

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av meningeomer

RAPPORT
IS-2937

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av meningeomer

Utgitt 12/2020, 1. utgave
Bestillingsnummer IS-2937
ISBN 978-82-8081-623-8

Utgitt av Helsedirektoratet
Avdeling spesialisthelsetjenester
Pb. Pb. 220 Skøyen
0213 Oslo

Besøksadresse
Vitaminveien 4, Oslo

Telefon 810 20 050
E-post postmottak@helsedir.no

Design Itera as

www.helsedirektoratet.no

Nettadresse
www.helsedirektoratet.no/publikasjoner
Nettversjon:
www.helsebiblioteket.no

Forord

Nasjonale handlingsprogram med faglige retningslinjer for kreft skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for retningslinjene er leger og legespesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi, patologi og fastleger. De vil også være av interesse for andre faggrupper som er involvert i behandling og oppfølging av kreftpasienter og deres pårørende.

Nasjonale faglige retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap. De nasjonale faglige retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet, og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forvarlighet og god kvalitet i tjenesten.

Nasjonale faglige retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale faglige retningslinjer, vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale faglige retningslinjene, bør en dokumentere dette, og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale faglige retningslinjene kan følges.

Helsedirektoratet takker arbeidsgruppen for stor innsats i utarbeidelsen av handlingsprogrammet. Vi håper handlingsprogrammet vil være et nyttig arbeidsredskap ved behandling av pasienter med meningeomer. Innholdet i den nasjonale retningslinjen for meningeomer vil vurderes årlig, og om nødvendig oppdateres.

Disse nasjonale faglige retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med meningeomer er publisert 4. desember 2020.



Bjørn Guldvog
helsedirektør

Innhold

FORORD	3
INNHold	4
SAMMENDRAG AV ANBEFALINGENE	7
1 INNLEDNING	9
2 EPIDEMIOLOGI	11
2.1 Forekomst	12
2.2 Anatomisk klassifikasjon	12
2.3 Patogenese.....	12
3 FOREBYGGING	13
3.1 Primærforebygging	14
3.2 Forebygging i helsetjenesten	14
3.3 Miljøfaktorer og meningeomer.....	14
3.3.1 Ioniserende stråling	14
3.3.2 Hormonelle faktorer	15
3.3.3 Brystkreft	15
3.3.4 Fedme	15
3.3.5 Andre	15
BAKGRUNN.....	16
4 FORLØPSTIDER	17
5 DIAGNOSTIKK OG UTREDNING	19
5.1 Symptomer og funn	20
5.1.1 Epileptiske anfall.....	20
5.1.2 Fokalnevrologiske utfall.....	20
5.1.3 Endret mental status	21
5.1.4 Obstruktiv hydrocephalus.....	21
5.2 Utredning	21
5.2.1 Sykehistorie	22
5.3 Kliniske undersøkelser.....	22
5.4 Bildediagnostiske undersøkelser.....	22
5.4.1 CT	22
5.4.2 MR.....	23
5.4.3 Positronemisjonstomografi (PET)	23
5.4.4 Cerebral angiografi	24
5.4.5 Radiologiske differensialdiagnoser.....	24
5.5 Laboratorieprøver	24
5.6 Utredningsforløp.....	24
5.7 Stadielinndeling.....	25
6 GENETIKK/ ARVELIG MENINGEOM	26
6.1 Nevrofibromatose type 2	27
6.2 Schwannomatose.....	27

7	BEHANDLING	28
7.1	Kirurgi.....	30
7.1.1	Reseksjonsgrad	31
7.1.2	Mål	31
7.1.3	Postoperativ MR-kontroll	31
7.1.4	Kirurgisk morbiditet og mortalitet.....	32
7.2	Strålebehandling	32
7.2.1	Adjuvant strålebehandling etter subtotal kirurgisk reseksjon.....	33
7.2.2	Adjuvant strålebehandling etter total kirurgisk fjernelse.....	34
7.2.3	Strålemodaliteter.....	35
7.2.4	Partikkelterapi	36
7.3	Medikamentell behandling	37
7.3.1	Progesteron-reseptorhemmere.....	37
7.3.2	Østrogen-reseptorhemmere	37
7.3.3	Androgen-reseptorhemmere	37
7.3.4	Kjemoterapi	37
7.3.5	Interferon alfa-2b	37
7.3.6	Somatostatinanaloger	37
7.3.7	PDGFR-hemmere	37
7.3.8	EGFR-hemmere.....	38
7.3.9	Angiogenesehemmere.....	38
7.4	Supplerende behandling	38
7.4.1	Ernæring	38
7.4.2	Fysisk aktivitet	38
7.4.3	Psykososiale tiltak.....	38
7.4.4	Perioperativ medisinsk behandling	38
7.5	Organisering av behandling	39
8	OPPFØLGING OG KONTROLL	41
8.1	Kontroller	42
8.1.1	Ubehandlede svulster	42
8.1.2	Meningeom WHO grad I	42
8.1.3	Meningeom WHO grad II	42
8.1.4	Meningeom WHO grad III	42
8.2	Fastlegens rolle	43
8.3	Seneffekter og senbivirkninger	43
8.4	Rehabilitering	43
9	BEHANDLING AV RECIDIV	44
9.1	Kirurgi.....	45
9.2	Strålebehandling	45
9.3	Medikamentell behandling	45
9.4	Supplerende behandling (andre palliative tiltak, ernæring, fysisk aktivitet, psykososiale tiltak)	45
9.5	Organisering av behandling	45
10	SJELDNE SVULSTER	46
11	PATOLOGI	48
11.1	Gradering av meningeomer	49
11.1.1	WHO grad I	49
11.1.2	WHO grad II	49
11.1.3	WHO grad III	49
11.2	Aktuelle immunhistokjemiske undersøkelser ved meningeomer.....	50
11.2.1	EMA.....	50
11.2.2	Ki67	50

12	METODE OG PROSESS	51
12.1	Hva er nasjonale retningslinjer?.....	52
12.2	Kunnskapsbasert prosess.....	52
12.3	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave 2020.....	53
12.3.1	Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet.....	53
12.3.2	Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for hjernesvulst generelt.....	54
12.4	Habilitet.....	54
12.5	Oppdatering av retningslinjene.....	54
	APPENDIX	55
	Stråleappendix: Meningeomer	55
1	GENERELT	56
1.1	Konvensjonelt fraksjonert strålebehandling med lineærakselerator	56
1.2	Protonbestråling.....	56
1.3	Lett hypofraksjonert strålebehandling med lineærakselerator	56
1.4	Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling (stereotactic radiosurgery, SRS)	56
1.5	Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling med lineærakselerator.....	56
2	FORBEREDELSE AV LINEÆRAKSELERATORBASERT STRÅLEBEHANDLING	57
3	TOTALDOSE OG FRAKSJONERING	57
4	INNTEGNING AV RISIKOORGANER (OAR)	57
5	INNTEGNING AV MÅLVOLUM	58
5.1	Konvensjonelt fraksjonert og lett hypofraksjonert strålebehandling med lineærakselerator	58
5.1.1	Gross Tumor Volume (GTV)	58
5.1.2	Clinical Target Volume (CTV)	58
5.1.3	Internal Target Volume (ITV)	58
5.1.4	Planning Target Volume (PTV).....	58
5.2	Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling.....	58
5.2.1	GTV	58
5.2.2	CTV.....	58
5.2.3	ITV.....	59
5.2.4	PTV.....	59
6	DOSEPLANLEGGING	59
6.1	Konvensjonelt fraksjonert og lett hypofraksjonert strålebehandling	59
6.2	Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling.....	59
6.3	Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling	59
7	TOLERANSEGRENSER FOR RISIKOORGANER OG PRIORITERING	59
8	GJENNOMFØRING AV LINEÆRAKSELERATORBASERT STRÅLEBEHANDLING	60
9	BIVIRKNINGER UNDER OG ETTER STRÅLEBEHANDLING	60
9.1	Akutte strålereaksjoner.....	60
9.2	Senbivirkninger	61
	REFERANSER	62

Sammendrag av anbefalingene

- Dette handlingsprogrammet omhandler meningeomer
- Den eneste sikre miljøfaktor som gir risiko for meningeomer er ioniserende stråling

HENVISNING

- Pasienter med (mistanke om) meningeom skal ikke registreres i «Pakkeforløp for hjernekreft», med mindre man er usikker på om det kan dreie seg om en høygradig/malign tumor
- Pasienter med radiologisk sannsynlig meningeom skal henvises elektivt til nevrokirurg for vurdering

DIAGNOSTIKK OG UTREDNING

- De fleste meningeomer diagnostiseres som tilfeldig bifunn og gir lite eller ingen symptomer
- Radiologisk diagnostikk av meningeomer skal alltid utføres med MR tumorprotokoll. Minimumskrav av serier er T1 før og etter kontrast, T2 og FLAIR
- Alle pasienter med radiologisk diagnostisert meningeom skal henvises til nevrokirurg for vurdering
- Histopatologisk diagnose er et viktig og avgjørende supplement til radiologi når endelig diagnose skal stilles for pasienter som blir operert for antatt meningeom
- Gradering av meningeomer skjer på bakgrunn av histopatologiske aggresivitetstrekk

BEHANDLING

- Behandling av pasienter med meningeom krever en balanse mellom definitiv svulstbehandling og unngåelse av nevrologisk skade som følge av behandlingen
- Pasienter med små, asymptomatiske, tilfeldig oppdagede meningeomer kan ofte observeres ubehandlet
- Vekst av og/eller symptomer fra meningeomer kan gi indikasjon for behandling
- Hovedbehandlingsmodalitet for meningeomer er kirurgi
- Komplette reseksjon er å vurdere som kurativ behandling og bør planlegges dersom mulig uten for stor risiko for komplikasjoner
- Kombinasjon av kirurgi og stråleterapi bør vurderes dersom et meningeom ikke er tilgjengelig for komplett reseksjon

- Simpson grad I-reseksjon tilstrebes vanligvis ved olfactorius-meningeomer, laterale kilebensmeningeomer, konveksitetsmeningeomer, falx-meningeomer, parasagittale meningeomer i fremre tredjedel av sinus sagittalis superior, samt tentorium cerebelli-meningeomer og noen bakre skallegrupsmeningeomer.
- Simpson grad II-reseksjon kan være mer hensiktsmessig for mindre tilgjengelige svulster, som for eksempel mediale kilebensmeningeomer, parasellære meningeomer, parasagittale meningeomer som involverer bakre to tredjedeler av sinus sagittalis superior, noen bakre skallegrupsmeningeomer og petroclivale meningeomer.
- Simpson grad III-reseksjon kan være mer hensiktsmessig for synsnerveskjedemeningeomer og sinus cavernosus-meningeomer hvor man planlegger en postoperativ adjuvant fokusert strålebehandling, særlig hvis det er foreligget et atypisk eller ondartet meningeom.
- Ved behandlingsindikasjon og kontraindikasjon mot kirurgi eller dersom pasienten motsetter seg kirurgi er strålebehandling indisert.
- All strålebehandling av meningeomer forutsetter volumbasert radiologisk diagnostikk (oftest T1 postkontrastserie) og doseplanlegging
- Indikasjon for strålebehandling av meningeomer bør vurderes individuelt
- I følgende situasjoner er det i utgangspunktet indikasjon for strålebehandling
 - Ikke-resektable WHO grad I svulster som er symptomatiske
 - WHO grad II svulster som ikke er fjernet fullstendig (og viser vekst)
 - Alle WHO grad III svulster
- SRS (stereotactic radiosurgery) egner seg best for mindre (<2–3 cm) meningeomer WHO grad I og eventuelt WHO grad II i noe avstand (2–3 mm) fra kritiske strukturer
- Ved SRS av meningeomer bør målvolument motta 12–15 Gy som minimumsdose
- Ved normofraksjonert (fraksjonsdoser på 1.8-2.0 Gy) strålebehandling av meningeomer bør
 - Totaldose være 54 Gy for WHO grad I svulster
 - Totaldose være 59.4–60 Gy for WHO grad II–III svulster
 - Fraksjonsdose være 1.8–2 Gy
 - Behandlingstid være 6–7 uker
- For pasienter under 60 år bør man ved fraksjonert strålebehandling vurdere å bruke protoner heller enn fotoner
- Per i dag har man ingen effektiv medikamentell tumorrettet behandling for meningeomer

KONTROLLER

- Kontrollene skal først og fremst avdekke meningeomrecidiv, men skal også inneholde evaluering av plager etter svulstsykdom og behandling for derigjennom å vurdere rehabiliteringsbehov
- Postoperativ kontroll med MR caput bør gjøres innen 72 timer for å vurdere reseksjonsgrad og eventuelle kirurgisk relaterte komplikasjoner
- Neste postoperative MR-kontroll for pasienter med meningeom WHO grad I bør utføres senest 12 måneder postoperativt
- Neste postoperative kontroll for pasienter med meningeom WHO grad II og III bør utføres senest henholdsvis 6 og 3 måneder postoperativt
- Første postirradiære kontroll bør utføres cirka 3 måneder etter avsluttet strålebehandling

1 Innledning

Dette handlingsprogrammet omhandler meningeomer. De aller fleste meningeomer er godartede svulster som pasientene kureres for. Insidensen har økt i takt med tilgang på bedret diagnostikk og meningeomer er nå den vanligste hjernesvulstentitet. Omkring 1 % av befolkningen har meningeom og de fleste trenger ingen behandling. Overbehandling av asymptotiske pasienter bør unngås. Kirurgi er hovedbehandlingen ved symptomatiske svulster og bare unntaksvis er det aktuelt med supplerende terapi som i så fall gis i form av strålebehandling. Også ved radiologisk vekst bør man vurdere behandling.

Det bør nevnes at kriteriene for å stille diagnosen atypisk meningeom ble endret i 2016 (1), og dette vil medføre at man vil diagnostisere flere WHO grad II meningeomer enn tidligere.

2 Epidemiologi

Meningeom er den hyppigste primære hjernesvulsten og utgjør om lag en tredjedel av alle primære hjerne- og ryggmargsvulster (2). Meningeomer utgår fra arachnoidale celler i dura mater og veksten er oftest langsom. De infiltrerer vanligvis dura mater og falx cerebri, men kan også infiltrere ben, hjernevev, og i sjeldne tilfeller også subkutant vev og muskulatur. Selv om de fleste meningeomene er godartede, kan deres plassering i sentralnervesystemet forårsake alvorlig morbiditet eller dødelighet ved at svulsten utøver trykk mot omkringliggende hjernevev.

2.1 Forekomst

Ifølge Kreftregisteret registreres cirka 450 nye tilfeller per år i Norge (3). Forekomsten av meningeom øker gradvis med alderen og median alder ved diagnose er 65 år (4).

Meningeomer er sjeldne hos barn (5), bortsett fra ved arvelige syndromer som for eksempel nevrofibromatose type 2 (NF2). Terapeutisk strålebehandling disponerer for meningeomer senere i livet (6;7).

Meningeomer er 2–3 ganger hyppigere hos kvinner enn hos menn (8;9). For spinale meningeomer, som utgjør cirka 10 % av alle meningeomer, er den kjønnsbetingede skjevfordelingen enda høyere, cirka 9 til 1. Denne skjevfordelingen er imidlertid mindre tydelig eller fraværende ved atypiske eller anaplastiske meningeomer, hos barn, og ved stråleinduserte meningeomer.

2.2 Anatomisk klassifikasjon

I tillegg til histopatologisk klassifikasjon (se kapittel 11), inndeles meningeomene også gjerne etter antatt anatomisk utgangspunkt (for eksempel kilebensvinge, falx cerebri, konveksitet).

Meningeomer kan også oppstå i spinalkanalen og sjeldnere i øyehulen eller bihulene.

2.3 Patogenese

Den best karakteriserte genetiske endringen i meningeomer er tap av kromosom 22, som i mange tilfeller er assosiert med mutasjoner i nevrofibromatose type 2 (NF2) genot lokalisert på den lange arm av kromosom 22. NF2-mutasjoner er til stede i omtrent halvparten av sporadiske meningeomer, oftere hos pasienter med høyere grad svulster (10).

Genomisk sekvensanalyse har identifisert flere onkogene mutasjoner i en liten undergruppe av ikke-NF2 mutante meningeomer som har potensielle terapeutiske implikasjoner. Mutasjoner i TRAF7, en pro-apoptotisk ubiquitin-ligase, ble identifisert i omtrent en fjerdedel av svulstene i en studie (11), men deres patogenetiske rolle er uklar. En annen studie fant onkogene mutasjoner i PI3KA i cirka 7 % av meningeomene og hovedsaklig i skallebasismeningeomer (12). Aktivering av mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) synes også å være vanlig i meningeomer, noe som kan være interessant terapeutisk (13).

ANBEFALING/BAKGRUNN

- Det diagnostiseres ca 450 meningeomer i Norge hvert år

3 Forebygging

En rekke faktorer er undersøkt med tanke på en mulig sammenheng med utvikling av meningeomer og andre hjernesvulster. Faktorene som er studert mest og som kan spille en potensielt etiologisk rolle diskuteres. De aller fleste meningeomer er imidlertid sporadiske.

3.1 Primærforebygging

Det fremgår av punkt 3.3 at ioniserende stråling, inkludert strålebehandling, er den eneste kjente, sikre risikofaktor for utvikling av meningeomer (foruten arvelige tilstander). Primærforebygging relatert til meningeomer er derfor å sikre at man ikke blir utsatt for unødig ioniserende stråling.

3.2 Forebygging i helsetjenesten

Se punkt 3.1 Korrekt indikasjonsstilling for undersøkelser som involverer ioniserende stråling, og tilsvarende for strålebehandling, er sentrale forebyggingstiltak i helsetjenesten.

3.3 Miljøfaktorer og meningeomer

3.3.1 Ioniserende stråling

Eksponering for ioniserende stråling er den viktigste eksogene risikofaktor for utvikling av meningeom (14). Stråle-induserte meningeomer har en høyere forekomst av patohistologisk heterogenitet og atypi sammenlignet med sporadiske meningeomer. Den absolutte risikoen for meningeom etter strålebehandling er ikke kjent, men det er en latenstid på mange år. Epidemiologiske studier har observert at forekomsten fortsetter å stige selv etter flere tiår og risikoen synes høyest blant pasienter behandlet i ung alder (6;14-16).

3.3.1.1 Strålebehandling

Terapeutisk stråling medfører eksponering av sentralnervesystemet, enten som en direkte konsekvens av behandlingen eller ved tilfeldig eksponering. Kliniske situasjoner hvor dette er spesielt viktig omfatter:

- Strålebehandling for primær sykdom i sentralnervesystemet
- Strålebehandling for svulster i hode- og nakkeregionen
- Profylaktisk kraniospinal bestråling for behandling av ulike maligniteter

3.3.1.2 Tilfeldig stråling

En forbindelse mellom stråling og etterfølgende utvikling av meningeom er observert i en rekke andre sammenhenger:

- Frem til 1950-tallet ble lave stråledoser brukt til å behandle tinea capitis. En analyse av over 11 000 barn behandlet for tinea capitis på denne måten viste syv ganger økning i forekomsten av meningeom, med en gjennomsnittlig latenstid på 36 år (17).
- Flere studier har rapportert økt risiko for meningeom forbundet med hyppige røntgenundersøkelser av tenner (18-20), særlig etter høy eksponering i barndommen og først og

fremst i en tid da stråledosen ved dental røntgendiagnostikk var høyere enn med dagens teknologi.

- Hyppig bruk av diagnostisk CT caput kan også være forbundet med en økt risiko for hjernesvulst, inkludert meningeomer (21).
- For kontroll av sveisesømmer i industri benyttes røntgenstråling til å detektere defekter i materialet. Økt røntgenstråleeksponering i denne forbindelse kan være forbundet med økt risiko for meningeomer (22).

3.3.2 Hormonelle faktorer

Hormonelle faktorer kan ha en rolle i utviklingen av meningeomer. Kvinner har en høyere forekomst av meningeomer sammenlignet med menn og ratioen mellom kvinne og mann er høyest gjennom de beste reproduktive årene og synker hos eldre voksne. Progesteron- og androgenreseptorer finnes i omtrent to tredjedeler av svulstene, mens østrogenreseptorer har blitt identifisert i cirka 10 % av tilfellene (23-25). Flere observasjonsstudier har lett etter en mulig sammenheng mellom enten hormonbehandling eller p-pillebruk og risiko for meningeom, men resultatene har ikke vært entydige (2;26-32). En meta-analyse av studier som inkluderte over 1600 meningeompasienter fant at langvarig bruk av hormonbehandling var assosiert med en liten, men signifikant økning i risikoen for meningeom (relativ risiko [RR] 1,35; 95 % KI: 1,2–1,5) (32). I studier som skilte mellom østrogen alene versus kombinerte østrogen-gestagen hormonpreparater fant man at østrogenpreparater, men ikke kombinasjonspreparater, var assosiert med økt risiko for meningeom (RR 1,31). Dette tilsvarer en absolutt risikøkning på tilnærmet 2 per 10 000 brukere i løpet av fem år. Noen, men ikke alle, studier har antydnet en beskyttende effekt av røyking mens høy kroppsmasse-indeks (BMI) gir økt risiko. Dette kan skyldes deres effekter på det endogene østrogennivået (26;29-31). Man har derfor spekulert i om kvinnelige hormoner har patogenetisk betydning, men kliniske forsøk med antihormonell behandling ved meningeomer har vært uten sikker effekt.

3.3.3 Brystkreft

En moderat økt risiko for meningeom har blitt rapportert hos kvinner med brystkreft, og en tilsvarende økning i forekomsten av brystkreft har blitt observert hos kvinner med meningeom (33). Hvorvidt dette forholdet skyldes delte hormonelle risikofaktorer, andre risikofaktorer som forårsaker begge svulstsykdommene, eller en underliggende genetisk predisposisjon er uklart (2).

3.3.4 Fedme

En positiv sammenheng mellom BMI og meningeom har blitt rapportert i flere store observasjonsstudier, med odds ratio mellom 1,4 og 2,1 (29;34-38). Dette forholdet kan være relatert til endogene hormonelle faktorer, ettersom fedme er assosiert med høyere nivåer av østrogen og andre vekstfaktorer. Høy BMI er en velkjent risikofaktor for en rekke andre neoplasmer, inkludert øsofaguskarinom, livmorkreft, tykktarmskreft, og brystkreft (39).

3.3.5 Andre

Flere studier har vurdert hvorvidt hodeskade er en etiologisk faktor for meningeomer, men resultatene har vært tvetydige (40;41). I de fleste studiene har tidligere hodeskade vært selvrapporert og trolig foreligger det betydelige skjevheter i slike studier. Skader øker dessuten sannsynlighet for at bildediagnostikk blir utført, noe som øker forekomst av tilfeldig påviste meningeomer.

Andre studier har sett på en mulig sammenheng mellom mobiltelefonbruk og påfølgende utvikling av hjernesvulster. I dag er det ingen bevis som understøtter en årsakssammenheng (2), men den svært lange latenstiden man kan se etter ioniserende stråling tyder på at lengre oppfølgingstid er nødvendig før man sikkert kan konkludere.

BAKGRUNN

- Den eneste sikre miljøfaktor som gir risiko for meningeomer er ioniserende stråling

4 Forløpstider

I 2015 ble «[Pakkeforløp for hjernekreft](#)» innført i helsetjenesten, sammen med øvrige Pakkeforløp for kreft. «Pakkeforløp for hjernekreft» ble sist revidert i 2020.

Pasienter med meningeomer skal ikke inkluderes i «Pakkeforløp for hjernekreft» med mindre det dreier seg om et malignt meningeom WHO grad III. Er det for en pasient begrunnet mistanke om hjernesvulst, men usikkert om pasienten faktisk har hjernesvulst og/eller eventuelt hvilken type, det være seg før eller etter billeddiagnostikk, så skal pasienten inkluderes i «Pakkeforløp for hjernekreft» til man har en diagnostisk avklaring.

Pasienter med radiologisk sannsynlig meningeom skal henvises elektivt til nevrokirurg for vurdering.

ANBEFALINGER

- Pasienter med (mistanke om) meningeom skal ikke registreres i «Pakkeforløp for hjernekreft», med mindre man er usikker på om det kan dreie seg om en høygradig/malign tumor
- Pasienter med radiologisk sannsynlig meningeom skal henvises elektivt til nevrokirurg for vurdering

5 Diagnostikk og utredning

Fastlegen er viktig for diagnostisering og oppfølging av pasienter med meningeom. Mange pasienter er asymptomatiske og ikke sjelden vil diagnosen være på bakgrunn av et tilfeldig funn på MR. Fastlege vil henvide til spesialisthelsetjenesten og informere pasienten om at dette blir gjort, samt gi innledende informasjon om mistenkt diagnose. Dersom pasienten er symptomatisk bør dette presiseres i henvisningen til spesialisthelsetjenesten. Oppfølging av pasienter med (tidligere) meningeom vil skje i samarbeid mellom spesialisthelsetjenesten og fastlege. Fastlege bør ha et særskilt fokus på å avdekke symptomer hos pasienter med kjent meningeom eller som tidligere er behandlet for meningeom.

Helsedirektoratet har i samarbeid med en arbeidsgruppe av fastleger, utarbeidet et dokument som beskriver [fastlegenes rolle ved kreft](#).

Det vises også til [nasjonal veileder for pårørende](#).

5.1 Symptomer og funn

De fleste pasienter med meningeom har få eller ingen symptomer og er tilfeldige bifunn ved nevreradiologiske undersøkelser. I en studie med 2000 friske personer som gjennomgikk cerebral MR som en del av en forskningsstudie av aldring, påviste man asymptomatiske meningeomer hos 0,9 % og at forekomsten øker med alderen (42). Meningeomforekomst øker dessuten med bedre tilgang på MR (43).

For symptomgivende meningeomer bestemmes symptomene av meningeomets lokalisasjon, størrelse, og veksthastighet. Enkelte pasienter kan ha epileptiske anfall som første tegn på et meningeom. Oftest finner man fokalnevrologiske symptomer. Objektivt finnes nevrologiske utfall som synsfeltutfall, synstap, tap av luktesans, pareser, endring av personlighet, og så videre. Trykksymptomer (hodepine, kvalme, oppkast, eller redusert bevissthet) oppstår ofte sent og da gjerne som følge av ødemutvikling omkring tumor.

5.1.1 Epileptiske anfall

Krampeanfall kan sees preoperativt hos opptil 30 % av pasientene med intrakranielt meningeom (44). Risiko for anfall er økt dersom meningeomet er lokalisert ved falx cerebri, parasagittalt eller over konveksiteten, samt ved svulster som har perifokalt ødem.

5.1.2 Fokalnevrologiske utfall

Meningeomer, og særlig skallebasismeningeomer, kan gi en rekke lokalisasjonsbestemte fokalnevrologiske utfall. Eksempler på slike forandringer er:

5.1.2.1 Tap av luktesans

Anosmi er typisk ved meningeomer nær luktenerven (olfactorius-meningeomer) eller nær luktesenteret (mediale kilebensmeningeomer).

5.1.2.2 Synstap

Meningeomer kan påvirke synssansen på mange ulike måter:

- Synstap, særlig monookulære, blir ofte oversett tidlig i sykdomsforløpet, men er vanlig ved meningeomer som affiserer synsbanene, for eksempel mediale kilebensmeningeomer.
- Bitemporale synsfeltutfall kan være forårsaket av parasellære meningeomer.
- Monookulær synsnerveatrofi med konkomittant papilleødem i det kontralaterale øyet (Foster-Kennedy syndrom) finnes ofte ved parasellære eller subfrontale meningeomer.
- Progressivt, ensidig synstap, som kan forveksles med optikusnevritt, kan være forårsaket av synsnerveskjede-meningeomer.
- Større intraventrikulære meningeomer kan gi karakteristiske retrochiasmatiske synsfeltutfall på grunn av kompresjon av synsbanen eller synsstrålingen.

5.1.2.3 Dobbeltsyn

Intermitterende eller lettgradig svekkelse av øyemotilitet, med ditto diplopi, kan ofte finnes ved meningeomer i sinus cavernosus på grunn av affeksjon av 3., 4., og/eller 6. hjernenerve.

5.1.2.4 Ansiktssmerter

Meningeomer i sinus cavernosus, cavum Meckeli, eller ved porus trigeminalis kan gi unilaterale ansiktssmerter fra 5. hjernenerve. Disse ligner på de smertene man kan se ved trigeminus-nevralgi.

5.1.2.5 Hørselstap

Et meningeom i den cerebellopontine vinkel medfører ofte et ensidig sensorinevralt hørselstap.

5.1.2.6 Ekstremitetsparese

Meningeomer kan forårsake karakteristiske mønstre av ekstremitetspareser:

- Et parasagittalt meningeom kan presse på motorisk cortex og medføre hemipareser i over-, såvel som underekstremiteter.
- Et meningeom i falx cerebri kan presse uni- eller bilateralt mot motorisk cortex og medføre uni- eller bilaterale underekstremitetspareser.
- Foramen magnum-meningeomer kan føre til en progressiv parese som initialt er unilateral i arm og ben, men etterhvert etterfølges av pareser i kontralaterale arm og ben.
- Meningeomer i spinalkanal gir oftest en progressiv underekstremitetsparese som ledsages av nummenhet.

5.1.3 Endret mental status

Endret mental status, med apati, uoppmerksomhet og hukommelsesvansker, kan for eksempel skyldes svære subfrontale eller kilebensvingemeningeomer.

5.1.4 Obstruktiv hydrocephalus

Svulster i bakre skallegrop kan gi obstruktiv hydrocephalus, og symptomer som hodepine med ledsagende papilleødem ved oftalmoskopi.

5.2 Utredning

Selv om differensialdiagnoser til meningeom omfatter et bredt spekter av neoplastiske og ikke-neoplastiske tilstander (se under), er disse sjeldne og nesten alltid erkjent først etter at histopatologisk vevsdiagnostikk er utført på grunn av deres kliniske og radiografiske likhet med

meningeomer. Nytten av en omfattende preoperativ utredning er derfor usikker og supplerende undersøkelser vil i all hovedsak være radiologiske.

5.2.1 Sykehistorie

Pasienter med mistenkt meningeom bør utspørres med tanke på en vurdering av risikofaktorer (se kapittel 3), spesielt om de har gjennomgått terapeutisk stråling. Stråleinduserte meningeomer har en høyere sannsynlighet for å være høygradige og multiple. Anamnesen bør også fokusere på forhold som kan forårsake durale, meningeomlignende lesjoner, inkludert hematologisk og ikke-hematologisk malignitet, sarkoidose, og tuberkulose. Genetiske tilstander som disponerer for meningeom, for eksempel nevrofibromatose type 2 (NF2) og schwannomatose, er ofte kjent for familiemedlemmer, men mangel på slektshistorie utelukker ikke disse syndromene idet de novo mutasjoner kan oppstå.

5.3 Kliniske undersøkelser

De fleste pasienter med meningeom har normale funn ved klinisk undersøkelse. Imidlertid kan ofte skallebasismeningeomer gi spesifikke utfall av hjernenerver (se over) og pasientene bør undersøkes klinisk med tanke på dette. Av og til kan konveksitetmeningeomer gi en fremtredende hyperostose med en benet kul under skalpen som kan forveksles med et osteom. Fysiske stigmata ved NF2 eller schwannomatose kan inkludere hørselstap (for NF2) eller multiple schwannomer.

5.4 Bildediagnostiske undersøkelser

Selv om en definitiv diagnose av meningeom og klassifisering som godartet, atypisk, eller ondartet (henholdsvis WHO grad I, II, eller III) krever histopatologisk undersøkelse, vil billeddiagnostikk ofte gi en tentativ diagnose og kan være tilstrekkelig diagnostisk grunnlag for behandling.

Hovedformålet med radiologisk utredning er for det første å diagnostisere en tumor, antatt tumortype, nøyaktig utbredelse, preoperativ (eventuelt preirradiær) karakterisering, samt danne utgangspunkt for kontroller med tanke på svulstens veksthastighet og/eller vekstmønster. For mer detaljert om radiologi, se det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

5.4.1 CT

På grunn av god tilgjengelighet vil CT caput ofte være den første radiologiske undersøkelsen som gjøres. På CT med kontrast ser man oftest en velavgrenset, ekstraaksial lesjon med en bred tilhefting til dura mater. Enkelte ganger sees forkalkninger eller flere lobuli. Affeksjon av tilstøtende ben i form av hypertrofi, reaktiv sklerose og/eller innvekst forekommer hos opptil halvparten av skallebasissvulstene, men er mindre vanlig ved konveksitetmeningeomer (45).

En utfordring er at meningeomer ofte er isointense sammenlignet med omkringliggende hjernevev dersom man ikke benytter seg av kontrastforsterkning. Dette kan lede til falske negative undersøkelser. Etter kontrastinjeksjon vil et meningeom typisk ha et homogent og kraftig kontrastopptak. Ved signalforandringer på MR som gir mistanke om forkalket meningeom (hypointenst T2-signal) kan CT være nyttig for å vurdere grad av kalsifisering. Vekstpotensialet i forkalkede meningeomer er oftest mer begrenset.

Det skal alltid, med mindre det foreligger kontraindikasjoner, gjøres en MR caput for nærmere karakterisering av alle hjernesvulster som oppdages på CT. Oppfølging gjøres alltid med MR caput, ikke minst på grunn av at MR ikke medfører den strålebelastningen man får med CT.

5.4.2 MR

Cerebral MR er den viktigste supplerende undersøkelsen ved mistanke om meningeom. Det bør benyttes en standard tumor MR-protokoll som omfatter T1-vektede bildeserier før og etter i.v. kontrast samt T2-vektede, FLAIR og diffusjonsvektede sekvenser. T1-serie med kontrast bør være en volumserie/tredimensjonal serie for best mulig å definere tumors størrelse og utbredelse. FLAIR-sekvens er fin for å vurdere påvirkning av hjernevevet som ligger nær meningeomet, spesielt utvikling av ødem. I en del tilfeller vil man også supplere med spesialserier som MR angiografi eller fettsupprimerte serier.

Meningeomer er isointense eller hypointense i forhold til grå substans på T1 og isointense eller hyperintense på T2-vektede bilder. De fleste meningeomer er velavgransede og skyver hjernevevet foran seg uten å infiltrere det. De har vanligvis et sterkt og homogent kontrastopptak etter gadolinium-injeksjon, men unntak finnes. Et annet fenomen som ofte sees er dural hale som beskriver en kontrastladende dural randsone omkring tumor.

Det gjøres ikke rutinemessig MR av spinalkanalen hos pasienter med mistenkt intrakranielt meningeom, men vi anbefaler MR av hodet hos pasienter med mistenkt spinalt meningeom for å se etter intrakranielle lesjoner som kan indikere enten en predisposisjon for svulster (for eksempel bilaterale acusticuschwannomer ved NF2) eller en alternativ diagnose.

Det er svært vanskelig å skille et atypisk eller ondartet meningeom fra et godartet meningeom utelukkende på grunnlag av MR-undersøkelser. Følgende tegn kan imidlertid trekke i retning av WHO grad II eller III meningeom (46-49):

- Intratumorale cystiske forandringer
- Hyperostose av tilstøtende skalleben og / eller skallebens-destruksjon
- Tumorvekst gjennom skallebasis
- Perifokalt hjerneødem
- Lav intratumoral diffusjonskoeffisient (ADC)
- Forhøyet intratumoralt cerebralt blodvolum

I noen tilfeller, for eksempel ved cystiske meningeomer, kan svulstens MR-morfologi til forveksling ligne på høygradige gliomer.

5.4.3 Positronemisjonstomografi (PET)

Noen typer PET-skanning (gjelder ikke FDG) har vist en høyere sensitivitet for deteksjon av meningeomer i noen, men ikke alle, studier (50). Imidlertid er ingen av disse bildediagnostiske funn spesifikke nok til å være av sikker klinisk nytte så langt. Videre er den første terapeutiske tilnærming for de fleste meningeomer kirurgisk fjerning dersom det er mulig, uavhengig av WHO-grad. Imidlertid kan PET komme til å spille en viktigere rolle i beslutningsprosessene omkring residiv av atypisk eller ondartede meningeomer og målvolumsdefinisjon ved de meningeomene som skal bestråles.

5.4.4 Cerebral angiografi

Cerebral digital subtraksjonsangiografi (DSA) kan anvendes for å visualisere meningiale arterielle tilførselskar. Bruken av DSA er nå begrenset til tumor-embolisering som en delkomponent i behandlingen av enkelte meningeomer.

5.4.5 Radiologiske differensialdiagnoser

Selv om meningeom er langt den vanligste årsaken til en solitær, dura-nær, ekstra-aksial intrakraniell lesjon, kan andre sykdomsprosesser involvere dura eller subduralrommet og etterligne et meningeom. Disse inkluderer lymfom, plasmocytom, metastaserende melanocytiske svulster, solitær fibrøs tumor/hemangiopericytom, gliosarkom, inflammatoriske lesjoner som sarkoidose og granulomatose, samt infeksjoner som tuberkulose (51-53). Generelt sett kan hverken CT, MR, eller PET sikkert skille slike tilstander fra et meningeom, men atypiske billedfunn som for eksempel et påfallende stort perifokalt ødem, omfattende bendestruksjon, eller klar invekst i hjernevev eller leptomeningene kan indikere en annen patogenese eller en høyere WHO-grad av meningeomet.

5.5 Laboratorieprøver

De fleste pasienter med meningeom har normale blodprøvefunn, men det er rimelig å undersøke hematologi og elektrolytter idet funn som hyperkalsemi eller anemi kan indikere differensialdiagnoser som myelom eller systemisk malignitet. Sella-nære meningeomer kan av og til påvirke hypofysefunksjonen.

Man foretar ikke rutinemessig analyse av angiotensin converting enzyme (ACE) nivå, serum protein elektroforese, urinanalyse, eller tuberkulose-screening hos ellers friske voksne. Mer omfattende utredning bør imidlertid vurderes hos immunosupprimerte og der hvor man har atypiske billedfunn (se under).

Analyse av cerebrospinalvæsken har ingen plass i utredningen av et mistenkt meningeom, men kan tidvis være hensiktsmessig der hvor man har atypiske billedfunn som for eksempel leptomeningeal oppladning som kan tyde på affeksjon av subaraknoidalrommet.

5.6 Utredningsforløp

Enten det foreligger en klinisk mistanke om meningeom, basert på anamnese eller klinisk undersøkelse, eller det foreligger en radiologisk mistanke, basert på CT, bør det utføres en MR-undersøkelse før henvisning. Dersom det klinisk og/eller radiologisk er usikkerhet rundt diagnosen og man har høygradig gliom som en aktuell differensialdiagnose, skal pasienten henvises til «Pakkeforløp for hjernekreft». Er dette avklart og man føler seg trygg på at pasienten har en benign og saktevoksende svulst, skal pasienten henvises til lokal nevrokirurgisk avdeling for vurdering. Dersom man føler seg trygg på at pasienten kan observeres uten behandling og følges med MR-kontroller, kan man la nevrologisk avdeling ta seg av oppfølgingen. Hovedregelen er imidlertid at nevrokirurg skal konsulteres. Etter vurdering av henvisning og bilder hos nevrokirurg vil asymptotiske og små meningeomer ofte bli henvist tilbake til fastlege eller lokal nevrologisk avdeling med råd om fremtidig billedmessig oppfølging og observasjon.

5.7 Stadielinndeling

Stadielinndeling er ikke aktuelt for meningeomer. De aller fleste meningeomer er benigne og gir ikke metastaser. Veldig få meningeomer er cellulært maligne, men disse kan gi fjernmetastaser både i og utenfor sentralnervesystemet.

ANBEFALINGER

- De fleste meningeomer diagnostiseres som tilfeldig bifunn og gir lite eller ingen symptomer
- Radiologisk diagnostikk av meningeomer skal alltid utføres med MR tumorprotokoll. Minimumskrav av serier er T1 før og etter kontrast, T2 og FLAIR
- Alle pasienter med radiologisk diagnostisert meningeom skal henvises til nevrokirurg for vurdering
- Histopatologisk diagnose er et viktig og avgjørende supplement til radiologi når endelig diagnose skal stilles for pasienter som blir operert for antatt meningeom
- Gradering av meningeomer skjer på bakgrunn av histopatologiske aggresivitetstrekk

6 Genetikk/ Arvelig meningeom

De aller fleste meningeomer er sporadiske, men det finnes også genetiske syndromer hvor man ser overhyppighet av meningeomer. En slik genetisk predisposisjon er best karakterisert hos pasienter med neurofibromatose type 2 (NF2) og schwannomatose. Pasienter med multippel endokrin neoplasi type 1 (MEN1) har også en økt risiko for meningeomer, men mye lavere enn ved neurofibromatose (54).

6.1 Neurofibromatose type 2

NF2 er en autosomal dominant tilstand som disponerer for flere typer svulster i nervesystemet og er forårsaket av mutasjoner i genet NF2, et tumor suppressor gen på kromosom 22. Pasienter med NF2 utvikler typisk bilaterale vestibularis-schwannomer og omtrent halvparten av dem får meningeomer – ofte multiple (55). De fleste meningeomene er intrakranielle, men intradurale, ekstramedullære spinale meningeomer kan også sees. Forekomsten øker med alderen og NF2-pasienters levetidsrisiko for å utvikle et meningeom kan være så høy som 75 % (56). Pasienter med NF2 utvikler ofte meningeomer i yngre alder enn pasienter med sporadiske meningeomer, og meningeomene er oftere atypiske eller anaplastiske (57;58).

6.2 Schwannomatose

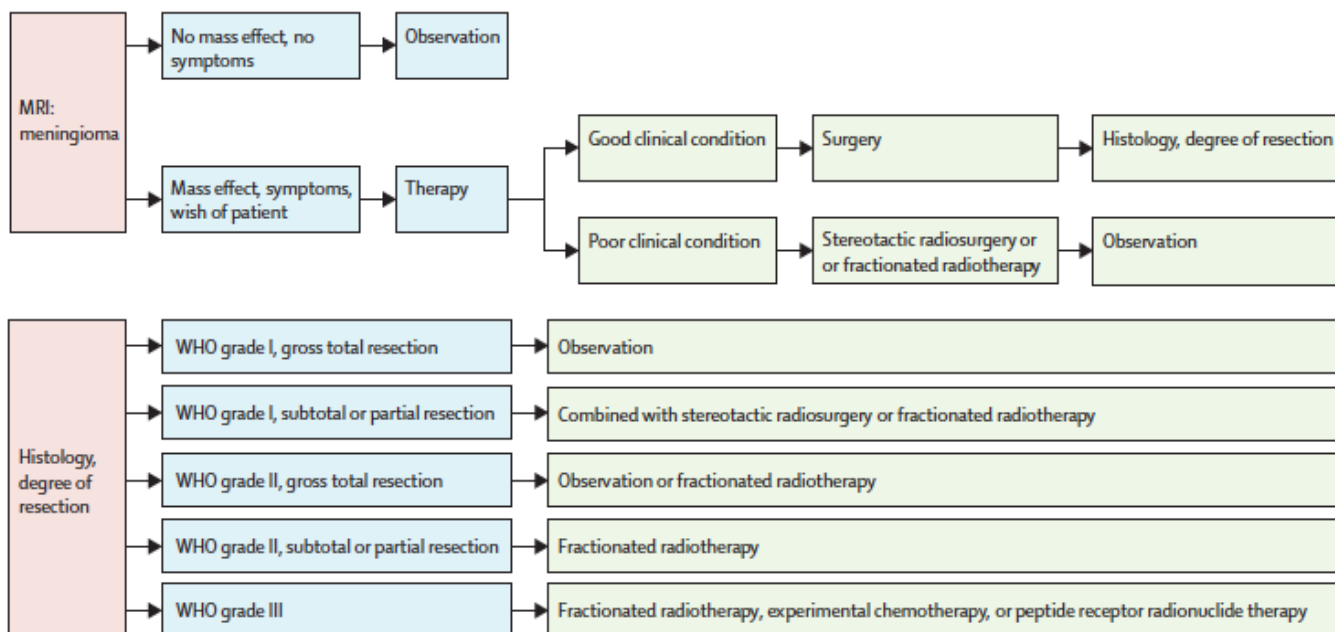
Pasienter med schwannomatose har flere schwannomer i fravær av bilaterale vestibularis-schwannomer, og meningeomer forekommer hyppig hos disse pasientene. Kimbanemutasjoner i tumor suppressor gen SMARCB1 (59) er til stede i opptil 50 % av familiære tilfeller, samt i noen av de sporadiske tilfellene.

7 Handling

Behandling av pasienter med meningeom krever en balanse mellom definitiv svulstbehandling og unngåelse av nevrologisk skade som følge av behandlingen. Pasient-spesifikke faktorer (alder, funksjonsnivå, tilstedeværelse eller fravær av symptomer, komorbiditet), meningeomets lokalisering og utbredelse i forhold til kritiske strukturer i hjernen, samt meningeomets histopatologiske egenskaper (spesielt WHO-grad) er viktige faktorer for å bestemme optimal behandling for den enkelte pasient. WHO-grad korrelerer godt med prognose og har derfor stor betydning for behandlingen av meningeomer. Pasienter med WHO grad II eller III har betydelig høyere forekomst av invasiv sykdom, lokale residiver etter primærbehandling, og en signifikant kortere totaloverlevelse enn pasienter med WHO grad I meningeom. Avhengig av disse egenskapene, kan initial behandling for pasienter med meningeom bestå av kirurgi, kirurgi pluss stråleterapi, eller strålebehandling alene. For pasienter med små, asymptomatiske eller minimalt symptomatiske lesjoner kan overvåking for å vurdere om tumor vokser være et godt alternativ. Det samme gjelder eldre pasienter med betydelig komorbiditet. EANO har utarbeidet et beslutningsdiagram ([figur 7.1](#)) som kan følges, selv om dette diagrammet nok representerer en noe mer aggressiv behandlingstilnærming enn man har praktisert i Norge. Individuelle vurderinger må alltid gjøres.

Tilfeldig oppdagede meningeomer kan forbli uendret i størrelse eller vokse svært sakte over lengre perioder. Derfor kan mange pasienter med små og asymptomatiske meningeomer trygt observeres og kun behandles dersom svulsten har dokumentert vekst eller blir symptomatisk (60-62). En beskjeden og langsom vekst hos asymptomatiske pasienter vil ikke alltid gi grunnlag for behandling da vekst kan stoppe opp og forløpet fortsatt kan være fredelig hos mange. Begrunnelsen for aktiv overvåking (jevnlige radiologiske kontroller) er illustrert ved en retrospektiv, populasjonsbasert studie av 1434 meningeompasienter (62). I denne serien var 603 pasienter (42 %) asymptomatiske og 351 av disse ble behandlet konservativt med observasjon. Av de 171 pasientene som var fulgt i mer enn ett år, ble 31 deretter behandlet med kirurgi eller stereotaktisk strålebehandling, i de fleste tilfellene på grunn av tumorvekst. Blant de 67 asymptomatiske pasientene med oppfølging i mer enn fem år, hadde 63 % ikke dokumentert tumorvekst. Blant de 213 asymptomatiske pasientene som ble behandlet kirurgisk, observerte man morbiditet hos 4 % av dem under 70 år og hos 9 % av dem ≥ 70 år. Data tyder derfor på at en stor andel av asymptomatiske pasienter forblir asymptomatiske på kort til mellomlang sikt, noe som gir støtte for aktiv overvåking fordi man da ikke løper risiko for terapirelaterte komplikasjoner. Vi anser vanligvis asymptomatiske svulster opp til ca. 2 cm i diameter for å være små, men dette er ikke en absolutt grense og aktuell lokalisasjon må tas i betraktning. Blir de større enn 2 cm, bør kirurgi vurderes. Grensen på 2 cm er arbitrær og individuelle vurderinger må alltid gjøres.

Selv om symptomer eller tumorvekst som hovedregel bør ligge til grunn for at man skal finne behandlingsindikasjon, vil man for friske unge pasienter kunne ha en lavere terskel for terapeutisk intervensjon på grunn av forventningen om at (ytterligere) tumorprogresjon på et senere tidspunkt vil kreve aktiv behandling (63).



Figur 7.1 Beslutningsdiagram.

7.1 Kirurgi

Symptomatiske meningeomer og asymptomatiske svulster som er store eller med betydelig omkringliggende ødem tilbys kirurgisk reseksjon hvis mulig. Komplet kirurgisk reseksjon foretrekkes når meningeomet ligger tilgjengelig, ettersom en komplett reseksjon av svulst og patologisk dura kan være kurativ (se under).

Indikasjon for kirurgisk behandling kan være at tumor gir (økende) neurologiske utfall, at et tumorrelatert ødem fører til symptomer og/eller økt intrakranielt trykk, samt at videre tumorvekst i en ubeleilig lokalisasjon kan gjøre en senere operasjon teknisk vanskeligere eller farligere.

Det har skjedd store fremskritt innen nevrokirurgi i løpet av de siste decenni, inkludert bedre mikrokirurgi og mikroskoper, bedre preoperativ avbildning, bedre nevroanestesi, bruk av ultralydsaspiratorer, intraoperativ nevronavigasjons-veiledning, intraoperativ hjernenerve-monitorering, samt bedre postoperativ overvåkning. Dette har medført at svulster man tidligere anså som ikke-resektable i dag kan opereres med svært gode resultater (64).

Kirurgi av skallebasissvulster krever mikrokirurgisk erfaring, anvendelse av plastikkirurgiske teknikker og av og til samarbeid med andre spesialiteter som for eksempel ØNH-kirurg. Ved enkelte skallebasissvulster tilstreber man gjerne tidlig behandling som for eksempel ved planum sphenoidale meningeom (på grunn av fare for synsbanepåvirkning). I andre tilfeller er «timing» vesentlig. Parasagitale meningeomer i bakre 2/3 av sinus sagitalis superior vil man gjerne behandle **før** tumorinnveksten når sinus, men dersom det allerede foreligger innvekst i sinus vil man tvert imot ofte **vente** til sinus går «tett» og det i mellomtiden er oppstått tilstrekkelige kollateralforbindelser.

Komplet kirurgisk reseksjon foretrekkes når et WHO grad II eller III meningeom er tilgjengelig for kirurgi, siden dette gir best progresjonsfri og total overlevelse (65). Komplet kirurgisk reseksjon er imidlertid ofte vanskelig å oppnå for maligne og atypiske meningeomer, og delvis reseserte svulster har økt sykdomsspesifikk dødelighet (46;50).

7.1.1 Reseksjonsgrad

Meningeale svulster har en høy residivrate dersom ikke tilheftende dura og infiltrert ben også fjernes. Av den grunn fjernes helst tumor med en del av omliggende dura. Generelt vil en ekstirpasjon av konveksitetsmeningeomer være beheftet med færre komplikasjoner enn meningeomer i skallebasis, og samtidig er det større muligheter for å kurere pasienter med konveksitetsmeningeomer (66).

Komplett kirurgisk reseksjon, hvis mulig, er forbundet med betydelig forbedret lokal kontroll og progresjonsfri overlevelse sammenlignet med subtotal reseksjon (67). Simpsons graderingssystem brukes for å beskrive graden av kirurgisk reseksjon (68):

- Simpson grad 1: komplett reseksjon, inkludert durafestet og unormalt skalleben
- Simpson grad 2: komplett reseksjon, med elektrokoagulering av durafestet
- Simpson grad 3: komplett reseksjon, uten reseksjon eller koagulering av durafestet
- Simpson grad 4: subtotal reseksjon
- Simpson grad 5: dekompresjon av tumor/åpen biopsi

Studier viser en signifikant overlevelsesgevinst av komplett reseksjon av godartede meningeomer (66;68-72), men bruk av moderne strålebehandlingsteknikker (se punkt 7.2) for å behandle restsvulster kan også gi gode resultater og kan redusere forekomsten av behandlingsrelaterte neurologiske utfall.

7.1.2 Mål

Målet med en operasjon er å oppnå så omfattende reseksjon som mulig uten å påføre pasienten (nye) neurologiske utfall (66;72). Reseksjonsgraden man tilstreber er avhengig av svulstens lokalisering, vaskularitet, tilheftingsgrad til omkringliggende nevrovaskulære strukturer, innvekst i skallebasis, samt pasientens kliniske tilstand (for eksempel alder, eksisterende neurologiske utfall, komorbiditet og medisinbruk) (73).

- Simpson grad I-reseksjon tilstrebes vanligvis ved olfactoriusmeningeomer, laterale kilebensmeningeomer (74), konveksitetsmeningeomer (71), falx-meningeomer, parasagittale meningeomer i fremre tredjedel av sinus sagittalis superior, samt tentorium cerebelli-meningeomer og noen bakre skallegropsmeningeomer (75).
- Simpson grad II-reseksjon kan være mer hensiktsmessig for mindre tilgjengelige svulster, som for eksempel mediale kilebensmeningeomer (76), parasellære meningeomer, parasagittale meningeomer som involverer bakre to tredjedeler av sinus sagittalis superior, noen bakre skallegropsmeningeomer (75) og petroclivale meningeomer (66).
- Simpson grad III-reseksjon kan være mer hensiktsmessig for synsnerveskjedemeningeomer og sinus cavernosus-meningeomer hvor man planlegger en postoperativ adjuvant fokusert strålebehandling, særlig hvis det er foreliggende et atypisk eller ondartet meningeom.
- Simpson grad IV eller V-reseksjoner er ytterst sjelden indisert.

7.1.3 Postoperativ MR-kontroll

Pasienter som opereres for meningeom bør ha MR-kontroll innen 72 timer etter kirurgi for å utelukke nevrovaskulære komplikasjoner etter inngrepet. Ny kontroll anbefales senest 12 måneder postoperativt for WHO grad I lesjoner. Ved WHO grad II meningeom bør ny MR tas etter 6 mnd og ved WHO grad III bør ny MR tas 3 mnd postoperativt. Videre kontroller må relateres til risiko for residiv og eventuelle konsekvenser dersom et recidiv påvises. Risiko for recidiv kan estimeres utifra grad av reseksjon av tumor, dura og affiserte benstrukturer, og er selvsagt også avhengig av histologisk gradering ([tabell 7.1](#)).

Tabell 7.1

Residivrate i forhold til reseksjonsgrad for meningeom WHO grad I.

Simpson grad	10-års risiko for recidiv
1	9 %
2	19 %
3	29 %
4	40 %
5	(100 %)

Recidivfrekvens innen 20 år etter kirurgi i henhold til WHO-gradering:

- WHO grad I: 7–25 %
- WHO grad II: 29–52 %
- WHO grad III: 50–94 %

7.1.4 Kirurgisk morbiditet og mortalitet

Ved vurdering av kirurgi må nytte av total eller subtotal fjerning av tumor holdes opp mot risiko for operative komplikasjoner. I tillegg til komplikasjoner som postoperativ infeksjon, vil risikoen for nevrologiske utfall øke dersom tumor er lokalisert på skallebasis eller nær venøse sinus.

Postoperative nevrologiske utfall forekommer hos 2 til 30 %, avhengig av svulstens lokalisering og reseksjonsgrad (66). Kortikal skade kan forekomme dersom arachnoidea og pia mater er sterkt tilheftet tumor, samt der hvor piale blodkar skades eller går i spasmer og medfører kortikale mikroinfarkter. Hjernenerveutfall kan tilkomme ved kirurgiske inngrep for skallebasis-meningeomer. Intraoperativ hjernenerve-monitorering bør derfor brukes ved svulster som ligger i nærheten av hjernenerver.

Kirurgisk mortalitet innen 30 dager varierer mye, noe som kan reflektere forskjeller i pasient-utvelgelseskriterier samt forskjeller i kirurgisk behandling. Faktorer assosiert med økt dødelighet inkluderer dårlig preoperativ klinisk tilstand, betydelig perifokalt ødem og/eller hjernekomprimering, høy alder, ufullstendig fjerning av svulster, og postoperative intrakranielle hematomer som krever evakuering (70).

7.2 Strålebehandling

Strålebehandling spiller en viktig rolle i behandlingen av meningeomer som ikke kan fjernes kirurgisk på grunn av sin nærhet til kritiske strukturer (77). I Norge har man tradisjonelt vært noe konservativ med bruk av strålebehandling. Dette skyldes at hovedandelen av meningeom-pasienter har meget god prognose og derfor relativt stor risiko for med tiden å utvikle senbivirkninger etter strålebehandling.

Strålebehandling gis oftest som normofraksjonert ekstern strålebehandling over 6–7 uker, for eldre pasienter og/eller pasienter i redusert allmenntilstand vurderes dog kortere behandlingstid (2–3 uker) med noe høyere daglig stråledose. Strålebehandling kan også gis som engangsbehandling i en høy dose, samt som noen få fraksjoner med ganske høye doser.

Man ønsker alltid i tillegg til radiologisk diagnose å ha en histologisk diagnose før man strålebehandler meningeomer. Ved kirurgisk vanskelig tilgjengelige svulster hvor man har en ganske sikker radiologisk diagnose, så velger man noen ganger likevel å behandle uten forutgående vevsprøve. Dette gjelder for eksempel skallebasismeningeomer med innvekst i sinus cavernosus. Noen pasienter kan ha et ønske om ikke å opereres og andre kan ha betydelig komorbiditet. Også i slike situasjoner kan det være aktuelt å strålebehandle uten forutgående kirurgi for vevsprøve og/eller resektiv kirurgi.

Hvilke meningeompasienter som skal tilbys stråleterapi vil avhenge av symptomatologi, pasientens alder, meningeomets WHO-grad, tumors vekstrate og grad av kirurgisk radikalitet dersom kirurgi har vært utført (78;79). Man har ingen kliniske studier hvor man postoperativt har randomisert pasientene til strålebehandling eller ei, og heller ingen studier hvor man har randomisert mellom fraksjonert strålebehandling og engangsbehandling. Engangsbehandling kan også gis på mange ulike måter med ulik måldose, doseberegning (angitt dose maksdose eller dose til en isodoselinje), og med ulik apparatur. Tumorstørrelse er også en viktig faktor når man vurderer strålebehandling som eneste behandlingsalternativ. Større svulster er forbundet med økt risiko for reaktivt ødem etter strålebehandling, noe som kan forårsake kramper og nevrologiske utfall. Likeså vil en nær relasjon mellom meningeomet og strålesensitive strukturer som hjernenerver og hjernestamme, gi en økt risiko for stråleskader ved engangsbehandling med høye doser. Subtotal tumorreseksjon i forkant av strålebehandling kan derfor vurderes i slike tilfeller for å redusere risiko for strålerelaterte komplikasjoner.

Målvolumdefinisjon kan være vanskelig, særlig ved skallebasissvulster og tumorinfiltrasjon i ben. Nøyaktig avgrensning av meningeomers utbredelse ved hjelp av moderne bildediagnostikk er avgjørende for best mulig resultat av strålebehandling. MR T1 postkontrast volumserie bør brukes til målvolumdefinisjon og det er viktig å ha tett samarbeid med radiolog. I enkelte tilfeller kan fettsupprimerte bilder gi tilleggsinformasjon. Det må også presiseres at CT for doseplanlegging bør ha 1 mm snitt for at man skal få brukt volumserie MR på en optimal måte. For detaljer, se stråleappendix.

7.2.1 Adjuvant strålebehandling etter subtotal kirurgisk reseksjon

Kirurgi er ofte kombinert med adjuvant strålebehandling ved atypiske og alltid ved ondartede meningeomer (henholdsvis WHO grad II og III) fordi risikoen for tilbakefall er høy og man ofte ikke oppnår sikre negative kirurgiske marginer.

7.2.1.1 WHO grad I meningeomer

Adjuvant strålebehandling etter inkomplett reseksjon av WHO grad I meningeomer kan forbedre lokal kontroll, men ettersom svulstene er langsomtvoksende vil man ofte avvente adjuvant strålebehandling inntil man har sikker dokumentert gjenvekst for å utsette eller unngå potensielle bivirkninger forbundet med strålebehandling. I observasjonsstudier med langtidsoppfølging etter subtotal reseksjon av WHO grad I meningeomer finner man sikker dokumentert vekst hos 40–50 % etter 5 år og ca 60 % etter 10 år i de fleste studier (80). Adjuvant strålebehandling benyttes derfor vesentlig mer selektivt etter subtotal reseksjon av WHO grad I meningeomer sammenlignet med svulster av høyere grader. Retrospektive data viser at fokusert strålebehandling til pasienter som har gjennomgått subtotal reseksjon av meningeomer i vanskelig tilgjengelige områder som skallebasis eller bakre sinus sagittalis superior kan være nyttig (81–83). Progresjonsfri overlevelse er imidlertid ikke nødvendigvis et godt utfallsmål da målet i tillegg til tumorkontroll er å hindre progresjon av symptomer og å redusere sjansen for bivirkninger knyttet til behandling. Både aggressiv og ekstensiv kirurgi,

samt liberal bruk av adjuvant behandling kan øke sjansen for funksjonstap og bivirkninger, selv om tumorkontroll potensielt blir bedre. Symptomatiske pasienter hvor man ikke har gjort resektiv kirurgi er kandidater for primær strålebehandling.

7.2.1.2 WHO grad II (atypiske) meningeomer

For pasienter som gjennomgår inkomplett reseksjon av et atypisk meningeom er adjuvant strålebehandling hos mange en viktig del av behandlingen for å bedre lokal kontroll og total overlevelse. Behandlingen må imidlertid individualiseres ut fra svulstenes lokalisasjon, vekstmønster, pasientens komorbiditet, alder og mulighet for reoperasjon. Ved (voksende) restsvulster som er operable bør indikasjon for reoperasjon vurderes før eventuell strålebehandling. Da det ikke foreligger prospektive randomiserte studier, benyttes ofte doser på 54–60 Gy i behandlingen av atypiske meningeomer (84;85). For små svulster kan stereotaktisk strålebehandling være nyttig for å maksimere strålekonformiteten, men kan være forbundet med en økt risiko for residiv i randsonen og flere studier med langtidsoppfølging er nødvendig (80).

7.2.1.3 WHO grad III (maligne) meningeomer

Adjuvant strålebehandling er en viktig del av behandlingen av pasienter med maligne meningeomer for å bedre lokal kontroll og total overlevelse. Data tyder på at ondartede meningeomer er forbundet med en residivrate på ca 60–90 % innen fem år etter operasjon og en fem-års overlevelse på kun 20–50 %. Adjuvant strålebehandling halverer lokal residivrate og kan forbedre fem-års overlevelse til mer enn 50 % (86).

7.2.2 Adjuvant strålebehandling etter total kirurgisk fjernelse

Ved WHO grad I meningeom gir man i praksis aldri adjuvant strålebehandling i denne situasjonen, mens man ved WHO grad III meningeom alltid gjør det. For pasienter med atypisk meningeom som er komplett resesert er gevinsten av adjuvant strålebehandling uklar. Det finnes ingen randomiserte studier og praksis varierer på tvers av sentra. Visse histopatologiske trekk kan være forbundet med en høyere residivfare enn andre, så som tumorinfiltrasjon i hjernen (87), et høyt antall mitoser per 10 HPF, og fremtredende nukleoli (88). De fleste observasjonsstudier tyder på at adjuvant strålebehandling øker lokal kontroll og progresjonsfri overlevelse selv etter fullstendig reseksjon av et atypisk meningeom, men virkningen på total overlevelse er uklar (85;89;90). Det samme gjelder RTOG 0539-studien der man ser at man har en veldig god progresjonsfri overlevelse etter 3 år, sammenlignet med historiske kontroller, uten vesentlig toksisitet (91). Dette for pasienter med recidiverende meningeom WHO grad I eller atypisk meningeom der man har oppnådd Simpson grad 1–3. Langtidstoksitet er det imidlertid ennå umulig å vurdere i denne studien. Den europeisk EORTC 1308-studien (92) og en amerikansk studie (93) randomiserer pasienter med atypisk meningeom og postoperativ Simpson reseksjonsgrad 1–3 til strålebehandling 2 Gy x 30 eller observasjon.

I en fase II-studie hvor man ga adjuvant fraksjonert strålebehandling til 60 Gy etter kirurgisk reseksjon med Simpson grad 1–3 hos pasienter med WHO grad II meningeom, fant man progresjonsfri overlevelse på nesten 90 % etter tre år (94). Langtidstoksitet eller hvorvidt det er like bra å vente med stråling til det foreligger et radiologisk residiv er imidlertid fremdeles ikke kjent.

7.2.3 Strålemodaliteter

7.2.3.1 Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling (SRS, stereotactic radiosurgery)

SRS benytter multiple konvergerende stråler for å levere en høy enkeltdose av stråling til et radiografisk bestemt behandlingsvolum/målvolum, for derved å minimere stråledose til og sannsynligvis skadevirkningene på tilstøtende normale strukturer. SRS kan gis med gammakniv, CyberKnife eller lineærakselerator. Disse skiller seg lite fra hverandre hva gjelder presisjon, men man doserer litt ulikt. Denne type behandling egner seg dårlig for store svulster (over 2–3 cm) og svulster som ligger tett inntil strålesensitive organer (spesielt nervi optici, chiasma opticum, pons og medulla spinalis), men SRS kan være et alternativ til kirurgi for små svulster i områder hvor komplett eksisjon er vanskelig eller hos pasienter med høy risiko for komplikasjoner i forbindelse med kirurgisk reseksjon (95-99). Selv om ingen randomiserte studier har sammenlignet SRS, kirurgi eller andre strålebehandlingsteknikker, ser resultatene etter SRS ut til å være sammenlignbare med kirurgi for små og mellomstore meningeomer (100;101). I tre store serier, som samlet inkluderte 400 pasienter med sinus cavernosus-meningeomer behandlet med SRS til en dose på 12 til 15 Gy (margindose) var tumorkontrollrate etter fem år 94–98 % (95;102).

7.2.3.1.1 Målvolum og dose

Det er en del variasjon rundt målvolumsdefinisjon og dosering ved engangsstrålebehandling, også av meningeomer (103). I gammaknivmiljøet er det vanlig å bruke GTV uten marginer som behandlingsvolum (100;104), mens det ved lineærakseleratorbasert SRS brukes varierende margin fra GTV til målvolum for strålebehandling (PTV) på 0–2 mm (100;105). Stråledosen varierer basert både på hva man mener er optimal/nødvendig dosering for å få god tumor-kontroll, og er avhengig av tumorvolum, avstand til strålesensitive strukturer, og om pasienten tidligere er bestrålt (100;104).

På denne bakgrunn er det vanskelig å utforme entydige, evidensbaserte retningslinjer for målvolumsdefinisjon og stråledose. Våre anbefalinger er at meningeomer WHO grad I bør ha en dose på minst 12–15 Gy. Målvolumet bør være GTV med 0–2 mm margin til PTV og utforming av dette forutsetter volumbasert radiologisk avbildning. På denne bakgrunn, og fordi det må gjøres individuelle vurderinger, bør vurdering av SRS for meningeomer gjøres av fagmiljøer med god kjennskap til både meningeomer og behandlingsteknikken.

7.2.3.2 Fraksjonert stråleterapi

Moderne fraksjonert strålebehandling benytter fokusert stråling på samme eller tilsvarende måter som ved SRS. Fraksjonering gjør at total stråledose til friskt tilstøtende vev kan økes uten økt risiko for stråleskader. Fraksjonert strålebehandling brukes derfor i stedet for SRS når det er høy risiko for skade på normalt vev, enten på grunn av at tumor er stor og/eller ved svulster som ligger tett inntil strålesensitive strukturer. Ved vanskelig avgrensbare svulster er det også fordelaktig med fraksjonert behandling. Strålebehandling kan brukes som eneste behandling, postoperativ behandling etter subtotal reseksjon eller for å behandle lokalt residiv (106-108).

Fraksjonert strålebehandling kan eksempelvis være spesielt nyttig for pasienter med synsnerveskjede-meningeomer, hvor aggressiv kirurgi kan føre til postoperativt synstap. I flere små serier har fraksjonert strålebehandling kunnet bevare synet hos omtrent 80 % etter 5 års oppfølging (109). Tilsvarende gjelder for svulster i andre vanskelig tilgjengelige lokalisasjoner, for eksempel ved skallebasmeningeomer (110).

7.2.3.2.1 *Fraksjonert konvensjonell strålebehandling*

Fraksjonert konvensjonell strålebehandling bør gis med høypresisjonsteknikk. Ved fraksjonert konvensjonell strålebehandling er det mer konsensus rundt dosering enn det er ved SRS, mens målvolumsdefinisjoner også her er noe varierende. Ved meningeomer WHO grad I brukes ofte en dose på 50.4–54 Gy i daglige fraksjoner på 1.8–2 Gy (80;100). Høyere doser rundt 59.4–60 Gy er generelt anbefalt for WHO grad II og III meningeomer. For pasienter som er eldre og/eller i dårlig allmenntilstand vil man oftest hypofraksjonere noe, med fraksjonsdose rundt 3 Gy og nominell totaldose 30–39 Gy, selv om evidensen ikke er veldig god. Akutte strålebivirkninger sees sjelden etter daglige fraksjoner på 1.8–2.0 Gy til en totaldose på 54 Gy og er uvanlig ved doser opp til 60 Gy dersom man ikke har betydelig masseeffekt mot hjernen før behandling.

GTV defineres som synlig makroskopisk tumor og/eller reseksjonskavitet. Et vanskelig spørsmål er om dural hale skal inkluderes i GTV, i 22042-26033-studien ble det gjort (111) mens det i RTOG 0539-studien ikke ble gjort (91). Her bør individuelle vurderinger gjøres og radiolog konsulteres for best mulig å utdifferensiere tumor. En pragmatisk måte å forholde seg til dette på er å tegne GTV romslig langs dura, eventuelt utvide CTV langs dura.

Margin fra GTV til CTV er gjenstand for mye diskusjon. For WHO grad I meningeomer har den tradisjonelt vært i størrelsesorden 10 mm (91), mens mange i den senere tid har gått betydelig ned – faktisk helt til 0 mm (105;112;113). Det har også vært vanlig å variere margin ved å frisere mot hjerne og uaffisert skjelett, men beholde en noe større margin langs dura (91;105). For WHO grad II-III meningeomer har det vært konsensus om at man bør ha mer margin fra GTV til CTV, men variasjon fra 5 mm til 2 cm (91;111;112;114). Også for disse høyere meningeomgradene har man sett på mulighetene for å bruke enda mindre marginer (115). Felles for de fleste av disse nyere arbeidene er at man ikke har langtidsoppfølging, selv om man har fått noe (116). Vi vil inntil videre mane til en viss forsiktighet med å bruke veldig små marginer fra GTV til CTV for WHO grad II og III meningeomer. Individualisering er på sin plass og spesielt er det viktig å vurdere vekstmønsteret til det enkelte meningeom.

7.2.3.2.2 *Hypofraksjonert stråleterapi*

Hypofraksjonert strålebehandling i betydningen få relativt høye doser har også blitt brukt ved meningeomer, for eksempel 8–9 Gy x 3 (103). Evidensen for og erfaringen med denne type fraksjonering er mindre enn normofraksjonert behandling og engangsstrålebehandling, og det er et fraksjoneringsregime som hittil har vært lite brukt i Norge.

7.2.4 **Partikkelterapi**

Partikler som protoner og karbonioner er ikke allment tilgjengelig, selv om antallet behandlingssentre øker relativt raskt. Ved protonbestråling reduseres stråledosen til normalt vev sammenlignet med foton-baserte teknikker. Begrunnelsen for å bruke protonterapi som ledd i behandling av pasienter med meningeom er å unngå potensielle langsiktige negative effekter i en pasientpopulasjon med presumptivt lang overlevelse (117;118). Eksempler på langtidsbivirkninger er stråleassosierte sekundære svulster, hypofysesvikt og cerebrovaskulær sykdom. Selv om man ofte kan begrense høydoseområdet godt med avansert fotonbasert behandling, så vil man nærmest alltid få et større volum normalvev som får midlere og lave stråledoser ved fotonbehandling enn ved protonterapi. På denne bakgrunn bør protonterapi vurderes for yngre pasienter (under 60 år) med WHO grad I eller II meningeom og lang forventet levetid, hvor man mener slik behandling kan medføre mindre strålebelastning enn ved fotonbestråling.

7.3 Medikamentell behandling

All tumorrettet systemisk behandling er å anse som eksperimentelt ved meningeom. Dette gjelder både tradisjonell kjemoterapi, antihormonell behandling og såkalt målrettet terapi. Dersom slik behandling skal forsøkes bør det være innenfor kliniske studier. En fase II studie i regi av EORTC (EORTC 1320) hvor man randomiserte pasientene til trabectedin eller behandling etter behandlende leges anbefaling, ble avsluttet etter at man ved preliminaire analyser ikke fant god nok effekt og også hadde en del toksisitet. Endelige resultater foreligger ennå ikke.

7.3.1 Progesteron-reseptorhemmere

Små studier med progesteronreseptorinhibitoren mifepriston ga initialt lovende resultater hos 25–30 % (119), men en fase III-studie viste ingen effekt av behandling med mifepriston (120).

7.3.2 Østrogen-reseptorhemmere

To studier har evaluert tamoxifen ved meningeomer uten å påvise effekt. I den største av disse, en Southwest Oncology Group studie, ble 21 pasienter behandlet og bare en partiell respons ble observert (121). Den svake responsen kan skyldes lav frekvens av østrogen-reseptorekspresjon hos pasienter med meningeom (122).

7.3.3 Androgen-reseptorhemmere

Det foreligger ingen kliniske studier på antiandrogener. Klinisk erfaring med et begrenset antall pasienter har ikke vist effekt (122).

7.3.4 Kjemoterapi

En rekke kjemoterapeutiske midler har blitt undersøkt i små serier, inkludert hydroksyurea (123), temozolomid (124) og kombinasjonsterapier for eksempel med cyklofosamid, doxorubicin og vinkristin (125), uten at man har påvist signifikant effekt (122).

7.3.5 Interferon alfa-2b

Interferon alfa-2b (IFNa) hemmer veksten av meningeomceller eksponert for mitotiske stimuli (126), og preliminaire rapporter indikerte at IFNa hadde klinisk effekt (127;128). I en prospektiv fase II-studie ble 35 pasienter med residiverende intrakranielle meningeomer WHO grad I behandlet med IFNa (10 millioner enheter subkutant annenhver dag) (129). Ingen objektiv respons ble observert og median total overlevelse var kun åtte måneder.

7.3.6 Somatostatinanaloger

Somatostatinreseptorer er uttrykt i omtrent 90 % av meningeomer (122). Selv om kasuistikker i utgangspunktet antydte at behandling rettet mot somatostatinreseptorer kunne ha terapeutisk nytte for pasienter med residiverende meningeomer (130), har man ikke klart å påvise klinisk effekt i senere studier (131;132).

7.3.7 PDGFR-hemmere

PDGF stimulerer tumorcellevekst i en rekke neoplastiske entiteter og PDGF-reseptorer er vanligvis uttrykt på celleoverflaten av meningeomer. Imatinib, en PDGFR-hemmer, er evaluert i to fase II-studier enten alene (133) eller i kombinasjon med hydroksyurea (134) uten at man fant økt progresjonsfri overlevelse.

7.3.8 EGFR-hemmere

Epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) overuttrykkes av mer enn 60 % av meningeomene (122). EGFR tyrosinkinasehemmere (TKI) som gefitinib og erlotinib ble evaluert i to studier utført av NABTC (135). Ingen objektive responser ble observert og studier konkluderte med at disse midlene ikke har klinisk nyttig effekt.

7.3.9 Angiogenesehemmere

Meningeomer er vaskulære svulster, noe som tyder på at inhibering av angiogenese kan være en nyttig tilnærming (122). I en studie med 15 pasienter som hadde atypiske eller anaplastiske meningeomer behandlet med bevacizumab, et monoklonalt antistoff som binder vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), var median progresjonsfri overlevelse seks måneder (136). I en annen multisenter fase II-studie ble 36 pasienter med atypiske eller anaplastiske meningeomer behandlet med sunitinib, en TKI som inhiberer både VEGF og PDGFR. Progresjonsfri overlevelse etter seks måneder var 42 % og median total overlevelse var 25 måneder (137). En randomisert fase III studie bør vurderes.

7.4 Supplerende behandling

Supplerende behandling består av perioperativ medisinsk behandling og annen støtteterapi.

7.4.1 Ernæring

Se det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

7.4.2 Fysisk aktivitet

Se det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

7.4.3 Psykososiale tiltak

Se det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

7.4.4 Perioperativ medisinsk behandling

I tillegg til nevrologisk morbiditet, finnes perioperative medisinske komplikasjoner så som kramper, dyp venetrombose, lungeemboli, lungebetennelse, hjerteinfarkt og arytmier.

7.4.4.1 Antiepileptika

Kramper er et ikke uvanlig debutsymptom ved meningeomer og anfall kan forekomme også i den postoperative perioden. Forebyggende antiepileptika er likevel som oftest ikke indisert før kirurgi hos pasienter uten tidligere krampeanfall.

7.4.4.2 Kortikosteroider

Kortikosteroider benyttes ofte preoperativt for å redusere hjerneødem. Metylprednisolon og dexametason har god effekt på tumorbetenget cytotoksisk ødem. Man gir en relativ høy dose initialt og trapper deretter dosen ned over 12–14 dager. En lavere vedlikeholdsdose kan være aktuelt. Steroidbruk bør ledages av protonpumpehemming som ulcusprofylakse.

7.4.4.3 Mannitol

Intraoperativt kan mannitol gis for å redusere intrakranielt trykk dersom tumor er stor eller hvor man forventer å måtte retrahere hjernen.

7.4.4.4 Antikoagulasjon

Dyp venetrombose (DVT) er spesielt problematisk både fordi tromboembolisk risiko generelt er økt hos pasienter som gjennomgår hjernekirurgi og fordi meningeomer kan indusere en hyperkoagulasjonsreaksjonstilstand. I en liten serie hadde nesten tre fjerdedeler av pasientene tegn til postoperativ DVT etter kirurgi for et intrakranielt meningeom (138). For øvrig er varighet av inngrepet sterkt knyttet til risiko for tromboemboliske komplikasjoner.

Profylaktisk antikoagulasjon kan redusere risikoen for tromboemboliske hendelser og bør vurderes i den postoperative perioden for alle pasienter med hjernesvulster, spesielt ved lang operasjonstid og postoperativ immobilisering. Subkutant administrert lav-molekylvekt heparin er anbefalt fra 2. postoperative dag for pasienter operert for et meningeom. I tillegg bør kompresjonsstrømper brukes inntil pasienten er oppegående.

7.5 Organisering av behandling

Dersom man mistenker at en pasient kan ha meningeom, så bør det utføres en MR-undersøkelse. Det er fastlege eller den sykehusavdeling hvor mistanken om meningeom er reist som sørger for dette. Dersom det klinisk og/eller radiologisk er usikkerhet rundt diagnosen og man har høygradig hjernesvulst som en aktuell differensialdiagnose, skal pasienten henvises til «Pakkeforløp for hjernekreft». Er dette avklart og man føler seg trygg på at pasienten har en benign og saktevoksende svulst, skal pasienten henvises til lokal nevrokirurgisk avdeling for vurdering. Dette gjøres utenfor «Pakkeforløp for hjernekreft», i og med at pasienter med meningeomer ikke skal inkluderes i «Pakkeforløp for hjernekreft».

Nevrokirurgisk avdeling vurderer pasienten og MR-bildene. Dersom man beslutter at pasienten kan observeres uten behandling og følges med MR-kontroller, kan lokal nevrologisk avdeling forestå oppfølgingen. Ved endring av svulsten skal nevrokirurg konsulteres. Også pasienter som har blitt operert kan kontrolleres av nevrokirurgisk avdeling i samarbeid med lokal nevrologisk avdeling. Dersom det er aktuelt med strålebehandling bør pasientene diskuteres i MDT.

ANBEFALINGER

- Behandling av pasienter med meningeom krever en balanse mellom definitiv svulstbehandling og unngåelse av nevrologisk skade som følge av behandlingen
- Pasienter med små, asymptomatiske, tilfeldig oppdagede meningeomer kan ofte observeres ubehandlet
- Vekst av og/eller symptomer fra meningeomer kan gi indikasjon for behandling
- Hovedbehandlingsmodalitet for meningeomer er kirurgi
- Komplett reseksjon er å vurdere som kurativ behandling og bør planlegges dersom mulig uten for stor risiko for komplikasjoner
- Kombinasjon av kirurgi og stråleterapi bør vurderes dersom et meningeom ikke er tilgjengelig for komplett reseksjon
- Simpson grad I-reseksjon tilstrebes vanligvis ved olfactorius-meningeomer, laterale kilebensmeningeomer, konveksitetsmeningeomer, falx-meningeomer, parasagittale meningeomer i fremre tredjedel av sinus sagittalis superior, samt tentorium cerebelli-meningeomer og noen bakre skallegropsmeningeomer.

- Simpson grad II-reseksjon kan være mer hensiktsmessig for mindre tilgjengelige svulster, som for eksempel mediale kilebensmeningeomer, parasellære meningeomer, parasagittale meningeomer som involverer bakre to tredjedeler av sinus sagittalis superior, noen bakre skallegrupsmeningeomer og petroclivale meningeomer.
- Simpson grad III-reseksjon kan være mer hensiktsmessig for synsnerveskjedemeningeomer og sinus cavernosus-meningeomer hvor man planlegger en postoperativ adjuvant fokusert strålebehandling, særlig hvis det er foreliggende et atypisk eller ondartet meningeom.
- Ved behandlingsindikasjon og kontraindikasjon mot kirurgi eller dersom pasienten motsetter seg kirurgi er strålebehandling indisert.
- All strålebehandling av meningeomer forutsetter volumbasert radiologisk diagnostikk (oftest T1 postkontrastserie) og doseplanlegging
- Indikasjon for strålebehandling av meningeomer bør vurderes individuelt
- I følgende situasjoner er det i utgangspunktet indikasjon for strålebehandling
 - Ikke-resektable WHO grad I svulster som er symptomatiske
 - WHO grad II svulster som ikke er fjernet fullstendig (og viser vekst)
 - Alle WHO grad III svulster
- SRS (stereotactic radiosurgery) egner seg best for mindre (<2–3 cm) meningeomer WHO grad I og eventuelt WHO grad II i noe avstand (2–3 mm) fra kritiske strukturer
- Ved SRS av meningeomer bør målvolumet motta 12–15 Gy som minimumsdose
- Ved normofraksjonert strålebehandling av meningeomer bør
 - Totaldose være 54 Gy for WHO grad I svulster
 - Totaldose være 59.4–60 Gy for WHO grad II-III svulster
 - Fraksjonsdose være 1.8–2 Gy
 - Behandlingstid være 6–7 uker
- For pasienter under 60 år bør man ved fraksjonert strålebehandling vurdere å bruke protoner heller enn fotoner
- Per i dag har man ingen effektiv medikamentell tumorrettet behandling for meningeomer

8 Oppfølging og kontroll

Kontrollene har som hovedformål å avdekke recidiv/endring av eksisterende meningeom og dette gjøres med MR caput. I tillegg må man på individuell basis vurdere plager etter sykdom og behandling og legge kontrollene opp etter det.

Ved kontroll av kjent meningeom kan MR-undersøkelsen forenkles - dette sparer verdifulle ressurser. Hovedpoenget med bildeundersøkelsen er å kartlegge vekst av meningeomet. Siden meningeomer nesten alltid er kontrastladende er det viktig med en T1-vektet bildeserie etter intravenøs kontrast. Mest nøyaktige tumormål oppnås hvis det benyttes en volum (3D) T1-sekvens, ved de fleste sykehus og røntgeninstitutter er dette i dag standard. Det er også viktig å vurdere påvirkning av hjernevevet som ligger nær meningeomet, spesielt utvikling av ødem. Dette kartlegges godt med en FLAIR-sekvens. En minimumsprotokoll ved MR-kontroll av kjent meningeom vil dermed være en FLAIR-sekvens (i transversal eller koronalplan, eventuelt som 3D) og T1 etter intravenøs kontrast (helst 3D). Hos pasienter med kontraindikasjon mot MR er CT caput med intravenøs kontrast et alternativ.

8.1 Kontroller

Av ovenstående følger disse postoperative kontrollanbefalinger.

8.1.1 Ubehandlede svulster

Man revurderer pasienter med små, asymptomatiske, ikke-behandlede meningeomer med en kontroll-MR etter seks til 12 måneder. Tilnærmingen til den enkelte pasient individualiseres. Hvis pasienten er symptomfri og det ikke er tegn til tumorvekst, kan pasienten overvåkes med MR-kontroller på årlig basis i tre til fem år, for deretter å øke kontrollintervallet til hvert andre eller tredje år så lenge pasienten forblir kandidat for terapeutisk intervensjon. En slik «vente og se»-tilnærming er spesielt egnet for eldre pasienter og dem med betydelig komorbiditet.

8.1.2 Meningeom WHO grad I

Kontrollene kan differensieres etter reseksjonsgrad.

- Simpson grad 1: MR-kontroll postoperativt og etter 12 og 24 måneder. Derneft individuell plan, avsluttende MR anbefales etter 10 år dersom det i perioden ikke påvises recidiv, eventuelt tidligere dersom alder, komorbiditet eller andre faktorer taler for det.
- Simpson grad 2,3,4 og 5: MR-kontroll postoperativt og etter 12 og 24 måneder. Derneft individuell plan i henhold til vekstrate, muligheter for videre behandling og alder.

8.1.3 Meningeom WHO grad II

MR-kontroll postoperativt og / eller postirradiært etter 6 og 12 måneder og deretter årlig dersom ikke recidiv. Ved residiv vurderes reoperasjon og/eller strålebehandling.

8.1.4 Meningeom WHO grad III

Pasienten kontrolleres med MR caput postoperativt / postirradiært hver 3–4. måned i 2 år, deretter hver 6. måned i 3 år og videre årlig.

8.2 Fastlegens rolle

Fastlegen følger pasienten klinisk og henviser til kontrollerende sykehusavdeling dersom det er endringer i pasientens kliniske tilstand som man mener kan tilskrives meningeomet. Videre har fastlegen en viktig rolle hva gjelder diagnostisering og oppfølging av eventuelle seneffekter etter meningeomet og behandling av dette. Se også det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

8.3 Seneffekter og senbivirkninger

Det vises til det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst». Oppfølgingen individualiseres utfra plager og hvilke behandlingsmodaliteter som er brukt. Alle pasienter som er strålebehandlet med hypofysenære strålefelt bør følges med årlig kontroll av basal endokrinologisk status

8.4 Rehabilitering

Pasienter med betydelige postoperative utfall må ofte rehabiliteres som en slagpasient. Ved hjernenerveutfall og der hjernenervene er anatomiske intakte, kan det ta opp mot 1 år før det tilkommer bedring.

Mange faktorer påvirker utfallet og restitusjon etter behandling for et meningeom, så som:

- Nevrologiske skader fra selve svulsten, noe som er avhengig av den anatomiske plassering av svulsten og om den er lokalt invasiv.
- Kirurgiske komplikasjoner (se punkt 7.1).
- Komplikasjoner til strålebehandling, for eksempel symptomer knyttet til reaktivt ødem i forbindelse med behandlingen og på lengre sikt risiko for stråleinduserte svulster, cerebrovaskulær påvirkning, hormonelle utfall, og kognitiv svekkelse.
- Bivirkninger av medisiner som brukes for å kontrollere symptomer, særlig antiepileptika og steroider.

ANBEFALINGER

- Kontrollene skal først og fremst avdekke meningeomrecidiv, men skal også inneholde evaluering av plager etter svulstsykdom og behandling for derigjennom å vurdere rehabiliteringsbehov
- Postoperativ kontroll med MR caput bør gjøres innen 72 timer for å vurdere reseksjonsgrad og eventuelle kirurgisk relaterte komplikasjoner
- Neste postoperative MR-kontroll for pasienter med meningeom WHO grad I bør utføres senest 12 måneder postoperativt
- Neste postoperative kontroll for pasienter med meningeom WHO grad II og III bør utføres senest henholdsvis 6 og 3 måneder postoperativt
- Første postirradiære kontroll bør utføres cirka 3 måneder etter avsluttet strålebehandling

9 Behandling av recidiv

I og med at meningeom i langt de fleste tilfeller er en benign sykdom, er metastaser svært sjelden forekommende. En del pasienter får lokalt recidiv og behandling av dette vil skje i tråd med det som er beskrevet i kapittel 7 under behandling. Tumorrettet behandling er enten kirurgi og/eller strålebehandling. Pasienter hvor strålebehandling vurderes bør diskuteres i MDT. Støttebehandling består av tiltak beskrevet i punkt 7.4, samt lindrende behandling for de få pasienter som dør av sitt meningeom.

9.1 Kirurgi

Se punkt 7.1.

9.2 Strålebehandling

Se punkt 7.2.

9.3 Medikamentell behandling

Se punkt 7.3. I praksis lite aktuelt.

9.4 Supplerende behandling (andre palliative tiltak, ernæring, fysisk aktivitet, psykososiale tiltak)

Se punkt 7.4.

9.5 Organisering av behandling

Se punkt 7.5.

10 Sjeldne svulster

Maligne høygradige (grad III) meningeomer er sjelden forekommende. Diagnostikk og behandling også av disse er beskrevet over. Merk at pasienter med slike meningeomer skal inkluderes i «Pakkeforløp for hjernekreft».

11 Patologi

Meningeomene utgjør den klart største gruppen av svulster i hjernebinnene. Disse antas å utgå fra meningoteliale (araknoidale) celler og er vanligvis tilheftet den indre overflaten av dura. Meningeomene deles i en rekke undertyper basert på det mikroskopiske bildet og de klassifiseres i henhold til Verdens helseorganisasjons (WHOs) skjema, som i all hovedsak er basert på morfologiske kriterier (1). WHOs klassifikasjon er basert på gradering og skiller mellom meningeomer WHO grad I (benigne), WHO grad II (atypiske) og WHO grad III (maligne). Populasjonsbaserte studier anslår at 80–90 % av meningeomer er WHO grad I, cirka 10–15 % er WHO grad II, og 1–3 % er WHO grad III (4;9;139). De hyppigst forekommende subgruppene er meningotelialt meningeom, fibrøst meningeom og blandet meningeom som alle klassifiseres som meningeomer WHO grad I. Selv om meningeomdiagnosen skjer tentativt basert på karakteristiske radiologifunn (se kapittel 5.4), er det vanskelig å skille et atypisk eller ondartet meningeom fra et WHO grad I meningeom utelukkende på grunnlag av radiologi og diagnosen bekreftes ved histopatologi.

11.1 Gradering av meningeomer

11.1.1 WHO grad I

Godartede meningeomer (WHO grad I) er delt inn i en rekke undertyper hvor ingen av kriteriene for en høyere grad lesjon basert på morfologiske kriterier er til stede. Det er imidlertid en ikke ubetydelig inter-observer variabilitet i klassifikasjon, ikke minst infiltrasjon-skriterier (da normalt vev ikke nødvendigvis foreligger i prøvene som er sendt inn). Det er forhåpninger om at DNA metyleringsbasert klassifikasjon i fremtiden skal kunne gi en sikrere risikostratifisering av meningeom (140).

11.1.2 WHO grad II

Meningeomer som erfaringsmessig har økt tendens til residiv/aggressiv oppførsel klassifiseres som WHO grad II meningeomer. Atypiske meningeomer (WHO grad II) viser per definisjon innvekst i hjernevev og/eller fremviser 4 eller flere mitoser på 10 synsfelt ved høy forstørrelse. I tillegg er tre av de følgende funn nok for å diagnostisere atypisk meningeom: tumornekrose, høy celletetthet, høy kjerne-cytoplasma-ratio, prominente nukleoli og «sheating» vekstmønster. Noen undertyper av meningeomer slik som chordoid meningeom og klarcellet meningeom skal per definisjon klassifiseres som WHO grad II uavhengig av mitotisk aktivitet, grad av atypi og celletetthet.

11.1.3 WHO grad III

De mest aggressive meningeomene klassifiseres som WHO grad III. Den største gruppen WHO grad III meningeomer er de anaplastiske. Disse har per definisjon 20 eller flere mitoser på 10 synsfelt ved høy forstørrelse. Til WHO grad III meningeomer hører også to sjeldne varianter, papillært meningeom og rhabdoid meningeom, uavhengig av mitotisk aktivitet. WHO grad III meningeomer har evne til metastasering både innad i og utenfor sentralnervesystemet.

11.2 Aktuelle immunhistokjemiske undersøkelser ved meningeomer

11.2.1 EMA

De fleste meningeomer er positive for EMA. Denne immunfargingen kan derfor være nyttig for å skille et meningeom fra andre svulster i meningene, som for eksempel solitær fibrøs tumor/hemangiopericytom. Andre markører som kan være nyttig i denne forbindelse er stat-6, CD34, S-100 og PgR (progesteronreseptor).

11.2.2 Ki67

Denne immunfargingen kan være nyttig for å skille meningeom WHO grad I fra atypisk meningeom (WHO grad II). Antall mitoser i HE-farget snitt er det avgjørende for denne grenseoppgangen, men Ki67-fargingen kan enkelt vise hvor på snittet man bør telle mitoser.

12 Metode og prosess

12.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007–2010) (141) har Helsedirektoratet en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet har en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester (142) § 12-5 fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter de mål som er satt for helse- og omsorgstjenesten.

De nasjonale faglige retningslinjene inneholder systematisk utviklede faglige anbefalinger som etablerer en nasjonal standard for utredning, behandling og oppfølging av pasientgrupper, diagnosegrupper og brukergrupper. Nasjonale faglige retningslinjer er et virkemiddel for å bidra til at helse- og omsorgstjenestene:

- har god kvalitet
- gjør riktige prioriteringer
- ikke har uønsket variasjon i tjenestetilbudet
- løser samhandlingsutfordringer
- tilbyr helhetlige pasientforløp

Nasjonale faglige retningslinjer gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet. Sentrale fagmiljøer og tjenestemottakere er aktivt involvert i utarbeidelsen.

Helsepersonell og alle deler av helse- og omsorgstjenesten er forpliktet til å yte forsvarlig helsehjelp. Retningslinjer, anerkjent fagkunnskap og allmenngyldige samfunnsetiske normer inngår som aksepterte grunnlag for vurdering av hva som er faglig forsvarlig. Retningslinjer er ment som et hjelpemiddel ved avveiningene tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlig og god kvalitet i tjenesten. De er ikke rettslig bindende, men faglig normerende for valg man anser fremmer kvalitet, god praksis og likhet i tjenesten på utgivelsestidspunktet. Helsepersonell må likevel vise faglig skjønn i vurderingen av hver enkelt pasient for å ta hensyn til individuelle behov. Dersom helsepersonell eller institusjoner velger å fravike anbefalinger i en retningslinje, skal dette dokumenteres og begrunnes.

Helsetjenestens eiere og ledelse har ansvar for tilrettelegging av virksomheten slik at anbefalinger gitt i nasjonale faglige retningslinjer kan følges.

12.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering.

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstiller krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet og andre internasjonale organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

I dette retningslinjearbeidet har arbeidsgruppen og daværende Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (nå område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet) samarbeidet for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene.

Nasjonale retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av pasienter med svulster i sentralnervesystemet (hjernesvulster) har tidligere ikke vært utarbeidet, men har vært etterspurt lenge. I 2014 startet utarbeidelsen av retningslinjene. Vi håper at handlingsprogrammet skal være til nytte for medisinsk personell som arbeider med hjernesvulstpasienter.

Det er laget fem ulike retningslinjer – hjernesvulst generelt, høygradige diffuse gliomer, lavgradige diffuse gliomer, meningeomer og hypofyseadenomer. Man har hatt en referansegruppe bestående av representanter fra mange spesialiteter og alle helseregioner. For hver retningslinje har man hatt en arbeidsgruppe med leder som har utarbeidet et utkast som alle medlemmene i referansegruppen har sett gjennom. I alle kapitlene har patologene hatt et særlig ansvar for patologi, radiolog for radiologi og genetiker for genetikk.

12.3 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave 2020

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009 (143) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av Sammen mot kreft–Nasjonal kreftstrategi 2013–2017 (144) og i videreføringen og oppdateringen av denne, jf. Nasjonal kreftstrategi Leve med kreft (2018–2022) (145). Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Nasjonale faggrupper tilsluttet Onkologisk Forum har i en årrekke arbeidet med – og utviklet behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. Helsedirektoratet har tatt utgangspunkt i, og bygget på dette arbeidet.

Helsedirektoratet rettet en henvendelse til aktuell faggruppe og ba om forslag til representanter til en arbeidsgruppe som skulle settes sammen av legespesialister fra relevante spesialiteter. Alle nødvendige faggrupper og alle helseregioner skulle være representert.

De regionale helseforetakene (RHF-ene) er gitt mulighet til å gi tilbakemelding på arbeidsgruppenes sammensetning. RHF-ene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningslinjearbeidet, i henhold til tidligere Oppdragsdokument fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Norsk nevroonkologisk interessegruppe har hatt handlingsprogrammet til vurdering og gitt innspill til arbeidsgruppen før utkast ble sendt til Helsedirektoratet.

Helsedirektoratet ferdigstilte i samarbeid med arbeidsgruppen i 2020 et høringsutkast som ble sendt på høring til RHF-ene, Den norske legeförening og Kreftforeningen og Norsk nevroonkologisk interessegruppe i juni 2020. Etter høring vurderte arbeidsgruppen og Helsedirektoratet høringsinnspillene og justerte handlingsprogrammet. Endelig utgave ble ferdigstilt og publisert av Helsedirektoratet i desember 2020.

12.3.1 Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet

- Petter Brandal, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF (leder)
- Kirsten Marienhagen, Kreftavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Bjørn Henning Grønberg, Kreftklinikken, St. Olavs Hospital HF

- Øystein Fluge, Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Tora Skeidsvoll Solheim, Kreftklinikken, St. Olavs Hospital HF
- Roar Kloster, Nevrokirurgi-, øre-nese-hals-, og øyeavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Ole Solheim, Nevrokirurgisk avdeling, St. Olavs Hospital HF
- Rupavathana Mahesparan, Nevrokirurgisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Torstein R. Meling, Nevrokirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF
- Anette Storstein, Nevrologisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Kjell Arne Kvistad, Radiologisk avdeling, St. Olavs hospital HF
- Anders Palmstrøm Jørgensen, Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo universitetssykehus HF
- Kristin Myrmel, Klinisk patologi, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Pitt Niehusmann, Avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus HF
- Siri Briskemyr, Avdeling for medisinsk genetikk, Universitetssykehuset Nord-Norge HF

I en tidlig fase av arbeidet var ytterligere tre personer med, men disse var ikke med på siste del av arbeidet med retningslinjene:

- Bård Kronen Krossnes, Avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus HF
- Paal-Henning Pedersen, Nevrokirurgisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Christoffer Jonsrud, Avdeling for medisinsk genetikk, Universitetssykehuset Nord-Norge HF

12.3.2 Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for hjernesvulst generelt

- Torstein R. Meling, Nevrokirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF (leder)
- Rupavathana Mahesparan, Nevrokirurgisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Roar Kloster, Nevrokirurgi-, øre-nese-hals-, og øyeavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Petter Brandal, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF (sekretær)

12.4 Habilitet

Arbeidsgruppens medlemmer har i forbindelse med arbeidet bedt om å oppgi potensielle interessekonflikter. Helsedirektoratet har vurdert arbeidsgruppens medlemmer som habile i forhold til arbeid med dette nasjonale handlingsprogrammet.

12.5 Oppdatering av retningslinjene

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet går raskt. Handlingsprogrammet vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres.

Oppdateringen utføres av en arbeidsgruppe som består av fagpersoner oppnevnt av RHF-ene og Helsedirektoratet. Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet skal også bidra i arbeid med oppdatering av handlingsprogrammet.

De oppdaterte retningslinjene vil publiseres på helsedirektoratet.no og helsebiblioteket.no (web-versjon).

Appendix

Stråleappendix: Meningeomer

1	Generelt.....	56
2	Forberedelse av lineærakseleratorbasert strålebehandling.....	57
3	Totaldose og fraksjonering.....	57
4	Inntegning av risikoorganer (OAR).....	57
5	Inntegning av målvolum.....	58
6	Doseplanlegging.....	59
7	Toleransegrenser for risikoorganer og prioritering.....	59
8	Gjennomføring av lineærakseleratorbasert strålebehandling.....	60
9	Bivirkninger under og etter strålebehandling.....	60

1 Generelt

Ved meningeom hos pasienter der det foreligger behandlingsindikasjon og som ikke kan eller vil opereres, er stråleterapi en aktuell tumorrettet behandling. Indikasjon for strålebehandling bør vurderes tverrfaglig og opp mot risiko for senbivirkninger. Strålebehandling kan gis på flere forskjellige måter.

1.1 Konvensjonelt fraksjonert strålebehandling med lineærakselerator

Ved konvensjonelt fraksjonert ekstern strålebehandling gis en daglig stråledose på 1.8–2 Gy, for meningeomer oftest til en totaldose på 50.4–60 Gy. Behandlingen bør gis med høypresisjonsteknikk inkludert god maskefiksering, 1 mm CT-snitt, avansert doseplanlegging inkludert optimalt inn-fusjonerte MR-bilder og daglig online matching på stråleapparatet.

1.2 Protonbestråling

Protonbestråling bør vurderes ved konvensjonelt fraksjonert strålebehandling hos yngre pasienter (< 60 år) med meningeom WHO grad I-II og lang forventet levetid. Protonbestråling gir lavere stråledose til friskvev rundt svulsten. Antall fraksjoner og totaldose er lik det som gis ved fotonbestråling.

1.3 Lett hypofraksjonert strålebehandling med lineærakselerator

For eldre pasienter og/eller pasienter i redusert allmenntilstand kan det være aktuelt å velge et noe hypofraksjonert behandlingsopplegg (økt fraksjonsdose, lavere totaldose og kortere total behandlingstid). Det finnes lite evidens for valg av fraksjoneringsregime hos denne pasientgruppen, men 3 Gy x 10–13 brukes mye og tolereres godt. Det er uvanlig å bruke slik fraksjonering hos pasienter under 70 år.

1.4 Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling (stereotactic radiosurgery, SRS)

Ved små meningeomer (<2–3 cm) minst 2–3 mm fra strålesensitive strukturer (risikoorganer = OAR) kan strålebehandlingen gis som engangsbehandling med doser på 12–15 Gy.

1.5 Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling med lineærakselerator

Dersom engangsstrålebehandling ikke er mulig, kan ekstremt hypofraksjonert strålebehandling med 3 fraksjoner i doser på 24–27 Gy vurderes, selv om dette ikke er vanlig i Norge i dag.

2 Forberedelse av lineærakseleratorbasert strålebehandling

Det tas CT for doseplanlegging med pasient i ryggleie, immobilisert i 3-pkt maske. CT bør være volumserie med 1 mm snittykkelse, må dekke området tumor ligger i med god margin og kan med fordel tas med intravenøs kontrast. Dedikerte MR volumserier (for eksempel T1-vektede serier uten og med kontrast, fettsupprimerte serier, T2-vektede serier) bør ko-registreres med CT for doseplanlegging.

3 Totaldose og fraksjonering

Indikasjon for strålebehandling, teknikk og fraksjonering bør vurderes individuelt og det henvises til handlingsprogrammet. For pasienter der man har funnet behandlingsindikasjon gjelder følgende:

Meningeom WHO grad I (og eventuelt WHO grad II)	Små meningeomer (< 2–3 cm) med avstand minst 2–3 mm til OAR	12–15 Gy/1#
Meningeom WHO grad I	Alle	50.4-54 Gy/28-30 #
Meningeom WHO grad II–III	Alle	59.4–60 Gy/30–33 #
Meningeom WHO grad I–III	Eldre ^a pasienter og pasienter i redusert allmenntilstand	30–39 Gy/10–13 #

Antall fraksjoner/behandlinger

^a Ingen aldersgrense. De fleste pasienter under 75 år vil tåle standard fraksjonering 1.8 Gy x 28-30

4 Inntegning av risikoorganer (OAR)

Risikoorganene skal benevnes i henhold til strålevernrapport «[Nomenklatur for volumer brukt i stråleterapi](#)» (146).

Hvilke risikoorganer som skal tegnes må vurderes individuelt avhengig av diagnose, målvolu- mets lokalisasjon, behandlingsintensjon, fraksjonering og totaldose. For serielle risikoorganer som synsnerver, synsnervekrysning, hjernestamme og ryggmarg bør det genereres PRV (Planning Risk Volume). PRV-margin er institusjonsavhengig og varierer også med behandlings- teknikk og type posisjonskontroll under strålebehandlingen.

Det henvises for øvrig til strålevernrapporten «[Anbefalinger for inntegning av risikoorgan i CNS](#)» (147).

5 Inntegning av målvolument

5.1 Konvensjonelt fraksjonert og lett hypofraksjonert strålebehandling med lineærakselerator

Volumdefinisjoner i dette dokumentet bygger på retningslinjer gitt i [StrålevernRapport 2012:09](#) (148), som følger prinsipper og terminologi i ICRU (149-152).

5.1.1 Gross Tumor Volume (GTV)

GTV består av makroskopisk tumorvolum og/eller eventuell reseksjonskavitet og defineres på individuelt grunnlag ut fra volumserie MR (oftest T1-serie med kontrast) ko-registrert med CT for doseplanlegging. Patologisk oppladning i dura, «dural tails», og områder for beninfiltrasjon inkluderes etter individuell vurdering i GTV. Etter kirurgi bør områder hvor tumor var tilheftet dura inkluderes. Målvolument kan med fordel tegnes i samarbeid med radiolog og eventuelt kirurg.

5.1.2 Clinical Target Volume (CTV)

CTV omfatter GTV og området for mistenkt (subklinisk) sykdom og genereres som isotropisk margin til GTV. Marginen fra GTV til CTV må vurderes individuelt. For velavgrensede meningeomer WHO grad I kan det være forsvarlig å bruke 2–5 mm margin, mens man ved WHO grad II og III meningeomer bør vurdere større margin på 5–10 mm. Ved WHO grad III meningeomer kan enda større marginer være nødvendig, særlig om det er mistanke om infiltrativ vekst.

CTV bør vurderes utvidet i områder hvor større mikroskopisk infiltrasjon mistenkes, for eksempel langs meninger. Videre bør CTV beskæres for naturlige anatomiske barrierer som skjelett, ventrikler og hjernestamme – med mindre infiltrativ vekst mistenkes. CTV bør ikke strekke seg lenger enn 5 mm inn i makroskopisk uaffisert hjernevev.

5.1.3 Internal Target Volume (ITV)

Ved intrakraniell bestråling er $ITV=CTV$ (ingen intern bevegelse). Den inntegningsusikkerhet som ellers inngår i ITV er tatt med i CTV-marginen.

5.1.4 Planning Target Volume (PTV)

PTV er en geometrisk margin (setup margin) som skal sikre at CTV/ITV får korrekt stråledose. PTV bestemmes lokalt av hvert enkelt strålesenter og er avhengig av fiksering, behandlingsteknikk og type posisjonskontroll under behandlingen), og er ofttest 1–5 mm.

5.2 Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling

5.2.1 GTV

GTV består av makroskopisk tumorvolum og defineres på individuelt grunnlag ut fra MR volumserie.

5.2.2 CTV

Brukes ikke.

5.2.3 ITV

Brukes ikke.

5.2.4 PTV

PTV-marginen fra GTV varierer fra 0–2 mm.

6 Doseplanlegging

6.1 Konvensjonelt fraksjonert og lett hypofraksjonert strålebehandling

Tidligere ble planlegging av strålebehandling gjort tredimensjonalt basert på CT (3D-CRT). Nyere teknikker som IMRT (intensity modulated radiation therapy) inkludert VMAT (volumetric modulated arc therapy) muliggjør mer konformal tilpasning av stråledose til ønsket målvolument, og gir samtidig større mulighet for å begrense dose til risikoorganer. IMRT/VMAT eller tilsvarende bør som hovedregel velges, særlig ved komplekse målvolument og/eller målvolument nær OAR.

Prinsipielt tilstrebes mest mulig homogen og konformal dosefordeling. PTV bør tilstrebes dekt med 95 % av forskrevet stråledose ($D_{98} > 95\%$). Maksimumsdose (D_{max} eller $D_{0.01cc}$) bør holdes $< 107\%$. Underdosering av PTV kan aksepteres etter individuell vurdering, for eksempel ved nærliggende risikoorganer som ikke tåler rekvirert dose.

6.2 Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling

Ved stereotaktisk basert engangsstrålebehandling er det spesielt viktig å oppnå raskest mulig dosefall utenfor PTV, for dermed å få lavest mulig strålebelastning på omkringliggende vev. Det betyr at oppgitt stråledose (som skal dekke PTV) oftest svarer til 50–70 % av maksimal stråledose i målvolument. Hvordan dette i praksis gjøres varierer noe fra senter til senter. Det vesentligste er at man oppnår en definert minimumsdose til PTV samtidig som stråledosefallet utenfor PTV er størst mulig.

6.3 Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling

Vurderinger prinsipielt som i 6.2. Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling av meningeomer brukes lite i Norge.

7 Toleransegrenser for risikoorganer og prioritering

For toleransegrenser henvises til rapporten «[Anbefalinger for toleransegrenser i CNS](#)» fra Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet (under utarbeidelse) (147).

Toleransegrensene er angitt i EQD2, gjelder konvensjonelt fraksjonert strålebehandling og er veiledende. For stereotaktisk strålebehandling med kun en eller noen få fraksjoner gjelder egne toleransegrenser.

Risikoorganer bør spares så godt som mulig (ALARA-prinsipp: *As Low As Reasonably Achievable*). Høyest prioritet har serielle risikoorganer som synsnerver, synsnervekrysning, hjernestamme og ryggmarg, og disse vil som regel prioriteres fremfor målvolument. Øvrige risikoorganer har lavere prioritet og prioriteringen vil være avhengig av diagnose, målvolumentets lokalisasjon, behandlingsintensjon, fraksjonering og totaldose. Hos pasienter med lang forventet overlevelse og potensielt stor risiko for seneffekter som vil kunne gå ut over livskvalitet på sikt, må en vurdere hvorvidt man skal være strengere med prioritering av dose til målvolument enn dose til risikoorgan. I slike situasjoner må behandlende lege på individuelt grunnlag gjøre prioriteringer og disse må diskuteres med pasienten, hvoretter beslutningen bør journalføres.

En må også være oppmerksom på at synsapparat som har vært dislosert / komprimert av tumor kan være mer følsom for strålebehandling / ha lavere toleransegrense.

Dersom man ved engangsbestråling ikke klarer å oppnå akseptabel dosedekning samtidig som doser til risikoorganer holdes innenfor toleransegrensene, bør et konvensjonelt fraksjonert behandlingsopplegg velges.

8 Gjennomføring av lineærakseleratorbasert strålebehandling

Daglig posisjonskontroll (Image Guided RadioTherapy, IGRT) med røntgen- eller CT-bilder bør gjennomføres og bruk av CT (CBCT) anbefales.

Pauser i behandlingen skal i størst mulig grad unngås. Ved opphold i behandlingen skal opprinnelig behandlingsplan (inkludert totaldose) opprettholdes.

9 Bivirkninger under og etter strålebehandling

All strålebehandling er i større eller mindre grad forbundet med bivirkninger, som varierer fra person til person. Bivirkningene er avhengig av bestrålt volum og stråledose (fraksjons- og totaldose). Det er ikke alltid lett å fastslå hvor stor del av bivirkningene som skyldes sykdom, kirurgi eller strålebehandling. Generelt skilles det mellom akutte bivirkninger og senbivirkninger etter strålebehandling.

9.1 Akutte strålereaksjoner

Strålebehandling er oftest godt tolerert. De mest vanlige akutte strålereaksjonene er tretthet, hodepine, kvalme (behandles med antiemetika ved behov), hudrødme og svie i stråleområdet, forverring av nevrologiske symptomer og håravfall (ikke alltid forbigående, avhengig av tumorlokalisasjon og stråledose). Noen av symptomene kan skyldes økt intrakranielt trykk på grunn av strålerelatert ødemdannelse i og rundt målvolument; dette behandles med steroider.

Avhengig av lokalisasjon for strålebehandling kan man også få sekretorisk otitt og konjunk-

tivitt. De akutte bivirkningene er oftest forbigående. Man skal ikke kjøre bil underveis i strålebehandling og heller ikke før tidligst etter at første MR-kontroll er tatt (oftest ca. 3 måneder etter ferdigstilt strålebehandling).

9.2 Senbivirkninger

Senbivirkninger inntreffer oftest flere år etter strålebehandling. Type og grad av seneffekter avhenger av lokalisasjon for strålebehandlingen, total stråledose og fraksjonering.

Pasienter som har fått høy stråledose til hypofysen kan få hormonforstyrrelser med ulik grad av hypofysesvikt, og bør derfor få kontrollert hormonstatus årlig. Skade på blodkar kan føre til økt risiko for cerebrovaskulære hendelser. Videre kan man se kognitive utfall inkludert hukommelsessvikt og konsentrasjonsvansker, fatigue, grå stær, nevrogen hørselstap og varig endring av hårstruktur. Sekundære svulster kan oppstå, oftest mange år etter strålebehandling. Hjernenerver kan også skades, men det er svært uvanlig. Langvarig oppfølging er viktig for å fange opp senbivirkninger.

Referanser

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OW, Cavenee WK, red. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4. rev. utg. Lyon: IARC Press; 2016. Tumours of the Central nervous system
2. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010;99(3):307-14.
3. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2015 - cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2016. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2015/cin2015-special_issue-web.pdf
4. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2015;17 Suppl 4:iv1-iv62.
5. Liu Y, Li F, Zhu S, Liu M, Wu C. Clinical features and treatment of meningiomas in children: report of 12 cases and literature review. *Pediatr Neurosurg* 2008;44(2):112-7.
6. Banerjee J, Paakko E, Harila M, Herva R, Tuominen J, Koivula A, et al. Radiation-induced meningiomas: a shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro Oncol* 2009;11(5):543-9.
7. Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T. Radiation-Induced Meningiomas: An Exhaustive Review of the Literature. *World Neurosurg* 2017;97:635-44.e8.
8. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;67(2):153-71.
9. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 2005;57(6):1088-95; discussion -95.
10. Choy W, Kim W, Nagasawa D, Stramotas S, Yew A, Gopen Q, et al. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. *Neurosurg Focus* 2011;30(5):E6.
11. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science* 2013;339(6123):1077-80.
12. Abedalthagafi M, Bi WL, Aizer AA, Merrill PH, Brewster R, Agarwalla PK, et al. Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro Oncol* 2016;18(5):649-55.
13. Pachow D, Andrae N, Kliese N, Angenstein F, Stork O, Wilisch-Neumann A, et al. mTORC1 inhibitors suppress meningioma growth in mouse models. *Clin Cancer Res* 2013;19(5):1180-9.
14. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro Oncol* 2012;14(11):1316-24.
15. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(14):1083-95.
16. Taylor AJ, Little MP, Winter DL, Sugden E, Ellison DW, Stiller CA, et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010;28(36):5287-93.
17. Ron E, Modan B, Boice JD, Jr., Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 1988;319(16):1033-9.
18. Longstreth WT, Jr., Phillips LE, Drangsholt M, Koepsell TD, Custer BS, Gehrels JA, et al. Dental X-rays and the risk of intracranial meningioma: a population-based case-control study. *Cancer* 2004;100(5):1026-34.
19. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Dental x-rays and risk of meningioma. *Cancer* 2012;118(18):4530-7.
20. Lin MC, Lee CF, Lin CL, Wu YC, Wang HE, Chen CL, et al. Dental diagnostic X-ray exposure and risk of benign and malignant brain tumors. *Ann Oncol* 2013;24(6):1675-9.
21. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012;380(9840):499-505.
22. Sadetzki S, Chetrit A, Turner MC, van Tongeren M, Benke G, Figuerola J, et al. Occupational exposure to metals and risk of meningioma: a multinational case-control study. *J Neurooncol* 2016.
23. Carroll RS, Zhang J, Dashner K, Sar M, Wilson EM, Black PM. Androgen receptor expression in meningiomas. *J Neurosurg* 1995;82(3):453-60.
24. Blankenstein MA, Verheijen FM, Jacobs JM, Donker TH, van Duijnhoven MW, Thijssen JH. Occurrence, regulation, and significance of progesterone receptors in human meningioma. *Steroids* 2000;65(10-11):795-800.

25. Carroll RS, Zhang J, Black PM. Expression of estrogen receptors alpha and beta in human meningiomas. *J Neurooncol* 1999;42(2):109-16.
26. Jhavar BS, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg* 2003;99(5):848-53.
27. Wigertz A, Lonn S, Mathiesen T, Ahlbom A, Hall P, Feychting M, et al. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *Am J Epidemiol* 2006;164(7):629-36.
28. Blitshteyn S, Crook JE, Jaeckle KA. Is there an association between meningioma and hormone replacement therapy? *J Clin Oncol* 2008;26(2):279-82.
29. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V, Million Women Study C. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer* 2008;99(1):185-90.
30. Lee E, Grutsch J, Persky V, Glick R, Mendes J, Davis F. Association of meningioma with reproductive factors. *Int J Cancer* 2006;119(5):1152-7.
31. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. *J Neurosurg* 2013;118(3):649-56.
32. Benson VS, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. *Int J Cancer* 2015;136(10):2369-77.
33. Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The association between breast carcinoma and meningioma in women. *Cancer* 2002;94(6):1626-35.
34. Johnson DR, Olson JE, Vierkant RA, Hammack JE, Wang AH, Folsom AR, et al. Risk factors for meningioma in postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Neuro Oncol* 2011;13(9):1011-9.
35. Michaud DS, Bove G, Gallo V, Schlehofer B, Tjonneland A, Olsen A, et al. Anthropometric measures, physical activity, and risk of glioma and meningioma in a large prospective cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(9):1385-92.
36. Wiedmann M, Brunborg C, Lindemann K, Johannesen TB, Vatten L, Helseth E, et al. Body mass index and the risk of meningioma, glioma and schwannoma in a large prospective cohort study (The HUNT Study). *Br J Cancer* 2013;109(1):289-94.
37. Schildkraut JM, Calvocoressi L, Wang F, Wrensch M, Bondy ML, Wiemels JL, et al. Endogenous and exogenous hormone exposure and the risk of meningioma in men. *J Neurosurg* 2014;120(4):820-6.
38. Niedermaier T, Behrens G, Schmid D, Schlecht I, Fischer B, Leitzmann MF. Body mass index, physical activity, and risk of adult meningioma and glioma: A meta-analysis. *Neurology* 2015;85(15):1342-50.
39. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375(8):794-8.
40. Preston-Martin S, Pogoda JM, Schlehofer B, Blettner M, Howe GR, Ryan P, et al. An international case-control study of adult glioma and meningioma: the role of head trauma. *Int J Epidemiol* 1998;27(4):579-86.
41. Inskip PD, Mellekjær L, Gridley G, Olsen JH. Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark). *Cancer Causes Control* 1998;9(1):109-16.
42. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007;357(18):1821-8.
43. Solheim O, Torsteinsen M, Johannesen TB, Jakola AS. Effects of cerebral magnetic resonance imaging in outpatients on observed incidence of intracranial tumors and patient survival: a national observational study. *J Neurosurg* 2014;120(4):827-32.
44. 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.
45. Pieper DR, Al-Mefty O, Hanada Y, Buechner D. Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: secondary changes or tumor invasion. *Neurosurgery* 1999;44(4):742-6; discussion 6-7.
46. Hanft S, Canoll P, Bruce JN. A review of malignant meningiomas: diagnosis, characteristics, and treatment. *J Neurooncol* 2010;99(3):433-43.
47. Hsu CC, Pai CY, Kao HW, Hsueh CJ, Hsu WL, Lo CP. Do aggressive imaging features correlate with advanced histopathological grade in meningiomas? *J Clin Neurosci* 2010;17(5):584-7.
48. Zhang H, Rodiger LA, Shen T, Miao J, Oudkerk M. Perfusion MR imaging for differentiation of benign and malignant meningiomas. *Neuroradiology* 2008;50(6):525-30.
49. Nagar VA, Ye JR, Ng WH, Chan YH, Hui F, Lee CK, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnosing atypical or malignant meningiomas and detecting tumor dedifferentiation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(6):1147-52.
50. Rogers L, Gilbert M, Vogelbaum MA. Intracranial meningiomas of atypical (WHO grade II) histology. *J Neurooncol* 2010;99(3):393-405.
51. Johnson MD, Powell SZ, Boyer PJ, Weil RJ, Moots PL. Dural lesions mimicking meningiomas. *Hum Pathol* 2002;33(12):1211-26.
52. Tu PH, Giannini C, Judkins AR, Schwalb JM, Burack R, O'Neill BP, et al. Clinicopathologic and genetic profile of intracranial marginal zone lymphoma: a primary low-grade CNS lymphoma that mimics meningioma. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5718-27.
53. Tan LA, Kasliwal MK, Wewel J, Harbhajanka A, Arvanitis L, Moftakhar R. Neurosarcoidosis mimicking bilateral posterior fossa tentorial meningiomas. *J Neurooncol* 2015;125(2):435-6.

54. Asgharian B, Chen YJ, Patronas NJ, Peghini PL, Reynolds JC, Vortmeyer A, et al. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Cancer Res* 2004;10(3):869-80.
55. Goutagny S, Kalamarides M. Meningiomas and neurofibromatosis. *J Neurooncol* 2010;99(3):341-7.
56. McGaughran JM, Harris DI, Donnai D, Teare D, MacLeod R, Westerbeek R, et al. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. *J Med Genet* 1999;36(3):197-203.
57. Perry A, Giannini C, Raghavan R, Scheithauer BW, Banerjee R, Margraf L, et al. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60(10):994-1003.
58. Larson JJ, van Loveren HR, Balko MG, Tew JM, Jr. Evidence of meningioma infiltration into cranial nerves: clinical implications for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 1995;83(4):596-9.
59. Torres-Martin M, Kusak ME, Isla A, Burbano RR, Pinto GR, Melendez B, et al. Whole exome sequencing in a case of sporadic multiple meningioma reveals shared NF2, FAM109B, and TPRXL mutations, together with unique SMARCB1 alterations in a subset of tumor nodules. *Cancer Genet* 2015;208(6):327-32.
60. Go RS, Taylor BV, Kimmel DW. The natural history of asymptomatic meningiomas in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1998;51(6):1718-20.
61. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery* 2003;53(1):62-70; discussion -1.
62. Yano S, Kuratsu J, Kumamoto Brain Tumor Research G. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg* 2006;105(4):538-43.
63. Herscovici Z, Rappaport Z, Sulkes J, Danaila L, Rubin G. Natural history of conservatively treated meningiomas. *Neurology* 2004;63(6):1133-4.
64. Meling TR, Da Broi M, Scheie D, Helseth E, Smoll NR. Meningioma Surgery-Are We Making Progress? *World Neurosurg* 2019;125:e205-e13.
65. Aizer AA, Bi WL, Kandola MS, Lee EQ, Nayak L, Rinne ML, et al. Extent of resection and overall survival for patients with atypical and malignant meningioma. *Cancer* 2015;121(24):4376-81.
66. Meling TR, Da Broi M, Scheie D, Helseth E. Meningiomas: skull base versus non-skull base. *Neurosurg Rev* 2019;42(1):163-73.
67. Lemée JM, Corniola MV, Da Broi M, Joswig H, Scheie D, Schaller K, et al. Extent of Resection in Meningioma: Predictive Factors and Clinical Implications. *Sci Rep* 2019;9(1):5944.
68. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20(1):22-39.
69. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, et al. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc* 1998;73(10):936-42.
70. Kallio M, Sankila R, Hakulinen T, Jaaskelainen J. Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. *Neurosurgery* 1992;31(1):2-12.
71. Hasseleid BF, Meling TR, Ronning P, Scheie D, Helseth E. Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal: clinical article. *J Neurosurg* 2012;117(6):999-1006.
72. Meling TR, Da Broi M, Scheie D, Helseth E. Skull base versus non-skull base meningioma surgery in the elderly. *Neurosurg Rev* 2019;42(4):961-72.
73. Lemée JM, Corniola MV, Da Broi M, Schaller K, Meling TR. Early Postoperative Complications in Meningioma: Predictive Factors and Impact on Outcome. *World Neurosurg* 2019;128:e851-e8.
74. Corniola MV, Lemée JM, Schaller K, Meling TR. Lateral sphenoid wing meningiomas without bone invasion-still skull base surgery? *Neurosurg Rev* 2019;Oct 29 [Epub ahead of print].
75. Corniola MV, Lemée JM, Da Broi M, Joswig H, Schaller K, Helseth E, et al. Posterior fossa meningiomas: perioperative predictors of extent of resection, overall survival and progression-free survival. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;161(5):1003-11.
76. Giammattei L, Starnoni D, Cossu G, Bruneau M, Cavallo LM, Cappabianca P, et al. Surgical management of Tuberculum sellae Meningiomas: Myths, facts, and controversies. *Acta Neurochir (Wien)* 2020;162(3):631-40.
77. Korah MP, Nowlan AW, Johnstone PA, Crocker IR. Radiation therapy alone for imaging-defined meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(1):181-6.
78. Soyuer S, Chang EL, Seleck U, Shi W, Maor MH, DeMonte F. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. *Radiother Oncol* 2004;71(1):85-90.
79. Rogers L, Mehta M. Role of radiation therapy in treating intracranial meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007;23(4):E4.
80. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg* 2015;122(1):4-23.
81. Glaholm J, Bloom HJ, Crow JH. The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: the Royal Marsden Hospital experience with 186 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18(4):755-61.
82. Forbes AR, Goldberg ID. Radiation therapy in the treatment of meningioma: the Joint Center for Radiation Therapy experience 1970 to 1982. *J Clin Oncol* 1984;2(10):1139-43.
83. Taylor BW, Jr., Marcus RB, Jr., Friedman WA, Ballinger WE, Jr., Million RR. The meningioma controversy: postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(2):299-304.

84. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, Ojemann RG, Amin-Hanjani S, Martuza RL, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery* 2009;64(1):56-60; discussion
85. Park HJ, Kang HC, Kim IH, Park SH, Kim DG, Park CK, et al. The role of adjuvant radiotherapy in atypical meningioma. *J Neurooncol* 2013;115(2):241-7.
86. Sughrue ME, Sanai N, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW. Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas. *J Neurosurg* 2010;113(2):202-9.
87. Yang SY, Park CK, Park SH, Kim DG, Chung YS, Jung HW. Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(5):574-80.
88. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer* 1999;85(9):2046-56.
89. Aizer AA, Arvold ND, Catalano P, Claus EB, Golby AJ, Johnson MD, et al. Adjuvant radiation therapy, local recurrence, and the need for salvage therapy in atypical meningioma. *Neuro Oncol* 2014;16(11):1547-53.
90. Kaur G, Sayegh ET, Larson A, Bloch O, Madden M, Sun MZ, et al. Adjuvant radiotherapy for atypical and malignant meningiomas: a systematic review. *Neuro Oncol* 2014;16(5):628-36.
91. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, Perry A, Ashby LS, Modi JM, et al. Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *J Neurosurg* 2018;129(1):35-47.
92. Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, Young B, Gillard H, Vinten J, et al. 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.
93. Observation or Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Grade II Meningioma That Has Been Completely Removed by Surgery [pågående studie]. 2017-2027. NCT03180268. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03180268>
94. Weber DC, Ares C, Villa S, Peerdeman SM, Renard L, Baumert BG, et al. Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: A phase-II parallel non-randomized and observation study (EORTC 22042-26042). *Radiother Oncol* 2018;128(2):260-5.
95. Lee JY, Niranjana A, McInerney J, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2002;97(1):65-72.
96. Hakim R, Alexander E, 3rd, Loeffler JS, Shrieve DC, Wen P, Fallon MP, et al. Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 1998;42(3):446-53; discussion 53-4.
97. Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, Bricolo A, Gerosa M. Radiosurgical treatment of cavernous sinus meningiomas: experience with 122 treated patients. *Neurosurgery* 2002;51(5):1153-9; discussion 9-61.
98. Kondziolka D, Flickinger JC, Perez B. Judicious resection and/or radiosurgery for parasagittal meningiomas: outcomes from a multicenter review. *Gamma Knife Meningioma Study Group. Neurosurgery* 1998;43(3):405-13; discussion 13-4.
99. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL. Single-fraction radiosurgery for presumed intracranial meningiomas: efficacy and complications from a 22-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5):1414-8.
100. Maclean J, Fersht N, Short S. Controversies in radiotherapy for meningioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26(1):51-64.
101. Bloch O, Kaur G, Jian BJ, Parsa AT, Barani JJ. Stereotactic radiosurgery for benign meningiomas. *J Neurooncol* 2012;107(1):13-20.
102. Skeie BS, Enger PO, Skeie GO, Thorsen F, Pedersen PH. Gamma knife surgery of meningiomas involving the cavernous sinus: long-term follow-up of 100 patients. *Neurosurgery* 2010;66(4):661-8; discussion 8-9.
103. Eaton DJ, Lee J, Patel R, Millin AE, Paddick I, Walker C. Stereotactic radiosurgery for benign brain tumors: Results of multicenter benchmark planning studies. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(5):e295-e304.
104. Park KJ, Kano H, Iyer A, Liu X, Tonetti DA, Lehocky C, et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningioma: long-term follow-up in 200 patients. *J Neurosurg* 2018;Jul:[Epub ahead of print].
105. Combs SE, Farzin M, Boehmer J, Oehlke O, Molls M, Debus J, et al. Clinical outcome after high-precision radiotherapy for skull base meningiomas: Pooled data from three large German centers for radiation oncology. *Radiother Oncol* 2018;127(2):274-9.
106. Spiegelmann R, Cohen ZR, Nissim O, Alezra D, Pfeffer R. Cavernous sinus meningiomas: a large LINAC radiosurgery series. *J Neurooncol* 2010;98(2):195-202.
107. Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, Hoess A, Schlegel W, Zuna I, et al. High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol* 2001;19(15):3547-53.
108. Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannemacher M, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):809-16.
109. Arvold ND, Lessell S, Bussiere M, Beaudette K, Rizzo JF, Loeffler JS, et al. Visual outcome and tumor control after conformal radiotherapy for patients with optic nerve sheath meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):1166-72.

110. Minniti G, Amichetti M, Enrici RM. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol* 2009;4:42.
111. Coskun M, Straube W, Hurkmans CW, Melidis C, de Haan PF, Villa S, et al. Quality assurance of radiotherapy in the ongoing EORTC 22042-26042 trial for atypical and malignant meningioma: results from the dummy runs and prospective individual case Reviews. *Radiat Oncol* 2013;8:23.
112. Combs SE, Adeberg S, Dittmar JO, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, et al. Skull base meningiomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiother Oncol* 2013;106(2):186-91.
113. Kessel KA, Fischer H, Oechner M, Zimmer C, Meyer B, Combs SE. High-precision radiotherapy for meningiomas : Long-term results and patient-reported outcome (PRO). *Strahlenther Onkol* 2017;193(11):921-30.
114. Adeberg S, Hartmann C, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, von Deimling A, et al. Long-term outcome after radiotherapy in patients with atypical and malignant meningiomas--clinical results in 85 patients treated in a single institution leading to optimized guidelines for early radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):859-64.
115. Press RH, Prabhu RS, Appin CL, Brat DJ, Shu HK, Hadjipanayis C, et al. Outcomes and patterns of failure for grade 2 meningioma treated with reduced-margin intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(5):1004-10.
116. Kaul D, Budach V, Misch M, Wiener E, Exner S, Badakhshi H. Meningioma of the skull base: long-term outcome after image-guided stereotactic radiotherapy. *Cancer Radiother* 2014;18(8):730-5.
117. Halasz LM, Bussiere MR, Dennis ER, Niemierko A, Chapman PH, Loeffler JS, et al. Proton stereotactic radiosurgery for the treatment of benign meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1428-35.
118. Combs SE, Hartmann C, Nikoghosyan A, Jakel O, Karger CP, Haberer T, et al. Carbon ion radiation therapy for high-risk meningiomas. *Radiother Oncol* 2010;95(1):54-9.
119. Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Russell CA, et al. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogesterone agent mifepristone. *J Neurosurg* 1991;74(6):861-6.
120. Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ, et al. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogesterin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol* 2015;33(34):4093-8.
121. Goodwin JW, Crowley J, Eyre HJ, Stafford B, Jaeckle KA, Townsend JJ. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol* 1993;15(1):75-7.
122. Wen PY, Quant E, Drappatz J, Beroukhi R, Norden AD. Medical therapies for meningiomas. *J Neurooncol* 2010;99(3):365-78.
123. Chamberlain MC. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory high-grade meningioma. *J Neurooncol* 2012;107(2):315-21.
124. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology* 2004;62(7):1210-2.
125. Chamberlain MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg* 1996;84(5):733-6.
126. Koper JW, Zwarthoff EC, Hagemeyer A, Braakman R, Avezaat CJ, Bergstrom M, et al. Inhibition of the growth of cultured human meningioma cells by recombinant interferon-alpha. *Eur J Cancer* 1991;27(4):416-9.
127. Kaba SE, DeMonte F, Bruner JM, Kyritsis AP, Jaeckle KA, Levin V, et al. The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B. *Neurosurgery* 1997;40(2):271-5.
128. Muhr C, Gudjonsson O, Lilja A, Hartman M, Zhang ZJ, Langstrom B. Meningioma treated with interferon-alpha, evaluated with [(11)C]-L-methionine positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 2001;7(8):2269-76.
129. Chamberlain MC, Glantz MJ. Interferon-alpha for recurrent World Health Organization grade 1 intracranial meningiomas. *Cancer* 2008;113(8):2146-51.
130. Runzi MW, Jaspers C, Windeck R, Benker G, Mehdorn M, Reinhardt V, et al. Treatment of meningioma with octreotide. *Lancet* 1989;2(8656):217-8.
131. Simo M, Argyriou AA, Macia M, Plans G, Majos C, Vidal N, et al. Recurrent high-grade meningioma: a phase II trial with somatostatin analogue therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(5):919-23.
132. Norden AD, Ligon KL, Hammond SN, Muzikansky A, Reardon DA, Kaley TJ, et al. Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma. *Neurology* 2015;84(3):280-6.
133. Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, Norden AD, Cloughesy TF, Abrey LE, et al. Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas (North American Brain Tumor Consortium study 01-08). *Neuro Oncol* 2009;11(6):853-60.
134. Reardon DA, Norden AD, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Herndon JE, 2nd, Coan A, et al. Phase II study of Gleevec(R) plus hydroxyurea (HU) in adults with progressive or recurrent meningioma. *J Neurooncol* 2012;106(2):409-15.
135. Norden AD, Raizer JJ, Abrey LE, Lamborn KR, Lassman AB, Chang SM, et al. Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma. *J Neurooncol* 2010;96(2):211-7.

136. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, Norden AD, Lee EQ, Drappatz J, et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol* 2012;109(1):187-93.
137. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, Ligon K, Haidar S, Karimi S, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol* 2015;17(1):116-21.
138. Sawaya R, Zuccarello M, Elkalliny M, Nishiyama H. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part I. Clinical profile. *J Neurooncol* 1992;14(2):119-25.
139. 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.
140. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2017;18(5):682-94.
141. Nasjonal helseplan (2007–2010). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Særtrykk av St.prp. nr. 1 (2006–2007) kapittel 6. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/sykehus/nasjonal_helseplan_sartrykk.pdf
142. Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester m.m. (helse- og omsorgstjenesteloven). LOV-2011-06-24-30. Sist endret i: LOV-2019-06-21-45 fra 01.01.2020. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2011-06-24-30>
143. Nasjonal strategi for kreftområdet 2006-2009. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nasjonal-strategi-for-kreftområdet/id446845/>
144. Sammen - mot kreft: nasjonal kreftstrategi 2013-2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/sammen---mot-kreft/id728818/>
145. Leve med kreft: nasjonal kreftstrategi (2018–2022). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/leve-med-kreft/id2598282/>
146. Lavernes S. Faglige anbefalinger for nomenklatur for volumer i stråleterapi. Østerås: Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet; 2019. Teknisk dokument 14. Tilgjengelig fra: https://dsa.no/publikasjoner/_attachment/download/9d2a42a5-241e-4299-86cf-6b02a0abf3b9:2400dff7cb71f4bff583473d690fcb79650dd59e/TekniskDokument14_rev2020.pdf
147. Marienhagen K, Djupvik LH, Danielsen T. Faglige anbefalinger for inntegning av risikoorganer i CNS. Østerås: Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet; 2020. Teknisk dokument 16. Tilgjengelig fra: https://dsa.no/publikasjoner/_attachment/download/401a60b3-b7db-4c4a-b741-da0a70c43b20:f0c3325a0ec4a43b2335cf17df266e4e7c34408c/Teknisk%20dokument16_rev.pdf
148. Lavernes S. Volum og doser i ekstern stråleterapi: definisjoner og anbefalinger. Østerås: Statens strålevern; 2012. StrålevernRapport 2012:9. Tilgjengelig fra: https://dsa.no/medisinsk-stralebruk/kvist/_attachment/download/bee8860b-36d1-42e7-8d64-f5ad4fcf2e8:8ebb86decddc2818ec31e4999d26cdf7aec14ac2/StralevernRapport_09-2012.pdf
149. Report 78: Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. *Journal of the ICRU* 2007;7(7).
150. Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT). *Journal of the ICRU* 2010;10(1).
151. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard JP, Hanks G, Horiot JC, et al. Report 62: prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU report 50). *Journal of the ICRU* 1999;os32(1).
152. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Johansson K-A, Möller T, et al. Report 50: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. *Journal of the ICRU* 1993;os26(1).

