

# Intrakraniale meningeomer

Mikkel Schou Andersen<sup>1</sup>, Christian Bonde Pedersen<sup>1</sup>, Tiit Mathiesen<sup>2</sup>, Lars Poulsgaard<sup>2</sup>, Bjarne Winther Kristensen<sup>3</sup>, Bo Halle<sup>1</sup> & Frantz Rom Poulsen<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital  
2) Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet  
3) Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2019;181:V07180489

Meningeomer er den hyppigste type intrakraniale ikke-gliøse tumorer. Meningeomer udvikles fra araknoidale capceller [1]. Et MR-studie viste en prævalens på 0,7% og 1,1% hos hhv. mænd og kvinder [2], og i et skandinavisk studie blev incidensen estimeret til 1,9 og 4,5 pr. 100.000/år for hhv. mænd og kvinder [3, 4]. Eftersom meningeomer kan være asymptomatiske og ofte findes tilfældigt, benævnt incidentalomer, er prævalens og incidens vanskelige at opgøre med sikkerhed. Vækst af meningeomer påvirkes i nogen grad af kvindelige kønshormoner og ses hyppigere hos kvinder end hos mænd. Samtidig er risikoen for vækst øget ved hormonsubstitutionsterapi og graviditet [5].

Symptomatiske meningeomer giver som andre langsomtvoksende intrakraniale tumorer ofte globale tryksymptomer (hovedpine, kvalme og opkastninger) og/eller fokale neurologiske udfaldssymptomer, som afhænger af tumorlokaliseringen (f.eks. pareser, afasi, personligheds- og synsforstyrrelser) og udvikler sig over måneder til år. Ikke sjældent er debutsymptomet et epileptisk anfald pga. tumorirritation af cortex [6].

Behandlingsmulighederne for meningeomer er afhængige af tumorstørrelse og -placering samt patientens almentilstand (operabilitet). Ved operation tilstræbes radikal (komplet) fjernelse. Simpsongradering af resektionsgraden, der beror på kirurgens vurdering af graden af fjernelse af tumoren frem for billeddiagnostik, giver stadig et tilfredsstillende estimat for recidiv-rater (**Tabel 1**) [7].

I denne artikel fokuseres på meningeomklassifikation, de tilgængelige behandlinger og mulige fremtidige behandlingsmodaliteter.

## MENINGEOMKLASSIFIKATION – TID TIL EPIGENETISK VURDERING?

Meningeomer klassificeres og graderes iht. WHO-klassifikation for hjernetumorer [8]. Her inddeles meningeomer i 15 subtyper, hvor ni er benigne (grad I (80-90%)), tre er atypiske (grad II (5-15%)), og tre er maligne (grad III (1-5%)) [9, 10]. I den opdaterede WHO-klassifikation (2016) for tumorer i centralnervesystemet (CNS) har man inkluderet molekylære markører for flere typer af primære hjernetumorer, men ikke for meningeomer, hvor graderingen fortsat er baseret på histologiske undersøgelser. Selv blandt trænedede neuropatologer er interobservervariationen forholdsvis stor ved histologisk standardundersøgelse. Radiation Therapy Oncology Group fandt enigheden i histologisk diagnose blandt forskellige patologer på 93,0%, 87,8% og 93,6% for hhv. WHO-grad I-, II- og III-meningeomer [11]. Forskelligheden understreger behovet for en mere objektiv tumorgradering.

DNA-metylering er en naturligt forekommende, epigenetisk proces, hvor metylgrupper bliver tilføjet DNA-molekylet ofte ved promotoregionen, hvilket kan ændre transkriptionen af et givet gen. Med en såkaldt DNA-metyleringsanalyse kan man fremstille en metyleringsprofil af vævet. *Sahm et al* [12] har vha. omfattende metyleringsprofiler, som dækker op mod en halv million metyleringssteder på DNA, identificeret seks klasser af meningeomer: tre benigne klasser, to intermediære og en malign. Metyleringsklasserne viste sig at korrelere signifikant bedre med progressionsfri overlevelse (PFS) end WHO-klassifikationen [12]. Disse profiler bruges allerede som en integreret del af diagnostikken af primære hjernetumorer [13], hvor f.eks. epigenetiske forandringer i promotormetylering af DNA-repair-genet 06-MGMT (methyl-guanin-transferase, findes i 45-75% af glioblastomer) er associeret med bedre prognose grundet øget kemosensitivitet.

## UDREDNING OG KONVENTIONEL BEHANDLINGS- OG OPFØLGNINGSSALGORITME

Dansk Neuro-Onkologisk Gruppe udgav i 2017 de nyeste retningslinjer for behandling og opfølgning af meningeomer i Danmark [14]. Retningslinjerne læner sig op ad European Association of Neuro-Oncology's (EANO) retningslinjer [10].

Med den stigende anvendelse af CT og MR-skanning af hjernen bliver stadig flere incidentalomer

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Meningeomer er den hyppigste intrakraniale ikke-gliøse tumor. Størstedelen (80-90%) er benigne. Klassifikationen beror på histologisk analyse (WHO-klassifikation) og bedste behandlingsmodalitet er radikal fjernelse operativt.
- ▶ Som klassifikationsmodel synes DNA-metyleringsprofilen at afspejle prognosen bedre end graderingen ved WHO-klassifikationen.
- ▶ Udviklingen af fraktioneret stråleterapi og protonstråleterapi vil give bedre noninvasive behandlingsmuligheder med respekt for strålefølsomt væv, samtidig med at nye medicinske behandlingsmuligheder hele tiden udvikles, dog indtil videre uden succes.

fundet som led i udredning af anden sygdom. Ifølge Cancerregistret udgør formodede meningeomer 27% af alle incidentalomer. Hos alle patienter, hvor et formodet meningeom er fundet på CT af hjernen, bør der udføres en supplerende MR-skanning. Ved asymptomatiske meningeomer uden masseeffekt anbefales observation med MR-kontrolskanning efter 3-6 mdr., et år, tre år, fem år og ti år (**Figur 1**) – unge patienter kan/skal dog følges længere efter behov. Rationalet ved skanning allerede efter 3-6 mdr. er billeddiagnostisk at sikre, at der er tale om en godartet proces. Indikationerne for kirurgisk behandling som førstevalg er masseeffekt herunder peritumoralt ødem, symptomer/epileptisk anfald, patientønske og risiko for forværret prognose ved udsættelse af kirurgi.

Målet med kirurgi er radikal fjernelse af tumoren uanset WHO-gradering. Tumorjernelse gradueres efter Simpsonskaalen grad 1-5 (Tabel 1). Radikal fjernelse iht. EANO-retningslinjerne (såkaldt *gross total resection* (GTR)) svarer til Simpsongrad 1-3. Subtotal resection (STR) vælges i tilfælde, hvor komplet resection af tumoren ville medføre en uacceptabel risiko for neurologisk skade hos patienten. Videre opfølgning og behandling vurderes ud fra histologisk WHO-grad. Som udgangspunkt udføres postoperativ MR-skanning 3-6 mdr. efter operation. Hvis peroperativ frysemikroskopi giver mistanke om et grad II- eller grad III-meningeom, foretages der tidlig postoperativ MR-skanning (inden for 48 timer postoperativt) pga. muligt behov for tidlig efterfølgende onkologisk intervention. Patienterne med grad II-tumorer bliver fulgt med kontrol-MR-skanninger efter ni mdr., 15 mdr., to, tre, fem, syv og ti år postoperativt. Pallierende fraktioneret strålebehandling kan anvendes hos patienter, som er vurderet inoperable enten pga. betydelig komorbiditet eller tumorens udbredelse/placering. Tiårsrecidivraten ved GTR er 20-39% for grad I-meningeomer, hvorfor mange patienter med grad I-meningeomer bliver reopereret (**Tabel 2**). Overlevelsesraten for patienter med histologisk benigne meningeomer er 92%, 81%, 63% og 53% for hhv. fem, ti, 15 og 20 år [15]. Dårligere prognose ses for atypiske (grad II) og maligne (grad III) meningeomer, hvor femårsoverlevelsen er på hhv. 67,5% og 55,6% [16]. Protokollert kemoterapi kan forsøges som sidste udvej, hvis tumoren er inoperabel og/eller ikke responderer på strålebehandling [17].

#### KOMPLIKATIONER I FORBINDELSE MED KIRURGI

Postoperative komplikationer inkluderer peritumoralt ødem (2-10%), duralukningsdefekt (1-24%), infektion (0-4%), hæmatomer (1-2%), andre medicinske komplikationer (6-7%) og kramper [6, 18]. Præoperativt oplevede ca. en tredjedel af patienterne med meningeom kramper. To tredjedele af disse patienter blev krampefrie postoperativt. Desuden oplevede 12-15% af de pa-

**TABEL 1**

Simpsongraderingssystemet til recidivbestemmelse ti år postoperativt. Radikal fjernelse (GTR) bestemmes som grad 1-3, og subtotal resection (STR) bestemmes som grad 4 [7].

Resektionsgrad	Definition	Recidiv, %
1	GTR af tumor, durale vedhæng og abnormal knogle	9
2	GTR af tumor, koagulation af durale vedhæng	19
3	GTR af tumor, med/uden resection eller koagulation af durale vedhæng eller ekstradurale udvidelser: invaderet/hyperostotisk knogle	29
4	STR af tumor	44
5	Simpel dekompression: biopsi	- <sup>a</sup>

a) Grad 5-recidiver kan ikke bestemmes, da tumor ikke reseceres.

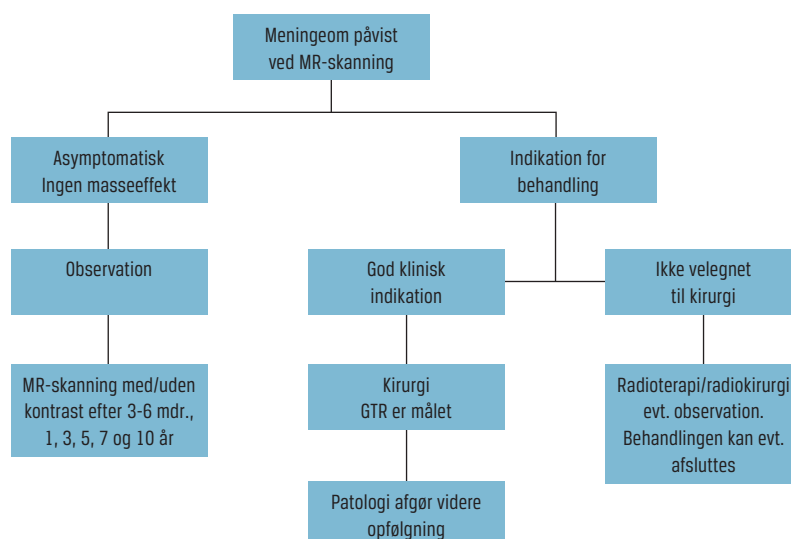
tienter, der ikke havde præoperative kramper, kramper efter operationen [6, 19]. Ved kirurgi på bunden af kraniet er risikoen for komplikationer øget (op til 36%) [6, 18].

#### STRÅLEBEHANDLING

Meningeomer er følsomme over for stråleterapi, som oprindeligt kun blev brugt til inoperable tumorer. Dog skal tumorerne have en relativt høj stråledosis ift. andre tumortyper. Evidensen bag strålebehandling af meningeomer er baseret på retrospektive undersøgelser og er derfor omdiskuteret. Undersøgelser har dog vist god effekt ved postoperativ stråleterapi [20]. For nylig blev der publiceret et prospektivt studie, som viste god treårs-PFS for grad II- og grad I-recidiv [11]. Resultaterne er vanskelige at sammenligne med andre studiers

**FIGUR 1**

Fra første kontakt til indikation for behandling og opfølgning [14].



GTR = radikal fjernelse.

## TABEL 2

Anbefalinger fra Dansk Neuro-Onkologisk Gruppe i 2017 til behandling og opfølgning af meningeomer.

WHO-grad	Observation	Behandling	Opfølgning	Recidiv
I	Tilfældigt fundne små tumorer uden symptomer: 1. MR-skanning efter 3-6 mdr., derefter 1, 3, 5, 7, 10 år	Kirurgi: GTR svarende til Simpsongrad 1, 2, 3 Stråleterapi: små tumorer, patienter > 65 år og svært operativt tilgængelige tumorer = SRT, 5-års-PFS 86-100%; større tumorer = FRT, 5-års-PFS 75-92% Kombination af stråling og kemoterapi: kirurgi og SRT giver 5-års-PFS = GTR	MR-skanning med kontrast efter 3 mdr. postoperativt Herefter 1, 3, 5, 7, 10 år	GTR: 10 år 20-39% STR: 10 år 55-100%
II	Ved tidligere strålebehandling er der risiko for grad 2-meningeomer	Kirurgi: GTR svarende til Simpsongrad 1, 2, 3 Stråleterapi: ved GTR ingen valide studier <sup>a</sup> Kombination af stråling og kirurgi ved STR: RT bør overvejes og FRT > SRT, strålefølger 53% > 12 år Kemoterapi: ingen anerkendt behandling, patienter bør indgå i eksperimentelle protokoller, hvis kirurgi ikke er muligt	MR-skanning med kontrast efter 3 mdr. postoperativt Herefter 9, 15 mdr., 2, 3, 5, 7, 10 år Ved inkomplet resektion bør MR-skanning 48 t. postoperativt foretages	GTR: 5 år 30% STR: 5 år 40%
III	Billeddiagnostik kan afsløre infiltrativ vækst i cortex	Kombination af stråling og kirurgi: GTR svarende til Simpsongrad 1, 2, 3 efterfulgt af RT Kemoterapi: ingen anerkendt behandling, patienter bør indgå i eksperimentelle protokoller, hvis kirurgi ikke er muligt	MR-skanning med kontrast 48 t. postoperativt overvejes af hensyn til efterfølgende strålebehandling	GTR samt SRT: 5-års-PFS 12-75%

FRT = fraktioneret stråleterapi; GTR = radikal fjernelse; PFS = progressionsfri overlevelse; RT = stråleterapi; SRT = stereotaktisk stråleterapi; STR = subtotal resektion.

a) RTOG 0539: stort prospektivt *trial* undervejs.

pga. svag ekstern validitet, en kort opfølgningsperiode på kun tre år og vanskelig tolkning af studiet.

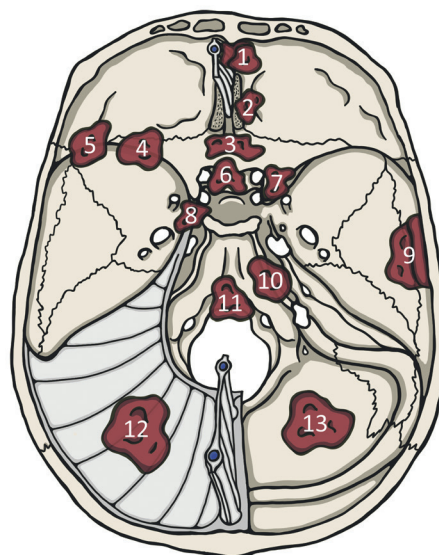
Man skelner mellem traditionel ekstern stålebehandling (EBRT) og stereotaktisk strålebehandling (SRT). Ved SRT gives et stort antal stråler ind i et brændpunkt, hvor dosis koncentrerer. Ved et lille tumorvolumen (ca. 10 ml eller 3 cm i diameter) er dosis 12-16 Gy. Dette kan hæmme tumurvæksten hos 90% af de behandlede patienter, og samtidig bliver det omgivende hjernevæv kun udsat for lav dosis. SRT benyttes til patienter med dybtbeliggende og små tumorer samt ved kontraindikationer mod operation, og man opnår samme tiårsresultater som ved Simpsongrad 1-mikrokirurgi [20, 21]. Det er ikke ualmindeligt at kombinere kirurgi og SRT i specifikke inoperable tilfælde som f.eks. venøse sinusmeningeomer [22]. Behandling af tumorer i områder med strålefølsomme organer (synsapparatet, hjernestammen) udgør et problem ift. at sikre tilstrækkelig stråledosis mod tumoren og samtidig undgå stråleinduceret beskadigelse af de omkringliggende strukturer. Inoperable meningeomer og aggressive tumorer (WHO-II/III) behandles ofte med EBRT, dog med beskednen effekt baseret på retrospektive studier [20]. Nye fremgangsmåder indbefatter fraktioneret SRT mod større tumorer og tumorer i relation til f.eks. synsnerverne. Tilsvarende kan protonbestråling anvendes ved behandling i nær relation til mere strålefølsomme områder [20], da der er større mulighed for fokusering af bestrålingen. Protonbestråling forventes i fremtiden at spille en større og større rolle i behandlingen af intrakraniale meningeomer.

FIGUR 2

Typiske placeringer af intrakraniale meningeomer. I modsætning til de fleste andre intrakraniale tumorer får meningeomer navn efter deres placering.

Eksempler: 1) parasagittalt/falx (8,5%), 2) olfactorius<sup>a</sup> (9-18%), 3) planum sphenoidale, 4) medial kilebensvinge, 5) lateral kilebensvinge (11-18%), 6) tuberculum sellae<sup>a</sup>, 7) processus clinoidus anterior<sup>a</sup>, 8) sinus cavernosus<sup>a</sup>, 9) konvexitet (15%), 10) petroklivalt<sup>a</sup> (2%), 11) foramen magnum<sup>a</sup> (1,8-3,2%), 12) tentoriummeningeom (9%) - supratentorielt, 13) fossa posterior.

a) Ofte særligt svært tilgængelige placeringer grundet dyb beliggenhed eller nærhed til sensitive strukturer.



## MEDICINSK EKSPERIMENTEL BEHANDLING OG FREMTIDIGE UDSIGTER

I de tilfælde, hvor hverken operation eller strålebehandling er tilstrækkelig oftest pga. tumorens placering (Figur 2), kan der forsøges med protokolleret eksperimentel medicinsk behandling [23]. I et Response Assessment in Neuro Oncology (en international arbejdsgruppe, der fastsætter kriterier for behandling af CNS-tumorer)-review af 47 publikationer, som omhandlede medicinsk meningeombehandling, konkluderedes det, at de nuværende medicinske behandlingsmuligheder alene har ringe eller ingen effekt [17]. Nedenfor er beskrevet nogle af de interessante stoffer.

### Angiogenesehæmmere

Ekspressionen af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF)-A ses i ca. 79% af alle meningeomer og korrelerer med den mikrovaskulære densitet [24]. VEGF-hæmmere er påvist at kunne reducere peritumoralt ødem og strålenekrose [17]. Et nyligt overstået fase II-studie viste, at angiogenesehæmmeren sunitinib havde et positivt respons med en seks måneders-PFS på 42% og en samlet overlevelse på 23 mdr. [25]. Der afventes dog et fase III-studie.

### Somatostatinanaloger

Ved behandling med somatostatinanalogen octreotid er der påvist en lille effekt på recidivmeningeomer, dog hos få patienter [26]. I igangværende studier fokuseres der på lokal strålebehandling, hvor strålekilden er koblet direkte til somatostatinanaloger, der administreres intravenøst [27]. Konklusive resultater foreligger endnu ikke.

### Antihormonel behandling

Antiprogesteronpræparatet mifepriston har længe været brugt til provokeret medicinsk abort og behandling af uterine leiomyomer, hvis vækst afhænger af progesteron. Antagelsen var, at det også ville have effekt på meningeomer, der udtrykker progesteronreceptorer hos både mænd og kvinder hos hhv. 57,8% og 55,1% [28]. Et nyligt publiceret, dobbeltblindet fase III-studie (SWOG S9005) viste, at mifepristonbehandlede patienter havde en 33% ikkesignifikant PFS på to år mod 30% i placebogruppen [29], hvor 86% af meningeomerne var PR-positive. Studiet er blevet kritiseret for at have haft for brede inklusionskriterier, som fortynder studiets validitet, samt dårlig histologisk tumorklassifikation og ringe beskrevne patientdemografier, hvilket gør sammenligning med øvrige studier vanskelig [30]. Foruden progesteronantagonister har østrogeantagonister været afprøvet uden effekt [17].

## SAMMENFATNING

Meningeomer er de hyppigste intrakraniale tumorer,

og 80-90% er histologisk benigne ved WHO-gradering. Nye metoder som DNA-metyleringsanalyser er påvist at korrelere bedre med recidivfrekvensen end WHO-gradering. Ved behandlingsbehov er førstevalget komplet resektion, men hvis udbredelsen/lokaliseringen eller andre patientrelaterede forhold gør operation for risikabel, er andetvalget strålebehandling evt. i kombination med primær operation. På trods af ekstensiv forskning har medicinske behandlingsmuligheder alene vist ringe eller ingen effekt. Der er behov for øget forskning i medicinsk behandling, der kan bremse/stoppe tumorvæksten. Dette kan få stor klinisk betydning for især inoperable patienter, men også som alternativ til operation eller strålebehandling.

## SUMMARY

Mikkel Schou Andersen, Christian Bonde Pedersen, Tiit Mathiesen, Lars Poulsgaard, Bjarne Winther Kristensen, Bo Halle & Frantz Rom Poulsen:

Intracranial meningiomas

Ugeskr Læger 2019;181:V07180489

Meningiomas are the most frequent intracranial non-glial tumours. They are derived from arachnoid cap cells and are classified according to WHO histology-based classification. The epigenetic technique DNA methylation profiling has shown improved prognostic value in comparison to the current WHO classification. Total surgical tumour removal is still golden standard in meningioma treatment with radiation as a supplement for WHO high-grade patients and inoperable patients. Efficient medical alternatives to surgery are not yet available, but future research may provide new strategies to be explored.

**KORRESPONDANCE:** Mikkel Schou Andersen.

E-mail: mikkel.c.schou.andersen@rsyd.dk

**ANTAGET:** 26. oktober 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 21. januar 2019

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Choy W, Kim W, Nagasawa D et al. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. *Neurosurg Focus* 2011;30:E6.
2. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007;357:1821-8.
3. Klæboe L, Lonn S, Scheie D et al. Incidence of intracranial meningiomas in Denmark, Finland, Norway and Sweden, 1968-1997. *Int J Cancer* 2005;117:996-1001.
4. Deltour I, Johansen C, Auvinen A et al. Time trends in brain tumor incidence rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974-2003. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1721-4.
5. Giraldi L, Fugleholm K, Munch TN. Betydningen af hormonelle faktorer for meningiomers vækst. *Ugeskr Læger* 2018;180:V02180153.
6. Seyedi JF, Pedersen CB, Poulsen FR. Risk of seizures before and after neurosurgical treatment of intracranial meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;165:60-6.
7. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:22-39.
8. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803-20.
9. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW et al. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1455-65.
10. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol* 2016;17:e383-e391.

11. Rogers CL, Perry A, Pugh S et al. Pathology concordance levels for meningioma classification and grading in NRG Oncology RTOG Trial 0539. *Neuro Oncol* 2016;18:565-74.
12. Sahn F, Schrimpf D, Stichel D et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:682-94.
13. Capper D, Jones DTW, Sill M et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 2018;555:469-74.
14. Skjøth-Rasmussen J, Poulsen FR, Birkeland P et al. DNOG 2017: retningslinjer for behandling af meningiomer. Dansk Neuro-Onkologisk Gruppe, 2017.
15. van Alkemade H, de Leau M, Dieleman EM et al. Impaired survival and long-term neurological problems in benign meningioma. *Neuro Oncol* 2012;14:658-66.
16. Kaur G, Sayegh ET, Larson A et al. Adjuvant radiotherapy for atypical and malignant meningiomas: a systematic review. *Neuro Oncol* 2014;16:628-36.
17. Kaley T, Barani I, Chamberlain M et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro Oncol* 2014;16:829-40.
18. Wong JM, Panchmatia JR, Ziewacz JE et al. Patterns in neurosurgical adverse events: intracranial neoplasm surgery. *Neurosurg Focus* 2012;33:E16.
19. Englot DJ, Magill ST, Han SJ et al. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2016;124:1552-61.
20. Rogers L, Barani I, Chamberlain M et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. *J Neurosurg* 2015;122:4-23.
21. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD et al. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 2008;62:53-8.
22. Mathiesen T, Pettersson-Segerlind J, Kihlstrom L et al. Meningiomas engaging major venous sinuses. *World Neurosurg* 2014;81:116-24.
23. Whittle IR, Smith C, Navoo P et al. Meningiomas. *Lancet* 2004;363:1535-43.
24. Samoto K, Ikezaki K, Ono M et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its possible relation with neovascularization in human brain tumors. *Cancer Res* 1995;55:1189-93.
25. Raizer JJ, Grimm SA, Rademaker A et al. A phase II trial of PTK787/ZK 222584 in recurrent or progressive radiation and surgery refractory meningiomas. *J Neurooncol* 2014;117:93-101.
26. Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology* 2007;69:969-73.
27. Seystahl K, Stoecklein V, Schuller U et al. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to 68Ga-DOTATATE/-TOC uptake. *Neuro Oncol* 2016;18:1538-47.
28. Roser F, Nakamura M, Bellinzona M et al. The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *J Clin Pathol* 2004;57:1033-7.
29. Ji Y, Rankin C, Grunberg S 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;33:4093-8.
30. Chamberlain MC. What lessons are imparted from SWOG S9005 for recurrent meningioma? *J Clin Oncol* 2016;34:1825-6.