



مرکز آموزشی تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی

بیمارستان قلب شهید رجایی

ارزیابی و مدلسازی رادیوبیولوژیکی احتمال ایجاد نقص در پرفیوژن میوکارد پس از شیمی درمانی - رادیوتراپی در بیماران مبتلا به سرطان پستان چپ با استفاده از پارامترهای تصویری و ژنتیکی

شناسنامه طرح

کد رهگیری طرح:	۹۹۰۲۲
تاریخ تصویب پیش پروپوزال:	
عنوان طرح:	ارزیابی و مدلسازی رادیوبیولوژیکی احتمال ایجاد نقص در پرفیوژن میوکارد پس از شیمی درمانی - رادیوتراپی در بیماران مبتلا به سرطان پستان چپ با استفاده از پارامترهای تصویری و ژنتیکی
عنوان لاتین طرح:	Evaluation and radiobiological modelling of chemoradiotherapy induced myocardial perfusion defect in left side breast cancer patients using imaging and genetic parameters
تلفن:	۰۹۱۲۱۹۷۳۳۶۶
پست الکترونیکی:	abitarafan@yahoo.com
نوع مطالعه:	مقطعی - Cross-sectional
تاریخ شروع:	۱۳۹۸/۰۷/۰۱
تاریخ خاتمه:	۱۳۹۹/۱۲/۳۰
محل اجرای طرح:	بیمارستان قلب شهید رجایی
محل اجرای طرح:	بیمارستان قلب شهید رجایی
سازمان:	بیمارستان قلب شهید رجایی

مجری:	
سازمان مجری:	
دانشکده / محل خدمت:	سایر
رشته تخصصی:	فیزیک پزشکی
توضیحات:	
نوع طرح ها:	کاربردی

مجری / همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	توضیحات
احمد بیطرفان رجبی	مجری	استاد راهنما	
آذین علیزاده اصل	مجری	استاد راهنما	
فاطمه نبهانی	همکار	بررسی فرمها و ثبت مشخصات بیماران	
نسیم جعفری	همکار	جمع آوری نمونه ها	
امین طالبی	همکار	سایر	پردازش تصاویر اکو و انجام مراحل یادگیری ماشین
فریدون راستگو	همکار	بررسی رادیولوژی	گزارش آزمایشات هسته ای
مهرداد اویسی	همکار	مشاور	
نجات مهدیه	همکار	بررسی ژنتیک	

دانشکده/مرکز مربوطه

رده	نوع ارتباط با مرکز	درصد مشارکت	توضیحات
مرکز تحقیقات کاردیو انکولوژی	وارد کننده		

متون پیشنهاد

آیتم اطلاعات تفضیلی	متن
جدول متغیرها	
جدول زمان بندی	

سرطان پستان (Breast Cancer) متداولترین سرطان در بین زنان جهان می باشد(۱). بر اساس مطالعات صورت گرفته به طور متوسط از هر هشت زن در آمریکا یک فرد مبتلا به سرطان پستان می باشد(۲). با افزایش سن، خطر ابتلا به سرطان پستان نیز افزایش میابد. از جمله مهمترین فاکتورهای خطر ابتلا به این سرطان می توان به این موارد اشاره کرد: وجود بیماری های خوش خیم در ناحیه ی پستان، ابتلا به کارسینومای لوبولار و هایپریپلازی غیرطبیعی، سابقه ی خانوادگی، فاکتور های جنسی مانند سن شروع قاعدگی و سن یائسگی و... (۳). درمان سرطان پستان بسته به عوامل متعددی مانند نوع سرطان، درجه ی پیشرفت، حساسیت به هورمون ها، سن بیمار و وضعیت سلامت وی متغیر می باشد. از جمله مهمترین روش های درمانی سرطان پستان می توان به رادیوتراپی، جراحی، درمان بیولوژیکی، هورمون درمانی و شیمی درمانی اشاره کرد. (۴). تقریباً نیمی از افراد مبتلا به سرطان بعنوان بخشی از فرایند درمان تحت پرتودرمانی قرار می گیرند(۵، ۶). رادیوتراپی یک روش کلینیکی است که با اعمال یک ابزار فیزیکی بر پایه ی ذرات پر انرژی سعی در تغییر محیط بیولوژیکی سلول های هدف دارد(۷). از جمله فواید رادیوتراپی سرطان پستان می توان به کاهش خطر عود مجدد سرطان و کاهش خطر مرگ اشاره کرد(۸). یکی از اهداف اولیه در رادیوتراپی و آنکولوژی افزایش توانایی در پیش بینی عوارض بافت نرمال در رادیوتراپی است بمنظور جلوگیری از بروز عوارض زودرس یا دیررس بدون کاهش در کیفیت درمان. با وجود پیشرفت تکنولوژی در زمینه ی تحویل دز بصورت منطبق بر حجم تومور بازم در حین رادیوتراپی شاهد پرتوگیری بافت نرمال اطراف حجم هدف هستیم و این پرتوگیری می تواند منجر به بروز عوارض سوء در بیمار گردد(۹). رادیوتراپی سرطان پستان می تواند باعث پرتوگیری بافت سالم موجود در قفسه ی سینه مانند قلب شود. مطالعات نشان می دهد که اثرات مفید رادیوتراپی در سرطان پستان به دلیل افزایش احتمال ۳۰ درصدی مرگ در اثر بیماری های قلبی ناشی از رادیوتراپی که اکثراً مربوط به مشکلات ایسکمیک می باشد، کاهش می یابد(۱۰). حد دز قلب در عوارض زودرس در فراكشن های معمولی ۲۶ گری می باشد. مقایسه ی بین بروز مشکلات قلبی در بیماران مبتلا به سرطان پستان که در ناحیه ی پستان چپ رادیوتراپی شده اند و بیماران که در پستان راست رادیوتراپی شده اند نشان می دهد که احتمال بروز عوارض قلبی ناشی از رادیوتراپی بین این دو گروه به دلیل تفاوت دز جذبی قلب با یکدیگر متفاوت است(۱۱، ۱۲). از مهمترین تکنیک هایی که در بخش های رادیوتراپی برای کاهش پرتوگیری قلب حین رادیوتراپی پستان بکار گرفته می شود می توان به استفاده از کلیماتور های چند برگی (MLC) استفاده از تکنیک پرتودرمانی با شدت تعدیل شده (IMRT)، پرتودرمانی کمانی (Arc-RT)، رادیوتراپی در حالت Prone، پرتودهی حین دم عمیق و استفاده از روش های جدید مانند پروتون درمانی اشاره کرد. با این وجود استفاده از رادیوتراپی برای درمان سرطان پستان باعث پرتوگیری قلب به مقدار قابل توجهی می شود(۸). یکی از عوارض پرتوگیری قلب ایجاد نقص در پرفیوژن میوکارد (Myocardial Perfusion) می باشد. مطالعات نشان داده است که کاهش پرفیوژن میوکارد پس از رادیوتراپی سرطان پستان چپ بعد از گذشت شش ماه از رادیوتراپی در حدود ۵۰ درصد از بیماران، مشهود می باشد(۱۳). کاهش پرفیوژن میوکارد در بطن چپ بسته به میزان پرتوگیری قلب متفاوت می باشد. روش استاندارد برای بررسی پرفیوژن توموگرافی کامپیوتری با نشر تک فوتون (Single Photon Emission Computed Tomography) می باشد. این روش تشخیصی به دو صورت استراحت و استرس با تزریق مقدار لازم ماده ی رادیواکتیو تکنسیوم انجام می شود. یکی دیگر از روش های غیرتهاجمی ارزیابی پرفیوژن میوکارد اکوکاردیوگرافی می باشد. از تصاویر اکوکاردیوگرافی برای بررسی نواقص ساختاری، عملکرد بطن چپ و مشکلات دریچه ای به صورت روتین استفاده می شود. این روش تصویربرداری در حالت M-mode انجام شده و کیفیت تشخیصی تصاویر آن هنگام استفاده از ماده ی حاجب برای مشخص کردن حاشیه های تصاویر بسیار بالاتر می باشد. یکی از مهمترین مباحث در زمینه ی رادیوبیولوژی کلینیکی ارتباط بین مقدار مشخص دز جذبی و اثر رادیوبیولوژیکی آن و فاکتور های موثر بر این رابطه می باشد. در رادیوبیولوژی احتمال بروز عارضه از صفر درصد تا صد درصد با افزایش دوز تغییر می کند. با افزایش دوز احتمال بروز عارضه در تعداد یا (و) شدت افزایش میابد. یکی از مهمترین موانع در تجویز دز زیاد به ارگان هدف در رادیوتراپی پاسخ بافت نرمال اطراف ارگان است که ناچاراً تحت تابش بخشی از دز تجویزی قرار می گیرد. ایجاد تناسبی در این رابطه به معنای تحویل حداکثری دز به بافت هدف و به حداقل رساندن دز دریافتی بافت سالم از اهداف مهم در رادیوتراپی محسوب شده و به نسبت درمانی در رادیوتراپی نیز معروف است. در رادیوتراپی برای بررسی میزان پرتوگیری بافت نرمال اطراف هدف و محاسبه ی احتمال بروز عارضه در بافت نرمال از مدل های رادیوبیولوژیکی پیش بینی احتمال بروز عارضه در بافت نرمال (Normal Tissue Complication Probability) استفاده می شود. اساساً در رادیوتراپی محاسبه ی احتمال بروز عارضه در بافت سالم به مراتب سخت تر از محاسبه ی احتمال کنترل تومور می باشد. از جمله دلایل این امر می توان به این موارد اشاره کرد: معمولاً در محاسبه ی NTCP ما با چندین ارگان در خطر که اطراف حجم هدف را احاطه کرده اند رو به رو هستیم که تعیین احتمال بروز عارضه برای هر ارگان نیازمند محاسبات جداگانه ای هست. هر ارگان بنا به آرایش سلول ها و نوع سلول هایش پاسخ متفاوتی هنگام پرتوگیری خواهد داشت. در ارگان های سالم در خطر، با گردانیدن دز شدیدی رو برو هستیم و قاعدتاً در این اندام ها توزیع دز یکنواختی وجود ندارد و متعاقباً نسبت های دز - حجم در این ارگان ها کاملاً واضح نیست.

به طور معمول برای بررسی توزیع دز در حجم ارگان های مدنظر از هیستوگرام دز - حجم (Dose Volume Histogram) استفاده می کنیم. مدل های NTCP متعددی در طی سال های اخیر معرفی شده اند. از مهمترین مدل های ارائه شده می توان به مدل های Mean Dose، Equivalent Uniform Dose (EUD)، Critical Volume (CV) اشاره کرد. اما

متداولترین و منظم ترین مدل ارائه شده در این سال ها که استفاده ی کلینیکی هم پیدا کرده است مدل Lyman-Kutcher-Burman یا به اختصار مدل LKB می باشد.

مدل LKB شامل: مدل تجربی از دز - پاسخ بعنوان تابعی از حجم تابش دیده، کاهش هیستوگرام دز - حجم به یک عدد و پارامتر منطبق بر ارگان های در خطر می باشد.

معادله ی کلی مدل LKB به شکل زیر می باشد:

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{t^2}{2}} dt$$

که پارامتر t در این معادله بصورت زیر تعیین میگردد:

$$t = \frac{D - TD_{50}(v)}{m \cdot TD_{50}(v)}$$

TD_{50} عبارتست از احتمال ۵۰ درصدی بروز عارضه در صورت تابش دهی کل ارگان می باشد و بصورت زیر محاسبه می شود:

$$TD_{50}(v) = \frac{TD_{50}1}{V^n}$$

M: پارامتر شیب منحنی دز - پاسخ

N: اثر حجمی ارگان است که مقداری بین ۰ تا ۱ دارد. هر چه مقدار به واحد نزدیکتر شود به معنای ارگان دارای ساختار موازی و هرچه به صفر نزدیک باشد به معنای ارگان دارای ساختار متوالی می باشد.

مدل به روز شده ی LKB که به mixture LKB معروف است امکان در نظر گرفتن مدت زمان Follow Up بیمار را فراهم کرده است. استفاده از این مدل نیازمند مشخص کردن زمان بروز عارضه می باشد. این مدل توسط یک تابع lognormal و دو پارامتر μ و σ (به ترتیب میانگین و انحراف معیار لگاریتم طبیعی متغیرها) بصورت زیر تعریف می شود:

$$f(\tau) = \frac{1}{\sigma\tau\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln\tau - \mu)^2}{2\sigma^2}}$$

همچنین در این مدل برای وارد کردن متغیرهای دیگر مانند خصوصیات فردی بیمار (ژنتیکی، فیزیولوژیکی، تصویری و ...) در معادله ی دز موثر میتوان از فاکتورهای تعدیل کننده ی دز استفاده کرد. در این صورت معادله ی t بصورت زیر بازنویسی میگردد.

$$t = \frac{D_{eff} DMF_1 \dots DMF_k - TD_{50}}{m TD_{50}}$$

که در این معادله DMF_1 تا DMF_k بیانگر متغیرهای ورودی ۱ تا k می باشند.

مدل های NTCP نیاز به داده های بسیار و با کیفیت بالای ی دارند. با این وجود مطالعات بسیاری نشان داده است که اعمال محدودیت دز باعث کاهش بروز عارضه در ارگان می شود. با این وجود بازم در ارگان هایی که حد دز رعایت می شود عارضه بصورت متوسط و حتی شدیدی نمود پیدا می کند. دلایل زیر را می توان در این حالت دخیل دانست:

علاوه بر دز و حجم تابش دیده، احتمال بروز عارضه در بیماران تابع عوامل دیگری به خصوص خصوصیات فردی بیماران نیز می باشد. در این رابطه مطالعات زیادی سعی در نشان دادن اثر خصوصیات ژنتیکی در احتمال بروز عارضه داشته اند. روش های جدید که از الگوریتم های کاهش دز استفاده می کنند باعث از دست رفتن توزیع فضایی دز می شوند که در اندام های با ساختار موازی می تواند مهم باشد. داده های دز - حجم معمولاً توسط کانتورینگ در سیستم طراحی درمان بدست می آید و اینکه ما از مدلی که در مرکز دیگری محاسبه شده است برای مراکز دیگر استفاده کنیم چالش برانگیز می باشد. اطلاعات دزیمتری از اسکن ها بدست می آید و ممکن است با اطلاعات واقعی تفاوت هایی داشته باشند.

استفاده از الگوریتم های یادگیری ماشین و یا مدل mixture LKB به ما این امکان را می دهد فارغ از این که بخواهیم فرض کنیم واکنش بافت با پرتو به چه شکلی است تمام حالتها را در نظر گرفته و حالاتی که ممکن است ناشناخته باشند را مشخص کنیم. این الگوریتم ها امکان در نظر گرفتن تمامی عوامل دخیل در NTCP مانند دز، خصوصیات بیمار مانند ویژگی های ژنتیکی، سابقه ی بیمار، وضعیت سلامت کنونی و ... را فراهم می کند.

بخشی از تغییرات کلینیکی پاسخ پس از رادیوتراپی مربوط به فاکتورهای خصوصی بیماران می باشد و اعمال این فاکتور ها می تواند در پیشگیری از بروز این عوارض نقش بسزایی داشته باشد بنابراین در نظر گرفتن عوارض جانبی رادیوتراپی و متعاقبا انجام اقداماتی برای کاهش این عوارض و یا جدا کردن بیمارانی که در خطر بروز عوارض بالایی هستند امری حیاتی است.

حساسیت پرتویی یک اصطلاح وسیع است که به سلول هاف بافت ها و افراد مختلف اطلاق می شود. انواع مختلف سلول ها حساسیت پرتویی متفاوتی دارند. اندام های مختلف به دلیل تفاوت در ساختار (متوالی و موازی) حساسیت پرتویی متفاوتی را از خود نشان می دهند. (۱۳). دسته بندی این عوامل می تواند در تشخیص نوع واکنش پرتو با بافت های زنده به ما کمک کند. یافته های جدید حاکی از آنست که حساسیت پرتویی یک ویژگی وابسته به ژنتیک می باشد و بستگی به دخالت بسیاری از ژن ها (یا تولیدات آنها) دارد که در فعالیت های سلولی دخالت دارند (۱۴). خروجی درمان در رادیوتراپی معمولا به احتمال کنترل تومور (Tumor Control Probability) و احتمال بروز عارضه در بافت سالم (Normal Tissue Complication Probability) تقسیم می شود (۱۵، ۱۶). بصورت سنتی این خروجی ها با استفاده از اطلاعات توزیع دز و رژیم فراکشن های درمانی مدلسازی می شوند (۱۷). مدل های پیش بینی بروز عارضه در بافت سالم بر پایه ی پارامترهای دزیمتری می باشند (۱۸). مدل های موجود برای پیش بینی دقیق تر احتمال بروز عارضه نیاز به شرکت دادن فاکتور های شخصی بیماران مانند سن، جنسیت، نژاد و ژنتیک دارند. پیشرفت هایی که در زمینه ی اطلاعات فردی بیماران و بیوتکنولوژی حاصل شده است باعث پیدایش زمینه ی جدیدی در پزشکی محاسباتی شده است. رادیونومیکس بعنوان روش جدیدی که در آن به بررسی نقش ژنتیک در پاسخ به درمان در رادیوتراپی پرداخته می شود معرفی شده است (۱۹).

هدف رادیونومیکس مشخص کردن ارتباط بین خصوصیات ژنتیکی و شکل رادیولوژیک این خصوصیات می باشد (۱۹). اگرچه مشخص شده است که پاسخ پرتویی می تواند از فاکتور های کلینیکی متعددی تاثیر پذیرد (۲۰). اخیرا برخی گوناگونی های ژنتیکی بعنوان فاکتور های دارای نقش موثر در حساسیت پرتوی معرفی شده اند (۲۱). هدف از رادیونومیکس مشخص کردن مارکر های ژنتیکی است که ممکن است در پیش بینی بروز عوارض در بافت نرمال پس از رادیوتراپی نقش داشته باشند. بیمارانی که بر اساس فاکتور های ژنتیکی در دسته ی پرخطر عوارض رادیوتراپی پیش بینی شوند ممکن است برای آنان روش های درمانی غیر از رادیوتراپی یا روش های رادیوتراپی کاملا انطباقی مثل پروتون تراپی در نظر گرفته شود.

گوناگونی تک نوکلئوتیدی و پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (Single Nucleotide Polymorphisms)

شایع ترین نوع تنوع ژنتیکی در ژنوم انسان به علت جایگزینی های تک نوکلئوتیدی می باشد. برای مثال، ممکن است یک واریانت G را در یک موقعیت مشخص داشته باشد و واریانت دیگر C را در آن موقعیت داشته باشد. این نوع از تنوع واریانت های تک نوکلئوتیدی (SNV) تولید می کند. اگر دو یا بیش از دو واریانت DNA متفاوت که فراوانی آن ها در جمعیت بیش از ۱/۰ تنوع DNA معمولا به عنوان پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی یا (SNP) (Snip) تلفظ می شود نامیده می شود. اطلاعات حاصل از پروژه های توالی یابی ژنوم وابسته به جمعیت نشان دهنده ی این امر است که تغییرات تک نوکلئوتیدی شایع ترین نوع تنوع ژنتیکی می باشند که مسؤل نزدیک به ۷۵٪ تغییرات DNA هستند. مطالعه ی ۱۰۹۲ فرد در ۱۴ جمعیت انسانی توسط کنسرسیون پروژه های ۱۰۰۰ ژنوم گزارش کرده اند که ۳۸ میلیون SNP وجود دارد (بیش از یک SNP در هر ۱۰۰ نوکلئوتید). با این حال اکثریت عمده ای از این SNP ها در هر جمعیتی نادر می باشند. توالی یابی ژنوم فردی نشان می دهد که تفاوت های تک نوکلئوتیدی بین ژنوم های پدری و مادری که در هر فرد اتفاق می افتد در حدود ۱ در هر ۱۰۰۰ نوکلئوتید است. بیشتر تنوع هایی که نقص دارند در خارج از توالی های کد کننده می باشند و اکثرا جهش های خنثی را نشان می دهند. اطلاعات در مورد SNP های منحصر به فرد را می توان در پایگاه اطلاعاتی dbSNP به دست آورد. تشخیص اعداد مرجع که یک عدد ۷ تا ۹ رقمی می باشد و توسط پیشوند IS نشان داده می شود برای مثال IS۱۸۰۰۵۸۸ (۲۲). به اثبات رسیده است بیمارانی که تحت درمان یکسانی قرار می گیرند در پاسخ بافت نرمال تفاوت نشان می دهند. شواهدی مبنی بر اثر گوناگونی های ژنتیکی در این

تفاوت مشاهده شده است. مشاهدات یافت شده محققان را برای داشتن تستی بمنظور بررسی حساسیت پرتویی افراد مختلف علاقمند کرده است. در این زمینه ی تحقیقاتی مهمترین روشی که به کار گرفته شده است تلاش ها برای تعیین مارکر های ژنتیکی، بخصوص SNP، که در بروز آثار سوء پس از رادیوتراپی نقش دارند می باشد. ذکر این نکته ضروری است که چند شکلی های تک نوکلئوتیدی با جهش تفاوت دارند. چند شکلی های تک نوکلئوتیدی شامل گوناگونی های ژنتیکی شایع می باشد که اثرگذاری چندانی در جمعیت ندارند اما جهش ها به تغییرات ژنتیکی کمیابی که اثر مشهودی بر فنوتیپ شخص دارد؛ اطلاق می شود. بنابراین محققان شروع به تحقیقات مورد- شاهدهی که در آن به بررسی ارتباط بین SNP های مشخص و میزان عارضه در بافت سالم در بیمارانی که تحت درمان یکسانی قرار گرفته اند؛ نموده اند. این زمینه از تحقیق همانطور که پیشتر نیز اشاره شد به 'رادیونومیکس' معروف می باشد. بطور خلاصه این زمینه از تحقیق به بررسی ارتباط بین ژنتیک و گوناگونی های ژنتیکی با پاسخ در رادیوتراپی می پردازد. هدف رادیونومیک تعیین مارکرهای ژنتیکی بمنظور انجام طراحی درمان فردی مخصوص هر بیمار در رادیوتراپی می باشد(۲۳). مطالعات مختلفی بر روی ژن های گوناگون و SNP های بخصوصی از این ژن ها انجام گرفته است. از مهمترین ژن هایی که در مطالعات رادیونومیک در مورد آن ها تحقیقاتی انجام گرفته می توان به ژن های ATM , $XRCC1$, $XRCC4$, $TGF\beta$, $XRCC5$, $TNF\alpha$ که عموماً در ترمیم DNA نقش مهمی دارند، اشاره کرد(۲۴).

مطالعات اخیر ژنتیکی وسیعی که در زمینه ی رادیونومیکس صورت گرفته است موفقیت آمیز بوده اند. برای مثال SNP های $rs1800629$ و $rs2557595$ که در ژن TNF هستند نشان از بروز عارضه ی دیرهنگام در بیماران مبتلا به سرطان پستان بوده اند. در مطالعه ی دیگری $rs2682585$ SNP در ژن $XRCC1$ نشان دهنده ی شرکت در عارضه ی پوستی دیرهنگام در بیماران مبتلا به سرطان پستان بوده است. $rs2868371$ SNP در ژن $HSPB1$ در چندین عارضه پس از رادیوتراپی در بیماران مبتلا به سرطان ریه مشارکت داشته است مانند پنومونی و التهاب مری. در حالیکه مطالعات گسترده ی رادیونومیکس در زمینه ی اهمیت کشف راه های بیولوژی پرتویی تایید شده اند نتایج این گونه مطالعات می تواند برای گسترش قدرت پیش بینی مدل ها به کار گرفته شود. چندین مطالعه در زمینه ی نقش گوناگونی ژنتیکی بالخاص SNP ها در مدل های کنونی پیش بینی پاسخ پرتویی انجام شده است. یکی از روش های ساده در استفاده از SNP در پیش بینی عارضه بافت نرمال شرکت دادن آنها بعنوان فاکتور های تعدیل کننده ی دز در مدل های $NTCP$ موجود که برپایه ی رابطه ی عارضه و پارامتر های دزیمتریکی هستند، می باشد. مطالعاتی که در سال های اخیر صورت گرفته اند پیشنهاد داده اند که با اضافه کردن پارامتر های کلینیکی مانند SNP به مدل های موجود می توان کارایی این مدل ها را بهبود بخشید(۲۵-۲۸).

رادیومیکس

تکنولوژی تصویربرداری پزشکی استفاده ی گسترده ای بعنوان یک ابزار تشخیصی تا ابزاری برای طراحی درمان فردی در دهه ی گذشته داشته است. تصویربرداری حاوی اطلاعات منحصر به فردی است که متفاوت از اطلاعات حاصله از دیگر روش های تشخیصی مانند پاتولوژی، اطلاعات دموگرافیک، بیومارکرهای خونی و ژنتیکی می باشد و استفاده از آن در کنار دیگر این روش ها می تواند نتایج سودمندی را در پی داشته باشد. رادیومیکس بر بهبود آنالیز تصاویر پزشکی با استخراج ویژگی های کمی (feature) از تصاویر متمرکز است. در رادیومیکس فرض بر اینست که استخراج این ویژگی های کمی به روش های اتوماتیک یا نیمه اتوماتیک اطلاعات بیشتر و بهتری نسبت به آنالیز تصاویر توسط پزشک در اختیار قرار می دهد. این فرضیه در حقیقت مانند تفاوت اطلاعات تصویری هنگام استفاده از روش های مختلف تصویر برداری از یک تومور یا ارگان خاص می باشد. مراحل انجام رادیومیکس به طور خلاصه شامل ۴ مرحله است. در گام اول باید تصاویر با کیفیت از ناحیه ی مورد نظر جمع آوری گردد. سپس در این تصاویر قسمت مورد نظر توسط نرم افزار و به شکل اتوماتیک یا توسط پزشک و به شکل دستی مشخص می شود. در مرحله ی بعد ویژگی های کمی از قسمت مشخص شده استخراج می شود. این ویژگی ها شامل توزیع شدت، روابط فضایی بین سطوح شدت، تفاوت های زمینه تصاویر و ویژگی های مربوط به شکل ناحیه ی مورد نظر می باشد. در مرحله ی آخر از میان ویژگی های استخراج شده آن دسته از ویژگی هایی که مستقل بوده و تکرارپذیری و پایداری بیشتری داشته باشند انتخاب می شوند تا ارتباط آنها با خروجی نتایج درمانی و یا بیان ژن ها سنجیده شود. هدف نهایی رسیدن به برآورد خطر صحیح با اضافه کردن این ویژگی ها به مدل های پیش بینی کننده ی خروجی درمانی می باشد(۲۹).

الگوریتم ها و مدل های یادگیری ماشین بر خلاف الگوریتم های سنتی برنامه ریزی کامپیوتر ها به صورت خودکار الگوهای موجود در مجموعه داده های متنوع را تشخیص و کشف کرده و با یادگیری از این داده ها (مجموعه داده های آموزشی) مدلی می سازد که بتواند داده هایی که در مجموعه داده های آموزشی وجود نداشته (مجموعه داده ی آزمون) را تحلیل کرده و خروجی با کارایی بالا برای این داده های دیده نشده را تولید کند. در حوزه ی یادگیری ماشین مدل های گوناگون و متنوعی وجود دارد که طراحی و پیاده سازی یک مدل مناسب بستگی به نوع کاربرد، نوع داده ها و پارامترهای متعددی دارد. استفاده از الگوریتم ها و یا سیستم های مبتنی بر یادگیری ماشین که بصورت خودکار الگوهای موجود در این داده های متنوع را تشخیص و یا کشف کرده یا اصطلاحاً این 'داده های آموزشی' را یاد بگیرند و سپس سیستمی ایجاد شود که قادر باشد 'تصمیم گیری یا پیش بینی هایی' بر روی 'داده های جدیدی که در داده های آموزشی نبوده' را با کارایی بالا انجام دهد؛ امروزه مورد توجه گسترده ی دانشمندان علوم کامپیوتر به ویژه علوم داده و هوش مصنوعی است. نوع عملیات در یادگیری ماشین را می توان به گروه های یادگیری با نظارت یا مدل های پیش بینی کننده که بصورت رگرسیون و دسته بندی می باشد و یادگیری بدون نظارت که دانش را از داده ها استخراج کرده و به انواع: مدل کردن احتمال توزیع تابع تخمین و یا کشف ساختار های موجود در داده ها (خوشه بندی، کاهش ابعاد و غیره) تقسیم بندی می شوند(۳۰).

ضرورت اجرا

نویسندگان زیادی کاربرد محدودیت در هیستوگرام دز حجم (DVH) برای جلوگیری از ایجاد سمیت در بافت نرمال پس از رادیوتراپی را پیشنهاد داده اند(۳۱). روش های طراحی درمان بر پایه ی DVH به دلیل اینکه وابستگی شدیدی به پروتکل انتخابی دارند، آسیب پذیر می باشند(۳۲). یک روش دیگر برای پیش بینی پاسخ بافت سالم بر پایه ی مدل سازی رادیوبیولوژیکی است. مدل های رادیوبیولوژیکی کاربرد گسترده ای در مقایسه ی تکنیک های پرتودرمانی مختلف دارند. مدل سازی رادیوبیولوژیکی اخیراً بعنوان یک ابزار بهینه سازی در بسیاری از سیستم های طراحی درمان استفاده می شود. علاوه بر این توانایی این مدل ها در پیش بینی صحیح مورد بحث قرار گرفته است(۳۳). مدل های رادیوبیولوژیکی در حقیقت فاکتور های خاص بیماران مانند بیماری های قبل از رادیوتراپی و بیماری هایی که ممکن است بر سمیت رادیوتراپی اثر بسزایی داشته باشند را در نظر نمی گیرند(۳۴-۳۷)

در این مطالعه به بررسی ارتباط بین ۵ SNP که در مطالعات گذشته ارتباط آن ها با پاسخ در رادیوتراپی به اثبات رسیده است و احتمال نقص در پرفیوژن میوکارد بیماران مبتلا به سرطان پستان چپ که تحت کمو رادیوتراپی قرار می گیرند خواهیم پرداخت. مارکرهای ژنتیکی انتخاب شده در این تحقیق از ژن های عمومی که در ترمیم DNA نقش داشته و در تحقیقات گذشته ارتباط آن ها با بروز عوارض در رادیوتراپی اثبات گردیده است؛ استفاده شده است. همچنین با بررسی ویژگی های تصاویر اکوکاردیوگرافی قبل و بعد از درمان و ارتباط آنها با پارامترهای حاصله از اسکن هسته ای قلب(به عنوان روش استاندارد) سعی در مشخص کردن ویژگی های تصویری که قابلیت بهبود پیش بینی بروز عارضه را دارند خواهیم داشت.

بررسی متون

در سال 2002 Seddon و همکارانش به بررسی نقص در پرفیوژن میوکارد ناشی از پرتو در بیماران مبتلا به سرطان پستان که توسط تکنیک مدرن رادیوتراپی تحت تابش قرار گرفته بودند پرداختند. در این مطالعه 24 بیمار مبتلا به سرطان پستان چپ که حداقل یک سانتی متر از قلب آنها در میدان تابش قرار گرفته بود بعنوان گروه مورد و 12 مورد بیمار مبتلا به سرطان پستان سمت راست بعنوان گروه کنترل شرکت داده شدند. نتایج مطالعه نشان داد از 24 بیمار گروه مورد ۱۷ فرد دچار نقص در پرفیوژن میوکارد شدند در حالیکه در گروه کنترل پس از رادیوتراپی فقط ۲ مورد نقص در پرفیوژن میوکارد مشاهده شد که طبق استدلال محققین ناشی از رسیدن پرتوهای پراکنده به بافت قلبی می باشد(۳۸).

در سال 2014 Eftekhari و همکارانش به بررسی اثر رادیوتراپی بر پرفیوژن میوکارد در بیماران مبتلا به سرطان پستان چپ در مقایسه با بیماران مبتلا به سرطان پستان راست پرداختند. این گروه از ۳۵ بیمار سران پستان چپ و ۳۶ بیمار سرطان پستان راست که بر طبق تست Farmingham خطر بیماریهای قلبی عروقی در آنان کمتر از ۵ درصد برآورد شده بود، شش ماه پس از رادیوتراپی تصویربرداری SPECT انجام دادند. نتایج این مطالعه نشان داد نقص در پرفیوژن میوکارد به شکل معنی داری در بیماران مبتلا به سران پستان چپ بیشتر بوده است (۴۲.۹٪ در برابر ۱۶.۷٪ به ترتیب) (۳۹).

در سال 2015 zhang و همکارانش به بررسی بیماری قلبی ناشی از پرتودرمانی در بیماران مبتلا به سرطان مری پرداختند. این گروه پس از بررسی تصاویر SPECT ۱۸ بیمار مبتلا به سرطان مری پس از پرتودرمانی دریافتند که پرفیوژن میوکارد، حرکت دیواره، ضخامت دیواره ی قلبی کاهش معنی داری و ضربان قلب افزایش معنی داری داشته است (۴۰).

در سال 2003 Lind و همکارانش به بررسی تغییرات پرفیوژن قلب پس از رادیوتراپی در 69 بیمار مبتلا به سرطان پستان چپ با هدف یافتن ارتباط درصد پرتوگیری بطن چپ و خطر احتمال بروز عارضه قلبی پرداختند. برای ارزیابی بروز عارضه در قلب تصویربرداری SPECT قبل از رادیوتراپی و ۶ ماه پس از انجام رادیوتراپی انجام شد. نتایج این گروه نشان از کاهش پرفیوژن در سرخرگ قدامی نزولی چپ (LAD) با گذشت ۶ ماه از رادیوتراپی داشت. همچنین نتایج این گروه نشان داد که میزان تغییرات پرفیوژن در فاصله ی زمانی 12 و 18 ماه از پایان رادیوتراپی تغییر معنی داری با نتایج شش ماهه نداشته است (۴۱).

در سال 2015 Felix Heggemann و همکارانش به بررسی عوارض قلبی ناشی از رادیوتراپی در بیماران مبتلا به سرطان پستان چپ در مدالیته های DCRT3 و IMRT با استفاده از روش های تصویربرداری CMRI و اکوکاردیوگرافی پرداختند. این گروه از ۴۹ بیمار که مبتلا به سرطان پستان چپ بوده و توسط یکی از این دو روش درمان شده است، در فواصل زمانی ۶، ۱۲ و ۲۴ ماه پس از رادیوتراپی تصویربرداری ام آر آی و اکوکاردیوگرافی انجام دادند. نتایج این تحقیق نشان داد Ejection Fraction در بیماران هر دو گروه کاهش داشته است که این کاهش در گروه 3DCRT بیشتر از گروه IMRT می باشد که دلیل آن هم کاهش دز جذبی قلب هنگام استفاده از روش IMRT می باشد. همچنین عوارض مشاهده شده در هر دو نوع تصویربرداری مشخص بود و تفاوتی بین ارزش تشخیصی MRI نسبت به اکوکاردیوگرافی در این مورد گزارش نشده است (۴۲).

در سال ۲۰۱۷ Queenie Lo و همکارانش به بررسی کارایی اکوکاردیوگرافی به روش 2D speckle tracking strain در ارزیابی نقص سگمنتال قلب قبل و پس از رادیوتراپی و ارتباط آن با دز جذبی پرداختند. این گروه در مطالعه ی خود از ۴۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان چپ که فقط تحت رادیوتراپی قرار گرفتند در زمان های قبل و شش هفته پس از رادیوتراپی اکوکاردیوگرافی تهیه کردند. نتایج این گروه نشان داد پارامترهای Systolic strain در حالت Segmental و Global پس از رادیوتراپی کاهش معنی داری داشته است که این کاهش با مقدار دز جذبی هر سگمنت ارتباط مستقیمی دارد (۴۳).

در سال 201۲ Philips و همکارانش به بررسی ارتباط بین SNP و التهاب پس از رادیوتراپی پروستات و ارتباط آن با کیفیت زندگی بیماران پرداختند. این گروه در مطالعه خود بیماران مبتلا به سرطان پستان که در گذشته رادیوتراپی

شده و پرسشنامه کیفیت زندگی پس از رادیوتراپی را پر کرده بودند را در دو گروه آزمون و اعتبارسنجی شرکت داده و از بیماران نمونه خون برای تعیین ژنوتیپ 43 مورد SNP دریافت کردند. سپس از آنالیز رگرسیون لجستیک برای بررسی ارتباط بین SNP ها و چهار مورد از فاکتور های پرسشنامه بیماران استفاده کردند. نتایج این گروه نشان داد شش مورد از SNP ها دارای ارتباط معنی داری با فاکتور های کیفیت زندگی بیماران در گروه آزمون بوده است اما هیچکدام از این SNP ها در گروه اعتبارسنجی ارتباط معنی داری با فاکتورهای کیفیت زندگی نشان ندادند.

در سال 2009 ming yang و همکارانش به بررسی ارتباط بین polymorphism های ژن های P53 و ATM و بروز پنومونی بعد از رادیوتراپی بیماران سرطان ریه پرداختند. این گروه ژنوتیپ نمونه خون 253 بیمار مبتلا به سرطان ریه که رادیوتراپی شده و در فاصله ی بودند را بررسی و به این نتیجه رسیدند که ژنوتیپ P32 72Arg/Arg و ATM-111G>A باعث بروز پنومونی پس از رادیوتراپی می شود(44).

در سال 2010 Li Zhang و همکارانش به بررسی ارتباط بین چندشکلی های تک نکلئوتیدی و احتمال بروز عارضه در مری پس از رادیوتراپی بیماران مبتلا به سرطان ریه پرداختند. این گروه به بررسی ژنتیکی SNP 14 از 21 ژن در 213 بیمار مبتلا به سرطان ریه که دچار عارضه در مری پس از رادیوتراپی شده بودند پرداختند. نتایج این گروه نشان داد ژنوتیپ CT و TT در ژن $TGF\beta 1$ باعث افزایش خطر بروز عارضه در مری می گردد. از طرفی ژنوتیپ Lys/Gln+Gln/Gln از پلی مورفیسم XPD Lys751Gln باعث کاهش خطر روز عارضه در مری پس از رادیوتراپی می شود(45).

در سال 2015 seibold و همکارانش به بررسی ارتباط پلی مورفیسم های ژنهای مرتبط با استرس اکسیداتیو و خطر بروز عارضه در بیماران سرطان پستان پس از رادیوتراپی پرداختند. این گروه در تحقیق خود به بررسی 305 مورد SNP در 59 ژن در 753 بیمار مبتلا به سرطان پستان پرداختند و نتایج را برای اعتبار سنجی بر روی 1883 بیمار دیگر بررسی کردند. عارضه ی مد نظر در این تحقیق عارضه ی پوستی دیررس و فیبروز بافت پستان بود. نتایج این گروه نشان داد آلل کمیاب SNP (rs2682585) در ژن XRCC1 میتواند به صورت معنی داری باعث کاهش خطر بروز عارضه در بیماران پس از رادیوتراپی سرطان پستان شود(46).

در سال 2015 Song و همکارانش در یک مطالعه ی مروری به بررسی ارتباط پلی مورفیسم های موجود در ژن XRCC3 و بروز عارضه در بافت سالم پس از پرتوگیری پرداختند. این گروه با آنالیز تحقیقات انجام شده در این زمینه دریافتند پلی مورفیسم Rs861539 در بروز عوارض پس از رادیوتراپی در بیماران سرطان پستان مانند عوارض پوستی و فیبروز نقش مهمی دارد. در مقابل پلی مورفیسم rs1799794 نقش مقاومت پرتویی در بروز عوارض نشان میدهد(47).

در سال 2018 Naqa و همکارانش به بررسی مدلسازی رادیوبیولوژیکی احتمال بروز عارضه در بافت سالم پس از رادیوتراپی بیماران مبتلا به سرطان کبد با استفاده از پارامترهای تصویری و بیومارکرها پرداختند. این گروه در مطالعه خود به مدلسازی داده های حاصل از 192 بیمار مبتلا به سرطان کبد که طی سالهای 2005 تا 2011 تحت رادیوتراپی قرار گرفته بودند به دو روش LKB و مدل ساختار موازی پرداختند. عارضه در این تحقیق تغییر در آلبومین-بلیروبین (ALBI)، تغییر در درجه ی (child-pugh (C-P) و تغییر آنزیم های کبدی بالاتر از گرید 3 بود. همچنین از اطلاعات حاصل از پرفیوژن ورید پورتال در تصویربرداری MRI بعنوان مارکر تصویری و از چهار سیتوکین

بعنوان مارکرهای بیولوژیکی در مدلسازی NTCP استفاده کردند. نتایج این گروه نشان داد استفاده از مارکرهای بیولوژیکی و تصویری در مدل های NTCP موجود باعث بهبود تخمین خطر بروز عارضه نسبت به هنگام استفاده از پارامترهای دزیمتریکی به تنهایی می شود(۴۸).

منابع

1. Brook N, Brook E, Dharmarajan A, Dass CR, Chan A. Breast cancer bone metastases: pathogenesis and therapeutic targets. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2018

2. U.S. Breast Cancer Statistics.

3. Vogel VG. Epidemiology of breast cancer. *The Breast (Fifth Edition)*: Elsevier; 2018. p. 207-18. e4.

4. What you need to know about breast cancer.

5. Ringborg U, Bergqvist D, Brorsson B, Cavallin-Ståhl E, Ceberg J, Einhorn N, et al. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of radiotherapy for cancer including a prospective survey of radiotherapy practice in Sweden 2001–summary and conclusions. *Acta oncologica*. 2003;42(5-6):357-65

6. Travis LB, Ng AK, Allan JM, Pui C-H, Kennedy AR, Xu XG, et al. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(5):357-70

7. El Naqa I. Biomedical informatics and panomics for evidence-based radiation therapy. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery*. 2014;4(4):327-40

8. Taylor C, Kirby A. Cardiac side-effects from breast cancer radiotherapy. *Clinical Oncology*. 2015;27(11):621-9

9. Ohri N, Dicker AP, Showalter TN. Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *The Canadian journal of urology*. 2012;19(4):6373

Group EBCTC. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local .10
recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. The Lancet. 2005;366(9503):2087-106

Cutter D, Taylor C, Rahimi K, McGale P, Ferreira V, Darby S. Effects of radiation therapy on the cardiovascular .11
system. Cancer and the heart 2nd ed People's Medical Publishing House–USA. 2013:88-131

McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson N-O, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 .12
women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. Radiotherapy and Oncology.
2011;100(2):167-75

West CM, Barnett GC. Genetics and genomics of radiotherapy toxicity: towards prediction. Genome medicine. .13
2011;3(8):52

Barnett GC, West CM, Dunning AM, Elliott RM, Coles CE, Pharoah PD, et al. Normal tissue reactions to .14
radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. Nature Reviews Cancer. 2009;9(2):134

.Joiner MC, Van der Kogel A. Basic clinical radiobiology: CRC press; 2016 .15

Webb S. The physics of three dimensional radiation therapy: Conformal radiotherapy, radiosurgery and treatment .16
planning: CRC Press; 1993

Moiseenko V, Deasy JO, Van Dyk J. Radiobiological modeling for treatment planning. The modern technology of .17
radiation oncology: A compendium for medical physicists and radiation oncologists. 2005;2:185-220

Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal .18
Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. International Journal of Radiation
Oncology• Biology• Physics. 2010;76(3):S3-S9

El Naqa I, Kems SL, Coates J, Luo Y, Speers C, West CM, et al. Radiogenomics and radiotherapy response modeling. .19
.Physics in Medicine & Biology. 2017;62(16):R179

Marks LB. Dosimetric predictors of radiation-induced lung injury. International Journal of Radiation Oncology• .20
.Biology• Physics. 2002;54(2):313-6

Alsner J, Andreassen CN, Overgaard J, editors. Genetic markers for prediction of normal tissue toxicity after .21
.radiotherapy. Seminars in radiation oncology; 2008: Elsevier

.Strachan T, Goodship J, Chinnery P. Genetics and genomics in medicine: Taylor & Francis; 2014 .22

Rosenstein BS. Identification of SNPs associated with susceptibility for development of adverse reactions to .23
.radiotherapy. Pharmacogenomics. 2011;12(2):267-75

Alsbeih G, El-Sebaie M, Al-Harbi N, Al-Hadyan K, Shoukri M, Al-Rajhi N. SNPs in genes implicated in radiation .24
response are associated with radiotoxicity and evoke roles as predictive and prognostic biomarkers. Radiation oncology.
.2013;8(1):125

Appelt AL, Vogelius IR, Farr KP, Khalil AA, Bentzen SM. Towards individualized dose constraints: adjusting the .25
.QUANTEC radiation pneumonitis model for clinical risk factors. Acta Oncologica. 2014;53(5):605-12

Cella L, D'Avino V, Liuzzi R, Conson M, Doria F, Faiella A, et al. Multivariate normal tissue complication .26
probability modeling of gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy for localized prostate cancer. Radiation
.Oncology. 2013;8(1):221

Defraene G, Van den Bergh L, Al-Mamgani A, Haustermans K, Heemsbergen W, Van den Heuvel F, et al. The .27
benefits of including clinical factors in rectal normal tissue complication probability modeling after radiotherapy for
.prostate cancer. International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics. 2012;82(3):1233-42

El Naqa I, Bradley J, Blanco AI, Lindsay PE, Vicic M, Hope A, et al. Multivariable modeling of radiotherapy .28 outcomes, including dose–volume and clinical factors. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2006;64(4):1275-86

Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more .29 information from medical images using advanced feature analysis. *European journal of cancer*. 2012;48(4):441-6

30. فتحی دم. یادگیری ماشین با کاربرد های مبتنی بر آر. اول ed. اول. editor: کانون نشر علم; 1396. p 310

De RA, Grande E, Inghelmann R, Francisci S, Micheli A, Baili P, et al. Cancer prevalence estimates in Italy from 1970 .31 to 2010. *Tumori*. 2007;93(4):392-7

Sasaoka M, Nishikawa A, Futami T, Nishida K, Miwa H, Kadoya K. Rectal dose reduction using three-dimensional .32 conformal radiotherapy for locally advanced prostate cancer: A combination of conformal dynamic-arc and five-static field technique. *Radiotherapy and Oncology*. 2009;90(3):318-24

Luxton G, Keall PJ, King CR. A new formula for normal tissue complication probability (NTCP) as a function of .33 equivalent uniform dose (EUD). *Physics in Medicine & Biology*. 2007;53(1):23

Bassi P, Sacco E, De Marco V, Aragona M, Volpe A. Prognostic accuracy of an artificial neural network in patients .34 undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparison with logistic regression analysis. *BJU international*. 2007;99(5):1007-12

Cambria R, Jerezek-Fossa BA, Cattani F, Garibaldi C, Zerini D, Fodor C, et al. Evaluation of late rectal toxicity after .35 conformal radiotherapy for prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2009;185(6):384-9

Rancati T, Fiorino C, Gagliardi G, Cattaneo G, Sanguineti G, Borca VC, et al. Fitting late rectal bleeding data using .36 different NTCP models: results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101). *Radiotherapy and oncology*. 2004;73(1):21-32

Warkentin B, Stavrev P, Stavreva N, Field C, Fallone BG. A TCP-NTCP estimation module using DVHs and known .37 radiobiological models and parameter sets. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2004;5(1):50-63

Seddon B, Cook A, Gothard L, Salmon E, Latus K, Underwood SR, et al. Detection of defects in myocardial .38 perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2002;64(1):53-63

Eftekhari M, Anbiaei R, Zamani H, Fallahi B, Beiki D, Ameri A, et al. Radiation-induced myocardial perfusion .39 abnormalities in breast cancer patients following external beam radiation therapy. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology*. 2015;3(1):3

Zhang P, Hu X, Yue J, Meng X, Han D, Sun X, et al. Early detection of radiation-induced heart disease using ^{99m}Tc-40 MIBI SPECT gated myocardial perfusion imaging in patients with oesophageal cancer during radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2015;115(2):171-8

Lind PA, Pagnanelli R, Marks LB, Borges-Neto S, Hu C, Zhou S-M, et al. Myocardial perfusion changes in patients .41 irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2003;55(4):914-20

Heggemann F, Grotz H, Welzel G, Dösch C, Hansmann J, Kraus-Tiefenbacher U, et al. Cardiac function after .42 multimodal breast cancer therapy assessed with functional magnetic resonance imaging and echocardiography imaging. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2015;93(4):836-44

Lo Q, Hee L, Batumalai V, Allman C, MacDonald P, Lonergan D, et al. Strain Imaging Detects Dose-Dependent .43 Segmental Cardiac Dysfunction in the Acute Phase After Breast Irradiation. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2017;99(1):182-90

Yang M, Zhang L, Bi N, Ji W, Tan W, Zhao L, et al. Association of P53 and ATM polymorphisms with risk of .44 radiation-induced pneumonitis in lung cancer patients treated with radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2011;79(5):1402-7

Zhang L, Yang M, Bi N, Ji W, Wu C, Tan W, et al. Association of TGF- β 1 and XPD polymorphisms with severe acute .45

radiation-induced esophageal toxicity in locally advanced lung cancer patients treated with radiotherapy. Radiotherapy and Oncology. 2010;97(1):19-25

Seibold P, Behrens S, Schmezer P, Helmbold I, Barnett G, Coles C, et al. XRCC1 polymorphism associated with late toxicity after radiation therapy in breast cancer patients. International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics. 2015;92(5):1084-92

Song Y-Z, Duan M-N, Zhang Y-Y, Shi W-Y, Xia C-C, Dong L-H. ERCC2 polymorphisms and radiation-induced adverse effects on normal tissue: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Radiation Oncology. 2015;10(1):247

El Naqa I, Johansson A, Owen D, Cuneo K, Cao Y, Matuszak M, et al. Modeling of Normal Tissue Complications Using Imaging and Biomarkers After Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics. 2018;100(2):335-43

اهداف: هدف اصلی،
اهداف اختصاصی،
هدف کاربردی

هدف اصلی طرح :

ارزیابی و مدلسازی رادیوبیولوژیکی احتمال ایجاد نقص در پرفیوژن میوکارد پس از رادیوتراپی در بیماران مبتلا به سرطان پستان
چپ با استفاده از پارامترهای تصویری و ژنتیکی

اهداف فرعی طرح :

تعیین ارتباط مارکرهای ژنتیکی و بروز نقص در پرفیوژن میوکارد پس از رادیوتراپی

تعیین ارتباط پارامترهای تصویری و نقص در پرفیوژن میوکارد پس از رادیوتراپی

تعیین ارتباط بین پارامترهای تصویری مستخرج از تصاویر و فراوانی ژنوتیپ های مشاهده شده در آنالیز ژنتیک

اهداف کاربردی طرح :

از طرفی با توجه با گستردگی بروز سرطان پستان بین زنان و اثرات جانبی درمان های معمول بر کیفیت زندگی بیماران و از دیگر سو عدم وجود مدل قابل اطمینان در پیشبینی احتمال بروز عوارض جانبی این درمان ها و مشخص کردن بیماران در خطر در این زمینه هدف انجام این طرح دستیابی به مدلی با دقت بالا در پیشبینی عوارض کمورادیوتراپی بوده تا بیمارانی که احتمال بروز عوارض در آنها بیش از دیگران پیشبینی شود قبل از شروع درمان مشخص و در صورت امکان از درمان های جایگزین برای آنها استفاده شود و یا جهت انجام معاینات و پیگیری های دوره ای منظم به آنها اطلاع داده شود.

فرضیات یا سوالات پژوهشی

فرضیات یا سوالات پژوهش (باتوجه به اهداف طرح):

بین مارکرهای ژنتیکی و بروز عوارض قلبی ارتباط معنی داری وجود دارد

بین ویژگی های تصویری و امکان پیش بینی بروز عوارض ارتباط معنی داری وجود دارد.

بین مارکرهای ژنتیکی و ویژگی های تصویری ارتباط معنی داری وجود دارد

روش اجرا

روش انجام تحقیق بطور خلاصه شامل موارد زیر می شود:

مراحل اجرای پایان نامه به اختصار شامل مراحل زیر میشود:

در ادامه روش اجرا در هر مرحله به طور کامل توضیح داده می شود:

مرحله اول	انتخاب بیماران بر اساس شرایط ورود به مطالعه و رضایت بیمار	مرحله چهارم	تصویربرداری بعد از کمو رادیوترایی	مرحله هفتم	آنالیز نتایج و مدلسازی
مرحله دوم	تصویربرداری قبل از شیمی درمانی و نمونه گیری خون	مرحله پنجم	بررسی عوارض کمو رادیوترایی	مرحله هشتم	اعتبارسنجی مدل
مرحله سوم	انجام کمو رادیوترایی	مرحله ششم	پردازش تصاویر و بیوانفورماتیک	مرحله نهم	مقایسه ی مدل های نهایی و گزارش نتایج

مرحله ی اول: انتخاب بیماران بر اساس شرایط ورود به مطالعه و رضایت بیمار

در این تحقیق ۵۳ بیمار زن که مبتلا به سرطان پستان چپ می باشند شرکت داده می شوند. از بیماران قبل از شروع کار فرم رضایت مندی شرکت در طرح اخذ می گردد. تعیین حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی انجام شده در این زمینه می باشد.

سرطان پستان بر اساس چهار مشخصه ی زیر درجه بندی می گردد.

- اندازه ی سرطان
- تهاجمی یا غیر تهاجمی بودن سرطان
- گسترش سرطان به غدد لنفاوی
- متاستاز سرطان به دیگر نقاط بدن

بر این اساس سرطان پستان به ۵ مرحله تقسیم می شود

مرحله	زیر گروه	مشخصات و حالت های ممکن

<ul style="list-style-type: none"> • سرطان غیر تهاجمی که فقط در بافت پستان دیده می شود 	-	۰
<ul style="list-style-type: none"> • تومور فقط در پستان قرار داشته و اندازه اش کمتر از ۲ سانتی متر است 	A	۱
<ul style="list-style-type: none"> • تومور در پستان دیده نمی شود اما سلول هایی با اندازه ۰.۲ تا ۲ میلی متر در غدد لنفاوی مشاهده می شود • تومور در پستان تا اندازه ۲ سانتی متر وجود دارد و در غدد لنفاوی سلول های توموری با اندازه ۰.۲ تا ۲ میلی متر دیده می شوند. 	B	
<ul style="list-style-type: none"> • تومور در بافت پستان مشاهده نمی شود اما در یک تا سه غده از غدد لنفاوی آگزیلاری سلول هایی با اندازه ی بیش از ۲ میلیمتر وجود دارد • تومور تا اندازه ی ۲ سانتی متر در پستان وجود دارد و به غدد لنفاوی آگزیلاری هم سرایت کرده است • تومور با اندازه ی بین ۲ تا ۵ سانتی متر بدون مشاهده در غدد لنفاوی 	A	۲
<ul style="list-style-type: none"> • تومور بین ۲ تا ۵ سانتی متر در بافت پستان وجود دارد و سلول های سرطانی با اندازه ی ۰.۲ تا ۲ میلی متر در غدد لنفاوی مشاهده می شوند • تومور بین ۲ تا ۵ سانتی متر در پستان و وجود سلول های سرطانی در ۱ تا غده از غدد لنفاوی • توموری با اندازه ی بیش از ۵ سانتی متر بدون گسترش به غدد لنفاوی 	B	

<ul style="list-style-type: none"> • تومور با هر اندازه ی ادر پستان و گسترش به ۴ تا ۹ غده از غدد لنفاوی آگزیلاری یا Breastbone • تومور با اندازه ی بیش از ۵ سانتی متر با مشاهده ی سلول های سرطانی با اندازه ی بین ۰.۲ تا ۲ میلی متر در غدد لنفاوی • تومور با اندازه ی بیش از ۵ سانتی متر و مشاهده سلول های سرطانی در ۱ تا ۳ غده از غدد لنفاوی ناحیه ی Breastbone 	A	۳
<ul style="list-style-type: none"> • تومور با هر اندازه ای که به دیواره ی قفسه سینه یا پوست سرایت کرده و باعث ایجاد زخم شده است • مشاهده ی سلول های سرطانی در بیش از ۹ غده از غدد لنفاوی آگزیلاری • مشاهده ی سلول های توموری در غدد لنفاوی نزدیک Breastbone 	B	
<ul style="list-style-type: none"> • ممکن است تومور کاملاً مشخص نباشد ولی به دیواره ی قفسه ی سینه و یا پوست سرایت کرده باشد • توموری که به بیش از ده غده از غدد لنفاوی آگزیلاری سرایت کرده است • گسترش تومور به غدد لنفاوی ناحیه ی collarbone • گسترش سرطان به غدد لنفاوی آگزیلاری یا ناحیه ی Breastbone 	C	
<ul style="list-style-type: none"> • حالت متاستاتیک و تهاجمی سرطان پستان که در آن سرطان به دیگر اندام ها مانند ریه، کبد، مغز و ... متاستاز داده است. 	-	۴

شرایط ورود به مطالعه عبارتند از

- سن بیماران بین ۲۰ تا ۶۰ سال باشد.
- ابتلای بیمار به سرطان پستان سمت چپ
- بیمار در Stage غیر متاستاتیک قرار داشته باشد؛ به عبارتی بیمار در یکی از سه گروه زیر قرار گیرد:

Breast Cancer === Stage ۱,۲,۳ ◦

شرایط خروج از مطالعه عبارتند از:

- وجود متاستاز در دیگر نقاط بدن
- بارداری
- سابقه ی انجام رادیوتراپی در ناحیه ی مورد نظر در گذشته

- ابتلا به بیماری قلبی عروقی حاد که نتایج مطالعه را تحت تاثیر قرار دهد
- استفاده از داروی خاصی که در نتیجه ی تحقیق مداخله ایجاد کند

برای به حداقل رساندن احتمال وجود بیماری قلبی از بیماران تست ارزیابی خطر فارمینگهام (Framingham Risk Score) (Test) بعمل می آید. سیستم درجه بندی خطر فارمینگهام خطر ابتلا به بیماری های قلبی را براساس اطلاعات بیماران از قبیل جنسیت، سن، فشارخون، کلسترول، سطح HDL و مصرف سیگار مشخص می کند. آن دسته از بیمارانی که برآورد خطر ابتلا به بیماری های قلبی در آنان کمتر از ۵٪ باشد برای انجام مراحل بعدی تحقیق هدایت می شوند.

جدول متغیر های محاسبه ی خطر فارمینگهام به صورت زیر می باشد:

متغیر	مقیاس
سن	سال
جنس	مرد - زن
وضعیت اعتیاد	بله - خیر
Total cholesterol	Mmol/L

Mmol/L	HDL cholesterol
mm Hg	فشار خون سیستولیک
بله - خیر	استفاده از داروی فشار خون

مرحله ی دوم: تصویربرداری قبل از درمان درمان و نمونه گیری خون

قبل از انجام درمان از بیماران تصویربرداری اکوکاردیوگرافی به روش Strain Echocardiography بعمل می آید. هدف از انجام این تصویربرداری اطمینان از نداشتن سابقه ی بیماری قلبی عروقی قبل از درمان و همچنین داشتن تصویر برای مقایسه ی آن با تصاویر بعد از درمان و همچنین استخراج ویژگی های تصویری مرتبط با عارضه می باشد. تصاویر دو بعدی اکو که توسط متخصص قلب انجام می شود از سیستم دریافت و برای مراحل آنالیز با فرمت dicom تصویر ذخیره می شود.

همچنین بعد از تصویربرداری از بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را دارا بودند مقدار ۵ سی سی خون به منظور انجام آزمایشات ژنتیکی و تعیین ژنوتیپ SNIP های کاندید شده گرفته می شود. نمونه های خون برای تعیین توالی ژنتیکی به مرکز تحقیقات ژنتیک بیمارستان رجایی فرستاده می شوند. در این مرحله به بررسی ژنوتیپ SNP های مدنظر که در جدول زیر قرار گرفته است پرداخته می شود.

--	--

SNP	Gene
rs1982073	TGF β
rs2010963	VEGF
rs1800629	TNF α
rs25487	XRCC1
rs1130409	APEX1

پروتکل ژنوتایپینگ SNP

واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) (Polymerase Chain Reaction):

تکنیکی است که با استفاده از آن می توان یک قطعه از مولکول DNA را در شرایط آزمایشگاهی میلیون ها بار تکثیر نمود. این قطعه DNA ممکن است یک ژن، بخشی از یک کروموزوم یا بخش هایی از ژنوم یک موجود باشد. در واکنش PCR نوع خاصی آنزیم DNA پلیمرز مقاوم به حرارت به نام Taq polymerase به همراه بافر، کلرید منیزیم و نوکلئوتیدها جهت تکثیر قطعات DNA استفاده می شود. اساس واکنش PCR جهت تکثیر توالی DNA دو رشته ای، تغییرات دمایی می باشد. در ابتدا پیوندهای هیدروژنی دو رشته توالی DNA با حرارت شکسته و دو رشته از یکدیگر جدا می شوند. سپس دمای واکنش پایین آورده می شود. در این مرحله، دو قطعه کوتاه DNA تک رشته ای که دقیقاً مشابه دو طرف قطعه DNA مورد نظر برای

تکثیر طراحی و ساخته شده اند (با نام پرایمر یا آغازگر)، به توالی های مکمل خود در دو رشته باز شده DNA متصل می گردند. این دو قطعه انتهای آزاد جهت فعالیت آنزیم DNA پلیماز را فراهم می نماید، کاری که در همانند سازی در موجودات زنده توسط آنزیم پرایماز و توالی اولیه ساخته شده توسط آن انجام می گیرد. در مرحله بعد، دمای واکنش تا ۷۲ درجه سلسیوس (دمای مناسب آنزیم Taq polymerase) افزایش یافته و عمل تکثیر قطعه DNA مورد نظر بین دو پرایمر با استفاده از نوکلئوتیدهای موجود، توسط آنزیم Taq polymerase مقاوم به حرارت انجام می پذیرد.

مرحله ی سوم: کمو رادیوتراپی

پس از انجام اکوکاردیوگرافی قبل از درمان، بیماران بر طبق پروتکل درمانی و طرح درمان مربوطه، تحت شیمی درمانی و سپس رادیوتراپی قرار میگیرند. پس از پایان هر مرحله از درمان بیماران جهت انجام اکوکاردیوگرافی و مانیتورینگ قلبی به بخش اکوکاردیوگرافی بیمارستان رجایی معرفی می شوند. پرتودرمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان معمولاً در ۲۵ تا ۳۰ جلسه انجام می گیرد که در طی این جلسات مقدار دز تجویزی کل برابر ۵۰۰۰ cGy تا ۶۰۰۰ cGy می باشد. در این مرحله برای بدست آوردن مقدار دز جذبی قلب از هیستوگرام دز حجم دیفرانسیل (ddVH) که از سیستم طراحی درمان پس از کانتور کردن بافت قلب توسط پزشک بدست می آید استفاده می کنیم. هیستوگرام دز - حجم یک ابزار ارزیابی طراحی درمان می باشد که برای بررسی دز رسیده به ارگان های مختلف در طرح درمان مورد استفاده قرار می گیرد. هیستوگرام دز - حجم به دو دسته ی تجمعی و دیفرانسیل تقسیم بندی می شود. در حالت تجمعی مقدار حجمی که دز d یا بیشتر را دریافت کرده باشد مشخص می شود. در حالت دیفرانسیل درصدی از حجم که دز مشخصی (Dose Bin) را دریافت کرده باشد مشخص می شود. برای محاسبات مدلسازی در رادیوبیولوژی از هیستوگرام دز - حجم دیفرانسیل استفاده می شود.

مرحله ی چهارم: تصویربرداری پس از درمان

تصویربرداری پس از درمان به منظور مشاهده ی عوارض زودرس و دیررس پرتو بر قلب در ۴ مرحله طی زمان های زیر به انجام خواهد رسید.

- اکوکاردیوگرافی بلافاصله پس از پایان جلسات رادیوتراپی
- اکوکاردیوگرافی یک ماه بعد از پایان رادیوتراپی
- اکوکاردیوگرافی شش ماه بعد از پایان رادیوتراپی
- اسکن پرفیوژن برای بیمارانی که پس از شش ماه از رادیوتراپی دچار عارضه شده اند

مشخصا انجام تمام مراحل تصویربرداری قبل و بعد از درمان برای بیماران، به منظور به حداقل رساندن اثرات تکنیکی بر نتایج آنالیز، بر طبق پروتکل استاندارد و یکسان برای تمام بیماران انجام می گیرد. در مرحله پایانی تصویربرداری، بیمارانی که دچار نقص در پرفیوژن میوکارد شده اند برای انجام اسکن قلب به بخش پزشکی هسته ای بیمارستان رجایی هدایت می شوند. تصویربرداری در این مرحله به روش توموگرافی کامپیوتری با تابش تک فوتون و با تزریق ۲۰ میلی کوری ماده ی رادیواکتیو حاوی تکنسیوم (Tc^{99m}) انجام می گیرد. هدف از انجام اسکن هسته ای در این مرحله مقایسه ی نتایج آنالیز تصویری حاصل از اکوکاردیوگرافی و اسپکت می باشد. به دلیل محدودیت های دز جذبی و همچنین هزینه ی بالای اسکن هسته ای، اسکن فقط برای بیمارانی که دچار نقص شده اند به منظور نمایش کمی پرفیوژن در هر سگمان از اسپکت استفاده می شود.

مرحله ی پنجم: بررسی عوارض کمو رادیوتراپی

بیماران بر اساس تشخیص پزشکی از تصاویر بعد از درمان به دو گروه تقسیم می شوند. گروه اول بیمارانی که شش ماه پس از رادیوتراپی دچار نقص در پرفیوژن میوکارد (به عنوان عارضه ی رادیوتراپی بر ارگان سالم) شده اند و گروه دوم بیمارانی که از پرفیوژن نرمال برخوردار بوده و عارضه ای در آن ها مشاهده نشده است. در ادامه ی طرح به بررسی ویژگی های کمی مستخرج از تصاویر قبل از درمان و همچنین ژنوتیپ و ارتباط این دو متغیر با پاسخ بافت سالم به پرتوگیری پرداخته خواهد شد.

مرحله ی ششم: پردازش تصاویر و بیوانفورماتیک

استخراج ویژگی های تصویری (Texture Feature Analysis)

از تصاویر بیماران برای استخراج پارامترهای کمی استفاده می شود. به طور خلاصه مراحل استخراج این پارامترها شامل تعیین ناحیه ی مورد نظر (ROI) بر روی تصاویر و استخراج ویژگی های کمی بافت تصاویر با نرم افزار های موجود می باشد. ویژگیهای تصویری که فنوتیپ بافت را در تصاویر به صورت کمی محاسبه می کنند را می توان به چهار گروه اصلی تقسیم کرد که شامل ۱- شدت (Intensity) ۲- شکل (Shape) ۳- تکسچر (Texture) و ۴- ویژگیهای موجک (Wavelet) می باشند. استخراج ویژگی های تصویری بر اساس آمار مرتبه ی اول و دوم (First & Second Order Statistics) می باشد. در محاسبات مرتبه اول در ناحیه مورد نظر پارامترهای آماری از قبیل میانگین، بیشینه، کمینه، محدوده، انحراف معیار، عدم تقارن هیستوگرام (Skewness)، صافی هیستوگرام (kurtosis)، یکنواختی و آنتروپی شدت و کسلها از روی هیستوگرام محاسبه می شود. به دلیل اینکه محاسبات بر مبنای پارامترهای مرتبه اول فقط ویژگی های یک و کسل را محاسبه می کنند رابطه بین کسلها را در نظر نمی گیرند. اما محاسبات بر مبنای مرتبه دوم و مراتب بالاتر به دلیل این که ویژگی های شدت دو یا تعداد بیشتری از کسل را که در دو ناحیه مختلف از تصویر هستند در نظر میگیرد بنابراین ما اطلاعات فضایی بیشتر داریم. روش مرتبه دوم روابط بین کسل ها را به صورت موضعی در ناحیه مورد نظر بررسی میکند و در واقع یک پردازش کسل به کسل می باشد. در این روش پارامترهایی از قبیل یکنواختی، کنتراست و همگنی قابل استخراج می باشد.

همانطور که پیشتر نیز اشاره شد برخی از این ویژگی های کمی تصاویر دارای اطلاعات تشخیصی، پیش آگهی و حتی پیش بینی کننده هستند. هدف ما از پردازش تصاویر اکوکاردیوگرافی بدست آوردن ویژگی های تصویری با قابلیت پیش بینی بروز عارضه می باشند. مشخصا این ویژگی های تصویری از پردازش تصاویر قبل از رادیوتراپی بیماران بدست می آید. روش رادیومیکیس

ویژگی های کمی زیادی را از تصاویر استخراج می کند در حالیکه از میان انبوه این ویژگی ها فقط تعداد معدودی در رابطه با هدف مورد نظر ما یعنی پیش بینی بروز عوارض پس از رادیوتراپی مرتبط هستند. یافتن این تعداد محدود ویژگی های کمی که مرتبط با عارضه می باشند از طریق روش های آماری متداول امکانپذیر نمی باشد. به دلیل اینکه اول تعداد این ویژگی ها بسیار زیاد است و دوم روش های آماری روتین قادر به یافتن وابستگی موجود بین برخی ویژگی های تصویری نیست. از این جهت در مطالعات رادیومیکس از روش های یادگیری ماشین برای آنالیز داده های کمی مستخرج از تصاویر استفاده می شود. یادگیری ماشین به دو دسته کلی یادگیری با نظارت و بدون نظارت تقسیم می شود. در یادگیری با نظارت داده های ورودی به الگوریتم دارای برچسب هستند یعنی ورودی و خروجی در اختیار الگوریتم قرار می گیرد و الگوریتم یک فرمول پیشفرض را بعنوان رابطه ی بین داده های ورودی و خروجی معرفی می کند. در یادگیری بدون نظارت فقط خروجی داده ها در اختیار الگوریتم قرار گرفته و فقط الگوریتم یاد میگیرد داده های جدید را به داده هایی که قبلا در اختیارش قرار گرفته ربط دهد فارغ از اینکه خروجی مشاهده شده چه ویژگی هایی دارد. آنالیز رادیومیکس با استفاده از الگوریتم های یادگیری ماشین به دو بخش انتخاب ویژگی و طبقه بندی تقسیم می شود.

انتخاب ویژگی (Feature Selection)

همانطور که اشاره شد تعداد ویژگی های کمی مستخرج از تصاویر زیاد هستند. استفاده از تمام این ویژگی ها دو مشکل را به وجود می آورد. مشکل اول برخی از این ویژگی ها چند بعدی (High Dimensionality) هستند یعنی در شرایط مختلف نمود متفاوتی پیدا می کنند. قاعدتا استفاده از این گونه ویژگی ها در مدل صحیح نمی باشد. مشکل دوم افزایش احتمال بیش برآزش مدل (Overfitting) در صورت استفاده از تمام ویژگی های تصویری که از داده های تعداد کمی بیمار (در مقایسه با کل جمعیت بیماران جامعه) می باشد. بدین معنی که مدل نهایی فقط در موارد استفاده از داده های حجم نمونه پاسخ مناسبی خواهد داشت اما چنانچه داده ای جدید در اختیار مدل قرار گیرد توانایی مدل در تشخیص درست به مراتب کمتر از حد انتظار خواهد بود. بنابراین نیاز داریم تا با استفاده از الگوریتم های موجود تعداد ویژگی های کمی مفید را انتخاب کنیم. روش های انتخاب ویژگی زیادی معرفی شده اند. در این مطالعه با استفاده از تجربیات مطالعات دیگر از روش های Wilcoxon (WLCX)، Minimum Redundancy Maximum Relevance (MRMR) و Mutual Information Feature Selection (MIFS) که دارای قابلیت پیش بینی کنندگی بالایی هستند استفاده خواهیم کرد.

طبقه بندی (Classification)

الگوریتم های طبقه بندی در یادگیری ماشین در گروه یادگیری با نظارت قرار می گیرند. هنگام کار با این الگوریتم ها داده های ورودی که همان ویژگی های کمی تصاویر و داده های ژنتیکی و دزیمتریکی و کلینیکی هستند به همراه خروجی که عارضه مشاهده شده است در اختیار الگوریتم قرار می گیرد. یک طبقه بندی کننده (Classifier) با توجه به داده هایی که در اختیارش قرار می گیرد به نوعی آموزش می بیند تا در مواقعی که داده ای جدید در اختیارش قرار گرفت بتواند آن را در گروه درست قرار دهد. روش های طبقه بندی مختلفی معرفی شده اند و ما با توجه به مطالعات انجام شده از روش های Random Forest (RF)، Bagging (BAG) و Bayesian (BY) که دارای قدرت پیش بینی کنندگی بالاتری نسبت به دیگر روش ها هستند استفاده خواهیم کرد.

مرحله ی هفتم: آنالیز نتایج و مدل سازی

با توجه به داده های بدست آمده از اطلاعات ژنتیکی (تعیین وضعیت ژنوتیپ بیماران)، اطلاعات دزیمتریکی (توزیع دز بدست آمده از سیستم طراحی درمان) و داده های تصویری (ویژگی های کمی مرتب با عارضه) مدل سازی NTCP انجام می شود. این مرحله از کار به سه بخش تقسیم می شود که عبارتند از ۱- مدل سازی فقط با داده های دزیمتریکی به روش سنتی ۲- مدل سازی با شرکت دادن اثر پارامترهای ژنتیکی و تصویری بعنوان فاکتورهای تعدیل کننده ی دز در مدل Mixture LKB و ۳- مدل سازی با استفاده از الگوریتم های یادگیری ماشین.

۱. مدل سازی فقط با داده های دزیمتریکی به روش سنتی

در این روش فقط با استفاده از داده های بدست آمده از توزیع دز بیماران احتمال بروز عارضه در قلب مدل می شود. از مدل NTCP برای مدل سازی در این مرحله استفاده می شود. این مدل همانند دیگر مدل های رادیوبیولوژیکی دارای یکسری پارامترها که توصیف کننده ی مدل هستند می باشد. معادله ی کلی مدل LKB به همراه پارامترهای آن در بخش مقدمه به تفصیل توضیح داده شده است و در اینجا فقط به پارامترهای نامشخص مدل که عبارتند از TD_{50} ، m و n اشاره می کنیم. برای بدست آوردن مقادیر این پارامترها از روش آماری Maximum Likelihood Estimation (MLE) که در اکثر غریب به اتفاق مقالات در زمینه ی مدل سازی از آن استفاده شده است بهره خواهیم گرفت. MLE یک روش برای تخمین پارامترهای یک مدل آماری می باشد و بر تخمین پارامترها در این روش بر اساس بیشینه شدن معادله ی درست نمایی (Likelihood function) می باشد.

۲. مدل سازی با شرکت دادن اثر پارامترهای ژنتیکی و تصویری بعنوان فاکتورهای تعدیل کننده ی دز در مدل Mixture LKB

در این قسمت با استفاده از داده های ژنتیکی و تصویری و کلینیکی که در بروز پیش بینی بروز عارضه نقش دارند مدل سازی عارضه انجام خواهد گرفت. در این مرحله از مدل Mixture LKB که ورژن به روز شده از مدل LKB می باشد و امکان وارد کردن اثر پارامترهای فردی بیماران در آن به عنوان فاکتورهای تعدیل کننده ی دز (Dose Modifying Factors (DMFs)) فراهم شده است استفاده می کنیم. در این مرحله از روش آماری Stepwise Regression که در آن پارامترهای مختلف که باعث بهتر شدن انطباق مدل (Fitting) دارند به مدل اضافه می شوند استفاده خواهد شد.

۳. مدل سازی با استفاده از الگوریتم های یادگیری ماشین

مدل های یادگیری ماشین معادله هایی هستند که با استفاده از داده هایی که در اختیار الگوریتم طبقه بندی کننده قرار داده ایم به صورت پیش فرض معرفی می شود. روش استفاده از یادگیری ماشین در مرحله ی قبل توضیح داده شده است.

مرحله ی هشتم: اعتبارسنجی مدل ها

مدل هایی که در مرحله قبل معرفی شدند به منظور ارزیابی صحت نتایج نیاز به اعتبارسنجی (Validation) دارند. به طور کلی بهترین راه اعتبارسنجی مدل های NTCP استفاده از روش خارجی است؛ بدین معنی که از داده هایی جدید که قبلا برای مدل سازی از آنها استفاده نشده است (اصطلاحا داده های آزمون) بمنظور ارزیابی صحت نتایج مدل استفاده شود. در کنار این روش، اعتبارسنجی مدل با استفاده از داده های موجود هم برای ارزیابی کارایی مدل ها استفاده می شوند که به روش های اعتبارسنجی داخلی معروفند. از مهمترین روش های اعتبارسنجی داخلی می توان به Cross Validation و Bootstrapping اشاره کرد. در این مطالعه از ده درصد داده های جمع آوری شده برای اعتبارسنجی خارجی و همچنین از روش های اعتبارسنجی داخلی مذکور به منظور ارزیابی کارایی مدل ها در تشخیص درست استفاده خواهیم کرد. کارایی مدل ها در این روش ها براساس سطح زیر منحنی مشخصه (AUC) مشخص می شود.

مرحله ی نهم: مقایسه ی مدل های نهایی و گزارش نتایج

بر اساس نتایج حاصل از اعتبارسنجی مدل ها در مرحله ی قبل مدل هایی که بیشترین کارایی را دارند به ترتیب مشخص خواهند شد. در این مرحله برای رتبه بندی مدل ها از داده های ROC برای رتبه بندی مطلق و همچنین از روش Akaike Information Criterion (AIC) که بر مبنای برخی پارامترها نظیر حجم نمونه و تعداد متغیرهای یک مدل رتبه بندی مدل ها را انجام می دهد برای رتبه بندی نسبی استفاده خواهیم کرد. در روش مطلق مدلهایی که دارای بالاترین مقدار AUC باشند بهترین کارایی را خواهند داشت. همچنین در روش نسبی مدل هایی که عدد کوچکتری داشته باشند در رتبه ی بهتری قرار می گیرند.

ح- روش تجزیه و تحلیل اطلاعات:

در این تحقیق برای آنالیز تصاویر و استخراج ویژگی های تصویری از نرم افزارهای موجود نظیر SlicerD۳ ، MATLAB، MAZDA و Ibex استفاده می شود. برای انجام روش های یادگیری ماشین از نرم افزار R که در مقالات مختلف از آن برای این منظور بهره گرفته شده است، استفاده خواهیم کرد.

مشخصات ابزار جمع
آوری اطلاعات و
نحوه جمع آوری آن

اکوکاردیوگرافی در بیمارستان قلب شهید رجایی

انجام اسکن قلب با دستگاه Spect در بیمارستان شهید رجایی

انجام رادیوتراپی بیماران با دستگاه شتاب دهنده ی خطی در بیمارستان هفتم تیر، مرکز گامانایف ایران

آنالیز تصاویر با استفاده از نرم افزار های موجود از قبیل MaZda IBEX

روش محاسبه حجم
نمونه و تعداد آن

همانطور که اشاره شد تا کنون مطالعه ی رادیونومیکس در رابطه با سمیت قلب پس از رادیوتراپی سرطان پستان تاکنون انجام نشده است. لذا با توجه به مطالعه ی Susan و همکارانش که رابطه ی SNP rs1800629 از ژن TNF α و بروز عارضه ی پنومونی با درجه ی بیشتر از ۳ بعد از پرتودرمانی سرطان ریه را برای آلل های GG ، AG و AA بررسی کردند و همچنین با توجه به اینکه پارامترهای ژنتیکی انتخاب شده در رابطه با ترمیم DNA بوده و با این مطالعه نیز یکسان هستند از فرمول حجم نمونه برای مقایسه ی دو نسبت با خطای نوع اول ۵٪ و توان آزمون ۸۰٪ برای هر یک از ترکیب های GG، AG و AA حداقل ۱۶ نمونه و در مجموع = 53 + 10% ۴۸ نمونه مورد نیاز است.

فرمول محاسبه ی حجم نمونه در هر ترکیب به صورت زیر می باشد:

$$n = \frac{p(1-p)(z_{(1-\frac{\alpha}{2})} + z_{(1-\beta)})}{(p_1 - p_2)}$$

ملاحظات اخلاقی

ملاحظات مربوط به خونگیری و اسکن قلب بیماران که این کار با توجه به رضایت آنها و یا همراهان آنها انجام می شود.

با توجه به اینکه اخذ نمونه خون جهت بررسی 5 مارکر ژنتیکی (SNIP) منتخب مرتبط با آسیبهای پرتویی است که در مطالعاتی که تاکنون صورت گرفته ارتباط این ژنها با آسیبهای پرتویی به اثبات رسیده است، چنانچه ارتباط معنی داری بین ژنوم بیماران و عوارض قلبی پس از درمان وجود داشته باشد، با بیماران جهت انجام مشاوره ی ژنتیکی و انجام آزمایشات بیشتر (در صورت نیاز) هماهنگی لازم بعمل خواهد آمد. لازم به ذکر است نتایج آزمایشات در کلیه ی مراحل تحقیق صرفا با کد اختصاص یافته به بیماران در ابتدای مطالعه صورت پذیرفته و نتایج آزمایشات نیز در صورت لزوم صرفا در اختیار شخص بیمار قرار خواهد گرفت.

از نمونه های خون به جز موارد ذکر شده در پروپوزال جهت آزمایشات دیگر استفاده نخواهد شد.

همانگونه که ذکر شد از بیماران قبل از ورود به مطالعه رضایت نامه اخلاقی، با توضیحات کامل اهداف و مراحل طرح و اطمینان بخشیدن به بیماران در خصوص محرمانه بودن نتایج تحقیق و عدم اخذ هزینه جهت تمام مراحلی که بیمار در طرح شرکت می کند، به صورت آگاهانه اخذ می گردد.

انجام مراحل اکوکاردیوگرافی (مانند روال عادی بخش) توسط متخصصین محترم صورت گرفته و نتایج نیز با انجام مشاوره ی لازم در اختیار بیماران قرار میگیرد. همچنین آنالیز ژنتیکی بیماران نیز در بخش کاردیوژنتیک بیمارستان انجام خواهد شد و نتایج در صورت لزوم به بیماران اعلام می گردد.

اگرچه اکوکاردیوگرافی روشی غیر تهاجمی و کم خطر در بررسی قلب بیماران به شمار می آید، در صورت بروز هر گونه عارضه در هر کدام از مراحل تحقیق اقدامات درمانی لازم به صورت رایگان تا بهبودی کامل عوارض برای بیماران انجام خواهد شد.

بیان صادقانه اطلاعات که نتایج این کار به صورت صحیح و عاری از هرگونه خدشه ای گزارش خواهند شد.

۱- اگر پژوهش نتایج پیشگویی کننده ای در ارتباط با سلامت یا سایر جنبه های زندگی آزمودنی داشته باشد، علاوه بر حصول

اطمینان از درک مناسب ماهیت و پی‌آمدهای آزمون از سوی آزمودنی، در طی فرایند اخذ رضایت، مشاوره‌ی ژنتیکی مناسب برای او فراهم می‌شود. مشاوره‌ی ژنتیک غیرجهت‌دار، بدون پیش‌داوری، بدون قضاوت، شامل رهنمودهای متناسب با شرایط فرهنگی فرد و دربرگیرنده‌ی حداکثر منافع وی می‌باشد.

۲- اگر نتایج پیش‌گویی‌کننده‌ای در ارتباط با سلامت یا سایر جنبه‌های زندگی بستگان یا نزدیکان آزمودنی وجود داشته باشد، نحوه‌ی اطلاع‌رسانی احتمالی به ایشان -یا محرمانه ماندن نتایج- در طی فرایند اخذ رضایت مورد بحث قرار می‌گیرد و در رضایت‌نامه درج می‌شود.

3- داده‌های ژنتیک و نمونه‌های بیولوژیک جمع‌آوری شده، برای هدف دیگری که با مفاد رضایت کسب شده مغایرت دارد، به کار گرفته نمی‌شوند.

۴- پیش از شروع کار از شرکت کنندگان رضایت نامه دریافت خواهد شد.

۵- پیش از شروع کار شرکت کننده (داوطلب) از موضوع، اهداف و روش اجرا مطالعه مطلع خواهد شد.

۶- از اطلاعات خصوصی و شخصی داوطلبین محافظت خواهد شد.

۷- نتایج در صورت تمایل برای آنها تفسیر خواهد شد.

۸- در صورت مشاهده هرگونه مشکل، مشاوره و راهنمایی های لازم جهت پیگیری به داوطلبین ارائه خواهد شد.

۹- مشارکت در تحقیق موجب هیچگونه بار مالی برای شرکت کنندگان نخواهد شد.

۱۰- در صورت بروز هر گونه عارضه منتسب به پژوهش، بدون کوچک ترین هزینه تحمیلی، پیگیری و درمان بیماران انجام خواهد شد.

محدودیت‌های مربوط به انجام تصویربرداری و انجام رادیوتراپی و خونگیری از بیماران

طرح وروش کاهش آنها

روش کاهش: هماهنگی با مسوولین بخش ها و پرداخت به موقع هزینه - تامین اعتبار مناسب

• محدودیت‌های مربوط به خرابی و عملکرد نامناسب دستگاه

روش کاهش: پیگیری مستمر، استفاده از سایر روشهای جایگزین

معیارهای ورود (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)

- سن بیماران بین ۲۰ تا ۶۰ سال باشد.
- ابتلای بیمار به سرطان پستان سمت چپ
- بیمار در Stage غیر متاستاتیک قرار داشته باشد؛ به عبارتی بیمار در یکی از سه گروه زیر قرار گیرد:

Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) , Lobular Carcinoma In Situ (LCIS) ===== Stage 0 ○

Breast Cancer === Stage 1,2 ,3 ○

معیارهای خروج (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)

شرایط خروج از مطالعه عبارتند از:

<ul style="list-style-type: none"> • وجود متاستاز در دیگر نقاط بدن • بارداری • سابقه ی انجام رادیوتراپی در ناحیه ی مورد نظر در گذشته • ابتلا به بیماری قلبی عروقی حاد که نتایج مطالعه را تحت تاثیر قرار دهد • استفاده از داروی خاصی که در نتیجه ی تحقیق مداخله ایجاد کند 	
	<p>چگونگی تصادفی سازی و Concealment (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>
	<p>تعریف گروه مداخله (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>
	<p>تعریف گروه شاهد یا مقایسه (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>
	<p>چگونگی کورسازی (Blinding) (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>
	<p>پیامدها اولیه (primary) ثانویه (secondary) ایمنی (Safety) (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>
	<p>پیگیری (follow up) (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>

جدول متغیرها

		واحد	نوع متغیر کیفی -	نوع متغیر کیفی - رتبه	نوع متغیر کمی -	نوع متغیر کمی -							
--	--	------	------------------	--------------------------	-----------------	-----------------	--	--	--	--	--	--	--

نحوه اندازه گیری	تعریف کاربردی	اندازه گیری	اسمی است؟	ای است؟	گسسته است؟	پیوسته است؟	نوع متغیر	نقش متغیر	نام متغیر
اکوکاردیوگرافی SPECT MPI	نا مطلوب بودن، جریاز، خون، در عضله ی قلب	count rate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	کمی	وابسته	نقص در پرفیوژن میوکارد
سیستم طراحی درمان	دز جذب، ارگان، در خطر بر اساس، منحنی های هیستوگرام دز - حجم	cGy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	کمی	مستقل	دوز رادیوتراپی
PCR	گوناگون، ژنتیکی در برخ، جفت باز های خاص	فاقد واحد	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	کمی	مستقل	SNP
آنالیز تصاویر	ویژگی، های کمی مستخرج از تصاویر	عددی	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	کمی	مستقل	ویژگی های کمی تصاویر
آزمایش خون	کلسترول مجموع خون	mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	کمی	مستقل	Total cholesterol
آزمایش خون	لیپوپروتئین یر چگالی خون	mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	کمی	مستقل	HDL cholesterol
فشارسنج	فشار خون در طول انقباض، قلبی فعال	mm Hg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	کمی	مستقل	فشار خون سیستولیک
اطلاعات پرونده بیمار	تعداد سالها و ماهها و روزها، (در مورد نوزادان)، است که از عمر (روز تولد) یک فرد می گذرد.	سال	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	کمی	مستقل	سن

زمانبندی و مراحل اجرا

شرح مختصر مرحله	درصد مرحله	مدت اجرا - ماه	از تاریخ	تا تاریخ
تصویربرداری قبل از درمان + شیمی درمانی و آنالیز تصاویر	۲۰	۳	۱۳۹۸/۰۷/۰۱	۱۳۹۸/۰۹/۳۰
انجام درمان	۲۰	۳	۱۳۹۸/۱۰/۰۱	۱۳۹۸/۱۲/۲۹
تصویربرداری بلافاصله بعد از درمان	۱۰	۱	۱۳۹۸/۱۲/۰۱	۱۳۹۸/۱۲/۲۹
تصویربرداری یک ماه بعد از رادیوتراپی + آنالیز تصاویر	۱۰	۱	۱۳۹۹/۰۱/۰۱	۱۳۹۹/۰۱/۳۱
تصویربرداری بعد از ۶ ماه از پایان رادیوتراپی + آنالیز تصاویر + نمونه گیری خون	۲۰	۷	۱۳۹۹/۰۲/۰۱	۱۳۹۹/۰۷/۳۰
تحلیل نتایج و بررسی داده ها و مدل سازی	۲۰	۳	۱۳۹۹/۰۸/۰۱	۱۳۹۹/۱۱/۳۰

ملاحظات اخلاقی

شما اجازه مشاهده این فرم را ندارید

هزینه وسایل و مواد مورد نیاز

نوع	نام دستگاه / وسیله / مواد	تعداد مورد نیاز	قیمت دستگاه / وسیله / مواد - ریال	کشور سازنده	شرکت سازنده	شرکت فروشنده	محل تامین اعتبار	جمع کل هزینه به ریال
مصرفی	لوله ی نمونه گیری خون EDTA ۵ میلی لیتر	۵۳۰	۲۶۵۰۰۰۰				داخل مرکز	۲۶۵۰۰۰۰

هزینه پرسنلی

نام و نام خانوادگی	توصیف دقیق فعالیتی که فرد در این تحقیق باید انجام دهد	کل حق الزحمه - ریال
رکوردی یافت نشد		

هزینه آزمایشات و خدمات تخصصی

نام خدمت	نام مؤسسه ارائه کننده	تعداد یا مقدار لازم	قیمت واحد - ریال	قیمت کل - ریال
رکوردی یافت نشد				

۱۳۲,۵۰۰,۰۰۰	۵۰۰,۰۰۰	۲۶۵	بخش کاردیوژنتیک بیمارستان شهید رجایی	آزمایش ژنتیک
-------------	---------	-----	--------------------------------------	--------------

جمع کل - ریال : ۱۳۲,۵۰۰,۰۰۰

هزینه مسافرت

مبلغ	تعداد مسافرت	نوع وسیله نقلیه	تعداد مسافرت در مدت اجرای طرح و منظور آن	مقصد
رکوردی یافت نشد				

هزینه کتب، نشریات و مقالات

نوع هزینه	توضیحات	مبلغ - ریال
رکوردی یافت نشد		

سایر هزینه ها

نوع هزینه	مبلغ - ریال
رکوردی یافت نشد	

کل اعتبار درخواست شده

هزینه پرسنلی (هیات علمی و غیر هیات علمی)	هزینه مواد مصرفی	هزینه مواد غیر مصرفی	هزینه تجهیزات، مواد و خدمات موجود در مرکز	هزینه مسافرت	هزینه چاپ و تکثیر	سایر هزینه ها	جمع کل هزینه - ریال
۰	۲,۶۵۰,۰۰۰	۰	۱۳۲,۵۰۰,۰۰۰				۱۳۵,۱۵۰,۰۰۰