort set ingen effekt. Samtidig byder den targeterede terapi på mange nye behandlingsmuligheder ([Norden et al. 2007](#)). I perioder vil der, via de eksperimentelle enheder i onkologisk regi, være medicinske forsøgsprotokoller, hvor patienter med behandlingsrefraktære meningeomer kan indgå.

Anbefaling

- Medicinsk behandling af meningeomer er ikke standardbehandling.
- Medicinsk behandling bør foregå i eksperimentelle protokoller.

12. Rehabilitering

Omkring 90 % af meningeompatienterne udskrives til hjemmet uden funktionstab.

Langt de hyppigst blivende udfaldssymptomer er kranienervepareser, som forekommer ved operation i specielle områder (f.eks. vinkelicisternen) og ca. halvdelen heraf er blivende. Kranienervepareser er ikke genstand for genoptræning, men behandling kan overvejes (f.eks. operation for bulbus oculi fejlstilling).

Genoptræning kommer på tale ved kognitive forstyrrelser, der medfører betydelige funktionstab samt ved hemiparese. Genoptræningen foregår som regel i kommunalt regi. Ved sværere tilfælde kræves korterevarende specialiseret træning, der oftest varetages under indlæggelse på den neurologiske stamafdeling. Samtidig vurderes, om der er behov for støtteforanstaltninger i hjemmet og eventuelt behov for udskrivelse til beskyttet bolig eller plejecenter ([Sundhedsstyrelsen 2005](#); [DDKM 2009](#)).

13. Opfølgning

13.1 Asymptomatisk (ikke opereret)

Observation

Observation af patienter med et tilfældigt fundet formodet meningeom kræver en analyse af en mulig nytte. Under dette forløb finder behandlingsovervejelse sted under indtryk af de radiologiske fund, fremkomst af symptomer, sådanne symptomers sværhedsgrad, behandlingsmålet og nærliggende behandlingskomplikationer.

Radiologisk

Da vækstraten ved fundet er ukendt bør MR gentages efter et år. En lang række undersøgelser er udført, dog oftest dækkende en kort årrække (< 3 år). En undersøgelse af 60 patienter ([Olivero et al. 1995](#)) viste at alle forblev asymptomatiske gennem 32 mdr. 45 patienter havde radiologisk follow-up og 35 var uændret gennem median 29 mdr. 10 patienter havde en gennemsnitsvækst på 2,4 mm/år. I en anden serie på 47

patienter blev 41 (6 blev opereret) fulgt i middel 43 mdr. De 27 havde vækst $< 1 \text{ cm}^3$ og væksten varierede mellem 0,03 og $2,62 \text{ cm}^3/\text{år}$ svarende til at volumenfordobling ville finde sted mellem 1,27 og 143 år ([Nakamura et al. 2003](#)).

En høj vækstrate vægter mod operation, tiltagende mod lavere alder. Fremkomst af peritumoralt ødem (reversibel cerebral læsion) vægter højt mod operation.

Ad symptomer: Hvis en behandlingsindikation alene er begrundet i fremkomst af kliniske udfald/symptomer, kan patienten naturligvis enten følges klinisk med passende mellemrum eller genhenvises ved symptomer.

Kranienerveudfald ved et meningeom (f.eks sinus cavernosus, ved optikusskeden mm) vægtes mindre, da behandlingsmålet ikke indebærer svind af udfaldene. Epilepsi, kompression af kar/nerver mm vægtes tungere.

Ad behandlingsmål: Mulighed for fjernelse taler for operation. Alene bioptering har næppe nogen yderligere nytte, når væksten er kendt.

Ad komplikationer: Høj risiko for komplikationer vægter negativt mod operation. I den sammenhæng har rapporterede komplikationer og komplikationsrater ved håndtering af meningeomer i specifikke lokalisationer mindre interesse i forhold til den aktuelle kirurgs komplikationer.

Tilrådes og udføres operation, følger patienten retningslinjerne for symptomatisk meningeom.

Observationsskitse

Det forudsættes således, alle tilfældigt fundne formodede meningeomer underkastes en MR efter et år til bestemmelse af væksten. Den videre observation skitseres i tabellen. Den er ment som en guideline, idet individuelle hensyn naturligvis vægtes. Men det er lægens ansvar, at bibringe patienten forståelse af det uhensigtsmæssige i at allokere omfattende sundhedsressurser til et område med ringe/fravær af nytte ([Halliday and Fernandes 2010](#)). Forholdet er parallel med fund af andre benigne læsioner (e.g. hypofyseadenom, aneurisme mm). I overvejelserne indgår også at undgå unødigt sygeliggørelse. For alle som afsluttes gives orientering om hvilke symptomer, der er relevante med det individuelle meningeom og ny kontakt i så fald.

Vækst 1. år	Kontrol	Kommentar
Ingen eller minimal	MR/5 år	1) Afsluttes afhængig af størrelse og lokalisation. 2) Afsluttes, hvis forventet restlevetid gør videre kontrol futil.
Målelig i en af 3 akser	MR/5 år	1) Behandlingsovervejelse ved peritumoralt ødem og/eller symptomer. 2) Afsluttes, hvis forventet restlevetid gør videre kontrol futil.
Vækst med nærliggende risiko for symptomer	MR/1-5 år	1) Behandlingsovervejelse ved patienter under 60 - 80 år under indtryk af konkurrerende lidelser. 2) Behandlingsovervejelse ved peritumoralt ødem og/eller symptomer. 3) Afsluttes, hvis forventet restlevetid gør videre kontrol futil.

13.2 Efter operation

Alle meningeomoperationer (uanset Simpson grad) bør dokumenteres med en postoperativ MR skanning. Skanningen udføres til belysning af blivende operative komplikationer (e.g. infarkt) og dokumentation af tumorfjernelsen. En balance mellem blivende forandringer og fravær af genvækst peger mod MR-kontrol efter 2 – 4 mdr. Nedenstående skitse er udfærdiget under indtryk af, at udifferentieret allokering til regelmæssig MR-follow-up har ingen eller meget ringe nytteverdi ([Halliday & Fernandes 2010](#)). Der er derimod ræson i follow-up intervaller baseret på kendte recidivrater i relation til den opnåede Simpson grad ([Rockhill, Mrugala, & Chamberlain 2007](#)) (4)

WHO grad I

Simpson grad 1:

Yderligere MR planlægges ikke, da nyttevirkningen er tvivlsom. Men patienten informeres om mulig genkomst af symptomer i sjældne tilfælde.

Simpson grad 2 og 3:

MR et år efter første postoperative skanning til bestemmelse af vækstraten.

Herefter foretages MR efter skemaet under asymptomatiske meningeomer.

Simpson grad 4 og 5:

Individuel visitation til MR follow-up under afbalanceret vægtning af patientens alder, konkurrerende sygdomme og yderligere kirurgiske behandlingsmuligheder. Eventuel henvisning til onkologisk efterbehandling.

WHO grad II (atypisk meningeom)

Simpson grad 1:

Der foretages årlig MR og operativ behandling foretages ved recidiv. Efter recidivfrihed i 5 år kan patienten afsluttes.

Simpson grad 2 – 4:

Der foretages årlig eller hyppigere MR kontrol. Indikation for reoperation/henvisning til onkologisk efterbehandling vurderes løbende.

WHO grad III

Patienten visiteres umiddelbart efter diagnosen til onkologisk behandling. Det videre forløb varetages som neurokirurgisk/onkologisk fællesforløb.

13.3 Postoperativ billeddiagnostik

Follow-up scanninger bør udføres med de samme sekvenser og snitplaner som de foregående scanninger.

Postoperativ MR skanning (2-4 måneder)

- a. kvalitetskontrol med hensyn til
 - i. graden af tumorfjernelse
 - ii. eventuelle postoperative komplikationer
- b. Som udgangspunkt for senere kontrol.
- c. Planlægning af eventuel adjuverende behandling.

Langtidsopfølgning

- a. Follow-up foretages bedst med MR
- b. Scanningsintervallerne tilrettelægges efter klinik og tumorgrad.

Den radiologiske undersøgelse skal dokumentere ændringer i tumorstørrelse og anden påviselig behandlingsrespons i henhold til de kriterier, der er enighed om i de teams, der varetager behandlingen lokalt.

For patienter, der deltager i protokollerede behandlingsforsøg kan andre forhold være gældende.

14. Bilag

14. 1 Patologi

BILAG A

World Health Organization (WHO) klassifikation og gradering af (CNS) meningeomer

WHO grad I (Snomed: M95300)

Meningotheliale (Snomed: M95310) I
Fibrøst (fibroblastisk) (Snomed: M95320)
Transitionelt (mixed) (Snomed: M95370)
Psammomatøst (Snomed: M95330)
Angiomatøst
Mikrocystisk
Sekretorisk
Lymfoplasmacyt-rigt
Metaplastisk

WHO grad II (Snomed: M 95302)

Chordoidt
Clear celle (intrakranielt)
Atypisk

WHO grad III (Snomed: M95303)

Papillært (Snomed: M95381)
Rhabdoidt
Anaplastisk (malignt)

Meningeomer af enhver subtype eller grad med højt proliferation-Index og/eller hjerneinvasion.

BILAG B

MENINGEOM GRADERING – DIAGNOSTISKE KRITERIER

WHO grad I: (typisk) meningeom

Meningeom uden tegn på atypi (WHO grad II) eller anaplasi (WHO grad III).

WHO grad II: atypisk meningeom

Øget mitotisk index: mere end 4, men mindre end 20 mitoser på 10 High Power (x40) Field (HPF – defineret som 0.16mm^2) og/eller
3 eller 4 af følgende:

- øget cellularitet
- små celler med høj kerne/cytoplasma ratio
- prominere nucleoli
- tab af lobulær arkitektur (solid-patternless)
- foci af ”spontan” eller ”geografisk” nekrose, der ikke kan forklares ved preoperativ tumor embolisering

Chordoid meningeom

Clear celle meningeom (intrakranielt)

WHO grad III: anaplastisk meningeom

Øget mitotisk index: 20 eller flere mitoser per 10HPF – og/eller
Tydelige tegn på malignitet i forhold til kriterier som under atypi beskrevet

Hjerneinvasion

Invasion i hjernen i form af irregulære, tungelignende protusioner af tumorceller ind i parenkymet uden mellemliggende leptomeninges. Tilstedeværelse af hjerneinvasion peger på større recidiv hyppighed, således at WHO grad I og grad II meningeomer begge har recidiv og mortalitet som atypiske meningeomer.

Recidivfrekvens (indenfor 20 år)

Meningeomer, WHO grad I	7-25 %
Meningeomer, WHO grad II	29-52 %
Meningeomer, WHO grad III	50-94 %

BILAG C

Genetiske forandringer i Meningeomer

Meningeom grad I

-22q (40-70%)
NF2 mutation
Tab af 4.1B expression (20-50 %)
Tab af TSLC1 expression (30-50 %)
PR expression (50-90 %)
EGFR, PDGFRB aktivering



Atypisk Meningeom grad II

-1p (40-75 %)
-6q (30 %)
-10 (30-40 %)
-14q (40-60 %)
-18q (40 %)
+1p, 9p,12q,15q,17q, 20q (30-50 % hver)
Tab af TSLC1 expression (70 %)
Tab af PR expression (60-80 %)
Telomerase/hTert aktivering (60-95 %)
Notch, WNT, IGF, VEGF aktivering



Anaplastisk Meningeom grad III

-1p (70-100 %)
-6q (50 %)
-9p21 (60-80 %)
-10 (40-70 %)
-14q (60-100 %)
-18q (60-70 % hver)
NDRG2 hypermethylering (70 %)
Tab af TSLC1 expression (70 %)
Tab af PR expression (80-90 %)
17q23 amplifikation (40 %)

14.2 Kodificering

BILAG D

Forambulant patient med formodet meningeom.

ADZ033 + D32*

Ved indlæggelse og operation bekræftes diagnosen (WHO grad I eller II).

A D32* + (T000***) + AZCA1 + AZCK0 + AZCL0

K AAB00/AAB10

Kommentar: Procedurekoderne for kraniebasisoperationer (AAE) kan anvendes, men aktuelt udløser de en mindre (urimelig) DRG-værdi.

Ved postoperativt hæmatom.

A D32* + (T000***) + AZCA1 + AZCK0 + AZCL0

B DT810C + K AAB00/AAB10

K AAB00/AAB10

K AWE00

Amb-kontrol ved formodet fjernet meningeom.

A DZ090 + D32*

Hvilket også er den ambulante diagnose fremover.

Hvis MR viser restmeningeom.

A D32* + (T000***) + AZCA4

Hvilket også er diagnosen fremover.

Hvis operation viser meningeom WHO-grad III.

A DC70* + (T000***) + AZCA1 + AZCK0 + AZCL0

K AAB00/AAB10

Kommentar: De to procedurekoder relaterer sig til kirurgens antagelse og ikke til patologidiagnosen. Det efterfølgende forløb kodes efter samme principper som ovenfor.

Tilfældigt fund af formodet meningeom.

A D32* + (T000***) + AZCA1 + AZCK2 + AZCL9

Senere kontakter.

A D32* + (T000***) + AZCA4

() : Ikke obligatorisk anatomisk lokaliserings tillægskode.

___ : Cancerregistrering

15. Referencer:

- Al-Mefty, O., Topsyakal, C., Pravdenkova, S., Sawyer, J.R., & Harrison, M.J. 2004. Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytokinetic, and cytogenetic characteristics. *J.Neurosurg.*, 100, (6) 1002-1013
- Andersen, C. & Jensen, F.T. 1998. Differences in blood-tumour-barrier leakage of human intracranial tumours: quantitative monitoring of vasogenic oedema and its response to glucocorticoid treatment. *Acta Neurochir.(Wien.)*, 140, (9) 919-924
- Barnholtz-Sloan, J.S. & Kruchko, C. 2007. Meningiomas: causes and risk factors. *Neurosurg.Focus.*, 23, (4) E2
- Bartolomei, M., Bodei, L., De, C.C., Grana, C.M., Cremonesi, M., Botteri, E., Baio, S.M., Arico, D., Sansovini, M., & Paganelli, G. 2009. Peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-DOTATOC in recurrent meningioma. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging*, 36, (9) 1407-1416
- Blitshteyn, S., Crook, J.E., & Jaeckle, K.A. 2008. Is there an association between meningioma and hormone replacement therapy? *J.Clin.Oncol.*, 26, (2) 279-282
- Bradac, G.B., Ferszt, R., Bender, A., & Schorner, W. 1986. Peritumoral edema in meningiomas. A radiological and histological study. *Neuroradiology*, 28, (4) 304-312
- Buetow, M.P., Buetow, P.C., & Smirniotopoulos, J.G. 1991. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *Radiographics*, 11, (6) 1087-1106
- Campbell, B.A., Jhamb, A., Maguire, J.A., Toyota, B., & Ma, R. 2009. Meningiomas in 2009: controversies and future challenges. *Am.J.Clin.Oncol.*, 32, (1) 73-85
- Chamberlain, M.C. & Glantz, M.J. 2008. Interferon-alpha for recurrent World Health Organization grade 1 intracranial meningiomas. *Cancer*, 113, (8) 2146-2151
- Chamberlain, M.C., Glantz, M.J., & Fadul, C.E. 2007. Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology*, 69, (10) 969-973
- Chamberlain, M.C., Tsao-Wei, D.D., & Groshen, S. 2004. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology*, 62, (7) 1210-1212
- Chamberlain, M.C., Tsao-Wei, D.D., & Groshen, S. 2006. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent meningioma. *J.Neurooncol.*, 78, (3) 271-276
- Commins, D.L., Atkinson, R.D., & Burnett, M.E. 2007. Review of meningioma histopathology. *Neurosurg.Focus.*, 23, (4) E3
- Custer, B., Longstreth, W.T., Jr., Phillips, L.E., Koepsell, T.D., & Van, B.G. 2006. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC.Cancer*, 6, 152
- Dansk Hovedpine Selskab. Referenceprogram: Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter. 2010.

Dansk Neuroonkologisk Gruppe. Retningslinjer for behandling af intrakranielle gliomer hos voksne. 2008.

Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., & Verweij, J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur.J.Cancer*, 45, (2) 228-247

Forsyth, P.A. & Posner, J.B. 1993. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology*, 43, (9) 1678-1683

Fuentes, S., Chinot, O., Dufour, H., Paz-Paredes, A., Metellus, P., Barrie-Attarian, M., & Grisoli, F. 2004. [Hydroxyurea treatment for unresectable meningioma]. *Neurochirurgie*, 50, (4) 461-467

Gabeau-Lacet, D., Engler, D., Gupta, S., Scangas, G.A., Betensky, R.A., Barker, F.G., Loeffler, J.S., Louis, D.N., & Mohapatra, G. 2009. Genomic profiling of atypical meningiomas associates gain of 1q with poor clinical outcome. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.*, 68, (10) 1155-1165

Galanis, E., Buckner, J.C., Maurer, M.J., Sykora, R., Castillo, R., Ballman, K.V., & Erickson, B.J. 2006. Validation of neuroradiologic response assessment in gliomas: measurement by RECIST, two-dimensional, computer-assisted tumor area, and computer-assisted tumor volume methods. *Neuro.Oncol.*, 8, (2) 156-165

Gjerris, F. & Brennum, J. 2004, "Tumorer i nervesystemet," In *Klinisk Neurologi og Neurokirurgi*, 4 ed. O. B. Paulson, F. Gjerris, & P. S. Sørensen, eds., København: FADLs Forlag, pp. 393-417.

Goodwin, J.W., Crowley, J., Eyre, H.J., Stafford, B., Jaeckle, K.A., & Townsend, J.J. 1993. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study. *J.Neurooncol.*, 15, (1) 75-77

Goyal, L.K., Suh, J.H., Mohan, D.S., Prayson, R.A., Lee, J., & Barnett, G.H. 2000. Local control and overall survival in atypical meningioma: a retrospective study. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 46, (1) 57-61

Grunberg, S. M. Phase III Double-blind Randomized Placebo-Controlled Study of Mifepristone (RU) for the treatment of Unresectable Meningiomas. Proc ASCO, 20: abst no 222 . 2001.

Grunberg, S.M., Weiss, M.H., Russell, C.A., Spitz, I.M., Ahmadi, J., Sadun, A., & Sitruk-Ware, R. 2006. Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma. *Cancer Invest*, 24, (8) 727-733

Grunberg, S.M., Weiss, M.H., Spitz, I.M., Ahmadi, J., Sadun, A., Russell, C.A., Lucci, L., & Stevenson, L.L. 1991. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogesterone agent mifepristone. *J.Neurosurg.*, 74, (6) 861-866

- Hahn, B.M., Schrell, U.M., Sauer, R., Fahlbusch, R., Ganslandt, O., & Grabenbauer, G.G. 2005. Prolonged oral hydroxyurea and concurrent 3d-conformal radiation in patients with progressive or recurrent meningioma: results of a pilot study. *J.Neurooncol.*, 74, (2) 157-165 available from: PM:16193387
- Hakyemez, B., Erdogan, C., Bolca, N., Yildirim, N., Gokalp, G., & Parlak, M. 2006. Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *J.Magn Reson.Imaging*, 24, (4) 817-824
- Halliday, J. & Fernandes, H. 2010. Meningioma recurrence: the efficacy and cost-effectiveness of current screening. *Br.J.Neurosurg.*, 24, (1) 55-61
- Institut for Rationel Farmakoterapi. Antiepileptika. 2009.
- Jhawar, B.S., Fuchs, C.S., Colditz, G.A., & Stampfer, M.J. 2003. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J.Neurosurg.*, 99, (5) 848-853
- Johansen, J.S., Rahbek, J., Møller, K., & Jensen, L. 2004. *Rehabilitering i Danmark*.
- Kaba, S.E., DeMonte, F., Bruner, J.M., Kyritsis, A.P., Jaeckle, K.A., Levin, V., & Yung, W.K. 1997. The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B. *Neurosurgery*, 40, (2) 271-275
- Kurland, L.T., Schoenberg, B.S., Annegers, J.F., Okazaki, H., & Molgaard, C.A. 1982. The incidence of primary intracranial neoplasms in Rochester, Minnesota, 1935-1977. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 381, 6-16
- Lamberts, S.W., Tanghe, H.L., Avezaat, C.J., Braakman, R., Wijngaarde, R., Koper, J.W., & de, J.H. 1992. Mifepristone (RU 486) treatment of meningiomas. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 55, (6) 486-490
- Lee, E., Grutsch, J., Persky, V., Glick, R., Mendes, J., & Davis, F. 2006. Association of meningioma with reproductive factors. *Int.J.Cancer*, 119, (5) 1152-1157
- Lee, H.L. & Sade, B. 2009, "Operative outcome following meningeoma surgery: A personal experience of 600 cases.," *In Meningeomas. Diagnosis, treatment and outcome.*, J. Lee, ed., London: Springer-Verlag, pp. 209-212.
- Lee, J. 2009. *Meningeomas. Diagnosis, treatment and outcome*. London, Springer-Verlag.
- Levin, V.A., Bidaut, L., Hou, P., Kumar, A.J., Wefel, J.S., Bekele, B.N., Prabhu, S., Loghin, M., Gilbert, M.R., & Jackson, E.F. 2010. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Bevacizumab Therapy for Radiation Necrosis of the Central Nervous System. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*
- Lieu, A.S. & Howng, S.L. 2000. Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res.*, 38, (1) 45-52 available from:
- Louis, D.N. 2007. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*, 4 ed. Lyon, International Agency for Research of Cancer.

- Loven, D., Hardoff, R., Sever, Z.B., Steinmetz, A.P., Gornish, M., Rappaport, Z.H., Fenig, E., Ram, Z., & Sulkes, A. 2004. Non-resectable slow-growing meningiomas treated by hydroxyurea. *J.Neurooncol.*, 67, (1-2) 221-226
- Macdonald, D.R., Cascino, T.L., Schold, S.C., Jr., & Cairncross, J.G. 1990. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J.Clin.Oncol.*, 8, (7) 1277-1280
- Mason, W.P., Gentili, F., Macdonald, D.R., Hariharan, S., Cruz, C.R., & Abrey, L.E. 2002. Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. *J.Neurosurg.*, 97, (2) 341-346
- Muhr, C., Gudjonsson, O., Lilja, A., Hartman, M., Zhang, Z.J., & Langstrom, B. 2001. Meningioma treated with interferon-alpha, evaluated with [(11)C]-L-methionine positron emission tomography. *Clin.Cancer Res.*, 7, (8) 2269-2276
- Nakamura, M., Roser, F., Michel, J., Jacobs, C., & Samii, M. 2003. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery*, 53, (1) 62-70
- Newton, H.B. 2007. Hydroxyurea chemotherapy in the treatment of meningiomas. *Neurosurg.Focus.*, 23, (4) E11
- Newton, H.B., Slivka, M.A., & Stevens, C. 2000. Hydroxyurea chemotherapy for unresectable or residual meningioma. *J.Neurooncol.*, 49, (2) 165-170
- Norden, A.D., Drappatz, J., & Wen, P.Y. 2007. Targeted drug therapy for meningiomas. *Neurosurg.Focus.*, 23, (4) E12
- Norden, A.D., Drappatz, J., & Wen, P.Y. 2009. Advances in meningioma therapy. *Curr.Neurol.Neurosci.Rep.*, 9, (3) 231-240
- Olivero, W.C., Lister, J.R., & Elwood, P.W. 1995. The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. *J.Neurosurg.*, 83, (2) 222-224
- Park, B. J., Kim, H. K., Sade, B., & Lee, J. 2009, "Epidemiology," In *Meningeomas. Diagnosis, treatment and outcome.*, J. Lee, ed., London: Springer-Verlag, pp. 11-14.
- Perry, A., Stafford, S.L., Scheithauer, B.W., Suman, V.J., & Lohse, C.M. 1997. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am.J.Surg.Pathol.*, 21, (12) 1455-1465
- Pollak, L., Walach, N., Gur, R., & Schiffer, J. 1998. Meningiomas after radiotherapy for tinea capitis--still no history. *Tumori*, 84, (1) 65-68
- Radhakrishnan, K., Mokri, B., Parisi, J.E., O'Fallon, W.M., Sunku, J., & Kurland, L.T. 1995. The trends in incidence of primary brain tumors in the population of Rochester, Minnesota. *Ann.Neurol.*, 37, (1) 67-73
- Ragel, B. & Jensen, R.L. 2003. New approaches for the treatment of refractory meningiomas. *Cancer Control*, 10, (2) 148-158

- Rockhill, J., Mrugala, M., & Chamberlain, M.C. 2007. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurg.Focus.*, 23, (4) E1
- Rogers, L. & Mehta, M. 2007. Role of radiation therapy in treating intracranial meningiomas. *Neurosurg.Focus.*, 23, (4) E4
- Rosenthal, M.A., Ashley, D.L., & Cher, L. 2002. Treatment of high risk or recurrent meningiomas with hydroxyurea. *J.Clin.Neurosci.*, 9, (2) 156-158
- Russell, E.J., George, A.E., Kricheff, I.I., & Budzilovich, G. 1980. Atypical computed tomography features of intracranial meningioma: radiological-pathological correlation in a series of 131 consecutive cases. *Radiology*, 135, (3) 673-682
- Sadamori, N., Shibata, S., Mine, M., Miyazaki, H., Miyake, H., Kurihara, M., Tomonaga, M., Sekine, I., & Okumura, Y. 1996. Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic-bomb survivors. *Int.J.Cancer*, 67, (3) 318-322
- Sadetzki, S., Modan, B., Chetrit, A., & Freedman, L. 2000. An iatrogenic epidemic of benign meningioma. *Am.J.Epidemiol.*, 151, (3) 266-272
- Schankin, C.J., Ferrari, U., Reinisch, V.M., Birnbaum, T., Goldbrunner, R., & Straube, A. 2007. Characteristics of brain tumour-associated headache. *Cephalalgia*, 27, (8) 904-911
- Schrell, U.M., Rittig, M.G., Anders, M., Koch, U.H., Marschalek, R., Kiesewetter, F., & Fahlbusch, R. 1997. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. *J.Neurosurg.*, 86, (5) 840-844
- Shoshan, Y., Chernova, O., Juen, S.S., Somerville, R.P., Israel, Z., Barnett, G.H., & Cowell, J.K. 2000. Radiation-induced meningioma: a distinct molecular genetic pattern? *J.Neuropathol.Exp.Neurol.*, 59, (7) 614-620
- Simpson, D. 1957. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 20, (1) 22-39
- Sinha, S., Bastin, M.E., Wardlaw, J.M., Armitage, P.A., & Whittle, I.R. 2004. Effects of dexamethasone on peritumoural oedematous brain: a DT-MRI study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 75, (11) 1632-1635
- Skjoeth, J. & Bjerre, P.K. 1997. Effect of glucocorticoids on ICP in patients with a cerebral tumour. *Acta Neurol.Scand.*, 96, (3) 167-170
- Smith, J.S., Quinones-Hinojosa, A., Harmon-Smith, M., Bollen, A.W., & McDermott, M.W. 2005. Sex steroid and growth factor profile of a meningioma associated with pregnancy. *Can.J.Neurol.Sci.*, 32, (1) 122-127
- Soyuer, S., Chang, E.L., Seleky, U., Shi, W., Maor, M.H., & DeMonte, F. 2004. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. *Radiother.Oncol.*, 71, (1) 85-90

Strojan, P., Popovic, M., & Jereb, B. 2000. Secondary intracranial meningiomas after high-dose cranial irradiation: report of five cases and review of the literature. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 48, (1) 65-73

Sundhedsstyrelsen. ICF - den danske vejledning og eksempler fra praksis. 2005a. Sundhedsstyrelsen.

Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for epilepsi. 2005b.

Sundhedsstyrelsen. Vejledning om neurologiske sygdomme og kørekort. 2008.

Sundhedsstyrelsen. Cancerregisteret 2008. 2009. Sundhedsstyrelsen.

Vernooij, M.W., Ikram, M.A., Tanghe, H.L., Vincent, A.J., Hofman, A., Krestin, G.P., Niessen, W.J., Breteler, M.M., & van der Lugt, A. 2007. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N.Engl.J.Med.*, 357, (18) 1821-1828

Wen, P.Y., Macdonald, D.R., Reardon, D.A., Cloughesy, T.F., Sorensen, A.G., Galanis, E., Degroot, J., Wick, W., Gilbert, M.R., Lassman, A.B., Tsien, C., Mikkelsen, T., Wong, E.T., Chamberlain, M.C., Stupp, R., Lamborn, K.R., Vogelbaum, M.A., van den Bent, M.J., & Chang, S.M. 2010. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J.Clin.Oncol.*, 28, (11) 1963-1972

Weston, G.J., Martin, A.J., Mufti, G.J., Strong, A.J., & Gleeson, M.J. 2006. Hydroxyurea treatment of meningiomas: a pilot study. *Skull.Base.*, 16, (3) 157-160

Wigertz, A., Lonn, S., Mathiesen, T., Ahlbom, A., Hall, P., & Feychting, M. 2006. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *Am.J.Epidemiol.*, 164, (7) 629-636

