

تعیین ارتباط بین یافته‌های MR Perfusion و ساب تایپ‌های مولکولی با تایپ‌های مننژیوم مغزی

دکتر علی جعفرپور،¹ دکتر حسام قدیریان،² دکتر احمد پوررشیدی،² دکتر عباس امیرجمشیدی^{3*}
دکتر کوروش کریمی یارندی،⁴ مریم فارسی،⁵ عطیه اشهان⁶

چکیده:

زمینه و هدف: مننژیوم‌ها شایع‌ترین تومورهای اولیه مغز هستند که 15 تا 20 درصد از کل تومورهای اولیه مغز را تشکیل می‌دهند. تمایز بین مننژیوم‌های بدخیم و خوش‌خیم قبل از جراحی، هم برای برنامه‌ریزی درمان و هم برای ارزیابی پیش‌آگهی مهم است. یکی از روش‌های پیشنهاد شده برای افتراق مننژیوم‌های بدخیم از خوش‌خیم، استفاده از MR Perfusion است؛ اما تا کنون مطالعات محدودی بر روی توانایی افتراق انواع مننژیوم‌ها با MR Perfusion انجام شده است. بنابراین مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین ساب تایپ‌های مولکولی با MR Perfusion در بیماران مبتلا به مننژیوم مغزی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه آینده‌نگر، تمامی بیماران مبتلا به مننژیوم مغزی مراجعه کننده به بیمارستان سینای تهران در سال‌های 1400 تا 1403 مورد بررسی قرار گرفتند. بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، پس از بستری شدن، تحت MR Perfusion مغز قرار گرفتند. پس از عمل نیز نمونه پاتولوژیک از بیماران به دست آمد و علاوه بر تعیین گرید Conventional تومور، بررسی‌های مولکولی شامل S100, EGFR Amplification, ki67 توسط پاتولوژیست انجام و نتایج ثبت شد. در نهایت اطلاعات به دست آمده از MR Perfusion با یافته‌های پاتولوژیک جهت بررسی ارتباط بین ساب تایپ‌های مولکولی با MR Perfusion در بیماران مبتلا به مننژیوم مغزی و همچنین توانایی تشخیصی پارامترهای MR Perfusion برای تشخیص گریدهای مختلف مننژیوما مورد تحلیل قرار گرفت. جهت بررسی تفاوت بین گروه‌ها در متغیرهای پیوسته، از آزمون OVA (Pairwise Bonferroni) استفاده گردید. سطح معنی‌داری کمتر از 0/05 در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بیست و پنج بیمار بررسی شدند. میانگین سنی آنها $55/08 \pm 12/07$ سال بود و 17 بیمار (68%) زن بودند. Ki67، 4 بیمار (16%) بیشتر از ده درصد، 1 بیمار 5-10 درصد (4%) و در 20 بیمار (80%) در محدوده کمتر از 5 درصد بود. EGFR در تمام بیماران منفی بود و S100 تنها در یک بیمار Strongly Positive (4%) بود. شایع‌ترین تظاهر بیماری (76%)، سردرد بود. یافته‌ها نشان دهنده این موضوع بود که rCBF و rCBV اختلاف آماری معنی‌داری بین تومورهای گرید پایین با تومورهای گرید بالا داشتند ($P\text{-values} < 0.05$) و در مننژیوم‌های آناپلاستیک، این شاخص‌ها به طور معنی‌داری اعداد بالاتری را نسبت به سایر انواع مننژیوم‌ها داشتند. اگرچه مقادیر Cut-off محاسبه شده برای rCBF و rCBV از لحاظ کاربرد بالینی قابل توجه بودند، اما از نظر آماری معنادار نبودند.

نتیجه‌گیری: مقادیر MR Perfusion (rCBF و rCBV) تفاوت آماری معنی‌داری بین گریدهای مختلف مننژیوما دارد و ممکن است بتوان از آنها به عنوان پارامتر تشخیصی پیش از عمل برای مدیریت بهتر بیماران مبتلا به این تومورها استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: MRI perfusion، مننژیوما، مننژیوم آتیبیک، مننژیوم آناپلاستیک، Molecular Subtype

نویسنده پاسخگو: دکتر عباس امیرجمشیدی

تلفن: 02163121466

E-mail: abamirjamshidi@yahoo.com

¹ دستیار گروه جراحی مغز و اعصاب، بخش جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا

² استادیار گروه جراحی مغز و اعصاب، بخش جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا

³ استاد گروه جراحی مغز و اعصاب، بخش جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا

⁴ دانشیار گروه جراحی مغز و اعصاب، بخش جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا

⁵ کارشناس، مرکز تصویربرداری بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

⁶ دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ وصول: 1404/04/23

تاریخ پذیرش: 1405/01/08

زمینه و هدف

مننژیوماها شایع‌ترین تومورهای داخل جمجمه‌ای هستند که 30% از کل نئوپلاسم‌های اولیه داخل جمجمه‌ای را تشکیل می‌دهند. مننژیوماها اغلب افراد میانسال را درگیر می‌کنند و گفته می‌شود که احتمالاً از سلول‌های Arachnoid Cap مشتق می‌شوند.^{1,2}

اگرچه مننژیوماها اکثراً خوش‌خیم هستند، اما تا 20% از مننژیوماها آتیپیک یا بدخیم هستند و در این موارد، تهاجمی‌تر با میزان عود بالاتر هستند. وسعت برداشت اولیه تومور و گرید بافت‌شناسی، پیش‌بینی‌کننده‌های مهمی برای عود تومور هستند. بنابراین، آگاهی از گرید بافت‌شناسی می‌تواند در برنامه‌ریزی جراحی و رادیوتراپی مفید باشد.^{3,4}

اگرچه روش تشخیصی معمول، MRI مغز با بدون و ماده حاجب داخل وریدی است و معمولاً قادر به تشخیص مننژیوم است، اما گاهی اوقات ممکن است به دلیل محل یا اندازه توده، تشخیص محل توده به عنوان اینترا آگزیا یا اکسترا آگزیا دشوار باشد. همچنین تمایز زیرگروه‌های مختلف مننژیوم‌های تیپیک و تشخیص مننژیوم‌های تیپیک از آتیپیک/بدخیم ممکن است از طریق سکانس‌های MRI معمول امکان‌پذیر نباشد. تشخیص مننژیوم‌ها از سایر توده‌های اکسترا آگزیا مبتنی بر دورا، مانند بیماری با بدخیمی اولیه شناخته شده که توده اکسترا آگزیا مبتنی بر دورا در داخل جمجمه دارد، تنها با سکانس‌های T1 و T2 تیپیک دشوار خواهد بود. تمایز مننژیوم‌های کیستیک از سایر نئوپلاسم‌های Rim-Enhancing/Necrotic، مانند گلیوبلاستوما، مولتی‌فرم، نیز می‌تواند دشوار باشد، به خصوص زمانی که توده بزرگ باشد و تشخیص اینکه توده اینترا آگزیا یا اکسترا آگزیا.⁵⁻⁷ پرفیوژن رزونانس مغناطیسی (MR Perfusion) می‌تواند به طور بالقوه به تمایز یک فرآیند نئوپلاستیک گلیال اولیه از یک توده اکسترا آگزیا کمک کند. با این حال تاکنون مطالعات محدودی به ارزیابی ارتباط بین ساب تایپ‌های مولکولی مننژیوم مغزی با یافته‌های MR Perfusion پرداخته است.^{5,8-10}

مواد و روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه آینده‌نگر بر روی تمامی بیماران مبتلا به مننژیوم مغزی مراجعه کننده به بیمارستان سینا تهران در بازه 1400 تا 1403 انجام گرفت. تمامی بیماران مبتلا به مننژیوم مغزی Newly Diagnosed مراجعه کننده به بیمارستان سینا که کاندید جراحی بودند، وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل این موارد بود: بیمارانی که از قبل در این مرکز نبوده‌اند و اطلاعات آنها بطور کامل در دسترس نبود، بیمارانی که تمایلی به همکاری در مطالعه را نداشتند، بیمارانی که مشکلات روحی و روانی داشته و امکان مشارکت و همکاری در مطالعه نداشتند، بیماران با بیماری بدخیم همزمان که تحت درمان ادجوانت بودند، سن کمتر از 18 سال، افراد بالاتر از 75 سال، زنان حامله، بیمارانی که ضایعه مغزی همزمان دیگری به جز مننژیوم داشتند، بیمارانی که سابقه سکته مغزی داشتند، بیمارانی که قبلاً هر گونه جراحی مغز شدند، بیماران با مننژیوم ریکارنت، بیماران با مننژیوم مولتیپل، بیماران با سابقه نوروفیبروماتوزیس، بیماران مبتلا به مننژیوم ثانویه به رادیوتراپی، بیماران با سابقه درمان ادجوانت برای مننژیوم قبل از جراحی، بیماران مبتلا به مننژیوم که فقط بیوپسی شدند، بیماران مبتلا به مننژیوم که به صورت اورژانس جراحی شدند، بیماران مبتلا به مننژیوم با $KPS > 70$ ، بیماران مبتلا به مننژیوم با $mRS < 2$.

طبق معیارهای تعریف شده، بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، پس از بستری شدن، تحت MR Perfusion مغز قرار گرفتند. آنالیز داده‌ها توسط مرکز تصویربرداری بیمارستان امام خمینی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد.

0/05 در نظر گرفته شد. برای ارزیابی نقطه برش (Cut-off) منحنی ROC ترسیم شد.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران رسیده است
(IR.TUMS.SINAHOSPITAL.REC.1401.054)

یافته‌ها

بیست و پنج بیمار وارد مطالعه و بررسی شدند. اطلاعات مربوط به بیماران وارد و خارج شده از مطالعه در نمودار Consort ارائه شده است (نمودار 1). در نمودار Consort ارائه شده است (نمودار 1). میانگین سن شرکت‌کنندگان 55/08 سال با انحراف معیار 12/07 سال بود که نشان‌دهنده پراکندگی نسبتاً متوسط سن در بین افراد مورد مطالعه است. از نظر جنسیت، 32٪ از شرکت‌کنندگان مرد (8 نفر) و 68٪ زن (17 نفر) بودند. اطلاعات کامل تمام بیماران در جدول 1 آورده شده است.

از نظر علائم بالینی، شایعترین علامت سردرد بود که در 19 بیمار (76٪) دیده شد. سایر علائم بیماران شامل اختلال بینایی (Visual Loss)، تشنج و ضعف اندام بود که به ترتیب در 4 نفر (16٪)، یک نفر (4٪)، و یک نفر (4٪) دیده شد. از نظر نوع تومور، مینگوتلیوماس بیشترین فراوانی را داشت (8 مورد، 32٪). سایر انواع شامل آتیپیکال منژیوما (8 مورد، 32٪)، منژیوما ترنزیشنال (6 مورد، 24٪)، منژیومای آناپلاستیک (3 مورد، 12٪)، بر اساس Traditional Grading System، 12 نفر (48٪) گرید 1، 10 نفر (40٪) گرید 2، و 3 نفر (12٪) گرید 3 بودند. اطلاعات مرتبط با محل تومور نیز در نمودار 2 آورده شده است.

Ki67، 4 بیمار (16٪) بیشتر از ده درصد، 1 بیمار 5-10 درصد (4٪) و در 20 بیمار (80٪) در محدوده کمتر از 5 درصد بود. در بیماران با Grade 1، 9 نفر (75٪) Ki67 کمتر از 1٪ داشتند. بیماران با Grade 2، 3 نفر (25٪) Ki67 بالای 10٪ داشتند و در بیماران با Grade 3، Ki67 در یک مورد (25٪) بالای 10٪ بود. EGFR در تمام بیماران منفی بود و S100 تنها در یک بیمار با گرید دو Strongy Positive (4٪) بود.

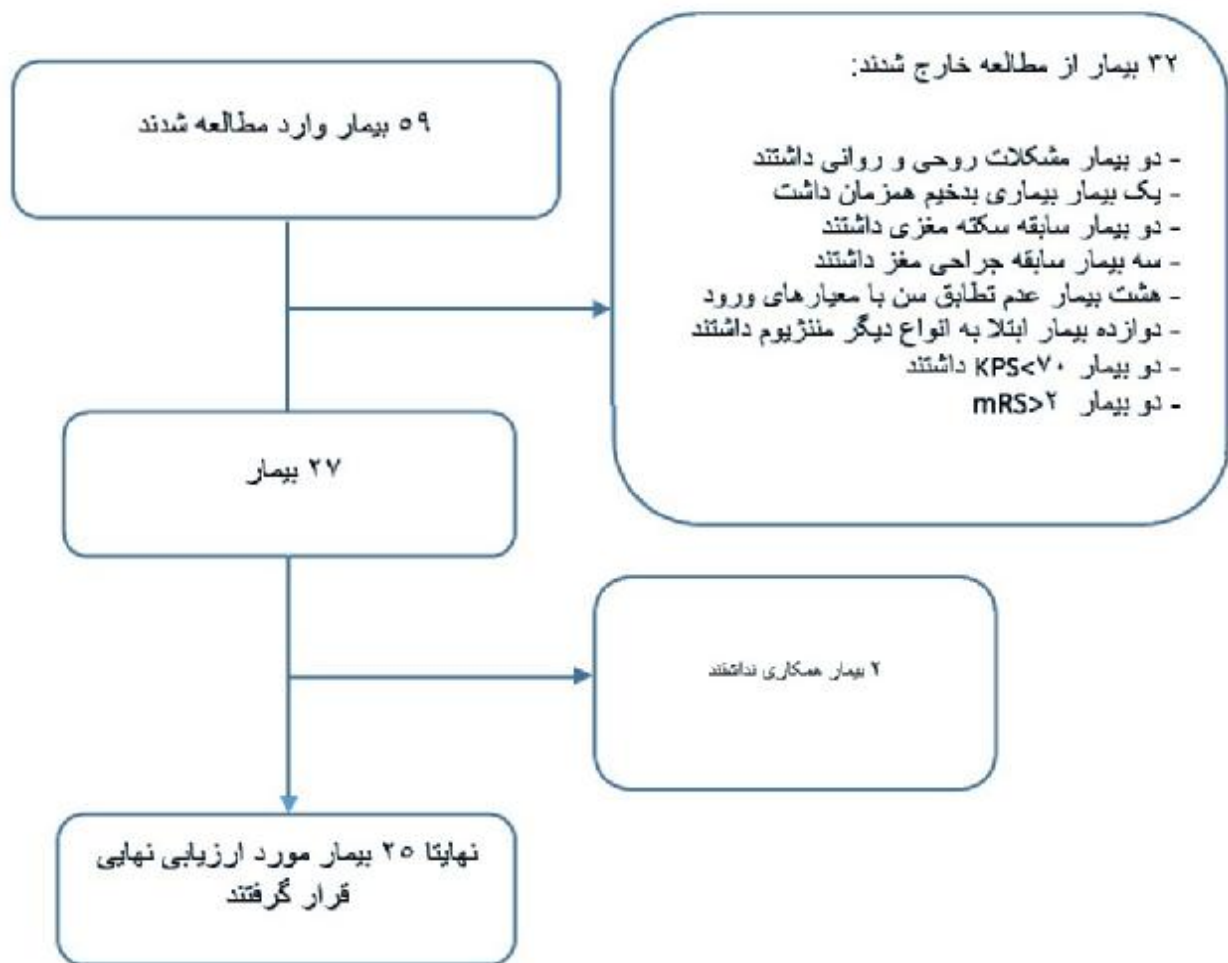
MR Perfusion مغز در بیمارستان امام خمینی با دستگاه 750 General Electric Discorvery tesla - gem 3 قرار گرفتند. جهت هماهنگی بهتر و آنالیز یک نفر از دپارتمان رادیولوژی بیمارستان امام خمینی در طرح به عنوان همکار حضور داشت. بیماران توسط یک دستیار سال سوم جراحی مغز و اعصاب معاینه و بررسی کامل شدند و اطلاعات دموگرافیک در چک لیست از قبل طراحی شده ثبت شد. سپس عمل جراحی برای بیمار انجام شد. پس از آن، علاوه بر تعیین گرید Conventional تومور، بررسی‌های مولکولی شامل EGFR Amplification، S100، Ki67 توسط پاتولوژیست بیمارستان سینا انجام و نتایج ثبت شد.

تمام اطلاعات پاتولوژیک تومور توسط دو پاتولوژیست جداگانه بررسی و ثبت شد. تمام موارد MRP، با همکاری بخش تصویربرداری بیمارستان امام خمینی صورت گرفته و آنالیز مربوط به هر بیمار بعد از انجام تصویربرداری، دریافت و بایگانی گردید. در پایان مطالعه تمام اطلاعات بیماران ارزیابی و آنالیز نهایی بر روی آنها صورت گرفت.

لازم به ذکر است که با استفاده از فرمول M Repeated و R و با در نظر گرفتن خطای نوع اول 5 درصد و توان مطالعه 80 درصد، همچنین بر اساس نتایج گزارش شده از مطالعات قبلی، حداقل حجم نمونه لازم برای این مطالعه 45 نفر برآورد شد که با در نظر گرفتن ریزش حداقل 10 درصد نمونه‌ها، حجم نمونه لازم 40 تقریباً مورد بود. اما حجم نمونه این مطالعه با توجه به فراوانی مراجعین بیمارستان سینا و کم بودن تعداد بیماران، هزینه بالای تست‌های آزمایشگاهی و محدودیت منابع مالی با تأیید معاونت محترم پژوهشی گروه، 25 بیمار در نظر گرفته شد.

روش‌های آماری

در این مطالعه، داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه 26 تحلیل شدند. برای توصیف داده‌ها از شاخص‌های آماری میانگین و انحراف معیار برای متغیرهای پیوسته و فراوانی (تعداد و درصد) برای متغیرهای طبقه‌ای استفاده شد. جهت بررسی تفاوت بین گروه‌ها در متغیرهای پیوسته، از آزمون ANOVA (Pairwise Bonferroni) استفاده گردید. سطح معناداری آماری در این مطالعه کمتر از



نمودار 1- نمودار CONSORT

جدول 1- مقایسه پارامترهای پرفیوژن بین تومورهای گریه مختلف

متغیر	گریه						مقدار احتمال
	1	2	3	میانگین	انحراف از معیار	میانگین	
rCBV	6/96	2/36	7/33	2/72	29/00	2/00	< 0/001
rCBF	4/52	1/73	16/39	23/95	44/67	6/03	0/001
MTT (Sec)	17/63	9/26	17/06	11/01	23/67	4/04	0/573

P-value based on ANOVA (Pairwise comparison by Bonferroni Test)

خطای استاندارد این مقدار 0/106 است. سطح معناداری آماری (P -value) برابر با 0/050 است که این مقدار در مرز معناداری آماری ($P \leq 0.05$) قرار دارد که این موضوع می‌تواند به دلیل کم بودن حجم نمونه باشد.

بهترین Cut off برای تشخیص گریدهای مختلف منژیوما توسط rCBV، مقدار 7/55 است.

در این Cut off:

حساسیت برابر با 0/833 است، یعنی 83/3% از تومورهای با گرید 3/2 به درستی شناسایی می‌شوند.

اختصاصیت برابر با 0/308 است، یعنی 30/8% از تومورهای با گرید 1 به درستی شناسایی می‌شوند (توجه: - اختصاصیت 1 در جدول نشان داده شده و در اینجا مستقیماً اختصاصیت را گزارش می‌کنیم).

Cut off 7/55 برای rCBV به عنوان نقطه بهینه تشخیصی برای تفکیک گرید 1 از گرید 3/2 تومور پیشنهاد می‌شود. این Cut off از نظر حساسیت بسیار قوی عمل می‌کند (83/3%)، به این معنی که توانایی بالایی در شناسایی صحیح تومورهای گرید 3/2 دارد. با این حال، اختصاصیت (30/8%) نسبتاً پایین است، که به این معنی است که تعداد قابل توجهی از تومورهای گرید 1 ممکن است به اشتباه به عنوان گرید 3/2 طبقه‌بندی شوند (مثبت کاذب).

تفسیر نتایج تحلیل Cut off برای rCBF

در تحلیل ROC انجام‌شده برای rCBF با هدف تشخیص بیماران دارای گرید 3/2 از گرید 1، مقدار سطح زیر منحنی (AUC) برابر با 0/692 به دست آمد که نشان‌دهنده توانایی تشخیصی متوسط تا قابل‌قبول این متغیر است. هرچند سطح معنی‌داری (P -value) برابر با 0/103 بوده و از نظر آماری به حد معنی‌داری نرسیده است، اما با توجه به اینکه مقدار AUC بالاتر از 0/65 است و فاصله اطمینان 95% آن بین 0/475 تا 0/910 قرار دارد، می‌توان عملکرد مدل را در این زمینه امیدوارکننده تلقی کرد. بر اساس شاخص بودن (Youden Index) که معیاری برای تعادل بین حساسیت و اختصاصیت است، بهترین Cut off برای تفکیک دو گروه برابر با 6.94 ml/100g/min تعیین شد.

در مورد یافته‌های MR Perfusion، اطلاعات به شرح زیر بود:

rCBV (نسبت حجم خون مغزی ناحیه‌ای): میانگین برابر با 9/74 و انحراف معیار 7/64 بود.

rCBF (نسبت جریان خون مغزی ناحیه‌ای): میانگین آن 13/61 و انحراف معیار 19/08 بود.

MTT (زمان عبور متوسط خون در ثانیه): مقدار میانگین برابر با 18/15 ثانیه و انحراف معیار آن 9/44 بود.

در جدول 1 به بررسی ارتباط بین پارامترهای MR Perfusion با گرید تومور پرداخته شده است. همانطور که دیده می‌شود، ارتباط آماری معنی‌داری بین rCBV و rCBF با گرید تومور وجود دارد، اما ارتباطی بین گرید و MTT دیده نشد.

ارتباط تایپ‌های مختلف منژیوما با یافته‌های MR Perfusion بررسی شد که اطلاعات آن در جدول 2 آورده شده است. بر اساس این جدول، rCBV تفاوت معناداری بین گروه‌های بافت‌شناسی داشت و در مقایسه‌های زوجی، rCBV در تومور آنوپلاستیک به طور معناداری بالاتر از همه گروه‌های دیگر بود ($P < 0.001$). rCBF نیز تفاوت معناداری بین گروه‌ها نشان داد ($P = 0.005$). در مورد MTT، اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌ها دیده نشد (تمام $P > 0.05$).

برای تعیین Cut-off تشخیصی برای تشخیص گرید منژیوما به تجزیه و تحلیل ROC پرداختیم. بر اساس شاخص‌هایی که تفات معنی‌داری بین گریدهای مختلف داشتند، شاخص‌ها بررسی شده و نتایج آنها در جدول 3 گزارش شده است. با توجه به اینکه تنها 3 بیمار در این مطالعه گرید 3 داشتند، بیماران گرید 2 و 3 برای ارزیابی‌های آماری با یکدیگر ترکیب شده و به عنوان گرید 3/2 طبقه‌بندی شده‌اند. بر همین اساس، در این قسمت به تفسیر نتایج تست‌ها می‌پردازیم:

تفسیر نتایج تحلیل Cut-off برای rCBV

مساحت زیر منحنی (AUC) برای rCBV برابر با 0/731 است که این مقدار نشان‌دهنده دقت تشخیصی متوسط تا خوب برای تفکیک گریدینگ با استفاده از rCBV است.

جدول 2- مقایسه پارامترهای پرفیوژن مغزی در انواع هیستوپاتولوژیک مننژیوم

متغیر	تایپ							
	آناپلاستیک		آتیپیک		منگوتلیوما		ترانزیشنال	
	میانگین	انحراف از معیار	میانگین	انحراف از معیار	میانگین	انحراف از معیار	میانگین	انحراف از معیار
rCBV	29/00	2/00	8/01	0/83	6/92	2/25	5/16	3/21
rCBF	44/67	6/03	20/00	26/32	5/05	1/26	3/86	2/37
MTT (Sec)	23/67	4/04	14/90	5/92	13/63	7/83	26/53	12/74
مقدار احتمال								

جدول 3- نتایج تعیین Cut-off برای rCBV برای تشخیص گرید تومور

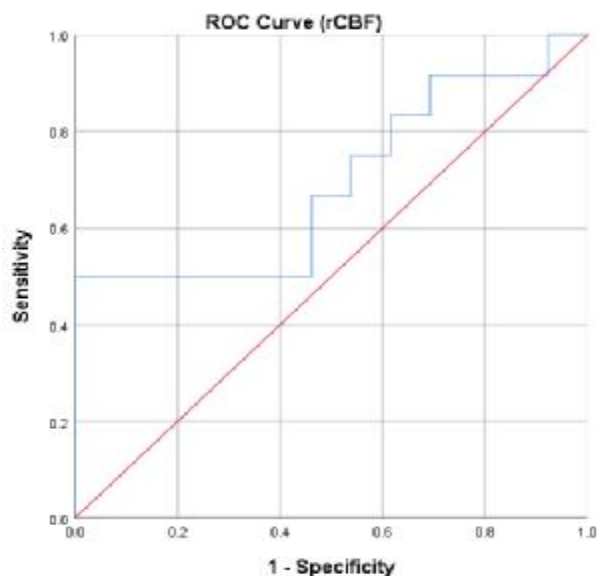
شاخص	مقدار
مساحت زیر منحنی (AUC)	0/731
مقدار احتمال برای مساحت زیر منحنی	0/050
نقطه برش (بر اساس شاخص یودن)	7/5500
حساسیت در نقطه برش	0/833
اختصاصیت در نقطه برش	0/308

جدول 4- نتایج تعیین Cut off rCBF برای تشخیص گرید تومور

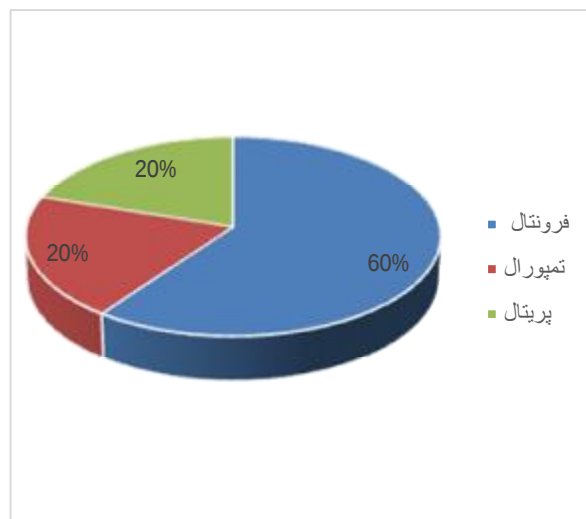
شاخص	مقدار
بهترین نقطه برش	6/94 ml/100g/min
حساسیت	%50
اختصاصیت	%100
سطح زیر منحنی (AUC)	0/692
مقدار احتمال برای سطح زیر منحنی	0/103

در این مقدار آستانه، اختصاصیت به حداکثر مقدار ممکن یعنی 100% رسیده، به این معنا که تمامی بیماران با گرید 1 به درستی شناسایی شده‌اند، در حالی که حساسیت برابر با 50% بوده، یعنی نیمی از بیماران دارای 3/2 Grade نیز شناسایی شده‌اند. بنابراین، این Cut off برای کاربردهایی که در آن‌ها کاهش خطای مثبت کاذب اهمیت زیادی دارد (مانند غربالگری اولیه یا اطمینان از عدم وجود گرید 3/2) می‌تواند مناسب باشد.

به‌طور کلی، این تحلیل نشان می‌دهد که rCBF می‌تواند به عنوان شاخصی کمکی برای تمایز بین گرید مختلف بیماری مورد استفاده قرار گیرد، به‌ویژه زمانی که ترکیب آن با سایر متغیرهای تشخیصی مدنظر قرار گیرد. اطلاعات مرتبط با این یافته‌ها در جدول 4 ارائه شده است. همچنین، نمودارهای ROC برای rCBV و rCBF رسم شد و نمودارهای آنها به ترتیب در نمودار 3 و 4 ارائه شده است.



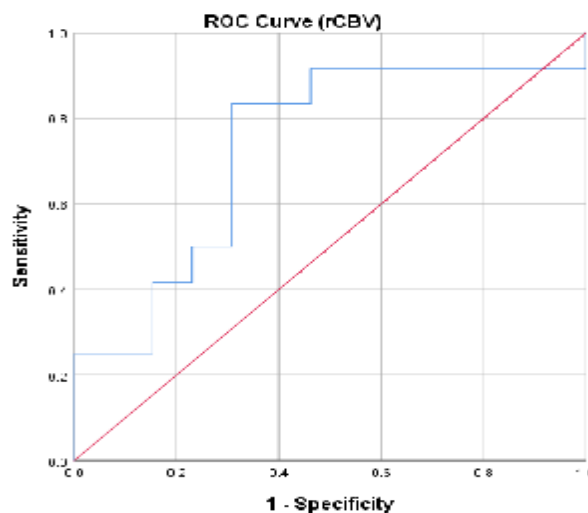
نمودار 4- نمودار ROC برای rCBF



نمودار 2- محل تومور در بیماران مورد بررسی

بحث

در این مطالعه که با هدف تعیین ارتباط بین ساب تیپ‌های مولکولی و MR پرفیوژن در بیماران مبتلا به مننژیوم مغزی انجام شد، 25 بیمار وارد مطالعه شدند که میانگین سنی آنها 55.08 ± 12.07 سال بود و 17 بیمار (68%) زن بودند. میانگین Ki67 برابر 0.06 ± 0.04 بود و شایع‌ترین تظاهر مننژیوم سردرد بود (76%). شایع‌ترین گرید تومور جراحی شده، گرید 1 بود (52%). بررسی rCBF و rCBV در گریدهای مختلف تومور نشان‌دهنده روند افزایشی معنی‌دار با افزایش شدت بدخیمی بود. در واقع دیده شد که rCBF و rCBV با افزایش گرید تومور، به طور معنی‌داری افزایش می‌یافت و در مننژیوم‌های آناپلاستیک، این شاخص‌ها به طور معنی‌داری اعداد بالاتری را نسبت به سایر انواع مننژیوم‌ها داشتند.



نمودار 3- نمودار ROC برای rCBV

که این مورد می‌تواند به دلیل تعداد کم حجم نمونه باشد. این موضوع نیاز به مطالعات آینده با جامعه آماری بزرگتر برای بررسی Cut-off های مطرح شده در این مطالعه دارد.

Qiao و همکارانش به بررسی کاربرد MRI پرفیوژن با ASL برای تمایز مننژیوم‌های خوش‌خیم از بدخیم پرداخت. در این مطالعه سه الگو به این شرح توصیف شد: الگوی 1 شامل پرفیوژن بیش از حد همگن کل تومور بود؛ الگوی 2 پرفیوژن بیش از حد ناهمگن را نشان داد؛ الگوی 3 هیچ پرفیوژن بیش از حد قابل توجهی را نشان نداد. الگوی 1 با مننژیوم گرید I مرتبط بود. الگوهای 2 و 3 پیش‌بینی‌کننده مننژیوم گرید دو و سه بودند. نتیجه‌گیری شد که ارزیابی کیفی نقشه‌های CBF می‌تواند به تمایز مننژیوم‌های خوش‌خیم (گرید یک) از گرید بالاتر (گرید دو و سه) کمک کند، که به طور بالقوه بر استراتژی درمانی تأثیر می‌گذارد.¹⁴

در مطالعه حال حاضر نیز دیده شد که پارامترهای MR Perfusion شامل rCBV و rCBF ارتباط مثبت و معنی‌داری با افزایش گرید تومور داشتند. MTT نیز با تغییر گرید، تغییر می‌یافت اما این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود که با توجه به کم بودن حجم نمونه مطالعه حال حاضر، این موضوع قابل توجیه است.

مطالعه Rohilla و همکارانش با هدف ارزیابی گریدینگ مننژیوماها بر اساس rCBV و ADC انجام شد. حداکثر rCBV و حداقل ADC در داخل تومور برای تمایز مننژیوماهای خوش‌خیم از بدخیم معنی‌دار نبودند. rCBV با حد آستانه 2/5 میلی‌لیتر در 100 گرم در ادم پری‌تومورال، 75% حساسیت، 84/6% اختصاصیت و 83/3% Accuracy در تمایز مننژیوم‌های خوش‌خیم از بدخیم داشت. نتیجه‌گیری شد که مننژیوم‌های خوش‌خیم و بدخیم را می‌توان بر اساس حداکثر rCBV در ادم پری‌تومورال از هم تشخیص داد، اما مقادیر ADC در داخل تومور در تمایز تومورهای خوش‌خیم و بدخیم ناچیز است. با این حال، مقادیر rCBV در داخل تومور ممکن است در تعیین زیرگروه‌های مننژیوماها، به ویژه مننژیوم‌های ترانزیشنال و مننگوتلیال، مفید باشد.¹⁵

همچنین ما به تعیین Cut off مناسب برای افتراق بین مننژیوم‌های گرید 1 از گرید 3/2 پرداختیم و یافته‌ها نشان دهنده این بودند که کات آف افتراقی برای rCBV و rCBF به ترتیب برابر 7/55 (حساسیت: 83/3%)، اختصاصیت: 30/8%، (P-value: 0.05) و 6/94 (حساسیت: 50%)، اختصاصیت: 100%، (P-value: 0.1) بودند و همانطور که دیده می‌شود، هیچ کدام از نظر آماری معنی‌دار نیستند. این موضوع می‌تواند به دلیل کم بودن حجم نمونه مطالعه حال حاضر باشد که سبب شد علیرغم حساسیت و اختصاصیت نسبتاً مناسب این Cut-off ها برای افتراق گرید 1 از گرید 3/2 مننژیوما، این مقادیر از نظر آماری معنی‌دار نباشد.

MRI یک روش تصویربرداری قابل توجه برای ارزیابی فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک است. به طور خاص، توصیف تومور مغزی از توسعه تکنیک‌های پیشرفته‌ای مانند تصویربرداری وزنی انتشار (DWI) و پرفیوژن بهره برده است، اما با وجود تنوع روش‌های محاسباتی پیشنهادی، هنوز تجزیه و تحلیل کاملی از مننژیوماها وجود ندارد. با این حال، پیشنهاد شده است که پارامترهای MR پرفیوژن می‌توانند نشانگرهای زیستی امیدوارکننده‌ای برای مرحله‌بندی تومور باشند.^{11و12}

Eissa و همکارانش در مطالعه‌ای که به بررسی نقش پرفیوژن با استفاده از Arterial Spin Labeling و [Dynamic Susceptibility Perfusion (DSC)] در گریدینگ مننژیوم‌های قاعده جمجمه پرداختند، نتیجه‌گیری کردند که پرفیوژن MRI در تمایز بین مننژیوم‌های گرید پایین و بالا مفید است.¹³ این موضوع که MR Perfusion در تشخیص مننژیوما مؤثر است، در مطالعه حال حاضر نیز تأیید شد. در مطالعه ما دیده شد که گریدینگ مننژیوم ارتباط معنی‌داری با پارامترهای MR Perfusion شامل داشت و rCBV و rCBF در گریدهای بالاتر تومور، مقدار عددی بالاتری نسبت به گریدهای پایین داشتند. همچنین در مطالعه حال حاضر دیده شد که بر اساس Cut-off های تعیین شده، می‌توان بین گریدهای مختلف مننژیوما افتراق گذاشت. با این حال Cut-off های rCBV و rCBF از نظر آماری معنی‌دار نشدند

اندازه‌گیری‌های ADC حرکت مولکول‌های آب را منعکس می‌کند و بینش‌هایی در مورد ریزساختار بافت و سلولاریتی ارائه می‌دهد.²¹⁻¹⁹ به نظر می‌رسد مطالعات آینده باید به ارزیابی برتری هر کدام از این روش‌ها در تشخیص و مرحله‌بندی مننژیوماها بپردازند.

مطالعه Lum و همکارانش با هدف ارزیابی توانایی خون‌رسانی مننژیوم انجام شد. rCBV، FWHM و rCBF تفاوت‌های آماری معنی‌داری بین ROIها برای پرفیوژن IA MR نشان دادند. Peak Height و FWHM تفاوت‌های آماری معنی‌داری بین ROIها برای پرفیوژن IV MR نشان دادند. rCBV و MTT برای پرفیوژن IA در Dural ECA در مقایسه با پرفیوژن IV به طور قابل توجهی کمتر بودند. rCBF در IA MR در ناحیه ICA به طور قابل توجهی بالاتر و MTT در مقایسه با پرفیوژن IV به طور قابل توجهی کمتر بود.²²

در مطالعه حال حاضر دیده شد که MR Perfusion توانایی افتراق گریدهای مختلف مننژیوما را دارد و ارزشمند بودن تشخیصی این روش تصویربرداری برای تشخیص قبل از عمل این بیماری را برای مدیریت بهتر بیماران نشان داد. البته در مطالعه حال حاضر دیده شد که MTT بین گریدهای مختلف مننژیوما تفاوت آماری معنی‌داری نداشت، اما دیده شد که rCBV و rCBF می‌توانند در تشخیص و افتراق گریدهای مختلف مننژیوما مفید باشند، زیرا Cut off های تعیین شده برای rCBV و rCBF از حساسیت و اختصاصیت خوبی برخوردار بودند. از مقایسه این دو مطالعه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که MR Perfusion می‌تواند یک روش تصویربرداری امیدوار کننده برای افتراق گریدهای مختلف مننژیوما باشد. با این حال، با توجه به کمبود مطالعات در این زمینه، همچنان مطالعات بیشتری برای ارزیابی ارزش تشخیصی این روش تصویربرداری مورد نیاز است.

در مطالعه ما دیده شد که Ki67 با افزایش درجه تومور از 1 به 2 و 3 افزایش می‌یابد، به ویژه در Grade 2, 3 تعداد بیشتری از بیماران Ki67 بالا داشتند. ولی با توجه به حجم نمونه معنی‌داری دیده نشد. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که Ki67 یک پیش‌بینی‌کننده مستقل در پیش‌آگهی مننژیوما است.²⁵⁻²³ با این حال، نقش پیش‌آگهی Ki67 در مننژیوما هنوز مشخص نیست. برخی مطالعات ارتباط منفی بین سطح بیان Ki67 و پیش‌آگهی مننژیوما را نشان داده‌اند در حالی

در مطالعه حال حاضر دیده شد که مقادیر rCBV با گریه مننژیوما ارتباط آماری معنی‌دار داشت و با مقادیر بالاتر rCBV با گریدهای بالاتر مرتبط بود. این موضوع که rCBV می‌تواند نشان دهنده گریه مننژیوما باشد، در هر دو مطالعه تأیید شد با اینکه روش‌های اجرای دو مطالعه متفاوت بودند. به نظر می‌رسد مطالعات موجود، هرچند با روش‌های متفاوت، تأیید کننده ارزش تشخیصی MR Perfusion برای تشخیص وضعیت مننژیوما هستند. در مطالعه ما دیده شد که Cut off تشخیصی برای افتراق گریدهای مننژیوما بر اساس rCBV برابر 7/55 با حساسیت 83/3% و اختصاصیت 30/8% بود که این تفاوت بین نتیجه مطالعه حال حاضر با مطالعه روهیلا و همکارانش می‌تواند به دلیل تفاوت در محل مورد نظر برای اندازه‌گیری rCBV باشد، زیرا در مطالعه ما، محل مورد نظر، محل تومور بود اما در مطالعه Rohilla و همکارانش، محل مورد نظر ادم پری تومورال بود. همانطور که قبلاً نشان داده شده است، محل مورد نظر برای ارزیابی، نوع دستگاه و حتی برنامه مورد استفاده بر روی مقادیر پارامترهای مختلف MR Perfusion به دست آمده موثر هستند و این موضوع می‌تواند توجیه‌کننده تفاوت مقادیر یافت شده بین مطالعات باشد.^{17,16}

هدف Pond و همکارانش بررسی تصویربرداری MR قبل از عمل مننژیوم‌های کوردوئید داخل جمجمه‌ای (گریه II) به منظور تعیین وجود ویژگی‌های تصویربرداری MR متمایزکننده‌ای بود که بتواند به تمایز این نوع آتیپیک از سایر زیرگروه‌های مننژیوم کمک کند. نتیجه‌گیری شد که مننژیوم‌های کوردوئید در مقایسه با سایر زیرگروه‌های گریه 1، 2 و 3 افزایش آماری معنی‌داری در ADC و مقادیر نرمال شده ADC دارند که پیش‌بینی قابل اعتماد قبل از عمل این تشخیص هیستوپاتولوژیک آتیپیک را امکان‌پذیر می‌سازد.¹⁸ در مطالعه حال حاضر میزان ADC بررسی نشد که این موضوع از تفاوت‌های دو مطالعه است. همچنین مطالعه ما بر روی تمام انواع مننژیوم انجام شد که این موضوع از مزیت‌های مطالعه حاضر است. با این حال، در این زمینه که یافته‌های MRI می‌توانند امکان تشخیص مننژیوم را فراهم کنند، دو مطالعه نتایج مشابهی دارند. پرفیوژن MR و ADC هر دو تکنیک‌هایی هستند که در MRI برای ارزیابی جنبه‌های مختلف ویژگی‌های بافت مورد استفاده قرار می‌گیرند. تصویربرداری پرفیوژن MR بر جریان خون یا پرفیوژن در داخل بافت تمرکز دارد، در حالی که

همچنین **Lost to Follow up** وجود دارد که سعی می‌شد با بررسی تمامی این موارد با متخصصین متدولوژی از آنها پیشگیری شود. همچنین این مطالعه به دلیل وجود تصویربرداری‌های پیشرفته و بررسی ساب تایپ‌های مولکولار نیازمند هزینه‌های بالایی بود.

نتیجه‌گیری

اینگونه نتیجه‌گیری می‌شود که مقادیر پارامترهای **MR Perfusion** شامل **rCBV** و **rCBF** تفاوت آماری معنی‌داری بین گریدهای مختلف منژیوما دارد و می‌توانند به عنوان پارامتر تشخیصی پیش از عمل برای مدیریت بهتر بیماران مبتلا به این تومورها استفاده شود. بر اساس یافته‌های ما، **Cut off** افتراقی برای **rCBV** و **rCBF** به ترتیب برابر 7/55 و 6/94، هرچند برای تشخیص گریه منژیوما از حساسیت و اختصاصیت خوبی برخوردار بودند، اما از نظر بالینی معنی‌دار نبودند که می‌تواند به دلیل کم بودن حجم نمونه باشد.

که برخی دیگر نتایج ناچیزی را گزارش کرده‌اند. این تناقض احتمالاً به تنوع زیاد مقادیر حد آستانه شاخص **Ki67** برای تجزیه و تحلیل، تعریف مقادیر حد آستانه و گریه تومور در بین مطالعات نسبت داده شده است.²⁶⁻²⁸ پارامترهای مولکولی یکی از مباحث مورد بحث و بررسی در جهان برای ارزیابی ویژگی‌ها و وضعیت بیماری‌های مختلف است. بنابراین هدف ما نیز بررسی پارامترهای مولکولی در بیماران بود، اما با توجه به هزینه‌بر بودن و عدم تخصیص گرنت لازم و امکانات کافی، بررسی بیشتر بر روی این پارامترها مقدور نبود.

محدودیت‌های اجرایی طرح و روش کاهش آنها

از محدودیت‌های مهم این مطالعه، حجم نمونه کم بود که با توجه به این موضوع، یافته‌های این مطالعه باید محتاطانه تفسیر شوند. مشارکت افراد در این مطالعه بصورت رضایتمندانه بوده و در نتیجه حجم نمونه‌ای بسیار متغیر وجود داشت. به همین دلیل توان مطالعه برای یافتن روابط می‌توانست دستخوش واریانس بسیار بالایی باشد. همچنین در تمامی مطالعات طولی خطر وجود متغیرهای مخدوش‌گر و

References:

1. Alyamany M, Alshardan M, Jamea A, ElBakry N, Soualmi L, Orz Y. Meningioma consistency: Correlation between magnetic resonance imaging characteristics, operative findings, and histopathological features. *Asian journal of neurosurgery*. 2018; 13(02): 324-8.
2. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro-oncology*. 2012; 14 (suppl-5): v1-v49.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Caveness WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016; 131: 803-20.
4. Hanft S, Canoll P, Bruce JN. A review of malignant meningiomas :diagnosis, characteristics, and treatment. *Journal of neuro-oncology*. 2010; 99: 433-43.
5. Huang RY, Bi WL, Griffith B, Kaufmann TJ, la Fougère C, Schmidt NO, et al. Imaging and diagnostic advances for intracranial meningiomas. *Neuro-oncology*. 2019; 21 (Supplement_1): i44-i61.
6. Watts J, Box G, Galvin A, Brochie P, Trost N, Sutherland T. Magnetic resonance imaging of meningiomas: a pictorial review. *Insights into imaging*. 2014; 5: 113-22.
7. Mehdorn HM. Intracranial meningiomas: a 30-year experience and literature review. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery: Volume 43*. 2016: 139-84.
8. Shiroishi MS, Castellazzi G, Boxerman JL, D'Amore F, Essig M, Nguyen TB, et al. Principles of T2*-weighted dynamic susceptibility contrast MRI technique in brain tumor imaging. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2015; 41(2): 296-313.
9. Shiroishi M, Habibi M, Rajderkar D, Yurko C, Go J, Lerner A, et al. Perfusion and permeability MR imaging of gliomas. *Technology in cancer research & treatment*. 2011; 10(1): 59-71.
10. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D, et al. Perfusion MRI: The five most frequently asked technical questions. *American journal of roentgenology*. 2013; 200(1): 24-34.
11. Zampini MA, Buizza G, Paganelli C, Fontana G, D'Ippolito E, Valvo F, et al. Perfusion and diffusion in meningioma tumors: a preliminary multiparametric analysis with dynamic susceptibility contrast and intravoxel incoherent motion MRI. *Magnetic Resonance Imaging*. 2020; 67: 69-78.
12. Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Momosaka D, Yoshimoto K, et al. Measurement of the perfusion fraction in brain tumors with intravoxel incoherent motion MR imaging: validation with histopathological vascular density in meningiomas. *The British Journal of Radiology*. 2018; 91(1085): 20170912.
13. Eissa L, Gamaleldin O, Khalifa MH. Grading of skull base meningiomas by combined perfusion: arterial spin labeling and T2* dynamic susceptibility perfusion. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2024; 55(1): 105.
14. Qiao XJ, Kim HG, Wang DJ, Salamon N, Linetsky M, Sepahdari A, et al. Application of arterial spin labeling perfusion MRI to differentiate benign from malignant intracranial meningiomas. *European journal of radiology*. 2017; 97: 31-6.
15. Rohilla S, Garg HK, Singh I, Yadav RK, Dhaulakhandi DB. rCBV-and ADC-based grading of meningiomas with glimpse into emerging molecular diagnostics. *Basic and clinical neuroscience*. 2018; 9(6): 417.
16. Lanzman B, Heit JJ. Advanced MRI measures of cerebral perfusion and their clinical applications. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2017; 26(2): 83-90.
17. Jahng G-H, Li K-L, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion magnetic resonance imaging: a comprehensive update on principles and techniques. *Korean journal of radiology*. 2015; 15(5): 77-554.
18. Pond J, Morgan T, Hatanpaa K, Yetkin Z, Mickey B, Mendelsohn D. Chordoid meningioma: differentiating a rare World Health Organization grade II tumor from other meningioma histologic subtypes using MRI. *American Journal of Neuroradiology*. 2015; 36(7): 1253-8.
19. Priola AM, Priola SM, Gned D, Piacibello E, Sardo D, Parvis G, et al. Diffusion-weighted quantitative MRI to diagnose benign conditions from malignancies of the anterior mediastinum: Improvement of diagnostic accuracy by comparing perfusion-free to perfusion-sensitive measurements of the apparent diffusion coefficient. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2016; 44(3): 758-69.
20. Henzler T, Schmid-Bindert G, Schoenberg SO, Fink C. Diffusion and perfusion MRI of the lung and mediastinum. *European journal of radiology*. 2010; 76(3): 329-36.
21. Le Bihan D. Diffusion, confusion and functional MRI. *Neuroimage*. 2012; 62(2): 1131-6.
22. Lum MA, Martin AJ, Alexander MD, McCoy DB, Cooke DL, Lillaney P, et al. Intra-arterial MR perfusion imaging of meningiomas: comparison to digital subtraction angiography and intravenous MR perfusion imaging. *Plos one*. 2016; 11(11): e0163554.

23. Vranic A, Popovic M, Cör A, Prestor B, Pizem J. Mitotic count, brain invasion, and location are independent predictors of recurrence-free survival in primary atypical and malignant meningiomas: a study of 86 patients. *Neurosurgery*. 2010; 67(4): 1124-32.
24. 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. *Journal of neurosurgery*. 2012; 117(1): 121-8.
25. KiM MS, KiM KH, Lee EH, Lee YM, Lee S-H, Kim HD, et al. Results of immunohistochemical staining for cell cycle regulators predict the recurrence of atypical meningiomas. *Journal of Neurosurgery*. 2014; 121(5): 1189-200.
26. Baumgarten P, Gessler F, Schittenhelm J, Skardelly M, Tews DS, Senft C, et al. Brain invasion in otherwise benign meningiomas does not predict tumor recurrence. *Acta neuropathologica*. 2016; 132: 479-81.
27. Banan R, Abbetmeier-Basse M, Hong B, Dumitru CA, Sahm F, Nakamura M, et al. The prognostic significance of clinicopathological features in meningiomas: microscopic brain invasion can predict patient outcome in otherwise benign meningiomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2021; 47(6): 724-35.
28. Nakasu S, Nakasu Y. Prognostic significance of brain invasion in meningiomas: systematic review and meta-analysis. *Brain tumor pathology*. 2021; 38(2): 81-95.