



Meningeomer

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

18. december 2019 (DNOG)

Administrativ godkendelse

18. december 2019 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 18. december 2019

INDEKSERING

Hjerneumor, meningeom, DNOG

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Primær visitation.....	3
Billeddiagnostik.....	3
Kirurgi.....	4
Patologi.....	5
Strålebehandling.....	5
Medicinsk onkologisk behandling.....	6
Steroidbehandling.....	6
Behandling af epilepsi relateret til meningeom.....	6
Smertebehandling ved meningeom.....	7
Rehabilitering.....	7
Kørekort ved meningeom.....	7
Flow chart for behandling.....	8
2. Introduktion.....	9
3. Grundlag.....	10
Primær visitation.....	10
Billeddiagnostik.....	10
Kirurgi.....	14
Patologi.....	21
Strålebehandling.....	24
Medicinsk onkologisk behandling.....	27
Steroidbehandling.....	29
Behandling af epilepsi relateret til meningeom.....	30
Smertebehandling ved meningeom.....	32
Rehabilitering.....	33
Kørekort ved meningeom.....	35
4. Referencer.....	37
5. Metode.....	45
6. Monitorering.....	47
7. Bilag.....	47
8. Om denne kliniske retningslinje.....	60

1. Anbefalinger (Quick guide)

Primær visitation

1. Patienter mistænkt for meningeom kan henvises elektivt til neurokirurgisk afdeling (D)
2. Ved tilfældige fund af ikke symptomgivende små meningeomer hos især ældre patienter kan patienten kontrolleres efter opfølgingsalgoritme uden primær kirurgi (D)
3. Ved store symptomgivende meningeomer kan det være indiceret med akut neurokirurgisk vurdering (D)

Billeddiagnostik

Billeddiagnostik generelt

4. MR skanning med kontrast anbefales i udredningen af alle patienter mistænkt for intrakranielt meningeom. (C)
5. MR skanningen bør som minimum indeholde T1, T2, T2 FLAIR i et plan. T1 med kontrast bør være 3D sekvens med rekonstruktion i 3 plan (axial, coronal, sagittal) mhp evaluering af tumors anatomiske udbredning samt til neuronavigation.(C)
6. CT skanning med kontrast anbefales til alle patienter mistænkt for intrakranielt meningeom, som alternativ ved MR-kontraindikationer og som supplement til MR skanning hvor eventuel ossøs involvering/forandring ønskes belyst. (C)
7. Postoperativ kontrol MR skanning med kontrast anbefales, enten tidligt (<48t) eller efter 3 mdr, afhængig af histologisvar og resektionsgrad. (C)
8. MR skanning med kontrast anbefales ved langtidsopfølgning. Skanningsintervaller afhænger af tumorhistologi og resektionsgrad. (C)
9. Tilfældigt opdaget asymptomatiske små meningeomer, som ikke opereres, kan følges med MR skanning uden kontrast. (C)

Avancerede billeddiagnostiske undersøgelser

10. Avancerede MR-teknikker anbefales som supplement i udvalgte tilfælde, eks. ved differentiendiagnostiske udfordringer. (C)

11. DSA (digital subtraktions angiografi) udredning og eventuel præoperativ embolisering kan anvendes i udvalgte tilfælde. (C)

PET-skanningsteknikker

12. PET skanninger (68a-DOTATOC eller DOTATATE) kan anvendes som supplement til MR og CT i udredning af komplekse meningeomer (B)
13. PET skanninger (68a-DOTATOC eller DOTATATE) anbefales som supplement til MR og CT i udvalgte tilfælde, f.eks. ved diagnostik af mulige recidiv-/restmeningeom og ved radioterapiplanlægning af komplekse meningeomer (B)

Kirurgi

Indikationsstilling

14. Operation bør overvejes ved (D):
 - a. Maseeffekt
 - b. Symptomer/epileptisk anfald
 - c. Påvist vækst
 - d. Patientens ønske
 - e. Risiko for forværret prognose ved at udsætte kirurgi
15. Mulige per- og postoperative komplikationer efter kirurgi kan forekomme og bør indgå i indikationsstillingen (D)

Det kirurgiske indgreb

16. Hvor der stilles indikation for operation bør der stræbes efter makrototal resektion i henhold til EANO Guidelines. (C)
17. Ved histopatologisk diagnose forenelig med grad III bør behandlingen overgå til onkologisk afdeling. (D)

Perioperativ medicinsk behandling

18. Der bør kun på særlige indikationer opstartes behandling med steroid ved første diagnostik af meningeomer (C).
19. Blodfortyndende medicin bør seponeres før operation (C).
20. Alle patienter bør påbegynde tromboseprofylakse med støttestrømper på operationsdagen. Desuden gives lavmolekylært heparin eller tilsvarende, som

påbegyndes dagen efter operationen. Begge dele anvendes indtil patienten er mobiliseret (A).

21. Alle patienter bør have profylaktisk antibiotika givet 30-60 min før indledningen af operationen givet efter lokal instruks for relevant antibiotika. Antibiotika dosis gentages hvis operationen varer mere end tre timer (A).

Postoperativt forløb

22. Overvågning af vitale funktioner herunder bevidsthedsniveau og neurologisk funktion bør finde sted i passende tidsrum umiddelbart postoperativt på et dertil indrettet afsnit (C).

Opfølgingsforløb

23. Tidlig (48 timer) postoperativ MR-skanning bør overvejes hvor der er planlagt partiel resektion, tvivl om resektionsgraden eller mistanke til at der foreligger et malignt meningeom (D).
24. Alle patienter med meningeom bør tilbydes neurokirurgisk kontrol efter standardiseret opfølgningsskema (C).
25. Behandling og opfølgning efter kirurgi bør følge angivelser i flow chart (C).

Patologi

26. Der bør sikres både frosset og paraffinindstøbt væv til diagnostisk brug – immunhistokemi og molekylærgenetiske undersøgelser (C)
27. Meningeom klassifikationen skal følge den nyeste WHO 2016 klassifikation for tumorer i centralnervesystemet (C)

Strålebehandling

28. Ved ikke-operabelt radiologisk påvist meningeom, hvor der er sikker tumorvækst, bør strålebehandling (RT) overvejes som primær behandling. RT-dosis er sædvanligvis 60 Gy fraktioneret eller Stereotaktisk radiokirurgi (SRK), 18-20 Gy/ 1 fraktion eller stereotaktisk radioterapi (SRT), 24-27 Gy/3 fraktioner. (C)
29. Grad I og II meningeomer, hvor GTR ikke er opnået, bør RT overvejes, hvis reoperation ikke er mulig. RT-dosis 54 Gy (grad I), 60 Gy (grad II). (C)
30. Grad III meningeom bør tilbydes postoperativ RT. Dosis er sædvanligvis 60 Gy. (B)

31. Protonbehandling bør overvejes i hvert enkelt tilfælde. (C)
32. Komplikationer til RT bør overvejes og sammenholdes med evidens for effekt af behandlingen. (D)

Medicinsk onkologisk behandling

33. Medicinsk behandling af meningeomer bør være ikke standard behandling (B)
34. Ved tidligere opererede og strålebehandlede recidiverende meningeomer bør radionuklid behandling overvejes, men bør foregå protokolleret (C)
35. Medicinsk behandling bør foregå i eksperimentelle protokoller (D)

Steroidbehandling

36. Steroidbehandling bør forbeholdes patienter med symptomgivende peritumoralt ødem, masseeffekt og eventuel potentiel truende incarceration. (C)
37. Steroidbehandling er ikke indiceret ved minimalt eller intet peritumoralt ødem. (C)
38. Opstart af steroidbehandling bør nøje overvejes i forhold til de potentielle og oftest ikke ubetydelige bivirkninger behandlingen kan have hos den enkelte patient. (D)
39. Behandlingen bør begyndes nedtrappet få dage efter operationen. (D)
40. Seponering kan foregå hurtigt efter operation hvis patienten er klinisk velbefindende. (D)

Behandling af epilepsi relateret til meningeom

41. Antiepileptisk behandling bør iværksættes efter 1. eller senest efter 2. anfald. (A)
42. Der bør ikke rutinemæssigt opstartes forebyggende behandling før første anfald. (B)
43. Antiepileptisk behandling bør følge de gældende standarder for behandling af fokal epilepsi og opstartes i samråd med neurologisk speciallæge. (A)
44. Seponering af antiepileptika kan overvejes ved anfaldsfrihed efter radikal tumorfjernelse (jvf. lokale instrukser) og bør ske i samråd med neurologisk speciallæge under hensyntagen til overvejelser om individuel recidivrisiko. (D)

Smertebehandling ved meningeom

45. Behandlingen af meningeomrelateret hovedpine og neuralgiforme smerter bør følge gældende standarder for hovedpinebehandling (Dansk Hovedpine Selskab, Referenceprogram, 2010). (D)
46. Ved hovedpine forårsaget af forhøjet intrakranielt tryk på baggrund af meningeom bør behandlingen rette sig mod selve tumoren. (D)
47. Ved behandlingsresistente smerter bør behandlingen varetages i samråd med speciallæge i neurologi. (D)

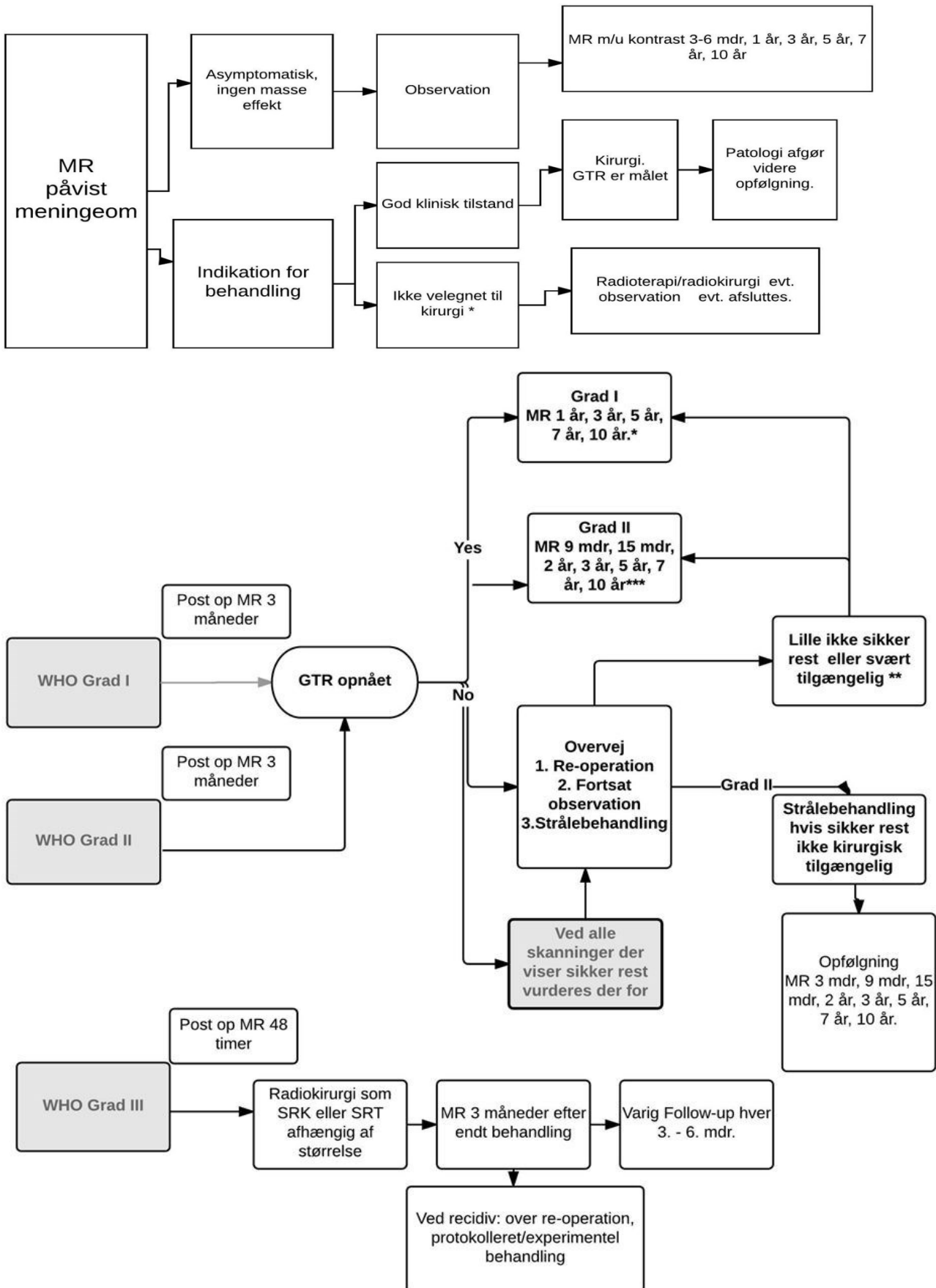
Rehabilitering

48. Alle patienter bør vurderes postoperativt med henblik på tidligt indsættende postoperativ specialiseret neurorehabilitering. (C)
49. Alle patienter som udskrives til hjemmet fra specialafdeling med fysiske og/eller psykiske deficits bør vurderes tværfagligt inden udskrivelse med henblik på vurdering af behov for videre genoptræning. (C)
50. Behovsvurdering og justering af genoptræningsplaner bør foretages løbende ved ændringer i tilstanden. (C)
51. Patienter og pårørende bør inddrages i den videre plan for rehabiliteringsindsatsen. (C)
52. Der bør efter behov tidligt i forløbet etableres et tværfagligt samarbejde med egen læge, den kommunale hjemmepleje, fysioterapi og ergoterapi for at sikre et sammenhængende hjerneskaderehabiliteringsforløb. (C)

Kørekort ved meningeom

53. Erhvervelse af kørekort, fornyelse af kørekort og kørselsforbud ved anfald skal følge gældende vejledning (Styrelsen for Patientsikkerhed 2017) (D)

Flow chart for behandling



2. Introduktion

I 2017 blev der rapporteret 467 (mænd:118; kvinder:349) nye tilfælde af meningeomer i Cancerregisteret, og disse udgør næsten 30 % af samtlige hjernetumorer.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Retningslinjen omhandler diagnostik og behandling af voksne patienter med meningeom, som er omfattet af diagnosekoderne: 1) DD32.0 – 32.9 (neoplasma benignum meningum). 2) DD42.0 – 42.9 (neoplasma non specificatum meningum). 3) DC70.0 – 70.9 (neoplasma malignum meningum). Tumor udgår fra villi arachnoidale-cellerne og vokser under samtidig displacering af hjernen. Meningeomer er typisk lokaliseret parasagittalt over de cerebrale konveksiteter og ved kilebensvingen, men ses også i den cerebellopontine vinkel, i relation til lamina cribrosa, planum sphenoidale, intraventrikulært og i spinalkanalen. Under 2 % findes ekstraduralt. Det kan være i orbita, parafaryngealt, cavum nasi, næsens bihuler eller cavum oris. En ukendt andel af de rapporterede tilfælde er uden kliniske symptomer og må anses for tilfældige fund.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Primær visitation

1. **Patienter mistænkt for meningeom kan henvises elektivt til neurokirurgisk afdeling (D)**
2. **Ved tilfældige fund af ikke symptomgivende små meningeomer hos især ældre patienter kan patienten kontrolleres efter opfølgingsalgoritme uden primær kirurgi (D)**
3. **Ved store symptomgivende meningeomer kan det være indiceret med akut neurokirurgisk vurdering (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

European Association of Neuro-Oncology (EANO) publicerede i 2016 en guideline for diagnostik og behandling af meningeomer. Disse rekommandationer danner baggrund for anbefalingerne 1-3 (1).

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, der er suppleret med praktiske betragtninger, som tilpasser anbefalingerne til danske forhold.

Billeddiagnostik

Billeddiagnostik generelt

4. **MR skanning med kontrast anbefales i udredningen af alle patienter mistænkt for intrakranielt meningeom. (C)**
5. **MR skanningen bør som minimum indeholde T1, T2, T2 FLAIR i et plan. T1 med kontrast bør være 3D sekvens med rekonstruktion i 3 plan (axial, coronal, sagittal) mhp evaluering af tumors anatomiske udbredning samt til neuronavigation.(C)**

6. **CT skanning med kontrast anbefales til alle patienter mistænkt for intrakranielt meningeom, som alternativ ved MR-kontraindikationer og som supplement til MR skanning hvor eventuel ossøs involvering/forandring ønskes belyst. (C)**
7. **Postoperativ kontrol MR skanning med kontrast anbefales, enten tidligt (<48t) eller efter 3 mdr, afhængig af histologisvar og resektionsgrad. (C)**
8. **MR skanning med kontrast anbefales ved langtidsopfølgning. Skanningsintervaller afhænger af tumorhistologi og resektionsgrad. (C)**
9. **Tilfældigt opdaget asymptomatiske små meningeomer, som ikke opereres, kan følges med MR skanning uden kontrast. (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

European Association of Neuro-Oncology (EANO) publicerede i 2016 en guideline for diagnostik og behandling af meningeomer. Disse rekommandationer danner baggrund for anbefalingerne 1-5 (1).

Billeddiagnostik i form af CT- eller MR skanning er afgørende ved diagnosticering og behandlingsmonitorering af meningeomer. MR skanning af cerebrum med kontrast er 1.valg og bør hvis muligt indgå i den primære billeddiagnostiske udredning. Ved MR kontraindikationer anbefales CT skanning af cerebrum med kontrast. Der foreligger ingen randomiserede studier til fastlæggelse af optimale kontrast doser, hverken for CT eller MR. Typisk anvendes der i Danmark, ved CT skanning en dosis på 50-100 ml jodholdig kontrast med koncentration på 250-300 mg jod/ml, ved MR skanning anvendes gadoliniumholdigt kontrast, typisk gadoliniumdosis er 0,1 mmol/kg kropsvægt.

CT skanning er bedst til vurdering af forandringer i tilstødende knogle og fremstilling af eventuel intraossøs tumorinfiltration. Tumorforkalkninger som ses i ca. 25 % af meningeomerne, kan fremstilles på både CT og MR. (ved MR anbefales SWI eller T2-vægtet sekvenser til fremstilling af tumorforkalkninger).

Standardisering af MR skanningsprotokollen anbefales, dette for at fremme en mere ensartet og optimal MR-skanningskvalitet i både udredning, postoperative kontroller og ved langtidsopfølgning. MR skanningsprotokollen bør som minimum indeholde T1, T2, T2 FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) og T1 med kontrast. T1 med kontrast bør laves som isometrisk 3D-sekvens, med rekonstruktion i axial, coronal og sagittal plan. Dette sikrer mest optimal vurdering af tumoranatomi. Isometrisk 3D T1 med kontrast anvendes ofte til neuronavigation og ved radioterapiplanlægning. Forslag til en standard MR-skanningsprotokol kan ses i bilag 2.

Postoperativ MR skanning med kontrast, anbefales hos alle patienter som bliver opereret, enten som tidlig kontrol indenfor 48t eller efter 3 måneder, dette for at undgå artefakter forårsaget af operationen. Tidlig postoperativ kontrol (indenfor 48t) anbefales hvor der er usikkerhed om resektionsgrad, ved planlagt partiel resektion og ved WHO grad III meningeomer.

MR skanninger med kontrast anbefales ved opfølgningskontroller, skanningsintervallerne afhænger af tumorgrad, se under punktet behandling.

Anbefaling 6 bygger på et review fra Spasic et al 2016 som gennemgik engelsksproget publicerede studier i perioden 2005-2015 omhandlende håndtering af tilfældigt opdagede asymptomatiske meningeomer (2). Der blev fundet alt 9 studier, patient antal varierende fra 16-603. Konklusion fra dette review var følgende: MR skanning er den foretrukne modalitet i opfølgning/kontrol af små asymptomatiske meningeomer, T1 med

kontrast er ikke nødvendig hvis tumor kan afgrænses på sekvenserne uden kontrast (oftest på T2), man kan tillade en "wait and watch" tilgang i håndteringen af små asymptomatiske meningeomer (2).

Response Assessment in Neuro-Oncology, Meningioma Working Group (RANO) publicerede i januar 2019 et forslag til en standardiseret radiologisk "endpoint-evaluering" af meningeomer i kliniske forsøg. Disse responsevurderingskriterier anvendes endnu ikke som standard i den kliniske hverdag herhjemme, kun i forskningssammenhæng (3).

Avancerede billeddiagnostiske undersøgelser

10. Avancerede MR-teknikker anbefales som supplement i udvalgte tilfælde, eks. ved differentialdiagnostiske udfordringer. (C)

11. DSA (digital subtraktions angiografi) udredning og eventuel præoperativ embolisering kan anvendes i udvalgte tilfælde. (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensgrundlaget for anbefaling 10+11 bygger på en review artikel fra 2017, samt et review fra 2019.

Nowosielski et al, gennemgik i 2017 engelsksprogede publicerede studier omhandlende forskellige avancerede imaging-teknikker og neuropatologiske undersøgelser af meningeomer, både diagnostik og opfølgning. Dette review blev publiceret som supplement til EANO meningeom guideline fra 2016. De hyppigst klinisk anvendte avancerede MR-teknikker og anvendelse af DSA (digital subtraktions angiografi) er beskrevet nedenfor. Det skal understreges at disse avancerede imaging-teknikker altid bør tolkes i sammenhæng med de konventionelle skanningsfund (4).

1. MR perfusion, oftest DSC-perfusion (dynamic susceptibility contrast-perfusion) anvendes til måling af relative blodvolumen rCBV i et givet vævsområde, kan give oplysninger om tumorvaskularitet. Meningeomer er en velvaskulariseret tumor, hvilket giver høje rCBV værdier (relative cerebral blood volume) ved MR-perfusion. Dette kan anvendes i differentieringen mellem meningeomer og visse durale metastaser som ex. bryst-, colon- eller prostatametastaser, der ikke udviser høje rCBV-værdier. Dog skal man være opmærksom på at nogle durale metastaser har høje rCBV-værdier (eks. højgradsgliom, eller metastaser fra renalcellecarcinom og malignt melanom).
2. MR spektroskopi kan give oplysninger om tumors molekylære karakteristika. Meningeom-spektra har vist en distinkt peak ved 3.8ppm som ikke genfindes i hverken højgradsgliomer eller metastaser. Dette kan give supplerende oplysninger i vanskelige differentialdiagnostiske tilfælde.
3. MR DWI/ADC (diffusion weighed imaging/ apparent diffusion coefficient) Flere studier har vist at WHO grad II og III meningeomer har tendens til lavere ADC-værdier end WHO grad I meningeomer. Dog kan ingen specifikke MR-fund, med sikkerhed anvendes som indikator for hverken tumor histologi eller prognose (5).
4. DSA (digital subtraktions angiografi) bruges ikke rutinemæssigt, men i udvalgte tilfælde kan DSA være et godt supplement, eks. i præoperativ kortlægning, ved præoperativ embolisering af komplekse meningeomer eller præoperativ embolisering af store meningeomer, hvor der er risiko for stort peroperativt blodtab.

PET-skanningsteknikker

12. **PET skanninger (68a-DOTATOC eller DOTATATE) kan anvendes som supplement til MR og CT i udredning af komplekse meningeomer (B)**
13. **PET skanninger (68a-DOTATOC eller DOTATATE) anbefales som supplement til MR og CT i udvalgte tilfælde, f.eks. ved diagnostik af mulige recidiv-/restmeningeom og ved radioterapiplanlægning af komplekse meningeomer (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensgrundlaget for anbefalingerne 12+13 bygger på en artikel fra PET-RANO gruppen 2017, en guideline fra 2010, fire retrospektive sammenligningsstudier fra 2012, 2013 og 2017 inkluderet patient antal varierende fra 21-134, en case report fra 2015 og to prospektive studier fra hhv 2010 og 2015, som beskrevet nedenfor.

68Ga –DOTATOC og DOTATATE PET skanning er meget sensitivt for meningeom væv, og kan identificere ca. 10 % flere, men ofte små, meningeomer end konventionel MR (6,7). 68Ga -DOTAx PET scanning er ikke specifikt for meningeomer, idet receptoren udtrykkes i en lang række andre tilstande (8).

Se anbefalet PET protokol i bilag 3.

PET skal primært opfattes som en understøttende billeddiagnostisk modalitet til MR skanning og CT skanning til den undergruppe af patienter, hvor disse teknikkers diagnostiske nøjagtighed kan være udfordret (9). Anvendelsen af PET skanning til meningeom diagnostik er stadig under udvikling. Ingen undersøgelser dokumenterer forbedret overlevelse eller forbedret tumor kontrol ved supplerende PET skanning.

Mulige indikationsområder for 68a-DOTAx PET skanning:

1. Primær diagnose: Ingen oplagt anvendelse.
2. Præoperativ planlægning:
 - a. Bestemmelse af tumorbyrden/antallet af læsioner (10)
 - b. Afgrænsning af tumor (7,11), f.eks. ved tumorer parasagittalt, i orbita og basis cranii, ved mistanke om nedvækst gennem hulrum og vener eller ved infiltration i muskler og knogle (11)
 - c. Ved artefakter på MR, eks. indsat metal, forkalkninger el blødning
3. Stråleterapi planlægning ved udvalgte komplekse meningeomer:
 - a. Terapifeltet (GTV) vil ændres hos ca. 80 % af patienterne og reduceres hos ca. 50 % sammenholdt med konventionel MR (12-14)
4. Differentiering mellem behandlingsfølger og aktivt tumurvæv, herunder tvivl om resektionsgraden postoperativt. (7,11)
5. Bestemmelse af tumorbyrden og optagelsesgraden i meningeomer forud for peptid receptor radionuclid terapi. Behandlingen anses stadig for eksperimentel.

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, der er suppleret med praktiske betragtninger, som tilpasser anbefalingerne til danske forhold (1).

Kirurgi

Indikationsstilling

14. Operation bør overvejes ved (D):

- f. Maseeffekt**
- g. Symptomer/epileptisk anfald**
- h. Påvist vækst**
- i. Patientens ønske**
- j. Risiko for forværret prognose ved at udsætte kirurgi**

15. Mulige per- og postoperative komplikationer efter kirurgi kan forekomme og bør indgå i indikationsstillingen (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensgrundlaget er for den primære visitation og indikationsstilling er baseret på ekspert erfaring og publicerede arbejder der tager højde for tilfældigt fundne meningeomer, se nedenfor. For kirurgisk behandling, opfølgning og videre behandling er der taget udgangspunkt i EANO 2016 samt 'An evidence-based treatment algorithm for the management of WHO Grade II and III meningiomas'

Ved fund af et eller flere intrakranielle meningeomer, en langsomt voksende oftest godartet tumor, er indikationsstillingen særlig vigtig. I en del tilfælde findes et intrakranielt meningeom tilfældigt i forbindelse med udredning for symptomer, der ikke nødvendigvis kan relateres til tumor. Her er hovedpine en hyppig årsag til fund af små tumores, der ikke sikkert kan relateres til hovedpine. Andre årsager til hovedpine bør udelukkes og behandling iværksættes. Hovedpine alene er en svag indikation, og mange har fortsat hovedpine efter operation, hvis dette er eneste symptom (15,16).

Tilfældige fund

Stadigt flere meningeomer er tilfældige fund. Meningeomer udgør 27 % af alle intrakranielle tumorer i Cancerregistret i Danmark. Incidensen er stigende, hvilket stemmer overens med, at de oftere findes ved skanning af andre årsager. Naturforløbet er, at en del af tumorerne vokser, hvis de følges tilstrækkeligt længe. Et studie fra Sverige viser dog, at 65 % ikke vokser i den første ti-års periode (17). Den umiddelbare operationsindikation er svag.

Patienter tilbydes i stedet forløbskontrol med regelbunden MR-skanning med scanning 1, 3, 5, 7 og 10 år. Ved differential-diagnostiske overvejelser udføres den første kontrol efter 3-6 måneder.

Primær vurdering

Ved en patient med nydiagnosticeret meningeom er vigtigste anamnese udover årsagen til skanning andre sygdomme, som kunne ændre behandling eller observation. Her tænkes på differentialdiagnose overfor især metastaser, om end der forligger flere observationer på samtidig forekomst af meningeom, perifer cancer-sygdom og cerebrale metastaser. En anden vigtig oplysning er tidligere strålebehandling, hvilket disponerer til grad II meningeom og arvelige genetiske sygdomme. Ved fravær af disse kan patienten følges som anført i figur 1.

Relative kontraindikationer

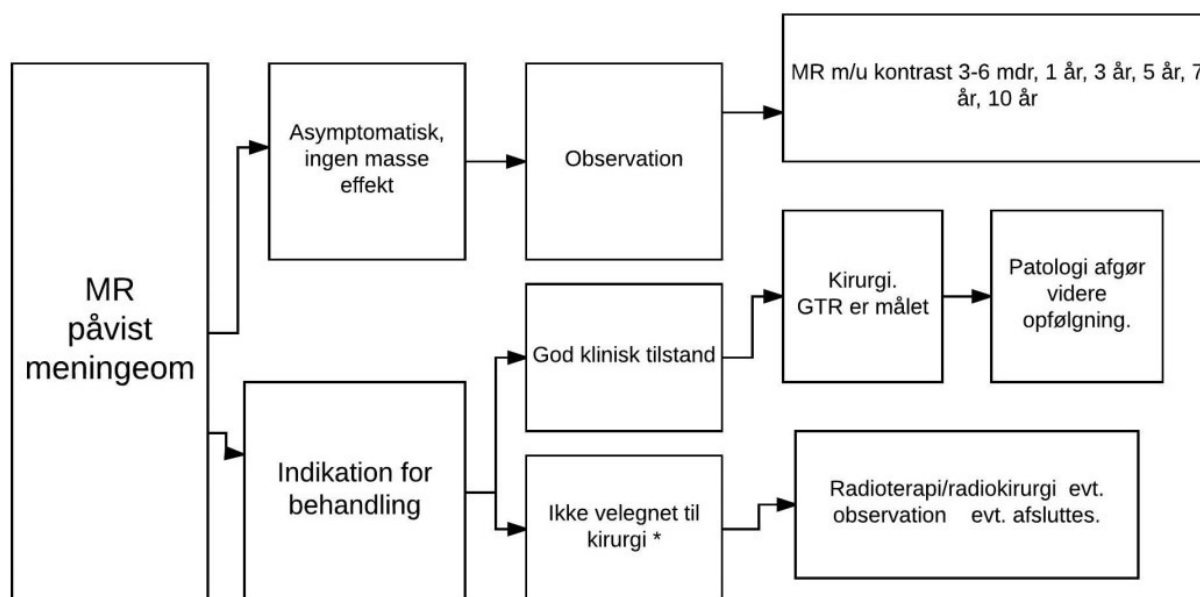
Høj alder

Komorbiditet

Vanskelig lokalisation

Kort forventet restlevetid

Som altid bør enhver behandlingseffekt vægtes overfor mulige komplikationer. Således kan det være et let valg at tilbyde operation for et meningeom hos en yngre person med et lille, men let tilgængeligt meningeom ved første konsultation. Har man ikke dokumenteret sikker vækst bør dette fortsat overvejes grundigt, da en ikke ubetydelig del af patienterne får sequelae (20-40 % - se senere).



Figur 1: Flow chart for indikationsstilling til primær operation

(* refererer til relative kontraindikationer).

Der anbefales MR med kontrast indledningsvis. Ved opfølgende kontroller kan MR uden kontrast anvendes (se også radiologi afsnit) hvis tumors størrelse sikkert kan vurderes på sekvenser uden kontrast. Der kan vælges CT til observation ved kontra-indikationer for MR.

Komplikationer til kirurgi

Komplikationer efter meningeomkirurgi kan deles op i morbiditet og mortalitet.

Noget tyder på at morbiditeten er faldet. Et amerikansk studie Ambekar et al. 2013. fandt en morbiditet på 1,3 % mod et tidligere studies mortalitet på 5 % (fra før årtusindskiftet) (18). Andre har lignende mortalitet (Hasselid et al) ved supratentorielle konveksitetsmeningeomer, og morbiditeten synes at stige med alderen, idet en meta-analyse (Poon et al.) på plus 65-årige fandt en mortalitet på 6,6 % (lokalisationsuafhængig) (19,20).

Morbiditetsfrekvens varierer også i forhold til, hvad der opfattes som morbiditet. Et hollandsk studie (van der Vossen et al. 2014) finder, at 40 % har kognitive og/eller emotionelle problemer postoperativt, herunder depression hvor tidligere nævnte meta-analyse hos plus 65-årige har en komplikationsrisiko på 20 % (21). Postoperativ epilepsi kan ligeledes opfattes som morbiditet og har alene en risiko på 12 % (se senere).

En variabel faktor for komplikationsrisiko er den kirurgiske adgang, hvor nyere metoder til skull base med endoskopi har en endnu ikke fuldt afklaret rolle.

En meta-analyse med fokus på komplikationer Wong et al. 2012 finder bl.a. komplikationer med dura-luknings defekt ved (1-24 %), postoperativt peritumoralt ødem (2-10 %), tidlig postoperative kramper (1-12 %), infektion (0-4 %), post-operative hæmatomer (1-2 %) og andre medicinske komplikationer på 6-7 % (22). For skull base er der øget risiko for komplikationer (op til 36 %), en del heraf med liquor-sivning. Særligt for komplikationer ved skull base kirurgi er ofte tæt relation til såvel kranienerver som centrale arterier hvilket øger risikoen for komplikationer hertil med både synspåvirkning, infarkter og dissektionsaneurismer. For alle operationer gælder endvidere så vidt muligt, at særlige hensyn skal tages mhp. bevarelse af vener og sinii.

Risiko for postoperativ blødning/ødem begrunder intensiv overvågning 6 – 24 timer postoperativt, herunder akut CTC hvor nytilkomne udfald og/eller fald i GCS (Glasgow Coma Scale) ikke skønnes en direkte konsekvens af operationen.

Det kirurgiske indgreb

16. Hvor der stilles indikation for operation bør der stræbes efter makrototal resektion i henhold til EANO Guidelines. (C)

17. Ved histopatologisk diagnose forenelig med grad III bør behandlingen overgå til onkologisk afdeling. (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Målet med kirurgi er at fjerne tumor/sygdommen. Afhængigt af alder, lokalisation og klinisk tilstand kan det være tilrådeligt at fjerne den symptom-givende del og efterlade f.eks. en mindre del i sinus eller på basis cranii. Som hovedregel vil det forventes muligt at fjerne konveksitetsmeningeomer komplet, hvorimod det ved andre med en mere kompliceret lokalisation kan være tilrådeligt med delvis fjernelse. Som altid skal muligheden for komplikation vægtes over for forventet gevinst af behandlingen.

I nyeste guideline fra EANO (Goldbrunner et al. 2016) angives den kirurgiske fjernelse efter GTR (gross total resection) eller STR (sub total resection) i stedet for den hidtidige anvendte Simpson gradering, idet de nye guidelines er basis for flertallet af nuværende studier (1). Se appendix (fra EANO guidelines).

Der anbefales postoperativ MR til vurdering af resektionsgrad (se radiologi afsnit).

Perioperativ medicinsk behandling

- 18. Der bør kun på særlige indikationer opstartes behandling med steroid ved første diagnostik af meningeomer (C).**
- 19. Blodfortyndende medicin bør seponeres før operation (C).**
- 20. Alle patienter bør påbegynde tromboseprofylakse med støttestrømper på operationsdagen. Desuden gives lavmolekylært heparin eller tilsvarende, som påbegyndes dagen efter operationen. Begge dele anvendes indtil patienten er mobiliseret (A).**
- 21. Alle patienter bør have profylaktisk antibiotika givet 30-60 min før indledningen af operationen givet efter lokal instruks for relevant antibiotika. Antibiotika dosis gentages hvis operationen varer mere end tre timer (A).**

Litteratur og evidensgennemgang

Steroid

Evidensgrundlag for steroid er beskrevet i steroidafsnittet.

AK behandling

En vanskelig patientgruppe består af dem, der i forvejen er i antikoagulationsbehandling pga. anden sygdom (paroxystisk atrieflimren, hjerteklapsygdom, tidligere DVT osv.). Her er den generelle anbefaling, at man neutraliserer international-normalized-ratio (INR) op til operationen under samtidig dække med lavmolekylære hepariner, og at dette fortsætter, indtil operationen er overstået, den kirurgiske blødningsrisiko er lav, og INR igen er i terapeutisk niveau (23). Det samme gør sig gældende med de nyere perorale antikoagulerende midler (NOAK), hvor der ikke monitoreres måling for koagulationsevnen. Her pauseres præparatet i henhold til producentens anbefalinger og anbefalingerne fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (24).

Tromboseprofylakse

Risikoen for tromboemboliske komplikationer inkl. dyb venetrombose er generelt høj for patienter med meningeomer og specielt i den postoperative periode (25). Der er en positiv korrelation mellem tumorstørrelse, patientens alder og hyppigheden af trombotisk sygdom. Tidligere har man inden for neurokirurgien undgået medikamentel tromboseprofylakse pga. formodet risiko for blødning, men der er ikke evidens herfor og generelle anbefalinger foreskriver nu at man behandler alle kirurgiske tumorpatienter med både støttestrømper og lavmolekylære hepariner indtil de er mobiliseret. Behandlingen med lavmolekylære hepariner kan påbegyndes dagen efter operationen (25).

Antibiotika

Flere internationale studier, baseret på både neurokirurgiske og ortopædkirurgiske indgreb, viser en signifikant lavere infektionsrate af både overfladiske og dybere infektioner, når der bliver givet antibiotika intravenøst 30-60 min før operationens indledning (26-29).

Postoperativt forløb

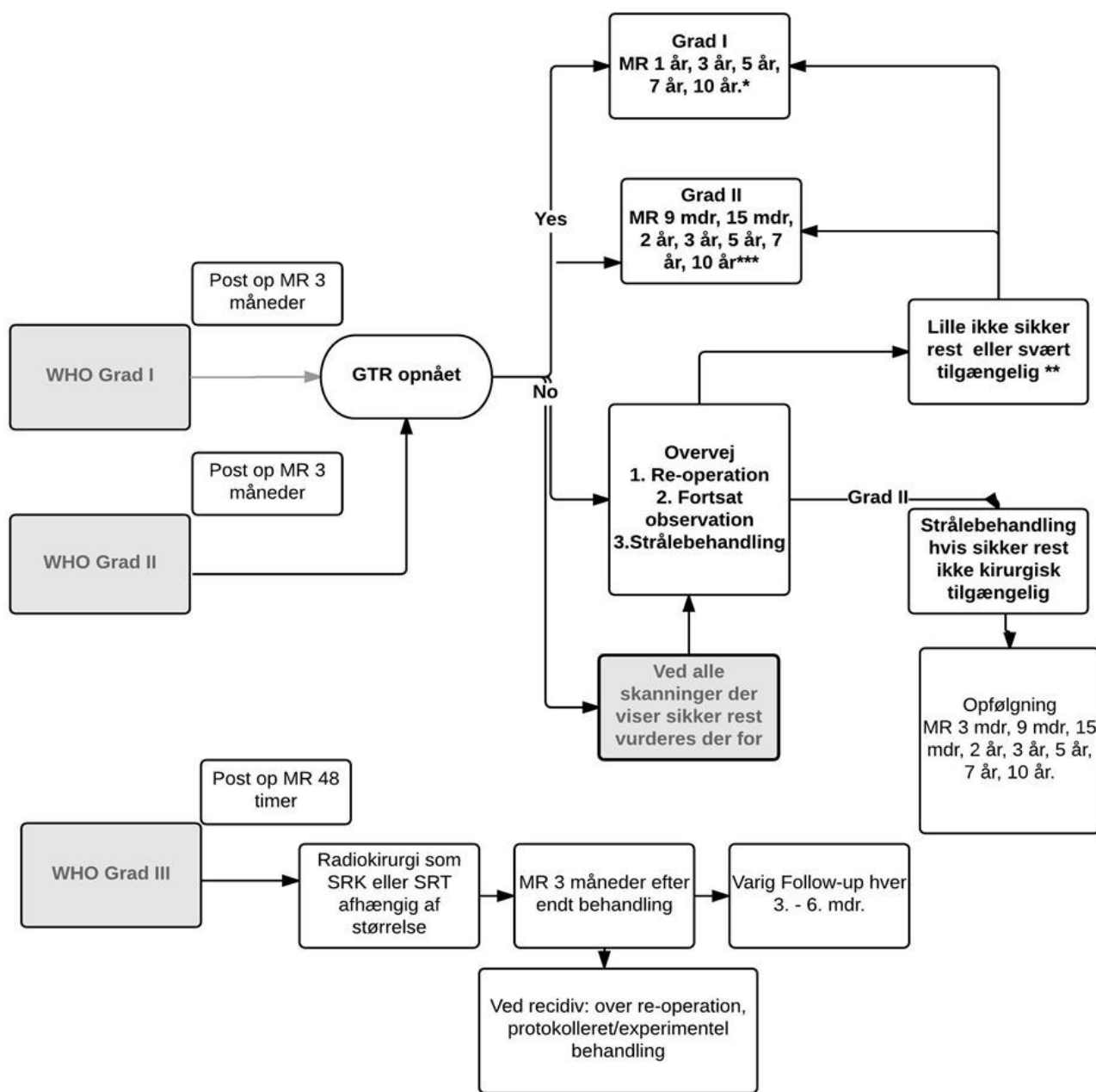
- 22. Overvågning af vitale funktioner herunder bevidsthedsniveau og neurologisk funktion bør finde sted i passende tidsrum umiddelbart postoperativt på et dertil indrettet afsnit (C).**

Litteratur og evidensgennemgang

Det umiddelbare postoperative forløb foregår for langt de fleste patienters vedkommende på en intensivafdeling eller et opvågningsafsnit. Her følges patienten tæt med observation af blodtryk, puls, ilt saturation, bevidsthedsniveau og neurologisk status. Formålet med opholdet på intensiv/opvågnings afsnit er at have mulighed for hurtigt at observere og reagere på evt. forværring i patientens tilstand. En sådan forværring vil ofte skyldes hæmatom eller ødemdannelse og vil i nogle tilfælde være behandlingskrævende. Studier har vist at disse komplikationer ofte indtræder i løbet af de første 4-6 timer postoperativt og det synes derfor sikkerhedsmæssigt forsvarligt at flytte patienter med supratentorielt beliggende tumorer til stationært sengeafsnit efter 4-6 timer (30-32). Patienter med tumorer beliggende infratentorielt eller som er i øget risiko for udvikling af komplikationer anbefales observation på intensiv/opvågningsafsnit i et døgn.

Opfølgingsforløb

- 23. Tidlig (48 timer) postoperativ MR-skanning bør overvejes hvor der er planlagt partiel resektion, tvivl om resektionsgraden eller mistanke til at der foreligger et malignt meningeom (D).**
- 24. Alle patienter med meningeom bør tilbydes neurokirurgisk kontrol efter standardiseret opfølgningsskema (C).**
- 25. Behandling og opfølgning efter kirurgi bør følge angivelser i flow chart (C).**



Figur 2: Flow chart for håndtering efter primær operation

* CT kan anvendes i udvalgte tilfælde

** EANO anbefaler MR årligt og kunne vælges her. Valget afhænger af om der er mulig eller sikker rest. Ved sikker rest bør der overvejes re-operation, fortsat observation eller bestråling. Ved Grad I kan en rest observeres, før behandling iværksættes og først ved sikker vækst henviser til fornyet behandling evt. re-operation forud for strålebehandling.

*** Der vælges tættere opfølgning ved Grad 2 initialt. Ved hver sikker vækst overvejes behandling.

Meningeom grad I

Observation: Incidentielle små meningeomer uden masseeffekt og symptomer observeres initielt. Første skanning 3-6 måneder af differential-diagnostiske årsager, derefter 1,3,5,7 og 10 år efter første observation. Kan afkortes ved høj alder.

Kirurgi: der stræbes efter GTR defineret som Simpsons grad 1, 2 og 3.

Kombination: af kirurgi og RT giver 5 års PFS som ved GTR.

Opfølgning: GTR konfirmeres ved 3 måneders MR med kontrast. Herefter 1, 3, 5, 7 og 10 år efter operation.

Samme opfølgning anbefales ved kombinationsbehandling.

Ved kendt subtotal resektion er recidiv-risiko på 10 år mellem 55 og 100 %.

For GTR er recidiv-risiko på 10 år mellem 20 og 39 %.

Meningeom grad II

Observation: ved tidligere strålebehandling er risikoen for, at meningeomer grad II højere.

Kirurgi: der stræbes efter GTR defineret som Simpsons grad 1, 2 og 3.

Opfølgning: MR skanning efter 3 måneder, herefter 9 mdr, 15 mdr, 2 år, 3 år, 5 år, 7 år og 10 år. Ved inkomplet resektion bør 48 timer MR foretages af hensyn til efterfølgende strålebehandling. (recidiv rate på 5 år er 30 % ved GTR og 40 % på STR)

Meningeom grad III

Er karakteriseret ved invasiv vækst i cortex, høj recidiv risiko og kan metastasere systemisk.

Behandling: GTR er målet efterfulgt af strålebehandling (Ved mistanke præ- eller peroperativ bør 48 timers kontrolskanning overvejes af hensyn til efterfølgende strålebehandling).

Patientværdier og –præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne. Det at skulle være med til at vælge behandling overfor observation kan være forbundet med usikkerhed og det er vigtigt at prioritere inddragelse af patienten i en fælles beslutningstagning.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, der er suppleret med praktiske betragtninger, som tilpasser anbefalingerne til danske forhold (1). Anbefalingerne gives ud fra de tilgrundliggende studier; men under hensyntagen til den forbundne risiko for at tilføre gener til en ellers asymptomatisk patient med en godartet hjernesvulst.

Bemærkninger og overvejelser

Der er nyere patologiske muligheder for diagnose på vej som kan ændre den nuværende håndtering. Disse nye fund forventes at dele patienterne i flere kategorier og dette vil styrke risikovurderingen for chancen for recidiv og dermed opfølgningsregi.

Patologi

26. Der bør sikres både frosset og paraffinindstøbt væv til diagnostisk brug – immunhistokemi og molekylærgenetiske undersøgelser (C)

27. Meningeom klassifikationen skal følge den nyeste WHO 2016 klassifikation for tumorer i centralnervesystemet (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensgrundlaget for anbefalingerne bygges på WHO 2016, EANO 2016 guidelines, samt reviews og metaanalyse for TERT som angivet nedenfor.

Meningeomer klassificeres histologisk og graderes efter 2016 WHO – kriterier (33). Meningeomer er en af de hyppigste intrakranielle tumorer. Evidensgrundlaget for rekommandationer for histopatologisk diagnose er lav sammenlignet med andre CNS-tumorer som f. eks. gliomer, hvor molekylærgenetiske undersøgelser er blevet en del af den integrerede diagnose. Graderingen som indikator på tumors biologiske opførsel er utilfredsstillende idet 20-30 % af grad I meningeomer recidiverer, mens 50 % af de atypiske WHO grad II meningeomer ikke recidiverer. Der forventes således en snarlig revision af meningeom klassifikationen og graderingen med inkorporering af molekylærgenetiske undersøgelser på lige fod med de andre primære hjernetumorer. Det kan på sigt have potentiale for personaliseret medicin/ individualiseret meningeom-specifik behandling.

I 2016 blev WHO's kriterier for meningeomer ændret således at hjerneinvasion blev et kriterium for atypiske meningeomer

WHO gradering af meningeomer

- Lavgrads meningeom (WHO grad I)
- Atypisk meningeom (WHO grad II)
- Anaplastisk/malignt meningeom (WHO grad III)

Grad I

- Lav mitoseaktivitet – mindre end 4/10HPF
- Fravær af hjerneinvasion
- Ni undertyper – se bilag 5

Grad II - atypisk (20-25 %)

- Øget mitotisk aktivitet – mellem 4-19 mitoser/10HPF
- Eller hjerneinvasion
- Eller tre af fire specifikke histologiske forandringer:
 - spontan nekrose
 - tab af lobulær arkitektur (sheeting)
 - tydelige nucleoler
 - små celler med højt kerne-cytoplasma ratio.

- Eller specifikke histologiske typer som chordoidt eller clear celle (intracranielt) meningeom

Grad III – anaplastisk (1-6 %)

- Mitotisk aktivitet på 20 eller flere mitoser/10HPF
- Og/eller tydelige tegn på malignitet i forhold til kriterier som under atypi beskrevet.
- Eller specifikke histologiske typer som papillært eller rhabdoidt meningeom

Meningeomer udgår fra meningotheleiale (arachnoidale) celler og er derfor positive immunhistokemisk for vimentin og EMA (epithelial-membran antigen), sidstnævnte dog mindre konsistent i atypiske og anaplastiske meningeomer.

Derudover kan PAS og Alcian van Gieson samt andre antistoffer benyttes til supplerende karakteristik og klassificering af tumorerne. Det kan dreje sig om Ki-67, PHH3, Somatostatin receptor 2A, progesteron, CD68, S-100, CK, CEA, STAT6, Claudin-1, CD34 (33,34). Ligeledes vil nye markører løbende bliver undersøgt, ligesom nye molekylærbiologiske undersøgelser foretages. Rationalet bag dette er, at en række molekylære ændringer er karakteristiske for forskellige typer af meningeomer (35,36). Disse genetiske forandringer bliver til stadighed dokumenteret i de nyeste studier hvor bl.a. NGS og 850K metyleringsanalyser er benyttet, men fundene er for nærværende stadig ikke inkluderet i WHO's klassifikation som hverken diagnostiske, prognostiske eller prædiktive markører.

Diagnosegrundlag

Tumurvævet kan være i form af:

A: Biopsier

B: Tumorresektater

Under operationen foretages der frysesnit - og evt. cytologisk undersøgelse af vævet farvet med hæmatoxylin/eosin og evt. van Gieson-Hansen-farvning.

Frysesnitundersøgelsen har tre formål:

- 1) at sikre at vævsprøven er repræsentativ
- 2) at give mulighed for en foreløbig diagnose, som vil være vejledende for det videre forløb
- 3) at sikre at materialet er tilstrækkeligt, til at der kan stilles en endelig diagnose, så patienten kan få en relevant/optimal efterbehandling.

Vævet fra frysesnitsundersøgelsen bevares så vidt muligt nedfrosset. Alt fjernet væv fremsendes umiddelbart uden formalinfiksering til det neuropatologiske laboratorie, hvor dets mængde og udseende bedømmes. Hvis mængden tillader det, tages et vævsstykke fra til molekylærbiologisk undersøgelse. Vævet nedfryses og opbevares ved – 80 °C (Biobank).

Det paraffinindstøbte væv opbevares og kan bruges ved senere undersøgelse, inkl. molekylærbiologiske undersøgelser.

Herved sikres patienten:

- 1) at der er væv tilgængeligt ved recidiv af sygdom, eller hvis en ny og bedre behandling kræver fornyet analyse.

- 2) at vævet er en vigtig forskningsressource. Vævet art og egnethed vurderes igen af en patolog, når det anvendes i videnskabelige undersøgelser. I behandlingsprotokoller kombineres patoanatomisk og klinisk forskning gennem det væv, som findes på patologiafdelingerne (Biobank), med de data, som findes i de kliniske databaser.

Det resterende væv fikseres i formalin ca. ½ -1 døgn efter størrelse og indstøbes herefter i paraffin. I diagnostisk øjemed udføres histologiske farvninger, immunhistokemiske undersøgelser (IHC) og ved behov molekylær-biologiske undersøgelser som PCR (polymerase kædereaktion – fx NGS, 850K), in situ hybridisering (ISH) og elektron mikroskopi (EM).

Molekylære genetiske forandringer (se bilag 6)

LOH22q12: Neurofibromatose type II (NF2). Neurofibromatose er karakteriseret ved udvikling af multiple tumorer såvel neurinomer (spinale nerver og hjernenerver – specielt 8. hjernenerve), som meningeomer. Prævalensen er ca 1:50.000 og neurofibromatose er genetisk kendetegnet ved defekt/ tab i NF2 genotyper der er lokaliseret på kromosom **–22q12 (LOH22q12)** (cytogenetisk monosomi 22). Genet er et tumorsuppressorgen, og forandringer ses hos mellem 40-70 % af patienterne med meningeom uafhængig af grad. Dog ses frekvensen af NF2 mutation at variere afhængig af meningeom subtype – er således hyppigere blandt fibroblastiske meningeomer. Spinale meningeomer, der oftere er af psammomatøs type, har sparsomme genetiske forandringer i forhold til intrakranielle og oftest af LOH 22 type svarende til NF2 genotyper (33,37).

Udover NF2 genotyper findes følgende molekylære forandringer:

LOH 1p: er den eneste uafhængige genetiske forandring, der kan være vejledende for recidiv i totalt recesserede WHO Grad I meningeomer og LOH 1p er associeret med dårligere prognose (33,38). Forandringen er dog ikke signifikant ved multivarians-analyse, men er rekommanderet som en screeningsmetode for histologisk benigne, men aggressive meningeomer.

LOH 9p21: Patienter med anaplastiske meningeomer og LOH 9q21 er fundet at have en kortere gennemsnitlig overlevelse (39).

LOH 1p – 6q, 10p, 14q og 18q, gain 1q: Forandringer der hyppigere ses ved atypiske meningeomer (40).

LOH 9p og gains 17q23: Forandringer der hyppigere ses ved maligne meningeomer foruden de beskrevne ved atypiske meningeomer

AKT1: v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1 – fremmer tumor vækst

KLF4: Krüppel-like factor 4 – fremmer tumor vækst

TRAF7: tumor necrosis factor receptor associated factor 7 – Aktivering af cellular stress pathways

SMO: hedgehog signalling pathway –a SMO receptor antagonist –Vismodegib ongoing trial

TERT promoter mutation: telomerase reverse transcriptase – promoter – hvor mutation medfører immortalisering af cancer cellerne (41,42). I et studie af 252 meningeomer med Hot Spot C228T og C252T mutation i 1,7 %, 5,7 % og 20,0 % af henholdsvis WHO grad I,II og III meningeomer med respektive

progressionsfri overlevelse på 10.1 måned mod 179 måneder i vildtype meningeomer (43). Lignende er vist i metaanalyse baseret på 5 observationelle kohorter inkluderende 532 meningeomer, hvor en gennemsnitlig TERT promoter mutation blev fundet i 8 % (44)

Patientværdier og –præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, der er suppleret med praktiske betragtninger, som tilpasser anbefalingerne til danske forhold (1).

Strålebehandling

28. **Ved ikke-operabelt radiologisk påvist meningeom, hvor der er sikker tumorvækst, bør strålebehandling (RT) overvejes som primær behandling. RT-dosis er sædvanligvis 60 Gy fraktioneret eller Stereotaktisk radiokirurgi (SRK), 18-20 Gy/ 1 fraktion eller stereotaktisk radioterapi (SRT), 24-27 Gy/3 fraktioner. (C)**
29. **Grad I og II meningeomer, hvor GTR ikke er opnået, bør RT overvejes, hvis reoperation ikke er mulig. RT-dosis 54 Gy (grad I), 60 Gy (grad II). (C)**
30. **Grad III meningeom bør tilbydes postoperativ RT. Dosis er sædvanligvis 60 Gy. (B)**
31. **Protonbehandling bør overvejes i hvert enkelt tilfælde. (C)**
32. **Komplikationer til RT bør overvejes og sammenholdes med evidens for effekt af behandlingen. (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

RT er den eneste ikke-kirurgiske standard behandling for meningeomer. Evidensen for RT til meningeomer er begrænset til data fra enkelte institutioner og retrospektive studier. Dette skyldes, at der ikke er randomiserede studier som sammenligner de forskellige RT modaliteter. Et resultat heraf, er at de forskellige RT teknikker er individualiseret til de enkelte meningeomer på grund af tumorstørrelse, beliggenhed, tidligere RT samt strålefølsomme risiko organer (OAR).

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

WHO Grad I

Ved WHO grad I opnås der tumorkontrol i form af ingen eller let volumenreduktion ved hjælp af RT. I litteraturen refereres kontrolrater mellem 80 % og 90 % (45). Ligeledes refererer en RANO oversigtsartikel

samt EANO guidelines også til kontrolrater på 5- og 10- års interval mellem 68-100 % for meningeomer WHO grad I behandlet med RT 50-54 Gy på 27-30 fraktioner.

Ved ældre patienter over 65 år, små meningeomer < 2 cm eller risiko ved operation kan stereotaktisk strålebehandling tilbydes, hvor der gives mellem 18-20 Gy. En oversigts artikel fra 2019 refererer, at SRK og SRT er effektive behandlinger både til behandling af primære meningeomer eller postoperativt ved rest af små tumores (46).

SRT vælges, når tumor er mindre end 3 cm i diameter og behandles med dosis 24-27 Gy/3 fraktioner. SRK eller SRT anvendes kun til udvalgte WHO grad I meningeomer.

WHO grad II

For meningeomer WHO grad II er der risiko for tilbagefald på 50 % efter 5 år.

For meningeomer WHO grad II findes der to prospektive ikke-randomiserede fase II studier fra henholdsvis EORTC 22042-26042 og RTOG 0539 (47,48). Inklusion var WHO grad II som var makroradikal opereret og fik adjuverende RT. Det primære endepunkt var 3-års PFS over 70 % for begge studier og data blev sammenlignet med de historiske.

I RTOG 0539 studiet blev der givet 54 Gy på 30 fraktioner (48). Studiet viste, at 3 års PFS (progression free survival) var 93,8 % og OS (overall survival) var 96 % for dem, som havde fået GTR + adjuverende RT. Ligeledes var der næsten ingen toksicitet.

I EORTC studiet blev der givet RT 60 Gy på 30 fraktioner og det viste 3 års PFS på 88,7 %.

Konklusionen for de to studier var, at 3 års PFS var bedre for WHO grad II, når der blev givet adjuverende RT. Dog skulle det følges op med et fase III studie med randomisering inden der foreligger endelig data på adjuverende strålebehandling til WHO grad II meningeomer. Dette foregår nu i et prospektivt studie ROAM/EORTC 1308, hvor der indgår 190 WHO Grad II meningeomer med GTR og som blev randomiseret mellem observation og postoperativ RT 60 Gy på 30 fraktioner (49). Der foreligger ikke resultater fra dette studie endnu.

Dvs. der er ikke indikation for adjuverende RT ved WHO grad II.

WHO grad III

For meningeomer WHO grad III er der stor risiko for tilbagefald på 71 % efter 5 år. PFS ved 5 år for WHO grad III, som ikke modtager RT, er 28 % ved makroradikal operation og 0 % for dem, som ikke er makroradikal opereret.

Det prospektive fase II studie (RTOG 0539) havde også en arm, hvor inklusionen var recidiv- eller ikke optimal opereret WHO grad II og alle WHO grad III (48). Der blev givet RT 60 Gy 30 fraktioner. Tre års PFS var 59 %, 3 års lokal kontrol var 69 % og 3 års OS var 79%.

I det prospektive fase II EORTC blev der også givet RT 60 Gy på 30 fraktioner til WHO grad III makroradikal opereret samt boost på 10 Gy på 5 fraktioner til dem, som ikke var makroradikal opereret. Dog foreligger der hellere ikke resultater fra dette studie endnu.

Flere studier har vist, at der er gevinst ved adjuverende RT 60 Gy 30 fraktioner ved 5 års PFS på 15-80 %, dette er ikke vist ved recidiv behandling med RT. Dosis mellem 50-60 Gy har vist at forbedre resultaterne sammenlignet med dosis under 50 Gy i flere studier.

Derfor er der indikation for postoperativ strålebehandling specielt ved WHO grad III.

Protoner

Evidensen for proton behandling (PB) er baseret på et begrænset antal patienter og ganske få retrospektive studier, hvor kvaliteten af studierne var omdiskuteret (50). M40 th ICER- rapporten konkluderede, at beviserne ikke var tilstrækkelige til at konkludere, om PB var en gevinst for patienter med meningeomer.

Boskos et al konkluderede, at kombineret proton/foton behandling var veltolereret behandlingsregime hos patienter med grad II meningeomer (51). Mellem 2005 og 2013 blev 22 patienter med grad II meningeomer behandlet til en median dosis op til 63 Gy (RBE = relative biological effectiveness) ved hjælp af PB. Behandlingen blev givet som adjuverende terapi efter operationen (n = 12) eller for recidiv/progression af resterende tumor (n = 10). Median opfølgningstid efter PB var 39 måneder (interval 7-104) og alle patienter var i live ved sidste opfølgning. Det 5-årige estimat af lokal kontrol var 87 % efter en stråledosis > 60 Gy (RBE) sammenlignet med 50 % for ≤ 60 Gy (RBE) (p = 0,04). PB var forbundet med stabil tumorkontrol hos patienter med grad II meningeom (52). Konklusionen var, at der var behov for prospektive studier for at definere den optimale stråledosis.

Patienter med meningeom, hvor der er indikation for strålebehandling, udvælges efter sammenlignende dosisplanlægning. Der vælges den stråleplan, der giver bedste tumordækning og mindst risiko for senfølger uanset om det er foton- eller protonbehandling.

Behandlingskomplikationer

Planlægning af strålefeltet bør tage hensyn til særligt strålefølsomme strukturer ("risiko- organer"), således at disse medbestråles i så ringe grad som muligt.

Toksiciteten ved RT af meningeomer relaterer sig især til risiko for stråleinduceret skade på nervus opticus, chiasma og hypofyse, eftersom meningeomer med beliggenhed i relation til disse strukturer udgør hovedparten af strålebehandlede meningeomer. I litteraturen opgøres risikoen for stråleinducerede skader dog kun til få procent, men mange opgørelser lider under inklusion af patienter med utilstrækkelig opfølgning. Da permanente skader efter strålebehandling indtræder med betydelig latens tid, kan man almindeligvis ikke udtale sig om varige skader i studier, der har mindre end 2 års opfølgning (53). Risikoen for akut stråleinduceret ødem er meget beskeden. Øget risiko for komplikationer forekommer, når patienten tidligere er strålebehandlet. I disse tilfælde skal risikoen for komplikationer vejes op imod mulighed/sandsynlighed for at opnå tumorkontrol, risiko ved ingen behandling og muligheder for andre behandlingsmodaliteter.

Særlige forhold og planlægning af strålebehandlingen er beskrevet i DNOG retningslinjer for strålebehandling (www.dnog.dk).

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, der er suppleret med praktiske betragtninger, som tilpasser anbefalingerne til danske forhold (1).

Medicinsk onkologisk behandling

33. Medicinsk behandling af meningeomer bør være ikke standard behandling (B)

34. Ved tidligere opererede og strålebehandlede recidiverende meningeomer bør radionuklid behandling overvejes, men bør foregå protokolleret (C)

35. Medicinsk behandling bør foregå i eksperimentelle protokoller (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Behandlingsresponsen ved systemisk behandling af recidiverende meningeomer, når der ikke længere kan tilbydes operation eller strålebehandling er dårlig.

Tre oversigtsartikler (54-56) samt EANO guidelines (1) konkluderer, at der har været afprøvet flere systemiske behandlingsprincipper såsom kemoterapi, immunterapi, somatostatinanaloger, targeterede- samt hormonbehandling, hvoraf de fleste har haft lave responsrater. Ligeledes har studierne været små, retrospektive, underdimensioneret, uden randomisering samt mangel på kontrolarme.

En metaanalyse Kaley T et al. 2014 med 47 publikationer omhandlende medicinsk behandling til meningeomer viser, at den median progressionsfrie overlevelse var 9-30 uger for WHO-grad I og 4-26 uger for WHO-grad II/III (57). Konklusionen er, at de nuværende behandlingsmuligheder er ringe eller har ingen effekt.

Gennemgang af nedenstående studier er på patienter med recidiv meningeomer, hvor kirurgi og strålebehandling er foretaget og ikke længere har effekt.

Kemoterapi

I et prospektivt fase II studie med 16 patienter er temozolomid blevet undersøgt, ingen af patienter havde effekt af dette (58).

Hydroxyurea, oralt kemoterapeutikum, er afprøvet i flere studier med små patient kohorter og med yderst beskeden effekt (59,60). I et retrospektivt studie med 35 patienter, som fik hydroxyurea, var der ingen med radiologisk respons. Median progressionsfri overlevelse (PFS) var 2 måneder (61).

Ydermere er adjuverende behandling med CAV (Cyklofosamid, adriamycin, vinkristin) blevet afprøvet i et prospektivt studie med 14 patienter, som lige var blevet opereret og fået strålebehandling. Tre patienter havde respons og 11 havde stabil sygdom. Median overlevelse var 5 år (62).

Hormonbehandling

Meningeomer er positive for progesteron receptorer i ca. 70% tilfælde og østrogen receptor positive i ca. 30% tilfælde, derfor har anti-hormonel behandling været afprøvet, dog uden effekt (63). To fase II-studier med

tamoxifen (anti-østrogen), hvor der i det ene studie var 21 patienter, havde kun 1 patient partiel respons. Derfor har tamoxifen ikke haft nogen effekt på meningeomer (64,65). Et dobbeltblindet fase III-studie (SWOG s9005) med mifepristone (anti-progesteron) versus placebo, blev der inkluderet 164 patienter (66). Der var ingen statistisk signifikans på overlevelsen mellem de to grupper (66).

Targeterede behandlinger

Maligne meningeomer producerer høje niveauer af vaskulær endothelial vækstfaktor (VEGF).

Bevacizumab, er en VEGF-hæmmer, som er blevet undersøgt og vel beskrevet i en meta-analyse Franke et al. 2018, hvor de 22 studier samlet inkluderede 92 patienter og viste en median PFS på 17 måneder, hvor af 73 % af patienterne var progressions frie ved 6 måneder (67).

Et prospektivt fase II studie Grimm et al. 2015 med bevacizumab blev 40 patienter med recidiv af meningeom inkluderet uanset graden (68). Resultaterne viste median PFS henholdsvis ved 22 måneder grad I, 15 måneder grad II og 4 måneder ved grad III.

Et fase II studie Shih et al. 2016 undersøgte kombinationen af bevacizumab og everolimus (mTOR hæmmer) i en kohorte på 17 patienter med progredierende eller recidiv af meningeom grad I, II og III (69). Resultaterne viste henholdsvis median PFS på 22 måneder for grad II/III og 17 måneder for grad I. Ligeledes stoppede 4 patienter på grund af trombocytopenia, colitis og proteinuri.

Et fase II studie med imatinib, en tyrosinkinase hæmmer, med 2 kohorter inkluderede i alt 25 patienter. Den ene kohorte inkluderede WHO Grad I og II meningeomer, median PFS var 3 måneder og PFS ved 6 måneder var 45 %. Den anden kohorte inkluderede WHO Grad III meningeomer, hvor median PFS var 2 måneder og PFS ved 6 måneder var 0 %. Dvs. kun minimal effekt af imatinib (70).

EGFR receptorer er over udtrykt i mere en 60 % af meningeomer. To studier er lavet med EGFR hæmmer erlotinib og gefitinib, hvor 25 patienter var inkluderet i hver studie, de viste median PFS på 10 uger. Altså ingen effekt af EGFR hæmmer på recidiverende meningeomer (71).

Et fase II studie med sunitinib (tyrosinkinase hæmmer og anti-VEGFR), hvor 36 patienter blev inkluderet viste en median PFS på 5 måneder. Dog viste studiet også, at de patienter som var VEGFR-2 positive havde en PFS på 6 måneder versus de VEGFR negativ PFS på 1 måned (72).

Trabectedin versus lokal standard behandling er ved at blive undersøgt i et randomiseret fase II studie (EORTC-1320-BTG) til patienter med recidiv af meningeomer grad II og III (73). De første data viser, at Trabectedin ikke forbedre PFS eller OS, men har betydelig toksicitet (73).

Somatostatinanaloger

Somatostatin-receptorer findes i næsten 90 % af meningeomer.

I et prospektiv studie Chamberlain et al. 2007 med 16 patienter blev somatostatin agonist (sandostatin) afprøvet hos patienter med påvist somatostatinreceptor ekspression (74). Resultaterne viste, at 31 % havde radiologisk respons og 44 % havde PFS ved 6 måneder.

I et prospektivt studie undersøgtes behandlingen for recidiverende meningeomer med (90Y) - DOTATOC. 29 patienter blev behandlet, og hos 66 % af patienterne viste 3 måneders skanningen stabil sygdom. Den

mediane tid til progression var 61 måneder for patienter med grad I meningeomer og 13 måneder for patienter med grad II og grad III meningeomer (75). Dog blev et fase II studie, stoppet tidlig på grund af manglende effekt af Dotatoc (76).

Et retrospektivt studie med LU-177 DOTATOC, hvor 20 patienter indgik, havde 50 % stabil sygdom med en median tid på 17 måneder. Den median PFS var 32 måneder for grad I, 7 måneder for grad II og 2 måneder for grad III (77).

Immunterapi

Der er fundet evidens for, at der er øget ekspresion af PD-L1 (programmed death-ligand receptor) i meningeomer (78). Derfor er der fase II studier, som undersøger nivolumab og pembrolizumab ved behandlingen af recidiv meningeomer. Disse resultater foreligger ikke endnu.

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, der er suppleret med praktiske betragtninger, som tilpasser anbefalingerne til danske forhold (1).

Steroidbehandling

- 36. Steroidbehandling bør forbeholdes patienter med symptomgivende peritumoralt ødem, masseeffekt og eventuel potentiel truende incarceration. (C)**
- 37. Steroidbehandling er ikke indiceret ved minimalt eller intet peritumoralt ødem. (C)**
- 38. Opstart af steroidbehandling bør nøje overvejes i forhold til de potentielle og oftest ikke ubetydelige bivirkninger behandlingen kan have hos den enkelte patient. (D)**
- 39. Behandlingen bør begyndes nedtrappet få dage efter operationen. (D)**
- 40. Seponering kan foregå hurtigt efter operation hvis patienten er klinisk velbefindende. (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalinger vedrørende steroidbehandling af peritumoralt ødem ved meningeom er baseret på de enkelte ældre studier, der udgør den specifikke litteratur på området samt ekspert erfaring.

Behandling med glucocorticoider er alene symptomatisk og effekten kan udelukkende forventes på symptomer forårsaget af det peritumorale ødem. Steroidbehandling har ingen plads i selve behandlingen af præoperative fokale epileptiske anfald med relation til meningeomer.

Evidensen for steroidbehandling er fortsat svag sammenlignet med den ved de maligne tumorer. Der foreligger endnu ingen publicerede undersøgelser med specifikt fokus på effekten af steroidbehandling på meningeomødem.

De foreliggende data i litteraturen om dette emne er sporadisk og stammer fra små serier omhandlende steroidbehandling af peritumeralt ødem ved intrakranielle neoplasier, herunder meningeomer. Hatam et al. (1982) fandt ingen signifikant effekt på ødemet målt på en skanning hos 5 meningeom patienter efter steroidbehandling (79). Samme fund gjorde Andersen et al. (1998), der kun kunne påvise en marginal ændring i ødemomfanget efter steroidbehandling (80). Skjoeth et al. (1997) fandt overraskende stigning i ICP hos 5 meningeom-patienter efter steroidbehandling (81). Denne stigning afspejlede sig dog ikke i patienternes kliniske tilstand. Shiha et al. (2004) kunne herimod påvise en signifikant reduktion i det peritumorale ødem hos 4 patienter efter steroidbehandling (82). Reduktionen var dog mindre sammenlignet med den reduktion, de observerede ved metastaser og glioblastomer. Den engelske gruppe Mukherjee et al. (2015) påviste, at 3-5 dages præoperativ steroidbehandling af patienter med store olfactorius-meningeomer reducerede risikoen for komplikationer og morbiditet (83).

Steroidbehandling må derfor forbeholdes symptomatiske patienter med ødem og evt. masseeffekt (f.eks. truende falxherniering). Disse patienter prioriteres til hastende operation, hvorfor behandlingen oftest er af få dages varighed. Da der ikke kan forventes dramatisk klinisk effekt, bør iværksættelse af behandlingen ikke sinke operationen.

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

Opstart af steroidbehandling bør, i lyset af den begrænsede kliniske effekt og manglende evidens på området, nøje overvejes i forhold til de potentielle, og oftest ikke ubetydelige bivirkninger, behandlingen kan have hos den enkelte patient.

Seponering kan foregå ved hurtig nedtrapning efter operation såfremt patienten er klinisk velbefindende.

Andre, non-steroide behandlingsmuligheder af peritumeralt ødem bliver undersøgt i disse år (84).

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, der er suppleret med praktiske betragtninger, som tilpasser anbefalingerne til danske forhold (1).

Behandling af epilepsi relateret til meningeom

41. Antiepileptisk behandling bør iværksættes efter 1. eller senest efter 2. anfald. (A)

- 42. Der bør ikke rutinemæssigt opstartes forebyggende behandling før første anfald. (B)**
- 43. Antiepileptisk behandling bør følge de gældende standarder for behandling af fokal epilepsi og opstartes i samråd med neurologisk speciallæge. (A)**
- 44. Seponering af antiepileptika kan overvejes ved anfaldsfrihed efter radikal tumorfjernelse (jvf. lokale instrukser) og bør ske i samråd med neurologisk speciallæge under hensyntagen til overvejelser om individuel recidivrisiko. (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baserer sig på 2 reviews (85,86), 8 retrospektive kohorte studier (inkluderende mellem 169-1033 patienter)(87-94) samt 1 prospektivt follow-up studie med 113 patienter (95).

Som det er kendt ved andre cerebrale tumorer kan supratentorielle meningeomer generere fokale anfald, der optræder med eller uden sekundær generalisering. Infratentorielle meningeomer er sjældent epileptogene.

De epileptiske anfald er associeret til det peritumorale ødem, den direkte masseeffekt af tumor og ændringer i det peritumorale cellulære og molekylære miljø med øget koncentration af eksitoriske aminosyrer til følge. Supratentorielle meningeomers tætte relation til cortex medvirker til denne epileptogenicitet uafhængig af histopatologi. De endelige mekanismer for hvordan de epileptogene netværk opstår, er dog ikke fuldt forstået.

Op til 40 % af patienter med supratentorielt meningeom har epileptiske anfald i forbindelse med sygdomsdebut (87,88)

Et amerikansk review har gennemgået risikoen for epilepsi og sammenhæng med operation for intrakranielle, supratentorielle meningeomer (86). I dette systematiske review fandtes ingen kontrollerede kliniske trials, og en mere liberal holdning til profylaktisk antiepileptisk behandling i ikke-skandinaviske lande kan have indflydelse på resultaterne. Studiet godtgør, at 69 % af de patienter der havde epilepsi forud for operationen blev anfaldsfri efterfølgende. Det fremgår ikke, hvor mange af disse patienter, der kunne undvære deres anti-epileptiske behandling.

Det er ikke dokumenteret, hvornår i relation til det operative indgreb, patienternes risiko for udvikling af anfald er størst, dog formentlig indenfor de første tre måneder postoperativt. Dette er dog afhængig af den formodede genese.

Op mod 19 % af patienter med supratentorielle meningeomer uden præoperative anfald udvikler fokal epilepsi postoperativt (89,90,95).

Præoperativ meningeomrelateret epilepsi bør behandles prompte med opstart af et antiepileptikum efter 1. og senest efter 2. anfald. Der er ikke evidens for effekt af rutinemæssig opstart af profylaktisk AED behandling hos patienter uden præoperative anfald (85,86,91,92).

Prævalensen for varig meningeom-associeret epilepsi er ikke kendt.

Et studie fra 2017 af 1033 menigeompatienter viste anfaldsfrihed 5 år postoperativt hos 90% af patienter uden præoperative anfald og hos 62% blandt gruppen med præoperative anfald (88).

Stort peritumoralt ødem, histopatologi med WHO grad II og III og lav resektionsgrad er hver især fundet at være uafhængige prædiktorer for dårligt outcome i forhold til anfaldsfrihed postoperativt (86,93).

Både meningeomets størrelse, tilstedeværelsen af multiple meningeomer og infiltration af venøse sinus er alle faktorer der signifikant øger risikoen for post-operativ anfaldsaktivitet.

Seponering af antiepileptika er associeret med risiko for anfaldsrecidiv jvf. ovenstående. Der er ikke fundet signifikant forskel i risiko mellem patienter hhv. med og uden præoperative anfald.

Der er til dato ingen evidens for mere præcis angivelse af hvor længe patienter bør fortsætte i antiepileptisk behandling efter operation, ligesom studier ikke entydigt har kunnet identificere hvilke patientgrupper, der er i øget risiko for postoperative anfald (94,96).

Meningeomets beliggenhed svarende til konveksiteterne og fronto-parietalt, forekomsten af præoperative meningeomudløste anfald, store tumorer (>4cm), stort peritumoralt ødem samt non-radikalt operationsresultat må alle antages at være risikofaktorer. Disse alene eller i kombination øger risikoen for såvel præ- som postoperative anfald og disse faktorer bør medregnes i overvejelserne om fortsat antiepileptisk behandling postoperativt. Såvel fortsat antiepileptisk behandling som risiko for fornyede anfald har betydning for livskvaliteten hos den enkelte patient og dette må inddrages i overvejelserne.

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, der er suppleret med praktiske betragtninger, som tilpasser anbefalingerne til danske forhold.

Smertebehandling ved meningeom

- 45. Behandlingen af meningeomrelateret hovedpine og neuralgiforme smerter bør følge gældende standarder for hovedpinebehandling (Dansk Hovedpine Selskab, Referenceprogram, 2010). (D)**
- 46. Ved hovedpine forårsaget af forhøjet intrakranielt tryk på baggrund af meningeom bør behandlingen rette sig mod selve tumoren. (D)**
- 47. Ved behandlingsresistente smerter bør behandlingen varetages i samråd med speciallæge i neurologi. (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Hovedpine

For baggrundsbefolkningen er livstidsprævalensen for hovedpine i relation til ikke-vaskulære intrakranielle lidelser (herunder tumorer) 0,5 %. Til sammenligning er livstidsprævalensen for spændingshovedpine 70 % og for migræne 16 %. Ca. 15 % af befolkningen har hovedpine af spændingstype én gang om ugen eller mere (97,98).

Når meningeomet bliver symptomgivende, optræder hovedpine hos mellem 25 - 60 % (99,100). Kendt hovedpineanamnese prædisponerer til den tumorassocierede hovedpine. Patienter med kendt hovedpine beskriver forværring med både hyppigere og mere udtalt hovedpine. Hovedpine forekommer hyppigere ved de infratentorielle end ved de supratentorielle meningeomer.

Behandlingen retter sig mod selve tumoren.

Trigeminusneuralgi

Livstidsprævalensen for alle kraniealle neuralgier i befolkningen er 0,5 %. Ved meningeomerne i den cerebellopontine vinkel forekommer trigeminusneuralgi med en prævalens på omkring 2 %. De neuralgiforme smerter opstår som følge af tumor-kompression af trigeminusnerven (101).

Carbamazepin har bedst dokumenteret effekt overfor trigeminusneuralgi. Oxcarbazepin, gabapentin og andre antiepileptika kan forsøges, jvf. Dansk Hovedpinecenters Referenceprogram (102).

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, der er suppleret med praktiske betragtninger, som tilpasser anbefalingerne til danske forhold (1).

Rehabilitering

- 48. Alle patienter bør vurderes postoperativt med henblik på tidligt indsættende postoperativ specialiseret neurorehabilitering. (C)**
- 49. Alle patienter som udskrives til hjemmet fra specialafdeling med fysiske og/eller psykiske deficits bør vurderes tværfagligt inden udskrivelse med henblik på vurdering af behov for videre genoptræning. (C)**
- 50. Behovsvurdering og justering af genoptræningsplaner bør foretages løbende ved ændringer i tilstanden. (C)**

- 51. Patienter og pårørende bør inddrages i den videre plan for rehabiliteringsindsatsen. (C)**
- 52. Der bør efter behov tidligt i forløbet etableres et tværfagligt samarbejde med egen læge, den kommunale hjemmepleje, fysioterapi og ergoterapi for at sikre et sammenhængende hjerneskaderehabiliteringsforløb. (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

For intrakranielt meningeom

En del af patienterne med intrakranielt meningeom udskrives til hjemmet uden umiddelbare funktionstab.

Langt de hyppigst blivende udfaldssymptomer er kranienervepareser, som forekommer ved operation i specielle områder (f.eks. i den cerebellopontine vinkel), og ca. halvdelen heraf er blivende. Ved kranienervepareser kan øjen- og plastikkirurgiske tiltag komme på tale (f.eks. operation for bulbus oculi fejlstilling).

Patienter med meningeom og følger efter operation kan have funktionsevnenedsættelser, som omfatter problemområder af såvel fysisk, psykisk, social og eksistentiel karakter. Schepers et al. 2018, undersøgte 136 voksne patienter opereret for intrakranielt meningeom, hvor af godt halvdelen var i almen, lønnet arbejde præoperativt (103). 1/3 af disse var ikke i stand til at vende tilbage til tidligere beskæftigelse(103). Kognitive vanskeligheder, multiple comorbiditeter og intercurrent epilepsi var de vigtigste faktorer for nedsat funktionsevne efter meningeomoperation.

I et stort multicenterstudie Benz et al. 2018 fandtes patienter opereret for meningeom dårligere fungerende på selvrapporteret fysisk og psykisk helbred end matchede kontroller (104). Studiet indikerede, at specielt patienter med strålebehandlede meningeomer og patienter med meningeom lokaliseret til højre hemisfære havde et dårlige outcome hvad angik livskvalitet.

For spinalt meningeom

Den specifikke litteratur omhandlende rehabilitering af spinale meningeomer er p.t. meget begrænset. Disse tumors ekstrapredullære beliggenhed og som oftest non-invasive karakter, gør ikke umiddelbart emnet sammenligneligt med studier omhandlende maligne primær/sekundære medullære tumorer.

Patienter med spinalt meningeom er ofte længe om at få stillet diagnosen da symptomerne kan være subtile og langsomt under udvikling (105). Det synes intuitivt at spinale meningeomer kan medføre såvel forbigående medullære symptomer som følge af kompression, der aflastes ved operativ fjernelse, som blivende medullære udfald afhængig af kompressionens omfang og varighed. Rehabiliteringsbehovene ved spinalt meningeom vil i høj grad være lokaliseringsrelaterede og kan derfor omfatte sensoriske, motoriske, gastrointestinale og urogenitale symptomer der vil kræve højt specialiseret rehabilitering.

Vurdering og planlægning af genoptræningen bør foregå i umiddelbar forlængelse af den primære diagnostik og operation. Rehabiliteringen baseres på et samlet skøn over patientens præmorbid funktionsniveau, funktionsniveauet postoperativt, langtidsprognosen, patient- og pårørende- ressourcer, behov og præferencer.

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, der er suppleret med praktiske betragtninger, som tilpasser anbefalingerne til danske forhold (1).

Kørekort ved meningeom

53. Erhvervelse af kørekort, fornyelse af kørekort og kørselsforbud ved anfald skal følge gældende vejledning (Styrelsen for Patientsikkerhed 2017) (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på gældende dansk lovgivning og er derfor ikke evidensgraderet.

- Styrelsen for patientsikkerhed. Vejledning om helbreds krav til kørekort. <https://stps.dk/da/udgivelser/2017/vejledning-om-helbreds-krav-tilkoerekort/~media/9BE267FAC6AE4BE3ABB93FAA6E7C2347.ashx>.
- Bekendtgørelse om kørekort BEK nr 906 af 27/08/2019 <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=210058>
- Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsens vejledning, VEJ 9584. 2013.
- Sundhedslovens § 43, stk. 2.
- Autorisationslovens §44.
- Sundhed.dk. Kørselsforbud. 2018; <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/fysmed-ogrehab/undersogelser/rehabilitering/koerselsforbud/>.

For gruppe 1-kategorierne gælder:

Patienter med meningeomer kan have både kognitive og fysiske symptomer. En stor andel af patienterne med supratentorielle meningeomer lider også af epilepsi på baggrund af tumor, og dette kan i sig selv yderligere forværre de kognitive symptomer. Disse, ofte blivende symptomer gør, at voksne meningeompatienters egnethed til at føre motorkøretøj skal vurderes løbende. Denne løbende vurdering bør pågå så længe der er teoretisk risiko for tumorrecidiv.

Ved meningeom gives 12 måneders kørselsforbud ved tumorrelateret nydiagnosticeret epilepsi, hvoraf minimum de seneste seks måneder skal være med anfaldsforebyggende behandling. Før kørselsforbuddet kan ophæves, skal der foreligge fornyet vurdering af patientens føreregnetted for at vurdere, om der er tilkommet betydende fysiske og kognitive symptomer. Dette gælder specielt i forhold til eventuelle nytillkomne postoperative symptomer.

Der gives seks måneders kørselsforbud ved recidiv af anfald under anti epileptisk behandling. Før kørselsforbuddet kan ophæves, skal der foreligge fornyet vurdering af patientens føreregnetted for at vurdere, om der er tilkommet betydende fysiske og kognitive symptomer.

Påbud om kørselsforbud skal journalføres.

Det er en opgave for speciallæge indenfor neurofagene at afgøre, om der skal nedlægges kørselsforbud post-operativt uafhængigt af om der har været epileptisk anfaldsaktivitet.

For gruppe 2-kategorierne gælder:

Ved meningeomer med samtidig nydiagnosticeret epilepsi gives kørselsforbud indtil mindst 10 års anfaldsfrihed uden medicinsk antiepileptisk behandling er opnået.

For både gruppe 1 og gruppe 2 kategorierne gælder:

Patienter med spinale meningeomer skal have deres føreregnethed lægeligt vurderet på baggrund af vurdering af motorisk funktion. Såfremt der foretages kirurgisk behandling af spinalt meningeom skal føreregnetheden revurderes i forbindelse med afslutning af rehabiliteringen.

Der er ikke i aktuelt gældende lovgivning regler for kørselsforbud til patienter uden præ-operative epileptiske anfald der er opereret for supratentorielt meningeom.

Ved behov og mindste tvivl anbefales neuropsykologisk vurdering inddraget som supplement til vurderingen og der bør henvises til evt. vejledende helbredsmæssig køretest.

Hvis det vurderes, at patienten ikke er indstillet på at overholde det lægelige kørselsforbud, informeres patienten om, at der søges indhentet samtykke forud for, at der foretages anmeldelse til Styrelsen for Patientsikkerhed.

Se i øvrigt bilag 7: Vurdering af føreregnethed.

Patientværdier og –præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Baseres på gældende dansk lovgivning.

4. Referencer

- (1) Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol* 2016 Sep;17(9):e383-91.
- (2) Spasic M, Pelargos PE, Barnette N, Bhatt NS, Lee SJ, Ung N, et al. Incidental Meningiomas: Management in the Neuroimaging Era. *Neurosurg Clin N Am* 2016 Apr;27(2):229-238.
- (3) Huang RY, Bi WL, Weller M, Kaley T, Blakeley J, Dunn I, et al. Proposed response assessment and endpoints for meningioma clinical trials: report from the Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Neuro Oncol* 2019 Jan 1;21(1):26-36.
- (4) Nowosielski M, Galldiks N, Iglseeder S, Kickingereeder P, von Deimling A, Bendszus M, et al. Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro Oncol* 2017 Nov 29;19(12):1588-1598.
- (5) Spille DC, Sporns PB, Hess K, Stummer W, Brokinkel B. Prediction of High-Grade Histology and Recurrence in Meningiomas Using Routine Preoperative Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review. *World Neurosurg* 2019 Aug;128:174-181.
- (6) Afshar-Oromieh A, Giesel FL, Linhart HG, Haberkorn U, Haufe S, Combs SE, et al. Detection of cranial meningiomas: comparison of (6)(8)Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012 Sep;39(9):1409-1415.
- (7) Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, Haug AR, Ertl L, Poschl J, et al. Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. *J Nucl Med* 2015 Mar;56(3):347-353.
- (8) Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 Oct;37(10):2004-2010.
- (9) Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M, Grosu AL, Ganswindt U, Law I, et al. PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group. *Neuro Oncol* 2017 Nov 29;19(12):1576-1587.
- (10) Bashir A, Ziebell M, Fugleholm K, Law I. A Potential Role of 68Ga-DOTATOC PET in Modifying Eligibility to Surgery in Patients with Recurrent Meningioma. *Journal of Nuclear Medicine & Radiation Therapy* 2015 10/01;06.
- (11) Kunz WG, Jungblut LM, Kazmierczak PM, Vettermann FJ, Bollenbacher A, Tonn JC, et al. Improved Detection of Transosseous Meningiomas Using (68)Ga-DOTATATE PET/CT Compared with Contrast-Enhanced MRI. *J Nucl Med* 2017 Oct;58(10):1580-1587.
- (12) Nyuyki F, Plotkin M, Graf R, Michel R, Steffen I, Denecke T, et al. Potential impact of (68)Ga-DOTATOC PET/CT on stereotactic radiotherapy planning of meningiomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 Feb;37(2):310-318.

- (13) Combs SE, Welzel T, Habermehl D, Rieken S, Dittmar JO, Kessel K, et al. Prospective evaluation of early treatment outcome in patients with meningiomas treated with particle therapy based on target volume definition with MRI and ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET. *Acta Oncol* 2013 Apr;52(3):514-520.
- (14) Graf R, Nyuyki F, Steffen IG, Michel R, Fahdt D, Wust P, et al. Contribution of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT to target volume delineation of skull base meningiomas treated with stereotactic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 Jan 1;85(1):68-73.
- (15) Chamoun R, Krisht KM, Couldwell WT. Incidental meningiomas. *Neurosurg Focus* 2011 Dec;31(6):E19.
- (16) Islim AI, Mohan M, Moon RDC, Srikandarajah N, Mills SJ, Brodbelt AR, et al. Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes. *J Neurooncol* 2019 Apr;142(2):211-221.
- (17) Jadid KD, Feychting M, Hoijer J, Hylin S, Kihlstrom L, Mathiesen T. Long-term follow-up of incidentally discovered meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2015 Feb;157(2):225-30; discussion 230.
- (18) Ambekar S, Sharma M, Madhugiri VS, Nanda A. Trends in intracranial meningioma surgery and outcome: a Nationwide Inpatient Sample database analysis from 2001 to 2010. *J Neurooncol* 2013 Sep;114(3):299-307.
- (19) Hasseleid BF, Meling TR, Ronning P, Scheie D, Helseth E. Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal: clinical article. *J Neurosurg* 2012 Dec;117(6):999-1006.
- (20) Poon MT, Fung LH, Pu JK, Leung GK. Outcome of elderly patients undergoing intracranial meningioma resection--a systematic review and meta-analysis. *Br J Neurosurg* 2014 Jun;28(3):303-309.
- (21) van der Vossen S, Schepers VP, Berkelbach van der Sprenkel JW, Visser-Meily JM, Post MW. Cognitive and emotional problems in patients after cerebral meningioma surgery. *J Rehabil Med* 2014 May;46(5):430-437.
- (22) Wong JM, Panchmatia JR, Ziewacz JE, Bader AM, Dunn IF, Laws ER, et al. Patterns in neurosurgical adverse events: intracranial neoplasm surgery. *Neurosurg Focus* 2012 Nov;33(5):E16.
- (23) Niemi T, Armstrong E. Thromboprophylactic management in the neurosurgical patient with high risk for both thrombosis and intracranial bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010 Oct;23(5):558-563.
- (24) Dansk selskab for trombose og hæmostase. Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling. 2016.
- (25) Lee E, Wen P. Treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with brain tumors. *UpToDate* 2018.
- (26) Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, Misteli H, Rosenthal R, Reck S, et al. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg* 2008 Jun;247(6):918-926.
- (27) Stefansdottir A, Robertsson O, W-Dahl A, Kiernan S, Gustafson P, Lidgren L. Inadequate timing of prophylactic antibiotics in orthopedic surgery. We can do better. *Acta Orthop* 2009 Dec;80(6):633-638.

- (28) Gaillard T, Gilsbach JM. Intra-operative antibiotic prophylaxis in neurosurgery. A prospective, randomized, controlled study on cefotiam. *Acta Neurochir (Wien)* 1991;113(3-4):103-109.
- (29) Anderson D.J. SDJ. Antimicrobial prophylaxis for prevention of surgical site infection following gastrointestinal procedures in adults. 2019.
- (30) Taylor WA, Thomas NW, Wellings JA, Bell BA. Timing of postoperative intracranial hematoma development and implications for the best use of neurosurgical intensive care. *J Neurosurg* 1995 Jan;82(1):48-50.
- (31) Mirza FA, Wang C, Pittman T. Can patients safely be admitted to a ward after craniotomy for resection of intra-axial brain tumors? *Br J Neurosurg* 2018 Apr;32(2):201-205.
- (32) Altieri R, Cofano F, Agnoletti A, Fornaro R, Ajello M, Zenga F, et al. Postoperative Care of Patients with High-grade Glioma: Is There a Real Need for the Neurocritical ICU and Early CT Scan? *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2018;79(01):025-030.
- (33) Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016 Jun;131(6):803-820.
- (34) Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol* 1997 Dec;21(12):1455-1465.
- (35) Olar A, Wani KM, Wilson CD, Zadeh G, DeMonte F, Jones DT, et al. Global epigenetic profiling identifies methylation subgroups associated with recurrence-free survival in meningioma. *Acta Neuropathol* 2017 Mar;133(3):431-444.
- (36) Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Koelsche C, Reuss D, Bissel J, et al. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *J Natl Cancer Inst* 2015 Dec 13;108(5):10.1093/jnci/djv377. Print 2016 May.
- (37) Barnholtz-Sloan JS, Kruchko C. Meningiomas: causes and risk factors. *Neurosurg Focus* 2007;23(4):E2-07/10/E2.
- (38) Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma histopathology. *Neurosurg Focus* 2007;23(4):E3-07/10/E3.
- (39) Perry A, Banerjee R, Lohse CM, Kleinschmidt-DeMasters BK, Scheithauer BW. A role for chromosome 9p21 deletions in the malignant progression of meningiomas and the prognosis of anaplastic meningiomas. *Brain Pathol* 2002 Apr;12(2):183-190.
- (40) Gabeau-Lacet D, Engler D, Gupta S, Scangas GA, Betensky RA, Barker FG, 2nd, et al. Genomic profiling of atypical meningiomas associates gain of 1q with poor clinical outcome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009 Oct;68(10):1155-1165.
- (41) Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamarides M. High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol* 2014 Mar;24(2):184-189.

- (42) Stogbauer L, Stummer W, Senner V, Brokinkel B. Telomerase activity, TERT expression, hTERT promoter alterations, and alternative lengthening of the telomeres (ALT) in meningiomas - a systematic review. *Neurosurg Rev* 2019 Feb 20.
- (43) Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Koelsche C, Reuss D, Bissel J, et al. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *J Natl Cancer Inst* 2015 12/13;108(5):djv377.
- (44) Lu VM, Goyal A, Lee A, Jentoft M, Quinones-Hinojosa A, Chaichana KL. The prognostic significance of TERT promoter mutations in meningioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol* 2019 Mar;142(1):1-10.
- (45) Goyal LK, Suh JH, Mohan DS, Prayson RA, Lee J, Barnett GH. Local control and overall survival in atypical meningioma: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Jan 1;46(1):57-61.
- (46) Fatima N, Meola A, Pollom EL, Soltys SG, Chang SD. Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus* 2019 Jun 1;46(6):E2.
- (47) 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 Aug;128(2):260-265.
- (48) 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 Jul;129(1):35-47.
- (49) 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 Nov 14;16:519-015-1040-3.
- (50) 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 Jan;122(1):4-23.
- (51) Boskos C, Feuvret L, Noel G, Habrand JL, Pommier P, Alapetite C, et al. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Oct 1;75(2):399-406.
- (52) McDonald MW, Plankenhorn DA, McMullen KP, Henderson MA, Dropcho EJ, Shah MV, et al. Proton therapy for atypical meningiomas. *J Neurooncol* 2015 May;123(1):123-128.
- (53) Rogers L, Mehta M. Role of radiation therapy in treating intracranial meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007;23(4):E4-07/10/E4.
- (54) Dasanu CA, Samara Y, Codreanu I, Limonadi FM, Hamid O, Alvarez-Argote J. Systemic therapy for relapsed/refractory meningioma: Is there potential for antiangiogenic agents? *J Oncol Pharm Pract* 2019 Apr;25(3):638-647.
- (55) Ahmad H, Schiff D. Multimodality Therapy of Patients with Refractory Meningiomas. *Curr Treat Options Oncol* 2019 May 9;20(6):50-019-0648-z.

- (56) Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncol* 2018 Sep;14(21):2161-2177.
- (57) Kaley T, Barani I, Chamberlain M, McDermott M, Panageas K, Raizer J, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro Oncol* 2014 Jun;16(6):829-840.
- (58) Chamberlain MC DD. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. 2014;*Neurooncol*(78(3) 27—278).
- (59) Mason WP, Gentili F, Macdonald DR, Hariharan S, Cruz CR, Abrey LE. Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. *J Neurosurg* 2002 Aug;97(2):341-346.
- (60) Newton HB. Hydroxyurea chemotherapy in the treatment of meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007;23(4):E11-07/10/E11.
- (61) Chamberlain MC. The role of chemotherapy and targeted therapy in the treatment of intracranial meningioma. *Curr Opin Oncol* 2012 Nov;24(6):666-671.
- (62) Chamberlain MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg* 1996 May;84(5):733-736.
- (63) Chamberlain MC. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory high-grade meningioma. *J Neurooncol* 2012 Apr;107(2):315-321.
- (64) 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 Jan;15(1):75-77.
- (65) Markwalder TM, Seiler RW, Zava DT. Antiestrogenic therapy of meningiomas--a pilot study. *Surg Neurol* 1985 Sep;24(3):245-249.
- (66) Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ, et al. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogestin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol* 2015 Dec 1;33(34):4093-4098.
- (67) Franke AJ, Skelton WP IV, Woody LE, Bregy A, Shah AH, Vakharia K, et al. Role of bevacizumab for treatment-refractory meningiomas: A systematic analysis and literature review. *Surg Neurol Int* 2018 Jul 13;9:133.
- (68) Grimm SA, Kumthekar P, Chamberlain MC, Schiff D, Wen PY, Iwamoto FM, et al. Phase II trial of bevacizumab in patients with surgery and radiation refractory progressive meningioma. *JCO* 2015 05/20; 2019/12;33(15):2055-2055.
- (69) Shih KC, Chowdhary S, Rosenblatt P, Weir AB,3rd, Shepard GC, Williams JT, et al. A phase II trial of bevacizumab and everolimus as treatment for patients with refractory, progressive intracranial meningioma. *J Neurooncol* 2016 Sep;129(2):281-288.

- (70) Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, Norden AD, Cloughesy TF, Abrey LE, et al. Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas (North American Brain Tumor Consortium study 01-08). *Neuro Oncol* 2009 Dec;11(6):853-860.
- (71) 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 01;96(2):211-217.
- (72) Kaley TJ, Wen P, Schiff D, Ligon K, Haidar S, Karimi S, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol* 2015 Jan;17(1):116-121.
- (73) Preusser M, Silvani A, Le Rhun E, Soffietti R, Lombardi G, Sepiveda JM, et al. Trabectedin for recurrent WHO grade II or III meningioma: A randomized phase II study of the EORTC Brain Tumor Group (EORTC-1320-BTG). *JCO* 2019 05/20; 2019/12;37(15):2007-2007.
- (74) Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology* 2007 Sep 4;69(10):969-973.
- (75) Bartolomei M, Bodei L, De Cicco C, Grana CM, Cremonesi M, Botteri E, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-DOTATOC in recurrent meningioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009 Sep;36(9):1407-1416.
- (76) 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 May;73(5):919-923.
- (77) Seystahl K, Stoecklein V, Schuller U, Rushing E, Nicolas G, Schafer N, et al. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to 68Ga-DOTATATE/-TOC uptake. *Neuro Oncol* 2016 Nov;18(11):1538-1547.
- (78) Du Z, Abedalthagafi M, Aizer AA, McHenry AR, Sun HH, Bray MA, et al. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget* 2015 Mar 10;6(7):4704-4716.
- (79) Hatam A, Yu ZY, Bergstrom M, Berggren BM, Greitz T. Effect of dexamethasone treatment on peritumoral brain edema: evaluation by computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1982 Jun;6(3):586-592.
- (80) Andersen C, Jensen FT. Differences in blood-tumour-barrier leakage of human intracranial tumours: quantitative monitoring of vasogenic oedema and its response to glucocorticoid treatment. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140(9):919-924.
- (81) Skjoeth J, Bjerre PK. Effect of glucocorticoids on ICP in patients with a cerebral tumour. *Acta Neurol Scand* 1997 Sep;96(3):167-170.
- (82) Sinha S, Bastin ME, Wardlaw JM, Armitage PA, Whittle IR. Effects of dexamethasone on peritumoural oedematous brain: a DT-MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 Nov;75(11):1632-1635.
- (83) Mukherjee S, Thakur B, Corns R, Connor S, Bhangoo R, Ashkan K, et al. Resection of olfactory groove meningioma - a review of complications and prognostic factors. *Br J Neurosurg* 2015;29(5):685-692.

- (84) Berhouma M, Jacquesson T, Jouanneau E, Cotton F. Pathogenesis of peri-tumoral edema in intracranial meningiomas. *Neurosurg Rev* 2019 Mar;42(1):59-71.
- (85) Xue H, Sveinsson O, Tomson T, Mathiesen T. Intracranial meningiomas and seizures: a review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2015 Sep;157(9):1541-1548.
- (86) 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 Jun;124(6):1552-1561.
- (87) Lieu AS, Howng SL. Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res* 2000 Jan;38(1):45-52.
- (88) Chen WC, Magill ST, Englot DJ, Baal JD, Wagle S, Rick JW, et al. Factors Associated With Pre- and Postoperative Seizures in 1033 Patients Undergoing Supratentorial Meningioma Resection. *Neurosurgery* 2017 Aug 1;81(2):297-306.
- (89) Islim AI, Ali A, Bagchi A, Ahmad MU, Mills SJ, Chavredakis E, et al. Postoperative seizures in meningioma patients: improving patient selection for antiepileptic drug therapy. *J Neurooncol* 2018 Oct;140(1):123-134.
- (90) Wirsching HG, Morel C, Gmur C, Neidert MC, Baumann CR, Valavanis A, et al. Predicting outcome of epilepsy after meningioma resection. *Neuro Oncol* 2016 Jul;18(7):1002-1010.
- (91) Skardelly M, Rother C, Noell S, Behling F, Wuttke TV, Schittenhelm J, et al. Risk Factors of Preoperative and Early Postoperative Seizures in Patients with Meningioma: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *World Neurosurg* 2017 Jan;97:538-546.
- (92) Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 May 23;54(10):1886-1893.
- (93) Schneider M, Guresir A, Borger V, Hamed M, Racz A, Vatter H, et al. Preoperative tumor-associated epilepsy in patients with supratentorial meningioma: factors influencing seizure outcome after meningioma surgery. *J Neurosurg* 2019 Oct 11:1-7.
- (94) Luyken C, Blumcke I, Fimmers R, Urbach H, Elger CE, Wiestler OD, et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 2003 Jun;44(6):822-830.
- (95) Xue H, Sveinsson O, Bartek J, Jr, Forander P, S kyrman S, Kihlstrom L, et al. Long-term control and predictors of seizures in intracranial meningioma surgery: a population-based study. *Acta Neurochir (Wien)* 2018 Mar;160(3):589-596.
- (96) Das RR, Artsy E, Hurwitz S, Wen PY, Black P, Golby A, et al. Outcomes after discontinuation of antiepileptic drugs after surgery in patients with low grade brain tumors and meningiomas. *J Neurooncol* 2012 May;107(3):565-570.
- (97) Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995 Feb;15(1):45-68.

- (98) Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol* 2005;20(3):243-249.
- (99) Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 1993 Sep;43(9):1678-1683.
- (100) Schankin CJ, Ferrari U, Reinisch VM, Birnbaum T, Goldbrunner R, Straube A. Characteristics of brain tumour-associated headache. *Cephalalgia* 2007 Aug;27(8):904-911.
- (101) Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008 Oct;15(10):1013-1028.
- (102) Dansk Hovedpine Selskab. Referenceprogram: Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter. 2010:<http://dhos.dk/wp-content/uploads/2016/08/Referenceprogram-2010.pdf>.
- (103) Schepers VPM, van der Vossen S, Berkelbach van der Sprenkel JW, Visser-Meily JMA, Post MWM. Participation restrictions in patients after surgery for cerebral meningioma. *J Rehabil Med* 2018 Nov 7;50(10):879-885.
- (104) Benz LS, Wrensch MR, Schildkraut JM, Bondy ML, Warren JL, Wiemels JL, et al. Quality of life after surgery for intracranial meningioma. *Cancer* 2018 Jan 1;124(1):161-166.
- (105) Santos RC, de Amoreira Gepp R. Benefits of spinal meningioma resection. *Surg Neurol Int* 2018 Jan 25;9:16.

5. Metode

Dette er tredje udgave af DNOG's retningslinje for behandling af meningeomer hos voksne. Den første version af retningslinjen udarbejdet i den fælles DMCG skabelon.

Retningslinjen er fortrinsvis en adaptation af EANO retningslinjen for meningeom, og litteratursøgning og - gennemgang tager udgangspunkt i denne, med tilpasning til danske forhold og konsensus imellem de fire centre der behandler hjernetumorer i Danmark. Denne tredje udgave er desuden tilpasset nyt format som angivet i indledningen.

Litteratursøgning

Primært baseret på litteratur angivet i den europæiske retningslinje – EANO 2016 meningeom og EANO 2017 palliation. Hertil er der lavet ad hoc søgning, samt gjort anvendelse af kendt litteratur (bilag1).

Litteraturgennemgang

Retningslinjen er forfattet af bestyrelsen for DNOG som har gennemgået litteraturen. Repræsentanter fra hvert speciale (Jane Skjøth-Rasmussen, Charlotte Haslund, Helle Broholm, Emilie Lund Larsen, Mette Hjørringgaard Madsen) har sammen med hver deres faggruppe fra bestyrelsen lavet den primære litteraturgennemgang inden for deres eget område. Formandsskabet (René Laursen og Steinbjørn Hansen) har koordineret og revideret færdigt. Retningslinjen er gennemgået og godkendt af bestyrelsen for DNOG.

Formulering af anbefalinger

Primært adapteret fra EANO 2017 retningslinjer men tilpasset en dansk kontekst, hvor dette har været nødvendigt. Formuleringer er afvejet i forhold til evidens efter drøftelse i DNOG.

Interessentinvolvering

Retningslinjerne er udarbejdet uden involvering af 3. part

Høring og godkendelse

Retningslinjen er i forhold til klinisk praksis løbende diskuteret i DNOG. Baseret på dette har retningslinjegruppen i DNOG lavet litteraturgennemgang og drøftet ændringer med den øvrige bestyrelse. Anbefalingerne er gennemgået og godkendt af DNOG. Retningslinjen har ikke været i høring hos 3. part. Retningslinjen er til sidst godkendt af DNOG og Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen noteret.

Forfattere

Denne retningslinje er forfattet af bestyrelsen for DNOG:

Neurokirurgi

- René Laursen*, overlæge, Neurokirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Mette Schulz, overlæge, Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Jane Skjøth-Rasmussen*, overlæge, Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet
- Søren Cortnum, overlæge, Neurokirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Onkologi

- Charlotte Haslund*, overlæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Benedikte Hasselbalch, overlæge, Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet
- Slavka Lukacova, overlæge, Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Steinbjørn Hansen*, overlæge, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Patologi

- Helle Broholm*, overlæge, Patologiafdelingen Neuro Team, Rigshospitalet
- Benedicte Parm Ulhøi, overlæge, Neuropatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Bjarne Winther Kristensen, overlæge, Afd. for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
- Marianne Schmidt Ettrup, overlæge, Patologisk Institut, Ålborg Universitetshospital

Neurologi

- Emilie Lund Laursen*, overlæge, Neurologisk Afdeling, Rigshospitalet
- Birthe Krogh Rasmussen, overlæge, Neurologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital i Hillerød
- Dagmar Beier, overlæge, Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Kåre Eg Severinsen, overlæge, Neurologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Radiologi og nuklearmedicin

- Mette Hjerringgaard Madsen*, overlæge, Neuroradiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Ian Law, overlæge, Klinik for Klinisk Fysiologisk, Nuklearmedicin og PET, Rigshospitalet
- Vibeke André Larsen, overlæge, Neuroradiologisk Afdeling, Radiologisk Afdeling, Rigshospitalet

*Repræsenteret deres faggruppe fra bestyrelsen i udarbejdelse af litteratursøgning og koordinering. Ingen forfattere har anmeldt interessekonflikter i forhold til anbefalinger i denne retningslinje.

6. Monitorering

Det er intentionen at aktiviteter for udredning og behandling af meningeomer registreres i DNOR.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

PubMed søgestreng **BILLEDDIAGNOSTIK:**

(recommendation) OR recommendations) OR consensus) OR (((((systematic reviews) OR systematic review) OR guidelines) OR guideline) OR meta analysis))) AND ((((((MRI) OR Magnetic Resonance Imaging) OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]) OR ((Neuroimaging) OR "Neuroimaging"[Mesh]))) AND ((Meningioma) OR "Meningioma"[Mesh])) AND ((Meningioma) OR "Meningioma"[Mesh])

Embase søgestreng **BILLEDDIAGNOSTIK:**

('meningioma'/exp OR meningioma) AND ('neuroimaging'/exp OR neuroimaging OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR (magnetic AND resonance AND imaging) OR mri) AND (recommendation OR recommendations OR consensus OR 'systematic reviews' OR 'systematic review' OR guidelines OR guideline OR 'meta analysis') AND (2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)

Søgestreng **KIRURGI:**

(Asymptomatic[All Fields] AND Incidental[All Fields] AND ("meningioma"[MeSH Terms] OR "meningioma"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])

("meningioma"[MeSH Terms] OR "meningioma"[All Fields] OR "meningiomas"[All Fields]) AND intracranial[All Fields] AND incidental[All Fields]) AND ("2014/10/01"[PDat] : "2019/09/29"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

("meningioma"[MeSH Terms] AND complication[All Fields] AND "2014/10/01"[PDat] : "2019/09/29"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]) AND intracranial[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms]

("Humans"[MeSH Terms] AND "Meningeal Neoplasms/complications"[MeSH Terms]) AND "Meningioma/surgery"[MAJR]) AND "Meningeal Neoplasms/surgery"[MAJR] AND "2014/10/01"[PDat] : "2019/09/29"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields]) AND ("2014/10/01"[PDat] : "2019/09/29"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]).

Søgestreng **PATOLOGI**:

("meningioma"[MeSH Terms] OR "meningioma"[All Fields]) AND ("pathology"[Subheading] OR "pathology"[All Fields] OR "histopathology"[All Fields] OR "pathology"[MeSH Terms] OR "histopathology"[All Fields]) AND ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guidelines"[All Fields])

Gav 57 resultater – heraf en (EANO) guideline

("meningioma"[MeSH Terms] OR "meningioma"[All Fields]) AND molecular[All Fields] AND ("classification"[Subheading] OR "classification"[All Fields] OR "classification"[MeSH Terms])

("meningioma"[MeSH Terms] OR "meningioma"[All Fields]) AND ("classification"[Subheading] OR "classification"[All Fields] OR "classification"[MeSH Terms]) AND ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields])

7 resultater – heraf 1 brugbar-EANO guideline

Søgestreng **STRÅLEBEHANDLING**:

Pubmed:

((((((((((("Radiotherapy"[Mesh] OR "radiotherapy"[Subheading] OR Radiotherap*[tw] OR radiation therap*[tw] OR Radiation Treatment*[tw] OR Proton Therap*[tw] OR Stereotactic Radiation*[tw] OR Radiosurger*[tw])) AND ((("Meningioma"[Mesh] OR Meningiom*[tw])) AND (((((((((((("Review"[Publication Type] OR "Systematic Review"[Publication Type] OR systematic[sb] OR review[ti] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR Meta-Analys*[ti] OR MetaAnalys*[ti] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR randomi*[ti] OR trial*[ti] OR rct[ti])

Embase Session Results

#13 AND #3 #11 AND [2016'2019]/py

#12 #3 AND #11

#11 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

#10 radiosurger*:ti,ab,kw

#9 'stereotactic radiation*':ti,ab,kw

#8 'proton therap*':ti,ab,kw

#7 'radiation treatment*':ti,ab,kw

#6 'radiation therap*':ti,ab,kw

#5 radiotherap*:ti,ab,kw

#4 'radiotherapy'/exp

#3 #1 OR #2

#2 meningiom*:ti,ab,kw

#1 'meningioma'/exp

Søgestreng **MEDICINSK BEHANDLING:**

Pubmed:

((((((((((((((("Bevacizumab"[Mesh]) OR Bevacizumab[tw]) OR avastin[tw]) OR "Trabectedin"[Mesh]) OR Yondelis[tw]) OR Trabectedin[tw]) OR "Sunitinib"[Mesh]) OR Sunitinib[tw]) OR Sutent[tw]) OR "Erlotinib Hydrochloride"[Mesh]) OR Tarceva[tw]) OR Erlotinib[tw])) OR ((Molecular therap*[tw]) OR (((((((((((("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR chemotherap*[tw]) OR Antineoplastic Agent*[tw]) OR "Immunotherapy"[Mesh]) OR Immunotherap*[tw]) OR "Estrogen Replacement Therapy"[Mesh]) OR "Hormone Replacement Therapy"[Mesh]) OR Hormone Replacement Therap*[tw]) OR Hormone therap*[tw]) OR hormonal therap*[tw]) OR targeted therapy[tw]) OR targeted therapy[ti]) OR "Molecular Targeted Therapy"[Mesh]) OR Targeted Therap*[tw]))) AND (((("Meningioma"[Mesh]) OR Meningiom*[tw]))) AND (((((((((((("Review"[Publication Type]) OR "Systematic Review"[Publication Type]) OR systematic[sb]) OR review[ti]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR Meta-Analys*[ti]) OR MetaAnalys*[ti]) OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type]) OR randomi*[ti]) OR trial*[ti]) OR rct[ti]))

Embase Session Results



Embase_meningeom
_medicin.pdf

Søgestreng **STEROIDBEHANDLING:**

("meningioma"[MeSH Terms] OR "meningioma"[All Fields]) AND ("oedema"[All Fields] OR "edema"[MeSH Terms] OR "edema"[All Fields]) AND (("steroids"[MeSH Terms] OR "steroids"[All Fields] OR "steroid"[All Fields]) OR ("glucocorticoids"[Pharmacological Action] OR "glucocorticoids"[MeSH Terms] OR "glucocorticoids"[All Fields] OR "glucocorticoid"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang])
= 58 artikler

Søgestreng **EPILEPSI:**

("meningioma"[MeSH Terms] OR "meningioma"[All Fields]) AND ("epilepsy"[MeSH Terms] OR "epilepsy"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Review[ptyp]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2019/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

("meningioma"[MeSH Terms] OR "meningioma"[All Fields]) AND ("seizures"[MeSH Terms] OR "seizures"[All Fields] OR "seizure"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Review[ptyp]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2019/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

Søgestreng **SMERTEBEHANDLING**:

("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields]) AND (Practice Guideline[ptyp] AND "loattrfull text"[sb] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

("brain tumour"[All Fields] OR "brain neoplasms"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "brain neoplasms"[All Fields] OR ("brain"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "brain tumor"[All Fields]) AND ("headache"[MeSH Terms] OR "headache"[All Fields]) AND ((Practice Guideline[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND "loattrfull text"[sb] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

Søgestreng **REHABILITERING**:

For intrakranielle meningeomer:

("meningioma"[MeSH Terms] OR "meningioma"[All Fields]) AND ("rehabilitation"[Subheading] OR "rehabilitation"[All Fields] OR "rehabilitation"[MeSH Terms]) AND ("cerebrum"[MeSH Terms] OR "cerebrum"[All Fields] OR "cerebral"[All Fields] OR "brain"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields]) AND ("2014/10/11"[PDat] : "2019/10/09"[PDat]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

For spinale meningeomer

spinal[All Fields] AND ("meningioma"[MeSH Terms] OR "meningioma"[All Fields]) AND ("rehabilitation"[Subheading] OR "rehabilitation"[All Fields] OR "rehabilitation"[MeSH Terms]) AND English[lang]

Bilag 2 - Anbefalet MR-skanningsprotokol til primær udredning og opfølgning

MR-skanning af cerebrum <i>standard protokol</i>			
Sekvens	Snitplan	Snittykkelse, anbefalet max mm	Undersøgelsesområde
T2-vægtet	Sagittalt eller axialt	4	Hele hjernen
T2 FLAIR	Coronalt, axialt eller 3D	4	Hele hjernen
T1-vægtet	Aksialt eller sagittalt	4	Hele hjernen
T1-vægtet med kontrast	Aksialt/koronalt/sagittalt eller 3D	4	Hele hjernen
DWI ^a	Aksialt	4	Hele hjernen
Evt. SWI ^b	Aksialt	4-5	Hele hjernen
Evt. T1-vægtet 3D efter kontrast	Aksialt eller sagittalt, skannet isotropisk	0,5-1,5	Individuelt
Evt. MR-angio-arteriel (TOF) ^c	Aksialt	-	
Evt MR-angio-venøs (fasekontrast) ^c	Aksialt/sagittalt	-	

DWI: diffusionsvægtet sekvens; FLAIR: fluid attenuated inversion recovery; SWI: susceptibility weighted imaging.

a)DWI: Der skelnes mellem nekrotisk tumor og absces samt mellem tumor og iskæmi, celletætte tumorer kan også udvise diffusionsrestriktion.

b) SWI: susceptibility weighted imaging.(supplement til vurdering af tumorvaskularitet/blødning/forkalkninger)

c) Skal dække det relevante område.

Bilag 3 - Anbefalet PET protokol

- Ca. 100 MBq ⁶⁸Ga -DOTAx iv injektion 45 – 60 min inden PET skanning.
- Der anvendes et skanningsfelt over hjernen af scanningsvarighed 10-20 min rekonstrueret med højst mulig opløsningsevne.
- Ved vurdering af spinale meningeomer eller systemisk spredning anvendes helkrops PET/CT
- Afgrænsningen af meningeomet sker i 3D som en kombination af signalændringerne ved ⁶⁸Ga-DOTA PET og MR.

Bilag 4 - Simpson grades of resection and corresponding EORTC/RTOG definitions of extent of resection.

Simpson	Definition	Grad af fjernelse
Grade 1	Gross total resection af tumor, dura vedhæftning og abnorm knogle	GTR
Grade 2	Gross total resection af tumor og koagulation af dura vedhæftning	GTR
Grade 3	Gross total resection af tumor uden resection af dura vedhæftninger eller extradurale gennemvoksninger	GTR
Grade 4	Partiel fjernelse af tumor	STR
Grade 5	Biopsi af tumor	

EORTC= European Organisation for Research and Treatment of Cancer

RTOG= Radiation Therapy Oncology Group

Bilag 5 - World Health Organization (WHO) klassifikation og gradering af (CNS) meningeomer med dansk SNOMED kode (SKS-kode) og international ICD-O kode.

WHO grad I	[Snomed: M95300]	
Meningoteliomatøst	(Snomed: M95310)	(ICD-O: 9531/0)
Fibrøst (fibroblastisk)	(Snomed: M95320)	(ICD-O: 9532/0)
Transitionelt (mixed)	(Snomed: M95370)	(ICD-O: 9537/0)
Psammomatøst	(Snomed: M95330)	(ICD-O: 9533/0)
Angiomatøst	(Snomed: M95340)	(ICD-O: 9534/0)
Mikrocystisk		(ICD-O: 9530/0)
Sekretorisk		(ICD-O: 9530/0)
Lymfoplasmacyt-rigt		(ICD-O: 9530/0)
Metaplastisk		(ICD-O: 9530/0)

WHO grad II	(Snomed: M95302)	
Chordoidt		(ICD-O: 9538/1)
Clear celle (intrakranielt)		(ICD-O: 9538/1)
Atypisk		(ICD-O: 9539/1)

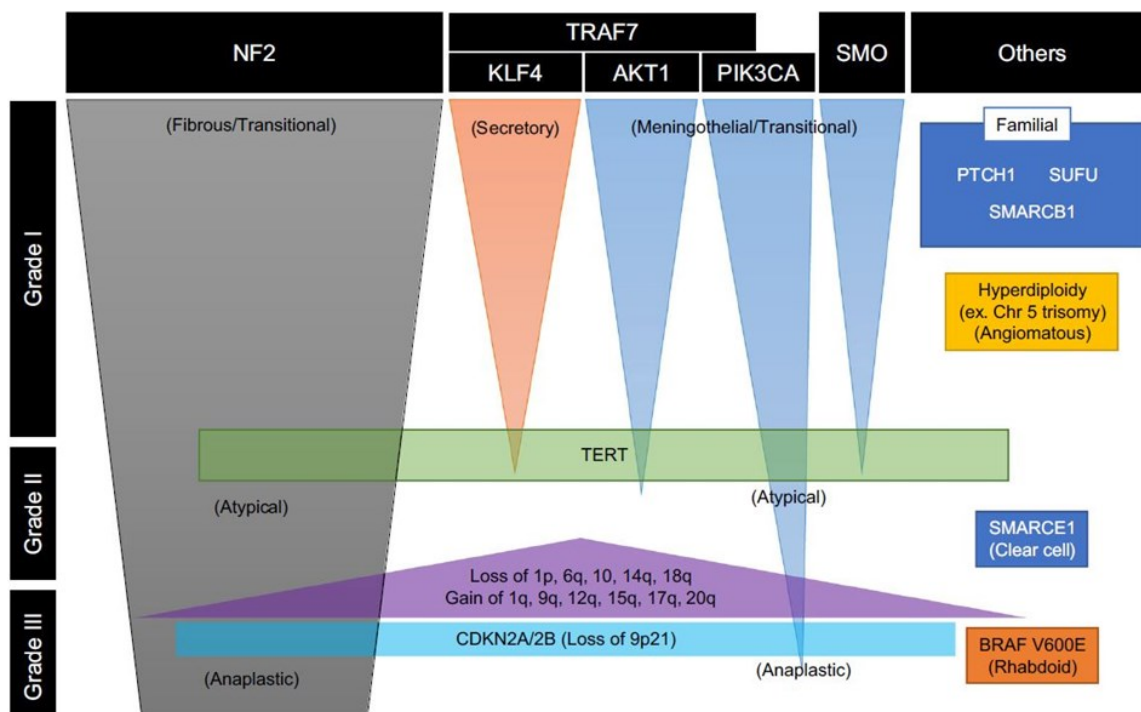
WHO grad III	(Snomed: M95303)	
Papillært	(Snomed: M95381)	(ICD-O: 9538/3)
Rhabdoidt		(ICD-O: 9538/3)
Anaplastisk (malignt)		(ICD-O: 9530/3)

Meningeomer af enhver subtype eller grad med højt proliferationindex.

Bilag 6 - Molekylær genetiske forandringer

	AKT1	KLF4	TRAF7	NF2	SMO	TERT
Meningothelial meningioma WHO grade I	13%	..	8%	22%	16%	..
Transitional meningioma WHO grade I	14%	..	5%	33%
Fibroblastic meningioma WHO grade I	70%
Psammomatous meningioma WHO grade I	60%
Secretory meningioma WHO grade I	..	100%	100%
Metaplastic meningioma WHO grade I	25%	20%
Microcystic meningioma WHO grade I
Angiomatous meningioma WHO grade I	4%	10%
Atypical meningioma WHO grade II	4%	..	4%	70%	..	6%
Chordoid meningioma WHO grade II
Clear cell meningioma WHO grade II	50%
Anaplastic meningioma WHO grade III	70%	..	20%

Brain Tumor Pathol (2016) 33:237–247



Bilag 7 - Vurdering af føreregnetthed

Bekendtgørelse om kørekort BEK nr 906 af 27/08/2019**F. Neurologiske sygdomme (obstruktivt søvnapnøsyndrom, epilepsi mv.)**

1) For ansøgere eller førere, der lider af neurologiske sygdomme, som medfører kognitive eller fysiske symptomer, kan kørekort kun udstedes, fornyes eller bevares efter en lægelig udtalelse. Hvor andet ikke er angivet, skal udtalelsen afgives af en speciallæge i neurologi. Er der risiko for, at sygdommen forværres, udstedes, fornyes eller bevares kørekortet med vilkår om individuelt fastsat tidsbegrænsning. I denne forbindelse skal lægen i sin vurdering tage højde for risikoen for udvikling af de funktionsmæssige neurologiske udfald, der skyldes sygdomme, traumer eller operationer i centralnervesystemet eller i det perifere nervesystem, hvilket kan medføre kognitive udfald eller funktionsudfald, herunder påvirkning af motoriske og sensoriske funktioner, balance og koordination.

Epilepsi

9) Epilepsianfald, der påvirker bevidstheden, og andre alvorlige bevidsthedsforstyrrelser udgør en betydelig risiko for færdselssikkerheden, hvis anfaldene indtræffer, medens patienten fører motordrevet køretøj.
10) Epilepsi defineres som en tilstand, hvor en person har haft to eller flere epileptiske anfald inden for et tidsrum på under 5 år. Et provokeret epileptisk anfald defineres som et anfald, der åbenlyst skyldes en kendt årsag, som kan undgås.

Gruppe 1

11) For ansøgere eller førere med epilepsi kan kørekort kun udstedes, fornyes eller bevares efter 1 år uden yderligere anfald. Dette gælder tilsvarende efter et operativt indgreb til behandling af epilepsi.

12) For ansøgere eller førere med epilepsi kan kørekort kun udstedes, fornyes eller bevares med vilkår om individuelt fastsat tidsbegrænsning, indtil ansøgeren eller føreren har været anfaldsfri i mindst fem år.

13) For ansøgere eller førere med epilepsi, der kun har haft anfald i sovende tilstand, kan kørekort dog udstedes, fornyes eller bevares, når dette anfaldsmønster har fundet sted over en periode på mindst 1 år.

Dette skal attesteres af egen læge eller speciallæge i neurologi.

14) For ansøgere eller førere med epilepsi, der kun har haft anfald, som beviseligt hverken har påvirket bevidstheden eller medført nedsat funktionel evne, kan kørekort endvidere udstedes, fornyes eller bevares, når dette anfaldsmønster har fundet sted over en periode på mindst 1 år. Dette skal attesteres af egen læge eller speciallæge i neurologi.

15) For ansøgere eller førere, der har haft et enkeltstående provokeret epileptisk anfald som følge af en kendt provokerende faktor, som sandsynligvis ikke vil opstå under kørsel, kan kørekort kun udstedes, fornyes eller bevares på grundlag af en udtalelse fra speciallæge i neurologi eller neurokirurgi.

16) For ansøgere eller førere, der har haft et enkeltstående uprovokeret epileptisk anfald, kan kørekort kun udstedes, fornyes eller bevares efter en anfaldsfri periode på mindst seks måneder og på grundlag af en lægelig vurdering. Kørekort kan dog udstedes, fornyes eller bevares på et tidligere tidspunkt, såfremt gode prognoseindikatorer taler herfor.

17) Ved lægeordineret nedtrapning eller efter lægeordineret ophør af anfaldsforebyggende behandling, kan lægen råde føreren til ikke at køre fra det tidspunkt, hvor den lægeordinerede nedtrapning begynder, og herefter i seks måneder fra det tidspunkt, hvor den anfaldsforebyggende behandling er afsluttet. Kørekort kan kun udstedes, fornyes eller bevares efter udløbet af den kørselsfri periode, jf. 1. pkt. For ansøgere

eller førere, der har haft et epileptisk anfald som følge af en lægeordineret medicinændring, lægeordineret nedtrapning eller ophør af anfaldsforebyggende behandling, kan kørekort kun udstedes, fornyes eller bevares efter en periode på 3 måneder efter, at den tidligere effektive anfaldsforebyggende behandling er genoptaget.

18) Har en ansøger eller fører haft tab af bevidsthed i andre tilfælde end de i pkt. 11-14 nævnte, kan kørekort udstedes, fornyes eller bevares på grundlag af en udtalelse fra egen læge eller speciallæge i relevant speciale om risikoen for gentagelse under kørsel.

Gruppe 2

19) Kørekort kan kun udstedes, fornyes eller bevares for ansøgere eller førere med epilepsi efter en anfaldsfri periode på mindst 10 år uden antiepileptisk (anfaldsforebyggende) behandling. Ansøgeren eller føreren skal dokumentere, at der har været regelmæssig kontrol hos egen læge eller speciallæge i neurologi. En neurologisk speciallægeundersøgelse må ikke have afsløret nogen form for cerebral patologi, og et elektroencefalografi (EEG) må ikke have vist nogen epileptiform aktivitet. Kørekort kan dog udstedes, fornyes eller bevares på et tidligere tidspunkt, såfremt gode prognoseindikatorer taler herfor.

20) For ansøgere eller førere, der har haft et enkeltstående uprovokeret epileptisk anfald, kan kørekort udstedes, fornyes eller bevares efter en anfaldsfri periode på 5 år uden antiepileptisk (anfaldsforebyggende) behandling og efter en udtalelse fra speciallæge i neurologi. Kørekort kan dog udstedes, fornyes eller bevares på et tidligere tidspunkt, såfremt gode prognoseindikatorer taler herfor.

21) For ansøgere eller førere, der har haft et enkeltstående provokeret epileptisk anfald som følge af en kendt provokerende faktor, der sandsynligvis ikke vil opstå under kørsel, kan kørekort kun udstedes, fornyes eller bevares efter udtalelse fra speciallæge i neurologi eller neurokirurgi. Der skal foreligge et EEG og en neurologisk speciallægeundersøgelse.

22) For ansøgere eller førere, der har haft andre alvorlige bevidsthedsforstyrrelser, herunder tab af bevidsthed, kan kørekort udstedes, fornyes eller bevares på grundlag af en udtalelse fra egen læge eller speciallæge i relevant speciale. Risikoen for gentagelse bør vurderes at være højst 2 % om året.

23) For ansøgere eller førere med forstyrrelser, der medfører øget risiko for anfald (f. eks. arteriovenøs misdannelse, intracerebral blødning, strukturel intracerebral læsion, eller andre strukturelle forhold) kan kørekort, uanset anfaldsforekomst, kun udstedes, fornyes eller bevares efter en udtalelse fra speciallæge i neurologi eller neurokirurgi. Risikoen for anfald bør vurderes at være højst 2 % om året.

I tidligere udgave af Sundhedsstyrelsens vejledning, VEJ 9584 af 10/10/2013 anføres: "Ved den objektive neurologiske undersøgelse bør der samtidig udføres kognitive tests, for at sikre, at betydende udtrætnings- og opmærksomhedsproblemer, manglende overblik og dømmekraft samt svigtende evne til besvarelse af komplekse opgaver identificeres. Ved behov kan neuropsykologisk vurdering og evt. vejledende helbredsmæssig køretest anbefales".

For gruppe 1-kategorierne skal der nedlæggelse af 12 måneders kørselsforbud ved samtidig nydiagnosticeret epilepsi. Mindst de seneste seks måneder skal være med anfaldsforebyggende behandling før end kørsel kan genoptages. Motorkørsel kan genoptages herefter under forudsætning af, at der ikke har været epileptiske anfald i perioden, og at der ikke er tilkommet betydende motoriske og kognitive symptomer. Hvis der ikke er givet antiepileptisk behandling kan kørsel først genoptages efter 2 år uden yderligere anfald.

Ved recidiv af anfald nedlægges seks måneders kørselsforbud. Motorkørsel kan genoptages herefter under forudsætning af, at der ikke har været epileptiske anfald i perioden, og at der ikke er tilkommet betydende motoriske og kognitive symptomer.

Føreregnetheden hos patienter uden epilepsi vurderes individuelt ud fra graden af kognitive og fysiske symptomer der måtte forhindre sikker føring af motorkøretøj.

For gruppe 2-kategorierne skal der gives kørselsforbud indtil mindst 10 års anfaldsfrihed uden medicinsk antiepileptisk behandling er opnået.

Andre transportmidler

Patienter der i fritids- eller erhvervsøjemed har førerbevis til sejlads eller luftfart er ikke lovgivningsmæssigt inkluderet i VEJ nr 9693 af 31/07/2017.

For certifikat til sejlads gøres individuel vurdering. For certifikat til erhvervsmæssig sejlads anbefales forbud som for kørekort til bil, gruppe 2.

For flycertifikat gives totalt forbud ved enhver neurologisk sygdom medførende udfald på bevidsthed, kognition eller motorisk formåen.

Der henvises desuden til individuelle anbefalinger og vejledninger fra hhv Søfartsstyrelsen og Luftfartsstyrelsen samt at disse instanser og embedslægen altid inddrages i vurderingen ved tvivlsspørgsmål.

Lægens handlepligt

Det er den læge, der i sin faglige virksomhed vurderer, at patienten ikke kan føre motorkøretøj på betryggende vis, der har handlepligten. Hvis lægen er overbevist om, at patienten er indstillet på at efterkomme det lægelige kørselsforbud, skal lægen ikke foretage sig yderligere. Kørselsforbuddet skal journalføres. Det lægelige kørselsforbud kan være for en begrænset periode eller permanent. Såfremt en læge får vurderer, at en patient ikke agter at overholde et givent kørselsforbud har lægen pligt, jvfr Autorisationslovens §44, at indberette dette til Styrelsen for Patientsikkerhed. Der skal altid søges indhentet informeret samtykke hertil, jvfr Sundhedslovens § 43, stk. 2.

Autorisationslovens § 44 giver ikke lægen mulighed for, uden patientens samtykke, at videregive helbredsoplysninger til andre end Styrelsen for Patientsikkerhed. Der henvises desuden til <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/fysmed-og-rehab/undersogelser/rehabilitering/koerselsforbud/>

Kørekortkategorier og grupper

Gruppe 1:

A Motorcykel (knallert, lille/mellem/stor motorcykel)

B Personbil

B/E Stort påhængskøretøj

TM Traktor og motorredskab

Gruppe 2:

C Lastbil (lille/stor)

D Bus (lille/stor)

CE/DE Stort påhængskøretøj til lastbil og bus

Udvidelser: Kørekort til erhvervsmæssig personbefordring: erhverv B (Taxa) og erhverv D(Bus) og godkendelse som kørelærer.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.