



پیش بینی پاسخ به درمان رادیوداروی ^{177}Lu -DOTATATE در بیماران مبتلا به سرطان نورواندوکراین با استفاده از رادیومیکیس تصاویر SPECT-CT

محمد رضا دیوبند

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

گروه فیزیک و مهندسی پزشکی

بیست و پنجمین همایش سالیانه پزشکی هسته ای ایران

چهارشنبه ۱۴۰۴/۰۲/۱۰

سرفصل مطالب

1 کلیات و بیان مسئله

2 پیشینه

3 مواد و روش ها

4 نتایج و بحث

5 محدودیت ها و پیشنهادات

Radiomics (Machine Learning)

- ❑ رادیومیکس ، استخراج تعداد زیادی ویژگی کمی از تصاویر پزشکی است که به روش های مختلف تصویربرداری شده است.
- ❑ تصاویر پزشکی حاوی حجم عظیمی از اطلاعات هستند که هر پیکسل و وکسل تصویر خواص فیزیکی مرتبط با بافت را نشان می دهد.
- ❑ هدف نهایی رادیومیکس شخصی سازی پزشکی است. رادیومیکس یک روش **غیرتهاجمی** است و مقرون به صرفه می باشد.



Dedicated imaging “omics”



Serving data to clinicians by means of mathematics analysis



Broadly applied in the field of oncology



Assumed that images contain information of disease-specific processes that are imperceptible by the human eye

Radiomics Steps

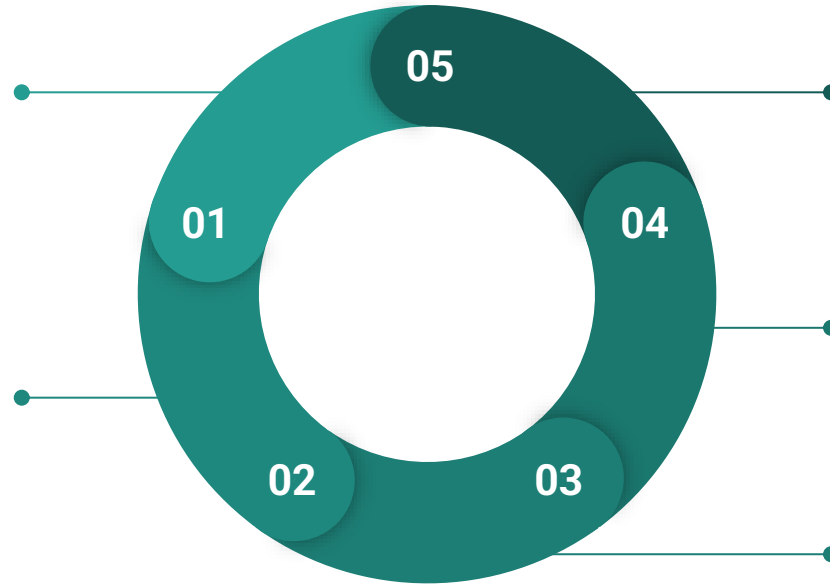
Imaging

Image Segmentation

- 3D-Slicer-MITK-ITK-SNAP-ImageJ-LifeEX
- Manually-semimanually-automatic segmentation
- Deep learning based was preferred

Image Processing

- homogenize images from which radiomic features will be extracted with respect to pixel spacing, grey-level intensities, bins of the grey-level histogram
- Re-segmentation and intensity outlier filtering
- Interpolation to isotropic voxel spacing



Training Algorithm

Dimension Reduction

Omitting non-reproducible, redundant, and non relevant features from the dataset.

Feature Extraction

- feature descriptors
- adherence to the Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI) guidelines
- intensity (histogram)-based features, shape features, texture features, transform-based features, and radial features

در تهیه تصویر به چند مورد باید توجه شود:

❖ یکنواختی گروه بیماران

- بیمارانی با بیماران با درجه بیماری متفاوت؟ نتیجه معنی دار خواهد بود؟
- روشهای مختلف درمانی مثل رادیوتراپی و جراحی چه تاثیری در نتایج خواهد داشت؟

توجه: برای افزایش تعداد بیماران نباید موارد فوق را نادیده گرفت.

❖ اندازه ناحیه مورد نظر (ROI)

اگر ROI خیلی کوچک باشد ویژگی های تصویر تحت تاثیر نویز قرار می گیرند.

مطالعات نشان داده است که بسته به روش تصویربرداری اندازه مناسب باید انتخاب شود. در CT اندازه 5cm^3 و در PET حدود 45cm^3

❖ یکنواختی داده های تصویر

در CT ساین پیکسل، کرنل بازسازی، فضای برش روی ویژگی های تصویر اثر می گذارند. در حالیکه جریان تیوب اثر چندانی ندارد. تغییرات در پروتکل تصویربرداری باعث تغییرات در ویژگی هایی بافتی که بی ارتباط با تغییرات بیولوژیکی است می شود، در نتیجه دقت الگوریتم تحت تاثیر قرار می گیرد.

❖ جمع آوری داده ها

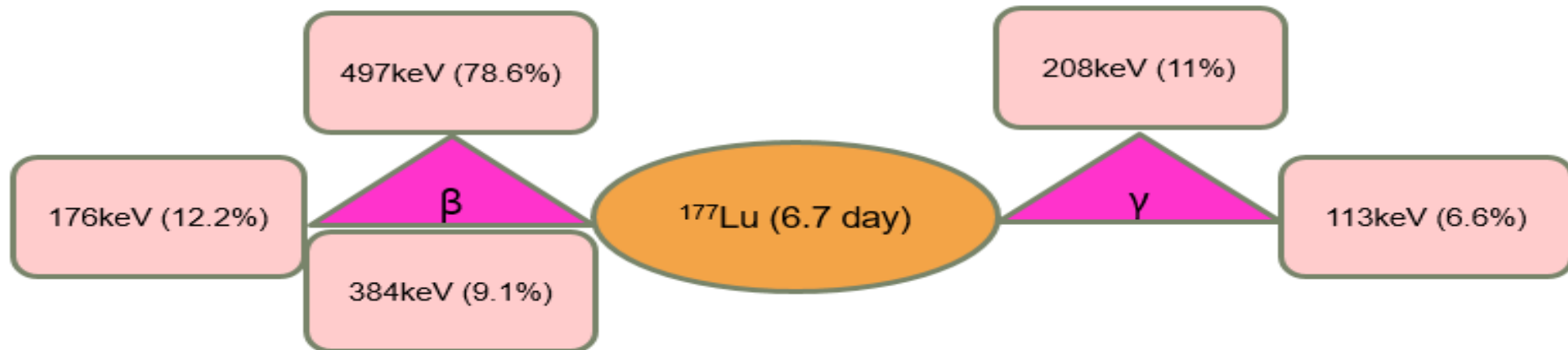
گاهی نیاز به داده های بزرگ هست.

تومورهای نورواندوکراین (**NET**) از جمله سرطان های نادرند (7 در 100000 نفر رخ می دهد).

NET ها همانند دیگر سرطان ها می توانند خوش خیم یا بدخیم باشند.

این تومورها در هر نقطه از بدن ممکن است بروز کنند ولی علت دقیق آن ها هنوز ناشناخته است.

روش های درمانی مختلفی برای NET ها وجود دارد. (جراحی، پرتو درمانی، دارو درمانی هدفمند، شیمی درمانی، درمان با رادیونوکلید گیرنده پپتید (Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT))



SPECT

تصویربرداری **SPECT** بیست و چهار ساعت پس از تزریق رادیودارو با پروتکل یکسان از بیماران گرفته شد.

همه‌ی تصاویر **SPECT** دارای ابعاد (128×128) و وکسل سایز $4/8\text{mm}^3$ بودند.

تمام تصاویر **SPECT** بیماران توسط دوربین گاما **SIEMENS** مدل 2016 گرفته شد.

تصاویر اسپکت جذب و تجمع رادیودارو در نقاط مشکل دار بدن را نشان می دهند.

مجموعاً 61 تصویر **SPECT** از 22 بیمار مورد مطالعه اخذ شد.

CT

قبل از شروع درمان از هر بیمار یک تصویر **CT** پایه گرفته می شود. دو تصویر **CT** نیز شش و دوازده ماه پس از درمان گرفته می شود.

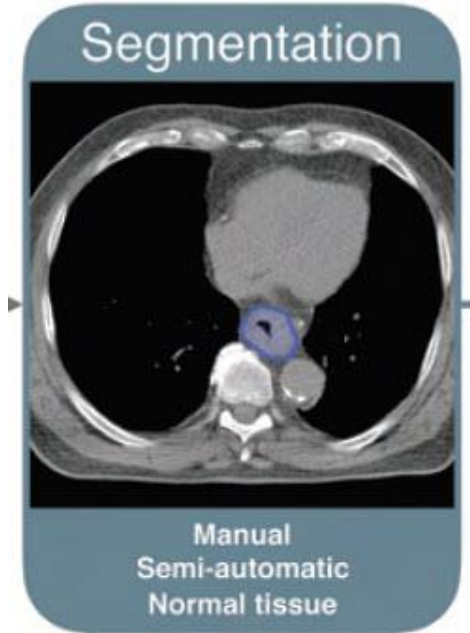
بیماران تصاویر **CT** خود را از کلینیک های مختلف با پروتکل های مختلف گرفته بودند.

همه‌ی تصاویر **CT** ابعاد یکسان (512×512) داشتند ولی فاصله‌ی اسلایس ها متفاوت بودند.

ریسمپلینگ بر روی تصاویر **CT** انجام گرفت و تمامی تصاویر به وکسل سایز 1mm^3 تبدیل شدند.

مجموعاً 72 تصویر **CT** از 32 بیمار مورد مطالعه اخذ شد.

قطعه بندی تصویر



قطعه بندی (ROI) به سه طریق دستی، نیمه اتوماتیک و اتوماتیک انجام می گیرد.

مزایا و معایب روشهای مختلف:

- قطعه بندی اتوماتیک و نیمه اتوماتیک قابلیت تکرارپذیری بالایی دارد ولی به اندازه حالت دستی دقیق نیست.
- قطعه بندی دستی توسط پزشک متخصص انجام میگیرد و دقیق است ولی مستعد تغییرپذیری بوده و زمان بر است.

پیش پردازش تصویر

قبل از استخراج ویژگی باید به چند نکته توجه شود:

- تفاوت در اندازه و کسل ها مستقیماً بر روی ویژگی های بافتی (texture features) اثر می گذارد.
- تمام تصاویر به پیکسل سائز یکسان تبدیل شدند.
- تصاویر باید پیش پردازش گردد. پیش پردازش هایی مثل:

I. Resampling

II. gray_level resampling یا bit-depth resampling

III. Low_pass filtering یا smearing

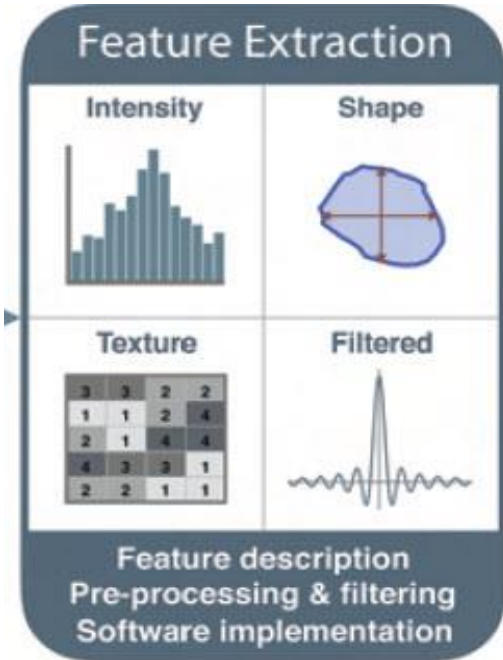
IV. band_pass filtering

V. Laplacian of Gaussian(LoG)

روش **resampling** ; به نظر این روش کارایی چندانی ندارد چون در یکی از مطالعات صورت گرفته نشان داده شده است که تفاوت چندانی بین رزمپلینگ خطی و مکعبی و نزدیکترین همسایه وجود ندارد.

- روش Low_pass, Band_pass filtering برای کاهش اثرات نویز تصویر به کار می روند.
- Low_pass filtering ; اطلاعات با **فرکانس بالا** از تصویر را حذف می کند.
- Band_pass filtering ; زمانی که تاکید بر روی ویژگی های اندازه داریم از آن استفاده می شود و اغلب با اپراتور لاپلاسیان ادغام می گردد.
- Laplacian of Gaussian(LoG) لاپلاسیان مشتق دوم مختصات فضایی است که بر روی نواحی با تغییرات سریع در **شدت پیکسل** اعمال می شود. گوسین برای هموار کردن تصویر و **کاهش سهم ساختارهایی در تصویر که کوچکتر از عرض گوسی هستند** به کار می رود.

استخراج ویژگی های کمی تصویر



اطلاعات کمی مشتق شده از وکسل های تصاویر قطعه بندی شده **ویژگی** نامیده می شود.

رادیومیکس روشی است که در آن (+200) ویژگی به صورت خودکار استخراج می شود.

نیازی به تفسیر ویژگیهای استخراج شده در رادیومیکس نمی باشد. هدف اصلی در رادیومیکس تولید مدل های دقیق و قابل تعمیم است.

چند نرم افزار open source برای استخراج ویژگی های کمی عبارتند از:

- Imaging Biomarker Explorer (IBEX)
- PyRadiomics
- Radiomics Enabler
- Computational Environment for Radiological Research (CERR)
- 3D Slicer

در پردازش تصاویر فیلتر ویولت یک در شناسایی توامان لبه ها و نیز حذف نویز تصویر استفاده می شود، که در آن هم جزئیات تصویر شامل لبه ها و هم کلیات تصویر حفظ میشود. فیلتر ویولت یک فیلتر مولتی-رزلوشن در فضای فرکانس-زمان است که سیگنال های تصویر را به کمک تابع تبدیل فوریه در کانالهای فرکانسی مستقل تجزیه می کند

ویژگی های
مبتنی بر
شدت

ویژگیهای مبتنی بر هیستوگرام با شدت (ویژگی های آماری مرتبه اول):
ویژگی هایی که به بیان توزیع شدت در هر وکسل بدون بررسی ارتباط فضایی بین وکسل ها با هم میپردازند. این ویژگی ها مبتنی بر هیستوگرام تصویر میباشند که مواردی چون: میانگین، میانه، بیشینه، کمینه، کشیدگی، چولگی، یکنواختی و انترپوی و ... را مشخص میسازند.



ویژگی های مورفولوژیک:
این ویژگی ها به بیان شکل ظاهری و برخی خواص هندسی ناحیه ی مشخص شده همچون: حجم، بیشترین قطر در جهات قائم مختلف، بیشترین سطح مقطع، ضخامت تومور و کرویت (حالت کروی) و ... میپردازند.

ویژگی های
مورفولوژیک

ویژگی های بافت (ویژگی های آماری مرتبه دوم و بالاتر):
ویژگی های بافت ترکیب کننده شدت و ارتباط مکانی وکسل هاست. کمی سازی اطلاعات مربوط به روابط بین وکسل ها از طریق بررسی چندین ماتریس مهم انجام میشود.
> **ماتریس همزمانی سطوح خاکستری (GLCM) (Gray level Co-occurrence matrix)**
این ماتریس به ویژگی های هارلیک معروف است.
ویژگی های هارلیک دربردارنده ویژگی هایی همچون همگنی، ساختار خطی، کنتراست و پیچیدگی است و تفاوت بین نواحی با شدت کم و زیاد را بیان میدارد.
> **ماتریس اختلاف سطوح خاکستری با مقدار همسایگی (neighborhood gray-tone difference matrix) (NGTDM)**
ماتریس یک بعدی است که در آن ماتریس نهایی از حاصل اختلاف بین مقدار سطح خاکستری پیکسل مرجع با مقدار متوسط سطوح خاکستری ناحیه (ماتریس) همسایگی پیکسل مرجع ایجاد میشود.
> **ماتریس طول سطح خاکستری (GLRLM) (gray level run length matrix)**
از تعیین تعداد وکسل های همجوار با یک شدت یا سطح خاکستری ایجاد میشود.

انتخاب ویژگی های مطلوب:

وقتی تعداد ویژگی ها از تعداد نمونه ها (بیماران) بیشتر باشد احتمال over fitting (احتمال پیشگویی بیش از حد) بیشتر می شود. بنابراین باید تعداد ویژگی ها را کاهش داد و ویژگی مطلوب را انتخاب نمود تا عملکرد یادگیری ماشین افزایش یابد.

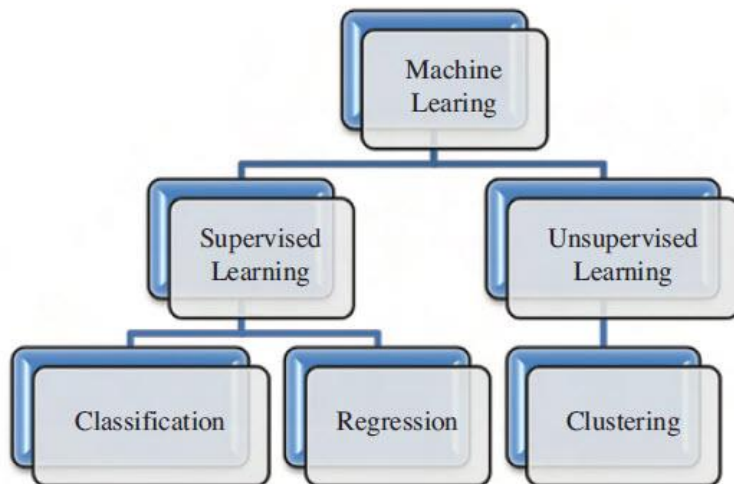
سه کلاس از روش های انتخاب ویژگی

- Wrapper
 - sequential forward selection
 - sequential backward selection
 - genetic algorithms
- Filter
 - univariate ranking algorithms
 - Wilcoxon rank-sum
 - t-test
 - Euclidean distance
 - multivariate filters
 - MRMR
 - Markov-blanker
- Embedded algorithms
 - LASSO
 - random forest

مدل سازی با استفاده از روش های یادگیری ماشین

در این مرحله چند الگوریتم مناسب برای هدف نهایی predictive جهت آموزش ماشین انتخاب می شود.

حدود 80 درصد از نمونه ها با ویژگی هایی که دارند به ماشین آموزش داده می شوند و 20 درصد برای تست نگه داشته شدند.



انواع الگوریتم های با ناظر:

- ✓ رگرسیون خطی
- ✓ رگرسیون لجستیک
- ✓ تجزیه و تحلیل تمایز خطی LDA
- ✓ ماشین بردار پشتیبان SVMs
- ✓ درخت تصمیم
- ✓ جنگل تصادفی RFs
- ✓ نزدیکترین همسایه KNN
- ✓ شبکه عصبی NNs

اعتبارسنجی مدل:

بعد از مدل سازی مرحله اعتبارسنجی مدل هاست. اعتبارسنجی مدل ها یا ارزیابی عملکرد مدل های طبقه بندی شده با استفاده از منحنی های مشخصه عملکرد (ROC) انجام می گیرد.

در حقیقت این منحنی یک منحنی بر مبنای احتمال است.

منحنی ROC یک منحنی است که در آن محور Y را TPR و محور X را FPR تشکیل داده است.

ضرورت و اهمیت

- تفسیر کیفی تصاویر توسط پزشک حجم عظیمی از اطلاعات را نادیده می‌گیرد. این نوع تفاسیر برای اختصاصی سازی درمان کافی نیست.
- در عرصه‌ی اختصاصی سازی درمان، کوچکترین تغییر در علائم بیماری به عنوان یک نقطه‌ی هدف برای تغییر استراتژی درمان در نظر گرفته می‌شود.
- اختصاصی سازی درمان و کمک به بهبود تصمیم گیری پزشک در انتخاب روش-های درمانی
- صرفه جویی در زمان صرف شده جهت درمان بیماران
- صرفه جویی در مصرف رادیودارو
- کاهش هزینه‌های تحمیلی به بیمار و شرکت‌های بیمه



در سال 2018، همزمان با تایید (FDA) آمریکا و (EMA) اروپا، درمان PRRT با ^{177}Lu برای بیماران مبتلا به NET در کشور شروع شد.

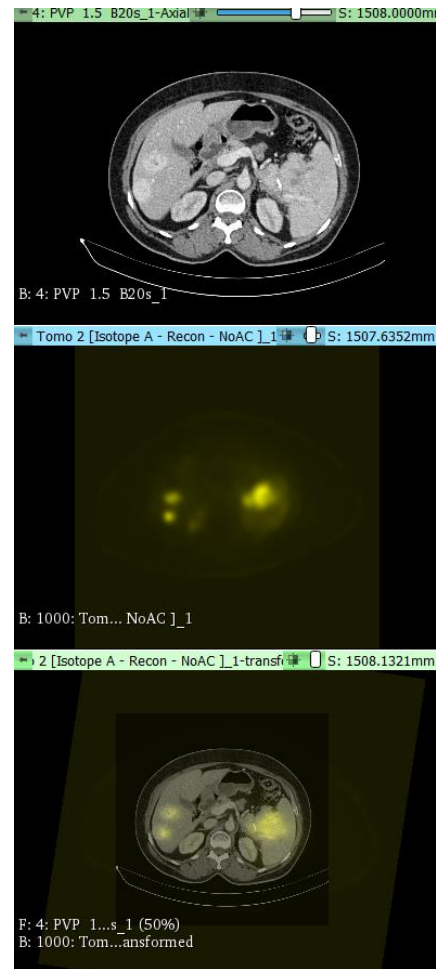
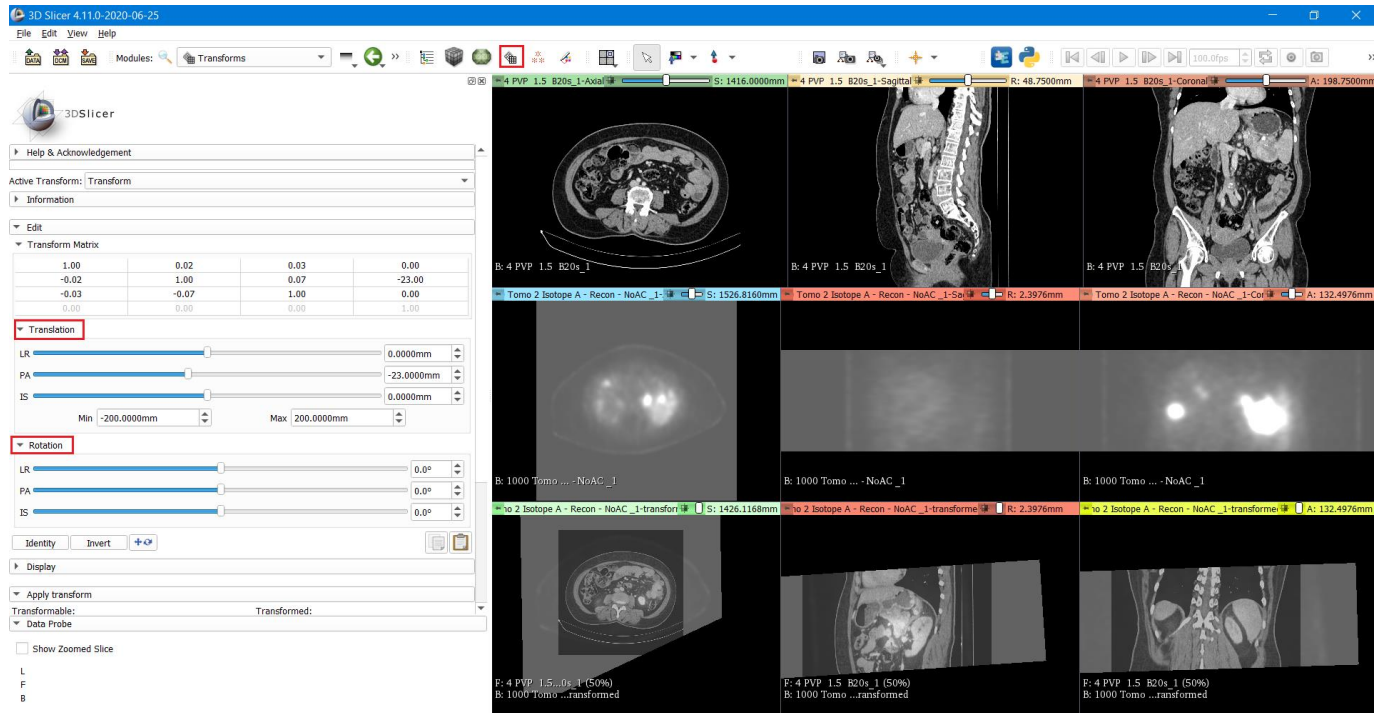
بیماران مبتلا به NET از طریق آزمایشات پاتولوژیک، بیماریشان ثابت شد.

برای بیماران مبتلا به NET شاخص Ki-67 از طریق تست (Immunohistochemistry: IHC Test for Cancer) IHC به دست آمد.

شاخص Ki-67 نشاندهنده تقسیم سلولی است.

هر بیمار 6.7 - 7.7 GBq بسته به شرایط جسمی بیمار رادیوداروی ^{177}Lu -DOTATATE (تولید شرکت پارس ایزوتوپ) را دریافت می کند.

تزریق رادیودارو به بیمار چهار تا شش بار با فاصله‌ی دو تا سه ماه است.



□ مجموعاً 61 تصویر SPECT از 22 بیمار مورد مطالعه اخذ شد.

□ مجموعاً 72 تصویر CT از 32 بیمار مورد مطالعه اخذ شد.

□ در مجموع از 22 بیمار مورد مطالعه 42 تصویر SPECT-CT به دست آمد.

پیگیری وضعیت بیماران:

پس از هر دوره‌ی درمانی، از بیماران سوالات متعددی مانند «میزان خستگی»، «میزان خواب آلودگی»، «تهوع» و ... پرسیده می‌شود.

این پرسش‌ها تحت مقیاس (ESAS-R) برای تعیین تاثیر درمان بر کیفیت زندگی بیماران انجام می‌شود.

بیمار برای وضعیت خود برای هر سوال از صفر تا ده امتیاز داد.

صفر به معنای وضعیت خوب است. هر چه از صفر دورتر باشد به این معنی است که وضعیت جسمانی بدتر شده است.

امتیازات هر دوره با دوره قبل درمانی مقایسه می‌شود و درصد تغییرات محاسبه شد.

Appendix F: Edmonton Symptom Assessment System (revised version)

Please circle the number that best describes how you feel NOW:

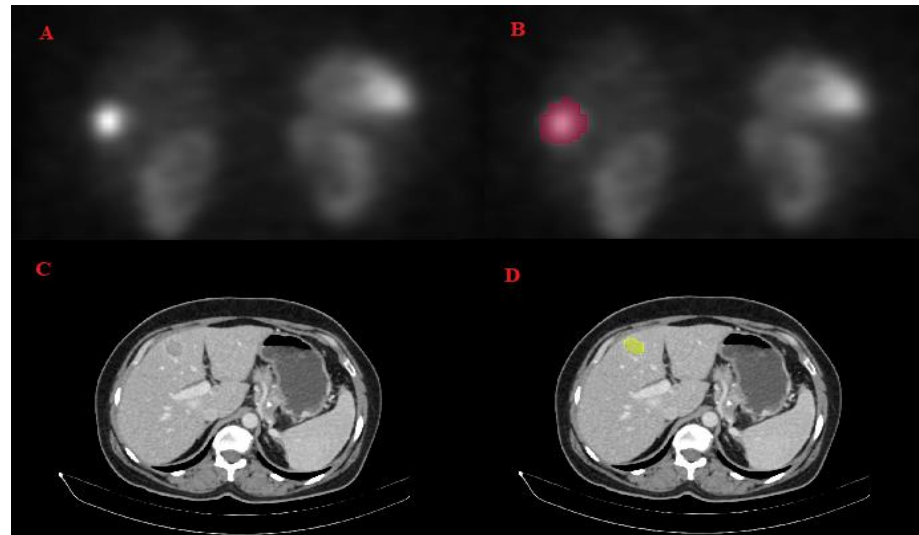
No pain	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible pain
No tiredness <i>Tiredness = lack of energy</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible tiredness
No drowsiness <i>Drowsiness = feeling sleepy</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible drowsiness
No nausea	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible nausea
No lack of appetite	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible lack of appetite
No shortness of breath	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible shortness of breath
No depression <i>Depression = feeling sad</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible depression
No anxiety <i>Anxiety = feeling nervous</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible anxiety
Best wellbeing <i>Wellbeing = how you feel overall</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible wellbeing
No _____ Other problem (e.g. constipation)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible _____
Patient's name: _____											Completed by (check one):
Date: _____											☐ Patient
Time: _____											☐ Family caregiver
											☐ Health-care professional caregiver
											☐ Caregiver-assisted

درصد تغییرات	پاسخ دهی به درمان
کمتر از 25%	عدم پاسخ
مابین 25-75%	پاسخ نسبی
بالای 75%	پاسخ کامل

قطعه بندی نواحی دارای ضایعه

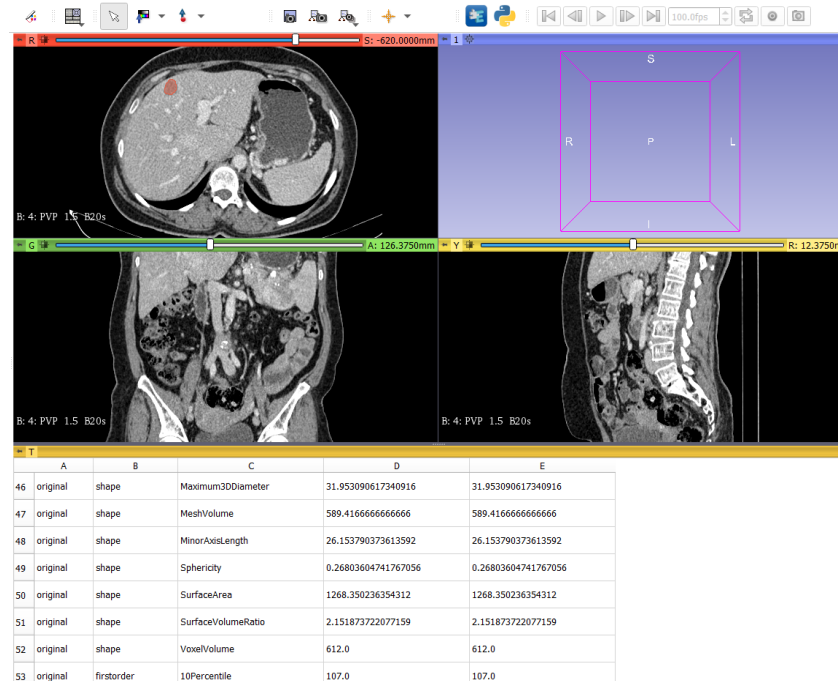
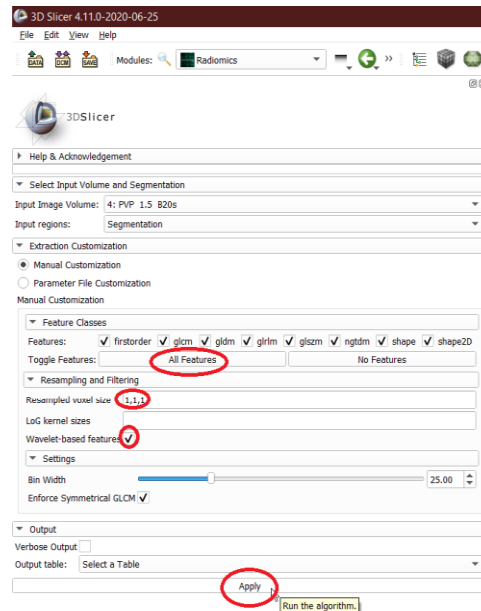
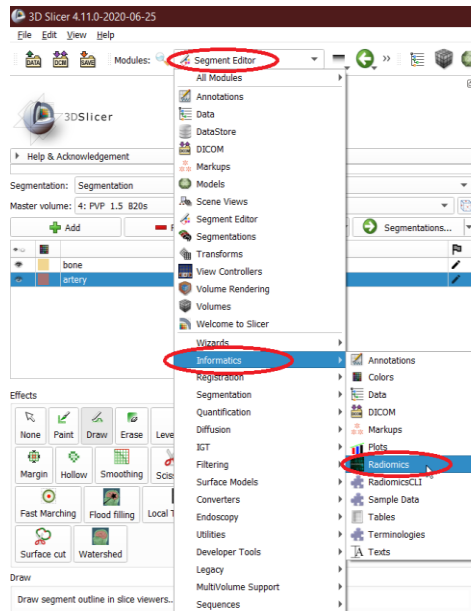
نواحی دارای ضایعه در تصاویر CT و در SPECT نواحی روشن که جذب رادیودارو را نشان می دهد سگمنت بندی شدند.

تمامی سگمنت بندی ها با استفاده از نرم افزار **3D Slicer** انجام شد.



استخراج ویژگی های رادیومیکس:

ویژگی های رادیومیکس با استفاده از ماژول Radiomics استخراج شدند.



تعداد ویژگی ها	ویژگی های کمی استخراج شده از تصاویر CT و SPECT و SPECT-CT با استفاده از نرم افزار 3D Slicer
18	مبتنی بر شدت
75	مبتنی بر بافت
14	مبتنی بر شکل
744	مبتنی بر تبدیل موجک
	ویژگی های کیفی استخراج شده از تصاویر CT و SPECT و SPECT-CT
3	تعداد ضایعات ، اندازه بزرگترین و کوچکترین ضایعات
	ویژگی های استخراج شده فقط از تصاویر SPECT
3	جذب بالا، متوسط و پایین
	ویژگی های غیرتصویری مثل رنگ در تمام دیتاست ها
3	سن ، جنسیت و مقدار دز تزریق شده به بیماران
11	شاخص ki-67 و ویژگی های بالینی (SGPT, SGOT, ALT, ...)
868	مجموع تعداد ویژگی های منظور شده برای دیتاست CT
871	مجموع تعداد ویژگی های منظور شده برای دیتاست SPECT
868	مجموع تعداد ویژگی های منظور شده برای دیتاست SPECT-CT

نرمال سازی ویژگی ها

انتخاب ویژگی
های مرتبط با
پاسخ به درمان
توسط الگوی
mRMR

Minimum Redundancy Maximum Relevance(mRMR)

در صورتیکه تعداد ویژگی ها از تعداد نمونه ها
بیشتر باشد چند اتفاق رخ می دهد:

زمان یادگیری
ماشین را افزایش
می دهند.

مدل های دچار
بیش برآزش یا
کم برآزش می
شوند.

داده های نویز
افزایش می یابند.

برای جلوگیری از این موارد، ویژگی هایی که بیشترین ارتباط را با خروجی داشتند، انتخاب شدند.

الگوی انتخاب ویژگی
Extreme Gradient
Boosting(XGBoost)



الگوریتم
XGBoost هم
برای رتبه بندی
و هم مدلسازی
(طبقه بندی و
رگرسیون)
استفاده می شود.



الگوریتم
در XGBoost
زمره‌ی الگوریتم-
های آنسامبل
(ترکیبی) قرار
دارد.



الگوریتم‌های
آنسامبل بر مبنای
روش‌های
bagging
boosting
عمل می‌کنند.



عملکرد الگوریتم
XGBoost بر
مبنای روش
Boosting است.



طبقه بند در این
الگوریتم از نوع
درخت تصمیم
است.

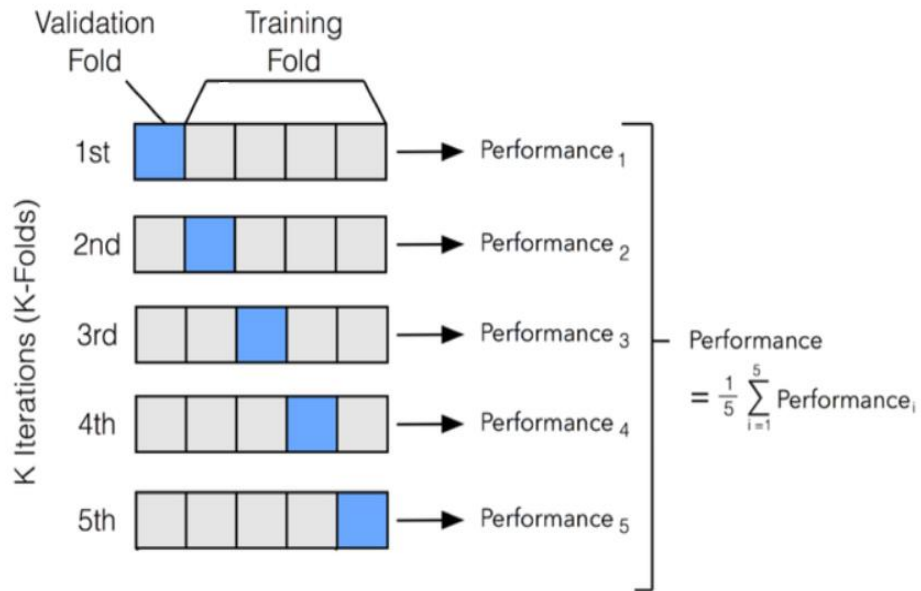
عملکرد روش :Boosting

در جریان آموزش دو
داده 2 و 3 به نادرستی
طبقه بندی شده اند.

در مرحله بعد وزن این
داده ها با ضریب α
افزایش و داده های دیگر
کاهش داده شده و طبقه
بند DT اعمال می شود.

1. When you have large number of observations in training data.
2. Number features < number of observations in training data.
3. It performs well when data has mixture numerical and categorical features or just numeric features.
4. When the model performance metrics are to be considered.

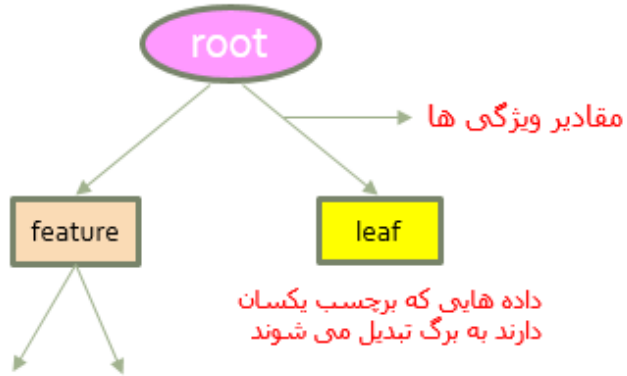
K-fold ساخت مدل با استراتژی K-fold



برای مدلسازی از الگوریتم های یادگیری ماشین استفاده می شود. (DT, RF, KNN, SVM)

داده ها به K فولدر تقسیم می شوند. از این K فولدر، هر بار یکی برای اعتبارسنجی و K-1 تایی دیگر برای آموزش بکار می روند. این روال K بار تکرار می شود.

میانگین نتیجه این K بار اعتبارسنجی به عنوان یک تخمین نهایی برگزیده می شود.



$$\text{Gain}(S:A) = \text{Entropy}(S) - \sum_{\text{values}} \frac{|sv|}{|s|} \text{Entropy}(sv)$$

$$\text{Entropy}(S) = - \sum_{i=1}^c p_i \log_2 p_i$$

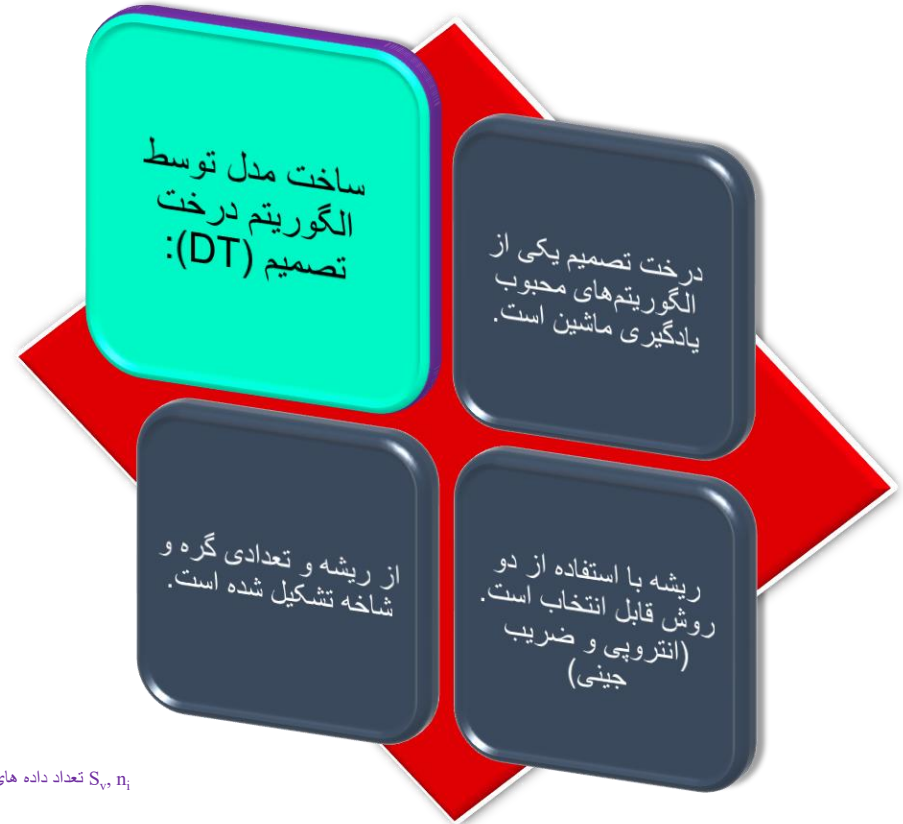
$$\text{Gini}(t) = 1 - \sum_{i=1}^c p_i^2$$

$$\text{Ginisplit}(A) = \sum_{i=1}^k \frac{n_i}{n} \text{Gini}(i)$$

S_p, n_i تعداد داده های یکسان در یک ویژگی خاص

P_i احتمال وقوع یک نوع داده در یک ویژگی خاص

S, n : تعداد کل داده ها در یک ویژگی خاص



RF از الگوریتم های آنسامبل یادگیری ماشین بوده که بر مبنای روش bagging عمل می کند.

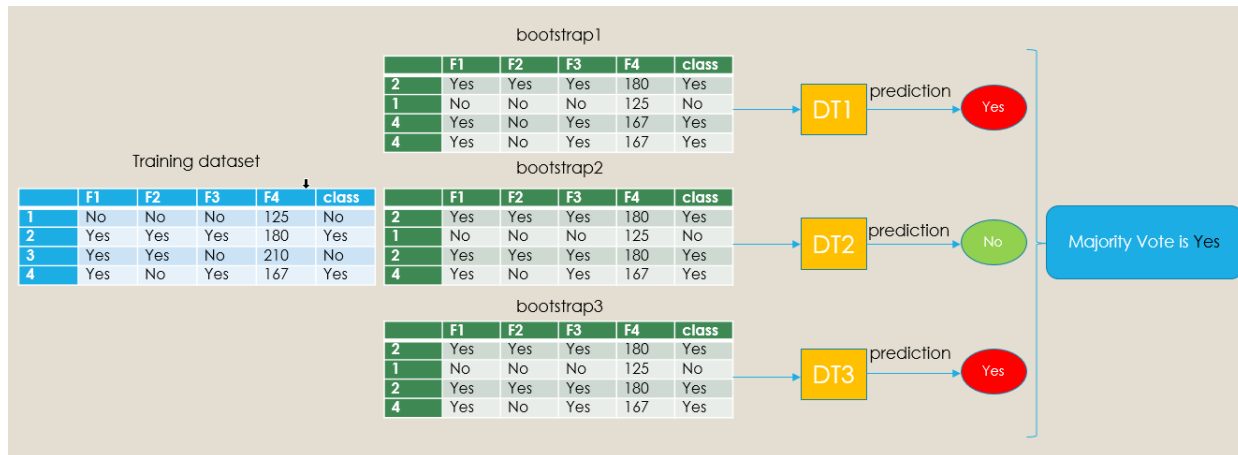
Bagging شامل چندین bootstrap می باشد.

Bootstrap ها در واقع نمونه برداری تصادفی از دیتاست با جایگزینی از نمونه های اصلی با همان اندازه می باشند.

به هر bootstrap طبقه بند DT اعمال شده و کلاس داده جدید به دست می آید.

رای اکثریت تمام زیرمجموعه ها برای داده جدید کلاس داده می باشد.

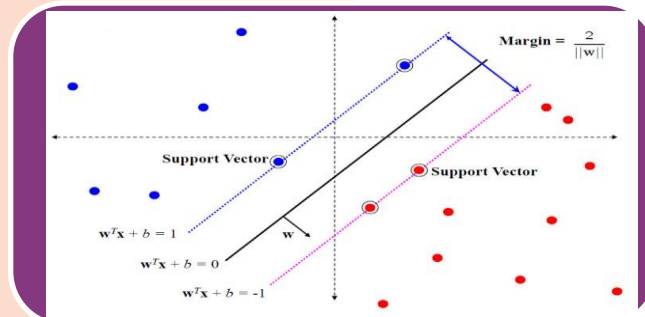
جنگل تصادفی (Random Forest) ، یک الگوریتم یادگیری ماشین نظارت شده محسوب می شود. «جنگل» ساخته شده، در واقع گروهی از درخت های تصمیم (Decision Trees) است. کار ساخت جنگل با استفاده از درخت ها اغلب اوقات به روش کیسه گذاری (Bagging) انجام می شود. ایده اصلی روش کیسه گذاری آن است که ترکیبی از مدل های یادگیری، نتایج کلی مدل را افزایش می دهد. به بیان ساده، جنگل تصادفی چندین درخت تصمیم ساخته و آن ها را با یکدیگر ادغام می کند تا پیش بینی های صحیح تر و پایدارتری حاصل شوند.



SVM در دنبال خط یا مرزی هستیم که بیشترین حاشیه را با نقاط داده دسته ها ایجاد کند به طوریکه فاصله این خط از نزدیکترین نمونه های دو دسته برابر باشد.

نزدیکترین داده های آموزشی به خط یا صفحه ی جدا کننده، بردار پشتیبان نامیده می شوند.

در SVM کلاس داده جدید با رابطه زیر به دست می آید.

$$y_i (w \cdot x_i + b) \geq 1$$


ماشین بردار پشتیبان (SVM) یک الگوریتم یادگیری نظارت شده است که هم برای مسائل طبقه بندی و هم مسائل رگرسیون قابل استفاده است؛ با این حال از آن بیشتر در مسائل طبقه بندی استفاده می شود. الگوریتم

KNN یکی از ساده ترین الگوریتم های طبقه بندی یادگیری ماشین است.

فاصله داده های همسایه از داده جدید برحسب فاصله اقلیدسی محاسبه می شود.

کلاس داده جدید بر حسب K همسایه نزدیک به این داده انتخاب می شود.

K-Nearest Neighbors (KNN)

ارزیابی مدل (ماتریس درهم ریختگی)

• **TP:** مقدار واقعی کلاس نمونه‌ها مثبت است و مدل به درستی آن را مثبت ارزیابی کرده است (عنصر روی قطر اصلی)

• **TN:** مقدار واقعی کلاس نمونه‌ها منفی است و مدل به درستی آن را منفی ارزیابی کرده است.

• **FP:** مقدار واقعی کلاس نمونه‌ها منفی است ولی مدل به نادرستی مثبت تشخیص داده است. (مجموع عناصر عمودی غیر از عنصر قطر اصلی)

• **FN:** مقدار واقعی کلاس نمونه‌ها مثبت است ولی مدل به نادرستی منفی تشخیص داده است. (مجموع عناصر افقی غیر از عنصر قطر اصلی)

در حالت
باینری اگر
کلاس‌ها را
مثبت و منفی
در نظر بگیریم
داریم:

	0	1	2	3
0	A	B	C	D
1	E	F	G	H
2	I	J	K	L
3	M	N	P	Q

Predicted label

	0			
0	TP	FN	FN	FN
	FP	TN	TN	TN
	FP	TN	TN	TN
	FP	TN	TN	TN

$$\begin{aligned} TP &= A \\ FN &= B+C+D \\ FP &= E+H+M \\ TN &= F+G+J+K+L+N+P+Q \end{aligned}$$

		2		
	TN	TN	FP	TN
	TN	TN	FP	TN
2	FN	FN	TP	FN
	TN	TN	FP	TN

$$\begin{aligned} TP &= K \\ FN &= I+J+L \\ FP &= C+G+P \\ TN &= A+B+D+E+F+H+M+N+Q \end{aligned}$$

		1		
	TN	FP	TN	TN
1	FN	TP	FN	FN
	TN	FP	TN	TN
	TN	FP	TN	TN

$$\begin{aligned} TP &= F \\ FN &= E+G+H \\ FP &= B+J+N \\ TN &= A+C+D+I+K+L+M+P+Q \end{aligned}$$

				3
	TN	TN	TN	FP
	TN	TN	TN	FP
	TN	TN	TN	FP
3	FN	FN	FN	TP

$$\begin{aligned} TP &= Q \\ FN &= M+N+P \\ FP &= D+H+L \\ TN &= A+B+C+E+F+G+I+J+K \end{aligned}$$

توانایی یک تست برای پیدا کردن موارد عدم درمان را حساسیت (SN) گویند.

$$SN = \frac{TP}{TP + FN}$$

توانایی یک تست برای یافتن موارد درمان شده ویژگی (SP) گویند.

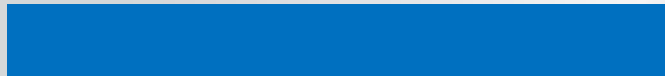
$$SP = \frac{TN}{TN + FP}$$

توانایی یک تست در افتراق صحیح موارد درمان شده از موارد عدم درمان (ACC) می‌باشد.

$$ACC = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

بعد از اینکه مدل‌ها ساخته شدند و با معیار AUC ارزیابی شدند، باید بر روی داده‌های جدید اعمال شوند تا کارایی آنها بر روی داده‌هایی که برای یادگیری از آنها استفاده نشده مشخص شود. در این مطالعه ما از روش Bootstrap validation استفاده کردیم. در این روش از نمونه‌های که برای یادگیری استفاده شده ۱۰۰۰ بار با جایگزینی نمونه برداری انجام شد، در این حالت دیتا ست جدید ۶۳٪ مشابه دیتا ست اولیه خواهد بود. سپس مدل ایجاد شده بر روی دیتا ست جدید اعمال شد و AUC محاسبه شد. در نهایت برای AUC های بدست آمده بازه اطمینان محاسبه شد.

بحث و نتایج:

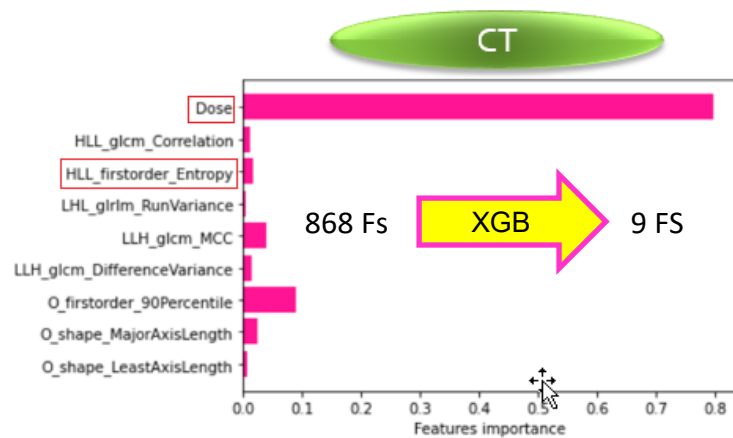


اطلاعات اولیه بیماران

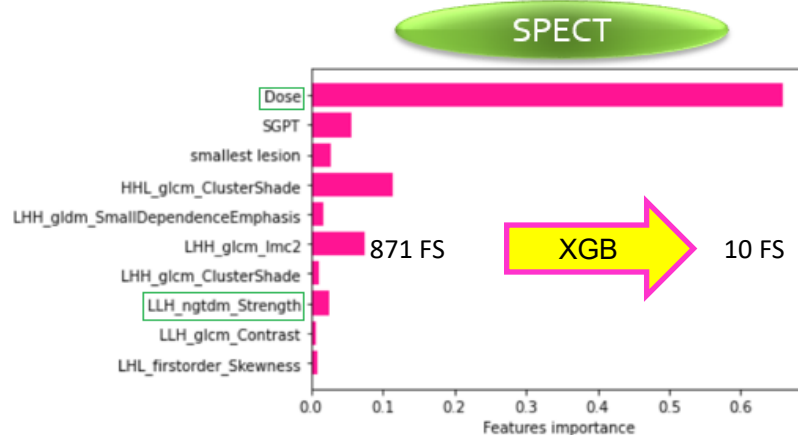
تعداد بیماران	مشخصات بیماران تحت مطالعه برای تصاویر SPECT , SPECT-CT	تعداد بیماران	مشخصات بیماران تحت مطالعه برای تصاویر CT
11 (57/18)	تعداد مردان (میانگین سنی)	17 (55/47)	تعداد مردان (میانگین سنی)
11 (56/54)	تعداد زنان (میانگین سنی)	15 (56/13)	تعداد زنان (میانگین سنی)
38-81	محدوده سنی بیماران	36-81	محدوده سنی بیماران
3	تعداد بیماران فوت شده	6	تعداد بیماران فوت شده
	نتیجه‌ی IHC		نتیجه IHC
8	Ki-67 < 3%	11	Ki-67 < 3%
9	%3 < Ki -67 < 20%	12	%3 < Ki -67 < 20%
2	Ki- 67≥ 20%	2	Ki- 67≥ 20%
3	Ki67 - نامعلوم	7	Ki67 - نامعلوم
	مکان اولیه‌ی تومور		مکان اولیه تومور
6	پانکراس	10	پانکراس
2	معدده	2	معدده
4	روده کوچک	5	روده کوچک
1	لگن	2	دندونوم
5	ریه‌ها	1	آدرنال
1	کبد	2	تیروئید
5	متاستازهای ناشناخته	1	لگن
		5	ریه‌ها
	مکان متاستازها	1	دریچه ایلئوسکال
3	لگن	7	متاستازهایی با منشأ ناشناخته
16	کبد		
4	ریه‌ها		مکان متاستازها
6	لنفنود	3	لگن
5	استخوان	28	کبد
1		6	ریه‌ها

مقایسه ویژگی‌های انتخاب شده توسط الگوریتم XGBoost برای تصاویر CT, SPECT, SPECT-CT

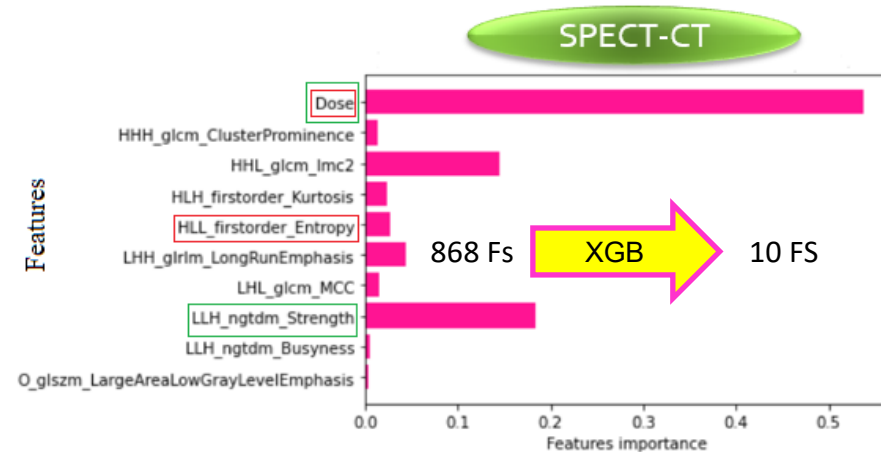
Features



Features

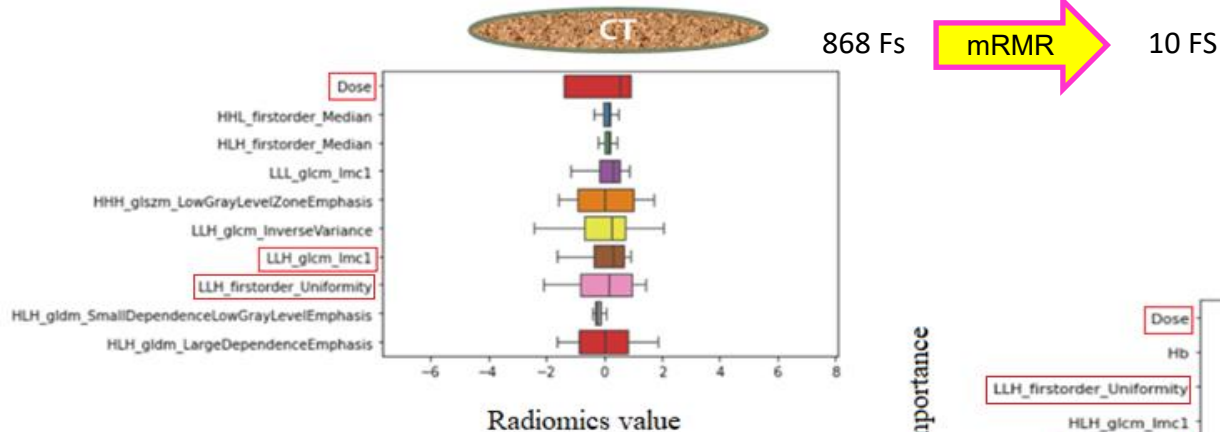


Features

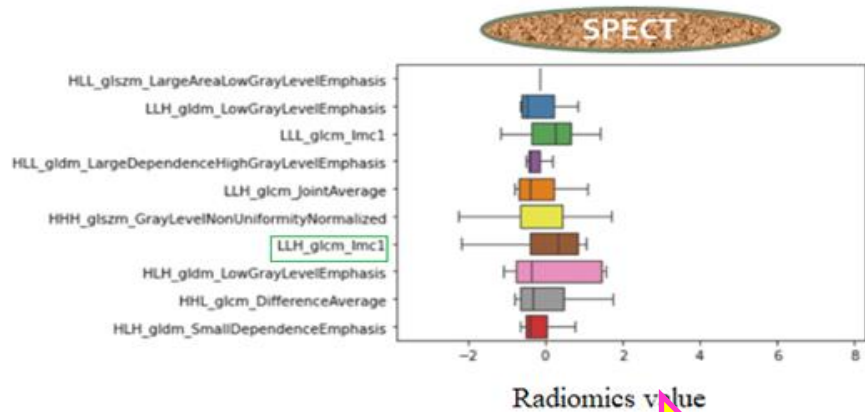


مقایسه ویژگی‌های انتخاب شده توسط الگوریتم mRMR برای تصاویر CT, SPECT, SPECT-CT

Features importance



Features importance

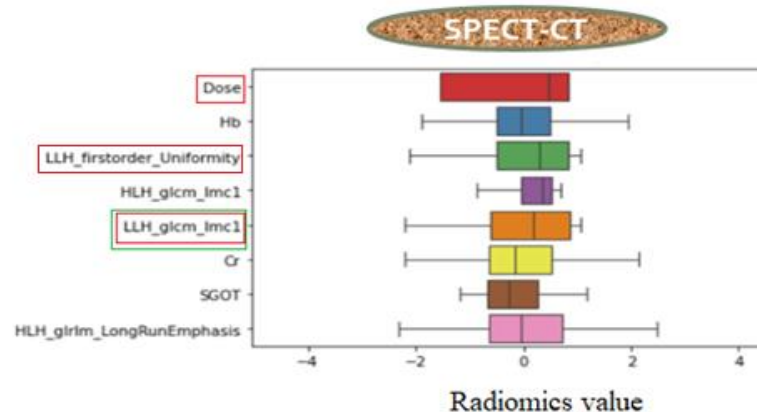


871 FS

mRMR

10 FS

Features importance

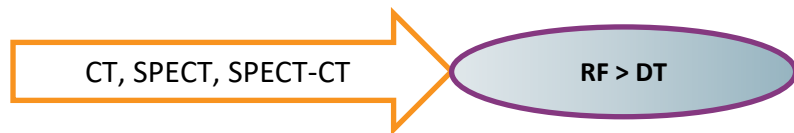


868 FS

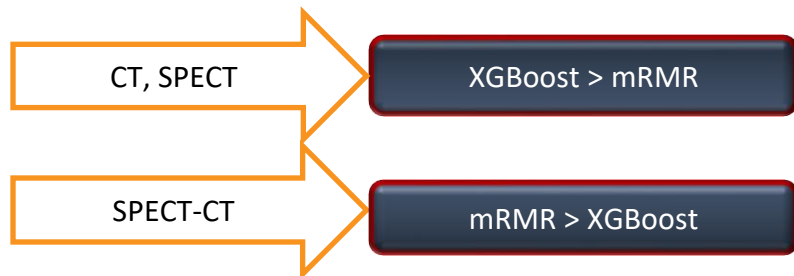
mRMR

8 FS

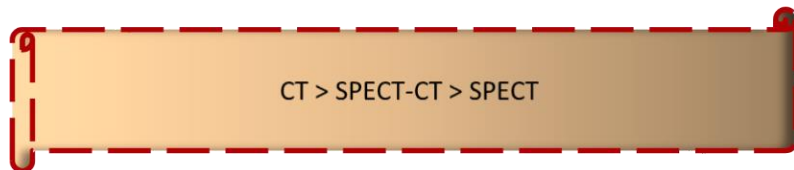
دسته بندی طبقه بندها، الگوهای انتخاب ویژگی و تصاویر از لحاظ پیش بینی پاسخ به درمان



RF طبق انتظار برای داده های نامتوازن عملکرد خوبی از خود نشان داد.



در تصاویر غیرهیبریدی الگوریتمهای ترکیبی در شناسایی ویژگیهای مرتبط با پاسخ به درمان رادیوداروی ^{177}Lu -DOTATATE عملکرد بهتری دارند و بالعکس.

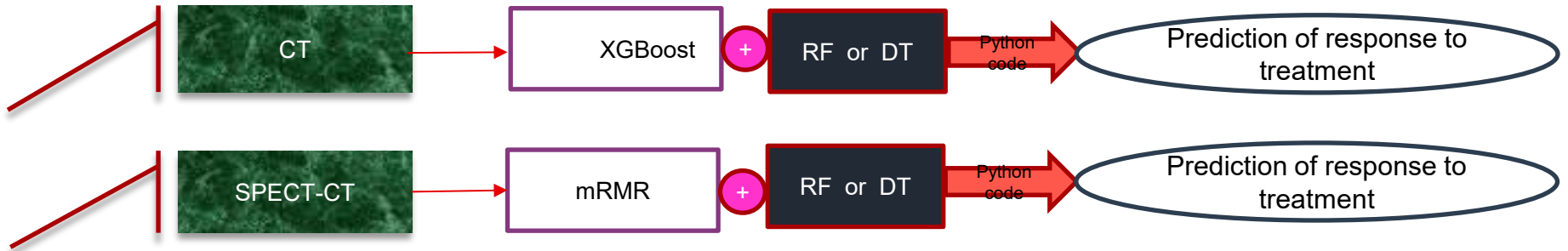


در تصویر CT رزولوشن بالای تصویر، قدرت تفکیک مکانی بالا، گستردگی سطوح خاکستری و آناتومیک بودن تصویر می تواند از دلایل بالا بودن قدرت پیش بینی آن نسبت به SPECT باشد.

انتظار می رفت که تصاویر SPECT-CT قدرت پیش بینی بهتری نسبت به CT داشته باشند ولی خلاف آن ثابت شد. احتمال می رود تفاوت تعداد نمونه های مورد بررسی دلیل این امر باشد.

امکان داشتن خطا در فیوژن تصاویر علت دیگری در کاهش پیش بینی تصویر SPECT-CT می باشد.

کاربرد کلینیکی تحقیق



شدت جذب و درجه تومور بر حسب شاخص Ki-67 در هیچکدام از تصاویر جز عوامل تاثیرگذار در پیش بینی پاسخ به درمان نیستند.

فواید پیش بینی پاسخ به درمان رادیوداروی

¹⁷⁷ Lu-DOTATATE

صرفه جویی در وقت و هزینه
بیماران

صرفه جویی در مصرف
رادیودارو

اختصاصی شدن درمان (هدف
رادیومیکس)

کمک به تصمیم پزشکی برای
استفاده از درمان های دیگر

جنبه نوآورانه تحقیق

در شروع کار تحقیقاتی، بررسی‌ها و جستجوی مقالاتی که در سطح ملی و بین المللی به چاپ رسیده بود نشان دهنده‌ی نو بودن ایده‌ی تحقیقاتی‌مان بود. در زمینه‌ی پیش بینی پاسخ به درمان رادیوداروی $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ برای بیماران مبتلا به تومورهای نورواندوکراین با استفاده از نتایج رادیومیکس تصاویر هیبریدی SPECT-CT هیچ کار مشابهی گزارش نشده بود.

بیشتر مقالات چاپ شده در زمینه‌ی تفکیک درجه‌ی تومورهای مختلف نورواندوکراین با استفاده از ویژگی‌های رادیومیکس بر مبنای تصاویر CT، MRI و به صورت محدود SPECT بود.

در سال 2022 مقاله ای توسط لاودیسیلا و همکارانش کاری مشابه با تحقیق ما به چاپ رسیده که از چندین لحاظ تفاوت دارد.

تحقیق حاضر	لاودیسیلا و همکاران	تفاوت ها
4-6	5-7	تعداد چرخه های درمانی
CT, SPECT, SPECT-CT	Ga/DOTATOC PET-CT	تصویر مورد مطالعه
XGBoost, mRMR	Correlation filter	الگوی کاهش ویژگی
RF, DT, KNN, SVM	Logistic regression	الگوریتم طبقه بندی
Confusion matrix	ROC	ارزیابی مدل
83%, 79%, 74%	74%	دقت مدل پیش بینی کننده برای تصویر هیبریدی

Limitation

Limited samples

reproducibility of radiomic studies often poor

Limited time for receiving response after treatment

patient geometry, which impact the levels of noise and presence of artifacts in image



Noise in CT protocols

imaging protocols are often not controlled

Poor separation of type and position of tumor

radiomics studies often based on retrospectively data

پیشنهادات:

استفاده از تعداد بیشتر
بیماران و تصاویر

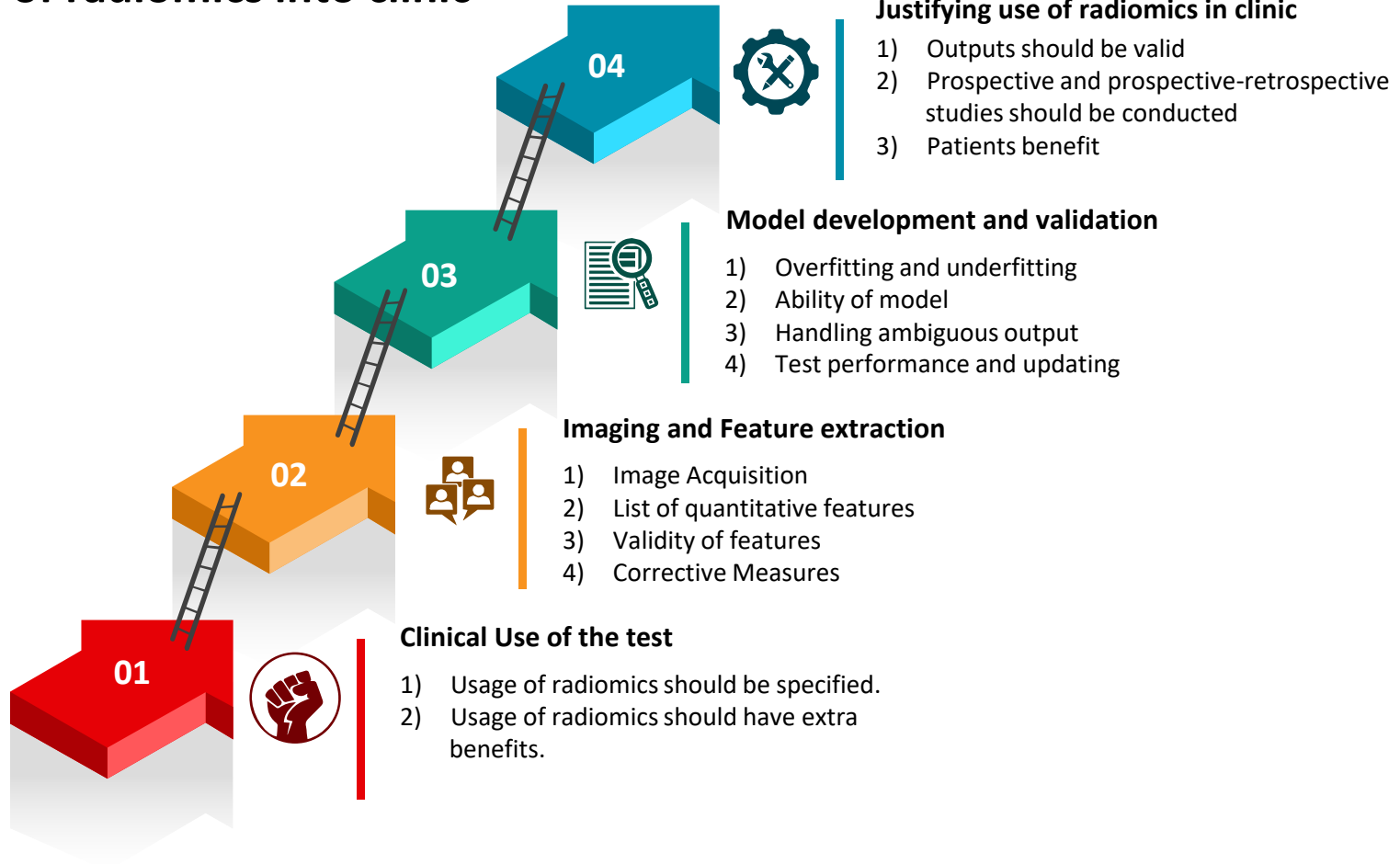
استفاده از الگوریتم های
دیگر یادگیری ماشین و
الگوریتم یادگیری عمیق

تفکیک نوع و محل
تومورها

قطعه بندی ضایعات به
صورت اتوماتیک

استفاده از تصاویر
پزشکی دیگر مثل MRI

Translation of radiomics into clinic



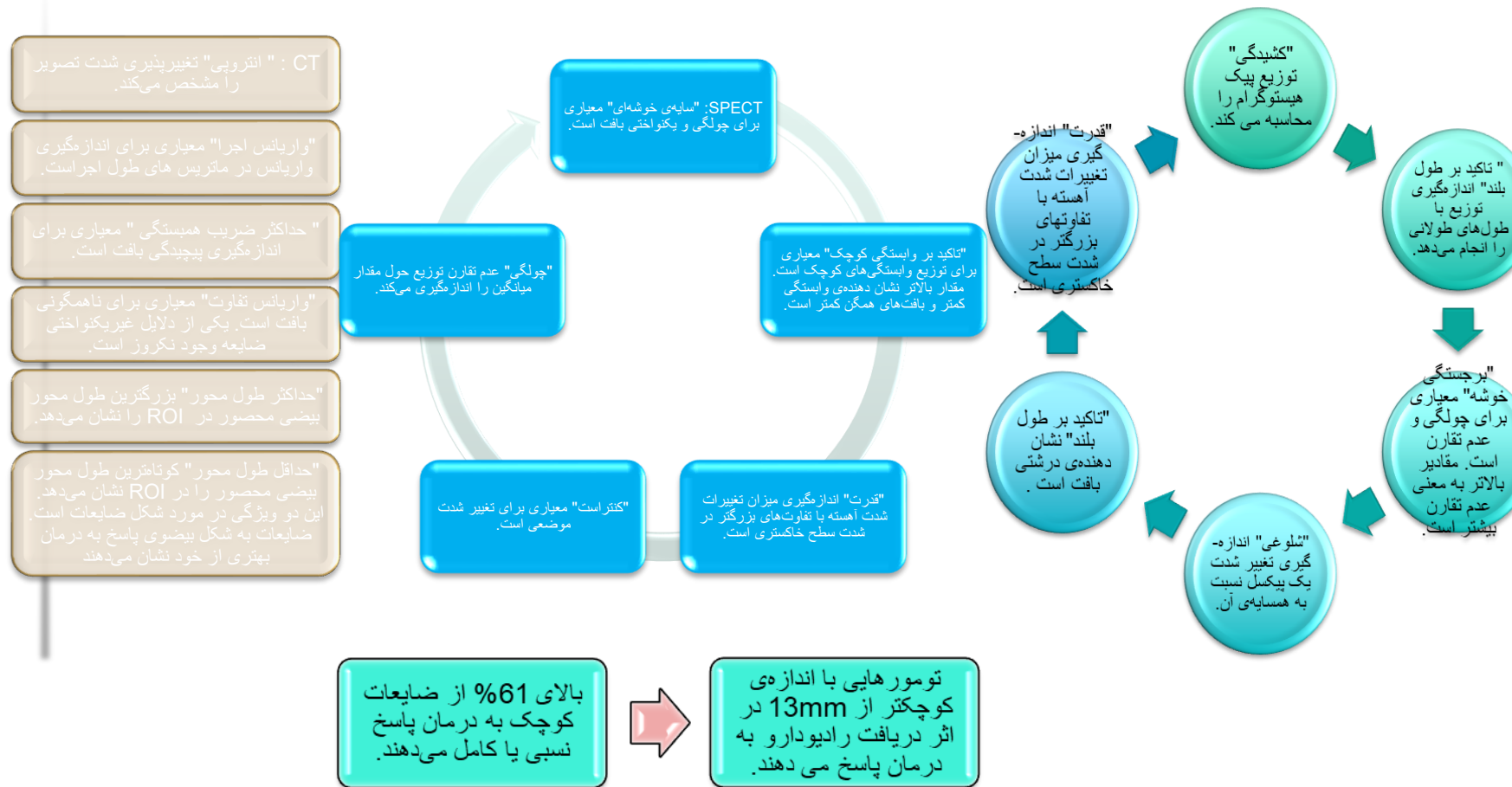
رفرنس ها:

- ❑ Laudicella R, Comelli A, Liberini V, Vento A, Stefano A, Spataro A, et al. [68Ga]DOTATOC PET/CT Radiomics to Predict the Response in GEP-NETs Undergoing [177Lu]DOTATOC PRRT: The “Theragnostics” Concept. Cancers 2022;14. <https://doi.org/10.3390/cancers14040984>.
- ❑ Jiang Y-Q, Cao S-E, Cao S, Chen J-N, Wang G-Y, Shi W-Q, et al. Preoperative identification of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma by XGBoost and deep learning. J Cancer Res Clin Oncol 2021;147:821–33. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03366-9>.
- ❑ Pei X, Wang P, Ren J, Yin X, Wang Y, Gao B. Comparison of Different Machine Models Based on Contrast-Enhanced Computed Tomography Radiomic Features to Differentiate High From Low Grade Clear Cell Renal Cell Carcinomas 2021;11:1–9. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.659969>.
- ❑ Bian Y, Jiang H, Ma C, Wang L, Zheng J, Jin G, et al. CT-Based Radiomics Score for Distinguishing Between Grade 1 and Grade 2 Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Am J Roentgenol 2020;215:852–63. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22123>.
- ❑ Zhao Z, Bian Y, Jiang H, Fang X, Li J, Cao K, et al. CT-Radiomic Approach to Predict G1/2 Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumor. Acad Radiol 2020;27:e272–81. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.01.002>.
- ❑ Tang J, Yang B, Adams MP, Shenkov NN, Klyuzhin IS, Fotouhi S, et al. Artificial Neural Network–Based Prediction of Outcome in Parkinson’s Disease Patients Using DaTscan SPECT Imaging Features. Mol Imaging Biol 2019;21:1165–73. <https://doi.org/10.1007/s11307-019-01334-5>.
- ❑ Ahn HK, Lee H, Kim SG, Hyun SH. Pre-treatment 18F-FDG PET-based radiomics predict survival in resected non-small cell lung cancer. Clin Radiol 2019;74:467–73. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.02.008>.



Thank You for your attention

مقایسه ویژگی‌های انتخاب شده توسط الگوریتم XGBoost برای تصاویر CT, SPECT, SPECT-CT



مقایسه ویژگی‌های انتخاب شده توسط الگوریتم mRMR برای تصاویر CT, SPECT, SPECT-CT

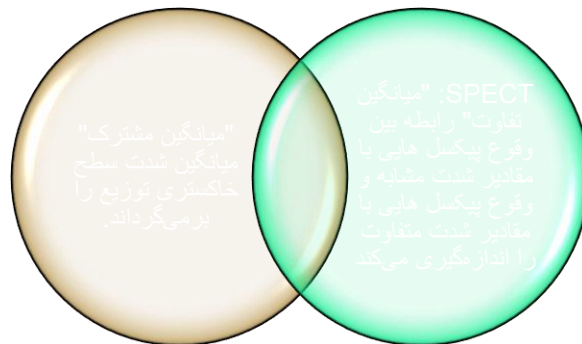
CT: "میان‌ه" شدت سطح خاکستری متوسط در ROI می‌باشد.

"اندازمگیری اطلاعات همبستگی" برای کمی سازی پیچیدگی بافت با استفاده از اطلاعات متقابل به کار می‌رود.

"تاکید بر منطقه‌ی سطح خاکستری پایین" توزیع مناطق با اندازه سطح خاکستری کمتر را اندازمگیری می‌کند.

"وابستگی کوچک تاکید بر سطح خاکستری پایین" توزیع وابستگی هایی با مقادیر پایین‌تر در مناطقی با سطوح خاکستری کمتر اندازه گیری می‌کند.

"تاکید بر وابستگی زیاد" معیاری از توزیع وابستگی‌های بزرگ، با مقدار بیشتری که نشان‌دهنده وابستگی بزرگتر و بافت‌های همگن‌تر است.



"کراتینین" شاخصی برای عملکرد کلیه‌ها است.

868 Fs

8 FS

تست SGOT برای تشخیص و آزمایش نارسایی کبد یا آسیب کبد استفاده می‌شود.