

تشخیص عود تومورهای ریوی سلول غیر کوچک با استفاده از ویژگی‌های تصویری و بالینی

مهدی یوسفی^۱، محمدرضا هدیه زاده^{*}

• پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۳/۲۲

• دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۲/۱۹

مقدمه: تخمین پاسخ به درمان همیشه یکی از کارهای چالش برانگیز یک انکولوژیست است. با توجه به تأثیر بسزای عود کردن تومور در برنامه درمانی بیماران مبتلا به سرطان ریه، یافتن روشی جهت پیش‌بینی و تشخیص عود این تومورها قبل از شروع درمان دارای اهمیت فراوان است. این امر امروزه به صورت تجربی انجام شده و دقت آن بسیار وابسته به تبحر و تجربه پزشک است. لذا هدف از این مطالعه ارائه روشی خودکار جهت تشخیص عود کردن سرطان ریه مبتنی بر ویژگی‌های تصویری و بالینی است.

روش: داده‌های مورد استفاده در این مطالعه از پرتال TCIA جمع‌آوری شده است. پس از پیش‌پردازش تصاویر، ناحیه بندی به روش اتسو و در مرحله بعد توسط مدل‌های از پیش آموزش دیده AlexNet و GoogleNet ویژگی‌های رادیومیک استخراج و در کنار ویژگی‌های بالینی جهت تشخیص عود کردن ضایعه مورد استفاده قرار گرفت. در نهایت توسط برخی روش‌های یادگیری ماشین به طبقه‌بندی پرداخته شد.

نتایج: روش پیشنهادی ما در ۱۶۲ بیمار مبتلا به سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC) با استفاده از پایگاه داده رادیونومیک NSCLC در پورتال TCIA (The Cancer Imaging Archive) مورد ارزیابی قرار گرفت. پس از پیش‌پردازش تصاویر، ناحیه بندی به روش اتسو و در مرحله بعد توسط مدل‌های از پیش آموزش دیده AlexNet و GoogleNet ویژگی‌های رادیومیک استخراج و در کنار ویژگی‌های بالینی جهت تشخیص عود کردن ضایعه مورد استفاده قرار گرفت. در نهایت توسط برخی روش‌های یادگیری ماشین به طبقه‌بندی پرداخته شد.

نتیجه‌گیری: یافته اصلی این مطالعه آشکار شدن قابلیت روش‌های یادگیری عمیق در استخراج ویژگی از تصاویر پزشکی اشاره کرد. به عنوان مثال در این مطالعه شبکه AlexNet قادر به استخراج ویژگی‌هایی از تصویر CT بیماران مبتلا به تومور ریوی بود که در تشخیص عود مجدد این ضایعات بسیار کمک کننده است.

کلیدواژه‌ها: سرطان ریه سلول غیر کوچک، پردازش تصویر، یادگیری ماشین، یادگیری عمیق، ویژگی‌های رادیومیک

ارجاع: یوسفی مهدی، هدیه زاده محمدرضا. تشخیص عود تومورهای ریوی سلول غیر کوچک با استفاده از ویژگی‌های تصویری و بالینی. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۴۰۱؛ ۹(۱): ۴۰-۴۹.

۱. گروه مهندسی پزشکی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران

*** نویسنده مسئول:** محمدرضا هدیه زاده

آدرس: خوزستان، دزفول، کوی آزادگان، بلوار دانشگاه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دزفول، صندوق پستی ۳۱۳

• **Email:** mrhedyezadeh@iaud.ac.ir

• **شماره تماس:** ۰۶۱۴۲۴۲۰۶۰۱

مقدمه

ریه یکی از مهم‌ترین اجزای دستگاه تنفسی است که از مهم‌ترین وظایف آن می‌توان به جداسازی اکسیژن هوا و انتقال آن به دستگاه گردش خون اشاره کرد. سرطان ریه شایع‌ترین بیماری دستگاه ریوی است که از رشد کنترل نشده سلول‌ها در این بافت منشأ گرفته و احتمال سرایت آن به بقیه بافت‌ها را به دنبال دارد. این سرطان به دو دسته تقسیم می‌شود: سرطان ریه سلول‌های کوچک (SCLC (Small Cell Lung Cancer) و سرطان ریه سلول‌های غیر کوچک (NSCLC (Lung Cancer Non-Small Cell) در صورتی که این بیماری درمان نشود، رشد سلولی می‌تواند در یک فرآیند به نام متاستاز به بیرون از ریه گسترش پیدا کرده و به بافت‌های اطراف یا سایر اعضای بدن سرایت کند. وقوع «سرطان ریه» در سراسر جهان به میزان ۲۰ درصد در سال در حال افزایش است [۱] که این میزان، رشد سریعی برای یک بیماری محسوب می‌شود. جهت تشخیص سرطان ریه مواردی مانند معاینات اولیه و روش‌های تصویربرداری غیرتهاجمی مانند CT اسکن، MRI و غیره به کار می‌رود [۲]. همچنین در درمان این سرطان روش‌های زیادی از قبیل رادیوتراپی، شیمی‌درمانی، جراحی و یا ترکیبی از این موارد پیشنهاد می‌شود [۲]. در برخی از بیماران پس از درمان انجام شده تومور عود کرده و مطالعات متعددی برای تعیین علت عود کردن تومور پس از برداشتن توده در بیماران مبتلا به NSCLC انجام شده است [۳-۵]. در این مطالعات نشان داده شده است که اغلب تومورهای ریوی در طول عمل جراحی به سلول‌های مجاور خود منتشر شده و یا این که در برخی موارد متاستازهای پنهانی دارند که با روش‌های استاندارد مانند تصویربرداری تشخیصی در ابتدا قابل تشخیص نیستند؛ بنابراین پس از فرآیند درمان شامل شیمی‌درمانی و عمل جراحی، تخمین میزان عود تومورهای ریوی یکی از شاخصه‌های مهم در کنترل بیماری و ارزیابی روش‌های درمانی مورد استفاده است. علاوه بر این یکی از مسائلی که پزشک آنکولوژیست با آن مواجه است، یافتن روشی جهت پیش‌بینی پاسخ به درمان بیماری و به‌عبارت‌دیگر تخمین میزان عود تومور با دقت خوب است که این امر امروزه به صورت تجربی انجام شده و دقت آن بسیار وابسته به تبحر و تجربه پزشک است [۳]. بسیار واضح است که چنین تخمینی که بر اساس تجربه و سابقه تعداد بیماران مراجعه کننده به پزشک است عاری از خطا و اشتباه نبوده و فرآیند درمان بیمار را با مشکلات عدیده‌ای روبه‌رو خواهد کرد. تاکنون مطالعات بسیاری در زمینه

پیش‌بینی پاسخ به درمان سرطان ریه توسط پژوهشگران ارائه شده است. Jin و همکاران [۶]، روشی جهت پیش‌بینی پاسخ به درمان با استفاده از یادگیری عمیق و تصاویر MRI مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه، یک رویکرد یادگیری عمیق مورد بررسی قرار گرفت که امکان تقسیم‌بندی تومور و پیش‌بینی پاسخ به درمان را به طور هم‌زمان فراهم می‌کند. در این پژوهش دو شبکه طراحی شد که در چندین لایه به هم متصل شده‌اند. Xu و همکاران [۷]، روشی نو مبتنی بر یادگیری عمیق جهت پاسخ به درمان سرطان ریه ارائه دادند. در این مطالعه، شبکه‌های یادگیری عمیق را برای پیش‌بینی پیامدهای بالینی از طریق تجزیه و تحلیل تصاویر CT بیماران مبتلا به سرطان ریه ارزیابی کردند. در این مطالعه از دو شبکه عصبی (شبکه عصبی کانولوشنال (Convolutional Neural Network (CNN و شبکه عصبی بازگشتی (Recurrent Neural Network (RNN استفاده گردید. Shayesteh و همکاران [۸]، مطالعه‌ای جهت پیش‌بینی زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه با استفاده از مدل‌های مبتنی بر رگرسیون لجستیک مورد بررسی قرار دادند. روش پیشنهادی این مطالعه، ابتدا قسمت‌های مرتبط به ضایعه ریه را قطعه‌بندی کرده و سپس ۴۰ ویژگی رادیومیک از تصاویر قطعه‌بندی استخراج شده است. Baek و همکاران [۹]، مطالعه‌ای با استفاده از یادگیری عمیق جهت پیش‌بینی بقای عمر ارائه کردند. این مطالعه مدلی مبتنی بر CNN بر روی ۹۶ بیمار با تصاویر PET-CT قبل از درمان رادیوتراپی را مورد ارزیابی قرار داده است. Wang و همکاران [۱۰]، مطالعه‌ای برای طبقه‌بندی سرطان ریه و پیش‌بینی بقا ترتیب دادند. در این مطالعه، یک چارچوب یکپارچه برای تشخیص و تجزیه و تحلیل بقا به کمک ویژگی‌های مورفولوژیکی تومور پیشنهاد شده است. Chaddad و همکاران [۱۱]، پژوهشی برای پیش‌بینی زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه با استفاده از آنالیز رادیومیک ترتیب دادند که در این مطالعه ویژگی‌هایی مبتنی بر حجم تومور در تصاویر بیماران در گروه‌هایی که با استفاده از اطلاعات مرحله‌بندی (Tumor size lymph Node) TNM (Metastasis) تعریف شده‌اند، استخراج شده است. Aherne و همکاران [۱۲]، با هدف ایجاد ارتباط بین مشخصه‌های مستخرج از تصاویر CT آدنوکارسینوم ریه و میزان تهاجمی بودن آن مطالعه‌ای ترتیب دادند. در این مطالعه ارتباط مستقیم بین قطر کل ضایعه و میزان تهاجمی بودن آن بررسی شده است. Zhou و همکاران [۱۳]، در تحقیقی به

داده که از مجموعه داده NSCLC-Radiogenomic موجود در پرتال TCIA استفاده شده است. (۲) پیش‌پردازش که جهت بهبود کنتراست و حذف نویزهای احتمالی اعمال شده است. (۳) استخراج ریه و حذف پس زمینه. (۴) استخراج ویژگی‌های عمیق توسط معماری‌های مختلف و (۵) طبقه‌بندی جهت تخمین عود کردن سرطان.

پایگاه داده

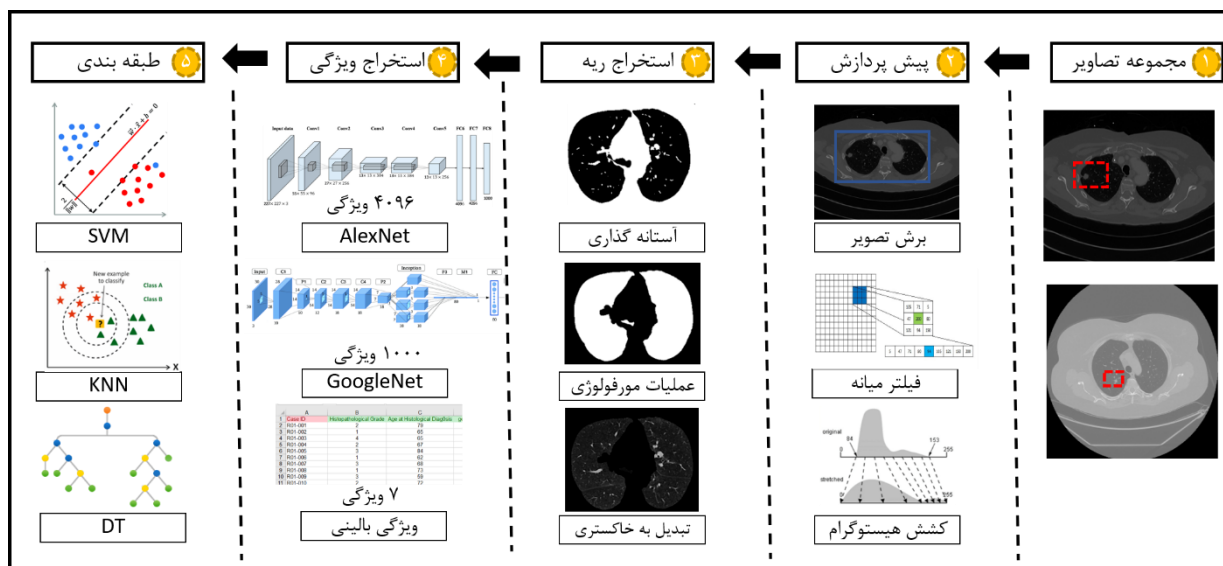
در این مطالعه از تصاویر CT اسکن ریه مربوط به بیماران مبتلا NSCLC به منظور پیاده‌سازی الگوریتم مورد نظر استفاده شده است. در این راستا از پایگاه داده NSCLC-Radiogenomic موجود در پرتال TCIA استفاده شده است [۱۵]. این مجموعه داده شامل تصاویر توموگرافی کامپیوتری و توموگرافی انتشار پوزیترون از ۲۱۱ نفر مبتلا به سرطان ریه سلول‌های غیر کوچک است. افراد مورد استفاده در این پایگاه داده به دو دسته R01 و AMC تقسیم‌بندی می‌شوند. گروه R01 شامل تصاویر CT ۱۶۲ نفر به همراه اطلاعات کامل بالینی و نتایج پاتولوژی پس از جراحی می‌باشد. گروه AMC شامل ۴۹ نفر بوده که همگی فاقد اطلاعات بالینی مورد نیاز این مطالعه هستند.

تشخیص متاستاز غدد لنفاوی در بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول غیر کوچک با استفاده از روش تصویربرداری PET-CT پرداختند. Kirienko و همکاران [۱۴]، یک CNN برای مرحله‌بندی تومورهای ریه ایجاد کردند. مرجع مرحله‌بندی آن‌ها، ویرایش هفتم سیستم TNM بوده است.

با توجه به بررسی مطالعات، هدف این مطالعه ارائه یک روشی نوین جهت تشخیص پاسخ به درمان (میزان عود کردن تومور) با استفاده از ویژگی‌های مستخرج از تصاویر CT و ویژگی‌های بالینی است. به‌عبارت‌دیگر پس از جمع‌آوری داده‌های تصویری تومور و داده‌های بالینی بیمار، با اعمال روش‌های پردازش تصویر مبتنی بر یادگیری عمیق سعی در یافتن روشی جهت تشخیص میزان عود تومورهای ریوی خواهیم بود.

روش

در این مطالعه روشی نوین جهت تخمین میزان عود سرطان در بیماران مبتلا به NSCLC مبتنی بر مدل‌های یادگیری عمیق و یادگیری ماشین پیشنهاد شده است. شکل ۱ دیاگرام بلوکی روش پیشنهادی را نمایش می‌دهد. با توجه به شکل ۱ روش پیشنهادی شامل ۵ مرحله اصلی است: (۱) جمع‌آوری



شکل ۱: شمای کلی روش پیشنهادی. (۱) جمع‌آوری داده (۲) پیش‌پردازش (۳) ناحیه بندی تصویر جهت استخراج ناحیه ریه (۴) استخراج ویژگی (۵) طبقه‌بندی توسط روش‌های SVM، KNN و DT

استفاده شده است. به صورت میانگین تعداد اسلایس‌های CT اسکن برای هر نفر در محدوده ۲۵۰ تا ۳۵۰ اسلایس است.

بنابراین در این مطالعه از مجموعه تصاویر گروه R01 به همراه اطلاعات بالینی آن‌ها جهت پیاده‌سازی الگوریتم‌ها

پیش‌پردازش

مرحله پیش‌پردازش جهت بهبود و همسان‌سازی کلیه داده‌ها به شکلی که برای پردازش اصلی مناسب باشند صورت می‌گیرد. به دلیل ماهیت سیستم‌های تصویربرداری، تصاویر ثبت شده همواره با نویز، کنتراست پایین و عدم یکسان بودن ابعاد تصاویر همراه هستند. اندازه تصاویر مورد استفاده در پایگاه داده ۵۱۲×۵۱۲ است، در این تصاویر حاشیه‌ای به نسبت بزرگ قرار دارد که منجر به کاهش کنتراست شده است. با توجه به این که در این مطالعه پردازش‌ها بر قسمت ریه اعمال خواهد شد و حاشیه و سایر ارگان‌ها قسمت‌های اضافی در تصویر هستند، لذا در مرحله اول توسط برش تصویر حاشیه‌های اضافی حذف گردید. بدین منظور ۳۰٪ حاشیه تصاویر در طول و عرض برش داده شد. به عبارت دیگر پنجره‌ای به اندازه ۳۶۰×۳۶۰ جهت برش تصویر به مرکز تصاویر اعمال گردید. در مرحله بعد فیلتر میانه جهت حذف نویز نمک و لفل و هموارسازی تصاویر اعمال شده است. در مرحله آخر توسط روش کشش هیستوگرام به بهبود کنتراست تصویر پرداخته شده است.

استخراج ریه

در اغلب روش‌های تشخیص ضایعات ریوی پس از پیش‌پردازش، به جداسازی ناحیه بافت ریه پرداخته و مراحل پردازشی بعدی فقط در این ناحیه انجام می‌گیرد. با حذف نواحی ناخواسته از تصویر، بخش قابل‌توجهی از محاسبات کاهش یافته و در نتیجه دقت و سرعت سیستم افزایش چشمگیری را خواهد داشت. در این مطالعه جداسازی ناحیه ریه از تصاویر مبتنی بر روش آستانه‌گذاری اتسو و عملگرهای مورفولوژی انجام گردید. مراحل استفاده شده جهت استخراج ریه از پس زمینه به ترتیب ذیل است:

۱. تعیین میزان آستانه جهت قطعه‌بندی توسط روش اتسو
۲. قطعه‌بندی تصاویر مبتنی بر آستانه تعیین شده برای هر تصویر
۳. مکمل‌گیری از تصویر
۴. اعمال عملگر سایش جهت حذف نواحی اضافی و بهبود قطعه‌بندی
۵. حذف اسلایس‌هایی که فاقد ریه و یا قسمت کوچکی از ریه هستند
۶. جداسازی ناحیه تعیین شده از تصویر اصلی با مقدار شدت روشنایی سطح خاکستری

روش اتسو یکی از معروف‌ترین روش‌های آستانه‌گذاری است که با کمک هیستوگرام تصاویر، حد آستانه مناسب را برای هر تصویر می‌یابد. در این پژوهش پس از تعیین میزان آستانه (T) توسط روش اتسو، تصاویر مبتنی بر این آستانه مطابق رابطه (۱) به تصاویر باینری تبدیل شده است.

$$I(i, j) = \begin{cases} 0 & \text{if } I(i, j) < T \\ 1 & \text{if } I(i, j) > T \end{cases} \quad (1) \text{ رابطه}$$

که در این رابطه $I(i, j)$ تصویر باینری شده و T آستانه تعیین شده توسط روش اتسو است. مطابق این رابطه، اگر مقدار پیکسل در تصویر بزرگ‌تر از حد آستانه باشد مقدار ۱ (رنگ سفید) و اگر کوچک‌تر از آستانه باشد مقدار ۰ (رنگ سیاه) به آن پیکسل اختصاص داده خواهد شد. نواحی ریه مقادیری کمتر از مقدار آستانه را شامل می‌شوند؛ بنابراین پس از قطعه‌بندی این نواحی به رنگ سیاه و سایر نواحی سفید به دست خواهد آمد. از آنجایی که هدف استخراج ریه است، عملیات مکمل‌گیری از تصویر جهت تبدیل نواحی ریه به مقدار ۱ (رنگ سفید) اعمال شده است. در ادامه جهت بهبود و یکنواخت‌سازی بافت ریه، حفره‌های موجود در ریه (با مقادیر ۰) که مربوط به برونشیت‌ها یا تومور هستند با مقدار ۱ پر شده است. در مرحله نهایی با استفاده از عملگر سایش با شعاع ۳ قسمت‌های اضافی حذف و عملیات قطعه‌بندی بهبود داده شده است. از آنجایی که استخراج ریه بر تمام اسلایس‌های هر بیمار اعمال گردیده است، اسلایس‌های فاقد ریه و یا دارای قسمت بسیار کوچک از ریه با استفاده از مساحت آن ناحیه حذف گردید؛ به عبارت دیگر اگر مساحت ناحیه به دست آمده کمتر از ۳۰۰۰۰ پیکسل است حذف گردید. در نهایت ناحیه به دست آمده به شکل سطح خاکستری تبدیل گردید.

استخراج ویژگی

استخراج ویژگی یکی از مراحل مهم و اساسی در روند پردازش محسوب می‌شود. در واقع ویژگی‌ها که شامل اطلاعات مهم از تصاویر هستند به عنوان نماینده تصویر جهت آموزش مدل‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این مطالعه ویژگی‌های عمیق و ویژگی‌های بالینی بیمار استفاده شده است.

ویژگی‌های عمیق

در حال حاضر محققانی که با هوش مصنوعی کار می‌کنند، مدل‌های یادگیری عمیق را به منظور ایجاد سیستم‌های محاسباتی قوی به کار می‌برند. در میان این مدل‌ها،

با توجه به اطلاعات بالینی موجود در پایگاه داده برای هر بیمار، به‌طور کلی ۷ ویژگی شامل گرید تومور، سن، جنسیت، مرحله T، مرحله N، مرحله M و تجمع مایع پلورال مورد استفاده قرار گرفته است. هدف از استفاده از این ویژگی‌ها بررسی تأثیر آن‌ها در مقایسه با ویژگی‌های مستخرج از تصویر می‌باشد.

طبقه‌بندی

پس از استخراج ویژگی توسط سه روش ذکر شده، این ویژگی‌ها جهت آموزش مدل‌های یادگیری ماشین مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در ابتدا دادگان به صورت کاملاً تصادفی به دو دسته آموزش و آزمون تقسیم گردید، به طوری که ۸۰٪ از دادگان به منظور آموزش و ۲۰٪ باقی به عنوان آزمون مورد استفاده قرار گرفت. سپس دادگان آموزش جهت آموزش مدل‌های طبقه‌بندی شامل ماشین بردار پشتیبان، درخت تصمیم و K نزدیک‌ترین همسایه مورد استفاده قرار گرفت. در نهایت مدل‌های آموزش دیده توسط دادگان آزمون مورد ارزیابی قرار گرفتند. شاخص‌های ارزیابی مورد استفاده در این مطالعه شامل دقت، حساسیت و اختصاصیت است. به منظور اعتباربخشی و اعتماد به روش مورد استفاده، الگوریتم آموزش و ارزیابی مدل‌ها با ۱۰۰ بار تکرار انجام شده است.

کلیه پردازش‌های انجام شده در این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار MATLAB و نرم‌افزاری آماری R انجام شده است.

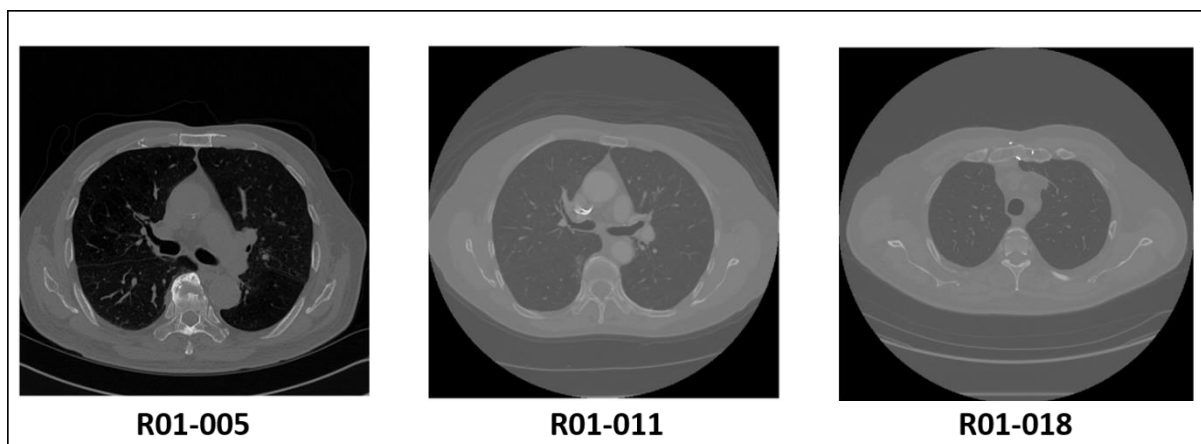
نتایج

در این پژوهش به تشخیص عود کردن تومورهای ریوی سلول غیر کوچک با استفاده از ویژگی‌های عمیق و بالینی مبتنی بر یادگیری ماشین پرداخته شد. بدین منظور پس از پیش‌پردازش داده‌ها، استخراج ناحیه ریه از تصاویر به کار گرفته شد. در مرحله بعد ویژگی‌های بالینی به همراه ویژگی‌های عمیق توسط دو روش AlexNet و GoogleNet استخراج و توسط روش‌های مختلف به طبقه‌بندی دادگان پرداخته شد. در ادامه نتایج پیاده‌سازی الگوریتم پیشنهادی مورد بررسی قرار گرفته و نتایج هر مرحله ارائه شده است.

در این مطالعه جهت پیاده‌سازی الگوریتم‌ها از پایگاه داده NSCLC-Radiogenomic در پرتال TCIA استفاده شد. شکل ۲ نمونه‌ای از تصاویر پایگاه داده را به صورت تصادفی نمایش می‌دهد؛ که در این تصاویر کنتراست پایین و وجود نواحی اضافی مشهود است.

شبکه‌های عصبی مصنوعی یکی از بهترین ابزارها می‌باشند [۱۶]. در میان شبکه‌های عصبی، شبکه‌های عصبی کانولوشن، به منظور استخراج ویژگی و طبقه‌بندی در زمینه یادگیری عمیق استفاده می‌شوند. هدف از طراحی شبکه‌های عصبی کانولوشن، مدل‌سازی دقیق از نحوه عملکرد سیستم بینایی انسان و ارتباط آن با ناحیه بینایی مغز است که وظیفه استخراج خودکار ویژگی‌های کلیدی را بر عهده دارند. دو روش برای استفاده از شبکه عصبی کانولوشن وجود دارد، در روش اول فرآیند آموزش با استفاده از یک مجموعه بزرگ داده انجام می‌شود و در روش دوم از مدل‌های پیش آموزش دیده به منظور استخراج ویژگی استفاده می‌شود [۱۷]. در این مطالعه از روش دوم استفاده می‌شود که در آن با استفاده از مدل‌های از پیش آموزش دیده، فرآیند استخراج ویژگی انجام می‌شود. مدل‌های پیش آموزش دیده استفاده شده در این مطالعه شامل مدل AlexNet و GoogleNet است. ساختار کلی این مدل‌ها شبیه به هم است و تفاوت آن‌ها در اندازه فیلترهای استفاده شده در لایه کانولوشن و تعداد نرون‌ها در لایه تمام متصل است. مدل AlexNet در سال ۲۰۱۲ به منظور آموزش و طبقه‌بندی داده‌های ImageNet در معرفی شد [۱۸]. ImageNet شامل ۱/۲ میلیون تصویر ۲۵۶×۲۵۶ است که در ۱۰۰۰ زیرمجموعه تقسیم شده است. این مدل دارای اندازه ورودی استاندارد ۲۲۷×۲۲۷×۳ و شامل پنج لایه کانولوشن، سه لایه پولینگ و دو لایه تمام متصل است. در مطالعه حاضر پس از تبدیل اندازه تصاویر به اندازه استاندارد، تصاویر به عنوان ورودی به این مدل آموزش دیده وارد شده و اولین لایه اتصال کامل (لایه FC6) که شامل ۴۰۹۶ ویژگی است به عنوان بردار ویژگی استخراج و مورد استفاده قرار گرفته است. مدل GoogleNet در سال ۲۰۱۵ توسط Szegedy و همکاران [۱۹] معرفی شد و نسبت به مدل AlexNet عمیق‌تر و پیچیده‌تر است. در این مدل یک مفهوم جدید به نام اینسپشن معرفی شد که هر اینسپشن شامل شش لایه کانولوشن و یک لایه پولینگ است. مدل GoogleNet شامل چهار لایه کانولوشن، سه لایه پولینگ و نه لایه اینسپشن و اندازه ورودی استاندارد این مدل ۲۲۴×۲۲۴×۳ است. به روش مشابه با استفاده از این روش نیز لایه اتصال کامل آن (loss3-classifier) با ۱۰۰۰ ویژگی استخراج و جهت آموزش مدل‌ها مورد استفاده قرار گرفته است.

ویژگی‌های بالینی



شکل ۲: نمونه‌ای از تصاویر اصلی مجموعه داده NSCLC-Radiogenomic

کشش هیستوگرام اعمال گردید. شکل ۳ نتایج پیش‌پردازش را برای سه داده نشان می‌دهد.

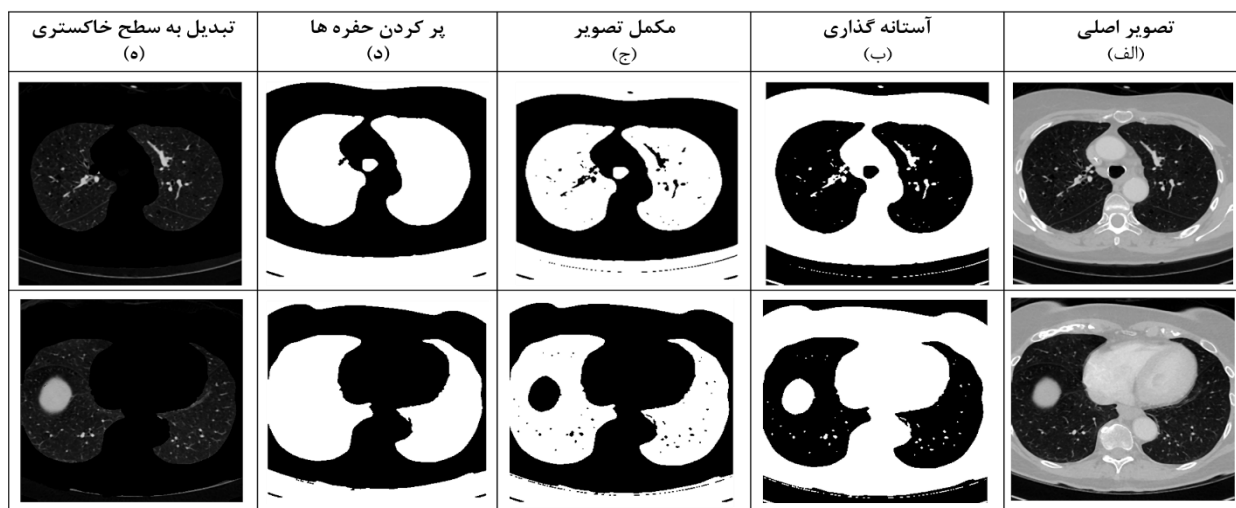
در قسمت پیش‌پردازش به منظور حذف نواحی اضافی، حذف نویز و افزایش کنتراست به ترتیب برش تصویر، فیلتر میانه و

کشش هیستوگرام	فیلتر میانه	برش تصویر	تصویر اصلی

شکل ۳: نتایج حاصل از پیش‌پردازش انجام شده روی تصاویر نمونه

مرحله از استخراج ریه را برای دو تصویر نمونه نشان می‌دهد.

در مرحله استخراج ریه، از روش آستانه‌گذاری اتسو و عملگرهای مورفولوژی استفاده شده است. شکل ۴ نتایج هر



شکل ۴: نتایج مراحل استخراج ریه، (الف) تصویر اصلی، (ب) آستانه گذاری به روش اتسو، (ج) مکمل تصویر باینری، (د) پر کردن حفره‌ها، (ه) تبدیل ناحیه استخراج شده از باینری به سطح خاکستری

روش‌های مختلف یادگیری ماشین را به ازای سه مجموعه ویژگی AlexNet، GoogleNet و باینری پس از ۱۰۰ بار تکرار نمایش می‌دهد.

پس از استخراج ریه استخراج ویژگی با استفاده از مدل‌های از پیش آموزش دیده AlexNet و GoogleNet در کنار ویژگی‌های باینری جهت آموزش مدل‌های طبقه‌بندی استفاده شده است. جدول ۱ نتایج حاصل از طبقه‌بندی با استفاده از

جدول ۱: مقایسه نتایج حاصل از ۳ طبقه بند به کار رفته در مطالعه با استفاده از ویژگی‌های عمیق و باینری

مدل به کار رفته	نتایج حاصل از ویژگی‌های مدل AlexNet			نتایج حاصل از ویژگی‌های مدل GoogleNet			نتایج حاصل از ویژگی‌های باینری		
	صحت	حساسیت	اختصاصیت	صحت	حساسیت	اختصاصیت	صحت	حساسیت	اختصاصیت
SVM	۹۹/۷۶ ± ۰/۱۲	۹۹/۷۷ ± ۰/۲۱	۹۹/۷۶ ± ۰/۲۵	۹۹/۶۸ ± ۰/۱۷	۹۹/۷۷ ± ۰/۲۶	۹۹/۷۳ ± ۰/۳۲	۹۲/۴۷ ± ۱/۷۵	۹۵/۲۷ ± ۰/۹۱	۸۶/۷۲ ± ۸/۷۹
KNN	۹۹/۷۳ ± ۰/۲۶	۹۹/۷۳ ± ۰/۲۸	۹۹/۷۳ ± ۰/۵۳	۹۹/۶۷ ± ۰/۲۵	۹۹/۶۴ ± ۰/۳۷	۹۹/۷۲ ± ۰/۵۷	۹۲/۷۰ ± ۰/۷۰	۹۴/۱۹ ± ۰/۴۹	۸۹/۶۸ ± ۰/۸۱
DT	۹۹/۵۷ ± ۱/۰۸	۹۹/۶۰ ± ۱/۳۵	۹۹/۵۱ ± ۱/۸۱	۹۹/۵۷ ± ۱/۰۲	۹۹/۵۸ ± ۱/۶۳	۹۹/۴۹ ± ۱/۸۵	۹۲/۸۶ ± ۰/۷۰	۹۴/۰۰ ± ۰/۹۱	۹۰/۳۵ ± ۰/۶۶

بسیار کمی روی تشخیص عود کردن NSCLC کار کرده‌اند و همین تعداد کم صرفاً بر مقایسه و ارزیابی آماری داده‌های موجود در پرونده‌های بیماران تمرکز داشته و طبق بررسی‌های صورت گرفته نویسندگان مطالعه حاضر، پژوهشی که بر کاربرد روش‌های یادگیری ماشین در پیش‌بینی میزان عود کردن تومورهای ریوی تمرکز داشته باشند وجود ندارد.

امروزه به طور معمول از پارامترهای باینری برای تعیین نوع درمان و پیش‌بینی نتیجه درمان استفاده می‌شود. با این حال پارامترهای باینری تغییرات فنوتیپی تومور را نشان نمی‌دهند و این پارامترها به تنهایی قادر به تشخیص قطعی نتیجه درمان نیستند. تحلیل و بررسی تصاویر پزشکی پیش از شروع پروسه درمان می‌تواند ویژگی‌های بسیاری را از قبیل شکل، اندازه، بافت و... ارائه دهد که از این ویژگی‌ها می‌توان به صورت مؤثر

با توجه به جدول ۱ قابل مشاهده است که ویژگی‌های مستخرج توسط AlexNet دارای عملکرد بهتری در تخمین عود کردن بیماری هستند. با این حال تمام ویژگی‌ها نتایج قابل قبولی را به دست آورده‌اند.

بحث و نتیجه‌گیری

امروزه دنبال کردن فرآیند پیشرفت تومور برای پیش‌بینی پاسخ به درمان بیمار پس از شیمی‌درمانی و پرتودرمانی در جهت ارزیابی کیفیت درمان و برنامه‌ریزی درمانی حیاتی است. یکی از این موارد، عود کردن سرطان ریه است و پیش‌آگاهی آن جهت برنامه‌ریزی درمان دارای ضرورت فراوان است. در مطالعات پیشین، یادگیری عمیق به طور گسترده جهت تشخیص، قطعه‌بندی و طبقه‌بندی سرطان ریه استفاده شده، اما تعداد

بنابراین به نظر می‌رسد عملکرد ضعیف‌تر متغیرهای بالینی به این علت باشد.

از آنجایی که هدف اصلی این مطالعه پیش‌بینی پاسخ به درمان است، یک سؤال کلیدی این است که آیا قطعه‌بندی تومور ضروری است؟ در پژوهش‌های مشابه، معمولاً قطعه‌بندی و استخراج تومور از ریه صورت می‌گیرد که این کار به صورت دستی یا نیمه خودکار انجام می‌گردد. در این پژوهش با استخراج ویژگی از ریه نشان داده شد که عملکرد مدل پیشنهادی وابسته به قطعه‌بندی تومور نیست. این امر منجر به ارائه یک روش کاملاً خودکار جهت پیش‌بینی پاسخ به درمان است.

به‌طور کلی این مطالعه دارای چندین نقطه قوت است. (۱) استفاده از تمام اسلایس‌های مربوط به بیماران جهت استخراج ویژگی که این امر نیاز به تفسیر دستی و نیمه خودکار قبل از پردازش را رفع می‌کند. (۲) الگوریتم پیشنهادی دارای عدم حساسیت به قطعه‌بندی است. (۳) تاکنون پیش‌بینی عود کردن NSCLC مبتنی بر یادگیری عمیق و یادگیری ماشین توسط سایر پژوهشگران کمتر مورد توجه قرار گرفته است. (۴) استفاده از یادگیری عمیق و یادگیری ماشین به صورت ترکیبی منجر به افزایش سرعت در پردازش و کاهش محاسبات گردید. یافته اصلی این مطالعه این است که مدل‌های پیش‌بینی کننده مبتنی بر ویژگی‌های عمیق از تصاویر CT توانایی معقولی برای پیش‌بینی عود کردن که یکی از پارامترهای مهم در تشخیص پاسخ به درمان است، دارند.

از محدودیت‌هایی این مطالعه اول اینکه مطالعه حاضر، یک مطالعه گذشته‌نگر است، بنابراین قابلیت تعمیم‌پذیری و کاربرد بالینی مدل پیشنهادی باید در مطالعات آینده آزمایش شود. دوم ویژگی‌های عمیق و مدل پیشنهادی با استفاده از داده‌های بیماران آسیایی آموزش داده شده و باید قابلیت ساخت آن در بین گروه‌های قومی مختلف مانند بیماران غربی ارزیابی شود. در نهایت با توجه به نیاز به اعتبارسنجی در آینده این مدل ترکیبی یادگیری عمیق و یادگیری ماشین هنوز برای استفاده‌های بالینی آماده نیست. در آینده ادغام اطلاعات از تحقیقات دیگر مانند ارزیابی آندوسکوپی یا نشان‌گرهای زیستی برای بهبود بیشتر دقت دارای اهمیت خواهد بود. از موارد دیگری که در مطالعات آینده قابل بررسی است ترکیب ویژگی‌های بالینی و تصویری جهت بالا بردن کارایی تخمین پاسخ به درمان است.

جهت پیش‌بینی پاسخ به درمان استفاده نمود؛ بنابراین در این مطالعه از تحلیل تصاویر CT پیش از درمان و استخراج ویژگی از این تصاویر استفاده شده است.

در مطالعات رادیومیک که هدف استخراج ویژگی از تصاویر است، به طور معمول از ویژگی‌های از پیش تعریف شده‌ای استفاده می‌شود که ممکن است این ویژگی‌ها تمام ویژگی‌های در دسترس نباشند؛ بنابراین با بهره‌گیری از تکنیک‌های یادگیری عمیق می‌توان بهترین ویژگی‌ها را از لایه‌های ابتدایی، میانی و عمیق شبکه استخراج نمود.

علاوه بر این استفاده از رویکردهای یادگیری عمیق برای ارزیابی تومور، امکان استخراج تغییرات فنوتیپی را به صورت خودکار و یا نیمه خودکار فراهم می‌کند. یادگیری عمیق قادر است تفسیرهای بصری کیفی را که از دیدگاه متخصصین دارای تغییرپذیری و خطا است به درستی انجام دهد. در این مطالعه جهت کاهش بار محاسباتی و افزایش سرعت از مدل‌های از پیش آموزش دیده در کنار روش‌های یادگیری ماشین جهت پیش‌بینی پاسخ به درمان استفاده شده است.

یک سیستم یادگیری عمیق جهت رسیدن به آموزش بهینه و کارایی بالا نیاز به تعداد زیادی نمونه دارد. با این حال، در اکثر مطالعات رادیولوژیک تعداد نمونه‌های موجود برای کاربردهای یادگیری عمیق کافی نیست. جهت رفع این مشکل یادگیری انتقالی را می‌توان برای استفاده از متغیرهای رایج سطح پایین از پایگاه داده‌هایی مانند ImageNet که شامل بیش از ۱۴ میلیون تصویر طبیعی است، مورد استفاده قرار داد. استفاده از یادگیری انتقالی اثربخشی خود را در بهبود عملکرد تشخیص ندول ریه در تصاویر CT نشان داده است. در این مطالعه با توجه به وجود محدودیت در تعداد نمونه‌ها استخراج ویژگی‌های رادیومیک توسط مدل‌های از پیش آموزش دیده توسط مجموعه ImageNet صورت گرفت.

نتایج نشان می‌دهد ویژگی‌های عمیق که از تصاویر استخراج شده است در مقایسه با متغیرهای بالینی عملکرد بهتری را ارائه داده‌اند. با توجه به این نتایج به نظر می‌رسد که ویژگی‌های عمیق و متغیرهای بالینی دارای اطلاعات مستقلی برای پیش‌بینی پاسخ به درمان هستند.

همان‌طور که ذکر شد، مدل‌های یادگیری عمیق دارای عملکرد بهتری جهت پیش‌بینی پاسخ به درمان در مقایسه با متغیرهای بالینی هستند. از طرفی در بررسی عود کردن NSCLC پس از درمان اطلاعات غیرمرتبط با بیولوژی تومور (مانند سن که به خطر عود کردن اضافه می‌کند) دارای تأثیر بیشتری هستند؛

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع و یا حمایت مالی از هیچ سازمانی بر

مطالعه انجام شده مترتب نیست.

References

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2015;65(2):87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(1):39-51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
3. Taylor MD, Nagji AS, Bhamidipati CM, Theodosakis N, Kozower BD, Lau CL, et al. Tumor recurrence after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;93(6):1813-20; discussion 1820-1. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.03.031.
4. Kameyama K, Takahashi M, Ohata K, Igai H, Yamashina A, Matsuoka T, et al. Evaluation of the new TNM staging system proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer at a single institution. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009;137(5):1180-4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.09.030>
5. Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, Liptay MJ, Lau CL, Jones DR, et al. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2010;90(3):875-81; discussion 881-3. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.115>
6. Jin C, Yu H, Ke J, Ding P, Yi Y, Jiang X, et al. Predicting treatment response from longitudinal images using multi-task deep learning. *Nat Commun* 2021;12(1):1851. doi: 10.1038/s41467-021-22188-y.
7. Xu Y, Hosny A, Zeleznik R, Parmar C, Coroller T, Franco I, Mak RH, Aerts HJ. Deep learning predicts lung cancer treatment response from serial medical imaging. *Clin Cancer Res* 2019;25(11):3266-75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2495.
8. Shayesteh SP, Shiri I, Karami AH, Hashemian R, Kooranifar S, Ghaznavi H, Shakeri-Zadeh A. Predicting lung cancer Patients' survival time via logistic regression-based models in a quantitative radiomic framework. *J Biomed Phys Eng* 2020; 10(4): 479-92. doi: 10.31661/JBPE.VO10.1027
9. Baek S, He Y, Allen BG, Buatti JM, Smith BJ, Tong L, Sun Z, Wu J, Diehn M, Loo BW, Plichta KA. Deep segmentation networks predict survival of non-small cell lung cancer. *Sci Rep* 2019;9(1):17286. doi: 10.1038/s41598-019-53461-2.
10. Wang H, Xing F, Su H, Stromberg A, Yang L. Novel image markers for non-small cell lung cancer classification and survival prediction. *BMC Bioinformatics* 2014;15(1):1-2.
11. Chaddad A, Desrosiers C, Toews M, Abdulkarim B. Predicting survival time of lung cancer patients using radiomic analysis. *Oncotarget* 2017;8(61):104393-104407. doi: 10.18632/oncotarget.22251.
12. Aherne EA, Plodkowski AJ, Montecalvo J, Hayan S, Zheng J, Capanu M, Adusumilli PS, Travis WD, Ginsberg MS. What CT characteristics of lepidic predominant pattern lung adenocarcinomas correlate with invasiveness on pathology?. *Lung Cancer* 2018; 118: 83-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.01.013
13. Zhou Y, Gao S, Huang Y, Zheng J, Dong Y, Zhang B, Zhao S, Lu H, Liu Z, Yu J, Yuan S. A pilot study of 18F-Alfatide PET/CT imaging for detecting lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Scientific Reports* 2017;7(1):1-7.
14. Kirienko M, Sollini M, Silvestri G, Mognetti S, Voulaz E, Antunovic L, Rossi A, Antiga L, Chiti A. Convolutional neural networks promising in lung cancer T-parameter assessment on baseline FDG-PET/CT. *Contrast Media & Molecular Imaging* 2018;2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1382309>
15. Bakr S, Gevaert O, Echegaray S, Ayers K, Zhou M, Shafiq M, Zheng H, Benson JA, Zhang W, Leung AN, Kadoch M. A radiogenomic dataset of non-small cell lung cancer. *Scientific Data*. 2018;5(1):1-9.
16. Ghanbari MH, Elahi S, Hasanzadeh A. Classification of mobile banking users by data mining approach: Comparison between artificial neural networks and naïve bayes techniques. *Management Research in Iran* 2021;16(2):57-71. doi:20.1001.1.2322200.1391.16.2.4.3
17. Vogado LH, Veras RM, Araujo FH, Silva RR, Aires KR. Leukemia diagnosis in blood slides using transfer learning in CNNs and SVM for classification. *Engineering Applications of Artificial Intelligence* 2018;72:415-22. <https://doi.org/10.1016/j.engappai.2018.04.024>
18. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Advances in neural information processing systems*. 2012. p. 25.
19. Szegedy C, Liu W, Jia Y, Sermanet P, Reed S, Anguelov D, Erhan D, Vanhoucke V, Rabinovich A. Going deeper with convolutions. *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*; 2015 Jun 7-12; Boston, MA: IEEE; 2015. p. 1-9. doi: 10.1109/CVPR.2015.7298594

Recurrence Detection of Non-small cell Lung Cancer (NSCLC) Tumors Using Imaging and Clinical Features

Yousefi Mahdi¹, Hedyehzadeh Mohammadreza^{1*}

• Received: 9 May 2022

• Accepted: 12 Jun 2022

Introduction: Evaluation of treatment response is one of the most challenging tasks in the treatment planning of cancer cases. Regarding the significant effect of tumor recurrence in the treatment planning of patients with lung cancer, finding an approach to predict the recurrence of these tumors is of great importance. Nowadays, this process is done experimentally, and its accuracy depends on the experience and proficiency of the oncologist. This study aimed to provide an automated method to detect the recurrence of lung cancer based on imaging and clinical features.

Method: Our proposed method was evaluated in 162 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) using the NSCLC radiogenomic database in the Cancer Imaging Archive (TCIA) portal. After pre-processing, segmentation was performed using the Otsu method. In the next step, the radiomic features were extracted using pre-trained AlexNet and GoogleNet models, and along with clinical features, they were used to detect lesion recurrence. Finally, all cases were classified into two classes using machine learning methods.

Results: The proposed method used clinical and deep features. The classification was done using various models, and the accuracy of the support vector machine by AlexNet features resulted in the highest performance. The mean values of accuracy, sensitivity, and specificity for this model are 99.76, 99.77, and 99.76%, respectively.

Conclusion: The main finding of this study was revealing the capability of deep learning methods in extracting features from medical images. For example, the AlexNet was able to extract features from CT images of NSCLC patients, which are very helpful in the recurrence prediction of these lesions.

Keywords: Non-small cell Lung Cancer, Image Processing, Machine Learning, Deep Learning, Radiomics Features

• **Citation:** Yousefi M, Hedyehzadeh MR. Recurrence Detection of Non-small cell Lung Cancer (NSCLC) Tumors Using Imaging and Clinical Features. *Journal of Health and Biomedical Informatics* 2022; 9(1): 40-9. [In Persian]

1. Department of Biomedical Engineering, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran

***Corresponding Author:** Mohammadreza Hedyehzadeh

Address: Islamic Azad University, Dezful branch, Kooye Azadegan Ave., Dezful, Iran

• **Tel:** 06142420601

• **Email:** Mrhedyehzadeh@iaud.ac.ir