

# پیش‌بینی نتیجه‌ی درمان بواسیزوماب در بیماران دارای تومور مغزی با استفاده از تصاویر چندپارامتری تشدید مغناطیسی

تام میکلسن<sup>۳</sup>  
[nstom@neuro.hfh.edu](mailto:nstom@neuro.hfh.edu)

حمید سلطانیان‌زاده<sup>۲،۱</sup>  
[hszadeh@ut.ac.ir](mailto:hszadeh@ut.ac.ir)

محمد نجفی\*<sup>۱</sup>  
[najafi@ece.ut.ac.ir](mailto:najafi@ece.ut.ac.ir)

[hamids@rad.hfh.edu](mailto:hamids@rad.hfh.edu)

<sup>۱</sup>قطب علمی کنترل و پردازش هوشمند، دانشکده برق و کامپیوتر، دانشگاه تهران، تهران ۵۱۵-۱۴۳۹۵، ایران

<sup>۲</sup>آزمایشگاه تحلیل تصاویر، بخش رادیولوژی، بیمارستان هنری فورد، دیترویت، میشیگان ۴۸۲۰۲، آمریکا

<sup>۳</sup>بخش جراحی مغز و اعصاب، بیمارستان هنری فورد، دیترویت، میشیگان ۴۸۲۰۲، آمریکا

چکیده – *Glioblastoma Multiform (GBM)* یکی از بدخیم‌ترین انواع تومورهای مغزی است. وجود یک سیستم پیشگویی که بتواند میزان پاسخ بیماران مبتلا به GBM به یک درمان را تخمین بزند، در معالجه بیمار بسیار کمک خواهد کرد. بواسیزوماب (*Bevacizumab*) یکی از داروهایی است که به خاطر توانایی بالایش در متوقف کردن رشد تومور و حتی کاهش سایز تومور، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در این مقاله، راهکاری برای پیش‌بینی پاسخ بیمار به این دارو از روی تصاویر MRI پیشنهاد شده است. در این راستا، از ۱۴ بیمار در دو مرحله‌ی قبل از درمان و مدتی بعد از درمان تصویربرداری به عمل آمد و میزان کاهش نسبی حجم ناحیه‌ی روشن (*Gd-enhanced*) در تصاویر *T1-post* به عنوان معیاری از پاسخ بیماران به دارو در نظر گرفته شد. سپس الگوریتم تحلیل تصاویر ویژه بر روی تصاویر سری اول اعمال شد که آنها را به اجزای *WM*، *GM* و *CSF* تجزیه کرد. در ادامه با استفاده از تحلیل هیستوگرام، ویژگی‌های مناسب از ناحیه‌ی *Gd-enhanced* استخراج شدند. بعد به کمک تحلیل رگرسیون، معادلات پیشگویی پاسخ بیماران به داروی مذکور بر حسب ویژگی‌های به دست آمده در قسمت قبل، محاسبه شدند. در بهترین حالت، ضریب همبستگی قابل توجه ۰/۸ به دست آمد که نشان می‌دهد امکان پیش‌بینی نتیجه‌ی درمان بواسیزوماب بر روی بیماران دارای GBM با استفاده از تصاویر تشدید مغناطیسی وجود دارد.

کلید واژه – *Glioblastoma Multiform (GBM)*، بواسیزوماب، پیش‌بینی، تصاویر ویژه، هیستوگرام

## ۱- مقدمه

تومورها برای رشد، نیاز به اکسیژن و غذا دارند؛ در نتیجه پیغام‌هایی برای درخواست خون و یا عروق خونی بیشتر به فاکتورهای رشد ارسال می‌کنند. فرآیند ذکر شده، تکوین عروق خونی (*Angiogenesis*) نام دارد. یکی از عواملی که نقش موثری در این فرآیند دارد، عامل رشد اندوتلیال عروقی (*Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*) است. بواسیزوماب (*Bevacizumab*) (Genetech, South-San Francisco, CA) درمان جدیدی است که می‌تواند VEGF را کنترل کند و مانع از دستیابی سلول‌های توموری به مواد غذایی شده، از رشد آنها جلوگیری می‌کند [۴-۵].

امروزه بسیاری از محققین عرصه‌ی پزشکی در حال کار بر روی روش‌های مختلف درمان تومورهای مغزی هستند و روش‌های گوناگونی برای بهبود شرایط زندگی بیماران دارای این عارضه پیشنهاد و ارائه می‌کنند. از بین تومورهای مغزی، *Glioblastoma Multiform (GBM)* بدخیم‌ترین نوع است و تقریباً ۲۳ درصد کل تومورهای مغزی را تشکیل می‌دهد [۱]. اگرچه تاکنون چندین روش از قبیل جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی برای درمان تومورهای مغزی پیشنهاد شده‌اند، اما هیچ‌یک قادر نبوده‌اند یک درمان کامل برای آن باشند [۲-۳].

## ۲- داده‌ها و روش‌ها

۱۴ بیمار (۱۱ مرد و ۳ زن) که دارای ناحیه‌ی *Gd-enhanced* در تومور مغزی خود بودند، به عنوان داده‌های اصلی برای این آزمایش انتخاب شدند. افراد در محدوده‌ی سنی ۳۶ تا ۶۶ سال با میانگین ۵۳ سال بودند. در طی دو مرحله تصاویر *MRI* در زمان‌های قبل از اعمال دارو و چند ماه بعد از آن از بیماران اخذ شد (بیمارستان هنری فورد، دیترویت، میشیگان، آمریکا). این تصاویر که تحت میدان مغناطیسی ۳ تسلا و به شکل ماتریس‌های تصویر *TI-weighted* ( $FOV=512 \times 512$ ) به دست آمدند، عبارتند از *TI-weighted T1-post* ( $TR=3000ms$ ,  $TE=6ms$ ,  $TI=1238ms$ )، *T2-weighted* ( $TR=3000ms$ ,  $TE=6ms$ ,  $TI=1238ms$ )، *Flair* ( $TR=3000ms$ ,  $TE=103ms$ )،  $TR=10000ms$ ) و  $TE=120ms$ ,  $TI=2250ms$ ). تصاویر تقریباً عاری از نویز بوده و تصاویر مختلف از اسلایس‌های متناظر برای هر بیمار تقریباً با یکدیگر مطابق بودند و بنابراین از عملیات کاهش نویز و تطابق تصاویر صرف-نظر شد.

در ابتدا، تمامی اسلایس‌های تصاویر *TI-post* در هر بیمار بررسی شدند و اسلایس‌هایی که حاوی نواحی *Gd-enhanced* بودند به منظور تحلیل انتخاب شدند. سپس تصویر مجموعه از اسلایس‌های تعیین شده به کمک نرم‌افزار *Eigentool* (بیمارستان هنری فورد) حذف شد. در مرحله بعد، الگوریتم فیلترینگ تصاویر ویژه بر روی تصاویر حاصل از قسمت قبل اعمال شد. در این مرحله، هر اسلایس به کمک ۴ تصویر متناظر از آن در تصاویر مختلف *MRI* و با استفاده از تحلیل فضای ویژگی، به سه جزء *WM*، *GM*، *CSF* و یک جزء عمود باقیمانده (*Orthogonal*) تجزیه شد. جزء عمود باقیمانده، اطلاعاتی از تصویر که در زیرفضاهای سه جزء اول نیستند را دربرمی-گیرد [۱۲].

به این منظور، در ابتدا تعدادی نمونه از پیکسل‌های هر ناحیه که قرار است بخش‌بندی شود انتخاب می‌گردد. پیکسل‌های متناظر در ۴ تصویر موجود با هم در نظر گرفته می‌شوند. این پیکسل‌ها به عنوان الگوی بافت دلخواه و سایر پیکسل‌ها از نواحی دیگر، به عنوان الگوی نامطلوب در بخش‌بندی بافت موردنظر در نظر گرفته می‌شوند. هر تصویر ویژه با استفاده از یک بردار وزن ساخته می‌شود که فضای چهار تصویر اولیه *MRI* را به فضای ویژگی مورد نظر می‌نگارد:

$$EI_{jk} = \sum_{i=1}^4 w_i v_{jki} = \bar{w} \cdot \vec{v}_{jk} \quad (1)$$

در این معادله،  $EI_{jk}$  شدت روشنایی پیکسل  $(j, k)$  در تصویر ویژه،  $\bar{w}$  بردار وزن تصویر ویژه مورد نظر و  $\vec{v}_{jk}$  بردار شدت روشنایی پیکسل  $(j, k)$  در ۴ تصویر *MRI* هستند.

برای یافتن بردار وزن هر تصویر ویژه، سعی بر این است که نسبت سیگنال به نویز تصویر مورد نظر بیشینه شده و همچنین ضرب داخلی این بردار ویژه با الگوهای بافت‌های نامطلوب صفر شود [۱۳].

مشکلی که بسیاری از درمان‌های موجود دارند، زمان‌گیر بودن آنها است و اینکه اطمینانی در پاسخ قطعی بیمار به آنها نیست. به عبارت دیگر، پس از چند ماه درمان، ممکن است نتایج به دست آمده رضایت‌بخش نباشند. بنابراین اگر به نحوی پیش‌بینی نتایج پیش از اعمال آنها بر روی بیماران امکان‌پذیر باشد، با اطمینان بیشتری می-توان این روش‌ها را به بیماران اعمال کرد.

*Mardor* و دیگران [۶] با استفاده از دو پارامتر تصویربرداری دیفیوژن (*ADC* و *RD*) قبل از اعمال درمان، این مسأله را مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که این پارامترها با پاسخ بیماران به درمان (کاهش نسبی حجم تومور) همبستگی خوبی دارند. *Bezabeh* و دیگران [۷] برای پیش‌بینی پاسخ بیماران دارای تومور سر و گردن به پرتودرمانی، از چندین پارامتر اسپکتروسکوپی تشدید مغناطیسی (*MRS*) مانند افزایش ارتفاع پیک تشدید کولین (*Choline*) استفاده کردند. *Chen* و دیگران [۸] نشان دادند که به کمک تصویربرداری *PET* و استفاده از فلوروتایمیدین (*FLT*) به عنوان نشانگر در تصویربرداری، می‌توان نتیجه‌ی درمان با بوسازیزوماب و ایرینوتکان (*Irinotecan*) برای بیماران مبتلا به *GBM* را پیش‌بینی کرد. *Moffat* و دیگران [۹]، نشانگر تصویری نقشه‌ی دیفیوژن کارکردی (*Functional Diffusion Map*) را به کار گرفته و به این نتیجه رسیدند که دوز شیمی‌درمانی با این نشانگر متناسب است و از طرف دیگر خود دوز هم با میزان پاسخ بیماران تناسب دارد. بنابراین پیش‌بینی میزان پاسخ‌دهی بیماران به این درمان به کمک این نشانگر امکان‌پذیر است. *Lemaire* و دیگران [۱۰]، معالجه‌ی تومور در موش‌ها را تحت بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که بین پارامترهای تصویربرداری دیفیوژن قبل از درمان (مانند *ADC*) و اندازه‌ی تومور در چندین روز بعد از درمان ارتباط وجود دارد. *Dzik-Juarsz* و دیگران [۱۱]، نشان دادند که بین پارامتر *ADC* و میزان کاهش در اندازه‌ی تومور پس از اعمال شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، رابطه‌ی معکوس وجود دارد. با وجود این کارها، تاکنون هیچ تحلیل مناسبی بر روی تصاویر ساختاری *MRI* برای پیش‌بینی نتیجه‌ی درمان صورت نگرفته است.

هدف از این مطالعه، یافتن روابطی بین پارامترهای تصاویر ساختاری *MRI* (*TI-weighted*, *T1-post*, *T2-weighted*, *Flair*) و میزان کاهش نسبی حجم ناحیه‌ی *Gd-enhanced* تومور ناشی از درمان است. از آنجا که بافت‌های این ناحیه در بیماران مختلف، از جنبه‌های گوناگونی از قبیل یکنواختی و یا روشنایی با هم تفاوت دارند، ممکن است مشخصه‌ها و ویژگی‌هایی در این ناحیه یافت شوند که افرادی را که به درمان پاسخ مناسبی می‌دهند را از سایرین جدا سازند.

ادامه‌ی مقاله به شرح زیر است. در بخش ۲، روش‌ها و داده‌های مورد استفاده در پیش‌بینی شرح داده می‌شوند. در بخش ۳، نتایج آزمایشات و تحلیل‌ها ارائه می‌شوند. بخش ۴ نیز بحث راجع به نتایج و نتیجه‌گیری و کارهای آینده را بیان می‌کند.

تحت این شرایط، بردار ویژه حاصل عبارتست از [۱۴]:

$$\vec{w} = \vec{t}_a - \vec{t}_a^p \quad (2)$$

که در آن، بردار نماینده بافت مورد نظر (چهار میانگین شدت روشنایی بافت مورد نظر در چهار تصویر) بوده و  $\vec{t}_a^p$  بخش تصویر شده بردار  $\vec{t}_a$  بر روی بردارهای بافت‌های غیر دلخواه است که از روش گرام اشمیت به دست می‌آید.

این مرحله به کمک نرم‌افزار *Eigentool* انجام گرفت. با این روش، نواحی مختلف تومور در تصاویر ویژه مختلف توزیع می‌شوند. برای مثال، ناحیه *Gd-enhanced* موجود در تومور در تصاویر *WM*، *CSF*، و *Orthogonal* پدیدار می‌شود در حالی که در تصویر *GM* دیده نمی‌شود. همچنین ناحیه آماس اطراف تومور که ادیما نامیده می‌شود (*Edema*) تا حد زیادی بر روی تصویر *GM* ظاهر می‌شود. همان‌طور که قبلاً هم اشاره شد، ناحیه *Gd-enhanced* تومور در تصویر باقیمانده عمودی به خوبی مشخص است به طوری که به خوبی می‌توان آن را در این تصویر بخش‌بندی کرد. در نتیجه در این مرحله، این ناحیه از تومور (*ROI*) به کمک اعمال فرآیند آستانه-گیری بر روی تصاویر باقیمانده عمود، استخراج شد. با استفاده از *ROI* به دست آمده و همچنین ضخامت هر اسلایس، کل حجم ناحیه *Gd-enhanced* برای هر سوژه به دست آمد.

در مرحله بعد، تغییر نسبی در اندازه حجم ناحیه *Gd-enhanced* به عنوان یک معیار از میزان پاسخ‌دهی بیماران به درمان به دست آمد و آستانه ۵۰ درصد برای آن در نظر گرفته شد. بر اساس این تعریف از پاسخ‌دهی، شکل‌های (۱) و (۲)، نمونه‌هایی از یک بیمار پاسخ‌دهنده به درمان و یک بیمار که دارو بر رویش تأثیر زیادی نداشته است را نمایش می‌دهد. در این تصاویر، سطر اول نشان‌دهنده تصاویر چندپارامتری بیمار از یک اسلایس خاص است؛ سطر دوم تصاویر ویژه به دست آمده از تحلیل تصاویر ویژه را نمایش می‌دهد و سطر سوم تصاویر اسلایس‌های موجود در سطر اول به دست آمده در تصویربرداری دوم را نشان می‌دهد. مشخص است که اندازه نواحی

*Gd-enhanced* و ادیما برای بیماری که پاسخ مناسبی به دارو داده است، به وضوح در تصویر دوم کم شده است، ولی برای بیمار دوم این مقدار تقریباً ثابت مانده است.

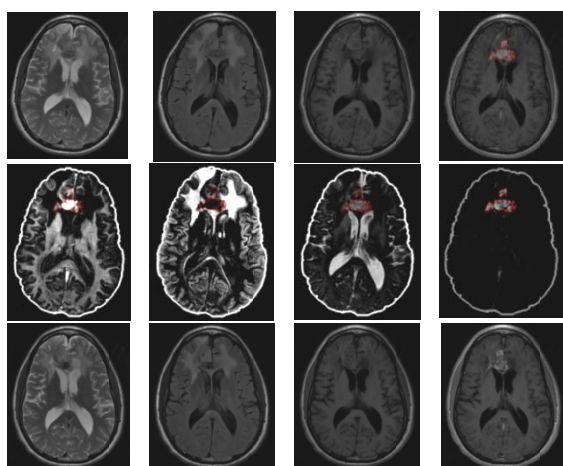
در ادامه، اسلایس مرکزی از هر حجم تومور (که دارای کمترین میزان اثر میانگین‌گیری از بافت‌های مجاور (*Partial volume averaging*) [۱۴] است)، برای بخش استخراج ویژگی انتخاب شد. در این قسمت، ناحیه *Gd-enhanced* بر روی تصاویر ویژه به دست آمده در قبل، تصویر شد و هیستوگرام‌های این نواحی استخراج شد. در مرحله بعد، به منظور خنثی کردن اثر اندازه ناحیه، عملیات بهنجارسازی (*Normalization*) بر روی این هیستوگرام‌ها صورت گرفت تا تنها شکل و موقعیت آنها سنجیده شود.

مهم‌ترین ویژگی‌های هیستوگرام‌ها (میانگین (*mean*))، پراکندگی (*std*)، عدم تقارن (*skewness*)، و کشیدگی (*kurtosis*) [۱۵] با استفاده از نرم‌افزار *MATLAB* (*Mathworks Inc., USA*) استخراج شدند. هدف یافتن روابطی بین این ویژگی‌ها و میزان پاسخ بیماران به درمان بود. برای رسیدن به این هدف، به کمک نرم‌افزار *MATLAB* تحلیل‌های رگرسیون بر روی نتایج به دست آمده تاکنون صورت گرفت و معادلات پیش‌بینی میزان پاسخ بیماران به دارو به همراه ضرایب رگرسیون آنها استخراج شدند.

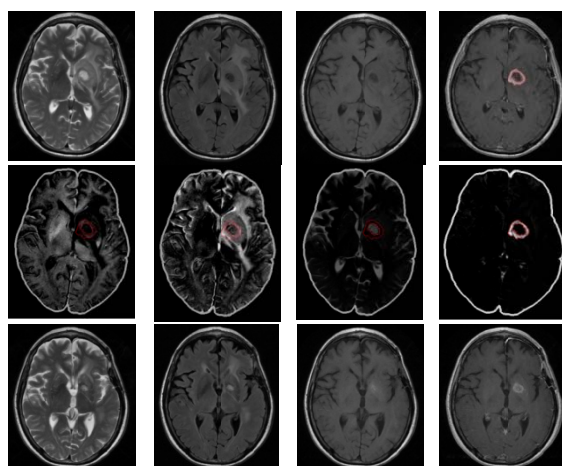
### ۳- نتایج

تقریباً در تمامی بیماران، کاهش در حجم ناحیه *Gd-enhanced* تومور مشاهده شد. جدول (۱) کاهش نسبی در اندازه این ناحیه از تومور را که با رابطه  $(V1-V2)/V1$  محاسبه شده است و نیز زمان بین دو تصویربرداری برای هر بیمار را نمایش می‌دهد.

در مرحله بعد الگوریتم تصاویر ویژه بر روی تصاویر خام اعمال شد و چهار تصویر ویژه برای هر اسلایس در هر بیمار به دست آمد. سپس هیستوگرام‌های نواحی مورد نظر برای هر بیمار از این تصاویر به دست آمدند. در شکل (۳) هیستوگرام‌های میانگین در ردیف‌های اول و دوم، به ترتیب برای بیمارانی که کمتر از ۵۰ درصد و بیشتر از ۵۰



شکل ۲. بالا: تصاویر *MRI* مربوط به یک غیر پاسخ‌دهنده به درمان قبل از درمان (به ترتیب از چپ به راست *T1-weighted*، *Flair*، *T1-post*)، وسط: تصاویر ویژه (به ترتیب از چپ به راست *WM*، *GM*، *Orthogonal*)، پایین: تصاویر *MRI* پس از درمان



شکل ۳. بالا: تصاویر *MRI* مربوط به یک پاسخ‌دهنده به درمان قبل از درمان (به ترتیب از چپ به راست *T1-weighted*، *Flair*، *T1-post*)، وسط: تصاویر ویژه (به ترتیب از چپ به راست *WM*، *GM*، *Orthogonal*)، پایین: تصاویر *MRI* پس از درمان

درصد بهبود در اثر درمان داشته‌اند قابل مقایسه هستند.

#### ۴- نتیجه‌گیری

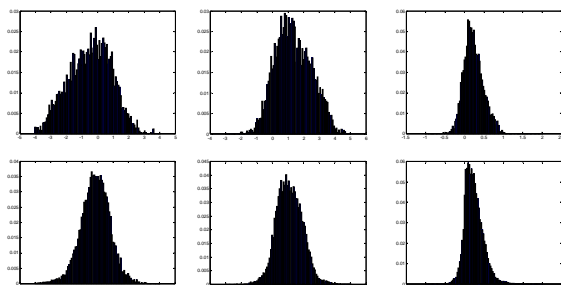
در این مطالعه، بیماران تومور مغزی *GBM* دارای ناحیه *Gd-enhanced* برای بررسی امکان پیش‌بینی پاسخ آنها به درمان با داروی بواسیزوماب تحت آزمایش قرار گرفتند. تا به حال، بیشتر از تصاویر کارکردی و دیفیوژن و همچنین پزشکی هسته‌ای برای این امکان‌سنجی استفاده شده است. با این حال علائم موجود در تصاویر ساختاری هم می‌توانند برای این امر مورد استفاده قرار گیرند.

از آنجا که ناحیه *Gd-enhanced* تومور، یک بافت زنده و در حال رشد است، احتمال یافتن ویژگی‌های قابل توجه از این ناحیه نسبت به سایر مناطق از قبیل نکروزیس (*Necrosis*) و ادیما برای این کار بیشتر است. بنابراین این بخش از تومور برای تحلیل انتخاب شده است.

با توجه به پتانسیل بالای روش تحلیل تصاویر ویژه در ایجاد ویژگی‌های بسیار توانا از تصاویر ساختاری نسبت به سایر روش‌های موجود استخراج ویژگی، این الگوریتم در این بررسی مورد استفاده قرار گرفت. با توجه به نمونه بافت‌های انتخاب شده برای بخش‌بندی، هر تصویر ویژه ممکن است نواحی مختلفی از مغز را دربر داشته باشد. به عبارت دیگر ممکن است ناحیه توموری به‌های مختلفی در تصاویر ویژه مختلف تقسیم شود [۱۶].

از آنجا که در این تحلیل، تنها این تصاویر ویژه مورد استفاده قرار می‌گیرند و این تصاویر مستقل از سطح شدت روشنایی تصاویر خام اولیه هستند، نیازی به استاندارد کردن شدت روشنایی پیکسل‌های این تصاویر اولیه نیست. از طرفی، به همین دلیل که تحلیل ما به‌طور مستقیم از شدت تصاویر استفاده نمی‌کند، اثر نویز در این روش به مراتب کمتر از سایر روش‌ها است.

همان‌طور که در نتایج مشاهده شد، مهم‌ترین ویژگی برای پیش‌بینی پاسخ‌دهی بیماران، پراکندگی بافت بود. پراکندگی یک بافت، نمایانگر ناهمگنی آن است و از طرف دیگر هر چه یک بافت توموری ناهمگن‌تر باشد، درجه‌ی بدخیمی آن بیشتر است. بنابراین محتمل‌تر است که افرادی که بافت توموری آنها همگن‌تر باشد و به عبارت دیگر، تومور خوش‌خیم‌تری نسبت به بقیه دارند، پاسخ بهتری به درمان نشان دهند.



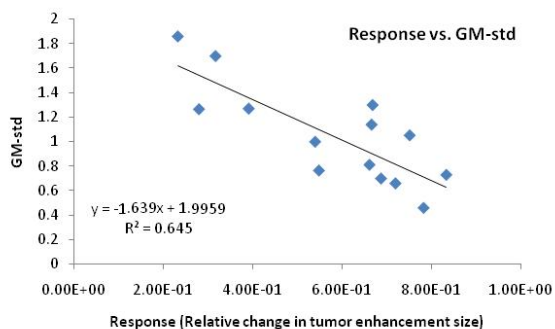
شکل ۳. هیستوگرام‌های میانگین برای دو گروه غیر پاسخ‌دهنده (بالا) و پاسخ‌دهنده (پایین) به دست آمده از تصاویر ویژه *GM* (چپ)، *WM* (وسط)، *CSF* (راست)

همان‌طور که در شکل (۳) هم دیده می‌شود، تفاوت قابل ملاحظه‌ای در شکل هیستوگرام‌ها (مخصوصاً در دو تصویر *GM* و *WM*) بین دو گروه ذکر شده وجود دارد. این تفاوت ظاهری، نشان‌دهنده این است که ممکن است بتوان این دو گروه از بیماران را به کمک خواص آماری هیستوگرام‌های به دست آمده از نواحی *Gd-enhanced* تومور آنها، طبقه‌بندی کرده و به عبارت دیگر، میزان پاسخ بیماران به درمان بواسیزوماب را پیش‌بینی کرد. بنابراین ۴ ویژگی از هیستوگرام‌های به دست آمده از هر یک از تصاویر ویژه *GM*، *WM*، *CSF* استخراج شد. همان‌طور که قبلاً هم اشاره شد، برای حداقل کردن اثر مزاحمت بافت‌های مجاور، این ویژگی‌ها از اسلایس مرکزی تومور انتخاب شدند. جدول (۲) ویژگی‌های به دست آمده برای تصویر ویژه *GM* را برای مثال نمایش می‌دهد.

به منظور بررسی پیش‌بینی پاسخ درمان از روی ویژگی‌های محاسبه شده از هیستوگرام‌ها، تحلیل رگرسیون بر روی پاسخ‌ها اعمال شد. پس از انجام تحلیل‌های لازم، دیده شد که پراکندگی موجود در هیستوگرام به دست آمده از تصویر ویژه *GM* (*GM-std*)، بالاترین همبستگی (۰/۸) با احتمال خطای کمتر از (۰/۰۰۰۶) را با میزان پاسخ به دارو در بیماران داشت. جدول (۳) با ارزش‌ترین ویژگی‌های به دست آمده از این روش را به همراه میزان همبستگی آنها با معیار پاسخ‌دهی بیماران و معادلات پیش‌بینی مربوط، نمایش می‌دهد. در شکل (۴) خط رگرسیون و معادله رگرسیون برای *GM-std* قابل مشاهده است.

جدول ۱. میزان پاسخ بیماران به دارو و مدت زمان بین دو تصویربرداری

بیمار	کاهش نسبی در حجم تومور (%)	مدت زمان
۱	۵۳/۹	۵۸
۲	۳۱/۶	۵۰
۳	۶۸/۷	۴۱
۴	۶۶/۸	۴۱
۵	۳۹/۱	۵۴
۶	۷۱/۹	۴۳
۷	۸۳/۳	۴۲
۸	۲۳/۲	۵۲
۹	۷۸/۲	۷۵
۱۰	۶۶/۶	۴۰
۱۱	۲۷/۹	۱۱۸
۱۲	۷۵/۱	۵۲
۱۳	۵۴/۸	۸۳
۱۴	۶۶/۱	۱۱۹



شکل ۴. نمودار ویژگی پراکندگی هیستوگرام تصویر ویژه GM (محاسبه شده قبل از درمان) بر حسب میزان پاسخدهی بیماران به درمان

معیاری که در این مقاله برای بهبود بیماری در نظر گرفته شد، کاهش نسبی حجم ناحیه *Gd-enhanced* تومور بود. این تغییر نسبی در حجم این ناحیه از تومور، از آنجا که یک معیار بهنجار شده است و به خوبی قابل مقایسه بین بیماران مختلف است، به عنوان یک معیار از میزان پاسخ‌گویی بیماران به درمان انتخاب شد. *Mardor* و دیگران [۶] با استفاده از معیاری شبیه به معیار استفاده شده در این مقاله برای میزان پاسخدهی بیماران تومور مغزی به درمان، مسأله پیش‌بینی نتیجه درمان را به کمک پارامترهای دیفیوژن بررسی کردند و در بهترین حالت، ضریب همبستگی قابل توجه ۰/۷۷ برای رابطه بین *RD* و میزان کاهش نسبی حجم تومور به دست آوردند.

تا جایی که نویسندگان این مقاله اطلاع دارند، این اولین مطالعه‌ای است که از تصاویر ساختاری *MRI* و از ویژگی‌های پایه هیستوگرام در آنها برای پیش‌بینی نتیجه درمان بیماران تومور مغزی به یک درمان خاص استفاده می‌شود. در آینده قصد بر این است که از ترکیب ویژگی‌ها برای رسیدن به پیش‌بینی‌های قوی‌تر استفاده شود و همین‌طور از ویژگی‌های جدیدتری نیز برای این کار استفاده شود. علاوه بر این، تحلیل تغییر حجم ناحیه ادیمای تومور نیز از دیگر موارد مورد بررسی در آینده خواهد بود.

## سپاسگزاری

به این وسیله، نویسندگان از بیمارستان هنری فورد به خاطر مهیا نمودن داده‌های مورد استفاده در آزمایش، قدردانی می‌نمایند.

جدول ۲. ویژگی‌های هیستوگرام برای تصویر ویژه GM

بیمار	میانگین	پراکندگی	عدم تقارن	کشیدگی
۱	-۰/۰۳	۱	-۰/۴۲	۲/۸۴
۲	-۰/۲۲	۱/۷	-۰/۰۹	۲/۱۲
۳	۱/۱۷	۰/۷	-۰/۵۸	۳/۳۶
۴	-۰/۶۸	۱/۳	۰/۴۳	۳
۵	۰/۷	۱/۲۷	-۰/۰۴	۳/۱
۶	۰/۱۳	۰/۶۶	-۰/۰۶	۲/۳
۷	۱/۸۸	۰/۷۳	۰/۳۱	۲/۹۵
۸	-۰/۱۳	۱/۸۶	-۰/۳۹	۲/۴
۹	۰/۸۲	۰/۴۶	-۰/۱۹	۲/۷۷
۱۰	-۰/۱۸	۱/۱۴	۱	۳/۵
۱۱	-۰/۰۹	۱/۲۷	-۰/۰۲	۲/۵۶
۱۲	۰/۲۶	۱/۰۵	-۰/۹۸	۵/۱
۱۳	-۰/۵۴	۰/۷۷	۰	۲/۵۸
۱۴	-۱/۱۹	۰/۸۱	-۰/۴۱	۳/۱۴

نکته دیگری که ممکن است قابل توجه به نظر برسد، این است که بارزش‌ترین ویژگی‌ها مربوط به تصاویر ویژه *GM* و *WM* هستند. دلیل این یافته ممکن است این باشد که این تصاویر ویژه که متناظر با اجزای *GM* و *WM* هستند، ساختارهای ماتریس ماندی را دربردارند. این در حالی است که *CSF* در مغز بیشتر از آب تشکیل شده است و ساختار منظمی را نمی‌توان برای آن متصور بود. به همین دلیل است که احتمال خطای پارامتر مربوط به *CSF* نسبتاً بالاست.

مسأله‌ای که ممکن است نتایج این آزمایش را تحت تأثیر قرار دهد، این است که زمان بین دو مرحله تصویربرداری برای همه بیماران یکسان نبوده است و این ممکن است اثر نامناسبی روی نتایج تحلیل‌های رگرسیون داشته باشد.

در مجموع، این مطالعه نشان می‌دهد که پیش‌بینی نتیجه درمان بیماران تومور مغزی با داروی بواسیزوماب، پیش از اعمال درمان، به کمک تصاویر ساختاری *MRI* امکان‌پذیر است. وجود چنین سیستم پیش‌بینی می‌تواند بسیار برای بیماران سرطانی حیاتی باشد، زیرا باعث می‌شود که بهترین نوع درمان برای آنها انتخاب شود و زمان بیهوده صرف درمان‌های نامناسب نشود.

جدول ۳. مهم‌ترین ویژگی‌های به دست آمده و معادلات پیش‌بینی نتیجه درمان بر حسب آنها

ویژگی	معادله پیش‌بینی	ضریب رگرسیون ( $R^2$ )	اندازه ضریب همبستگی	احتمال خطا
GM-std	$Y = -1.64(std_{GM}) + 2$	۰/۶۵	۰/۸۰	$P < ۰/۰۰۰۶$
WM-std	$Y = -1.10(std_{WM}) + 1.57$	۰/۵۱	۰/۷۲	$P < ۰/۰۰۴$
CSF-std	$Y = -1.19(std_{CSF}) + 0.33$	۰/۲۵	۰/۵۰	$P < ۰/۰۷$
GM-kurt	$Y = 0.13(kurt_{GM}) + 0.2$	۰/۲۲	۰/۴۶	$P < ۰/۰۴$
GM-mean	$Y = 0.1(mean_{GM}) + 0.57$	۰/۱۸	۰/۴۳	$P < ۰/۰۴$

- [1] Glioblastoma Multiform (GBM): <http://www.braintumor.org/Glioblastoma/>, retrieved on July 3<sup>rd</sup>, 2009.
- [2] C. Nieder, M.P. Mehta, R. Jalali, Combined Radio- and Chemotherapy of Brain Tumours in Adult Patients, *Clin Oncol* (2009), doi:10.1016/j.clon.2009.5.003. (Article in Press).
- [3] S. Mueller, S. Chang, "Pediatric Brain Tumors: Current Treatment Strategies and Future Therapeutic Approaches," *Journal of Neurotherapeutics*, vol. 6 (3), pp. 570-586, 2009.
- [4] A.D. Norden, G.S. Young, K. Setayesh, A. Muzikansky, R. Klufas, G.L. Ross, A.S. Ciampa, L.G. Ebbeling, B. Levy, J. Drappatz, S. Kesari, P.Y. Wen, "Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: Efficacy, toxicity, and patterns of recurrence," *Journal of Neurology*, vol. 70, pp. 779-787, 2008.
- [5] S. Sathornsumetee, Y. Cao, J.E. Marcello, J.E. Herndon II, R.E. McLendon, A. Desjardins, H.S. Friedman, M.W. Dewhirst, J.J. Vredenburgh, J.N. Rich, "Tumor Angiogenic and Hypoxic Profiles Predict Radiographic Response and Survival in Malignant Astrocytoma Patients Treated with Bevacizumab and Irinotecan," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 2, pp. 271-278, 2008.
- [6] Y. Mardor, Y. Roth, A. Ocherashvilli, R. Spiegelmann, T. Tichler, D. Daniels, S.E. Maier, O. Nissim, Z. Ram, J. Baram, A. Orenstein, R. Pfeffer, "Pretreatment Prediction of Brain Tumors Response to Radiation Therapy Using High b-Value Diffusion-Weighted MRI," *Journal of Neoplasia*, vol. 6, no. 2, pp. 136-142, 2004.
- [7] T. Bezabeh, O. Odlum, R. Nason, P. Kerr, D. Sutherland, R. Patel, I. C. P. Smith, "Prediction of Treatment Response in Head and Neck Cancer by Magnetic Resonance Spectroscopy," *AJNR*, vol. 26, pp. 2108-2113, Sep 2005.
- [8] W. Chen, S. Delayole, D.H.S. Silverman, C. Geist, J. Czernin, J. Sayre, N. Satyamurthy, W. Pope, A. Lai, M.E. Phelps, T. Cloughesy, "Predicting Treatment Response of Malignant Gliomas to Bevacizumab and Irinotecan by Imaging Proliferation With [18F] Fluorothymidine Positron Emission Tomography: A pilot Study," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 30, pp. 4714-4721, Oct 2007.
- [9] B.A. Moffat, T.L. Chenevert, C.R. Meyer, P.E. Mckeever, D.E. Hall, B.A. Hoff, T.D. Johnson, A. Rehemtulla, B.D. Ross, "The Functional Diffusion Map: An Imaging Biomarker for the Early Prediction of Cancer Treatment Outcome," *Journal of Neoplasia*, vol. 8, no. 4, pp. 259-267, April 2006.
- [10] L. Lemaire, F.A. Howe, L.M. Rodrigues, J.R. Griffiths, "Assessment of induced rat mammary tumour response to chemotherapy using the apparent diffusion coefficient of tissue water as determined by diffusion-weighted 1H-NMR spectroscopy in vivo," *MAGMA*, vol. 8, pp. 20-26, 1999.
- [11] A. Dzik-Juarsz, C. Domenig, M. George, J. Wolber, A. Padhani, G. Brown, S. Doran, "Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation," *THE LANCET*, vol. 360, pp. 307-308, July 2002.
- [12] H. Soltanian-Zadeh, D.J. Peck, J.P. Windham, T. Mikkelsen, "Brain tumor segmentation and characterization by pattern analysis of multispectral NMR images," *NMR IN BIOMEDICINE*, vol. 11, pp. 201-208, 1998.
- [13] H. Soltanian-Zadeh, J.P. Windham, D.J. Peck, T. Mikkelsen, "Feature Space Analysis of MRI," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 40, no. 3, pp. 443-453, 1998.
- [14] H. Soltanian-Zadeh, J.P. Windham, A.E. Yagle, "Optimal Transformation for Correcting Partial Volume Averaging Effects in Magnetic Resonance Imaging," *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 40, no. 4, pp. 1204-1212, Aug 1993.
- [15] O. Holub, S.T. Ferreira, "Quantitative histogram analysis of images," *Computer Physics Communication*, vol. 175, no. 9, pp. 620-623, Nov. 2006.
- [16] H. Soltanian-Zadeh, J.P. Windham, D.J. Peck, "Optimal Linear Transformation for MRI Feature Extraction." *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 15, no. 6, pp. 749-767, Dec. 1996.