

Semi-automatic segmentation and analysis of GBM brain tumors in magnetic resonance images

N. Behzadfar¹, H. Soltanian-Zadeh^{2*}

¹ M.Sc., Control and Intelligent Processing Center of Excellence, School of Electrical and computer Engineering, College of Engineering, University of Tehran, Tehran 14395-515, Iran, Behzadfar_neda@yahoo.com

² Professor, school of electrical and computer engineering, control and intelligent processing center of Excellence (CIPCE), university of Tehran, Tehran, Iran.

Abstract

Segmentation of tumors in magnetic resonance images is an important task. However, it is quite time consuming and has low accuracy and reproducibility when performed manually. Automating the process is challenging, due to high diversity in appearance of tumor tissue in different patients and in many cases, similarity between tumor and normal tissues. This paper presents semi-automatic approach for analysis of multi-parametric magnetic resonance images (MRI) to segment a highly malignant brain tumor called Glioblastoma multiform (GBM). MRI studies of 12 patients with GBM tumors are used. To show that the proposed method identifies Gd-enhanced tumor pixels from T1-post contrast images minimal user interactions. They are also used to illustrate that the segmentation results obtained by the proposed approach are close to those of an expert, by showing excellent correlations among them ($R^2=0.97$). In order to evaluate the proposed method in practical applications, effects of treatment of GBM brain tumors using Bevacizumab are predicted. Bevacizumab is a recent therapy for stopping tumor growth and even shrinking tumor through inhibition of vascular development (angiogenesis). To this end, two image series of 12 patients before and after treatment and relative changes in the volumes of the Gd-enhanced regions in T1-post contrast images are used as measure of response. The proposed method applies signal decomposition with KNN classifier to minimize user interactions and increase reproducibility of the results. Then histogram analysis is applied to extract statistical features from Gd-enhanced regions of tumor and quantify its micro structural characteristics. Predictive models developed in this work have large regression coefficients (maximum $R^2=0.91$) indicating their capability to predict response to therapy. The results obtained by the proposed approach are compared with those of previous work where excellent correlations are obtained.

Key words: Glioblastoma Multiform (GBM), Segmentation, Bevacizumab, Prediction, Preprocess, Eigen-image, Histogram, Regression.

*Corresponding author

Address: School of Electrical and Computer Engineering, University College of Engineering, University of Tehran, North Kargar st., Tehran, Iran.

Tel: 02161114909

Fax: 02188013199

E-mail: hszadeh@ut.ac.ir, hamids@rad.hfh.edu

استخراج و تحلیل نیمه خودکار تومورهای مغزی GBM از تصاویر چندپارامتری تشدید مغناطیسی

ندا بهزادفر^۱، حمید سلطانیان زاده^{۲*}

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد، قطب علمی و کنترل پردازش هوشمند، دانشکده برق و کامپیوتر، دانشگاه تهران، تهران

Behzadfar_neda@yahoo.com

^۲ استاد، گروه بیوالکترونیک، قطب علمی و کنترل پردازش هوشمند، دانشکده برق و کامپیوتر، دانشگاه تهران، تهران.

چکیده

تحلیل تومورهای مغزی در تصاویر چندپارامتری تشدید مغناطیسی امری مهم است. اگر کاربر این کار به صورت دستی انجام دهد، علاوه بر اتلاف زمان زیاد، سبب کاهش دقت و قابلیت تکرارپذیری تحلیل می‌شود. خودکار کردن این تحلیل به دلیل تنوع زیاد در ظاهر بافت توموری بیماران مختلف، ساختار پیچیده بافت‌های توموری و همچنین شباهت بافت‌های توموری و سالم امری چالش‌برانگیز است. در این مقاله راهکاری برای به حداقل رساندن نقش کاربر در تحلیل تصاویر تشدید مغناطیسی به منظور استخراج تومورهای مغزی Glioblastoma Multiform (GBM) - که از بدخیم‌ترین انواع تومورهای مغزی هستند - ارائه شده است. در این مقاله، از ۱۲ بیمار دارای تومور GBM تصویربرداری به عمل آمد. سپس با استفاده از روشی مستقل از کاربر و بدون نیاز به پارامترهای ابتدایی، ناحیه توموری از تصاویر با وزن T1 بعد از تزریق ماده حاجب Gd، با دقت زیادی استخراج شد. در روش ارائه شده در هیچ مرحله‌ای به حضور کاربر نیاز نیست و تمام پیکسل‌های ناحیه روشن (Gd-enhanced) بدون توجه به محل ابتدایی آنها استخراج می‌شوند. مقایسه ناحیه Gd-enhanced استخراج شده در این روش با ناحیه انتخاب شده توسط فردی ماهر نشان‌دهنده کارایی زیاد روش است ($R2=0.97$). به منظور ارزیابی روش پیشنهادی در کاربردی عملی، از آن در پیش‌بینی آثار درمان تومورهای مغزی GBM با استفاده از بواسیزوماب استفاده شد. بواسیزوماب (Bevacizumab) یکی از داروهایی است که به دلیل توانایی زیاد در متوقف کردن رشد تومور و حتی کاهش اندازه تومور به آن بسیار توجه شده است. در این راستا از ۱۲ بیمار دارای تومور GBM در مرحله قبل و مدتی پس از درمان تصویربرداری به عمل آمد. میزان کاهش نسبی حجم ناحیه Gd-enhanced استخراج شده در تصاویر با وزن T1 بعد از تزریق ماده حاجب Gd، معیاری از پاسخ بیماران به دارو در نظر گرفته شد. سپس با استفاده از طبقه‌بندی کننده KNN تصاویر سری اول به اجزای ماده سفید، ماده خاکستری و مایع مغزی- نخاعی تجزیه شدند و از آنها برای تشکیل تصاویر ویژه استفاده شد. این کار سبب حذف نقش کاربر در تشکیل تصاویر ویژه و افزایش قابلیت تکرارپذیری روش شد. در ادامه با استفاده از تحلیل هیستوگرام، ویژگی‌های مناسب از ناحیه Gd-enhanced استخراج شدند؛ سپس معادلات پیشگویی پاسخ بیماران به داروی مذکور برحسب ویژگی‌های به دست آمده در قسمت قبل محاسبه شدند. در بهترین حالت ضریب همبستگی ۰/۹۱ به دست آمد که نشان‌دهنده امکان پیش‌بینی نتیجه درمان بواسیزوماب برای بیماران دارای GBM با استفاده از تصاویر تشدید مغناطیسی در روشی با حداقل نقش کاربر است. مقایسه نتایج به دست آمده در این روش با پژوهش‌های قبلی نشان‌دهنده کارایی زیاد روش در کنار مستقل بودن آن از کاربر است.

کلیدواژگان: Glioblastoma Multiform (GBM)، بخش‌بندی، بواسیزوماب، پیش‌بینی، پیش‌پردازش، تصاویر ویژه، هیستوگرام، رگرسیون.

*عهده‌دار مکاتبات

نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بالاتر از تقاطع جلال آل احمد، پردیس دانشکده‌های فنی دانشگاه تهران، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، کدپستی: ۱۴۳۹۵-۵۱۵

تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۱۴۹۰۹، دورنگار: ۰۲۱-۸۸۰۱۳۱۹۹، پیام‌نگار: hszadeh@ut.ac.ir

۱- مقدمه

گرایان ارائه کردند. روش ارائه شده آنها زمان بر بود و تنها برای نوع خاصی از تومورها کارایی داشت.

هدف این مطالعه به حداقل رساندن نقش کاربر در تجزیه و تحلیل تصاویر ساختاری چندپارامتری تشدید مغناطیسی (*T1-weighted, T1-post, T2-weighted, FLAIR*) به منظور استخراج ناحیه توموری است. در این بررسی از تصاویر بیماران دارای تومور مغزی^۵ (*GBM*)، استفاده شده است. از آنجایی که بافت‌های ناحیه توموری در بیماران مختلف، از جنبه‌های گوناگونی مانند یکنواختی و یا روشنایی با یکدیگر تفاوت دارند، انتظار می‌رود مشخصه‌ها و ویژگی‌هایی در این ناحیه یافت شوند که افرادی را که به درمان پاسخ مناسبی می‌دهند، از سایرین جدا سازند. لذا در ادامه مقاله، با استفاده از ویژگی‌های نواحی توموری تصاویر بیماران دارای تومور *GBM* قبل و بعد درمان با بوسیزوماب^۶، به یافتن روابطی بین ویژگی‌های تصویری و میزان کاهش نسبی حجم ناحیه *Gd-enhanced* می‌پردازیم.

در بین تومورهای مغزی، *GBM* از خطرناک‌ترین تومورها است که تقریباً ۲۳ درصد کل تومورهای مغزی را تشکیل می‌دهد [۵]. این دسته از تومورها به دلیل داشتن ساختاری کاملاً پیچیده نسبت به درمان مقاومت زیادی از خود نشان می‌دهند [۶]. برای درمان این تومورها تاکنون روش‌های متفاوتی از قبیل جراحی، شیمی‌درمانی و رادیودرمانی به صورت مجزا یا ترکیبی از این روش‌ها ارائه شده است؛ اما هیچ‌یک درمانی کامل نبوده‌اند [۷۸]. یکی از عواملی که اثر زیادی بر گسترش و رشد ناحیه توموری دارد، فرایند تکوین عروق خونی^۷ است. عامل رشد اندوتلیال عروقی^۸ (*VEGF*) نقش مؤثری در این فرایند دارد.

تجزیه و تحلیل تومورهای مغزی در تصاویر چندپارامتری تشدید مغناطیسی، اطلاعات مهمی را در مورد ساختار و ویژگی بافت‌های توموری فراهم می‌کند که از آن می‌توان به منظور طراحی و انتخاب درمان بهینه استفاده کرد. تومورهای مغزی دارای اشکال مختلف با اندازه‌های متنوعی هستند که در مکان‌های مختلف ظاهر می‌شوند. برخی تومورها ممکن است بر بافت‌های سالم کنار خود نیز اثر گذاشته؛ آن را از شکل طبیعی خارج کنند.

تجزیه و تحلیل تومورهای مغزی در تصاویر تشدید مغناطیسی در مراحل مختلفی از جمله استخراج ناحیه توموری، استخراج ویژگی از تصاویر و پیش‌بینی نتیجه درمان مفید است. برای کاربران متخصص نیز این تجزیه و تحلیل‌ها امری مشکل و زمان‌بر است. علاوه بر این نقش کاربر در انجام این تحلیل‌ها سبب کاهش دقت و قابلیت تکرارپذیری روش می‌شود؛ لذا خودکار کردن این فرایند و کاهش نقش کاربر، امری مطلوب است. در این حوزه، استخراج تومورهای مغزی از تصویر، دارای نقشی مهم و چالش‌برانگیزتر بوده است.

کلارک^۱ و همکاران [۱] و فلیچر^۲ و همکاران [۲]، روش‌هایی برای بخش‌بندی خودکار ناحیه توموری براساس روش‌های هوش مصنوعی ارائه کردند. محدودیت مشخص روش آنها این بود که به یک مرحله آموزش نسبتاً طولانی ابتدایی نیاز داشتند. کوردا^۳ و همکاران [۳]، تغییر شکل بافت مغزی به علت رشد تومور را در بعد زیاد بررسی کردند که این روش براساس تعریفی اولیه از مرزهای تومور بود. اسکاد^۴ و همکاران [۴] روشی را برای بخش‌بندی خودکار ناحیه توموری براساس توزیع سطوح روشنایی و

¹Clark
⁵Glioblastoma Multiform

²Fletcher
⁶Bevacizumab

³Caurda
⁷Angiogenesis

⁴Schad
⁸Endothelial Growth Factor Vascular

استفاده شد. افراد در محدوده سنی ۳۶ تا ۶۶ با میانگین ۵۳ سال بودند. در همه، نمونه‌ها ناحیه ادیما^۹ در اطراف تومور وجود داشت و ۹ بیمار نیز دارای ناحیه نکروسیس^{۱۰} در تومور خود بودند. جدول (۱) ویژگی‌های تومورهای موجود در مغز بیماران و همچنین جنسیت و سن آن‌ها را نشان می‌دهد.

۲-۲- تصویربرداری

تصاویر *MRI* از بیماران در بیمارستان هنری-فورد^{۱۱}، دیترویت^{۱۲}، میشیگان^{۱۳}، آمریکا گرفته شده‌اند. این تصاویر - که تحت میدان مغناطیسی ۳ تسلا به شکل ماتریس‌های تصویر ۵۱۲×۵۱۲ به دست آمدند- عبارتند از: تصاویر با وزن $T1$ ($TR=3000ms, TE=6ms, TI=1238ms$)، تصاویر با وزن $T1$ بعد از تزریق ماده حاجب ($TR=3000ms, TE=6ms, TI=1238ms$)، تصاویر *FLAIR* ($TR=3000ms, TE=103ms$) و تصاویر $T2$ ($TR=10000ms, TE=120ms, TI=2250ms$).

جدول (۱) - مشخصات ۱۲ بیمار تحت بررسی در این مطالعه (همه بیماران دارای نواحی *CE* و ادیما بودند)

بیمار	سن	ناحیه نکروسیس	جنسیت
۱	۵۲	خیر	مرد
۲	۳۶	خیر	مرد
۳	۵۷	درون ناحیه <i>CE</i>	مرد
۴	۶۰	خارج ناحیه <i>CE</i>	مرد
۵	۶۶	درون ناحیه <i>CE</i>	زن
۶	۴۷	دو ناحیه؛ یکی درون ناحیه <i>CE</i>	مرد
۷	۴۶	خیر	مرد
۸	۵۵	خیر	مرد
۹	۶۲	درون ناحیه <i>CE</i>	مرد
۱۰	۶۲	درون ناحیه <i>CE</i>	مرد
۱۱	۴۱	دو ناحیه؛ هر دو درون ناحیه <i>CE</i>	زن
۱۲	۵۸	درون ناحیه <i>CE</i>	مرد

تحقیقات نشان می‌دهد که تشکیل عروق خونی برای تکثیر و بقای سلول‌های توموری ضروری است. لذا جلوگیری از تشکیل عروق خونی می‌تواند تدبیری مناسب برای درمان باشد. در صورتی که بتوان این عامل رشد را به گونه‌ای متوقف و یا کم‌اثر کرد، می‌توان به درمان سرطان و یا متوقف کردن رشد تومورها امیدوار بود [۹]. بواسیزوماب درمان جدیدی است که می‌تواند *VEGF* را کنترل کند و مانع از دستیابی سلول‌های توموری به مواد غذایی شده؛ و از رشد آنها جلوگیری کند [۱۰، ۱۱].

نجفی و همکاران [۱۲] رابطه‌ای بین پارامترهای تصاویر ساختاری چندپارامتری *MRI* و میزان کاهش نسبی حجم ناحیه *Gd-enhanced* تومور ناشی از درمان با بواسیزوماب یافتند. این روش در برخی مراحل به کاربر وابسته است که می‌تواند سبب تغییر ویژگی‌های استخراج شده در هر مرحله و کاهش در قابلیت تکرارپذیری پیش‌بینی نتیجه درمان شود. لذا در این مقاله، با به حداقل رساندن نقش کاربر، پایداری در ویژگی‌های استخراج شده و افزایش قابلیت تکرارپذیری روش ایجاد شده است.

ادامه مقاله به شرح زیر است: در بخش ۲، روش‌ها و داده‌های مورد استفاده شرح داده می‌شوند. در بخش ۳، نتایج آزمایش‌ها و تحلیل‌ها ارائه می‌شوند. بخش ۴ در مورد نتایج بحث کرده؛ به ارائه جمع‌بندی و کارهای آینده می‌پردازد.

۲- روش

۲-۱- بیماران

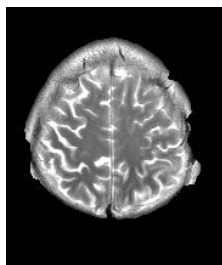
در این پژوهش از تصاویر ۱۲ بیمار (۱۰ مرد و ۲ زن) - که دارای ناحیه *Gd-enhanced* در تومور مغزی خود بودند-

⁹Edima
¹³Michigan

¹⁰Necrosis

¹¹HenryFord

¹²Detroit



شکل (۱) - اعمال تبدیل BET بر تصویر که سبب حفظ بافت غیرمغزی و نامطلوب شده است.

لذا در این مطالعه از روشی جدید برای حذف حجمه استفاده کردیم. روند کار بدین صورت بود که از تصاویر با وزن T_2 به عنوان ورودی استفاده کرده؛ فیلتری پایین‌گذر به منظور حذف نویز و هموار کردن تصویر بر روی تصاویر اعمال کردیم. اگر پاسخ ضربه این فیلتر وسیع باشد، لبه‌های تیز تصویر مخصوصاً لبه‌های CSF هموار می‌شوند؛ لذا از فیلتر با پاسخ ضربه 3×3 استفاده کردیم. سپس، با انتخاب آستانه مناسب، تصویر را باینری کردیم. برای این کار از روش $Ridler$ [۲۶] استفاده شد. در این روش آستانه‌ای بهینه برای جدا کردن پس‌زمینه از تصویر اصلی به دست می‌آید که برابر است با:

$$T(t+1) = \frac{\mu_B^t + \mu_0^t}{2} \quad (1)$$

که در آن:

$$\mu_B^t = \frac{\sum_{(i,j) \in \text{background}} f(i,j)}{\#\text{background-pixels}} \quad (2)$$

$$\mu_0^t = \frac{\sum_{(i,j) \in \text{objects}} f(i,j)}{\#\text{objects-pixels}} \quad (3)$$

در اینجا معادله (۲)، میانگین پس‌زمینه در مرحله t و معادله (۳)، میانگین پیکسل‌های تصویر اصلی در مرحله t را محاسبه می‌کنند. شکل (۲)، حذف پس‌زمینه را از تصویر اصلی با روش $Ridler$ نشان می‌دهد. در ادامه با استفاده از عملیات شکل‌شناسی $erosion$ انتخاب بزرگترین جزء متصل و $dilation$ ناحیه مطلوب استخراج شد. شکل (۳)،

۳-۲- پیش‌پردازش

تصاویر کم‌نویز بودند و بنابراین از عملیات کاهش نویز صرف‌نظر شد. در ابتدا تمام تصاویر مربوط به بیماران با استفاده از تصویر T_1 -weighted استاندارد (MNI) از نظر مکانی بر هم منطبق شدند؛ بعد شدت روشنایی تصاویر بهنجار شدند. مشکل رایجی که در تصاویر MRI وجود دارد، این است که شدت روشنایی برای تصاویر مختلف با وزن‌های یکسان، استاندارد نیست. این مسأله، در یافتن ناحیه مطلوب از تصاویر مشکل‌زا است؛ زیرا به علت یکسان نبودن بهره تصاویر مختلف نمی‌توان آستانه‌ای ثابت برای متمایز کردن ناحیه مطلوب در تصاویر در نظر گرفت و انتخاب این ناحیه امری نسبتاً کیفی خواهد بود [۱۳-۱۷]. لذا یکی از بیماران به عنوان مرجع در نظر گرفته شد و شدت روشنایی تصاویر سایر بیماران براساس آن بهنجار شدند.

۴-۲- حذف حجمه

الگوریتم‌های متفاوتی برای استخراج مغز و حذف حجمه وجود دارد [۱۸] که از میان آنها می‌توان به BET^{14} [۱۹]، BSE^{15} [۲۰]، SPM^{16} [۲۱] و SFU^{17} [۲۲] اشاره کرد. در بین روش‌های موجود BET و BSE معمول‌تر هستند. BET در مقایسه با مدل‌های دیگر تمایل به تولید لبه‌های هموارتر دارد که این سبب حفظ بافت‌های غیرمغزی به خصوص در مقاطع ابتدایی و انتهایی می‌شود [۲۳، ۲۴] [شکل (۱)]. در BSE نیز بافت‌های غیرمغزی زیادی حفظ می‌شوند [۲۴، ۲۵]. همچنین، هر دو مدل BET و BSE برای شروع به تعدادی پارامتر اولیه نیاز دارند و این دو الگوریتم در تصاویر با نویز زیاد از عملکرد مناسبی برخوردار نیستند [۱۸].

¹⁴Brain Extraction Tool

¹⁵Brain Surface Extractor

¹⁶Statistical Parameter Mapping

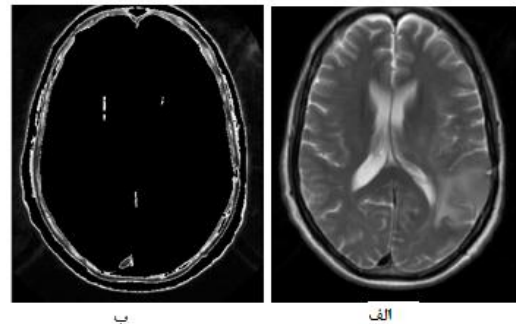
¹⁷Simon Fraser University

آشکارسازی تومور سبب ایجاد مشکل می‌شوند. برای حذف آنها به کمک ویژگی‌های استخراج شده از هیستوگرام (میانگین و پراکندگی) تصاویر *FLAIR*، *TI* و *TI* بعد از تزریق ماده حاجب، آستانه‌ای [۲۷] انتخاب کردیم و نواحی‌ای را که دارای شدت روشنایی بیش از حد آستانه بودند؛ حذف کردیم. مایع مغزی- نخاعی و بطن‌ها نیز در آشکارسازی تومور مشکل ایجاد می‌کنند. این نواحی در تصویر با وزن *T2* روشن و در تصویر با وزن *FLAIR* تیره‌تر از سایر نواحی هستند؛ لذا با اشتراک گرفتن این نواحی در دو نوع تصویر، آنها را حذف کردیم. ناحیه با کنتراست قابل توجه^{۱۸} (*CE*) در تصاویر *TI* بعد از تزریق ماده حاجب نمود قابل توجهی دارد. از طرف دیگر تنها تفاوت دو تصویر با وزن *TI* و *TI* بعد از تزریق ماده حاجب در شدت روشنایی ناحیه *CE* است؛ لذا برای تحلیل از تصویر تفاضلی استفاده کردیم [شکل (۵)].

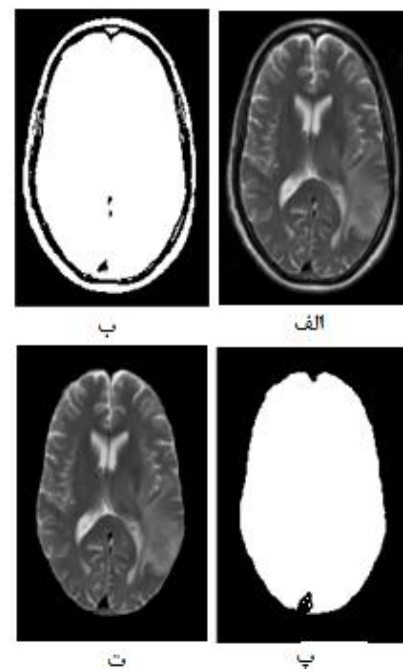
۲-۶- مشخص کردن محل تومور

در تصویر تفاضلی، ناحیه *CE* تومور دارای شدت روشنایی بیشتری در مقایسه با نواحی عادی تصویر است؛ لذا پس از باینری کردن تصویر با جمع کردن کلیه واکنش‌های متناظر در تمام مقاطع، دیدی کلی از محل تومور به دست می‌آید (تصویر *Projection*). با اعمال آستانه مناسب بر این تصویر و عملیات شکل‌شناسی، محل تومور در تصویر *projection* -که با جمع کردن کلیه واکنش‌ها به دست آمده است- به دست می‌آید [شکل (۶)]. با ضرب کردن این ناحیه در تصویر تفاضلی و انتخاب مقطع با بیشترین ناحیه انتخاب شده، مقطع مرکزی -که دارای بیشترین گستردگی تومور است- انتخاب می‌شود.

مراحل حذف حجمه را نشان می‌دهد. شکل (۴)، تصاویر چندپارامتری از مغز یک بیمار دارای تومور *GBM* را بعد از حذف حجمه نشان می‌دهد.



شکل (۲)- استفاده از روش Ridler برای انتخاب آستانه مناسب و حذف پس‌زمینه. الف) تصویر ابتدایی. ب) پس‌زمینه انتخابی.



شکل (۳)- اعمال روش خودکار برای حذف حجمه. الف) تصویر ابتدایی. ب) تصویر باینری شده. پ) اعمال عملیات شکل‌شناسی و به دست آوردن ماسک نهایی. ت) تصویر پس از حذف حجمه.

۲-۵- حذف نواحی مزاحم

چشم‌ها که در مقاطع پایینی ظاهر می‌شوند، دارای شدت روشنایی زیادی در تصاویر هستند به طوری که در

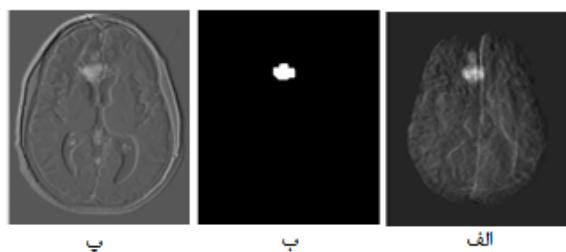
¹⁸Contrast Enhancement

دارای اختلاف زیادی با سایر نواحی باشد. لذا برای هر پیکسل باید دو شرط (۴) و (۵) بررسی شود. در صورت برقراری این دو شرط، پیکسل به ناحیه توموری اضافه می شود.

$$i) f(x,y) - \mu_T^t < 2 \times std_T^t \quad (4)$$

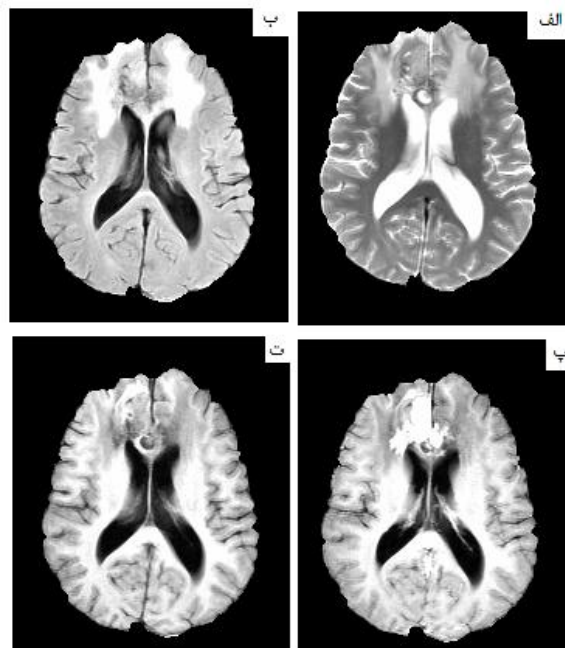
$$ii) f(x,y) - \mu_B^t > 2 \times std_B^t \quad (5)$$

که در این معادله‌ها، $f(x,y)$ شدت روشنایی پیکسل مورد بررسی، μ_t و std_t به ترتیب میانگین و پراکندگی شدت روشنایی ناحیه توموری و μ_b و std_b میانگین و پراکندگی شدت روشنایی ناحیه غیرتوموری در مرحله t ام هستند.

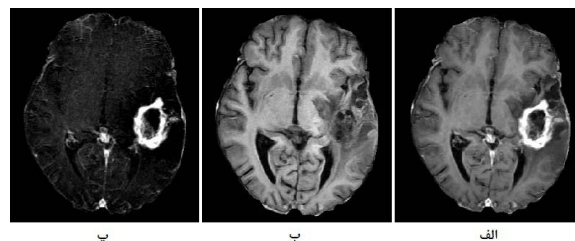


شکل (۶) - الف) تصویر *Projection* (ب) ناحیه توموری انتخاب شده از تصویر *projection* (پ) مقطع مرکزی.

این کار تا زمانی ادامه می‌یابد که دیگر پیکسل جدیدی به ناحیه توموری اضافه نشود. بدین ترتیب کل ناحیه توموری انتخاب شد [شکل (۷)]. حال در این مرحله، می‌خواهیم از ناحیه توموری استخراج شده برای پیش‌بینی آثار درمان تومورهای مغزی با استفاده از بواسیزوماب استفاده کنیم؛ لذا از تصاویر گرفته شده از بیماران مدتی پس از درمان نیز استفاده می‌کنیم.



شکل (۴) - تصاویر چندپارامتری از مغز یک بیمار دارای تومور GBM بعد از حذف جمجمه. الف) تصویر با وزن T2. ب) تصویر FLAIR. پ) تصویر با وزن T1 بعد از تزریق ماده حاجب. ت) تصویر با وزن T1.



شکل (۵) - الف) تصویر T1 بعد از تزریق ماده حاجب از یک مقطع دارای ناحیه CE. ب) تصویر با وزن T1 از همان مقطع. پ) تصویر حاصل از تفاضل دو تصویر که در آن ناحیه CE به خوبی از اطراف متمایز شده است.

۲-۷- رشد ناحیه توموری

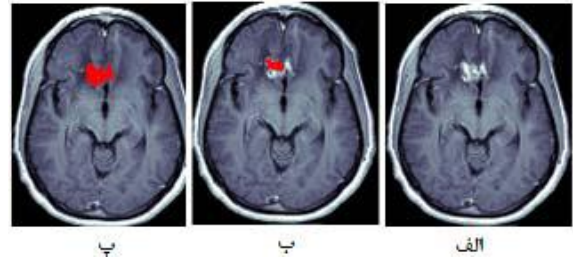
برای رشد ناحیه توموری می‌بایست پیکسل‌هایی را بررسی می‌کردیم که در همسایگی محیط ناحیه توموری قرار دارند. شدت روشنایی پیکسل‌هایی که به ناحیه توموری اضافه می‌شوند بایستی شباهت زیادی به ناحیه توموری داشته؛

سپس تغییر نسبی در حجم این ناحیه را برای دو مرحله اول تصویربرداری به عنوان معیاری از میزان پاسخ‌دهی بیماران به درمان، محاسبه کردیم. در تمام بیماران کاهش در حجم ناحیه CE تومور مشاهده شد. تغییر بیشتر از ۵۰٪ در حجم ناحیه CE به عنوان پاسخ قوی و تغییر کمتر از ۵۰٪ به عنوان پاسخ ضعیف به درمان در نظر گرفته می‌شود. بدین ترتیب بیماران به دو دسته دارای پاسخ بیشتر از ۵۰٪ (۹ بیمار) و کمتر از ۵۰٪ (۳ بیمار) تقسیم شدند.

۲-۸- تحلیل با تصاویر ویژه

در تصاویر پزشکی معمولاً آثار بافت‌های مختلف در یک پیکسل وارد می‌شوند و در نتیجه مقدار شدت روشنایی آن پیکسل، جمع آثار بافت‌های گوناگون است. بنابراین نمی‌توان گفت که چه میزان از شدت روشنایی یک پیکسل مربوط به یک بافت خاص است. به کمک الگوریتم تجزیه تصاویر ویژه می‌توان این مشکل را حل کرد [۲۸-۳۰] که در آن علاوه بر تعیین الگوی ناحیه مطلوب الگوهای ناخواسته نیز تعیین می‌شوند. لذا در این مرحله، با استفاده از تصاویر چندپارامتری موجود برای هر نمونه و الگوریتم تجزیه به تصاویر ویژه، تصاویر ساختاری اولیه را به تصاویر ویژه ماده سفید، ماده خاکستری و مایع مغزی- نخاعی بخش‌بندی کردیم.

در این مسیر باید نمونه‌هایی را با ضریب اطمینان زیاد از سه بافت اشاره شده بوسیله تصاویر ساختاری اولیه انتخاب کرد. در مرجع [۱۲] این نمونه‌ها به صورت دستی انتخاب شده‌اند که این کار می‌تواند قابلیت تکرارپذیری روش را کاهش دهد؛ لذا در این مقاله برای هر نمونه در ابتدا، ناحیه‌ای را از ماده خاکستری، ماده سفید و مایع



شکل (۷- الف) تصویر تفاضلی. ب) ناحیه توموری ابتدایی انتخاب شده از تصویر projection. پ) رشد ناحیه توموری و استخراج کل ناحیه توموری.

داروی بواسیزوماب از دسته داروهای ضد تکوین عروق خونی است. هدف اصلی این گروه از داروها، بازگرداندن وضعیت عروق خونی در تومور به حالت عادی است، که سبب بهبود وضعیت سد خونی- مغزی^{۱۹} (BBB) در عروق خونی این ناحیه می‌شود. این امر سبب می‌شود امکان نفوذ ماده کنتراست به ناحیه توموری کمتر شود و در نتیجه اندازه ناحیه CE در تصاویر TI بعد از تزریق ماده حاجب کوچکتر شود. بنابراین کوچک شدن این ناحیه را می‌توان به عنوان معیاری برای میزان عادی شدن وضعیت عروق خونی در این ناحیه و در نتیجه بهبود شخص در نظر گرفت؛ لذا در این مطالعه تنها مقاطع حاوی مناطق CE، برای تحلیل انتخاب شدند.

در مقطع مرکزی سطح مقطع بزرگتری از تومور وجود دارد و احتمال یافتن ویژگی‌های مناسب و مرتبط با وضعیت فیزیولوژیک تومور از این ناحیه بیشتر از سایر مقاطع است. بنابراین از بین مقاطع توموری انتخاب شده در مرحله قبل با توجه به ناحیه CE انتخاب شده برای هر نمونه، مقطع مرکزی برای تحلیل و استخراج ویژگی انتخاب می‌شود.

در ادامه با استفاده از ضخامت هر مقطع، حجم تقریبی ناحیه CE در هر تومور محاسبه شد. این کار را برای تصویرهای گرفته شده در دوره‌های مختلف تکرار کردیم.

¹⁹Blood Brain Barrier

در این معادله، E_{ijk} شدت روشنایی پیکسل (j,k) ام در تصویر ویژه، \vec{W} بردار وزن تصویر ویژه مورد نظر و \vec{v}_{jk} بردار شدت روشنایی پیکسل (j,k) ام در ۴ تصویر تشدید مغناطیسی است. برای یافتن بردار وزن هر تصویر ویژه، سعی بر این است که نسبت سیگنال به نویز تصویر مورد نظر بیشینه شده؛ همچنین ضرب داخلی بردار ویژه با الگوهای بافت‌های نامطلوب صفر شود [۳۰].

در این مرحله تصاویر ویژه مربوط به هر یک از بافت‌های مورد نظر به دست آمد. این مرحله به کمک نرم‌افزار *Eigentool* (بیمارستان هنری فورد، میشیگان، آمریکا) انجام شد. همان‌طور که در شکل (۹) دیده می‌شود، ناحیه CE در همه تصاویر ویژه نمود دارد. حضور این ناحیه در تصویر ویژه باقیمانده نشان می‌دهد که این ناحیه، علاوه بر راستاهای شدت روشنایی ماده خاکستری، ماده سفید و مایع مغزی- نخاعی، در راستای دیگری نیز مقدار دارد.

۲-۹- استخراج ویژگی از تصاویر ویژه

پس از تجزیه به تصاویر ویژه و پیدا کردن اثر حجم‌های جزئی ناشی از بافت‌های اصلی مغز در ناحیه CE ، هیستوگرام‌های نواحی مطلوب از تصاویر ویژه حاصل، استخراج شدند. شکل (۱۰) نتیجه این قسمت از کار را برای دو بیمار با بیشتر و کمتر از ۵۰٪ کاهش حجم ناحیه CE نمایش می‌دهد. همان‌طور که از روی شکل دیده می‌شود بین هیستوگرام‌های ردیف بالا و پایین تفاوت‌های محسوسی از نظر شکل ظاهری وجود دارد.

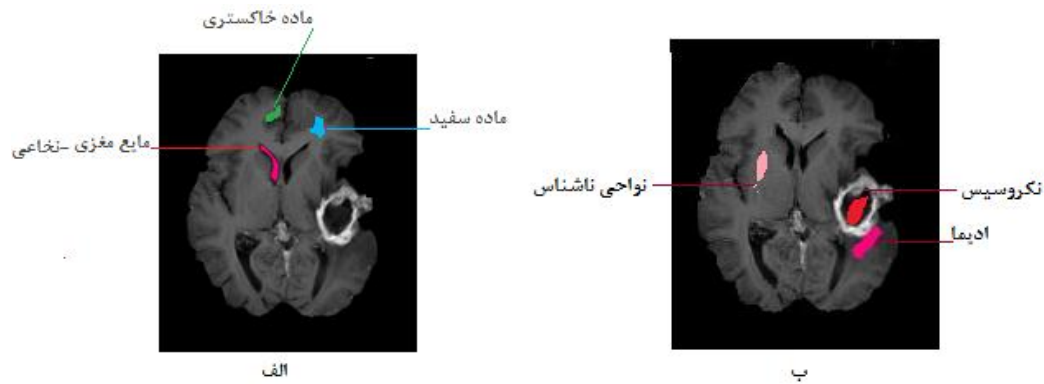
مغزی- نخاعی - که مطمئن هستیم در این بافت‌ها قرار دارند- به صورت دستی، انتخاب کردیم [شکل (۸)]. در ضمن هر تصویر ممکن بود شامل نواحی غیرمطلوب مثل نواحی نکروسیس، ادیما و ... باشد. نمونه‌هایی از این نواحی نیز در نظر گرفته شد تا بتوانیم نواحی مطلوب را با دقت بیشتری استخراج کنیم. هر نمونه استخراج شده متشکل از تعدادی پیکسل بود، به طوری که تعداد پیکسل‌های هر نمونه و محل دقیق آن‌ها مشخص شد. شدت روشنایی هر پیکسل در چهار روش تصویربرداری تعیین شد و به عنوان چهار ویژگی برای آن پیکسل در نظر گرفته شد. سپس، همسایگی 5×5 برای هر پیکسل در چهار روش در نظر گرفته شد. میانگین و انحراف استاندارد شدت روشنایی در این همسایگی در چهار روش و به عنوان ویژگی‌های دیگر در نظر گرفته شد. در مجموع برای هر پیکسل از نمونه انتخابی، ۱۲ ویژگی بدست آمد. سپس با استفاده از طبقه‌بند KNN^{20} بردار ویژگی استخراج شده برای هر پیکسل را به یکی از گروه‌های موجود نسبت دادیم.

نمونه‌های در نظر گرفته شده در ۴ تصویر موجود، به عنوان الگوی بافت دلخواه و سایر پیکسل‌ها از نواحی دیگر، به عنوان الگوی نامطلوب در بخش‌بندی بافت مورد نظر در نظر گرفته شدند.

هر تصویر ویژه با استفاده از یک بردار وزن ساخته می‌شود که فضای چهار تصویر اولیه تشدید مغناطیسی را به فضای ویژگی مورد نظر می‌نگارد:

$$E_{ijk} = \sum_{i=1}^4 w_i v_{jk} = \vec{W} \cdot \vec{v}_{jk} \quad (6)$$

²⁰K-Nearest Neighbor Method

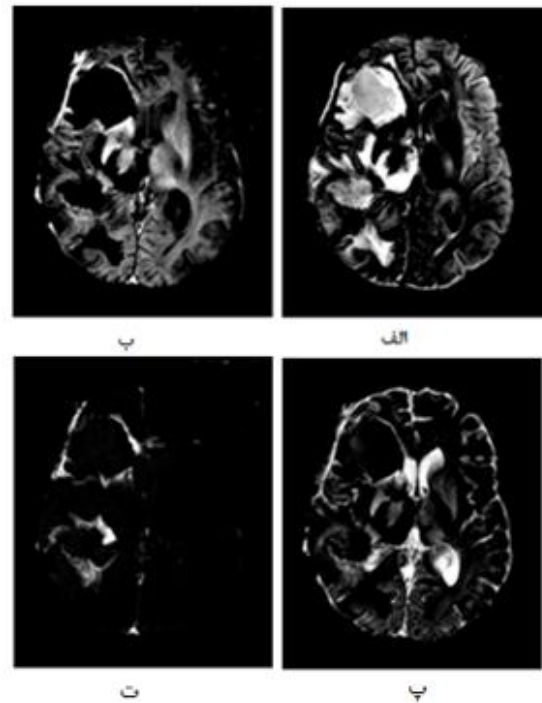


شکل (۸) - انتخاب نمونه‌هایی از بافت‌های ماده خاکستری، ماده سفید و مایع مغزی-نخاعی (ب) انتخاب نمونه‌هایی از بافت‌های ادیما، نکروسیس و نواحی ناشناس.

پیکسل‌های موجود در ناحیه مطلوب است. پراکندگی، ویژگی دوم هیستوگرام است که دومین گشتاور است و ناهمگنی ناحیه را نشان می‌دهد. میزان عدم تقارن به عنوان سومین ویژگی آماری هیستوگرام استفاده شد. مشخصه آخر میزان کشیدگی هیستوگرام بود که با شکل قله هیستوگرام رابطه‌ای مستقیم دارد. بدین ترتیب با استخراج چهار ویژگی آماری هیستوگرام از هر یک از سه تصویر ویژه حاصل، ۱۲ ویژگی برای استفاده در پیش‌بینی نتیجه درمان به دست آمد.

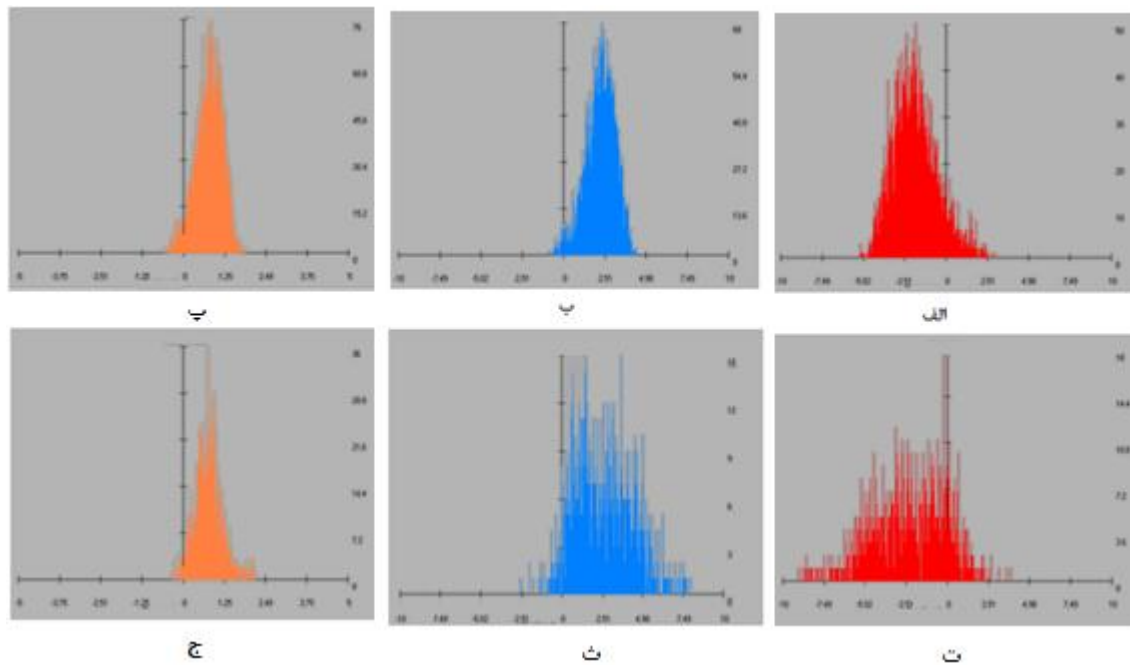
۲-۱۰- مدل‌سازی برای پیش‌بینی نتیجه درمان

از مدل رگرسیون خطی برای پیش‌بینی نتیجه درمان استفاده شد. مدل رگرسیون خطی به دو صورت ساده و چندگانه استفاده شد. در مدل ساده، تنها از یک متغیر ورودی برای تخمین متغیر خروجی استفاده شد در حالی که تعداد متغیرهای ورودی برای مدل رگرسیون چندگانه بیشتر بود.



شکل (۹) - نتایج تجزیه تصاویر ساختاری به تصاویر ویژه (الف) تصویر ویژه ماده خاکستری (ب) تصویر ویژه ماده سفید (پ) تصویر ویژه مایع مغزی-نخاعی (ت) تصویر باقیمانده

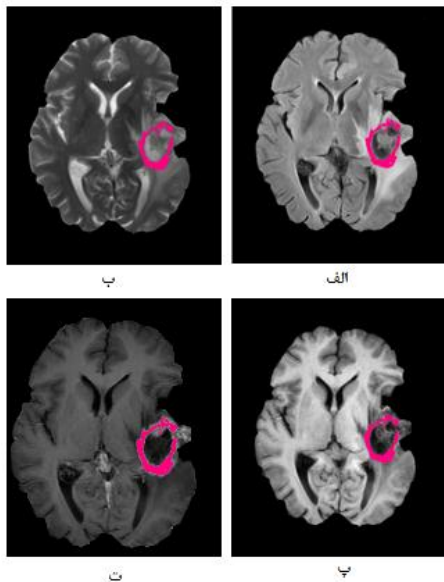
در این مرحله چهار ویژگی آماری اصلی در هیستوگرام را استخراج کردیم. ویژگی اول، گشتاور اول هیستوگرام و یا همان میانگین آن است که میانگین شدت روشنایی‌های



شکل (۱۰) - هیستوگرام‌های میانگین برای بیماران با پاسخ بیشتر از ۵۰ درصد (ردیف بالا) و کمتر از ۵۰ درصد (ردیف پایین). الف و ت) تصویر ویژه ماده خاکستری. ب و پ) تصویر ویژه ماده سفید. ج و ح) تصویر ویژه مایع مغزی-مخاعی.

۳- نتایج

به منظور بررسی کارایی روش و دقیق بودن آن ناحیه توموری استخراج شده در این روش [شکل (۱۱)] را با ناحیه توموری استخراج شده به صورت دستی با کمک فردی ماهر مقایسه کردیم. شکل (۱۲) همبستگی حجم ناحیه توموری استخراج شده با استفاده از روش جدید را بر حسب حجم ناحیه توموری که فرد ماهر آنرا استخراج کرده؛ نشان می‌دهد. همانطور که از نمودار مشخص است همبستگی بین آنها زیاد است ($R^2=0.968$) و این نشان‌دهنده کارایی زیاد روش است.



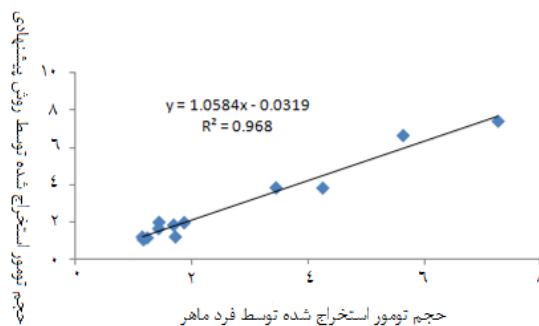
شکل (۱۱) - ناحیه CE انتخاب شده در مقطع مرکزی چهار نوع تصویر ساختاری MRI از یک نمونه الف) تصویر FLAIR ب) تصویر با وزن T2 پ) تصویر با وزن T1 ت) تصویر با وزن T1 بعد از تزریق ماده حاجب.

مقدار زیاد S و مقادیر کم $FPVF$ و $FNVF$ نشان‌دهنده نتایج بخش‌بندی مناسب هستند. نتایج مربوط به این معیارهای کمی برای هر بیمار و میانگین آنها در جدول (۲) آمده است. همان‌طور که از جدول مشخص است، میانگین معیار شباهت مقدار زیاد $۰/۹۷/۲$ است در حالی که میانگین $FPVF$ و $FNVF$ به ترتیب برابرند با: $۰/۴۸$ و $۰/۲۴$ که مقادیر کمی هستند. این نتایج نشان‌دهنده آن است که در این الگوریتم خطای طبقه‌بندی نادرست و خطای از دست دادن یک پیکسل توموری بسیار کم است. مقایسه نتایج به دست آمده با پژوهش‌های قبلی [۳۱-۳۳] نشان‌دهنده دقت زیاد روش است. به عنوان مثال، در منبع [۳۳] معیار شباهت $۰/۹۶$ و خطای ناشی از طبقه‌بندی نادرست $۰/۵$ است. و در مرجع [۳۲] معیار شباهت $۰/۹۵$ گزارش شده است.

جدول (۲) - نتایج ارزیابی کمی بخش‌بندی تومور ۱۲ بیمار تحت

بررسی در این مطالعه

بیمار	معیارهای حجمی (%)		
	S	$FPVF$	$FNVF$
۱	۹۶/۷	۰/۴۸	۰/۲۱
۲	۹۸/۹	۰/۳۷	۰/۱۸
۳	۹۷/۴	۰/۵۲	۰/۱۶
۴	۹۵/۷	۰/۴۱	۰/۱۷
۵	۹۸/۴	۰/۳۵	۰/۱۹
۶	۹۷/۳	۰/۵۱	۰/۲۷
۷	۹۶/۸	۰/۴۳	۰/۱۷
۸	۹۸/۷	۰/۲۳	۰/۱۲
۹	۹۵/۲	۰/۷۲	۰/۵۱
۱۰	۹۶/۹	۰/۴۲	۰/۱۶
۱۱	۹۷/۳	۰/۶۱	۰/۳۵
۱۲	۹۷/۱	۰/۷۲	۰/۴۳
میانگین	۹۷/۲	۰/۴۸	۰/۲۴



شکل (۱۲) - نمودار همبستگی بین حجم تومور در روش پیشنهادی و تومور استخراج شده فرد ماهر. به منظور ارزیابی عملکردی الگوریتم ارائه شده برای بخش‌بندی از سه معیار حجمی استفاده کردیم که عبارتند از: شاخص شباهت (S) ، $FPVF^{21}$ و $FNVF^{22}$. برای تصویری مشخص فرض کنید که A_i و B_i به ترتیب نشان‌دهنده پیکسل‌هایی باشند که در بخش‌بندی دستی و بخش‌بندی به کمک الگوریتم ارائه شده، استخراج شده‌اند و $|A_i|$ تعداد پیکسل‌هایی است که در A_i ، $|B_i|$ تعداد پیکسل‌هایی است که در B_i قرار دارند. معیار شباهت به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$S = \frac{2|A_i \cap B_i|}{|A_i| + |B_i|} \quad (7)$$

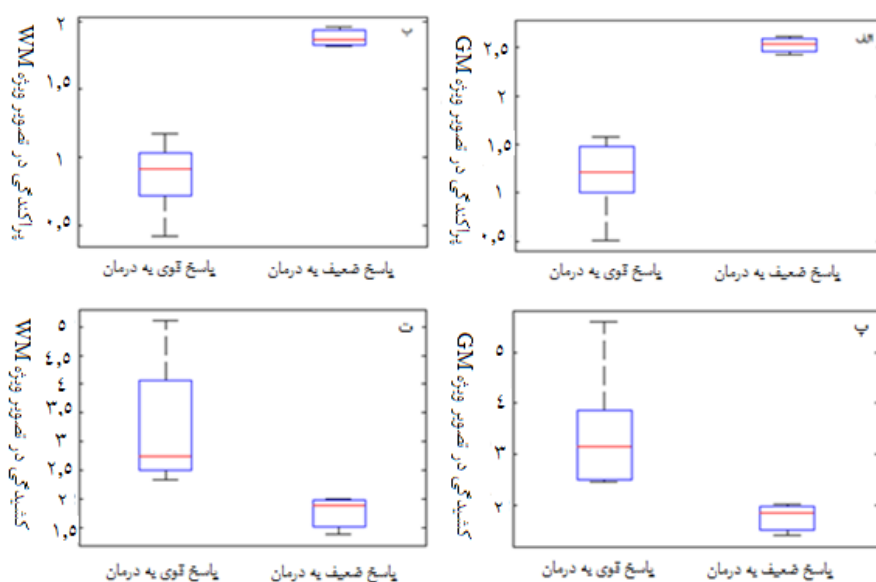
معیار شباهت بیش از $۰/۷۰$ نشان‌دهنده نتایج عالی برای بخش‌بندی است [۲۷]. $FPVF$ خطای ناشی از عدم طبقه‌بندی مناسب در کلاس i و $FNVF$ خطای ناشی از نادیده گرفتن پیکسل مطلوب در کلاس i است و به صورت زیر تعریف می‌شوند:

$$FPVF = \frac{|B_i| - |A_i \cap B_i|}{|A_i|} \quad (8)$$

$$FNVF = \frac{|A_i| - |A_i \cap B_i|}{|A_i|} \quad (9)$$

²¹False Positive Volume Function

²²False Negative Volume Function



شکل (۱۳) - نمودار جعبه‌ای مربوط به توزیع چند ویژگی به دست آمده برای دو گروه از بیماران که در آنها، آستانه میزان پاسخ به درمان، ۵۰ درصد در نظر گرفته شده است. الف) ویژگی پراکندگی به دست آمده از تصویر ویژه ماده خاکستری برای دو گروه از بیماران. ب) ویژگی پراکندگی به دست آمده از تصویر ویژه ماده سفید برای دو گروه از بیماران. پ) ویژگی کشیدگی به دست آمده از تصویر ویژه ماده خاکستری برای دو گروه از بیماران. ت) ویژگی عدم تقارن به دست آمده از تصویر ویژه ماده سفید برای دو گروه از بیماران.

(بیشترین) ضریب رگرسیون شدند، در جدول (۳) نمایش داده شده‌اند. همان‌طور که در این جدول دیده می‌شود، پراکندگی به دست آمده از هیستوگرام‌های ناحیه مطلوب تصویر ویژه ماده خاکستری، بیشترین قدرت پیش‌بینی و معتبرترین جواب را در بین ویژگی‌های موجود دارد به طوری که دارای بیشترین میزان همبستگی (۰/۹۱) با P -value کمتر از ۰/۰۰۰۰۴) با میزان کاهش نسبی در حجم ناحیه CE تومور است. این در حالی است که نتایج به دست آمده از تحلیل با استفاده از ویژگی پراکندگی تصویر ویژه مایع مغزی - نخاعی اعتبار کمتری دارد.

۳-۲- نتایج مربوط به تحلیل رگرسیون چندگانه

در ادامه برای رسیدن به معادلات با توانایی پیش‌بینی بیشتر، از تحلیل رگرسیون چندگانه استفاده شد. نتایج به دست

در ادامه از نواحی توموری استخراج شده، به منظور پیش‌بینی نتیجه درمان بیماران با بواسیزوماب استفاده شد. شکل (۱۳) توزیع چند ویژگی استخراج شده برای دو گروه از بیماران را که دارای پاسخ‌های به ترتیب بیشتر از ۵۰ درصد و کمتر از ۵۰ درصد به درمان بودند؛ نمایش می‌دهد. همان‌طور که در این شکل دیده می‌شود، بعضی ویژگی‌های به دست آمده از قبیل پراکندگی، عدم تقارن و کشیدگی هیستوگرام‌های نواحی مطلوب در برخی تصاویر ویژه، به نحو مناسبی می‌توانند بین دو گروه از بیماران تمایز قائل شوند.

۳-۱- نتایج مربوط به تحلیل رگرسیون ساده

پس از بررسی ویژگی‌های مختلف استخراج شده، از بین ۱۲ ویژگی موجود، ویژگی‌هایی که منجر به دقیق‌ترین

روش را با روش بخش‌بندی دستی مقایسه کردیم. نتایج نشان‌دهنده کارایی زیاد روش خودکار بود.

در ادامه از ناحیه CE استخراج شده تومور، به منظور پیش‌بینی نتیجه درمان بیماران دارای تومور مغزی GBM به داروی بواسیزوماب استفاده شد. هدف اصلی داروهای ضد تکوین عروق خونی، به حالت عادی بازگرداندن وضعیت عروق خونی در تومور است. این امر سبب می‌شود امکان نفوذ ماده کاتراست به ناحیه توموری کمتر شود و در نتیجه اندازه ناحیه CE کوچکتر شود؛ لذا ناحیه CE تومور برای تحلیل در نظر گرفته شد.

نقش کاربر در ایجاد تصاویر ویژه نیز سبب تغییر ویژگی‌های استخراج شده در هر مرحله می‌شود. لذا در این مطالعه با استفاده از روشی مستقل از کاربر نواحی اولیه از سه بافت مورد نظر (ماده خاکستری، ماده سفید و مایع مغزی-نخاعی) برای تشکیل تصاویر ویژه انتخاب شدند و بدین ترتیب نقش کاربر به طور کلی حذف شد.

در این بخش روش متعامدسازی گرام-اشمیت و استفاده از تصاویر ویژه به دلیل قابلیت زیاد در تولید ویژگی‌های مناسب از تصاویر ساختاری MRI به کار گرفته شد. ویژگی‌های به دست آمده از هیستوگرام‌های تصاویر ویژه به نوعی می‌توانند نشان‌دهنده وضعیت بیماری باشند.

میانگین بیشتر برابر با روشنایی بیشتر ناحیه CE است و این با نفوذ ماده کاتراست بیشتر به این ناحیه متناسب است؛ پس میانگین بیشتر به معنای حادث‌تر بودن وضعیت تومور است. پارامتر دیگر پراکندگی است که مقدار بیشتر آن به معنای میزان پاسخ‌دهی کمتر است. دلیل این مشاهده آن است که هرچه بافت توموری ناهمگن‌تر باشد، تومور مورد نظر بدخیم‌تر، کشنده‌تر و در نتیجه احتمال درمان آن کمتر

آمده برای چند ترکیب مختلف ویژگی‌ها در جدول (۴) دیده می‌شود. همان‌طور که در این جدول دیده می‌شود، با استفاده از سه ویژگی پراکندگی، عدم تقارن و کشیدگی تصویر ویژه ماده خاکستری به همراه ویژگی کشیدگی تصویر ویژه ماده سفید، به ضریب رگرسیون $0/904$ و یا ضریب همبستگی چندگانه $0/95$ دست یافتیم.

به منظور ارزیابی توانایی مدل رگرسیون چندگانه در پیش‌بینی نتایج بیماران جدید، از روش $LOCV^{23}$ استفاده شد. در همه موارد از تحلیل رگرسیون خطی چندگانه در جدول (۴) -که دارای بیشترین ضریب رگرسیون است- استفاده شد. در شکل (۱۴) نتایج به دست آمده از روش $LOCV$ با نتایج واقعی مقایسه شده‌اند.

۴- بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه، برای استخراج ناحیه توموری از تصاویر چند پارامتری شدید مغناطیسی در بیماران مبتلا به تومور مغزی GBM روشی نیمه خودکار معرفی شد. نقش کاربر در انتخاب ناحیه مطلوب سبب کاهش دقت در انتخاب ناحیه مطلوب می‌شود؛ لذا برای حذف نقش کاربر و افزایش قابلیت تکرارپذیری، روشی مستقل از کاربر برای انتخاب ناحیه CE ارائه شد. یکی دیگر از مزیت‌های این روش نیاز نداشتن به هیچ پارامتر ابتدایی است و تمام پیکسل‌های توموری بدون توجه به محل آن‌ها، آشکار می‌شوند.

کارایی روش و دقیق بودن آن، با مقایسه ناحیه توموری استخراج شده در این روش با ناحیه توموری استخراج شده به صورت دستی توسط فردی ماهر بررسی شد ($R2=0.968$). همچنین با استفاده از سه معیار کمی، کارایی

²³Leave One Out-Cross Validation

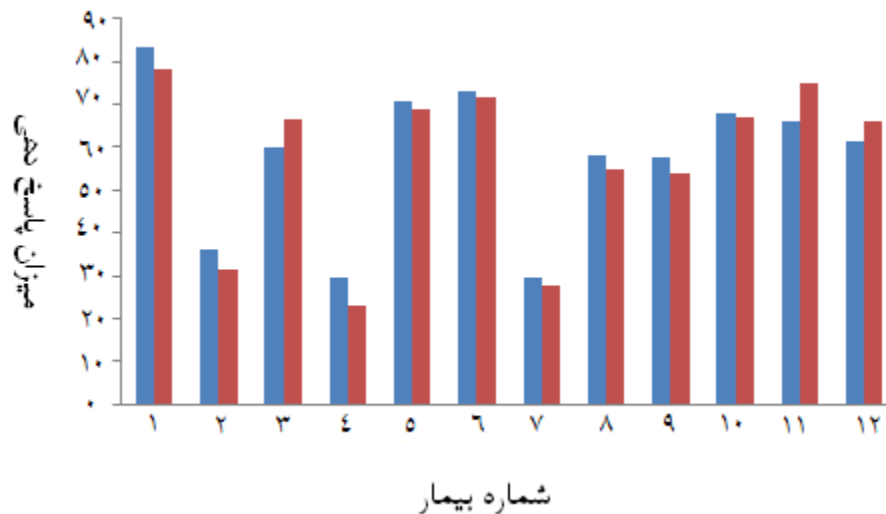
است. از طرف دیگر میزان پراکندگی هیستوگرام هر ناحیه، متناظر با میزان ناهمگنی تصویر بافت آن ناحیه است و پراکندگی بیشتر به معنای پاسخ‌دهی کمتر است. پارامتر دیگر کشیدگی است که میزان کشیدگی بیشتر متناظر با متمرکز بودن هیستوگرام حول یک شدت روشنایی مشخص و همگن بودن بیشتر ناحیه تحت بررسی است؛ پس هر چه کشیدگی بیشتر باشد، ناحیه توموری همگن‌تر است و این متناظر با پاسخ بهتر به درمان است.

جدول (۳)- مهم‌ترین ویژگی‌های به دست آمده و معادلات پیش‌بینی نتیجه درمان برحسب آن‌ها به همراه نتایج آماری مربوط به هر حالت

ویژگی	معادله پیش‌بینی	ضریب رگرسیون (R^2)	اندازه ضریب همبستگی (R)	P-Value
std_{GM}	$Y = -3.337(std_{GM}) + 3.4156$	۰/۸۳۶	۰/۹۱۴	$P < ۰/۰۰۰۰۴$
std_{WM}	$Y = -2.420(std_{WM}) + 2.491$	۰/۸۰۳	۰/۸۹۶	$P < ۰/۰۰۰۰۸$
std_{CSF}	$Y = -0.514(std_{CSF}) + 0.772$	۰/۳۷۵	۰/۶۱۲	$P < ۰/۰۰۴$
$kurt_{GM}$	$Y = 3.033(kurt_{GM}) + 1.442$	۰/۲۶۵	۰/۵۱۵	$P < ۰/۰۰۵$
$skew_{GM}$	$Y = -0.963(skew_{GM}) + 0.301$	۰/۱۷۹	۰/۴۲۴	$P < ۰/۰۰۵$

جدول (۴)- نتایج به دست آمده با استفاده از تحلیل رگرسیون چندگانه

درجه اعتبار F	ضریب رگرسیون (R^2)	معادله پیش‌بینی	ویژگی‌های مورد استفاده
۰/۰۰۰۲۸۴	۰/۸۲۷	$Y = -0.286(std_{GM}) + 0.049(std_{WM}) + 0.949$	$std_{GM} + std_{WM}$
۰/۰۰۰۱۵	۰/۸۳۹	$Y = -0.366(std_{GM}) + 0.136(std_{WM}) + 0.103(std_{CSF}) + 0.923$	$std_{GM} + std_{WM} + std_{CSF}$
۰/۰۰۰۲۴۳	۰/۸۹۹	$Y = -0.228(std_{GM}) + 0.215(skew_{GM}) + 0.076(kurt_{GM}) + 0.738$	$std_{GM} + skew_{GM} + kurt_{GM}$
۰/۰۰۰۱۱	۰/۹۰۴	$Y = -0.229(std_{GM}) + 0.0265(kurt_{WM}) + 0.061(kurt_{GM}) + 0.234(skew_{GM}) + 0.713$	$std_{GM} + kurt_{WM} + kurt_{GM} + skew_{GM}$



شکل (۱۴)- نتایج به دست آمده برای مقادیر پاسخ‌دهی بیماران به درمان، حاصل از پیش‌بینی به کمک روش LOC (آبی، چپ) در مقایسه با نتایج واقعی پاسخ‌دهی بیماران به درمان (قرمز، راست)

جدول (۵) - ضرایب همبستگی بین ویژگی‌های استخراج شده در مدل رگرسیون خطی چندگانه

ویژگی‌ها	ضریب همبستگی در این کار	ضریب همبستگی در [۱۲]
پراکندگی <i>GM</i> و کشیدگی <i>GM</i>	۰/۰۰۵	۰/۰۰۱
پراکندگی <i>GM</i> و عدم تقارن <i>GM</i>	۰/۱۴	۰/۱۵
پراکندگی <i>GM</i> و پراکندگی <i>WM</i>	۰/۹۶	۰/۹۵

مقایسه این نتایج با نتایج به دست آمده در منبع [۱۲] [جدول (۶)] نشان‌دهنده دقت زیاد این روش است. علاوه بر این، در روش پیشنهاد شده محدودیت وابستگی به کاربر حذف شده است که این سبب افزایش دقت و تکرارپذیری روش می‌شود. برای بررسی تکرارپذیری روش، هر ویژگی را چهار بار محاسبه کردیم. جدول (۷) نشان‌دهنده ضریب تکرارپذیری [۳۴] برای ویژگی‌های مختلف است. همان‌طور که از جدول مشخص است، ویژگی‌ها از قابلیت تکرارپذیری زیادی برخوردارند. قابلیت تکرارپذیری زیاد ویژگی‌ها نشان‌دهنده وابستگی کم روش به نویز و دیتا است.

جدول (۶) - مقایسه نتایج به دست آمده در مدل رگرسیون خطی چندگانه

ویژگی‌ها	ضریب همبستگی در این کار	ضریب همبستگی در [۱۲]
پراکندگی <i>GM</i> و پراکندگی <i>WM</i>	۰/۸۳	۰/۷۳
پراکندگی <i>GM</i> ، کشیدگی <i>GM</i> و عدم تقارن <i>GM</i>	۰/۸۹	۰/۸۷

روش ارائه شده تنها برای داده‌هایی از بیماران بررسی شد که دارای تومور مغزی از نوع *GBM* بودند و درمان بواسیزوماب به آنها اعمال شده بود. می‌توان در آینده توانایی روش ارائه شده را برای داده‌های متنوع‌تری نیز بررسی کرد. همچنین می‌توان ویژگی‌های بافت‌های نواحی ادیما و نکروسیس را ارزیابی و تحلیل کرد.

برای یافتن روابط موجود بین هر یک از ویژگی‌های استخراج شده و میزان پاسخ‌دهی بیماران در زمان ۱ تا ۴ ماه پس از درمان، از تحلیل رگرسیون خطی استفاده شد. همان‌طور که از جدول (۳) مشخص است، مدل خطی ساده‌ی ایجاد شده دارای قابلیت زیادی برای پیش‌بینی نتایج درمان است. طبق این جدول، پراکندگی هیستوگرام حاصل از تصویر ویژه ماده خاکستری بهترین و معتبرترین ویژگی برای پیش‌بینی میزان پاسخ‌دهی بیماران به درمان است.

علاوه بر تحلیل رگرسیون خطی ساده، تحلیل رگرسیون خطی چندگانه نیز برای رسیدن به پیش‌بینی دقیق‌تر به کار گرفته شد. علت اینکه در این حالت، نتایج بهتری در مقایسه با مدل ساده به دست آمد آن بود که هر یک از چند ویژگی استفاده شده در مدل خطی چندگانه، به تنهایی توانایی نسبتاً خوبی در پیش‌بینی میزان پاسخ‌دهی بیماران داشتند و از طرف دیگر همبستگی زیادی با یکدیگر نداشتند [جدول (۴)].

همان‌طور که در جدول (۵) دیده می‌شود همبستگی زیادی بین دو ویژگی پراکندگی تصویر ویژه ماده خاکستری و پراکندگی تصویر ویژه ماده سفید وجود دارد که دلیل آن این است که اجزای ماده خاکستری و ماده سفید هر دو به ساختارهای نورونی سالم در مغز اشاره می‌کنند. به همین علت است که افزودن ویژگی پراکندگی تصویر ماده سفید به پراکندگی ماده خاکستری برای تحلیل رگرسیون چندگانه [جدول (۴)] منجر به افزایشی تنها به میزان ۰/۰۰۱ در ضریب رگرسیون در مقایسه با حالت ساده [جدول (۳)] شده است. همان‌طور که در جدول (۶) دیده می‌شود، در منبع [۱۲] نیز نتایجی مشابه این کار به دست آمده است.

در این بخش هم‌چنین تحلیل *LOCV* برای داده‌ها انجام، و نتایج آن با میزان واقعی پاسخ‌دهی بیماران به درمان مقایسه شد. همان‌طور که در شکل (۱۴) مشاهده می‌شود، نتایج پیش‌بینی شده به مقادیر واقعی پاسخ آنها به درمان نزدیک است.

- [10] Norden A.D., Young G.S., Stayesh K., Muzikansky A., Klufas R., Ross G.L., Ciampa A.S., Ebbeling L.G., Levy B., Drappatz J., Kesari S., Wen P.Y., Bevacizumab for Recurrent Malignant Gliomas: Efficacy, toxicity, and patterns of recurrence; *Journal of Neurology*, 2008; 70: 779- 787.
- [11] Sathornsumetee S., Cao Y., Marcello J.E., Herndon J.E., McLendon R.E., Desjardins A., Fridman H.S., Dewirst M.W., Vredenburgh J.J., Rich J.N., Tumor Angiogenic and Hypoxic Profiles Predict Radiographic Response and Survival in Malignant Astrocytoma patients Treated with Bevacizumab and Irinotecan; *Journal of Clinical Oncology*, 2008; 26(2): 271-278.
- [12] Najafi M., Soltanian-Zadeh H., Jafari-khouzani K., Scarpace L., Mikkelsen T., Prediction of Glioblastoma multiform response to Bevacizumab treatment using multi-parametric MRI; *Journal of Plos one*, 2012; 7: 1-11.
- [13] Christensen J.D., Normalization of Brain Magnetic Resonance Images using Histogram Even- order Derivative Analysis; *Magnetic Resonance Imaging*, 2003; 21(7): 817- 820.
- [14] Zhang Y., Brady M., Smith S., Segmentation of Brain Images through a Hidden Random Field Model and the Expectation Maximization Algorithm; *IEEE Trans Med Image*, 2001; 20: 45-57.
- [15] Nyul L.G., Udupa J.K., On Standardizing the MR Intensity Scale; 1999; 42: 1072- 1081.
- [16] Schroeter P., Vesin J.M., Langenberger T., Meuli R., Robust Parameter Estimation of Intensity Distribution for Brain Magnetic Resonance Images; *IEEE Trans Med Image*, 1998; 17: 172- 186.
- [17] Clark M.C., Goldgof B., Veltuizen R., Murtagh F.R., Silbiger M.S., Automatic Tumor Segmentation Using Knowledge- based Techniques; *IEEE Trans Med*, 1998; 17: 187-201.
- [18] Somasundaram K., Kalaiselvi T., Fully Automatic Brain Extraction Algorithm for Axial T2-Weighted Magnetic Resonance Images; *Computers in Biology and Medicine*, Elsevier, 2010; 40: 811-822.
- [19] Smith S.M., Fast Robust Automated Brain Extraction; *Human Brain Mapping*, 2002; 17: 143-155.
- [20] Shattuck D.W., Sandor-Leahy S.R., Schaper K.A., Rottenberg D.A., Leahy R.M., Magnetic Resonance Image Tissue Classification Using a Partial Volume Model; *Neuroimage*, 2001; 13(5): 856- 876.
- [21] Ashburner J., Friston K.J., Voxel Based Morphometry: the Methods; *Neuroimage*, 2000; 11: 805-821.
- [22] Atkins M.S., Mackiewicz B.T., Fully Automatic Segmentation of the Brain in MRI; *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 1998; 1(17): 89-107.
- [23] Zhuang A.H., Valentino D.J., Toga A.W., Skull-stripping Magnetic Resonance Brain Images Using a Model based Level Set; *Neuroimage*, 2006; 32(1): 79-92.
- [24] Hartley S.W., Scher A.I., Korf E.S.C., White L.R., Launer L.J., Analysis and Validation of Automated

جدول (۷) - ضریب تکرارپذیری برای ویژگی‌های مختلف

ویژگی	ضریب تکرارپذیری
پراکندگی GM	۰/۸۹۱۲
کشیدگی GM	۰/۹۱۸۹
عدم تقارن GM	۰/۸۷۳
میانگین GM	۰/۸۱۲
پراکندگی WM	۰/۸۹۱۸
کشیدگی WM	۰/۹۵۹۲
عدم تقارن WM	۰/۸۴۵۶
میانگین WM	۰/۸۰۲
پراکندگی CSF	۰/۸۷۶
کشیدگی CSF	۰/۸۵۱
عدم تقارن CSF	۰/۸۷۵
میانگین CSF	۰/۸۰۹

۵- مراجع

- [1] Clark M.C., Hall O., Goldgof B., Velthuisen R., Murtagh F., Murtagh R., Silbiger S., Automatic tumor-segmentation using knowledgebased techniques; *IEEE transaction on medical imaging*, 1998; 17: 187-201.
- [2] Fletcher-Health L.M., Hall L.O., Goldgof D.B., Murtagh F.R., Automatic segmentation of non-enhancing brain tumors in 282 M.Prastawa et al," *Medical image analysis; Artificial intelligence in medicine*, 2004; 21: 275-283.
- [3] Cuadra M.B., Gomez J., Haggmann P., Pollo C., Villemure J.G., Dawant B.M., Thiran J.P., Atlas-based segmentation of pathological brains using a model of tumor growth; *Medical image computing and computer-Assisted intervention MICCAI*, Springer, 2002: 380-387.
- [4] Schad L., Bluml S., Zuna I., MR tissue characterization of intracranial tumors by means of texture analysis; *Elsevier*, 1993; 11: 889-896.
- [5] Glioblastoma Multiform (GBM): <http://www.brainumor.org/Glioblastoma/>, retrieved on July 3rd, 2009.
- [6] Holland E.C., Glioblastoma Multiform: The Terminator; in *proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2000; 97(12): 6242-6244.
- [7] Nieder C., Mehta M.P., Jalali R., Combined Radio and Chemotherapy of Brain Tumors in Adult Patients; *Clin Oncol*, 2009; doi: 10.1016/ j. Clon. 2009.5.003. (Article in Press).
- [8] Mueller S., Chang S., Pediatric Brain Tumors: Current Treatment Strategies and Future Therapeutic Approaches; *Journal of Neurotherapeutics*, 2009; 6 (3): 570- 586.
- [9] Jain R.K., Tomaso E., Angiogenesis in Brain tumors; 2007; 8: 610- 622.

- [30] Soltanin-Zadeh H., Windham J.P., Peck D.J., Mikkelsen T., Feature Space Analysis of MRI; *Magnetic Resonance In Medicine*, 1998; 40(3): 443-453.
- [31] Rajendran A., Dhanasekaran R., A Hybrid Method Based on Fuzzy Clustering and Active Contour using GGVF for Brain Tumor Segmentation on MRI Images; *European Journal of Scientific Research*, 2011; 16: 305-313.
- [32] Selvathi D., Selvaraj H., Thamara Selvi S., Hybrid Approach for Brain Tumor Segmentation in Magnetic Resonance Images Using Cellular Neural Networks and Optimization Techniques; *International Journal of Computational Intelligence and Applications*, 2011; 9(1): 17-31.
- [33] Dou W., Ruan S., Chen Y., Bloyet D., Constans J.M., A Framework of Fuzzy Information Fusion For Segmentation of Brain Tumor Tissues on MR images; *Image and Vision Computing*, 2007; 25: 164-171.
- [34] Behzadfar N., Soltanin-Zadeh H., Reproducibility study of brain tumors response to bevacizumab treatment; *International Conference on Medical Information and Bioengineering*, 2011: 106-110.
- Skull Stripping Tools: a Validation Study Based on 296 MR Images from the Honolulu Asia aging Study; *Neuroimage*, 2006; 30: 1179-1186.
- [25] Lee M., Kim J.H., Kim I.Y., Kwon J.S., Kim S.I., Evaluation of Automated and Semi-stripping Algorithm: Similarity Index and Segmentation Error; *Computers in Biology and Medicine*, 2003; 33(6): 495-507.
- [26] Sonka M., Hlavac V., Boyle R., In *Image Processing: Analysis and Machine Vision*; Second Edition, books/ Cole Publishing Company, 1999.
- [27] Taheri S., Ong S.H., Chong V.F.H., Level-set Segmentation of Brain Tumors Using a Threshold-based Speed Function; *Image and Vision Computing*, 2010; 28: 26-37.
- [28] Soltanian-Zadeh H., Windham J.P., Yagle A.E., Optimal Transformation for Correcting Partial Volume Averaging Effects in Magnetic Resonance Imaging; *IEEE Transaction on Nuclear Science*, 1993; 40(4): 1204- 1212.
- [29] Soltanin-Zadeh H., Windham J.P., Peck D.J., Optimal Linear Transformation for MRI Feature Extraction; *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 1996; 15(6): 749-767.