



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Radioterapi pada Meningioma Anak

Fenny Tjuatja*, Tiara Bunga Mayang P*, Renindra Ananda Aman**, Soehartati Argadikoesoema Gondhowiardjo*

*Unit Pelayanan Onkologi Radiasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

** Departemen Medik Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

Informasi Artikel:

Diterima: Maret 2020

Disetujui: Mei 2020

Alamat Korespondensi:

dr. Fenny Tjuatja

E-mail:

fenny.tjuatja@yahoo.com

Abstrak/Abstract

Meningioma pada anak termasuk kasus yang jarang dijumpai, hanya dijumpai pada 0,4 - 4,6% dari seluruh tumor otak primer anak. Ada beberapa hal yang membedakan meningioma anak dan dewasa, seperti ditemukannya gambaran kistik pada pencitraan, lebih sedikit *dural tail*, lebih agresif dan seringnya ditemukan rekurensi dibanding dewasa. Terapi utama meningioma adalah operasi reseksi tumor, dan pada jenis yang ganas diberikan radioterapi adjuvan. Kemoterapi masih sangat jarang digunakan dengan sedikitnya bukti klinis yang ada. Pada artikel ini, dilaporkan kasus meningioma atipikal pada anak pasca *gross tumor resection* yang mendapatkan radioterapi untuk mengurangi resiko rekurensi lokal.

Kata kunci: meningioma anak, meningioma atipikal, radioterapi

Meningiomas are uncommonly encountered in children. The incidence of children meningiomas ranges 0.4 - 4.6% of all primary brain tumors in children. There are several things that distinguish children and adult meningiomas, such as radiological features shows cystic areas, lack of dural tail. Children's meningiomas are more aggressive than adult meningiomas, and often found local recurrence. The main treatment in meningiomas is tumor resection, and for malignant type adjuvant radiotherapy is given. Chemotherapy is still very rarely used with low clinical evidence available. In this article, atypical meningioma case is reported in children after gross tumor resection administered adjuvant radiotherapy to reduce local recurrence rates.

Keywords: pediatric meningioma, atypical meningioma, radiotherapy

Hak Cipta ©2020 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pengantar

Meningioma sangat jarang dijumpai pada anak, dengan insiden 0,3 per 100.000.^{1,2} Sifat meningioma pada anak lebih agresif dan lebih sering rekuren dibandingkan dewasa. Berdasarkan jenis kelamin, kasus meningioma anak laki-laki sedikit lebih sering dibandingkan perempuan, dengan perbandingan 2-3:1.³⁻⁵ Menurut klasifikasi WHO tahun 2016, meningioma diklasifikasikan menjadi 3, yaitu: *grade 1 benign*, *grade 2 intermediate*, *grade 3 maligna/anaplastik*. Meningioma pada anak sering ditemukan dengan *grade 2* dan *grade 3*.⁶

Operasi reseksi tumor merupakan penatalaksanaan utama meningioma. Radioterapi dapat dilakukan sebagai adjuvan sedangkan kemoterapi masih belum

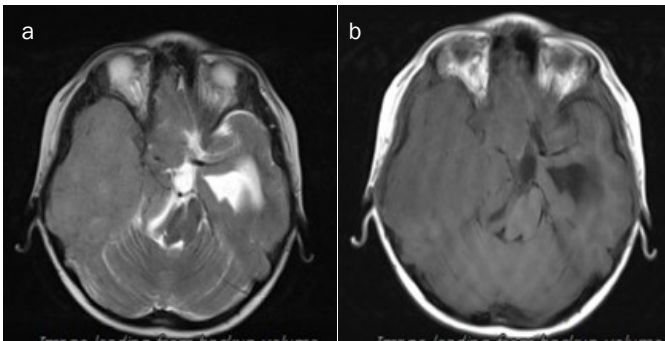
dapat dibuktikan efikasinya dalam penanganan meningioma, meskipun pada beberapa tipe meningioma, kemoterapi dikatakan memiliki manfaat.⁷

Rendahannya insiden kasus meningioma pada anak menyebabkan referensi untuk kasus meningioma anak masih terbatas. Pada artikel berikut dilaporkan kasus seorang anak dengan diagnosa meningioma subtype atipikal.

Laporan Kasus

Seorang anak laki-laki berusia 7 tahun dirujuk dari Departemen Bedah Saraf ke Unit Pelayanan Onkologi Radiasi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dengan

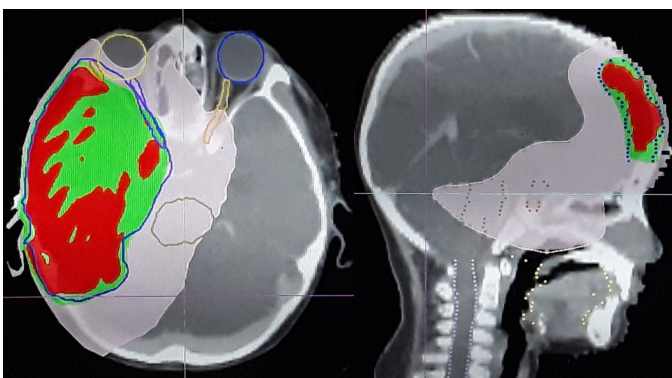
diagnosa meningioma atipikal WHO *grade* II di regio frontotemporoparietal kanan pasca operasi kraniotomi *removal tumor*. Enam bulan sebelum dilakukan operasi reseksi, orang tua pasien menyadari bahwa anaknya sering menabrak benda-benda di sekitarnya ketika berjalan dan sering terjatuh. Keluhan semakin bertambah, disertai sakit kepala, muntah, lemah sampai akhirnya anak tidak bisa duduk dan berjalan. Hasil pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) yang dapat dilihat pada **Gambar 1**, tampak adanya tumor ekstraaksial sfenoorbita kanan, temporal kanan, frontal kanan. Massa meluas ke anterior memasuki rongga orbita kanan sisi superolateral mendorong *musculus rectus lateral* kanan ke inferior. Hasil pemeriksaan histopatologi operasi menyimpulkan meningioma atipikal WHO *grade* II. Evaluasi MRI kepala 1,5 bulan pasca operasi tidak menunjukkan adanya sisa massa padat ekstra aksial. Terlihat defek parenkim serebri berbentuk



Gambar 1. MRI kepala pre-operasi. a. T2-FLAIR, b. T1WI

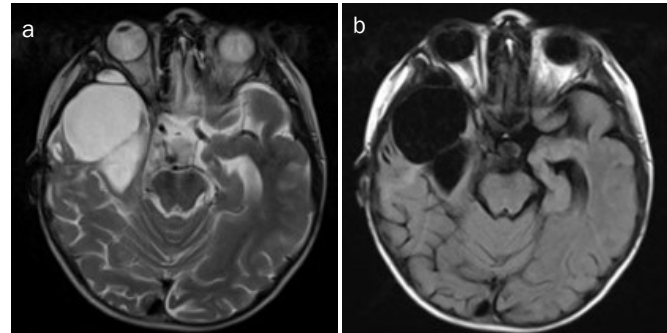
kistik berbatas tegas di lobus temporal kanan dan *sphenoid wing* kanan.

Keluhan nyeri kepala, muntah, sulit berjalan yang dirasakan sudah berkurang pasca operasi, namun gangguan penglihatan masih menetap, mata kiri hanya dapat melihat cahaya. Pasien mendapatkan radiasi eksterna adjuvan 30x1,8Gy, 5 fraksi per minggu selama kurun waktu 6-7 minggu dengan teknik *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT) menggunakan



Gambar 2. *Treatment Planning* dengan Teknik IMRT 30x1,8 Gy. Warna merah dan hijau menunjukkan distribusi dosis 54 Gy dan 51,3 Gy (D 95%). Warna merah muda menunjukkan distribusi dosis 50%

pesawat *Tomotherapy*. *Organ at risk* kiasma optikum dan nervus optikum mendapatkan dosis maksimal yang *acceptable* yaitu 54 Gy dan 53 Gy. Distribusi dosis *planning* radioterapi ditampilkan pada **Gambar 2**. Selama menjalani radioterapi, pasien tidak merasakan keluhan. Hasil pemeriksaan MRI kepala tujuh bulan pasca radioterapi terlihat ukuran lesi ganglia basal kanan dan *fluid collection* di regio frontal kanan makin berkurang seperti terlihat pada **Gambar 3**.



Gambar 3. MRI kepala tujuh bulan pasca radioterapi. a.T2-FLAIR, b. T1WI

Diskusi

Hasil pemeriksaan histopatologi operasi reseksi tumor pada kasus anak ini adalah meningioma atipikal. Menurut klasifikasi WHO tahun 2016, meningioma dikelompokkan menjadi 3 *grade*:

- A. *Grade* I - benigna, memiliki 9 sub tipe, antara lain: *meningothelial*, *fibrous (fibroblastic)*, *microcystic*, *transitional*, *psammomatous*, *angiomatic* (includes *hemangioblastic*, *angioblastic*), *secretory subtypes*, *metaplastic*, *lymphoplasmacyte*.
- B. Sub tipe atipikal termasuk dalam *grade* II bersama dengan sub tipe *clear cell* dan *chordoid*.
- C. *Grade* III anaplastik terdiri atas sub tipe *papillary* atau *rhabdoid*.⁶

Meningioma anak cenderung lebih sering dijumpai pada *grade* II dan III sub tipe *clear cell* dan varian *papillary*.⁸ Prevalensi meningioma *grade* II pada anak 2-3 kali lebih tinggi daripada dewasa.⁹ Insiden meningioma atipikal pada anak 9,1-26%.^{4,10,11} Dilaporkan bahwa meningioma atipikal memiliki *survival* yang panjang namun bisa bertransformasi menjadi meningioma *grade* tinggi.¹

Tipe *chordoid* sangat jarang dijumpai pada kasus anak dan memiliki angka rekurensi yang tinggi.¹² Walaupun meningioma pada anak sering dijumpai dengan *grade* II dan III, namun memiliki *outcome* yang lebih baik daripada dewasa.^{3,13}

Beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan meningioma anak adalah:

Neurofibromatosis tipe 2 (NF2)

Terdapat sekitar 25 - 40% meningioma anak berhubungan dengan NF2. Meningioma pada anak dengan NF2 sangat agresif dengan anaplasia 11%, rekurensi 39% dan kematian 17%.¹⁴

Hilangnya protein Merlin dan Dal-1.

Merlin bekerja melalui beberapa tahap dan mengatur *phosphoinositide-3 kinase* (PI3K) dan *mitogen activated protein kinase* (MAPK) *signaling pathways*. Jaras ini yang memicu pertumbuhan sel, translasi protein dan proliferasi sel. Hilangnya protein Merlin ini merupakan proses awal dari meningioma benigna. Protein Dal-1 memiliki peran dalam *tumor suppressor* dan menurunkan ekspresi *Messenger-RNA* (mRNA). Protein Dal-1 memiliki peranan dalam munculnya meningioma sporadik. Kombinasi hilangnya protein Dal-1 dan Merlin ditemukan pada 70% meningioma anaplastik, 60% atipikal, 50% meningioma benigna.¹⁵

Paparan radiasi

Riwayat paparan radiasi usia anak karena penyakit keganasan sebelumnya beresiko 10 kali lebih besar terjadinya meningioma.⁹ Kerusakan DNA yang diinduksi radiasi menyebabkan abnormalitas kromosom seperti hilangnya kromosom 1p, 6q, 7p, dan 22.¹⁶

Sindrom Gorlin dan Rubenstein-Taybi

Gorlin merupakan sindrom karsinoma sel basal nevoid dengan adanya mutasi gen protein *patched homolog 1* (PTCH1), yang menyebabkan munculnya kondisi pertumbuhan tumor baik jinak maupun ganas. Sindrom *Rubenstein-Taybe* adalah kelainan kongenital yang didapatkan adanya gangguan intelektual, retardasi pertumbuhan dan gangguan kongenital lain juga dihubungkan dengan terjadinya meningioma.^{17,18}

Obesitas

Sebuah metaanalisis mendapatkan bahwa terdapat peningkatan resiko meningioma pada wanita yang obesitas, sedangkan pada pria, peningkatan resiko meningioma didapatkan pada yang memiliki *Body Mass Index* (BMI) tinggi.¹⁹

Reseptor progesteron

Banyaknya kadar reseptor hormon progesteron pada wanita dihubungkan dengan lebih banyaknya insiden meningioma pada wanita dibandingkan pria.²⁰ Reseptor progesteron diekspresikan pada 81% wanita yang meningioma dan 40% pria dengan meningioma, namun

kadar reseptor progesteron ini berbanding terbalik dengan grade meningioma dan indeks mitosis.¹⁵

Gen Smothened (SMO), *TNF Receptor Associated Factor 7* (TRAF7), Akt, dan *Kruessel-like factor 4* (KLF4)

Ditemukan adanya mutasi gen SMO, TRAF7, Akt, dan KLF4 pada meningioma sporadik dengan subtype *meningioblastic*, atipikal.²¹

Pada kasus yang dilaporkan saat ini, anak mengalami keluhan mual muntah dan gangguan penglihatan. Gejala tersebut bisa muncul karena besarnya massa di regio *frontotemporo-parietal* hingga *sphenoorbita* kanan. Bila meningioma berukuran kecil <2cm, gejala baru akan muncul setelah 5 tahun.²² Hasil meta analisis Kotecha dkk melaporkan bahwa gejala yang paling sering muncul pada meningioma anak adalah sakit kepala (45.6%), kejang (32.9%), muntah (29.7%).³

Sama halnya dengan tumor intrakranial lainnya, pencitraan meningioma paling jelas menggunakan MRI daripada CT Scan. Secara umum, dijumpai gambaran klasik meningioma pada anak, yaitu hipo-isointens pada T1WI dan hiper-isointens pada T2WI. Hipointens pada tumor sering disebabkan karena adanya kalsifikasi atau tidak adanya aliran vaskular. Dapat juga dijumpai adanya edema pada meningioma yang kemungkinan disebabkan adanya sekresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) oleh tumor.²³

Ukuran tumor yang relatif besar dan terdapat pada area yang tidak lazim juga menjadi ciri gambaran meningioma pada anak.²⁴ Lebih dari 45% meningioma anak memiliki diameter lebih dari 5cm.²⁵ Besarnya ukuran tumor ini kemungkinan karena kemampuan kompensasi dalam kavitas kranium anak.

Adanya *dural tail* yaitu penebalan dura dekat dengan tumor intrakranial, merupakan ciri khas meningioma, meskipun tidak semua meningioma memiliki gambaran tersebut. *Dural tail* pada meningioma menunjukkan bahwa tumor telah menginfiltrasi dura atau terjadi perubahan reaktif jaringan ikat dan pembuluh darah di sekitar tumor dasar dura.²⁶ Pada anak, *dural tail* ini seringkali tidak ditemukan. Kurangnya perlekatan ke *dural* bisa disebabkan karena tumor berasal dari leptomeningeal dalam parenkim lebih banyak daripada duramater.²⁷

Meningioma juga memiliki komponen kistik intratumoral. Komponen kistik lebih sering ditemukan pada meningioma anak (13 - 50%), sedangkan pada dewasa 2 - 4.6%. Gambaran kistik terlihat karena terjadinya proses nekrosis, degenerasi dan

perdarahan.^{10,28} Metastasis akibat meningioma sangat jarang terjadi, hanya sekitar 0.1% dari kasus meningioma. Kemungkinan terjadinya metastasis paling sering ke paru (61%), hati, kelenjar getah bening, tulang, pleura dan mediastinum.²⁹ Mekanisme metastasis diperkirakan dari cairan serebrospinal dan sinus venosus. Metastasis seluruhnya ditemukan di paru-paru, dengan angka kesintasannya adalah 8-30 bulan. Biasanya meningioma yang telah metastasis sangat resisten terhadap terapi, walaupun telah menjalani reseksi *gross tumor*.³⁰

Tatalaksana utama meningioma adalah operasi yaitu *Gross Total Resection* (GTR) atau *Subtotal Resection* (STR). Menurut meta analisis yang dilakukan Kotecha dkk, meningioma anak yang dilakukan GTR memberikan *Relapse-free survival* (RFS) dan *Overall Survival* (OS) yang lebih baik daripada STR, baik pada meningioma WHO grade I, II, maupun III. Hal yang perlu diperhatikan bahwa tindakan operasi yang agresif terutama pada anak usia di bawah 2 tahun beresiko kematian *perioperative* dan *postoperative* yang tinggi.^{3,17}

Radioterapi merupakan terapi adjuvan meningioma grade III setelah dilakukannya reseksi baik GTR maupun STR. Sedangkan untuk grade I dan II, radioterapi diberikan bila terjadi rekurensi pasca reseksi inkomplet khususnya bila tumor mengancam fungsi vital, seperti penglihatan.¹⁷ Radiasi dapat diberikan dengan dosis 54-60 Gy terbagi dalam 1.8-2.0 Gy per fraksi.^{31,32} Peran radioterapi adjuvan pada meningioma atipikal setelah GTR masih kontroversial. Ada yang tetap menyarankan pemberian radioterapi adjuvan karena dari penelitian yang dilakukannya radioterapi pasca GTR menunjukkan peningkatan *survival* dan *progression free survival* (PFS). Dilaporkan bahwa radioterapi dengan fraksinasi lebih baik daripada *Stereotactic Radiosurgery* (SRS) terutama untuk meningioma WHO grade II dan grade III.³³⁻³⁵ Didapatkan angka rekurensi meningkat pada meningioma atipikal pasca GTR tanpa adjuvan radioterapi bila dibandingkan dengan meningioma atipikal pasca GTR yang dilanjutkan dengan radioterapi adjuvan. Rekurensi muncul dalam 5 tahun setelah reseksi.^{1,31}

Kemoterapi diketahui tidak efektif dalam tatalaksana meningioma anak. Namun sebuah laporan kasus, anak laki-laki berusia 2 tahun dengan meningioma anaplastik relaps 1 bulan pasca operasi reseksi, diberikan protokol kemoterapi induksi 3 siklus ifosfamide. Tumbuh kembang pasien normal dan cairan cerebrospinal masih bebas tumor sampai dengan bulan ke-54 pasca kemoterapi.³⁶ Selain itu, dilaporkan

seorang anak perempuan 6 tahun dengan metastasis *leptomeningeal* dari meningioma *rhabdoid* kranial yang progresifitas penyakitnya dapat dihambat dengan BRAF *inhibitor* (dabrafenib).³⁷

Hasil meta analisis, luasnya reseksi merupakan faktor prognosis yang penting pada meningioma anak dan remaja.^{12,38} Namun ada faktor lain seperti indeks MIB-1 yang sangat mempengaruhi munculnya rekurensi pada *Simpson resection grade* I-III. Peningkatan Ki-67/MIB-1 *Labelling Index* berhubungan dengan tingginya *grade* tumor dan kejadian rekurensi meningioma. Rerata *labeling index* untuk *grade* I diperkirakan 3% (1%-16%), *grade* II 8% (2%-20%), dan *grade* III 17% (7%-32%).³⁹ Terbatasnya jumlah kasus hasil analisa hubungan indeks MIB-1 dengan derajat patologis lemah, akan tetapi, indeks MIB-1 > 3% memiliki prognosis yang lebih buruk.⁴⁰

Pasien meningioma anak memiliki prevalensi NF2 sebesar 10,2% dengan *Recurrence Free Survival* yang buruk dan insidensi yang lebih tinggi untuk bertransformasi menjadi maligna.³

Angka 10 tahun *Progression Free Survival* pada meningioma grade II adalah 61.5%, sedangkan pada grade III 21.7%. (p=0.29) Sedangkan 10 tahun *overall survival*: 76.9% pada *grade* II, 42.9% pada meningioma *grade* III (p=0.16).⁴⁰

Radioterapi pasca operasi GTR perlu dipertimbangkan untuk dilakukan mengingat tingginya angka kekambuhan lokal meningioma atipikal tanpa radioterapi adjuvan pasca operasi yaitu sekitar 35 - 41% dan 48 - 55% dalam 5 dan 10 tahun. Tidak ditemukan adanya rekurensi pada 92% pasien yang menjalani radioterapi pasca GTR.^{31,41}

Satu tahun pasca terapi radiasi, anak masih dapat mengikuti Pendidikan di Sekolah Dasar (SD) dengan bantuan teman untuk melihat tulisan jarak jauh karena masih didapatkan gejala sisa berupa gangguan penglihatan. Sebuah meta analisis juga menunjukkan bahwa anak dengan meningioma hanya sedikit yang mengalami gejala sisa, yaitu berupa gangguan penglihatan, defisit saraf kranial, dan kejang.³⁸ Dikatakan bahwa adanya penekanan pada parenkim otak lobus frontal dan temporal oleh karena besarnya massa ekstraaksial sebelum operasi *removal* bisa menyebabkan munculnya gangguan neurokognitif pada anak.⁴²

Kesimpulan

Dilaporkan seorang anak laki-laki berusia 7 tahun dengan diagnosa meningioma atipikal WHO *grade* II regio frontotemporoparietal kanan pasca operasi *removal tumor* menjalani radioterapi adjuvan dengan

dosis 30 x 1,8 Gy. Evaluasi 1 tahun pasca terapi radiasi menunjukkan bahwa didapatkan kontrol lokal yang baik dengan gejala sisa berupa gangguan penglihatan yang sama seperti sebelum operasi dan radioterapi adjuvan. Sampai saat ini tidak dijumpai adanya efek samping lanjut radioterapi.

Pada kasus meningioma anak *grade 2 - 3*, operasi saja tidak cukup untuk pengelolaannya, diperlukan adjuvan radioterapi untuk mempertahankan kontrol lokal dan mencegah terjadinya rekurensi. Diperlukan penelitian lebih lanjut pentingnya radioterapi adjuvan pasca operasi pada pasien meningioma anak *grade 2-3* serta efek samping jangka panjang yang mungkin terjadi.

Daftar Pustaka

1. Symss N. Management of pediatric intracranial meningiomas : an analysis of 31 cases and review of literature. 2013;573–82.
2. Kolluri VRS, Reddy DR, Reddy PK, Naidu MRC, Rao SBP, Sumathi C. Meningiomas in childhood. *Child's Nerv Syst.* 1987;3(5):271–3.
3. Kotecha RS, Pascoe EM, Rushing EJ, Rorke-Adams LB, Zwerdling T, Gao X, et al. Meningiomas in children and adolescents: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2011;12(13):1229–39.
4. Bhagwati S, Parulekar G, Mehta N. Meningiomas in children: A study of 18 cases. *J Pediatr Neurosci.* 2009;4(2):61.
5. Erdiqler P, Lena G, Sanoglu AC, Kuday C, Choux M. in *Children : Review of 29 Cases.* *Surg Neurol.* 1998;3019(97).
6. 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 [Internet].* 2016;131(6):803–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157931>
7. Dudley RWR, Torok MR, Randall S, Béland B, Handler MH, Mulcahy-Levy JM, et al. Pediatric versus adult meningioma: comparison of epidemiology, treatments, and outcomes using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Neurooncol [Internet].* 2018;137(3):621–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-018-2756-1>
8. Kotecha RS, Junckerstorff RC, Lee S, Cole CH, Gottardo NG. Pediatric meningioma: Current approaches and future direction. *J Neurooncol.* 2011;104(1):1–10.
9. Gold DG, Neglia JP, Dusenbery KE. Second neoplasms after megavoltage radiation for pediatric tumors. *Cancer.* 2003;97(10):2588–96.
10. Arivazhagan A, Devi BI, Kolluri SVR, Abraham RG, Sampath S, Chandramouli BA. Pediatric intracranial meningiomas - Do they differ from their counterparts in adults? *Pediatr Neurosurg.* 2007;44(1):43–8.
11. Santos MV, Furlanetti L, Valera ET, Brassesco MS, Tone LG, De Oliveira RS. Pediatric meningiomas: A single-center experience with 15 consecutive cases and review of the literature. *Child's Nerv Syst.* 2012;28(11):1887–96.
12. Soo M. High-grade (WHO Grades II and III) Cranial Meningiomas in Paediatric Practice: A Review. *EC Paediatrics.* 2017;1:10–22.
13. Gao X, Zhang R, Mao Y, Wang Y. Childhood and juvenile meningiomas. *Child's Nerv Syst.* 2009;25(12):1571–80.
14. Perry A, Giannini C, Raghavan R, Scheithauer BW, Banerjee R, Margraf L, et al. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: A clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001;60(10):994–1003.
15. Ohse CHML, Ewsham IRFN, Eaver AMYW, Utmann DAHG. Merlin , DAL-1 , and Progesterone Receptor Expression in Clinicopathologic Subsets of Meningioma : A Correlative Immunohistochemical Study of 175 Cases Meningiomas are among the most common primary. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* 2018;59(10):872–9.
16. Lillehei KO, Donson AM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Radiation-induced meningiomas: Clinical, cytogenetic, and microarray features. *Acta Neuropathol.* 2008;116(3):289–301.
17. Reed W, Medical A, Sciences H. Central nervous system meningiomas in the first two decades of life: a clinicopathological analysis of 87 patients. *J Neurosurg (6 Suppl Pediatrics)* 2005;103:489–95.
18. Boot M V., van Belzen MJ, Overbeek LI, Hijmering N, Mendeville M, Waisfisz Q, et al. Benign and malignant tumors in Rubinstein–Taybi syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2018;176(3):597–608.
19. Sergentanis TN, Tsivgoulis G, Perlepe C, Ntanasis-Stathopoulos I, Tzanninis IG, Sergentanis IN, et al. Obesity and risk for brain/CNS tumors, gliomas and meningiomas: A meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(9):1–29.
20. McLaughlin ME, Jacks T. Progesterone receptor expression in neurofibromas. *Cancer Res.* 2003;63(4):752–5.

21. Nigim F, Wakimoto H, Kasper E, Ackermans L, Temel Y. Emerging Medical Treatments for Meningioma in the Molecular Era. *Biomedicines*. 2018;6(3):86.
22. Kim DW, Jee YS. Solitary metastasis of myxoid liposarcoma from the thigh to intraperitoneum: A case report. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):10–4.
23. Hou J, Kshetry VR, Selman WR, Bambakidis NC. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas: the emergence of vascular endothelial growth factor-directed therapy. *Neurosurg Focus*. 2013;35(6):E2.
24. Im SH, Wang KC, Kim SK, Oh CW, Kim DG, Hong SK, et al. Childhood meningioma: Unusual location, atypical radiological findings, and favorable treatment outcome. *Child's Nerv Syst*. 2001;17(11):656–62.
25. Liu Y, Li F, Zhu S, Liu M, Wu C. Clinical features and treatment of meningiomas in children: Report of 12 cases and literature review. *Pediatr Neurosurg*. 2008;44(2):112–7.
26. Pinto PS, Huisman TAGM, Ahn E, Jordan LC, Burger P, Cohen KJ, et al. Magnetic resonance imaging features of meningiomas in children and young adults : a retrospective analysis *Imagerie par résonance magnétique des méningiomes chez l ' enfant et l ' adulte jeune : une analyse rétrospective*. *J Neuroradiol [Internet]*. 2012;39(4):218–26. Qi S, Liu Y, Pan J, Chotai S, Fang L. A radiopathological classification of dural tail sign of meningiomas. *J Neurosurg*. 2012;117(4):645–53.
27. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D, Barani IJ, McDermott MW, Parsa AT. Treatment decision making based on the published natural history and growth rate of small meningiomas. *J Neurosurg*. 2010;113(5):1036–42.
28. Lin HC, Huang FC. Extracranial metastatic meningioma: A case report. *Acta Neurol Taiwan*. 2001;10(3):191–5.
29. Honda Y, Shirayama RIE, Morita H, Kusuhara K. Pulmonary and pleural metastasis of intracranial anaplastic meningioma in a 3 - year - old boy : A case report. *Molecular And Clinical Oncology*. 2017;633–6.
30. Aghi MK, Ph D. Clinical Studies Long - Term recurrence rate of atypical meningioma. *Neurosurgery*. 2009;64(1):56–60.
31. National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers V1. 2016. 2016;123. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
32. Zhu H, Hailiang J Den, Hong T, Yin C, Ying W, Bi WL, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy for atypical and anaplastic meningioma. *Cancer Medicine*. 2019;13–20.
33. Rydzewski NR, Lesniak MS, Chandler JP, Kalapurakal JA, Pollom E, Tate MC, et al. Gross Total Resection and Adjuvant Radiotherapy Most Significant Predictors of Improved Survival in Patients With Atypical Meningioma. *Cancer*. 2018; 734-742.
34. 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 [Internet]*. 2018;128(2):260–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.06.018>
35. Lucchesi M, Buccoliero AM, Scoccianti S, Guidi M, Farina S, Fonte C, et al. A successful case of an anaplastic meningioma treated with chemotherapy for soft tissue sarcomas. *CNS Oncology*. 2016;5:131–6.
36. Mordechai O, Postovsky S, Vlodaysky E, Eran A, Constantini S, Dotan E, et al. Metastatic rhabdoid meningioma with BRAF V600E mutation and good response to personalized therapy: Case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(3):207–11.
37. Kotecha RS, Jacoby P, Cole CH, Gottardo NG. Morbidity in survivors of child and adolescent meningioma. *Cancer*. 2013;119(24):4350–7.
38. Abry E, Thomassen IØ, Salvesen ØO, Torp SH. Pathology – Research and Practice The significance of Ki-67 / MIB-1 labeling index in human meningiomas : A literature study. *Pathol -- Res Pract*. 2010;206(12):810–5.
39. Wang XQ, Jiang CC, Zhao L, Gong Y, Hu J, Chen H. Clinical features and treatment of World Health Organization Grade II and III meningiomas in childhood: report of 23 cases. *J Neurosurg Pediatrics*. 2012;10(November):423–33.
40. Komotar RJ, Lorgulescu JB, Raper DM, Holland EC, Beal K, Bilsky MH, et al. The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas. *J Neurosurg*. 2012;117(October):679–86.
41. Carlsson G, Hufnagel M, Jansen O, Claviez A, Nabavi A. Rapid recovery of motor and cognitive functions after resection of a right frontal lobe meningioma in a child. *Child's Nerv Syst*. 2010;26(1):105–11.