

تشخیص و تحلیل سرطان پستان با استفاده از پردازش تصاویر MRI دارای کنتراست دینامیکی

جعفر رزم آرا*^(۱) شبنم زارع نهندی^(۱) مسعود پورعیسی^(۲)

(۱) گروه علوم کامپیوتر، دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.*

(۲) گروه رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۷/۱۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۳/۲۶

چکیده

امروزه، استفاده از ابزارهای تشخیص به کمک کامپیوتر در حوزه‌های مختلف پزشکی به طور چشمگیری گسترش یافته است. استفاده از این ابزارها به خصوص در مواردی که نیاز به پردازش حجم بالایی از داده‌ها وجود دارد ضروری و اجتناب‌ناپذیر است. پردازش تصاویر پزشکی از جمله مسائل مهم مطرح در این حوزه است که نیازمند بکارگیری روش‌های دقیق و سریع برای تشخیص و تحلیل ضایعات و اختلالات موجود در تصویر دارد. در این مقاله، سه روش جدید برای تشخیص و تحلیل سرطان پستان از روی تصاویر ام‌آر‌آی دارای کنتراست پویا ارائه شده است. در این راستا، ابتدا عملیات پیش‌پردازش به منظور حذف نواحی اضافی، حذف نویز و افزایش کیفیت تصاویر اعمال می‌شود. همچنین، به منظور تعیین نواحی که حرکت ماده کنتراست در آن نواحی محسوس است قطعه‌بندی بر روی تصاویر انجام می‌گیرد. در ادامه، نمودارهای جنبشی به ازای هر یک از نقاط تصویر و بر اساس رفتار بافت پستان در جذب ماده تزریق شده رسم می‌شود. سپس، با استفاده از سه روش پیشنهادی جدید شامل روش‌های بیشترین شدت، بیشترین شدت اصلاح شده و سه نقطه زمانی اصلاح شده نمودارهای رسم شده تحلیل و بررسی شده و بر اساس نتایج حاصل، نوع تومور از لحاظ خوش‌خیم و یا بدخیم بودن آن مشخص می‌شود. سه روش جدید ارائه شده در این مقاله سعی دارند تا دقت تشخیص را در مقایسه با روش پایه سه نقطه زمانی از طریق انتخاب دقیق نقاط تصمیم‌گیری بر روی نمودار جنبشی و تصحیح روابط مورد استفاده برای تهیه تصاویر رنگی بهبود دهند. روش‌های پیشنهادی به همراه روش پایه سه نقطه زمانی بر روی ۳۷ تصویر تهیه شده از تومورهای خوش‌خیم و بدخیم توسط دو مرکز تصویربرداری پزشکی آزمایش و مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج حاصل نشان دهنده دقت بالای روش سه نقطه زمانی اصلاح شده با کسب ۹۰٪ دقت در تشخیص و تفکیک تومورهای خوش‌خیم و بدخیم و برتری آن نسبت به دو روش بیشترین شدت (۷۹٪) و بیشترین شدت اصلاح شده (۸۰٪) و همچنین روش پایه سه نقطه زمانی (۸۵٪) می‌باشد. دلیل برتری روش سه نقطه زمانی اصلاح شده نسبت به سه روش دیگر را می‌توان در اتخاذ سیاست مناسب در محاسبه مقدار نقاط تصمیم با در نظر گرفتن روابط بین نقاط پیوسته بر روی نمودار عنوان کرد.

واژه‌های کلیدی: تشخیص به کمک کامپیوتر، تصاویر ام‌آر‌آی با کنتراست پویا، سرطان پستان

* عهده‌دار مکاتبات:

نشانی: گروه علوم کامپیوتر، دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

پست الکترونیکی: razmara@tabrizu.ac.ir

تلفن: ۰۴۱۳۳۳۹۲۲۲۱

۱. مقدمه

از میان انواع سرطان‌های رایج، سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در میان جمعیت زنان بوده و یکی از دلایل عمده مرگ و میر در سطح جهان محسوب می‌شود. میزان شیوع این نوع سرطان در سال‌های اخیر روند رو به رشدی داشته و اکنون شایع‌ترین بیماری بدخیم در بین زنان ایرانی محسوب می‌شود [۱]. گرچه محققین برخی عوامل مؤثر در افزایش شانس بروز سرطان پستان را شناسایی کرده‌اند، اما هنوز منشاء اصلی بروز بیماری و اینکه کدام عوامل باعث سرطانی شدن این سلول‌ها می‌شوند کشف و شناسایی نشده است. یک تومور سرطانی برای تهاجم به بافت‌های دیگر بدن نیازمند یک زمان پنج ساله است. اما متأسفانه به دلیل نبود آگاهی کافی و نداشتن تمایل برای انجام غربالگری جهت تشخیص و کنترل بیماری، اغلب زمانی فرد متوجه بیماری می‌شود که توده رشد کرده و به طور گسترده بافت‌های بدن را مورد تهاجم قرار داده است. با این وجود، متخصصین معتقدند تشخیص زودهنگام از عوامل مهم و اساسی در درمان بیماری بوده و شانس بقاء فرد مبتلا را تا میزان قابل توجهی افزایش می‌دهد [۲].

روش‌های مختلفی برای تشخیص سرطان پستان تاکنون ارائه شده که تکنیک‌های مبتنی بر تصویربرداری مانند ماموگرافی، اشعه ایکس و سونوگرافی از جمله مرسوم‌ترین روش‌ها محسوب می‌شوند [۳]. با استفاده از این تکنیک‌ها امکان تشخیص حدود ۴۰ درصد از بیماران مبتلا وجود دارد. اما در افرادی که در معرض خطر بالای ابتلا به این بیماری قرار دارند استفاده از این روش‌ها کافی نبوده و نیاز به ابزارهای قوی‌تر و دقیق‌تری وجود دارد. استفاده از تصاویر ام‌آرآی به دلیل حساسیت و دقت بالا به عنوان ابزاری قابل اعتماد در تشخیص این بیماری و تعیین خوش‌خیم و یا بدخیم بودن آن توصیه می‌شود. تصاویر ام‌آرآی با کنتراست پویا از جمله روش‌های مبتنی بر تصویربرداری پزشکی است که قابلیت بالای آن در تشخیص و تحلیل سرطان پستان ثابت شده است [۴، ۵]. به طوری که این نوع تصاویر در تشخیص انواع سرطان‌های

پستان بسیار کارآمد هستند مانند تشخیص سرطان سه‌گانه منفی^۱ که یک حالت خاصی از سرطان پستان محسوب می‌شود و یافتن درمان خاص برای آن دشوار است [۶]. در این روش، پس از تزریق یک دوز خاص از یک ماده حاجب^۲ به بیمار تصویربرداری متوالی شروع شده و تا جذب کامل ماده ادامه می‌یابد. از روی تصاویر متوالی تهیه شده در این فرآیند، میزان نفوذ ماده در مویرگ‌ها و غده‌ها اندازه‌گیری شده و برای تفکیک تومورهای خوش‌خیم و بدخیم مورد استفاده قرار می‌گیرد [۷]. به عبارت دیگر میزان جذب و دفع ماده تزریق شده در طول زمان تصویربرداری معیار شناسایی توده‌های موجود در پستان بیمار است [۸]. با توجه به پیچیدگی و حجم زیاد تصاویر که باید در این روش مورد تحلیل قرار گیرند، امکان بررسی و ارزیابی دستی آنها برای رادیولوژیست بسیار زمان‌بر بوده و به همین دلیل استفاده از ابزارهای تشخیص به کمک کامپیوتر^۳ برای تحلیل رفتار پویای تومورها ضروری است. با وجود اینکه نرخ منفی کاذب در نتایج حاصل از تحلیل این تصاویر کمتر از روش‌های دیگر است، اما عیب اصلی که به این روش وارد است قطعیت^۴ نتایج آن است به این معنی که تعداد زیادی از تومورهای خوش‌خیم به اشتباه به دسته بدخیم تعلق می‌یابند که این موضوع اغلب منجر به تجویز نمونه‌برداری غیر ضروری می‌شود [۹، ۱۰].

تاکنون تلاش‌های مختلفی برای استفاده از ابزارهای تشخیص به کمک کامپیوتر انجام گرفته است. دورلو و همکاران [۱۱] در سال ۲۰۰۵ نشان دادند که تحلیل تصاویر توسط کامپیوتر به همراه تفسیر دستی آنها این پتانسیل را دارد که با دقت بالایی، ضایعات خوش‌خیم را از بررسی بیشتر بی‌نیاز کند. وینر و همکارانش [۱۲] برای بررسی دقیق‌تر ویژگی‌های جنبشی ضایعه‌ها از روش نقطه به نقطه

¹ Triple-Negative Breast Cancer

^۲ ماده تزریقی برای ایجاد تفاوت رنگ

³ Computer Aided Diagnosis (CAD)

⁴ specificity

استفاده کرده و با استفاده از روش سه نقطه زمانی^۱ یعنی اختصاص رنگ‌های قرمز، آبی و سبز به هر نقطه از تصویر بر اساس عکس‌العمل آنها به ماده کنتراست، میزان تشخیص را به ۸۴ درصد و حساسیت را به ۸۷ درصد افزایش دادند. در تلاشی که توسط سیم و همکاران [۱۳] انجام گرفت سیستم خودکار تشخیص به کمک کامپیوتر بر روی تصاویر ام‌آرآی با کنتراست پویا با استفاده از تبدیل فوریه گسسته طراحی و ارائه گردید. این سیستم پس از کاهش دادن نویز تصاویر، ناحیه مورد نظر را به صورت خودکار شناسایی کرده و تومورهای پستان را با کمترین مقدار مثبت کاذب تشخیص می‌دهد. برای تولید خروجی رنگی نیز از روش سه نقطه زمانی استفاده شده است به طوری که میزان حساسیت به ۹۰ درصد رسیده است. در پژوهشی دیگر، فارمن هارن و همکارانش [۱۴] ترکیب دو روش سه نقطه زمانی و تحلیل مؤلفه اصلی (PCA)^۲ را برای دستیابی به یک استاندارد برای تصاویر ام‌آرآی با کنتراست پویا مورد بررسی قرار داده‌اند. در مرحله اول از این روش پیشنهادی، بهینه‌سازی پارامترهای اسکن ام‌آرآی با توجه به روش سه نقطه زمانی انجام گرفته و سپس، با استفاده از PCA، بردارهای ویژه بر پایه نمودارهای جنبشی ساخته شده و در انتها طراحی مجموعه داده جدید بر اساس بردارهای ویژه و استفاده از پارامترهای خروجی برای ارزیابی رادیولوژیک صورت می‌گیرد. خروجی این روش که بر اساس ویژگیهای جنبشی ماده حاجب تولید شده است، امکان تشخیص سرطان پستان را فراهم می‌کند. این روش می‌تواند به عنوان یک سیستم تشخیص به کمک کامپیوتر مورد استفاده قرار گیرد. کوان یانگ و همکارانش [۱۵] با استفاده از ابزار تشخیص به کمک کامپیوتر عمل قطعه‌بندی را برای مشخص کردن محدوده پستان انجام دادند. با استخراج ۱۸ ویژگی از روی نمودارهای جنبشی که ۶ ویژگی مربوط به خود تومورها و ۱۲ ویژگی مربوط به پس‌زمینه تومور است، ماشین بردار پشتیبان^۳ را جهت

تشخیص انواع تومورها آموزش دادند. آنها با افزایش میزان تشخیص به ۹۰ درصد به این نتیجه رسیدند که بررسی پس زمینه تومور می‌تواند نقش بسیار مهمی در دقت ابزارهای تشخیص کامپیوتری داشته باشد. وانگ و همکاران [۱۶] به منظور تنظیم و تحلیل پارامترهای نمودارهای جنبشی تهیه شده از تصاویر ام‌آرآی و تحلیل نفوذپذیری تومور سرطانی از یک روش مبتنی بر هیستوگرام استفاده کردند. بر اساس نتایج حاصل از این تحقیق، روش هیستوگرام دقت مناسبی نسبت به روش‌های مبتنی بر سه نقطه زمانی ارائه نداد.

در مطالعاتی که برای ارائه ابزار تشخیص به کمک کامپیوتر انجام می‌گیرد هدف اصلی تولید خروجی قابل درک برای رادیولوژیست به منظور تحلیل و بررسی دقیق‌تر انواع تومورها می‌باشد. متداول‌ترین شیوه، تولید خروجی رنگی بر اساس روش سه نقطه زمانی اعلام شده است. ابزارهای ارائه شده بر پایه این روش، علاوه بر از دست دادن اطلاعات با ارزش سایر نقاط با محدود کردن تصمیم‌گیری به سه سری زمانی ثابت، با مشکل افزایش میزان مثبت کاذب و در نتیجه کاهش نرخ تشخیص مواجه هستند. در این مقاله سه روش برای تشخیص و تحلیل سرطان پستان از روی تصاویر ام‌آرآی دارای کنتراست پویا شامل روش-های سه نقطه زمانی اصلاح شده^۴، بیشترین شدت^۵ و بیشترین شدت اصلاح شده^۶ ارائه شده که در مقایسه با روش سه نقطه زمانی سعی در افزایش میزان حساسیت و در نتیجه کاهش میزان مثبت کاذب در تشخیص درست تومورهای بدخیم دارند. در ادامه این مقاله، روش پیشنهادی و مراحل آن به طور کامل شرح داده می‌شود و سپس، نتایج بکارگیری روش‌های پیشنهادی در تحلیل نمودارهای جنبشی با روش پایه سه نقطه زمانی مقایسه شده و ارزیابی می‌شود.

۲. روش پیشنهادی

روش پیشنهادی به صورت گام به گام اقدام به پردازش

⁴ Modified 3-Time Point

⁵ Maximum Intensity

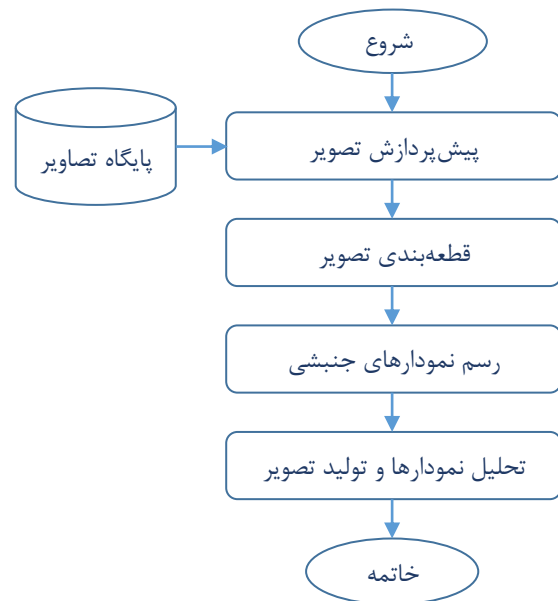
⁶ Modified Maximum Intensity

¹ 3-Time Point(3TP)

² principal component analysis

³ Support Vector Machine(SVM)

مجموعه تصاویر ورودی به منظور تولید خروجی رنگی می‌نماید. مراحل کلی روش پیشنهادی برای تولید تصویر رنگی خروجی از روی تصاویر ام‌آر‌آی دارای کنتراست پویا در شکل (۱) نشان داده شده است. براین اساس، پس از انجام فرآیند پیش‌پردازش، تصاویر تهیه شده در طی مراحل قطعه‌بندی و رسم نمودارهای جنبشی پردازش شده و سپس، با استخراج ویژگی‌های با ارزش از روی نمودارها، نتایج حاصل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و خروجی رنگی تولید می‌شود. مهمترین مرحله در این فرآیند تجزیه و تحلیل نمودارهای جنبشی برای تولید خروجی رنگی است. برای انجام این مرحله، سه روش جدید به منظور تحلیل نمودارهای جنبشی با هدف افزایش دقت تشخیص ارائه شده است که در بخش ۲-۴ جزئیات هر یک از این سه روش پیشنهادی شرح داده شده است.



شکل ۱- مراحل کلی روش پیشنهادی برای تولید تصویر رنگی خروجی از روی تصاویر ام‌آر‌آی دارای کنتراست پویا

۲-۱. جمع‌آوری پایگاه داده

در مطالعاتی که بر روی تصاویر پزشکی انجام می‌شود، دسترسی و جمع‌آوری تصاویر با کیفیت مناسب مهم و حیاتی است. در این تحقیق، تصاویر با کنتراست پویا

مربوط به ۲۵ تومور خوش‌خیم و ۱۲ تومور بدخیم که به کمک تیم پزشکی مراکز تصویربرداری پژواک تبریز و بیمارستان سینای تهران جمع‌آوری شده‌اند مورد تحلیل و بررسی قرار گرفتند. تصاویر دارای فرمت از نوع دایکام^۱ و با وزندهی T1 هستند و برای دسترسی به تصویر هر دو پستان در هر قطاع تصاویر اگزیا^۲ مورد استفاده قرار گرفتند. با توجه به اهمیت نظریه پزشکی در مورد تصاویر مورد مطالعه، برای تمامی تصاویر تهیه شده گزارش کامل رادیولوژیست متخصص تهیه و در تفسیر نتایج مورد استفاده قرار گرفت.

۲-۲. پیش‌پردازش تصاویر

تصاویر دیجیتال همواره با انواع زیادی از نویزها تخریب می‌گردند. این نویزها می‌توانند به دلیل وجود نقاط مخرب در سنسور دوربین‌ها، محل معیوب حافظه در سخت‌افزار و انتقال تصاویر در یک کانال نویزی به وجود آیند. فیلترهای متعددی از جمله MDF^۳، HMF^۴ و ... را می‌توان برای حذف نویزها مورد استفاده قرار داد. با این وجود تصاویر ام‌آر‌آی مورد استفاده بر خلاف تصاویر ماموگرافی، در هر نقطه از تصویر دارای مقادیر با ارزش جهت مقایسه با تصاویر دیگر هستند و مرحله نویزگیری ممکن است اطلاعات سایر نقاط را نیز دچار اختلال کرده و نتایج جبران‌ناپذیری ایجاد کند. به همین دلیل، از این مرحله در پیش‌پردازش صرف نظر شده است. در پیش‌پردازش، کیفیت تصاویر تا حدی که آسیبی به داده‌های اصلی تصاویر نرسد بهبود پیدا کرده و همچنین نواحی اضافی که موجب پردازش‌های غیر ضروری و افزایش بار محاسباتی سیستم می‌شوند، حذف می‌شوند. برای این منظور، ابتدا قسمت قلب و قفسه سینه با توجه به پرعروق بودن این نواحی برای کاهش زمان پردازش حذف شده است سپس الگوریتم تشخیص لبه‌کنی بر روی تصاویر اگزیا^۲ پستان اعمال شده است. با توجه به اینکه تصویر خروجی با

^۱ Dicom

^۲ تصویری شامل پستان راست و چپ

^۳ Median Filter

^۴ Hybrid Median Filter

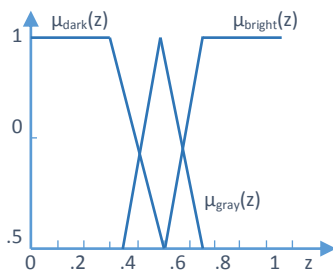
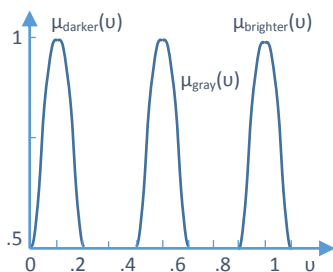
قبل از ورود به بخش طبقه‌بندی، با استفاده از روش تبدیل فازی^۱، کیفیت تصاویر ارتقاء می‌یابد. برای انجام تبدیل فازی، در مرحله فازی‌سازی با اعمال قوانین زیر امکان انجام عملیات فازی بر روی تصاویر فراهم می‌گردد. این قوانین با هدف بالا بردن کنتراست تصویر طراحی شده‌اند.

IF pixel is dark, THEN make it darker

IF pixel is gray, THEN make it gray

IF pixel is bright, THEN make it brighter

بر روی داده‌های ورودی از تابع عضویت مثلثی و بر روی خروجی با توجه به بکارگیری روش فازی ممدانی، از تابع عضویت بل استفاده شد (شکل ۳).

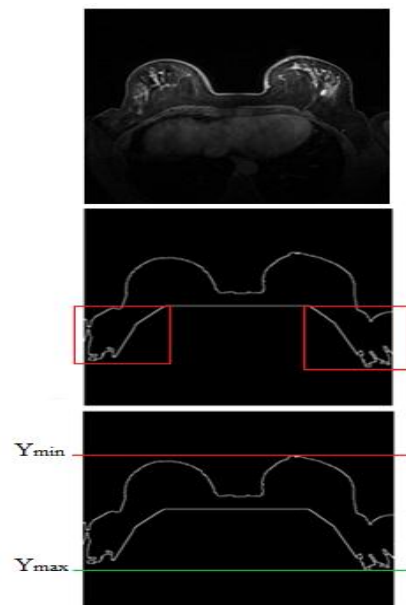


شکل ۳- تابع عضویت ورودی (بالا) و تابع عضویت خروجی (پائین)

۲-۳. قطعه‌بندی

به منظور تعیین نواحی که حرکت ماده کنتراست در آن نواحی محسوس است قطعه‌بندی بر روی تصویر انجام می‌گیرد. با توجه به اینکه تصاویر در سری‌های متعدد بر حسب زمان تهیه می‌شوند، در این مرحله، حاصل تفاضل تصاویر قبل از تزریق ماده کنتراست و تصاویر چهارمین سری بعد از تزریق ماده کنتراست محاسبه و تولید می‌شود.

الگوریتم کنی دارای جزئیات لبه‌یابی زیادی هست ابتدا با تبدیل تصویر به صورت باینری و حذف حفره‌های داخلی این تصاویر، تصویر هر دو پستان را شناسایی می‌شود. سپس، تصویر مکمل تصویر باینری تولید شده و با مقایسه این دو تصویر لبه‌های نهایی استخراج می‌شود. در این حالت علاوه بر انتخاب هر دو پستان، غدد لنفاوی اطراف آنها نیز شناسایی می‌گردد. شکل (۲) نتایج حاصل از اجرای مراحل فوق را نشان می‌دهد. برای تعیین محدوده بالا و پایین برای تصویر خروجی الگوریتم کنی، با انجام جستجوی از بالا به پائین تصویر، اولین نقطه با مقدار ۱ به عنوان حد آستانه بالا و آخرین نقطه دارای مقدار ۱ به عنوان حد آستانه پایین انتخاب می‌شود. سپس، تصویر از محل دو نقطه بالا و پائین به صورت افقی برش داده شده و نواحی اضافی حذف می‌شود. برش فوق بر روی اولین تصویر از هر قطاع (سری تصویربرداری شده) با لبه‌های شناسایی شده اعمال شده و سپس بر روی تصاویر دیگر سری‌ها نیز به همان نحو تکرار می‌شود.



شکل ۲- تصویر اصلی (بالا)، تصویر شناسایی لبه‌ها و غدد لنفاوی به عنوان نواحی مورد پردازش (وسط) و تصویر برش افقی (پائین). ناحیه مربوط به غدد لنفاوی در شکل وسط با کادر قرمز رنگ مشخص شده است.

¹ Fuzzy Transformation

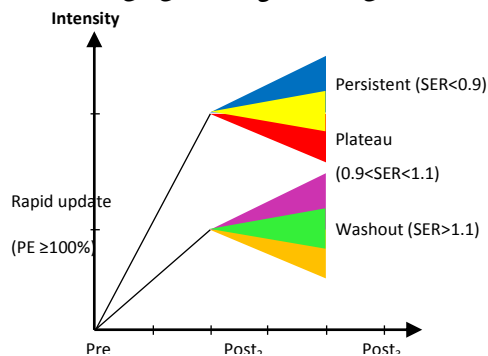
۲-۴. تحلیل و رسم نمودارهای جنبشی

روش سه نقطه زمانی توسط دگانی و همکاران [۱۷] برای تولید نقشه رنگی جهت نشان دادن اطلاعات کاربردی بر اساس تحلیل نمودار جنبشی یک نقطه خاص ارائه شده است. در این روش، نمودارهای جنبشی با انتخاب ۳ زمان مشخص مورد تحلیل و ارزیابی قرار می‌گیرند. زمان اول قبل از تزریق ماده کنتراست، زمان دوم ۲ دقیقه بعد از تزریق و زمان سوم ۴ دقیقه بعد از زمان دوم در نظر گرفته می‌شود [۱۷]. مهم‌ترین ویژگی‌هایی که از نمودارهای جنبشی استخراج می‌شوند میزان افزایش کنتراست نقاط مورد بررسی در زمان دوم نسبت به قبل از تزریق ماده حاجب و میزان دفع ماده تا رسیدن به زمان سوم به ترتیب با محاسبه میزان افزایش درصد^۲ و نسبت افزایش سیگنال^۳ است که بر اساس روابط زیر قابل محاسبه هستند [۱۸]:

$$PE = \frac{Post_2 - Pre}{Pre} \quad (1)$$

$$SER = \frac{Post_2 - Pre}{Post_3 - Pre} \quad (2)$$

که Pre ، $Post_2$ و $Post_3$ به ترتیب مقدار نقطه مورد نظر قبل از تزریق ماده کنتراست، در زمان دوم و زمان سوم را نشان می‌دهند. بر اساس روابط ارائه شده، نمودارهای جنبشی با روش ۳ نقطه زمانی طبق شکل ۵ ارزیابی می‌شوند [۱۸].

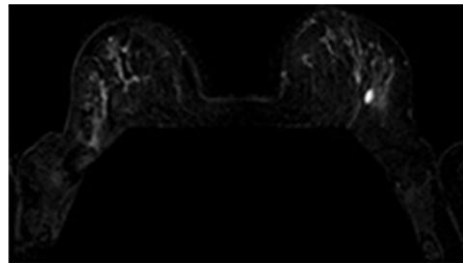


شکل ۵- تحلیل نمودار جنبشی بر اساس روش سه نقطه زمانی. PE و SER به ترتیب نشان دهنده میزان افزایش درصد و نسبت افزایش سیگنال بوده و از طریق دو رابطه ۱ و ۲ قابل محاسبه هستند.

² Percentage enhancement

³ Signal enhancement ratio

به این ترتیب، نقاطی که تغییرات در آنها به دلیل نفوذ ماده کنتراست حاصل شده است، نمایان خواهند شد. کیفیت تصاویر حاصل با اعمال الگوریتم فازی مورد اشاره بهبود یافته و سپس، با بکارگیری روش فازی C- میانگین^۱، قطعه‌بندی نهایی بر روی تصاویر انجام می‌گیرد. خوشه‌بندی فازی از جمله الگوریتم‌های پایه متعلق به دسته الگوریتم‌های افزاینده می‌باشد. از جمله مزایای این روش می‌توان به ساختار ساده، پیاده‌سازی آسان، همگرایی سریع و نیاز به فضای ذخیره‌سازی کم (به دلیل ارائه هر خوشه توسط مرکز ثقل یا میانگین) اشاره کرد. شکل (۴) نتایج حاصل از اعمال روش فازی C- میانگین و روش پیشنهادی را نمایش می‌دهد.



شکل ۴- تصویر تفاضل سری قبل از تزریق و سری چهارم بعد از تزریق (بالا)، خوشه بندی فازی C- میانگین روی تصویر تفاضل (وسط) و خوشه بندی فازی C- میانگین همراه با تبدیل فازی روی تصویر تفاضل (پائین)

¹ Fuzzy C-Means

نقطه بیشینه است. این روند برای نقاط بعد از نقطه بیشینه نیز بر اساس رابطه:

$$C = \frac{\sum_{n=m+1}^b (C_n)}{b-m} \quad (4)$$

تکرار می‌شود که b زمان در نقطه سوم، C_n مقدار ماده کنتراست در نقاط بعد از نقطه بیشینه و C مقدار جدید نقطه سوم است.

دو روش فوق با وجود تولید نتایج خوب بر روی ضایعات بدخیم، نتایج قابل قبولی برای حالت‌های خوش‌خیم ارائه نمی‌کنند و به همین دلیل، با اصلاح آنها، روش جدید سه نقطه زمانی اصلاح شده در اینجا معرفی می‌شود. در این روش، ابتدا در مرحله اول، سه نقطه اصلی طبق روش سه نقطه زمانی انتخاب می‌شود. به طور مثال در سری ۶ زمانی، تصویر قبل از تزریق ماده کنتراست، تصویر دوم بعد از تزریق و تصویر ششم، انتخاب می‌شوند. سپس، در مرحله دوم، با استفاده از نقاط بعد از زمان دوم با فاصله‌های زمانی یک ثانیه‌ای طبق رابطه زیر مقدار زمان سوم تعیین می‌شود:

$$C = \frac{\sum_{n=a+1}^b (C_n)}{b-a} \quad (5)$$

که a و b نشان‌دهنده زمان در نقاط دوم و سوم و C_n مقدار ماده کنتراست در زمان n می‌باشد. در مواردی ممکن است شدت نقاط به طور غیرمعمول تغییر کرده و منجر به بروز اختلال در نتایج شوند. بنابراین در مرحله سوم، میزان تغییرات نقطه دوم و نقطه سوم با هم مقایسه شده و در صورتی که اختلاف آنها مثبت باشد به این مفهوم است که روند جذب بعد از نقطه دوم ادامه داشته و نقاط مابین آنها هم باید تقریباً چنین رفتاری داشته باشند، در غیر این صورت اختلالی در روند کار ایجاد شده است [۱۸]. در مواردی که روند جذب منفی باشد، از نقاط میانی نیز انتظار چنین رفتاری وجود دارد. برای نقاط با روند تغییرات متفاوت، میانگین نقطه غیرعادی با نقطه قبلی آن محاسبه شده و جایگزین آن نقطه می‌گردد:

$$C'_n = \frac{C_n + C_{n-1}}{2}, 2 \leq n \leq 6 \quad (6)$$

در این مقاله سه روش مختلف برای بهبود تحلیل نمودارهای جنبشی ارائه شده است. روش بیشترین شدت مشابه با روش سه نقطه زمانی فقط سه نقطه را جهت ارزیابی انتخاب می‌کند با این تفاوت که نقطه دوم، زمان رسیدن به بیشترین مقدار ماده کنتراست در نظر گرفته می‌شود. هدف این روش بررسی سرعت رسیدن به بیشترین مقدار ماده کنتراست در نقطه مورد بررسی و سرعت دفع آن از این نقطه است. برای این منظور از دو رابطه (۲) و (۳) در روش سه نقطه زمانی جهت تعیین رنگ مورد نظر استفاده می‌شود. در این روش، نقاطی که مقدار بیشینه آنها با مقدار آخرین نقطه برابر باشد، بدون بررسی‌های بیشتر به عنوان نقطه خوش‌خیم علامت‌گذاری می‌شوند. یکی از نقاط ضعف این روش، همانند روش سه نقطه زمانی، انتخاب سه نقطه جهت تصمیم‌گیری است با این تفاوت که در این روش نقطه دوم طبق رفتار نمودارها در نقاط مختلف، با هم متفاوت خواهد بود.

به منظور دخالت دادن سایر نقاط قبل و بعد از مقدار بیشینه، روش بیشترین شدت اصلاح شده در اینجا معرفی می‌شود. در این روش نیز، ابتدا سه نقطه اصلی جهت تصمیم‌گیری انتخاب می‌شود. اما در ادامه، تمام نقاط قبل از نقطه بیشینه با فاصله‌های زمانی یک ثانیه‌ای به جز نقطه قبل از تزریق ماده کنتراست با هم مقایسه شده و روند تغییرات بررسی می‌گردد. روند صعودی نمودار برای این نقاط در طی زمان اتفاق می‌افتد، اما ممکن است تغییرات غیرعادی در این نقاط مشاهده شود. به همین دلیل با در نظر گرفتن میانگین مقادیر این نقاط به جای نقطه بیشینه، علاوه بر حل این مشکل، تمام نقاط قبل از آن در فرآیند تصمیم‌گیری نهایی تاثیر گذار خواهند بود:

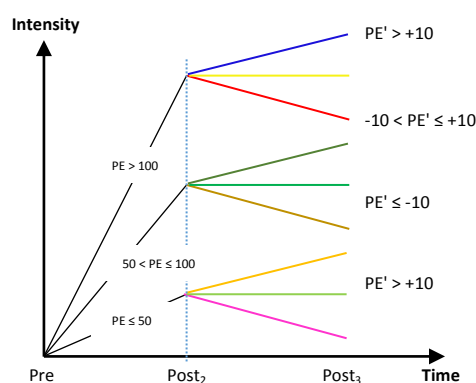
$$S = \frac{\sum_{n=2}^m (S_n)}{m-1} \quad (3)$$

در رابطه فوق، m زمان رسیدن به بیشینه ماده کنتراست، S_n مقدار ماده کنتراست در زمان مورد نظر و S مقدار جدید

و بنابراین، برای خروجی مرحله دوم داریم:

$$C = \frac{\sum_{n=a+1}^b (C'_n)}{b-a} \quad (7)$$

که مقدار جدید نقطه مورد نظر است. اختصاص رنگ برای نقاط تصویر همانند روش ۳ نقطه زمانی بر اساس مقدار PE رابطه (۲) انجام می‌گیرد با این تفاوت که برای هر نقطه از تصویر ۹ رنگ متفاوت طبق شکل ۶ در نظر گرفته شده است.



شکل ۶- تحلیل نمودار جنبشی بر اساس روش ۳ نقطه زمانی اصلاح شده. PE نشان دهنده میزان افزایش درصد بوده و از طریق رابطه (۱) محاسبه می‌شود.

۲-۵. تولید خروجی رنگی

هدف نهایی از انجام مراحل فوق تولید تصویر خروجی قابل درک و تفسیر برای متخصص رادیولوژیست است. در واقع با توجه به حجم بالای تصاویر، بررسی تک تک نقاط تصاویر و رسم نمودارهای مورد نظربه صورت دستی به سختی امکان پذیر است. بنابراین، با تولید یک تصویر رنگی مبتنی بر ویژگی‌های استخراج شده از نمودارهای جنبشی، امکان بررسی و درک تصاویر ام‌آرآی با کنتراست پویا به راحتی فراهم می‌شود.

۲-۶. تحلیل و طبقه‌بندی تصاویر رنگی

پزشکان با در دست داشتن تصاویر رنگی و همچنین نقشه رنگی مورد استفاده در آنها، به راحتی می‌توانند تصاویر را تحلیل و تحلیل کنند. تحلیل نقاط رنگی در ۲

فاز جذب و دفع ماده کنتراست صورت می‌گیرد. رفتار نقاط بدخیم به گونه‌ای است که با توجه به پر عروق بودن ماده کنتراست را به سرعت جذب و به سرعت دفع می‌کنند این در حالی است که در حالت خوش‌خیم جذب ماده کنتراست در طول روند تصویربرداری ادامه دارد [۱۹]. با در دست داشتن اطلاعات اصلی و با رنگ‌های اختصاص داده شده به نقاط، امکان طبقه‌بندی ضایعه‌ها در کم‌ترین زمان میسر می‌شود.

۳. بررسی نتایج

توانایی سه روش مختلف ارائه شده شامل روش بیشترین شدت، بیشترین شدت اصلاح شده و روش سه نقطه زمانی اصلاح شده در مقایسه با روش پایه سه نقطه زمانی برای تشخیص تومورهای پستان با بکارگیری آنها بر روی مجموعه تصاویر تهیه شده از بیماران مورد آزمایش قرار گرفت. مجموعه تصاویر تهیه شده به کمک تیم پزشکی مراکز تصویربرداری پژوهش تبریز و بیمارستان سینای تهران شامل ۲۵ تومور خوش‌خیم و ۱۲ تومور بدخیم می‌باشد که با استفاده از این چهار روش مورد تحلیل و بررسی قرار گرفتند. همچنین، جهت اطمینان از صحت نتایج حاصل از روش‌های فوق بر روی تصاویر مورد بررسی، گزارش کامل رادیولوژیست متخصص تهیه و در تفسیر نتایج مورد استفاده قرار گرفت. شکل‌های (۸ و ۷) دو نمونه خروجی رنگی تولید شده بر روی تومورهای خوش‌خیم و بدخیم با استفاده از روش‌های ارائه شده برای تحلیل نمودارهای جنبشی را نشان می‌دهند.

برای مقایسه و ارزیابی میزان موفقیت روش‌های پیشنهادی از دو معیار اصلی حساسیت^۱ و تشخیص^۲ استفاده شد. معیار حساسیت توانایی روش برای شناسایی بیماری از بین داده‌های موجود را نشان می‌دهد و بر اساس نسبت موارد مثبت صحیح بر مجموع موارد مثبت صحیح^۳ و منفی کاذب^۴ محاسبه می‌شود. مثبت صحیح نشان دهنده مواردی

¹ Sensitivity

² Specificity

³ True positive

⁴ False negative

است که به طور صحیح تومور بدخیم شناسائی شده است در حالی که منفی کاذب معرف مواردی است که به اشتباه تومور خوش خیم تشخیص داده شده است. همچنین، توانائی روش برای شناسائی تومورهای خوش خیم از بین داده‌های موجود را معیار تشخیص نشان می‌دهد و از طریق نسبت موارد منفی صحیح^۱ بر مجموع موارد منفی صحیح و مثبت کاذب^۲ محاسبه می‌شود [۲۰]:

(۸)

$$Sensitivity = \frac{True\ Positives}{True\ Positives + False\ Negatives}$$

(۹)

$$Specificity = \frac{True\ Negatives}{True\ Negatives + False\ Positives}$$

منفی صحیح نماینده مواردی است که به طور صحیح تومور خوش خیم شناسائی شده است در مقابل مثبت کاذب که نشان دهنده مواردی است که به اشتباه تومور بدخیم تشخیص داده شده است. در نهایت، دقت کل نتایج حاصل از بکارگیری روش بر اساس نسبت مجموع موارد مثبت و منفی صحیح به کل تعداد موارد بررسی شده بدست می‌آید:

(۱۰)

$$Accuracy = \frac{True\ Negatives + True\ Positives}{Total\ number\ of\ items}$$

جدول (۱) مقادیر محاسبه شده برای این دو معیار و دقت کل حاصل از هر روش را نشان می‌دهد. مقایسه نتایج حاصل از روش‌های مورد بحث در جدول (۱) نشان می‌دهد که روش سه نقطه زمانی اصلاح شده (M3TP) هم از نظر حساسیت و هم از نظر تشخیص بر سه روش دیگر برتری داشته و در مجموع بالاترین دقت را در بین چهار روش آزمایش شده کسب کرده است. بر اساس جدول (۱)، روش سه نقطه زمانی اصلاح شده، همچنین، موفق به کاهش میزان مثبت کاذب شده است و بنابراین، این روش توانائی بیشتری در تشخیص و تفکیک صحیح تومورهای خوش خیم از تومورهای بدخیم و جلوگیری از تجویز

^۱ True negative

^۲ False positive

نمونه برداری غیر ضروری دارد. همچنین، از بین سه روش دیگر، دو روش بیشترین شدت (MI) و بیشترین شدت اصلاح شده (MMI) دارای حساسیت بالا و نزدیک به روش سه نقطه زمانی اصلاح شده هستند در حالی که این دو روش مقدار به مراتب کمتری برای معیار ویژگی کسب کرده‌اند. بنابراین، دقت حاصل از دو روش مبتنی بر بیشترین شدت پائین‌تر از روش پایه سه نقطه زمانی می‌باشد. قابل ذکر است که مجموعه تصاویر مورد استفاده در آزمایش‌ها شامل ۲۵ تومور خوش خیم و ۱۲ تومور بدخیم می‌باشد که به طور یقین در دقت حاصل از روش‌های مورد بررسی تاثیرگذار خواهد بود. ولی تفاوت در تعداد نمونه‌های متعلق به دو دسته برای ارزیابی هر چهار روش مطرح بوده و بنابراین، در مقایسه آنها می‌توان این تفاوت را نادیده گرفت.

وجود التهاب در پستان می‌تواند در نتایج تصویربرداری مشکل ایجاد کند به طوری که ممکن است شخص دارای تومور خوش خیم باشد ولی چنین حالتی منجر به ثبت نقاط بدخیم در تصاویر شود. همچنین، همکاری نکردن بیمار در زمان تصویربرداری احتمال چنین اشتباهاتی را بالا می‌برد. با این وجود میزان نرخ مثبت کاذب در روش سه نقطه زمانی اصلاح شده به مراتب کمتر از روش‌های دیگر است.

۴. نتیجه‌گیری

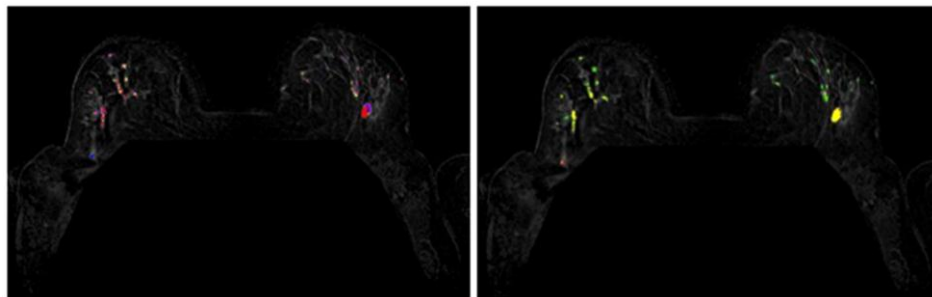
پیشرفت‌های اخیر در ساخت دستگاه‌های تشخیص و درمان بیماری‌ها احساس نیاز به استفاده از ابزارهای تشخیص به کمک کامپیوتر در حوزه‌های مختلف پزشکی را افزایش داده است. این نیاز در مواردی که با حجم بالا و پیچیده‌ای از داده‌ها مواجه هستیم شدیدتر است. به خصوص در صورتی که پردازش داده‌های متغیر در طول زمان مطرح بوده و برای تجزیه و تحلیل آنها نیاز به محاسبات پیچیده‌تری وجود دارد. در این تحقیق، سه روش مختلف برای تحلیل تصاویر ام‌آر‌آی با کنتراست پویا تهیه شده از تومورهای پستان ارائه شد. روش‌های پیشنهادی با ردگیری تغییرات صورت گرفته در طول زمان به ازای هر نقطه از تصویر، رفتار پویای آن را بررسی کرده و در نهایت

اقدام به تولید یک تصویر رنگی می‌کنند که هر نقطه از تصویر نشان دهنده رفتار پویای آن نقطه در طول زمان می‌باشد. در بین روش‌های مورد بحث، روش سه نقطه زمانی اصلاح شده نتایج قابل اطمینان‌تری بر اساس تحلیل نمودارهای جنبشی تولید کرد. در این مقاله نتایج فقط با تحلیل نمودارهای جنبشی ارائه شده‌اند در حالی که بررسی تومورها از نظر ویژگی‌های مورفولوژیکی که شامل شکل

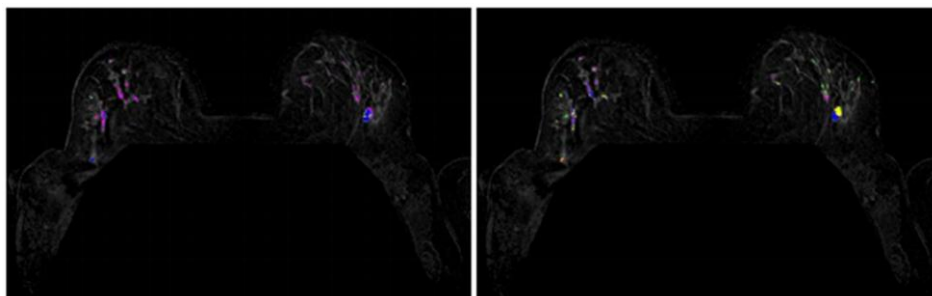
توده، لبه‌های خارجی آنها و ویژگی‌های تشدید ماده کتراست در کل توده می‌باشد [۲۱]، می‌تواند از جمله پژوهش‌های پیشنهادی برای آینده در این زمینه باشد. همچنین استفاده از این روش‌ها در تحلیل رفتار تومورهای سایر اعضای بدن با استفاده از تصویربرداری ام‌آرآی پویا می‌تواند کمک شایانی در تشخیص زود هنگام و دقیق انواع سرطان‌ها داشته باشد.

جدول ۱- نتایج حاصل از سه روش پیشنهادی بیشترین شدت (MI)، بیشترین شدت اصلاح شده (MMI) و سه نقطه زمانی اصلاح شده (M3TP) و مقایسه آنها با روش سه نقطه زمانی (3TP) [۱۲]. روش سه نقطه زمانی اصلاح شده بالاترین دقت را در مقایسه با روش دیگر کسب کرده است.

روش	نرخ مثبت کاذب (%)	دقت (%)	تشخیص (%)	حساسیت (%)
بیشترین شدت (MI)	۲۵/۰۵	۷۹/۰۰	۷۵/۰۰	۹۰/۹۱
بیشترین شدت اصلاح شده (MMI)	۲۲/۲۳	۸۰/۰۰	۷۷/۴۲	۹۰/۹۱
سه نقطه زمانی (3TP)	۱۳/۱۲	۸۵/۷۱	۸۶/۲۱	۸۴/۶۲
سه نقطه زمانی اصلاح شده (M3TP)	۱۰/۷۱	۹۰/۰۰	۸۹/۲۹	۹۱/۶۷



الف) روش بیشترین شدت (MI)

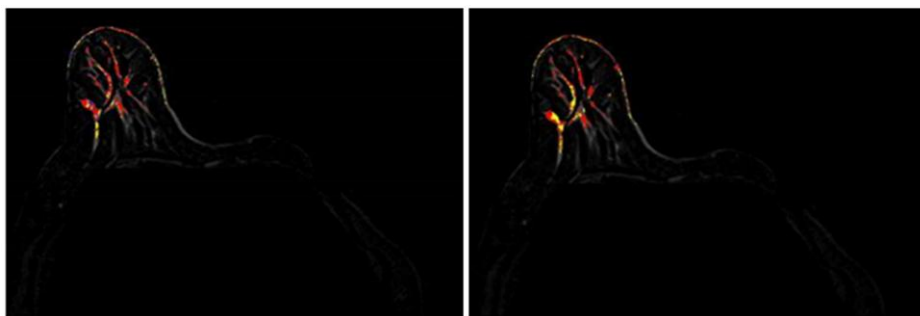


ج) روش سه نقطه زمانی (3TP)

ب) روش بیشترین شدت اصلاح شده (MMI)

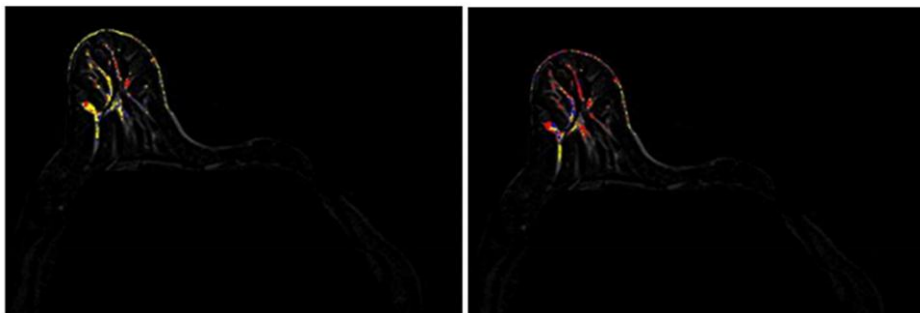
د) روش سه نقطه زمانی اصلاح شده (M3TP)

شکل ۷- نتایج اعمال روش‌های مختلف تحلیل نمودارهای جنبشی تهیه شده از روی یک تومور خوش‌خیم



ب) روش بیشترین شدت اصلاح شده (MMI)

الف) روش بیشترین شدت (MI)



د) روش سه نقطه زمانی اصلاح شده (M3TP)

ج) روش سه نقطه زمانی (3TP)

شکل ۸- نتایج اعمال روش‌های مختلف تحلیل نمودارهای جنبشی بر روی تومور بدخیم تهاجمی

1. عسگریان، فاطمه سادات، میرزایی، مسعود، عسگریان، صدیقه سادات، جزایری، سیدمهرداد، "بررسی اپیدمیولوژیک سرطان پستان و توزیع سنی بیماران در یک بازه ده ساله"، فصلنامه علمی-پژوهشی بیماریهای پستان، جلد 9، شماره 1، صفحه 31-36، 1395.
2. J. Milenković, K. Hertl, A. Košir, J. Žibertand and J.F. Tasič, "Characterization of spatiotemporal changes for the classification of dynamic contrast-enhanced magnetic-resonance breast lesions", *Artificial intelligence in medicine*, vol. 58, no.2, pp. 101-114, 2013.
3. K.M. Kelly, J. Dean, W.S. Comulada and S.J. Lee, "Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts". *European Radiology*, vol. 20, no. 3, pp. 734-42, 2010.
4. M.J. Stoutjesdijk, J. Veltman, H. Huisman, N. Karssemeijer, J.O. Berantsz, J.G. Blickman and C. Boetes, "Automated analysis of contrast enhancement in breast MRI lesions using mean shift clustering for ROI selection", *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, vol. 26, no. 3, pp. 606-614, 2007.
5. W. DeMartini and C. Lehman, "A review of current evidence-based clinical applications for breast magnetic resonance imaging". *Topics in magnetic resonance imaging*, vol. 19, no. 3, pp. 143-150, 2008.
6. S.C. Agner, M.A. Rosen, S. Englander, J.E. Tomaszewski, M.D. Feldman, P. Zhang, C. Mies, M.D. Schnall and A. Madabhushi, "Computerized Image Analysis for Identifying Triple-Negative Breast Cancers and Differentiating Them from Other Molecular Subtypes of Breast Cancer on Dynamic Contrast-enhanced MR Images: A Feasibility Study", *Radiology*, vol. 272, no. 1, pp. 91-99, 2014.
7. C.K. Kuhl, S. Schrading, C.C. Leutner, N. Morakkabati-Spitz, E. Wardelmann, R. Fimmers and H.H. Schild, "Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer", *Journal of clinical oncology*, vol. 23, no. 33, pp. 8469-8476, 2005.
8. S.N. Yang, F.J. Li, J.M. Chen, G. Zhang, Y.H. Liao and T.C. Huang, "Kinetic Curve Type Assessment for Classification of Breast Lesions Using Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging", *PLOS ONE*, vol. 11, no. 4, e0152827, 2016.
9. C.P. Goscin, C.G. Berman, and R.A. Clark, "Magnetic resonance imaging of the breast", *Cancer Control*, vol. 8, no. 5, pp. 399-406, 2001.
10. S. Behrens, H. Laue, M. Althaus, T. Boehler, B. Kuemmerlen, H.K. Hahn, and H. Peitgen, "Computer assistance for MR based diagnosis of breast cancer: present and future challenges", *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 31, no. 4, pp. 236-247, 2007.
11. E.E. Deurloo, J.L. Peterse, J.T. Emiel, A.P. Besnard, S.H. Muller and K.G. Gilhuijs, "Additional breast lesions in patients eligible for breast-conserving therapy by MRI: impact on preoperative management and potential benefit of computerized analysis", *European Journal of Cancer*, vol. 41, no. 10, pp. 1393-1401, 2005.
12. J.I. Wiener, K.J. Schilling, C. Adami and N.A. Obuchowski, "Assessment of suspected breast cancer by MRI: a prospective clinical trial using a combined kinetic and morphologic analysis", *American Journal of Roentgenology*, vol. 184, no. 3, pp. 878-886, 2005.
13. K.S. Sim, F. K. Chia, M.E. Nia, C.P. Tso, A.K. Chong, S. F. Abbas and S.S. Chong, "Breast cancer detection from MR images through an auto-probing discrete Fourier transform system", *Computers in biology and medicine*, vol. 49, pp. 46-59, 2014.
14. E. Furman-Haran, "Standardization of radiological evaluation of dynamic contrast enhanced MRI: application in breast cancer diagnosis", *Technology in cancer research & treatment*, vol. 13, no. 5, pp. 445-454, 2014.

15. Q. Yang, L. Li, J. Zhang, G. Shao and B. Zheng, "A new quantitative image analysis method for improving breast cancer diagnosis using DCE-MRI examinations", *Medical physics*, vol. 4, no. 2, pp. 103-109, 2015.
16. H. Wang, Z. Su, X. Xu, Z. Sun, F. Duan, Y. Song, L. Li, Y. Wang, X. Ma, Ai. Guo, L. Ma and H. Ye, "Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging in Renal Cell Carcinoma: Reproducibility of Histogram Analysis on Pharmacokinetic Parameters", *Scientific Reports*, vol. 6, pp. 29146, 2016.
17. Y.C. Chang, Y.H. Huang, C.S. Huang, J.H. Chen and R.F. Chang, "Computerized breast lesions detection using kinetic and morphologic analysis for dynamic contrast enhanced MRI", *Magnetic resonance imaging*, vol. 32, no. 5, pp. 514-522, 2014.
18. S.H. Lee, J.H. Kim, K.G. Kim, J.S. Park, S.J. Park and W.K. Moon, "Optimal clustering of kinetic patterns on malignant breast lesions: comparison between K-means clustering and three-time-points method in dynamic contrast-enhanced MRI", *Engineering in Medicine and Biology Society, 29th Annual International Conference of the IEEE*, pp. 2089-2093, 2007.
19. B.G. Hansford, Y. Peng, Y. Jiang, M. Vannier, T. Antic, S. Thomas, "Dynamic contrast-enhanced MR imaging curve-type analysis: is it helpful in the differentiation of prostate cancer from healthy peripheral zone?", *Radiology*, vol. 275, no. 2, pp. 448-457, 2015.
20. D.G. Altman, and M.J. Bland, "Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity", *BMJ: British Medical Journal*, vol. 308, no. 1, pp. 6943, 1994.
21. M.A. El Bakry, A. Ahmed Sultan, N. A. Elgaber El-Tokhy, T. Fady Yossif and C. A. Ahmed Ali, "Role of diffusion weighted imaging and dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in breast tumors", *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, vol. 46, no. 3, pp. 791-804, 2015.

