

# Oppfølging av meningeomer etter subtotal reseksjon

Prosjektoppgave

Rasmus Auråen og Terje Helgaland

Veileder: Professor II, dr. med. Heidi Beate Eggesbø, overlege radiologi, Oslo universitetssykehus

Medisin (profesjon)

Institutt for klinisk medisin

Det medisinske fakultet



## Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRAKT</b> .....	<b>5</b>
<b>FORKORTELSER</b> .....	<b>6</b>
<b>FORMÅL</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUKSJON</b> .....	<b>7</b>
MENINGEOMER .....	7
DAGENS RETNINGSLINJER FOR OPPFØLGING .....	8
<b>MATERIALE OG METODE</b> .....	<b>9</b>
MATERIALE .....	9
METODE .....	9
Slicer .....	9
Fremgangsmåte Slicer .....	10
<b>RESULTATER</b> .....	<b>14</b>
MR-BILDER .....	14
DIAMETER .....	15
VOLUM .....	17
MENINGEOMER MED SPESIELT RASK VEKST .....	21
ICC .....	22
<b>DISKUSJON</b> .....	<b>24</b>
ENDRING DIAMETER OG VOLUM .....	24
LOKALISASJON .....	24
HURTIGVOKSENDE MENINGEOMER .....	26
OPPFØLGING AV MENINGEOMER .....	26
INTEROBSERVER KORRELASJON .....	28

DIAMETER VERSUS VOLUM? .....	28
FREMTIDIG ARBEID .....	29
STUDIENS BEGRENSNINGER .....	30
<b>KONKLUSJON.....</b>	<b>31</b>
<b>LITTERATURLISTE .....</b>	<b>32</b>
<b>ADDENDUM.....</b>	<b>34</b>
OVERSIKT OVER MATERIALET.....	34
SLICER .....	37
ARBEIDSFORDELING UNDER PROSJEKTOPPGAVEN (2021-2023) .....	40

## Forord

Vi ønsker å rette en stor takk til flere for hjelpen under prosjektoppgaven. Spesielt vil vi takke Heidi Beate Eggesbø som hovedveileder som har ledet oss utrettelig gjennom hele skriveprosessen. Stor takk går også til Karoline Skogen, Eirik Helseth, Jon Ramm-Pettersen og Pål André Rønning for innspill til oppgaven og for at vi fikk være med på operasjon.

## Abstract

### **Background:**

Meningiomas make up a large proportion of brain tumors. Surgery is the primary form of treatment. Sometimes structures in the brain, such as veins, causes incomplete resection. There is insufficient knowledge of residual tumor growth. The aim of this study was to measure residual tumor volume versus tumor diameter using the software program 3D Slicer.

### **Material and method:**

The study included 40 patients who had all undergone incomplete resection of WHO grade I- or II-meningiomas. Semi-automatic segmentation was performed by both authors in 3D Slicer, followed by an interobserver analysis.

### **Results:**

Most of the residual meningiomas increased in volume and diameter. The results may indicate that women under the age of 52 have a more significant tumor growth.

### **Conclusion:**

Our results suggest that volume is a better measure of tumor growth than diameter.

## Abstrakt

### **Bakgrunn:**

Meningeomer utgjør en stor andel av hjernetumorer. Kirurgi er den primære behandlingsformen. Noen ganger fører strukturer i hjernen, som vener, til at man ikke kan gjøre en fullstendig reseksjon. Målet til denne studien var å måle endring i tumorvolum versus tumordiameter ved bruk av programmet 3D Slicer.

### **Materiale og metode:**

Studien inkluderte 40 pasienter som alle hadde gjennomgått ufullstendig reseksjon av WHO grad I- eller II-meningeomer. Halvautomatisk segmentering ble utført av begge forfattere i 3D Slicer, etterfulgt av en interobserveranalyse.

### **Resultater:**

De fleste resttumorene økte i volum og diameter. Resultatene viste at kvinner under 52 år hadde en mer signifikant tumorvekst.

### **Konklusjon:**

Våre resultater tyder på at volum er et bedre mål på tumorvekst enn diameter.

## Forkortelser

AI – Artificial Intelligence

CT – Computertomografi

FLAIR –Fluid attenuated inversion recovery

GFS – Grow from Seeds

ICC – Interclass Correlation Coefficient

KI – Konfidensintervall

KRN – Klinikk for radiologi og nukleærmedisin

MiB-1 – Mindbomb E3 ubiquitin protein ligase 1

MIT – Massachusetts Institute of Technology

MR – Magnetisk resonanstomografi

MR 1 – MR-undersøkelse nummer 1

MR 2 – MR-undersøkelse nummer 2

MR 3 – MR-undersøkelse nummer 3

NF2 – Nevrofibromatose type 2

O1 – Observatør 1

O2 – Observatør 2

OUS – Oslo universitetssykehus

RANO – Response Assessment in Neuro-Oncology

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

WHO – World Health Organization

## Formål

Denne oppgaven er en pilotstudie som har et todelt mål. Det første målet er å se på vekst av resttumor etter ufullstendig reseksjon av meningeom. Ved å se på tumorlokalisasjon, kjønn og alder ønsker vi å se om noen grupper har en høyere vekst, og slik kunne forutsi hvem som krever hyppigere oppfølging. Det andre formålet med oppgaven er å utvikle en metode for segmentering av meningeomer i programmet «Slicer».

## Introduksjon

### Meningeomer

Meningeomer, også kalt hjernehinnesvulster, er de mest hyppig forekommende intrakraniale svulstene. Blant intrakraniale svulster står meningeomer for 13-26 % (1). Man mener de utgår fra araknoidale celler (2). De ligger innenfor hodeskallen eller spinalkanalene, men ikke inne i hjernevevet eller ryggmargsvevet. Det finnes imidlertid sjeldne unntak fra dette, hvor primærfokus er intraosseøst (3).

Det er vanlig å dele meningeomer inn etter World Health Organization (WHO)-klassifiseringen (4). Denne inndelingen skiller mellom tre typer som igjen kan deles inn i en rekke undertyper. WHO grad I omfatter benigne svulster. Grad II omfatter atypiske svulster som er assosiert med større residivrisiko og dårligere prognose. Grad III er maligne, også kalt anaplastiske. Dette er den mest aggressive formen for meningeom, men metastaserer sjelden. De atypiske og de anaplastiske utgjør omtrent en fjerdedel av alle meningeomer (5).

Enkelte grupper har en økt risiko for å utvikle meningeomer. Det ses en økende prevalens av meningeomer blant eldre og kvinner (6). Tidligere studier har pekt på en sammenheng mellom kvinnelige kjønnshormoner og meningeomutvikling (7). Genetikk er også tenkt å spille en viss rolle, særlig mutasjoner i NF2-genet (8). Når det gjelder ervervede risikofaktorer er ioniserende stråling i ulike former en viktig disponerende faktor (9).

Det kliniske bildet ved meningeomer er svært variabelt. Oftest gir de ingen eller svært få symptomer og det kan være tilfeldigheter som gjør at de oppdages. Imidlertid kan de, avhengig av lokalisasjon og vekstmønster, gi betydelig plager dersom de presser på andre strukturer. I slike tilfeller er det vanlig at de kan forårsake epileptiske anfall og fokalnevrologiske utfall som tap av luktesans og hørselssans, synsforstyrrelser, endret mental status, pareser i ekstremiteter og obstruktiv hydrocephalus (10).



Diagnostikk av meningeomer gjøres hovedsakelig ved hjelp av MR- og CT. Deres karakteristiske utseende gjør dem forholdsvis enkle å diagnostisere – de er ekstraaksiale, skarpt avgrensbare, ofte sirkulære eller lentiforme med bredbaset tilhefting til dura (11). Dura er selv ofte fortykket ved utspringet, og meningeomet kan vokse i ekstradural retning som en «dural hale» (12). I tillegg kan det sees hyperostose i nærliggende benvev (13). På T1-vektede MR-bilder fremstår de homogene og iso- eller hypointense i forhold til grå substans, og lyser sterkt opp ved bruk av gadoliniumkontrast.

Bildemessig er det vanskelig å skille mellom meningeomer av ulik WHO-grad, og skille meningeomer fra andre differensialdiagnostiske tilstander som lymfom, myelom, metastaserende karsinomer og andre neoplasmer. Det er til en viss grad mulig å vurdere om et meningeom er benignt, atypisk eller malignt ut fra CT og MR. Faktorer som taler for atypi eller malignitet er eksempelvis funn av cyster i tumor, omgivende ødem, eller bendestruksjon i omkringliggende benvev (14, 15). Imidlertid er det kun histologisk undersøkelse av biopsi som kan gi definitivt diagnostisk svar.

Behandlingen avhenger av tumors størrelse og symptomer. Mindre og asymptomatiske meningeomer er det vanlig å observere over tid da de som regel vokser svært sakte. Store eller symptomgivende svulster er det vanlig å fjerne kirurgisk. Et problem ved kirurgisk fjerning er at meningeomene av og til kan ligge inntil blodkar. Man vil da ofte være mer forsiktig med å fjerne disse og følgelig oppstår det ofte restsvulst.

### Dagens retningslinjer for oppfølging

I etterkant av kirurgisk reseksjon av meningeom er det i dag vanlig å gjøre regelmessige kontroller med MR for å overvåke eventuell tumorvekst. Protokollen inkluderer bl.a. T1-vektet 3D bildeserie med intravenøst kontrastmiddel og en FLAIR-sekvens for å vurdere utviklingen av ødem i hjernevevet (16).

Helsedirektoratet har utviklet retningslinjer for kontroller etter operasjon (16). For meningeomer av WHO-grad I anbefales det å gjøre MR like etter operasjon og videre etter 12 og 24 måneder. Etter dette vil man vurdere individuelt ut fra faktorer som grad av reseksjon, lokalisasjon, vekstrate, pasientens alder og komorbiditet hva som er en god oppfølgingsplan videre. For WHO grad II-meningeomer gjør man en postoperativ MR etterfulgt av kontroller etter 6 og 12 måneder, deretter fortsetter man med MR én gang i året. Grad III-meningeomene

tar man postoperative bilder av, deretter MR hver 3. eller 4. måned i 2 år, deretter hver 6. måned i 3 år og etter dette følger man dem med årlige kontroller.

## Materiale og metode

### Materiale

Dette er en retrospektiv studie som omfatter totalt 40 pasienter. Pasientene hadde alle fått diagnostisert intrakraniale meningeomer og gjennomgått kirurgi med ufullstendig reseksjon i tidsperioden 2003 til 2011. Bildene som ble brukt i denne studien er T1-vektede med kontrastmiddel - tatt ved ulike tidspunkt etter primærkirurgi. MR-bildene ble hentet fra en lokal database for kirurgisk fjernede intrakraniale tumorer opprettet av nevrokirurgisk avdeling ved Oslo Universitetssykehus. Alle bilder ble anonymisert før bruk.

Inndelt etter kjønn var det 25 kvinner og 15 menn. Gjennomsnittsalderen ved operasjon var 58 år. Alle pasientene hadde gjennomgått reseksjon for meningeom. Totalt 16 av pasientene hadde meningeomet lokalisert parasagittalt, 24 og lokalisert til falx.

### Metode

#### Slicer

Slicer ble brukt til både segmentering og måling av volum i studien. Slicer startet som en masteroppgave ved MIT i 1999 og har blitt videreutviklet til et robust program som kan brukes til blant annet analysering av radiografiske bilder. Slicer er i dag en gratis *software* som kan lastes ned fra slicer.org (<https://www.slicer.org>) (17). Programmet oppdateres jevnlig. Under arbeidet ble versjon 4.11.20200930 brukt.

#### Arbeidsprosess i Slicer

Arbeidet med å utarbeide en metode for å måle volum i Slicer startet våren 2021. Det første fokuset var da å lære seg å bruke programmet. Dette ble gjort under veiledning fra nevreradiologer og Forskning og utviklingsavdelingen i KRN ved OUS.

Høsten 2021 ble de første MR-bildene til studiene tatt ut. Bildene ble så lastet opp i Slicer på to forskjellige maskiner. Dette ble gjort for at to personer skulle kunne jobbe med bildene individuelt på samme tid, og slik muliggjøre studien som en interobserver.

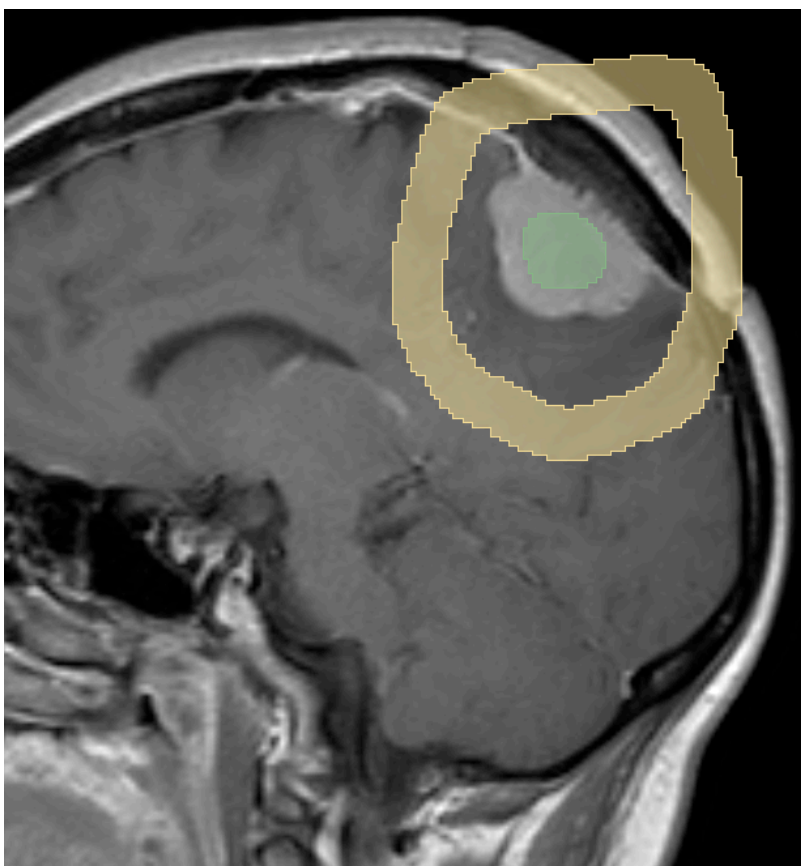
## Fremgangsmåte Slicer

### Segmentering

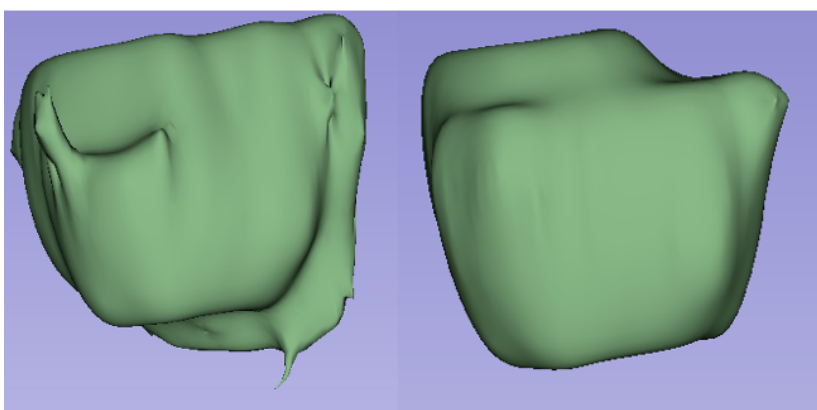
Segmenteringen i Slicer ble gjennomført halvautomatisk. Manuell segmentering er tidkrevende. Det er flere metoder i Slicer som gjør at man halvautomatisk kan segmentere ønskelige anatomiske strukturer og slik effektiviserer prosessen. *Segment Editor*-vinduet i Slicer samler de ulike metodene for segmentering. Her finner man innebygde funksjoner for halvautomatisert segmentering, samtidig som man har oversikt over masker man har laget (18).

Funksjonen som vi valgte å bruke i denne studien var «Grow from seeds» (GFS). Metoden fungerer ved at man først markerer et område som er tumor og deretter et område som ikke er tumor. Denne informasjonen bruker Slicer til å komme med et forslag til segmentering.

Halvautomatisk segmentering krever som regel redigering. Det er flere måter man kan gjøre dette på. I denne oppgaven ble det valgt å bruke «Erase» og «Paint». For å effektivisere prosessen valgte vi å først redigere segmenteringen i 3D-vinduet. Dette er en effektiv måte å fjerne hjernehinne og eventuelt andre strukturer som har blitt tolket av Slicer som tumor. Ulempen ved endringer i 3D-vinduet er at man redigerer blindt. Det er kun tumoren som har blitt segmentert og derfor kun tumoren som vil vises i 3D-vinduet. Under redigering har man derfor ingen andre strukturer å forholde seg



Figur 3. Skjerm bilde av hvordan vi markerte tumor og et område som ikke var tumor før bruk av GFS i Slicer.



Figur 4. Til venstre: 3D-modell av tumor etter bruk av GFS uten redigering. Til høyre: Samme tumor etter manuell redigering.

til. Redigeringen i 3D-vinduet begrenset vi derfor til fjerning av større strukturer, som blant annet når store deler av dura ble tolket som tumor.

Redigering av segmentering gjort av GFS i 2D innebærer at man går gjennom hvert enkelt snitt manuelt. Dette er mer tidkrevende enn å gjøre endringer i 3D-vinduet. Fordelen med å gjøre endringer i ett plan er at man hele tiden har MR-bildene å forholde seg til. Dette gjør det til en mer nøyaktig metode. Feil gjort ved endringer i 3D-plan kan også oppdages ved gjennomgang av segmentering i 2D. I denne oppgaven brukte vi hovedsakelig sagittalplan til å gjøre endringer. Ved usikkerheter brukte vi også koronal- og horisontalplan.

I addendum er det lagt til en mer detaljert beskrivelse av segmenteringen i Slicer.

### *Målinger*

Volum og diameter var målene som ble fokusert på i studien. Vi valgte å se på gjennomsnittlig totalvolum og totaldiameter. Ettersom MR-kontrollene ble gjort ved forskjellige tidspunkt etter operasjon valgte vi også å korrigere for årlig vekst for å kunne sammenligne de ulike meningeomene. Målingene ble gjennomført av to observatører. Vi regnet ut gjennomsnittene mellom observatørene og brukte disse verdiene videre.

Volum estimeres i Slicer etter segmentering. Dette gjøres ved hjelp av funksjonen «Segment Statistics». Volumet kan måles i Slicer basert på voxelstørrelse. Voxler skiller seg fra piksler ved å ha tre plan, fremfor to slik som en piksel. Dette gjør at man ikke bare kan måle areal, men også volum (19).

For å finne egenskaper ved meningeomer som vokser spesielt hurtig valgte vi å sette opp undergrupper. Vi delte pasientene inn etter kjønn og tumorlokalisasjon. I tillegg valgte vi å dele begge kjønn inn etter alder for å se om det kunne være en sammenheng mellom kjønnshormoner og tumorutvikling. Da den gjennomsnittlige alderen for menopause i industrialiserte land er anslått til å være 52 år (20) valgte vi å dele inn kvinnene i to grupper, en over og en under 52 år. Den samme inndelingen ble også gjort for menn.

Slicer gir også muligheter for å måle en rekke andre verdier og egenskaper ved segmenterte strukturer. Eksempler er overflate, rundhet og diameter. Slik som ved måling av volum, kan også her funksjonen «Segment Statistics» brukes. Undermenyer i funksjonen gjør det mulig å velg de målene man ønsker. Her ble det valgt at alle målene Slicer kunne gi skulle bli flyttet

over til regnearket som resultater. Dette ga mulighet for å se om andre tumoregenskaper kunne predikere tumorvekst.

### *Forskjellige målinger*

Det forekom forskjeller i målinger mellom O1 og O2. Studien hadde som formål å være en interobserver, og forskjeller i målinger mellom O1 og O2 ble derfor godtatt. All segmenteringen ble likevel gjennomgått og sammenlignet. Dette for å forsikre at O1 og O2 hadde målt samme tumor og at det ikke hadde forekommet store målefeil der eksempelvis store deler av dura eller blodkar hadde blitt inkludert. Usikkerheter ble diskutert med nevroradiolog. Mindre forskjeller i målinger ble diskutert, men ikke endret på, slik at studien forble en interobserver.

### *Flere meningeomer*

Noen av pasientene hadde flere meningeomer. Studien hadde som mål å se på vekst av meningeomer etter operasjon. Det ble derfor besluttet å måle tumoren som var blitt operert. MR-bildene ble hentet ut uten journalopplysninger for at datasettene skulle forbli anonyme. Dette gjorde at det ikke alltid var sikkert hvilken tumor som var primærtumor. I disse tilfellene ble det diskutert sammen med nevroradiolog hvilken tumor som skulle segmenteres.

### *Interobserver-studie*

Det første MR-datasettet besto av 6 pasienter. Disse ble segmentert av O1 og O2. Etter at segmenteringen var gjennomført gikk O1 og O2 gjennom resultatene. Ulikheter i målinger ble gjennomgått og diskutert. Det ble også diskutert hvilke fremgangsmåter i Slicer som var mest hensiktsmessig å bruke. Resultat av gjennomgangen var en steg-for-steg-plan for hvordan man skulle segmentere hensiktsmessig og mest mulig likt i Slicer. Det ble også avgjort å gjøre målingene fra det første datasettet på nytt sammen med det neste settet av bilder som ble hentet ut.

Runde to av segmentering av data skjedde også høsten 2021. Samlet hadde man da MR fra 21 pasienter. Resultatene ble da samlet inn i et regneark. Usikkerheter knyttet til tumor og tumorgrenser ble notert ned underveis. O1 og O2 gikk på nytt gjennom resultatene. Etter gjennomgang av resultatene ble det avtalt møte med nevroradiolog for gjennomgang av segmenteringen som foreløpig var gjort. Det ble da bestemt at vi skulle segmentere bildene på nytt og lagre alle maskene. Foreløpig hadde vi ikke lagret maskene underveis. Det ble også

bestemt en ny gjennomgang, da med maskene, etter fullført segmentering av alle bildesekvensene som ble inkludert i studien.

Den tredje runden med segmentering skjedde våren 2022. Det siste datasettet med MR-bilder til studien ble hentet ut. Resultatene ble overført til et regneark. Alle maskene ble lagret underveis. O1 og O2 gikk gjennom resultatene før det ble avtalt et nytt møte med nevreradiolog. Etter møtet ble det gjort forandringer på noen av segmenteringene, før resultatene på nytt ble gjennomgått mellom O1 og O2.

### *Statistiske analyser*

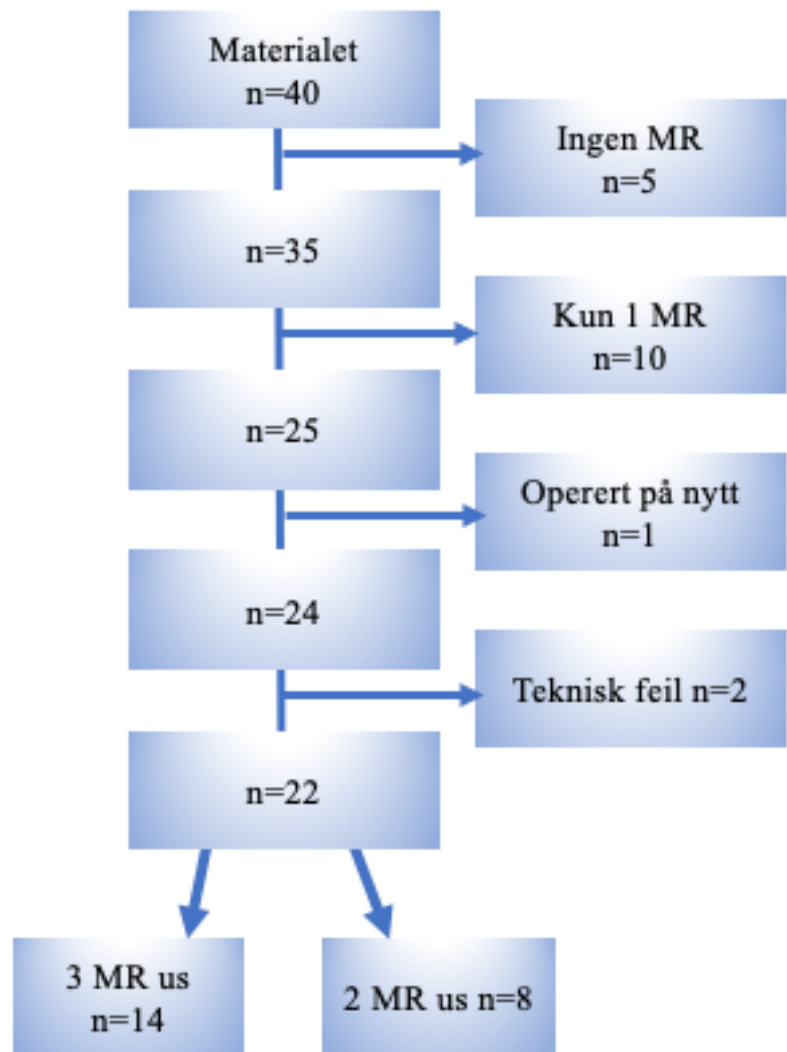
Interkorrelasjonskoeffisienten (ICC) med 95 % konfidensintervall (KI) ble regnet ut ved bruk av SPSS versjon 28.01.01 (14). Modellen som ble valgt var «two-way mixed effects, consistency». Vi tok utgangspunkt i klassifisering av ICC-verdi ut fra 95 %-KI som beskrevet av Mae Y. Li, Terry, K. Koo (21).

## Resultater

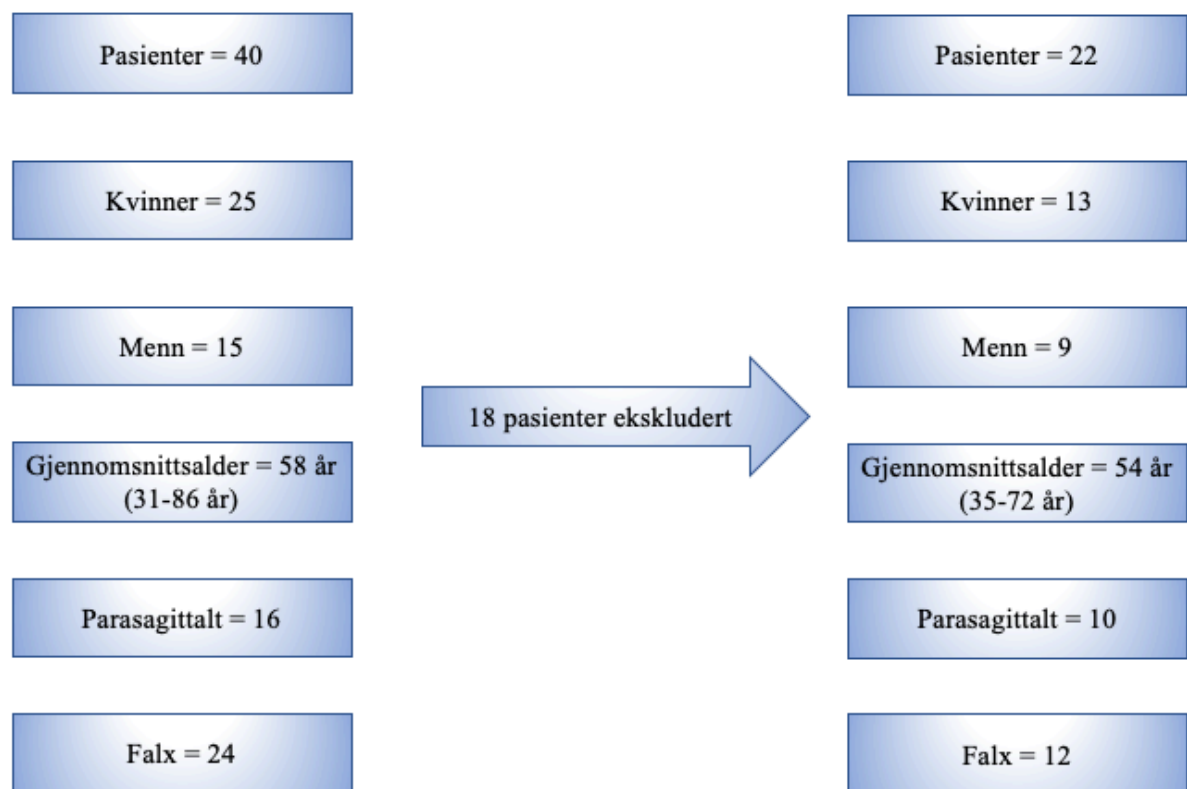
### MR-bilder

Det ble hentet ut MR av 40 pasienter, men enkelte av disse ble av ulike grunner valgt bort. 5 pasienter hadde ingen bilder postoperativt, mens 10 pasienter hadde kun MR-bilder fra ett tidspunkt etter operasjon.

Etter eksklusjon satt vi igjen med totalt 22 pasienter. 14 av dem hadde totalt 3 MR, mens 8 kun hadde 2 MR postoperativt som var tilgjengelig fra databasen man hentet bildene fra. Gjennomsnittsalderen var nå 54 år. Fordelt etter kjønn var det 9 var menn og 13 kvinner. Det var 10 parasagittale og 12 meningeomer i falx.



Figur 3. Flytskjema for inklusjon, 22 pasienter ble inkludert og 18 pasienter ekskludert.



Figur 4. Oversikt over materialet etter eksklusjon.

Alle pasientene hadde MR tatt ved ulikt tidspunkt etter operasjon. Den gjennomsnittlige tiden etter operasjonen var 1,4 år (variasjon 0,2-4,3 år) for MR 1 4,9 år (1,1-11 år) for MR 2 og 8,6 år (2,5-12,1 år) for MR 3. Dersom man fjerner dem som kun hadde 2 MR ble det nye gjennomsnittet for MR 1 og MR 2 henholdsvis 1,3 år (0,3-3,4 år) og 5,3 år (1,4-11,0 år).

Tidsintervallene mellom undersøkelsene var også forskjellige mellom pasientene. Fra MR 1 til MR 2 var det i snitt 3,5 år (0,5-10,7 år). Fra MR 2 til MR 3 var det i snitt 3,4 år (0,8-6,6 år). Totalt var det i snitt 7,3 år (2,0-11,8 år) mellom MR 1 og MR 3.

## Diameter

Som mål på diameter ble Feret-diameter brukt. Feret-diameter defineres som største diameter uavhengig av plan. En felles tendens hos begge observatørene var at diameteren økte proporsjonalt med volumøkningen. Noen meningeomer hadde en svak diameterøkning, andre hadde en kraftigere økning. Den gjennomsnittlige økningen fra MR 1 til MR 2 var på 19 mm. Ett meningeom (M241) hadde en reduksjon på 2 mm i diameter mellom MR 1 og MR 2.

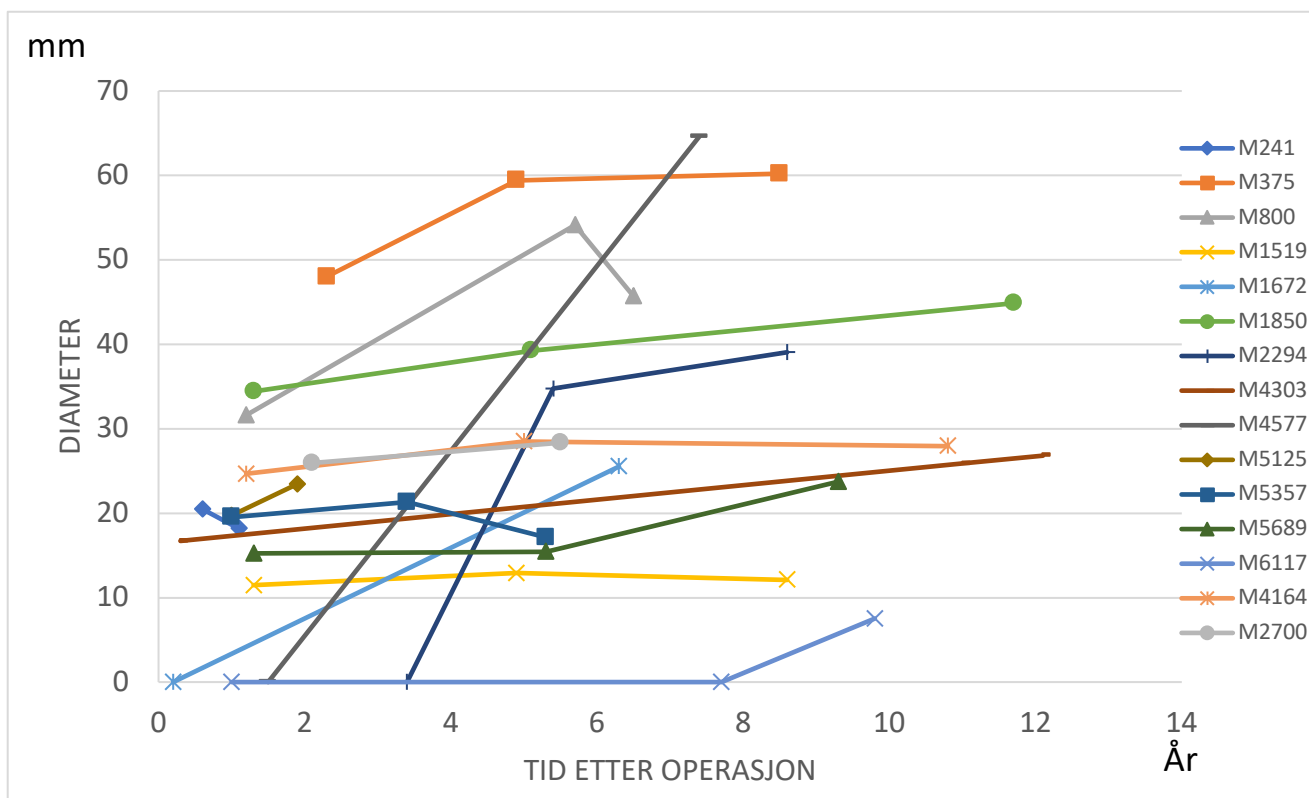


Fra MR 2 til MR 3 var det til sammenligning en gjennomsnittlig økning på kun 0,3 mm. I denne perioden var det to meningeomer, M5357 og M800, som hadde en reduksjon i diameter på henholdsvis 4 mm og 8 mm.

En tredje gruppe hadde tilnærmet konstant, eller svakt varierende, diameter gjennom hele observasjonsperioden. To meningeomer, M4577 og M2294, skiller seg imidlertid ut ved å ha en spesielt stor endring i diameter på henholdsvis 65 mm og 35 mm i perioden mellom MR 1 og MR 2.

*Tabell 1. Gjennomsnittlig totaldiameter for alle meningeomer ved MR 1, MR 2 og MR 3.*

	<b>MR 1 (mm)</b>	<b>MR 2 (mm)</b>	<b>MR 3 (mm)</b>
<b>Alle meningeomer ≥2MR, n=22</b>	11	20	NA
<b>Alle meningeomer 3MR, n=14</b>	14	21	22
<b>Falx ≥2MR, n=12</b>	14	17	NA
<b>Falx 3MR, n=10</b>	17	20	22
<b>Parasagittalt ≥2MR, n=10</b>	8	24	NA
<b>Parasagittalt 3MR, n=4</b>	8	22	21



Figur 6. Grafene viser utvikling i tumordiameter ved ulike tidspunkt etter operasjon for hver enkel pasient.

## Volum

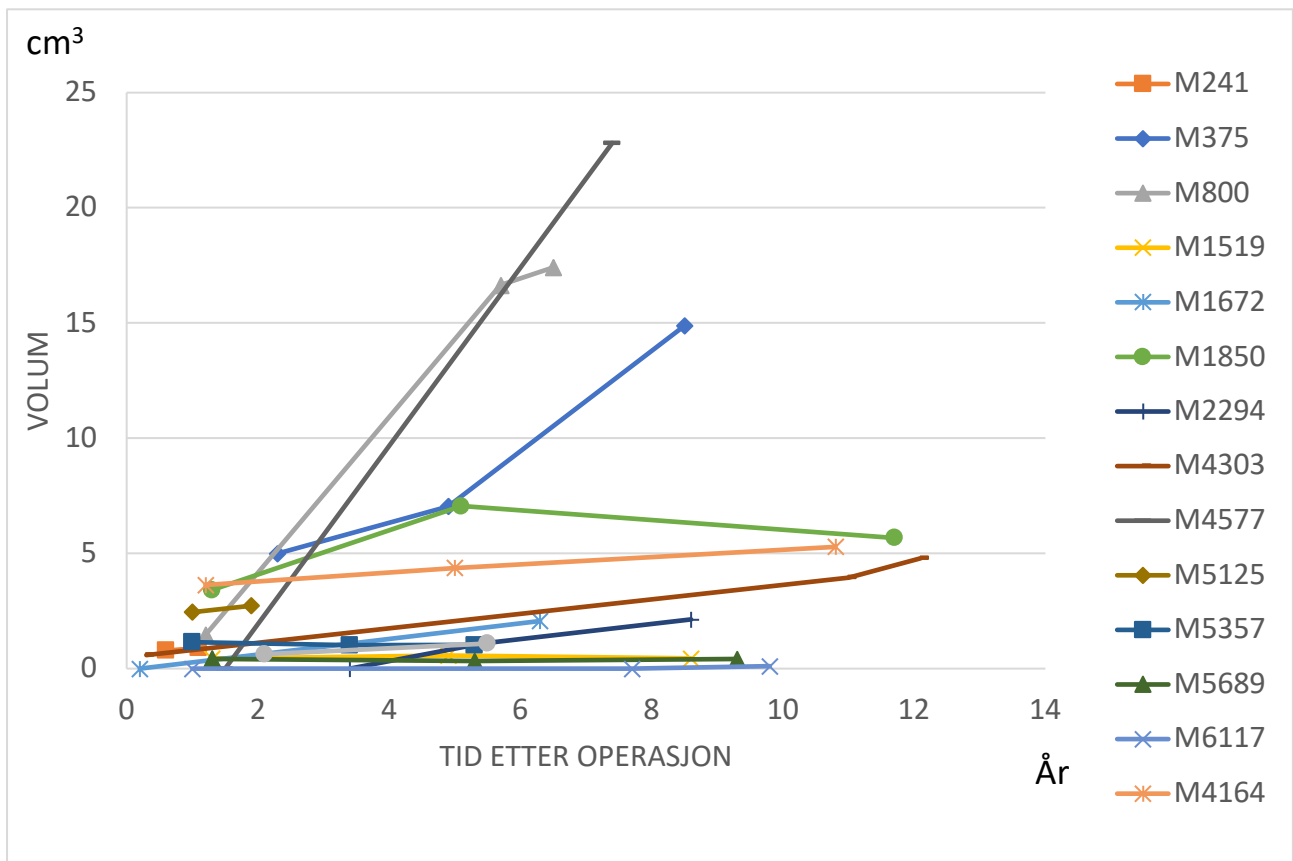
Totalt hadde 12 meningeomer vekst, 2 nedgang og 8 ingen endring i volum i perioden mellom MR 1 og MR 2. To pasienter hadde vekst som skilte seg ut. Disse gikk fra henholdsvis 0 cm<sup>3</sup> og 1,5 cm<sup>3</sup> til 22,8 cm<sup>3</sup> og 16,6 cm<sup>3</sup>. De hadde slikt sett både størst totalvolum og størst vekst av alle meningeomene i studien.

Det var 8 meningeomer som hadde vekst, 2 nedgang og 4 ingen endring mellom MR 2 og MR 3. En pasient hadde i denne perioden en markant vekst som skilte seg ut. Dette meningeomet doblet seg på over en periode på 3,6 år (fra 7,0 til 14,9cm<sup>3</sup>).

Resultatene samlet mellom MR 1 og MR 3 viste at totalt 8 hadde vekst, 2 nedgang og 4 ingen endring i volum. Begge meningeomene som hadde nedgang totalt hadde også nedgang mellom MR 1 og MR 2.

Meningeomene med lokalisasjon i falx hadde høyere volum ved MR 1 enn meningeomene som lå parasagittalt. De parasagittale vokste derimot raskere, og hadde større totalvolum ved MR 2 enn falx. Ved MR 3 hadde også de parasagittale meningeomene størst volum, men mindre vekst fra MR 2 til MR 3 enn meningeomene i falx.

For alle pasientene med 2 eller flere MR hadde kvinner i gjennomsnitt et større volum ved første MR enn menn. Ved MR 2 hadde derimot menn større totalvolum enn kvinner. Kvinner over 52 år hadde i gjennomsnitt mindre totalvolum ved MR 1 enn kvinnene under 52 år.



Figur 7. Grafene viser utvikling i tumorvolum ved ulike tidspunkt etter operasjon for hver enkel pasient.

Tabell 2-5 viser totalvolum for meningeomene kategorisert etter lokalisasjon, kjønn og alder. Under addendum ligger tabell 8 som viser bilder av hvert meningeom og demografiske data for hver enkelt pasient. I tabell 8 er også vekstraten korrigert for forskjellige tidsintervall mellom MR-undersøkelsene.

Tabell 2. Gjennomsnittlig volum for alle meningeomer totalt og fordelt etter lokalisasjon ved MR 1, MR 2 og MR 3.

	MR 1 (cm <sup>3</sup> )	MR 2 (cm <sup>3</sup> )	MR 3 (cm <sup>3</sup> )
<b>Alle meningeomer ≥2MR, n=22</b>	0,9	3,2	NA
<b>Alle meningeomer 3MR, n=14</b>	1,1	3,0	3,7
<b>Falx ≥2MR, n=12</b>	1,2	2,0	NA
<b>Falx 3MR, n=10</b>	1,5	2,4	3,3
<b>Parasagittalt ≥2MR, n=10</b>	0,5	4,7	NA
<b>Parasagittalt 3MR, n=4</b>	0,4	4,4	4,9

Tabell 3. Gjennomsnittlig volum for alle pasienter, kvinner og menn ved MR 1, MR 2 og MR 3.

	MR 1 (cm <sup>3</sup> )	MR 2 (cm <sup>3</sup> )	MR 3 (cm <sup>3</sup> )
<b>Alle pasienter ≥2MR, n=22</b>	0,9	3,2	NA
<b>Alle pasienter 3MR, n=14</b>	1,1	3,0	3,7
<b>Kvinner ≥2MR, n=13</b>	1,1	3,0	NA
<b>Kvinner 3MR, n=11</b>	1,1	3,2	4,2
<b>Menn ≥2MR, n=9</b>	0,5	3,5	NA
<b>Menn 3MR, n=3</b>	1,3	2,5	2,1

Tabell 4. Gjennomsnittlig volum for alle kvinner kategorisert som over og under 52 år ved MR 1, MR 2 og MR 3.

	MR 1 (cm <sup>3</sup> )	MR 2 (cm <sup>3</sup> )	MR 3 (cm <sup>3</sup> )
<b>Kvinner ≥2MR, n=13</b>	1,1	3,0	NA
<b>Kvinner 3MR, n=11</b>	1,1	3,2	4,2
<b>Kvinner over 52 år ≥2MR, n=7</b>	0,5	1,2	NA
<b>Kvinner over 52 år 3MR, n=6</b>	0,2	0,9	1,2
<b>Kvinner under 52 år ≥2MR, n=6</b>	1,9	5,2	NA
<b>Kvinner under 52 år 3MR, n=5</b>	2,3	5,8	7,7

Tabell 5. Gjennomsnittlig volum for alle menn kategorisert som over og under 52 år ved MR 1, MR 2 og MR 3.

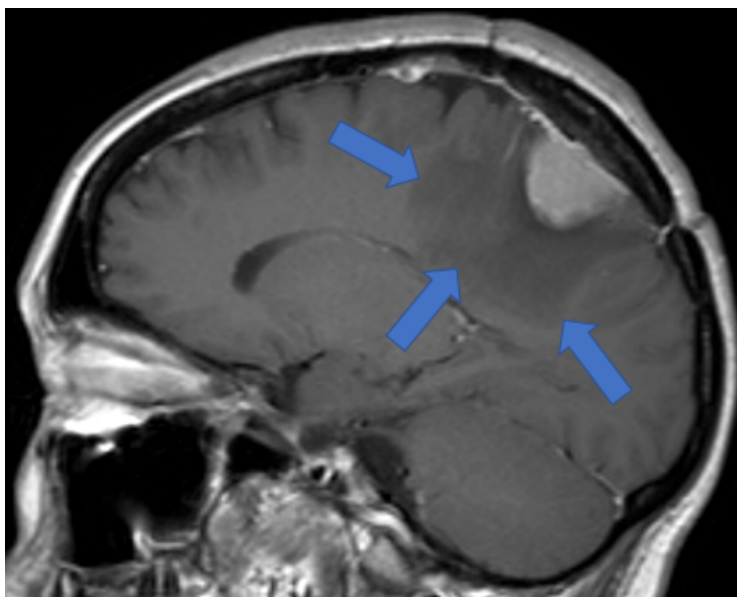
	MR 1 (cm <sup>3</sup> )	MR 2 (cm <sup>3</sup> )	MR 3 (cm <sup>3</sup> )
<b>Menn 2MR, n=9</b>	0,5	3,5	NA
<b>Menn 3MR, n=3</b>	1,3	2,5	2,1
<b>Menn over 52 ≥2MR, n=7</b>	0,2	3,5	NA
<b>Menn over 52 3MR, n=1</b>	0,4	0,3	0,4
<b>Menn under 52 ≥2MR, n=2</b>	1,7	3,5	2,9
<b>Menn under 52 3MR, n=2</b>	1,7	3,5	2,9

## Meningeomer med spesielt rask vekst

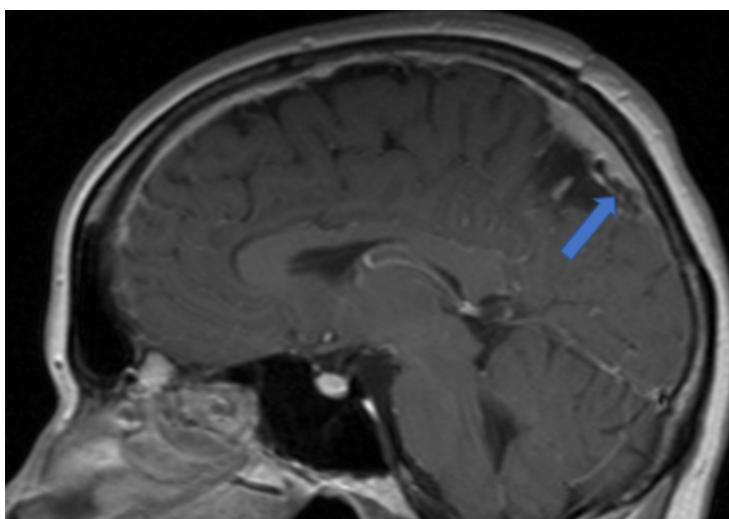
De fleste meningeomene hadde en relativt stabil eller kun svak vekst fra måling til måling. Det var imidlertid tre pasienter, M457, M375 og M800, som skilte seg ut ved at de hadde en påfallende bratt vekstkurve. M457 viste seg ved nærmere undersøkelse å være av WHO-grad II, noe som kan forklare den raske veksten. De to andre var derimot klassifisert som WHO-grad I. Den spesielt raske veksten man kan se hos disse var synlig allerede fra første til andre MR. Begge disse meningeomene fortsatte å vokse med stor hastighet mellom andre og tredje MR.

Informasjonen vi har om disse pasientene er begrenset, men vi vet at M375 var en kvinne på 40 år med meningeom lokalisert til falx og M800 var en kvinne på 37 år med et parasagittalt meningeom. I forbindelse med segmenteringen av meningeomene kalkulerte Slicer i tillegg til volum og diameter også rundhet, forlengelse og flathet. Vi fant ingen signifikant forskjell mellom M800 og M375 og resten av pasientene da vi så på disse tumoregenskapene.

Disse svulstene skiller seg også morfologisk fra resten av meningeomene. På MR-bildene til både M800 og M375 ses det peritumoralt hjerneødem. Det er også deler av omkringliggende kranium som ser ut til å være affisert, noe som kan tolkes som bendestruksjon, men det er



*Figur 8. T1- vektet MR-bilde med kontrast i sagittaplan (M800). Det ses det som antas er peritumoralt hjerneødem.*



*Figur 9. T1- vektet MR-bilde med kontrast i sagittaplan (M375). Her kan man se det som antas å være en cystisk komponent i tumor, samt ødem i hjernevevet.*

usikkert om dette er som følge av meningeomet selv eller den gjennomgatte operasjonen. I tillegg sees det hos M375 intratumorale cystiske forandringer.

## ICC

Resultatene for interobserveranalysen er oppgitt som ICC-verdier i tabell 6 og 7.

*Tabell 6. ICC-verdier med 95 % KI for diameter*

<b>ICC – Diameter</b>	<b>Korrelasjonskoeffisient</b>	<b>95 % KI</b>	<b>p-verdi</b>	<b>Reliabilitet</b>
Tp1 (Single Measures)	0,709	0,419-0,868	<0,001	<b>Poor-Good</b>
Tp1 (Average Measures)	0,830	0,591-0,929	<0,001	<b>Moderate-Excellent</b>
Tp2 (Single Measures)	0,842	0,658-0,931	<0,001	<b>Moderate-Excellent</b>
Tp2(Average Measures)	0,914	0,794-0,964	<0,001	<b>Good-Excellent</b>
Tp3 (Single Measures)	0,875	0,668-0,956	<0,001	<b>Moderate-Excellent</b>
Tp3 (Average Measures)	0,933	0,801-0,978	<0,001	<b>Good-Excellent</b>

Tabell 7. ICC-verdier med 95 % KI for volum.

<b>ICC - Volum</b>	<b>Korrelasjonskoeffisient</b>	<b>95 % KI</b>	<b>P-verdi</b>	<b>Reliabilitet</b>
Tp1 (Single Measures)	0,946	0,876-0,977	<0,001	<b>Good-Excellent</b>
Tp1 (Average Measures)	0,972	0,934-0,989	<0,001	<b>Excellent</b>
Tp2 (Single Measures)	0,979	0,95-0,991	<0,001	<b>Excellent</b>
Tp2(Average Measures)	0,989	0,974-0,996	<0,001	<b>Excellent</b>
Tp3 (Single Measures)	0,988	0,964-0,996	<0,001	<b>Excellent</b>
Tp3 (Average Measures)	0,994	0,982-0,998	<0,001	<b>Excellent</b>



## Diskusjon

### Endring diameter og volum

Våre resultater viser at det er tumorvekst mellom alle MR-undersøkelsene både i diameter og volum når man ser på gjennomsnittverdier. Både volum og diameter hadde størst økning mellom MR 1 og MR 2 enn mellom MR 2 og MR 3. Den gjennomsnittlige årlige veksten mellom første og andre MR varierte fra  $-0,05\text{cm}^3$  til  $3,37\text{ cm}^3$ . Et meningeom hadde årlig vekst på  $3,84\text{ cm}^3$ , men denne viste seg i ettertid å være atypisk grad II. Mellom MR 2 og MR 3 varierte veksten fra  $-0,03\text{ cm}^3$  til  $3,01\text{ cm}^3$ . En systematisk gjennomgang gjennomført i 2021 fant en vekst som varierte fra  $0,09\text{ cm}^3$  til  $4,94\text{ cm}^3$  per år mellom fire studier<sup>1</sup>, men fant at det kreves flere studier for å si med sikkerhet hvor mye resttumor vokser etter operasjon (22).

Det kan sees enkelte meningeomer som tilsynelatende har hatt en avtakende diameter. Hvorvidt denne reduksjonen er reell eller skyldes feil i segmentering er usikkert. For enkelte av disse meningeomene var det kun diameteren som varierte, mens volumet var tilnærmet konstant. Dette fenomenet var i størst grad til stede hos O2, noe som kan indikere at individuelle forskjeller i segmenteringsteknikk kan være årsaken.

Det er vanskelig å si noe om vekstmønster når man ser på diameter. Her er det stor variasjon i hvordan meningeomene utvikler seg. Noen øker, noen holder seg stabile mens andre synker i diameter. Volum gir et inntrykk av et tydeligere vekstmønster. Her viser resultatene tre ulike vekstmønstre; høyt stigningstall, økning i volum med lavere stigningstall og ingen vekst. Meningeomene som vokser hurtig blir diskutert videre senere. Av meningeomene som hadde vekst mellom MR1 og MR2, hadde 5 av 7 også vekst mellom MR 1 og MR 3. Det var kun et meningeom som ikke hadde vekst mellom MR 1 og MR 2 men hadde vekst totalt. Det kan slikt se ut som om meningeomene som vokser, gjør dette tidlig. Få pasienter og ulik oppfølgingstid gjør at denne trenden må bekreftes av en større studie.

### Lokalisasjon

Både meningeomene som vokste ut fra falx og de parasagittale viste tegn på at de har spesielle vekstmønstre. Svulstene i falx hadde høyere volum ved første MR. Dette kan tolkes på ulike måter, for eksempel at de var vanskeligere å fjerne kirurgisk og dermed hadde en del restvev,

---

<sup>1</sup> To av studiene inkludert oppga medianverdier, mens to oppga gjennomsnittverdier.

eller at eventuell residualtumor hadde en ganske rask vekst den første tiden etter operasjon for så å ha en mer avflatende vekst.

De parasagittale hadde lavere volum ved første MR, men deretter vokste de raskere enn de i falx. Videre viste de et større totalvolum både ved andre og tredje MR. Dette kan være et uttrykk for at det er spesielle karakteristika ved disse meningeomene som gjør at de vokser relativt raskt.

Det kan tenkes at de parasagittale meningeomene var vanskeligere å fjerne på grunn av deres nærhet til sinus sagittalis superior, og at kirurgen derfor har etterlatt mer tumorvev av frykt for å skade denne venen (23). Dette problemet kan imidlertid også oppstå ved parasagittale meningeomer, og i så fall burde man sett en lignende tendens hos disse.

Denne studien hadde et lite materiale. Det er derfor mulig at forskjellene som ble oppdaget mellom meningeomene lokalisert til falx og de parasagittale forekom som en tilfeldighet. Vi kan derfor ikke konkludere med at det er en forskjell i vekst som er avhengig av lokalisasjon.

#### Kjønn- og aldersforskjeller

Det er en overvekt av kvinner som får påvist meningeomer (kvinne/mann=2-3/1) (24). Denne ratioen er betydelig økt for spinale meningeomer (10). Vårt materiale på 13 kvinner og 9 menn kan være et uttrykk for denne kjønnsforskjellen. Utover dette viser ikke våre volum- og diameterverdier noen store forskjeller hva gjelder veksten hos kvinner sammenlignet med menn. Det er en litt større økning i volum for gruppen av kvinner med 3 MR i forhold til den tilsvarende gruppen for menn, men at antallet menn i denne gruppen kun er 3 gjør at disse funnene er vanskelig å stole på.

Innad i kvinnegruppen ser vi variasjon i vekstmønster. Det har blitt postulert at kvinnelige kjønns hormoner kan spille en rolle ved utvikling av meningeomer (7). Videre er overvekten av kvinner som får meningeomer sammenlignet med menn på sin topp rundt deres mest reproduktivt aktive alder, for så å synke igjen desto eldre kvinner blir (24). Dette kan tale for at det er hormonelle faktorer som spiller inn i utviklingen av meningeomer. I tillegg har en studie vist at omtrent to tredjedeler av meningeomer har progesteron- og androgenreseptorer og 10 % uttrykker østrogenreseptorer (10).

Kvinnene over 52 år hadde kun en svak økning i tumorstørrelse gjennom hele måleperioden, mens kvinnene under 52 år hadde en forholdsvis stor økning i volum. Dette er resultater som kan tale for at hormonelle faktorer spiller inn på vekst av meningeomer.

Vi undersøkte om denne variasjonen ut fra alder også er synlig hos mennene i studien. Det viste seg da ikke å være noen stor forskjell i tumorvekst blant menn over og under 52 år. Imidlertid er det såpass få menn med i materialet at det er vanskelig å trekke noen konklusjoner - i gruppen av menn under 52 år finner vi kun to individer, og et større materiale er her nødvendig for å kunne si noe mer sikkert.

### Hurtigvoksende meningeomer

Det var som nevnt tre meningeomer som skilte seg ut ved å ha en spesielt rask vekst. En av disse (M4577) viste seg å være klassifisert som WHO-grad II, også kalt atypisk meningeom. Som følge av dette vil gjennomsnittsverdiene for volum og diameter være svakt overestimert. Dette gjelder imidlertid kun for perioden mellom første og andre MR, da kun to sett med MR ble inkludert i studien fra M4577.

Når det gjelder de to andre (M800 og M375) med spesielt hurtig vekst, viser disse trekk som skiller seg fra resten av de segmenterte meningeomene. Tilstedeværelsen av intratumorale cystiske forandringer, peritumoralt hjerneødem og det som muligvis er bendestruksjon kan ofte tale for en mer aggressiv type eller et mer høygradig meningeom (14, 15). Slikt sett stemmer våre funn godt overens med dette. Pasientene med disse to hurtigvoksende svulstene var i tillegg begge kvinner på henholdsvis 37 og 40 år, som kan tyde på at hormonelle faktorer spiller inn i utviklingen og vekst/veksthastighet av meningeomer.

### Oppfølging av meningeomer

Det er i stor grad rom for individuell planlegging når man legger opp MR for å kontrollere meningeomer, og dette kan føre til at ulike behandlere setter opp ulike oppfølgingsplaner. Våre funn i denne studien understøtter at det er en betydelig variasjon i når det gjøres oppfølgende MR-kontroller. Det var stor variasjon i når og hvor mange MR pasientene hadde gjennomført. Flere pasienter hadde ikke 3 MR. Hvorfor det ikke foreligger bilder fra oppfølgende kontroller kan ha flere årsaker. For noen er det trolig kun gjort CT og ikke MR ved oppfølging. Det er mulig at pasientene etter første bildekontroll har blitt overflyttet til sine lokale sykehus, og at Oslo universitetssykehus dermed har mistet tilgang til bildene. Det kan også tenkes at pasientene har avgått ved døden.

En annen grunn til at en pasient ble ekskludert var fordi den sannsynligvis ble gjenoperert før den tredje MR-kontrollen. Meningeomet var tilstede på MR-bildene ved første og andre MR-kontroll, men ingen spor av meningeomet ved tredje kontroll. Denne pasienten ble derfor flyttet til gruppen med kun 2 MR til tross for 3 MR. En pasient ble også ekskludert helt fra studien grunnet ny operasjon mellom MR 1 og MR 2.

I tillegg var det noen av pasientene hvor det ikke var mulig å gjenfinne meningeomet etter kirurgi ved noen av MR. Man kan anta at disse meningeomene ble fjernet fullstendig ved primærkirurgi eller at restene etter meningeomet var for små til å skille fra dura eller venesinus. Pasientene ble beholdt som en del av studien og fikk ved alle målinger verdi 0.

Majoriteten av meningeomer er saktevoksende. MR er en dyr undersøkelse, og det ville vært gunstig for samfunnet å begrense antallet undersøkelser til det strengt nødvendige. På den annen side er det viktig å fange opp de meningeomene før de utgjør en fare for pasienten.

Rogers et. al. utførte i 2016 en RANO hvor de påpeker at det er et mangelfullt evidensgrunnlag for å håndtere meningeomer over lang tid (25). De belyser særlig mangelen på prospektive kliniske studier på området. Deres gjennomgang av publiserte studier konkluderer med at WHO grad I-meningeomer som har blitt ansett som totalresesert har en betydelig tendens til å residivere, på henholdsvis 7-23 % etter 5 år, 20-39 % etter 10 år og 24-60 % etter 15 år. Subtotalt reseserte pasienter har en enda høyere risiko for residiv på henholdsvis 37-47 % etter 5 år, 55-63 % etter 10 år og 70-91 % etter 15 år.

Videre viser Rogers et. al. at WHO grad II-meningeomer har 7-8 ganger økt risiko for residiv etter 5 år sammenlignet med grad I-meningeomer (25). De påpeker videre det problematiske ved at litteraturen på dette området stort sett omhandler retrospektive studier, og at det sannsynligvis er en underrapportering av grad II-meningeomer ettersom WHO-klassifiseringen ikke var tatt i bruk på tidspunktet for studiene. Meningeomer av WHO-grad III er svært aggressive og behandles deretter. De er imidlertid såpass sjeldne at det har vist seg å være utfordrende å komme fram til en felles enighet om kirurgisk fremgangsmåte.

Oppsummert er det altså et behov for flere longitudinelle studier for å vurdere langtidsrisiko for tumorvekst, samt hvor hyppig man skal kontrollere disse svulstene på lang sikt. Metoden som er beskrevet i denne studien har potensial til å være et verktøy i slike studier.

## Interobserver korrelasjon

ICC-verdiene for volum tyder på at metoden for volum fungerer godt. Her hadde alle verdiene en score over 0,9, bortsett fra ved MR 1 hvor nedre grense i 95 % KI var under 0,9. Den høye ICC-scoren gjør at man kan tenke at volumet som er målt faktisk er det riktige volumet. Det er derimot flere faktorer som kan ha gjort ICC-verdien kunstig høy. For mange av pasientene fant vi ingen resttumor å måle. Disse pasientene fikk da volum 0 fra begge målerne. Begge målerne har da i teorien målt helt likt volum uten å faktisk benyttet seg av segmentering i Slicer. Gjennomgangene av meningeomene etter segmentering er også en feilkilde. Ulikheter ble diskutert og vi gjorde endringer på segmenteringen. Vi fikk også veiledning underveis, som førte til ytterligere endringer i segmenteringen. Man kan slik si at vi ikke arbeidet uavhengig. Samlet gjør dette at man til tross for høye ICC-verdier, ikke med sikkerhet kan bruke verdiene til å bedømme styrken til metoden.

Det var lavere ICC-verdier for diameter enn for volum. Alle korrelasjonskoeffisientene var over 0,7, men 95 % KI gjorde at flere av verdiene ble scoret som moderat eller dårlig. Grunnen til lavere score her, kan skyldes at segmentering i et snitt i større grad kan slå ut her enn ved volum. Volum gir et uttrykk for alle snittene i et segment satt sammen, mens diameter vil være et enkeltmål for den største diameteren. Eksempelvis kan noen av meningeomene hatt en liten utvekst eller et mindre og lokalisert område som stikker ut, som følgelig påvirker diameter. Feil segmentering i et enkeltsnitt vil også kunne slå mer ut og ikke bli utlignet i like stor grad som når man måler totalt volum av alle segmenterte snitt.

## Diameter versus volum?

Det finnes ingen internasjonal standard for hvilken måling man skal bruke for å se på vekst av meningeomer (26). Ved OUS er det i dag vanlig å bruke diameter som tumormål ved oppfølging. Våre funn tilsier at det er mindre variasjon mellom målere dersom man benytter volum fremfor diameter. Flere studier har vist at volum er et bedre mål på vekst enn diameter, men med varierende styrke på funnene (27-29). Det er også gjort en studie som tyder på at volum er et bedre mål enn diameter dersom man ønsker å sette en terskelverdi for hvilke tumorstørrelse som kreves før man får symptomer (30). Det vil derfor være av interesse å gjøre videre studier på hvordan volummåling kan implementeres i klinisk praksis. Volummåling tar lenger tid å gjennomføre og kan slik øke arbeidsbelastningen. Det er heller ikke sikkert at en mer nøyaktig måling av tumorvolum får konsekvenser for hvordan pasienten behandles. Det kan tenkes at en tumorvekst av klinisk relevans oppdages like godt ved en diametermåling, selv

om det er knyttet større usikkerhet til dette målet. På den andre siden kan volummål oppdage vekst med større sikkerhet, og slik gi et bedre grunnlag for å beslutte om pasienter trenger hyppigere oppfølging.

## Fremtidig arbeid

Feilkildene for ICC-verdiene som er nevnt ovenfor vil gjelde både for volum og diameter. Diameter ble regnet ut ved bruk av samme segmentering som for volum. Dette gjør at man ikke har testet segmentering i Slicer mot andre metoder for å måle meningeomer. Det ville vært av interesse i en ny studie å regne ut ICC-verdier fra diameter dersom man brukte en annen metode som ikke var avhengig av segmenteringen. En mer tradisjonell måling av diameter som eksempelvis å gjøre et punkt til punkt-mål i det snittet man tenker diameter er størst vil ikke kreve segmentering. En sammenligning av dette målet med diameter og volum fra 3D-segmenteringen ville i større grad kunne verifisere om segmentering er en metode som er mindre utsatt for variasjon mellom observatører, samtidig som det vil kunne si noe om styrken ved bruk av Slicer.

Det ville også i fremtidige studier vært av interesse å inkludere flere observatører. I vår studie er segmenteringen gjennomført av medisinstudenter uten tidligere erfaring med segmentering og begrenset trening i tolkning av MR-bilder. Inkludering av observatører med erfaring fra nevreradiologi vil gjøre at man kan si hvor gode målinger man kan forvente av utrente observatører. Inkludering av radiologer med klinisk erfaring vil også gjøre at man kan få flere synspunkter på hvordan volummålinger kan implementeres i klinikken.

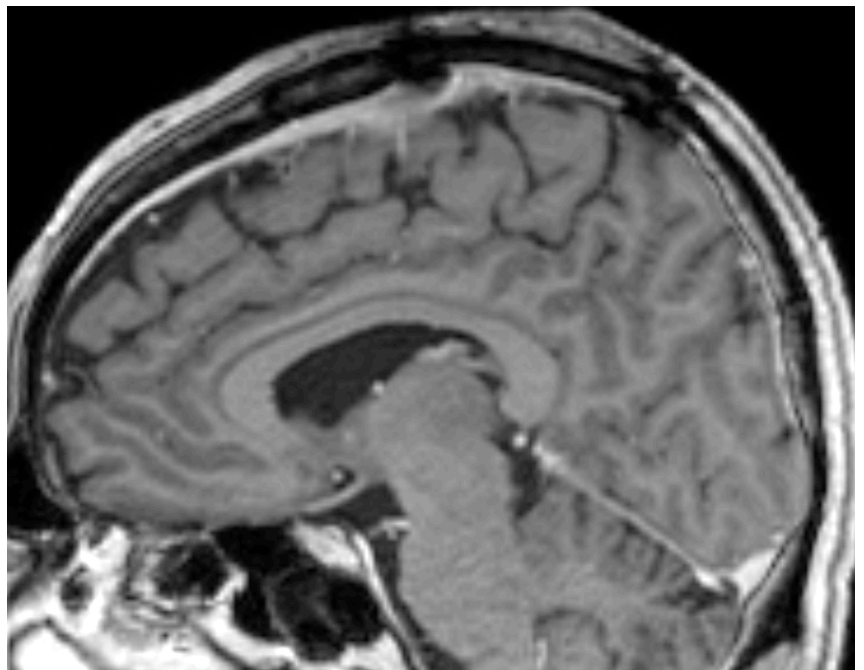
Resultatene vi kom frem til i denne studien må bekreftes gjennom større studier der flere pasienter inkluderes. Flere pasienter vil naturligvis føre til at flere MR-undersøkelser må segmenteres. Dette vil være tidkrevende. Det er tenkelig at en AI-modell vil kunne utføre segmenteringen. Tidligere studier har sett på bruken av AI-modeller ved segmentering av tumorer (31, 32). Maskene som ble bruk ved denne studien kan brukes til å lære opp en AI-modellen. Får man til dette, vil det effektivisere segmenteringen betraktelig.

Det er foreslått flere metoder for å predikere hvilke meningeomer som vil vokse etter en ufullstendig reseksjon som ikke baserer seg på bildediagnostikk. Et eksempel på dette er MiB-1. MiB-1 er en markør for proliferasjon (33). Det er gjort flere studier som tyder på at MIB-1 indeks kan brukes for å si hvilke meningeomer som kommer til å ha residiv (34, 35). Det er også foreslått at datering av tumorcellene ved bruk av karbon-14 er en mulighet for å predikere

vekst (36). I vår studie har man kun gruppert pasientene etter kjønn, lokalisasjon og alder. I en ny studie vil det være fornuftig å inkludere flere spesifikke egenskaper til meningeomene, som eksempelvis MiB-1 indeks. Slik øker man muligheten for å finne meningeomene som krever mer oppfølging allerede rett etter operasjon.

### Studiens begrensninger

Meningeomene som ble inkludert i studien var ofte sammenvokst med vener eller hadde en nær relasjon til meningeomet som kan ha ført til feil i segmenteringen. Meningeomer som vokser rundt venesinus blir noen ganger ikke fullstendig fjernet under operasjon grunnet vanskeligheter med å fjerne meningeomet uten å skade venen. Vener og meningeom vil begge vise hyperintensitet på T1-sekvens med kontrast, og det kan være vanskelig å skille mellom dem. Under segmentering av bildene ble det jevnlig konsultert med erfaren nevrolog ved usikkerhet om hva som er vene og hva som er meningeom. Selv om dette ble gjort, er det sannsynlig at det kan ha forekommet feil i tolkning av vene/meningeom. Dette kan ha ført til både over- og underestimering av tumorvolum, avhengig av om man inkluderte eller ekskluderte vener riktig. Et eksempel som trekkes frem er at vi ved en pasient ikke greide å si med sikkerhet om det var meningeom eller ei (figur 10). O1 målte her at det var et meningeom, mens ikke O2 gjorde det. Etter diskusjon valgte vi å si at det var en svakhet i metoden at vi ikke greide å skille dem og beholdt funnene til O1 og O2.



*Figur 10. Her målte O1 at det var et meningeom, O2 gjorde ikke det. Skallen bærer preg av tidligere kraniotomi, noe som vanskeliggjør tolkning av MR-undersøkelsen.*

En annen svakhet ved segmentering av meningeomene er antall snitt de er synlig på. Det var stor variasjon i tykkelsen på snittene på de ulike MR-undersøkelsene. Dette gjorde videre at det ved noen tilfeller var svært få snitt meningeomene var synlig på. Eksempelvis var meningeomet hos en pasient kun synlig på to snitt. En studie gjennomført av Snell J. W., et.al. (27)

konkluderte med strukturen man ønsker å segmentere bør være synlig på minst 5 snitt for at man skal få et riktig mål. Få og tykke snitt vil derfor være noe som trolig har senket nøyaktigheten på segmenteringen og målene vi har fått.

MR-bildene som ble brukt i studien førte også til begrensinger av nøyaktigheten ved segmentering. Flere av MR-undersøkelsene hadde kun snitt i ett plan. Dette gjorde at vi også kun segmenterte meningeomet i ett plan. Ved usikkerheter kunne vi ikke se hvordan meningeomet så ut i andre plan og vi kunne ikke teste hvordan tumorgrensene ble seende ut i andre plan.

## Konklusjon

Vår studie viste at meningeomer som vokser gjør dette tidlig etter operasjon. Videre viste den at kvinner under 52 år har størst vekst av resttumor etter ufullstendig meningeomreseksjon. Studien viste også at måling av tumorvolum gir mindre variasjon mellom observatører enn måling av tumordiameter.



## Litteraturliste

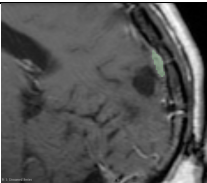
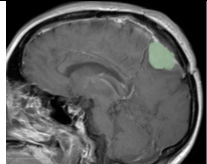
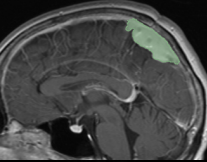
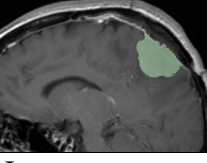
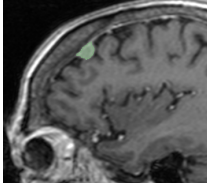
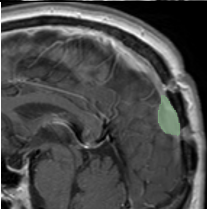
1. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;67(2):153-71.
2. Maggio I, Franceschi E, Tosoni A, Nunno VD, Gatto L, Lodi R, et al. Meningioma: not always a benign tumor. A review of advances in the treatment of meningiomas. *CNS Oncol*. 2021;10(2):Cns72.
3. Tokgoz N, Oner YA, Kaymaz M, Ucar M, Yilmaz G, Tali TE. Primary intraosseous meningioma: CT and MRI appearance. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(8):2053-6.
4. Torp SH, Solheim O, Skjulsvik AJ. The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know-a minireview. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(9):2453-64.
5. Helen A Shih JKP. Management of atypical and malignant (WHO grade 2 and 3) meningioma. In: *UpToDate PTE*, editor. UpToDate. Waltham, MO2022.
6. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncol*. 2018;14(21):2161-77.
7. Hage M, Plesa O, Lemaire I, Raffin Sanson ML. Estrogen and Progesterone Therapy and Meningiomas. *Endocrinology*. 2022;163(2).
8. Birzu C, Peyre M, Sahn F. Molecular alterations in meningioma: prognostic and therapeutic perspectives. *Curr Opin Oncol*. 2020;32(6):613-22.
9. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin*. 2016;34(4):981-98.
10. Park JK. Epidemiology, pathology, clinical features, and diagnosis of meningioma. In: *UpToDate PTE*, editor. UpToDate. Waltham, MO2022.
11. Nowosielski M, Galldiks N, Iglseider S, Kickingereider P, von Deimling A, Bendszus M, et al. Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro Oncol*. 2017;19(12):1588-98.
12. Piper K, Yu S, Taghvaei M, Fernandez C, Mouchtouris N, Smit RD, et al. Radiation of meningioma dural tail may not improve tumor control rates. *Front Surg*. 2022;9:908745.
13. Pieper DR, Al-Mefty O, Hanada Y, Buechner D. Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: secondary changes or tumor invasion. *Neurosurgery*. 1999;44(4):742-6; discussion 6-7.
14. Nagar VA, Ye JR, Ng WH, Chan YH, Hui F, Lee CK, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnosing atypical or malignant meningiomas and detecting tumor dedifferentiation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(6):1147-52.
15. Hsu CC, Pai CY, Kao HW, Hsueh CJ, Hsu WL, Lo CP. Do aggressive imaging features correlate with advanced histopathological grade in meningiomas? *J Clin Neurosci*. 2010;17(5):584-7.
16. Helsedirektoratet. Meningeomer - handlingsprogram Oslo: Helsedirektoratet; 2020 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/meningeomer-handlingsprogram/innledning>].
17. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9):1323-41.
18. Pinter C, Lasso A, Fichtinger G. Polymorph segmentation representation for medical image computing. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019;171:19-26.
19. Despotovic I, Goossens B, Philips W. MRI segmentation of the human brain: challenges, methods, and applications. *Comput Math Methods Med*. 2015;2015:450341.
20. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular Changes in Menopause. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(4):e230421187681.
21. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;15(2):155-63.

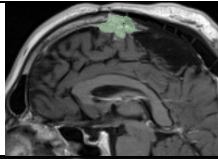
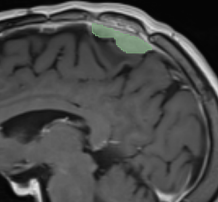
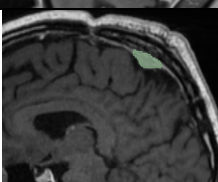
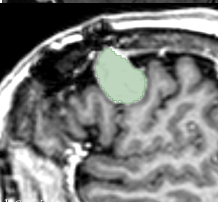
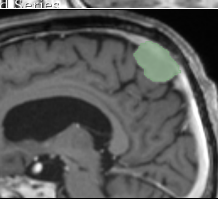
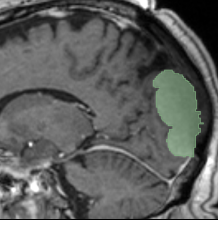
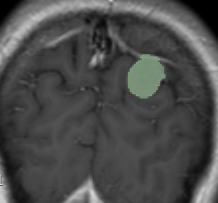

22. Gillespie CS, Taweel BA, Richardson GE, Mustafa MA, Keshwara SM, Babar RK, et al. Volumetric growth of residual meningioma - A systematic review. *J Clin Neurosci.* 2021;91:110-7.
23. Helseth E, Meling T. Vanligvis god prognose ved meningeomer. 2006;126.
24. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010;99(3):307-14.
25. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg.* 2015;122(1):4-23.
26. Hashiba T, Hashimoto N, Izumoto S, Suzuki T, Kagawa N, Maruno M, et al. Serial volumetric assessment of the natural history and growth pattern of incidentally discovered meningiomas. *J Neurosurg.* 2009;110(4):675-84.
27. Snell JW, Sheehan J, Stroila M, Steiner L. Assessment of imaging studies used with radiosurgery: a volumetric algorithm and an estimation of its error. Technical note. *J Neurosurg.* 2006;104(1):157-62.
28. Chang V, Narang J, Schultz L, Issawi A, Jain R, Rock J, et al. Computer-aided volumetric analysis as a sensitive tool for the management of incidental meningiomas. *Acta Neurochirurgica.* 2012;154(4):589-97.
29. Huang RY, Unadkat P, Bi WL, George E, Preusser M, McCracken JD, et al. Response assessment of meningioma: 1D, 2D, and volumetric criteria for treatment response and tumor progression. *Neuro Oncol.* 2019;21(2):234-41.
30. Yamada S, Kijima N, Nakagawa T, Hirayama R, Kinoshita M, Kagawa N, et al. How Much Tumor Volume Is Responsible for Development of Clinical Symptoms in Patients With Convexity, Parasagittal, and Falx Meningiomas? *Front Neurol.* 2021;12:769656.
31. Lee J, Shin D, Oh SH, Kim H. Method to Minimize the Errors of AI: Quantifying and Exploiting Uncertainty of Deep Learning in Brain Tumor Segmentation. *Sensors (Basel).* 2022;22(6).
32. Ma X, Zhao Y, Lu Y, Li P, Li X, Mei N, et al. A dual-branch hybrid dilated CNN model for the AI-assisted segmentation of meningiomas in MR images. *Comput Biol Med.* 2022;151(Pt A):106279.
33. Prayson RA. The utility of MIB-1/Ki-67 immunostaining in the evaluation of central nervous system neoplasms. *Adv Anat Pathol.* 2005;12(3):144-8.
34. Oya S, Kawai K, Nakatomi H, Saito N. Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas. *J Neurosurg.* 2012;117(1):121-8.
35. Pfisterer WK, Coons SW, Aboul-Enein F, Hendricks WP, Scheck AC, Preul MC. Implicating chromosomal aberrations with meningioma growth and recurrence: results from FISH and MIB-I analysis of grades I and II meningioma tissue. *Journal of Neuro-Oncology.* 2008;87(1):43-50.
36. Huttner HB, Bergmann O, Salehpour M, El Cheikh R, Nakamura M, Tortora A, et al. Meningioma growth dynamics assessed by radiocarbon retrospective birth dating. *EBioMedicine.* 2018;27:176-81.

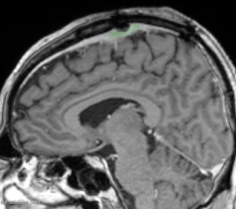
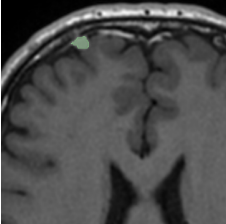
## Addendum

### Oversikt over materialet

Tabell 8. Oversikt over alle 22 pasienter som ble inkludert i studien. MR-bildene er hovedsakelig i sagittalplan. Der tumor ikke var synlig i sagittalplan er den avbildet i koronalplan.

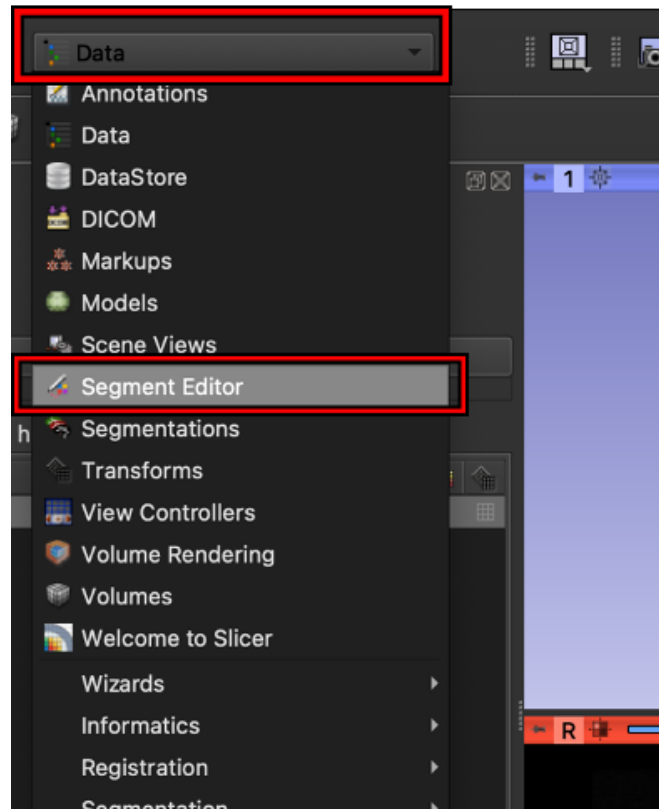
ID	Utdrag Slicer	Kjønn	Alder	Antall MR	Lokalisasjon	Årlig vekst MR1-2 (cm3)	Årlig vekst MR2-3 (cm3)	Årlig vekst MR1-3 (cm3)	WHO-grad
241		M	62	2	Parasagittalt	0,22	NA	NA	I
251		M	71	2	Falx	0,00	NA	NA	I
375		K	40	3	Falx	0,78	2,18	1,59	I
800		K	37	3	Parasagittalt	3,37	0,98	3,01	I
1035	Ingen resttumor	K	35	3	Parasagittalt	0,00	0,00	0,00	I
1491	Ingen resttumor	M	55	2	Falx	0,00	NA	NA	I
1519		K	63	3	Falx	0,04	-0,04	0,00	I
1672		K	51	2	Parasagittalt	0,34	NA	NA	I

1850		M	41	3	Falx	0,97	-0,21	0,22	I
2294		K	60	3	Parasagittalt	0,55	0,33	0,41	I
2700		M	60	2	Parasagittalt	0,03	NA	NA	I
4164		K	39	3	Falx	0,20	0,16	0,17	I
4303		K	70	3	Falx	0,31	0,74	0,35	I
4556	Ingen resttumor	K	59	3	Falx	0,00	0,00	0,00	I
4577		M	58	3	Parasagittalt	3,84	NA	NA	Atypisk II
4725	Ingen resttumor	K	72	3	Falx	0,00	0,00	0,00	I
5125		K	55	2	Parasagittalt	0,30	NA	NA	I
5357		K	43	3	Falx	-0,05	0,00	-0,03	I
5542	Ingen resttumor	K	67	3	Parasagittalt	0,00	0,00	0,00	I

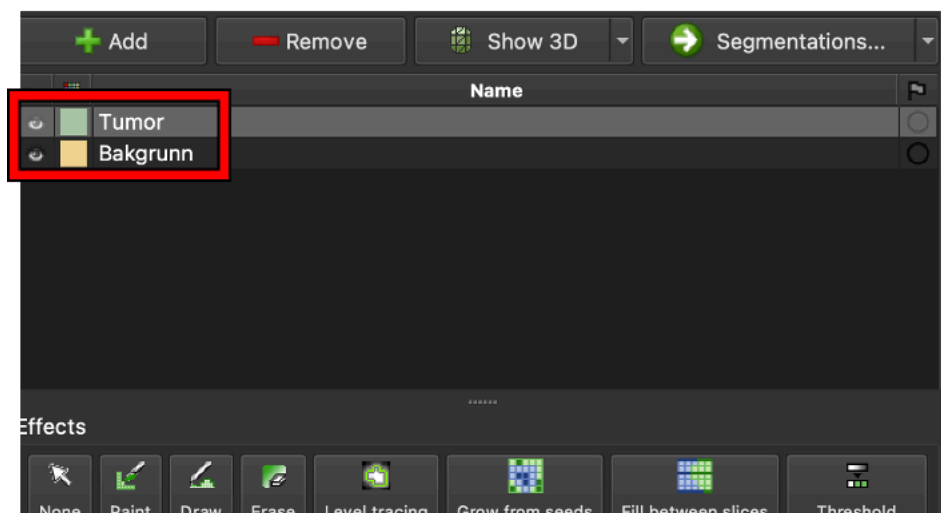
5689		M	54	3	Falx	-0,02	0,02	0,00	I
5857	Ingen resttumor	M	43	2	Parasagittalt	0,00	NA	NA	I
6117		M	53	3	Falx	0,00	0,05	0,01	I

## Slicer

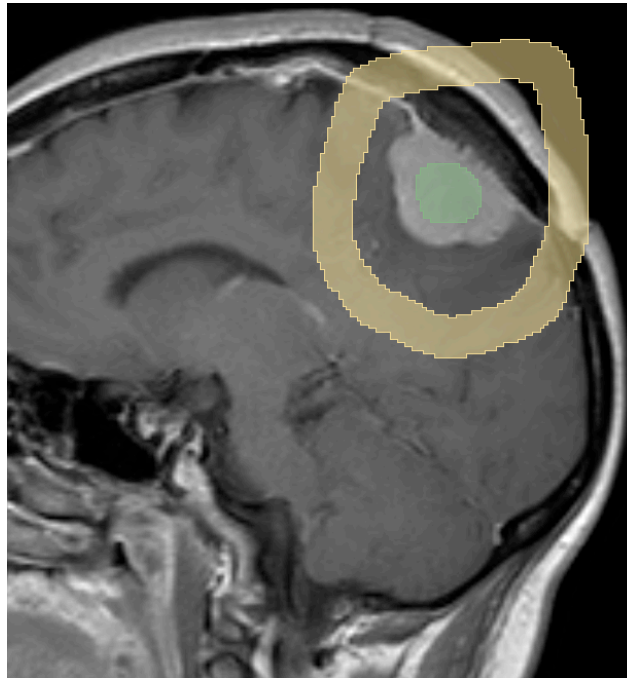
Figur 11-16 viser skjermbilder av arbeidsprosessen i Slicer i kronologisk rekkefølge for segmentering.



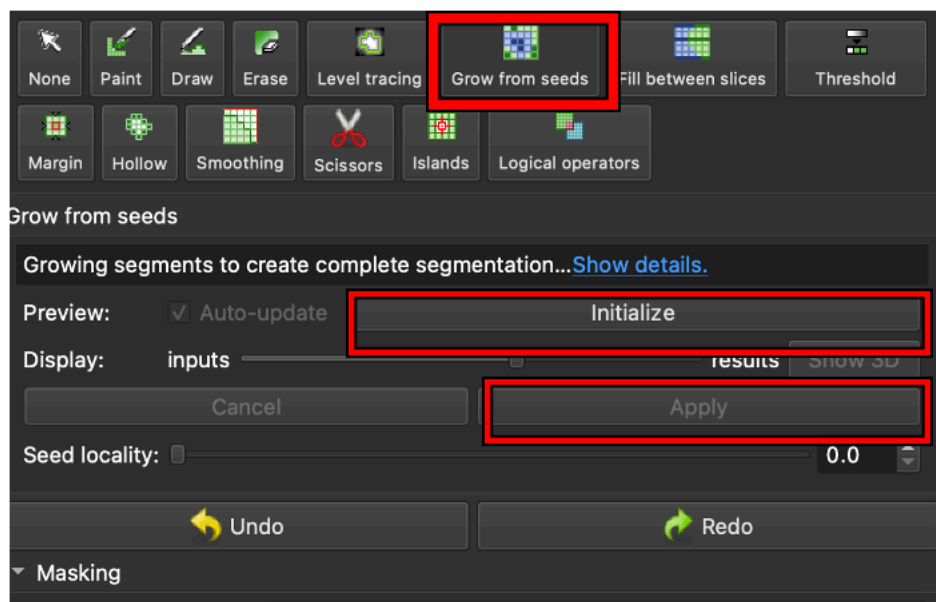
Figur 11. Viser aktivering av Segment Editor. Dette er modulen som brukes under hele segmenteringen.



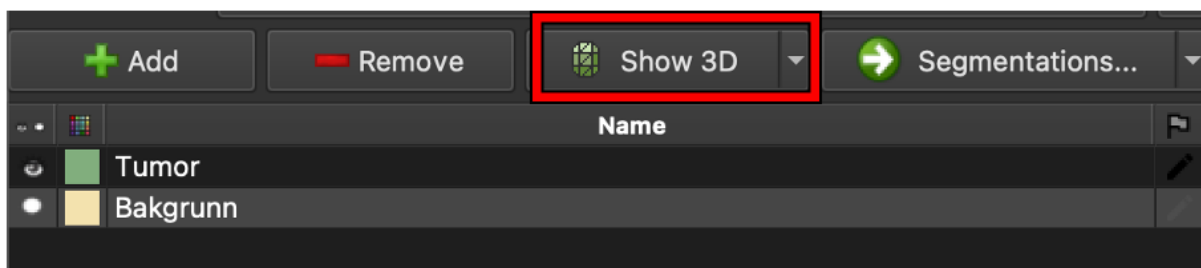
Figur 12. I segment editor legger man til to masker som man bruker til segmenteringen. Den ene masken er for selve meningeomet, mens det andre er for å markere området som ikke er tumor.



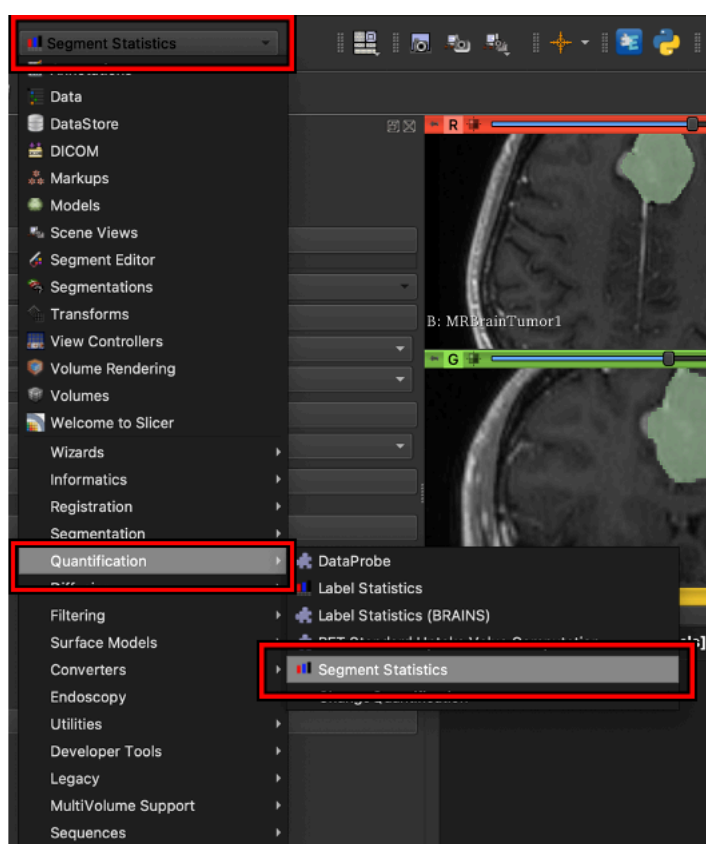
Figur 13. Funksjonen «paint» ble brukt for å markere hva som er meningeom og hva som ikke er meningeom.



Figur 14. Etter markering av hva som er tumor og hva som ikke er tumor brukte man funksjonen GFS. Dette gjøres ved å trykke på funksjonene som er markert.



Figur 15. Etter segmentering må man trykke på «Show 3D». Dette må gjøres for å at Slicer skal gi alle tumormålene den kan estimere.



Figur 16. Ved ferdig segmentering trykker man på de markerte ikonene for at Slicer skal estimere de ulike tumormålene.



## Arbeidsfordeling under prosjektoppgaven (2021-2023)

Vår prosjektoppgave er en retrospektiv studie av meningeomer etter operasjon. Studien har et todelt formål. Det ene formålet er å se på vekst av meningeomer etter operasjon, for å slik kunne si hvilken oppfølging som er nødvendig. Formål nummer to er å finne en metode for segmentering i programmet «Slicer», og validere denne metoden. Oppgaven vår er også et pilotprosjekt for en senere større studie med samme formål.

Den største delen av oppgaven er knyttet til segmentering og metodeutvikling. Dette var en prosess vi begge gjorde. Studien vår var en interobserver, noe som gjør at begge måtte lære seg metoden for segmentering. Alle tumorene ble segmentert av begge to. Det var denne biten som tok mest tid.

Grafene og utregningene av resultatene ble gjort av begge to. Vi fordelte tilfeldig mellom hverandre hvem som skulle lage grafer for hva.

Resultatene ble lagt frem for nevrokirurger og nevroradiolog ved OUS. Begge bidro likt i forberedelsene og under selve presentasjonen. Vi ble også begge med på operasjon for å få en bedre klinisk forståelse for hvordan man gjennomfører meningeomreseksjon.

Skriveprosessen skjedde også i nært samarbeid. Begge har bidratt med tekst i introduksjon, metode, resultater og diskusjon. For at teksten skulle være mest mulig sammenhengende og uten for mye overlapp, delte vi tematikken til tider i to. Rasmus fokusert mest på veksten av meningeomene, mens Terje skrev mest om metoden.

Oppsummert har vi gjennom hele prosessen hatt et godt samarbeid der vi begge har bidratt like mye.