

Application of Machine Learning Methods to Predict the Survival Rate of Glioblastoma Patients Using MR Images

Mohammadreza Hedyehzadeh^{1*}, Mahdi Yousefi^{2,3}

1. Assistant Professor, PhD. in Biomedical Engineering, Department of Biomedical Engineering, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran
2. PhD. Student in Biomedical Engineering, Young Researchers and Elite Club, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran
3. PhD. Student in Biomedical Engineering, Department of Electrical Engineering, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

ARTICLE INFO:

Article History:

Received: 1 Dec 2023

Accepted: 9 Apr 2024

Published: 20 Jun 2024

*Corresponding Author:

Mohammadreza
Hedyehzadeh

Email:

Mrhedyehzadeh@iaud.ac.ir

Citation: Hedyehzadeh M, Yousefi M. Application of Machine Learning Methods to Predict the Survival Rate of Glioblastoma Patients Using MR Images. Journal of Health and Biomedical Informatics 2024; 11(1): 1-13. [In Persian]

Abstract

Introduction: In this study, a method for automatic prediction of the survival rate of patients with glioblastoma tumor based on machine learning methods and MRI images is presented.

Method: The data set used in this study is the BraTS 2017 database with 163 samples. Each sample of database images has four different imaging modalities as well as information such as the patient's overall life expectancy according to the patient's day and age. Database images are labeled into three categories, short-term, medium-term, and long-term, based on patient longevity after treatment. To improve the prediction results, different types of features were extracted and taught by different machine learning methods. The considered features include texture, volumetric, statistical, and deep features. The machine learning methods used include support vector machine, nearest neighbors, linear discriminant analysis, and decision tree.

Results: The best prediction accuracy based on the classification was obtained using deep features extracted by a pre-trained convolutional neural network (CNN) and by linear discriminant analysis.

Conclusion: Deep learning approaches showed a good performance in the prediction of medical parameters such as survival rate time.

Keywords: Survival Time, Deep Learning, Glioblastoma, Classification, MRI



CrossMark

مقاله پژوهشی

به کارگیری روش های یادگیری ماشین جهت پیش بینی میزان زنده ماندن بیماران گلیوبلاستوما با استفاده از تصاویر تشدید مغناطیسی

محمدرضا هدیه زاده^{۱*}، مهدی یوسفی^{۲،۳}

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

۲. دانشجوی دکتری مهندسی پزشکی، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران

۳. دانشجوی دکتری مهندسی پزشکی، گروه مهندسی برق، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

چکیده

مقدمه: در این مطالعه روشی جهت پیش بینی خودکار میزان طول عمر بیماران مبتلا به تومور مغزی گلیوبلاستوما مبتنی بر روش های یادگیری ماشین و تصاویر MRI ارائه شده است.

روش کار: مجموعه داده مورد استفاده در این مطالعه، پایگاه داده BraTS 2017 با ۱۶۳ نمونه است. هر نمونه از تصاویر پایگاه داده دارای چهار مدالیت مختلف تصویرگیری و همچنین اطلاعاتی نظیر میزان طول عمر کلی بیمار بر حسب روز و سن بیمار است. تصاویر مجموعه داده بر اساس طول عمر بیمار پس از درمان به سه دسته: کوتاه مدت، میان مدت و بلند مدت برچسب گذاری شده است. برای بهبود نتایج پیش بینی، انواع مختلفی از ویژگی ها استخراج و توسط روش های مختلف یادگیری ماشین، آموزش داده شدند. ویژگی های در نظر گرفته شده شامل ویژگی های بافت، حجمی، آماری و ویژگی های عمیق است. روش های یادگیری ماشین مورد استفاده شامل ماشین بردار پشتیبان، نزدیک ترین همسایه، آنالیز افتراق خطی و درخت تصمیم است.

یافته ها: بهترین صحت پیش بینی براساس طبقه بندی با استفاده از ویژگی های عمیق استخراج شده توسط یک شبکه عصبی کانولوشنال از پیش آموزش دیده و توسط روش آنالیز افتراق خطی به دست آمده است.

نتیجه گیری: روش های یادگیری عمیق قابلیت بالایی در تخمین پارامترهای مهم پزشکی مانند میزان زنده ماندن افراد مبتلا به سرطان دارند.

کلیدواژه ها: مدت زمان زنده ماندن، یادگیری عمیق، گلیوبلاستوما، طبقه بندی، تصویربرداری تشدید مغناطیسی

اطلاعات مقاله:

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۹/۱۰

پذیرش: ۱۴۰۳/۱/۲۱

انتشار برخط: ۱۴۰۳/۳/۳۱

*نویسنده مسئول:

محمدرضا هدیه زاده

ایمیل

Mrhedyehzadeh@iaud.ac.ir

ارجاع:

هدیه زاده محمد رضا، یوسفی مهدی. به کارگیری روش های یادگیری ماشین جهت پیش بینی میزان زنده ماندن بیماران گلیوبلاستوما با استفاده از تصاویر تشدید مغناطیسی. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۴۰۳؛ ۱۱(۱): ۱-۱۱.

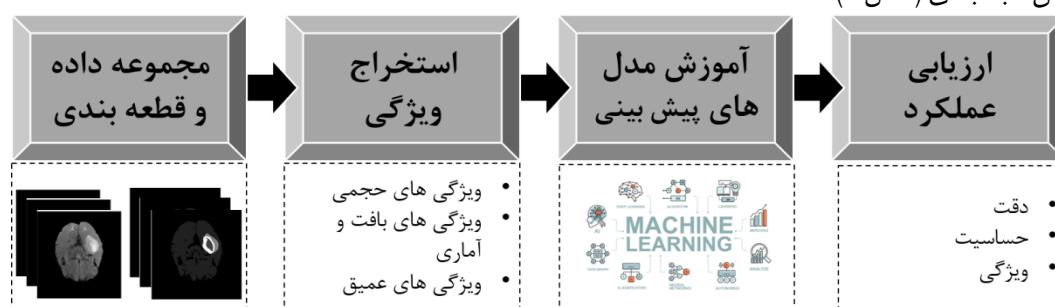
مقدمه

گلیوبلاستوما (Glioblastoma) با شیوع سالانه ۶ تا ۱۰ درصدی، کشنده‌ترین تومور اولیه سیستم عصبی مرکزی است [۱]. تشخیص زود هنگام و مدیریت به موقع این تومورها بسیار مهم است، زیرا با نفوذ سریع این تومور به پارانشیم اطراف و علیرغم مدیریت چند جانبه، شامل برداشتن تومور از طریق جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی نتایج معمولاً ضعیفی در برخواهد داشت به‌طوری‌که معمولاً پس از ابتلا به آن، طول عمر بیمار بیش از دو سال نمی‌شود. تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI (Imaging Magnetic Resonance با دربرگرفتن ویژگی‌هایی نظیر تعیین حجم تومور، تشخیص افتراقی مناسب برای ضایعات مغزی و جزئیات قابل توجه دیگری که ثبت می‌کند، متداول‌ترین تکنیک تصویربرداری غیرتهاجمی برای مشاهده پیشرفت بیماری و برنامه‌ریزی درمان تومورهای مغزی است. تصاویر تشدید مغناطیسی با قابلیت تولید مدالیته‌هایی نظیر T1، T2 و FLAIR قدرت خارق‌العاده‌ای در تمایز کنتراست ماده خاکستری و سفید، نمایش محتوای آب و وضعیت مایع مغزی-نخاعی را دارند. از دیرباز پیش‌بینی طول عمر، یکی از آرزوهای انسان بوده که این امر در مورد بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما به دلیل ماهیت کشنده تومور از اهمیت بسیار بسزایی برخوردار بوده به شکلی که ذهن پزشک معالج و همراهان بیمار را به خود درگیر خواهد کرد. امروزه پزشکان به‌صورت تجربی و با درنظر گرفتن عواملی مانند سن، گرید تومور، استیج تومور، نشانگرهای مولکولی، مقیاس کارنوفسکی (Karnofsky Performance Score) و برخی ویژگی‌های مستخرج از تصاویر تشدید مغناطیسی تومور به تخمین مدت زمان زنده ماندن فرد بیمار مبادرت می‌ورزند. پر واضح است که این روش تخمین مدت زمان زنده ماندن عاری از خطا نبوده؛ لذا نیاز به یک روش مبتنی بر هوش مصنوعی (Intelligence Artificial) جهت تخمین مورد نظر علاوه بر آن که دقت تخمین را بالا خواهد برد نیاز به فرد خبره در تخمین مدت زمان زنده ماندن و تخمین‌های متفاوت توسط افراد مختلف را نیز مرتفع خواهد کرد. در دهه‌های گذشته، کاربرد هوش مصنوعی و بالخصوص یادگیری عمیق در مسائل پزشکی و خاصه مطالعات مرتبط با تومورهای سرطانی توجه مقبولی را به خود جلب کرده است [۷-۲]. به شکلی که تاکنون مطالعات بسیاری در زمینه تشخیص سرطان، تعیین نوع آن و پیش‌بینی خودکار میزان طول عمر بیماران مبتلا به تومور مغزی توسط پژوهشگران انجام شده است. Pereira و همکاران، روشی مبتنی بر قطعه‌بندی دو نوع تومور گلیوبلاستوما درجه پایین (Low Grade Glioma) و گلیوبلاستوما درجه بالا (High Grade Glioma) ارائه دادند. برای این پژوهش قطعه‌بندی سه ناحیه مد نظر بوده است: هسته تومور، کل تومور و نواحی پیش رونده. برای قطعه‌بندی دو نوع تومور فوق‌الذکر از دو شبکه مختلف استفاده شده است. در این مطالعه، از داده‌های دو مسابقه BraTS در سال‌های ۲۰۱۳ و ۲۰۱۴ استفاده شده است. تصاویر تشدید مغناطیسی شامل T1، T1CE، T2 و FLAIR بودند [۸]. Tiwari و همکاران، مورد بررسی قرار دادند. هدف، از این پژوهش تفکیک تومورهای بازگشتی و بافت مرده ناشی از رادیوتراپی با استفاده از ویژگی‌های رادیومیک استخراج شده از ناحیه مورد بررسی است. برای این منظور از هر چهار مدالیته تصویر تشدید مغناطیسی ویژگی‌های رادیومیک استخراج شدند. از میان ۱۱۹ ویژگی بیانگر بافت تومور، ۵ ویژگی برتر انتخاب شدند. در نهایت از طبقه‌بندی ماشین بردار پشتیبان برای یادگیری و طبقه‌بندی استفاده شد. همچنین با استفاده از آزمون آماری ویلکاکسون وجود تفاوت در ویژگی‌های دو گروه بررسی شد و نتیجه آزمون آماری نشان داد که ۵ ویژگی برتر انتخاب شده همگی دارای اختلاف آماری معنادار هستند. نکته جالب توجه در این مطالعه این است که دقت روش رادیومیک در تشخیص بافت مرده از تومور در داده‌های ثبت شده از مراکز دیگر از دقت دو پزشک متخصص بیشتر است. البته این پزشکان به نتایج هیستوپاتولوژی دسترسی نداشتند [۹]. Verger و همکاران، مطالعه‌ای بر روی داده‌های به دست آمده از تصاویر Positron Emission Tomography انجام دادند. ضعف این مطالعه در این است که ویژگی‌های بافت استخراج شده دو بعدی بودند که اطلاعات سه بعدی را در نظر نمی‌گیرد. تعداد سوژه‌های مورد مطالعه ۵۸ مورد بوده و دقت عملکرد براساس معیار دقت سنجیده شده است. در این مطالعه دقت عملکرد روش پیشنهادی با نتایج مربوط به دو رادیولوژیست متخصص مقایسه شده که دقت روش پیشنهادی ۸۰٪ و دو متخصص ۴۷٪ و ۵۳٪ بوده است [۱۰]. Barzegar و Jamzad روشی جهت تقسیم‌بندی تومور گلیومای کاملاً خودکار با استفاده از تصاویر تشدید مغناطیسی گزارش کردند. در این مطالعه یک الگوریتم کارآمد و خودکار مبتنی بر تقارن ساختارهای مغز در دو نیمکره برای تقسیم‌بندی تومور مغزی معرفی کردند و یک روش مطمئن برای استخراج ناحیه سرطانی به منظور بهبود سرعت و دقت در تقسیم‌بندی تومور مغزی پیشنهاد دادند. ناحیه سرطانی با استفاده از اندازه‌گیری شباهت استخراج

می‌شود و دقت با استفاده از عملیات پس پردازش بهبود می‌یابد. این الگوریتم بر اساس مجموعه داده‌های BRATS از جمله تومورهای مغزی گلیومای درجه بالا و درجه پایین ارزیابی می‌شود. شاخص‌های عملکرد محاسبه و تجزیه و تحلیل مقایسه‌ای نیز انجام شده است [۱۱]. یوسفی و همکاران، یک روش نوین جهت تشخیص پاسخ به درمان (میزان عود کردن تومور) با استفاده از ویژگی‌های استخراج شده از تصاویر مقطع نگاری رایانه‌ای و ویژگی‌های بالینی پیشنهاد کردند. یافته اصلی این مطالعه آشکار شدن قابلیت روش‌های یادگیری عمیق در استخراج ویژگی از تصاویر پزشکی است [۱۲]. Li و همکاران، مطالعه‌ای مبتنی بر تخمین وقوع نوع خاصی از جهش به نام Isocitrate dehydrogenase 1 در بیمارانی که تومور مغزی از نوع گلیومای درجه پایین دارند پرداختند. در این مطالعه، با استفاده از رویکرد انتقال یادگیری و به کارگیری شبکه‌های عمیق به استخراج ویژگی از تومور می‌پردازد. شبکه مورد استفاده در این مطالعه از ۶ لایه کانولوشنی و دو لایه تمام متصل تشکیل شده است. ابتدا این شبکه برای قطعه‌بندی تومور در تصویر دو بعدی تشدید مغناطیسی آموزش داده شده است. سپس از خروجی آخرین لایه کانولوشنی برای باز نمایش هر برش دوبعدی تصویر تشدید مغناطیسی تومور استفاده شد. از این منظر روش پیشنهادی در این مطالعه از رویکرد انتقال یادگیری استفاده می‌کند. بدین ترتیب برای هر برش دو بعدی تومور یک تانسور سه بعدی و برای هر تومور یک تانسور چهار بعدی ویژگی به دست آمده است. ابعاد این ویژگی‌ها وابسته به ابعاد تومور است بدین منظور با استفاده از روش بردار فیشر ویژگی‌های هر تومور به یک اندازه خاص کد شده‌اند. برای کاهش تعداد بسیار زیاد ویژگی‌های استخراج شده از تومور (۱۶۳۸۴ ویژگی) از آزمون t-test و F-Score استفاده شده است و نهایتاً ۴۳۵ ویژگی برتر انتخاب شدند و معیار انتخاب ویژگی نیز قدرت تفکیک آن‌ها در تشخیص وقوع جهش Isocitrate dehydrogenase 1 است. در این پژوهش برای طبقه‌بندی از روش ماشین بردار پشتیبان استفاده شده است و تعداد ۱۵۱ مورد در این مطالعه براساس معیار مساحت زیر نمودار خطا بر حسب صحت عملکرد این روش برابر ۹۵٪ تخمین زده شد [۱۳]. با مقایسه مطالعات اخیر در زمینه سرطان مغز، چند نکته قابل طرح است. نکته اول آن که تعداد بسیار کمی از این مطالعات به پیش بینی مدت زمان زنده ماندن این بیماران پرداخته و اکثر مطالعات به بحث تشخیص تومور و یا نوع آن بسنده کرده‌اند. نکته دوم آن که اکثر مطالعات مرتبط با پیش بینی مدت زمان زنده ماندن به دسته‌بندی داده‌ها به دو دسته زنده و فوت شده پرداخته حال آن‌که در برخی موارد نیاز به تعیین مقدار عددی و یا دسته بندی جزئی تر می‌باشد و نکته آخر آن که عمده مطالعات انجام شده صرفاً با استفاده از داده‌های بالینی پرونده بیمار مانند سن و درجه تومور و... به این تخمین دست زده و از اطلاعات موجود در تصویر بیمار کمک نگرفته‌اند؛ لذا در این مطالعه هدف بررسی روش‌های یادگیری ماشین در طبقه‌بندی داده‌ها از نظر مدت زمان زنده ماندن بیماران گلیوبلاستوما با استفاده از ویژگی‌های مستخرج از تصاویر بیماران و ویژگی‌های بالینی آن‌ها است.

روش کار

با توجه به اندازه کوچک مجموعه داده‌های استفاده شده در این پژوهش، از روش‌های مختلف یادگیری ماشین برای توسعه پیش‌بینی طول عمر بیماران براساس رویکرد طبقه‌بندی استفاده شد. ساختار کلی سیستم پیشنهادی شامل چهار مرحله است: (۱) فراخوانی داده و قطعه‌بندی، (۲) استخراج ویژگی‌های معنی‌دار، (۳) آموزش مدل‌های پیش‌بینی با استفاده از روش‌های مختلف یادگیری ماشین و (۴) ارزیابی عملکرد هر روش طبقه‌بندی (شکل ۱).



شکل ۱: ساختار کلی سیستم پیشنهادی

مجموعه داده مورد استفاده در این پژوهش از دادگان مغز گلیوما توسط چالش BraTS 2017 (۱۶۳ نفر با میانگین سنی ۶۰/۳۳) است. این مجموعه داده شامل دو گروه تومور مغزی گلیوبلاستوما معروف به گلیوما درجه بالا و تومور مغزی گلیوبلاستوما درجه پایین می‌باشد. چهار مدالیته از تصاویر تشدید مغناطیسی برای هر بیمار ارائه شده است:

- T1 بدون تزریق
 - T1 با تزریق (T1Gd)
 - T2
 - FLAIR
- تصاویر هر فرد شامل ۱۵۵ برش بوده که اندازه آن‌ها ۲۴۰×۲۴۰ است و هر کدام از تصاویر دارای چهار برچسب هستند که عبارت‌اند از:
- برچسب ۱ برای تومور نکروزه و تومور بدون کنتراست (NCR/NET)
 - برچسب ۲ برای تومور ادم (ED)
 - برچسب ۴ برای تومور با کنتراست GD
 - برچسب ۰ برای سایر تومورها

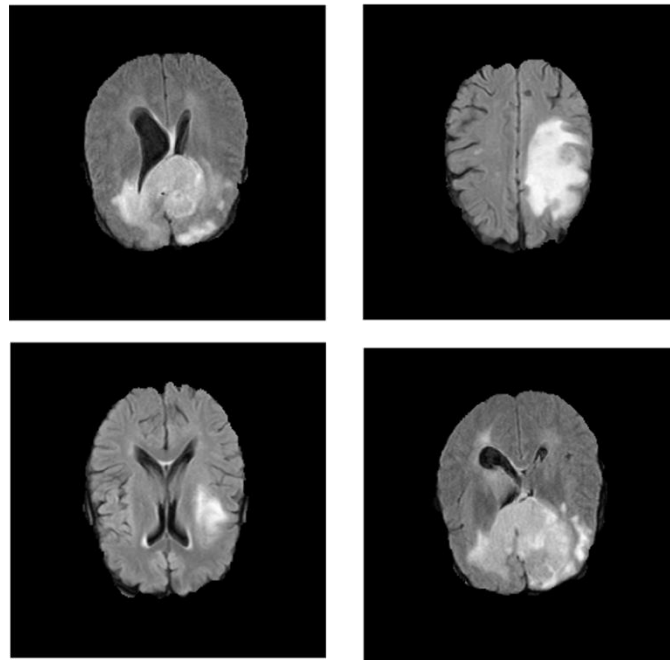
برچسب برخی از داده‌ها به صورت دستی توسط متخصصان بالینی BraTS شرح داده شده و بقیه از چالش‌های BraTS قبلی به دست آمده‌اند. به دلیل این که تومور درجه بالا یک نوع تومور مغزی بدخیم است و باعث مرگ بیشتر بیماران تومور مغزی می‌شود، در این پژوهش تنها از مجموعه داده بیماران درجه بالا و مدالیته Flair آن‌ها استفاده شد. این مجموعه داده‌ها برای هر داده دارای شناسه‌ای (ID) است که این شناسه شامل (۱) برچسب‌های قطعه‌بندی، (۲) سن هر بیمار و (۳) میزان طول عمر هر بیمار پس از درمان (بر حسب روز) است. چالش BraTS 2017، پیش‌بینی این پایگاه داده را براساس رگرسیون یا وظایف طبقه‌بندی پیشنهاد کرده است؛ لذا برای پیش‌بینی مبتنی بر طبقه‌بندی، مجموعه داده براساس میزان طول عمر بیمار پس از درمان به سه گروه تقسیم شده است:

۱- کوتاه مدت برای عمر کمتر از ۱۰ ماه

۲- میان مدت برای عمر ۱۰-۱۵ ماه

۳- طولانی مدت برای عمر از ۱۵ ماه

با توجه به وجود برچسب در پایگاه داده در مورد محل تومور، پس از فراخوانی دادگان قسمت‌های مختلف تومور بر اساس برچسب‌های موجود در پایگاه داده استخراج گردید. شکل ۲ نمونه‌ای از تصاویر پایگاه داده را نشان می‌دهد.



شکل ۲: نمونه‌ای از تصاویر پایگاه داده

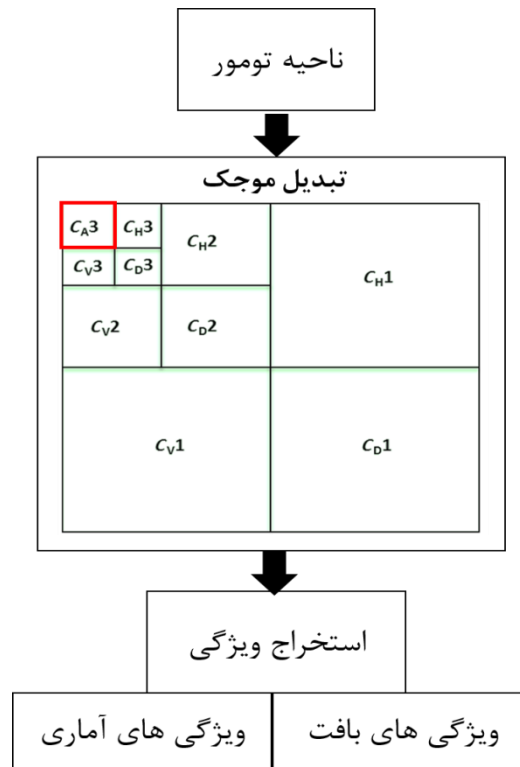
در این پژوهش، به منظور آموزش مدل پیش‌بینی دقیق طول عمر برای گلیوبلاستومای مغزی، انواع مختلفی از ویژگی‌ها استخراج شده است؛ بنابراین ویژگی‌های حجمی، ویژگی‌های بافت، ویژگی‌های آماری و ویژگی‌های عمیق برای آموزش روش‌های یادگیری ماشین، جهت بهبود دقت پیش‌بینی استفاده شدند.

ویژگی‌های حجمی

برای شناسایی مناطق تومور به منظور استخراج ویژگی‌ها، از فایل برچسب‌های موجود در پایگاه داده استفاده شد. ویژگی‌های حجمی از ناحیه تومور و به طور میانگین از پنج اسلایس تصاویر هر فرد استخراج گردید. ۱۰ ویژگی حجمی برای هر نمونه (یعنی بیمار) جهت ایجاد بردارهای ویژگی استخراج گردید. این ویژگی‌ها شامل: مرکز تومور، مرکز مغز، گریز از مرکز مغز (Eccentricity)، حجم تومور، فاصله مرکز مغز تا مرکز تومور، جهت مغز (Orientation)، نسبت حجم تومور به حجم کل تومور (NCR/NET)، نسبت حجم تومور به حجم کل مغز، نسبت حجم GD به کل تومور، نسبت حجم ED به کل تومور می‌باشد.

ویژگی‌های بافت و آماری

ویژگی‌های بافت آماری و شدت، براساس تبدیل موجک گسسته به دست آمد. در تصاویر پزشکی، ماتریس هم رخداد سطح خاکستری (Gray Level Co-occurrence Matrix) اغلب برای استخراج ویژگی‌های بافت برای طبقه‌بندی و تشخیص به دلیل دقت بالا مورد استفاده قرار می‌گیرند. GLCM اطلاعات ویژه‌ای در مورد توزیع فضایی سطح خاکستری در تصویر بافت فراهم می‌کند. در این پژوهش، تبدیل موجک از نوع 4 Daubechies و در سه سطح برای استخراج ویژگی استفاده شد. سپس، ماتریس هم رخداد سطح خاکستری از قسمت کلیات سطح سوم پس از تبدیل موجک به دست آمد؛ تبدیل موجک اطلاعات زمان و فرکانس یک سیگنال را ارائه می‌دهد. در این پژوهش از تبدیل موجک دو بعدی استفاده شد که تصویر را به چهار جزء: کلیات (CA)، عمودی (CV)، افقی (CH) و مورب (CD) تجزیه می‌کند. اطلاعات موجود در (CA) به دلیل این که یک نسخه دقیق و کاهش یافته از یک تصویر را در اختیار دارد، بسیار مهم است؛ بنابراین ویژگی‌های بافت CA تصویر محاسبه شده است. مراحل استخراج ویژگی‌های بافت و آماری در شکل ۳ نشان داده شد.



شکل ۳: فرآیند استخراج ویژگی‌های آماری و بافت

به طور کلی در این پژوهش ۴ ویژگی بافت و آماری استخراج شد، چهار ویژگی بافت از ماتریس هم رخداد سطح خاکستری به دست آمده و ۹ ویژگی آماری نیز استخراج گردید. ویژگی‌های بافت محاسبه شده از ماتریس هم رخداد شامل کنتراست، همبستگی، یکنواختی و انرژی است که به ترتیب در روابط ۱ الی ۴ شرح داده شد.

$$contrast = \sum_i \sum_j (i - j)^2 N_d(i, j) \quad \text{رابطه ۱}$$

که در رابطه ۱، $N_d(i, j)$ داده‌های GLCM یک تصویر در مکان (i, j) می‌باشد.

$$correlation = \sum_i \sum_j \frac{(i - \mu_i)(j - \mu_j)N_d(i, j)}{\sigma_i \sigma_j} \quad \text{رابطه ۲}$$

که در رابطه ۲، μ_i, μ_j و σ_i, σ_j میانگین و واریانس افقی و عمودی هستند.

$$homogeneity = \sum_i \sum_j \frac{N_d(i, j)}{1 + |i - j|} \quad \text{رابطه ۳}$$

$$Energy = \sum_i \sum_j N_d^2(i, j) \quad \text{رابطه ۴}$$



ویژگی‌های آماری نیز شامل میانگین، انحراف معیار، واریانس، چولگی، کشیدگی، آنتروپی، یکنواختی، گشتاور معکوس اختلافات و میانگین مربعات خطا هستند که به ترتیب در روابط ۵ الی ۱۳ شرح داده شد:

$$M = \frac{1}{m * n} \sum_{i=0}^{m-1} \sum_{j=0}^{n-1} f(i.j) \quad \text{رابطه ۵}$$

$$SD = \sqrt{\frac{1}{m * n} \sum_{i=0}^{m-1} \sum_{j=0}^{n-1} (f(i.j) - m)^2} \quad \text{رابطه ۶}$$

$$Var = \sqrt{SD} \quad \text{رابطه ۷}$$

$$S_k(X) = \left(\frac{1}{m * n} \right) \frac{\sum (f(i.j) - M)^3}{SD^3} \quad \text{رابطه ۸}$$

$$K_{urt}(X) = \left(\frac{1}{m * n} \right) \frac{\sum (f(i.j) - M)^4}{SD^4} \quad \text{رابطه ۹}$$

$$Entropy = - \sum_i \sum_j f(i.j) \log_2 f(i.j) \quad \text{رابطه ۱۰}$$

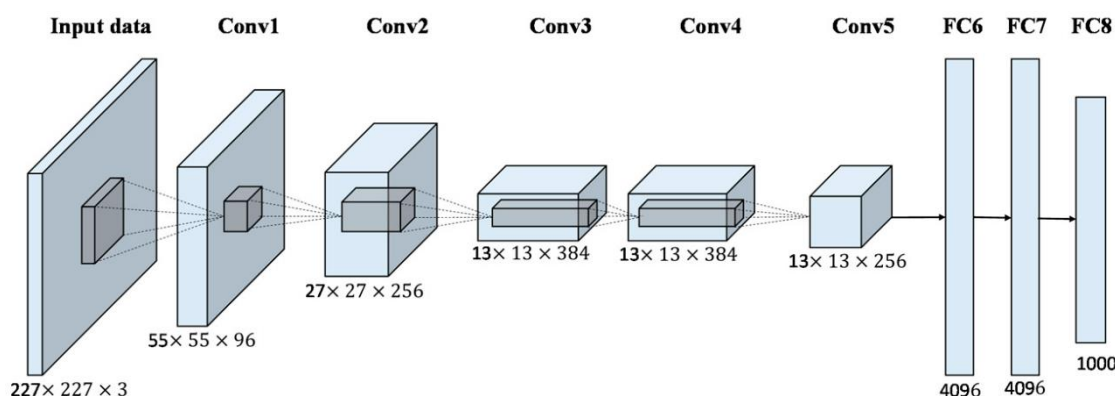
$$smoothness = 1 - \frac{1}{1 + SD} \quad \text{رابطه ۱۱}$$

$$IDM = \sum_i \sum_j \frac{f(j.j)}{1 + |i - j|} \quad \text{رابطه ۱۲}$$

$$RMS = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m |f_{i,j}|^2}{m}} \quad \text{رابطه ۱۳}$$

ویژگی‌های عمیق

برای استخراج ویژگی‌های عمیق از آموزش انتقالی (Transfer learning) براساس یک شبکه عصبی کانولوشن (Convolutional neural network) CNN از پیش آموزش دیده استفاده شد. CNN از پیش آموزش دیده، زمانی استفاده می‌شود که تصمیم‌گیری در مورد نوع ویژگی‌های مفید مورد نیاز برای توسعه یک مدل دقیق دشوار باشد. تاکنون چندین روش CNN از قبل آموزش دیده شامل AlexNet، VGG16 و VGG19 ارائه شده است. در این پژوهش از روش AlexNet برای استخراج ویژگی استفاده شد. شکل ۴ معماری مدل AlexNet را نشان می‌دهد.



شکل ۴: معماری مدل از پیش آموزش دیده AlexNET

با توجه به شکل ۴، AlexNet دارای ۸ لایه است. پنج لایه اول کانولوشن و سه لایه آخر تمام متصل هستند، در ابتدا جهت سازگاری اندازه ورودی مدل AlexNet اندازه تصاویر به $227 \times 227 \times 3$ تغییر اندازه داده شد، سپس جهت استخراج ویژگی لایه FC6 با ۴۰۹۶ ویژگی استخراج گردید.

با توجه به این که دقت یک مدل پیش‌بینی به عوامل مختلفی شامل: اندازه مجموعه داده، نوع ویژگی‌های استخراج شده، تعداد ویژگی‌ها، نوع مدل یادگیری ماشین و پارامترهای آن وابسته است، روش‌های مختلف مانند ماشین بردار پشتیبان، نزدیک‌ترین همسایه، آنالیز افتراقی خطی و درخت تصمیم‌گیری جهت توسعه مدل پیش‌بینی مناسب استفاده شد. در ابتدا دادگان به دو گروه آموزش (۷۰ درصد) و آزمایش (۳۰ درصد) طبقه‌بندی شدند، سپس گروه آموزش با ۴ گروه مختلف ویژگی شامل: ویژگی‌های حجمی (۱۰ ویژگی)، ویژگی‌های بافت (۴ ویژگی)، ویژگی‌های آماری (۹ ویژگی) و ویژگی‌های عمیق (۴۰۹۶ ویژگی) آموزش داده شد. در مرحله آخر مدل‌های آموزش دیده مورد ارزیابی قرار گرفت و سه شاخص دقت، حساسیت و اختصاصیت جهت ارزیابی عملکرد ویژگی‌ها محاسبه شد. جهت اعتبار سنجی مدل‌های به کار گرفته شده نیز از روش 10-fold بهره گرفته شد.

نتایج

در این پژوهش روشی جهت پیش‌بینی طول عمر بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما مغزی درجه بالا پس از درمان مبتنی بر تصاویر تشدید مغناطیسی ارائه شد. بدین منظور از نواحی مختلف این تومورها شامل NCR/NET، ED و GD سه مجموعه ویژگی شامل ویژگی‌های حجمی، ویژگی‌های بافت و آماری، ویژگی‌های عمیق برپایه مدل پیش آموزش دیده AlexNet استخراج گردید. در مرحله بعد این مجموعه ویژگی‌ها توسط مدل‌های مختلف یادگیری ماشین به طبقه‌بندی طول عمر بیماران به سه گروه کوتاه مدت، میان مدت و بلند مدت پرداخته شد. نتایج طبقه‌بندی بردار ویژگی‌ها در سه حالت مختلف و برای روش‌های ماشین بردار پشتیبان، درخت تصمیم‌گیری، نزدیک‌ترین K همسایه و آنالیز افتراقی خطی در جداول ۱ الی ۳ نشان داده شد. جهت ارزیابی کارایی کرنل‌های مختلف استفاده شده توسط ماشین بردار پشتیبان سه کرنل خطی، چند جمله‌ای و شعاعی مورد مقایسه قرار گرفت که کرنل خطی نتایج بهتری نسبت به دو مورد دیگر داشت. در رابطه با روش نزدیک‌ترین همسایه نیز روش طی یک فرآیند adaptive برای مقادیر مختلف K اجرا شد که مقدار ۵ به عنوان K بهینه انتخاب شد. درخت تصمیم نیز یکی دیگر از روش‌ها بود که از الگوریتم Gini جهت یافتن ویژگی بهینه بهره گرفته و با در نظر گرفتن عمق درخت ۷ به بهترین جواب رسید.

جدول ۱: نتایج طبقه‌بندی ویژگی‌های حجمی (۱۰ ویژگی)

مدل	صحت (درصد)	اختصاصیت (درصد)	حساسیت (درصد)
SVM	۴۴/۱۴±۱/۶	۳۰/۰۹±۰/۷	۶۵/۳۱±۱/۲
KNN	۸۴/۸۱±۱/۰۱	۹۵/۱۰±۰/۹۱	۸۹/۳۸±۲/۱
LDA	۴۶/۳۱±۰/۷۳	۸۲/۳±۳/۱	۲۹/۰۲±۰/۳
DT	۸۲/۶۷±۱/۰۳	۸۸/۴۶±۰/۴۶	۹۴/۴۱±۰/۹۸

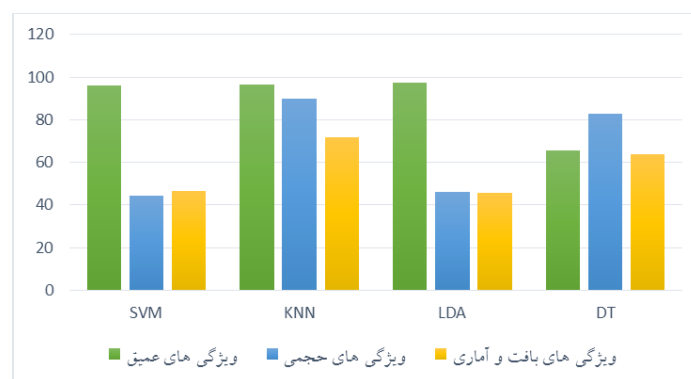
جدول ۲: نتایج طبقه‌بندی ویژگی‌های بافت و آماری (۱۳ ویژگی)

مدل	صحت (درصد)	اختصاصیت (درصد)	حساسیت (درصد)
SVM	۴۵/۶۷±۰/۵۹	۹۷/۱±۵۴	۸۶/۲۸±۰/۸۳
KNN	۷۱/۳±۶۸/۰۹	۸۰/۷۶±۰/۸۷	۷۸/۳۱±۰/۳
LDA	۴۵/۰±۸۹/۹۸	۶۶/۷±۱/۵۲	۴۵/۴۵±۱/۰۹
DT	۶۳/۶۷±۰/۶۵	۸۰/۱±۰۷/۰۶	۶۹/۹۱±۰/۳۴

جدول ۳: نتایج طبقه‌بندی ویژگی‌های عمیق (۴۰۹۶ ویژگی)

مدل	صحت (درصد)	اختصاصیت (درصد)	حساسیت (درصد)
SVM	۹۵/۸۹±۱/۰۳	۹۷/۲۰±۰/۴	۹۵/۱۳±۱/۱۲
KNN	۹۶/۴۸±۰/۵۴	۹۷/۹۱±۱/۱	۹۶/۹۰±۰/۷۹
LDA	۹۷/۴۶±۰/۷۹	۹۸/۲۵±۰/۳۸	۹۸/۲۳±۰/۳
DT	۶۵/۶۲±۱/۳۷	۷۷/۹۷±۱/۴۴	۶۶/۳۷±۳/۴۶

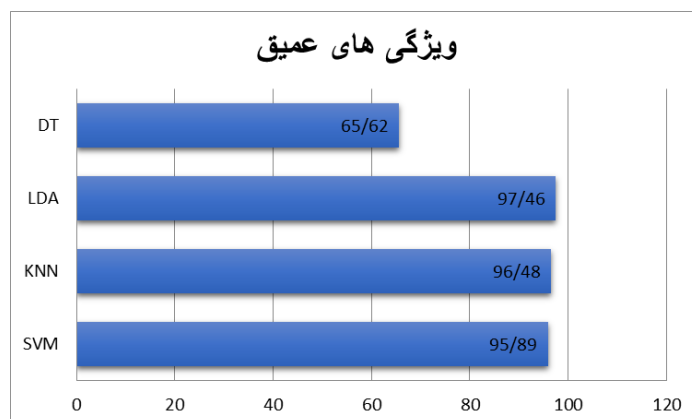
نمودار ۱ نتایج سه مجموعه ویژگی حجمی، آماری و بافت و ویژگی‌های عمیق را مورد مقایسه قرار داده است.



نمودار ۱: مقایسه نتایج سه مجموعه ویژگی‌ها در مدل‌های مختلف یادگیری ماشین

با توجه به نمودار ۱ قابل مشاهده است که ویژگی‌های عمیق در سه مدل ماشین بردار پشتیبان (Support vector machine)، SVM، KNN (K-nearest neighbor) و LDA (Linear Discriminant Analysis) دارای عملکرد بسیار بالاتری در مقایسه با سایر ویژگی‌ها داشته است ($P\text{-value}=0/003$). همچنین می‌توان دریافت که به طور میانگین ویژگی‌ها آماری و بافت دارای کمترین عملکرد در طبقه‌بندی دادگان بوده‌اند.

نمودار ۲ مقایسه نتایج ویژگی‌های عمیق را در مدل‌های مختلف یادگیری ماشین نمایش می‌دهد. با توجه به نتایج قابل مشاهده است که از میان چهار مدل یادگیری ماشین سه مدل ماشین بردار پشتیبان، نزدیک‌ترین K همسایه و آنالیز افتراقی خطی با دقت بسیار خوبی به طبقه‌بندی پرداخته‌اند، لذا مدل آنالیز افتراقی خطی دارای عملکرد بهتری در مقایسه با سایر روش‌ها بوده است. اختلاف معناداری بین نتایج سه روش ذکر شده وجود نداشت ($P\text{-value} > 0.05$)؛ اما نتیجه گرفته شده از روش درخت تصمیم و ویژگی‌های عمیق در مقایسه با سه روش دیگر منجر به نتیجه مطلوب نشده و اختلاف معناداری بین نتایج این روش و سایر روش‌ها وجود داشت ($P\text{-value} < 0.001$).



نمودار ۲: مقایسه نتایج ویژگی‌های عمیق در مدل‌های مختلف یادگیری ماشین

بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش برای بهبود دقت پیش‌بینی در مورد طول عمر کلی بیماران گلیوبلاستوما پس از درمان، انواع مختلفی از ویژگی‌ها شامل ویژگی‌های حجمی، ویژگی‌های آماری، ویژگی‌های بافت و ویژگی‌های عمیق استخراج شده و سپس با استفاده از روش‌های مختلف یادگیری ماشین آموزش داده شد. پس از استخراج ویژگی و آموزش مدل‌های مختلف، بهترین دقت طبقه‌بندی با استفاده از استخراج ویژگی‌های عمیق بر پایه AlexNet و توسط مدل آنالیز افتراقی خطی به دست آمد. اگر چه ویژگی‌های بافتی در طبقه‌بندی بسیاری از انواع تومورها استفاده می‌شود، لذا با توجه به نتایج دقت به دست آمده از این ویژگی‌ها از ۴۶٪ تجاوز نمی‌کند. این دقت پایین می‌تواند ناشی از نویز موجود در تصاویر باشد. نویز موجود در تصاویر تشدید مغناطیسی بستگی به تعداد حلقه‌های موجود در سیستم تصویربرداری دارد. به طور کلی می‌توان نتیجه‌گیری کرد که سیستم پیشنهادی در این پژوهش دارای عملکرد بسیار خوب جهت پیش‌بینی طول عمر بیماران با استفاده از تصاویر تشدید مغناطیسی دارد. جدول ۴ نتایج به دست آمده در این تحقیق را با برخی از پژوهش‌هایی که در این زمینه انجام شده است، مورد مقایسه قرار داده است.

جدول ۴: مقایسه نتایج با کارهای گذشته

مطالعه گذشته	صحت (درصد)
Wang و همکاران [۱۴]	۸۳
Hamghalam و همکاران [۱۵]	۷۳
روش پیشنهادی	۹۷/۴۶



با توجه به جدول ۴ قابل مشاهده است که روش پیشنهادی این پژوهش برای عملکرد بالاتری در مقایسه با سایر پژوهش‌های انجام شده در این زمینه است. موارد ذیل جهت بهینه‌سازی و افزایش کارایی مدل پیشنهادی در پژوهش‌های آینده پیشنهاد می‌شود: حذف نویز داده‌ها بر اساس نوع دستگاه و نویزهای رایج سیستم‌های تصویربرداری، آزمایش ویژگی‌های هیستوگرام و همچنین انواع دیگر ویژگی‌ها، استفاده از سایر مدل‌های عمیق از پیش آموزش دیده و استفاده از پایگاه داده بزرگ‌تر و جامع‌تر.

تعارض منافع

نویسندگان اظهار داشتند که هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

حمایت مالی

هیچ‌گونه حمایت مالی از هیچ مؤسسه‌ای وجود نداشته است.

کد اخلاق

کد اخلاق این مطالعه با شماره IR.DUMS.REC.1400.022 از دانشگاه علوم پزشکی دزفول گرفته شده است.

سهم مشارکت نویسندگان

کلیه نویسندگان سهم یکسانی در انجام مقاله داشته‌اند.

References

- [1]. Berendsen S, Van Bodegraven E, Seute T, Spliet WG, Geurts M, Hendrikse J, et al. Adverse prognosis of glioblastoma contacting the subventricular zone: Biological correlates. PloS one 2019;14(10):e0222717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222717>
- [2]. Hedyehzadeh M, Maghooli K, MomenGharibvand M, Pistorius S. A comparison of the efficiency of using a deep CNN approach with other common regression methods for the prediction of EGFR expression in glioblastoma patients. Journal of Digital Imaging 2020;33:391-8. <https://doi.org/10.1007/s10278-019-00290-4>
- [3]. Hedyehzadeh M, Nezhad SY, Safdarian N. Evaluation of conventional machine learning methods for brain tumour type classification. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences 2020;73(6):856-65. doi: 10.7546/CRABS.2020.06.14
- [4]. Hedyehzadeh M, Maghooli K, MomenGharibvand M. Glioma grade detection using grasshopper optimization algorithm-optimized machine learning methods: The Cancer Imaging Archive study. International Journal of Imaging Systems and Technology 2021;31(3):1670-7. <https://doi.org/10.1002/ima.22536>
- [5]. Achak A, Hedyehzadeh M. Assessing the Efficiency of Deep Learning Methods in Estimating the Malignancy of Bi-Rads 4 Breast Lesions Using Contrast-enhanced Spectral Mammography Images. Qom Univ Med Sci J 2023; 2756.1. [In Persian] doi:10.32598/qums.17.2756.1
- [6]. Achak A, Hedyehzadeh M. Determining the Differentiation of Benign and Malignant NME Lesions in Contrast-Enhanced Spectral Mammography Images Based on Convolutional Neural Networks. Journal of Medical and Biological Engineering 2023;43(5):585-95. doi:10.1007/s40846-023-00814-y
- [7]. Hedyehzadeh M, Pu J, Leilizadeh S, Gezer S, Dresser C, Beeche CA. A Comparison of Deep and Conventional Regression Methods for MRI-Based Estimation of Survival Time in GBM Patients. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4001112>
- [8]. Pereira S, Pinto A, Alves V, Silva CA. Brain tumor segmentation using convolutional neural networks in MRI images. IEEE Transactions on Medical Imaging 2016;35(5):1240-51. doi: 10.1109/TMI.2016.2538465
- [9]. Tiwari P, Prasanna P, Wolansky L, Pinho M, Cohen M, Nayate AP, et al. Computer-extracted texture features to distinguish cerebral radionecrosis from recurrent brain tumors on multiparametric MRI: a feasibility study. American Journal of Neuroradiology 2016;37(12):2231-6.
- [10]. Verger A, Filss CP, Lohmann P, Stoffels G, Sabel M, Wittsack HJ, et al. Comparison of 18 F-FET PET and perfusion-weighted MRI for glioma grading: a hybrid PET/MR study. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2017;44:2257-65. doi:10.1007/s00259-017-3812-3
- [11]. Barzegar Z, Jamzad M. Fully automated glioma tumour segmentation using anatomical symmetry plane detection in multimodal brain MRI. IET Computer Vision 2021;15(7):463-73. <https://doi.org/10.1049/cvi2.12035>

- [12]. Yousefi M, Hedyehzadeh M. 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]
- [13]. Li Z, Wang Y, Yu J, Guo Y, Cao W. Deep learning based radiomics (DLR) and its usage in noninvasive IDH1 prediction for low grade glioma. *Scientific Reports* 2017;7(1):5467.
- [14]. Wang F, Jiang R, Zheng L, Meng C, Biswal B. 3d u-net based brain tumor segmentation and survival days prediction. In *International MICCAI Brainlesion Workshop*; 2019 Oct 17; Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 131-41.
- [15]. Hamghalam M, Lei B, Wang T. Brain tumor synthetic segmentation in 3D multimodal MRI scans. In *Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries: 5th International Workshop, BrainLes 2019, Held in Conjunction with MICCAI*; 2019 Oct 17; Shenzhen, China: Springer; 2020. p. 153-62.