بیمارستان قلب شهید رجایی

بررسی ارتباط بین پارامترهای کمی مستخرج از آنالیز رادیومیکس تصاویر اسکن قلب و اکوکاردیوگرافی جهت تشخیص عوارض قلبی پس از کموراديوتراپی بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از الگوریتم های یادگیری ماشین

شناسنامه طرح

کد رهگیری طرح:	۹۹۱۱۸
تاریخ تصویب پیش پروپوزال:	
عنوان طرح:	بررسی ارتباط بین پارامترهای کمی مستخرج از آنالیز رادیومیکس تصاویر اسکن قلب و اکوکاردیوگرافی جهت تشخیص عوارض قلبی پس از کموراديوتراپی بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از الگوریتم های یادگیری ماشین
عنوان لاتین طرح:	Evaluation of the correlation of radiomics features extracted from gated SPECT and echocardiography images to diagnose cardiac complications after chemoradiotherapy in breast cancer patients using machine learning algorithms
تلفن:	۰۲۱۲۳۹۲۳۱۶۱
پست الکترونیکی:	bitarafan@hotmain.com
نوع مطالعه:	مقطعی-Cross-sectional
تاریخ شروع:	۱۳۹۹/۱۱/۰۱
تاریخ خاتمه:	۱۴۰۰/۰۵/۳۱
محل اجرای طرح:	
محل اجرای طرح:	بیمارستان قلب شهید رجایی
سازمان مجری:	بیمارستان قلب شهید رجایی
سازمان مجری:	
دانشکده/محل خدمت:	سایر
رشته تخصصی:	فیزیک پزشکی
توضیحات:	
نوع طرح ها:	بنیادی

مجری / همکاران

نام و نام‌خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	توضیحات
آذین علیزاده اصل	مجری اصلی / نویسنده مقاله	استاد راهنما	
احمد بیطرفان رجبی	مجری ونویسنده مقاله	استاد راهنما	
سودابه شفیعی اردستانی	ناظر	نظارت بر اجرای طرح	
فریدون راستگو	همکار طرح و نویسنده مقاله	بررسی رادیولوژی	
پریسا سیلانی	همکار طرح و نویسنده مقاله	بررسی رادیولوژی	
نسیم جعفری	همکار طرح	جمع آوری نمونه ها	
فاطمه نبهانی	همکار طرح	جمع آوری نمونه ها	
امین طالبی	همکار طرح	نوشتن گزارشات مرحله ای	
فرانک کارگر	همکار طرح	سایر	

دانشکده/مرکز مربوطه

رده	نوع ارتباط با مرکز
مرکز تحقیقات کاردیو انکولوژی	وارد کننده

متون پیشنهاد

آیتم اطلاعات تفضیلی	متن

جدول متغیرها

ردیف	عنوان متغیر	نوع متغیر		کمی		کیفی		تعریف علمی - عملی	نحوه اندازه گیری
		مستقل	وابسته	پیوسته	گسسته	اسمی	رتبهای		
	Radiomic Feature							پارامترهای کمی مستخرج از آنالیز رادیومیکس تصاویر اکو و SPECT	آنالیز تصاویر
	Myocardial Perfusion							مقیاسی که کیفیت گردش خون در عضله ی میوکارد قلب را نشان میدهد	تصویر برداری Gated SPECT
	Ejection Fraction							نسبت خون پمپاژ شده از بطن چپ به کل حجم خون در بطن درپایان دیاستول	Echocardiography ,

									Gated Spect
	Global Longitudinal Strain						پارامتری کوتاه شدگی طولی بطن را نسبت به طول نرمال نشان میدهد		Speckle Tracking Echocardiography
	EDV-LV						حجم بطن چپ در پایان دیاستول		Echocardiography
	ESV-LV						حجم بطن چپ در پایان سیستول		Echocardiography
	Peak Filling Rate						نسبت حداکثر سرعت پرشدن بطن چپ بر حجم انتهای دیاستول بطن		تصویر برداری Gated SPECT

جدول زمان بندی

ردیف	فعالیت	مسئول	ماه					
۱	بررسی و انتخاب بیماران واجد شرایط از لیست بیماران موجود	امین طالبی						
۲	استخراج تصاویر اسکن قلب و اکوکاردیوگرافی از PACS	نسیم جعفری/ دکتر احمد بیطرفان رجبی						
۳	آنالیز رادیومیکس تصاویر اسکن قلب و اکوکاردیوگرافی	امین طالبی						
۴	آنالیز گزارش نتایج نهایی	امین طالبی						

بیان مسئله

سرطان پستان رایج ترین سرطان بین زنان جهان به شمار می رود(۱, ۲). در ایران سرطان پستان یک سوم از تمامی سرطان های زنان را شامل شده و بعد از سرطان ریه مهمترین ع ناشی از سرطان در زنان ایرانی به شمار می رود. مطالعات نشان می دهد که تشخیص زود هنگام سرطان پستان به همراه درمان مناسب می تواند باعث کاهش مرگ ومیر ناشی ا طولانی مدت شود(۱). روش های درمانی مرسوم جهت معالجه سرطان پستان شامل جراحی، شیمی درمانی و پرتودرمانی است. در جراحی، بافت ناحیه ی درگیر بیماری خارج می ش صورت لامپکتومی، به صورت برداشتن ناحیه ی درگیر به همراه حاشیه ی کوچکی از بافت اطراف، و یا ماستکتومی، که به معنی برداشتن کامل بافت پستان است، انجام می گیرد.(۳, گسترش بیماری ممکن است غدد لنفاوی هم مشمول ناحیه ی جراحی شوند. شیمی درمانی به معنی استفاده از داروهای خاص جهت از بین بردن سلول های سرطانی است. از این مواردی که سرطان در فاز پیشرونده قرار دارد و یا احتمال عود مجدد بیماری بالاست استفاده می شود. همچنین در برخی موارد پزشک جهت کوچک شدن ناحیه ی تومور قبل از انجام شیمی درمانی برای بیمار در نظر می گیرد(۱). در پرتودرمانی از پرتوهای پرانرژی یونیزان جهت از بین بردن سلول های سرطانی استفاده می شود. پرتودرمانی سرطان پستان می ت دستگاه های پرتودرمانی خارجی و یا کاشت مواد رادیواکتیو داخل بافت (براکی تراپی) انجام پذیرد.

عوارض روش های درمانی سرطان پستان:

به طور کلی درمان سرطان پنجره ی درمانی باریکی دارد و پزشکان دائما در حال بررسی ارزش درمانی یک روش در برابر ریسک سمیت(Toxicity) و عوارض آن روش درمانی درمانی می تواند باعث بروز مشکلاتی در روند درمان، افزایش هزینه بر سیستم درمانی، تاثیر برکیفیت زندگی بیمار و همچنین افزایش احتمال مرگ و میر شوند(۵). عوارض روش های باعث بروز مشکلات روحی، جسمی و اقتصادی در زندگی بیماران شود(۶). تحقیقات در زمینه ی عوارض درمانی از مطالعات و تحقیقات کارآزمایی بالینی استخراج می شوند که به طور محدودیت های تعمیم شدن، کیفیت داده ها و گزارش های جانبدارانه هستند. در سال ۲۰۰۷ با کمک موسسه ملی سرطان در آمریکا معیارهای اصطلاحات مشترک عوارض جانبی (E شد. در این گزارش بسته به میزان پرتوگیری بافت سالم عوارض جانبی بافت مشخص شده اند(۲).

پرتودرمانی اگرچه احتمال مرگ و میر ناشی از سرطان را در بیماران کاهش می دهد اما به دلیل نزدیک بودن برخی ارگان ها (برای مثال نزدیک بودن قلب و ریه ها در پرتودرمانی درمانی میتواند منجر به بروز عوارضی در بافت سالم گردد(۷). عوارض قلبی ناشی از شیمی درمانی و رادیوتراپی در بیماران مبتلا به سرطان پستان در مطالعات مختلفی به اثبات رس عوارض به دو دسته ی زود رس و دیررس تقسیم می شوند. عوارض زودرس معمولا طی چند هفته پس از درمان شروع شده و دارای یک آستانه ی دز مشخص هستند. از جمله عوارض از پرتوگیری می توان به کاهش پرفیوژن میوکارد و التهاب پریکارد اشاره کرد. مطالعات نشان می دهد کاهش پرفیوژن میوکارد بعد از ۶ ماه از پایان پرتودرمانی در ۵۰ درصد از بیمار است(۹). در مقابل، عوارض دیررس می توانند از چند ماه تا چند سال پس از پایان درمان مشاهده شوند. از جمله عوارض دیررس ناشی از پرتوگیری قلب می توان به نارسایی قلبی کرونری، انفارکتوس قلبی، و درنهایت مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی اشاره کرد. این عوارض می توانند در مدت ۱۰ سال یا بیشتر در بیماران مبتلا به سرطان پستان بعد از درم در موارد درمان پستان چپ به میزان ۱.۲ تا ۳.۵ برابر بیشتر از موارد پستان راست مشاهده می شوند(۱۰–۱۲). یکی از چالش های مهم در پرتودرمانی به حداقل رساندن آسیب به بافت ه درمانی در عین واگذاری حداکثر دز به حجم هدف می باشد(۹). ریسک احتمال ابتلا به بیماری های قلبی – عروقی ناشی از پرتودرمانی با افزایش دز پرتو ، کاهش سن و وجود سابقه افزایش می یابد(۱۳). همچنین مطالعاتی که در رابطه با اثر مصرف داروهای شیمی درمانی بر عملکرد قلبی انجام گرفته که نشان می دهد استفاده از داروهای شیمی درمانی می تو ریسک ابتلا به عوارض قلبی– عروقی در بیماران شود. این خطر می تواند زودرس بوده و به شکل آریتمی قلبی، افزایش فاصله ی Q–T در ریتم قلب، التهاب پریکارد و یا نقص ع جمله کاهش ejection fraction) باشد. از طرفی برخی از عوارض می توانند دیررس اتفاق افتاده و در طی یکسال یا بیشتر از پایان شیمی درمانی بروز پیدا کنند و به صورت نقص دیاستولیک قلبی و عوارض غیرقابل برگشت مشاهده شوند(۱۴, ۱۵).

در جدول زیر به طور خلاصه عوارض ناشی از پرتوگیری قلب ناشی از درمان سرطان پستان و روش تشخیص هر کدام آورده شده است.

عوارض دیررس (مشاهده بیش از یک سال پس از رادیوتراپی)		عوارض زودرس (مشاهده در کمتر از یک سال پس از رادیوتراپی)	
تست تشخیصی	عارضه	تست تشخیصی	عارضه
TTE	نارسایی قلبی مزمن (Chronic HF)	Perfusion imaging (SPECT , CMRI) Echo	نقص در پرفیوژن میوکارد(Myocardial Perfusion Defect)
TTE	اختلالات عملکردی دیاستولیک (Diastolic dysfunction)	TTE	التهاب پریکارد وخیم (Acute pericarditis)
Catheterization	انفارکتوس میوکارد(MI)	Echo, MRI, biomarkers	التهاب میوکارد(Myocarditis)

روش های ارزیابی عوارض کمورادیوتراپی در بیماران مبتلا به سرطان پستان بعد از درمان

جهت ارزیابی عوارض قلبی ناشی از شیمی درمانی و رادیوتراپی بعد از درمان می توان از روش های مختلف تصویربرداری استفاده کرد. استاندارد ارزیابی کاردیومیوپاتی نمونه برداری مس مورد نظر است اما این روش به دلیل تهاجمی بودن، کیفیت نمونه ی بیوپسی و محدودیت حجم نمونه برداری از ناحیه ی مورد نظر به عنوان روش کاربردی محسوب نمی شود(۱۶). از تصویربرداری جهت ارزیابی عوارض قلبی می توان به تصویربرداری توموگرافی با نشر تک فوتون(SPECT) تصویربرداری قلبی تشدید مغناطیسی(CMR) آنژیوگرافی توموگرافی کا (Angiography و اکوکاردیوگرافی اشاره کرد(۱۷). از این بین روش اکوکاردیوگرافی به دلیل در دسترس بودن، غیرتهاجمی بودن، ارزان تر بودن نسبت به دیگر روش ها تصویربرداری و عدم استفاده از مواد رادیواکتیو از مقبولیت بالاتری برخوردار است.

در آخرین رهنمود های جامعه کلینیکال انکولوژی آمریکا در سال ۲۰۱۷ بررسی قلبی بیماران مبتلا به سرطان پستان در مراحل قبل از شروع درمان، حین درمان و در فاصله های زمانی پایان درمان با استفاده از روش تصویربرداری اکوکاردیوگرافی توصیه ی موکد شده است. همچنین این گزارش از روش های اسکن رادیونوکلئید قلب و تصویربرداری تشدید مغناطیسی ق

های جایگزین در مواردی که اکوکاردیوگرافی قادر به تشخیص صحیح نباشد نام برده است(۱۸). کاهش پرفیوژن میوکارد پس از درمان یکی از عوارض شایع در بیماران مبتلا به س باشد(۱۹). در حال حاضر تست تشخیصی روتین جهت بررسی پرفیوژن، اسکن قلب به روش SPECT است. تفسیر نتایج اسکن رادیونوکلوئید قلبی معمولا به صورت کیفی و یا نیما گیرد(۲۰). از طرفی جهت ارزیابی پرفیوژن در اکوکاردیوگرافی نیاز به استفاده از مواد حاجب داریم(۲۱). به همین جهت وجود روشی غیرتهاجمی و کم هزینه که بتواند از تصاویر دوبعدی رابطه با پرفیوژن میوکارد با دقت بالا در اختیار قرار دهد از اهمیت زیادی برخوردار خواهد بود.

رادیومیکس:

نوآوری های جدید در زمینه ی تصویربرداری پزشکی باعث بهبود کیفیت تصاویر پزشکی، عوامل کنتراست تصاویر، پرتوکل های تکرارپذیر و پیشرفت در روش های پردازش ت رادیومیکس به عنوان یک روش تحلیل تصاویر پزشکی عبارت است از استخراج تعداد زیادی از ویژگی های کمی از تصاویر به کمک نرم افزارهای پردازش تصویر به صورت اتوماتیک مبنای استخراج این ویژگی ها بر اساس اینکه داده های مستخرج از تصاویر می توانند حاوی اطلاعات بیشتری در رابطه با بافت مورد نظر بوده و باعث بهبود روند درمان بیمار گردد بنا این ویژگی ها انواع مختلفی دارند که عبارتند از: ویژگی های مرتبه ی اول که بیان کننده ی توزیع شدت وکسل ها است و شامل ویژگی های شدت به دست آمده از تبدیل موجک ت ویژگی های مربوط به شکل و حجم ناحیه ی مورد بررسی و ویژگی های بافت تصاویر که نشان دهنده ی ناهمگنی های بافت تحت بررسی است هستند(۲۲).

ویژگی های کمی رادیومیکس در حقیقت اعدادی هستند که بر پایه ی فرمول های ریاضی بوده و فارغ از اینکه از کدام ناحیه تصویربرداری انجام می شو (عددی) را در رابطه با محل مورد نظر (Region Of Interest) در اختیار قرار می دهند. برای مثال یکی از ویژگی های کمی متداول در آنالیز رادیو (GLCM(Gray Level Co-occurrence Matrix می باشد.این ویژگی ماتریسی بر پایه ی فرکانس تکرار دو سطح خاکستری مجاور هم در زوایا و فواصل تصویر می باشد. شکل زیر بیان کاملی از این ویژگی تصویری در اختیار قرار می دهد.

1	1	5	6	8
2	3	5	7	1
4	5	7	1	2
8	5	1	1	5

1	2	0	0	1	0	0	0

0	0	1	0	1	0	0	0
0	0	0	0	1	0	0	0
0	0	0	0	1	0	0	0
1	0	0	0	0	1	2	0
0	0	0	0	0	0	0	1
2	0	0	0	0	0	0	0
0	.	0	0	1	0	0	0

ماتریس اول سطوح خاکستری نرمالایز شده ی تصویر و ماتریس دوم GLCM می باشد. از این ماتریس چهار ویژگی کمی کنتراست(Contrast)، همبستگی(n همگنی (Homogeneity)و انرژی(Energy) استخراج میشوند. که هر کدام فرمول مربوط به خود را دارند. که در ادامه آورده شده است.

$$contrast(d,\theta) = \sum_{i=0}^{N_g-1}\sum_{j=0}^{N_g-1}(i-j)^2 p_d^\theta(i,j)$$

$$Corr(d,\theta) = \sum_{i=0}^{N_g-1}\sum_{j=0}^{N_g-1}\frac{ijp_d^\theta(i,j)-\mu_x\mu_y}{\sigma_x\sigma_y}$$

$$Energy(d,\theta) = \sum_{i=0}^{N_g-1}\sum_{j=0}^{N_g-1}[p_\theta^d(i,j)]^2$$

$$Homo(d,\theta) = \sum_{i=0}^{N_g-1}\sum_{j=0}^{N_g-1}\frac{1}{1+(i-j)^2}p_\theta^d(i,j)$$

هر کدام از این فرمول ها عددی را در اختیار ما قرار می دهد که بیان کننده ی یک ویژگی از ماتریس GLCM یا به عبارتی دقیق تر بیان کننده ی یک ویژگی از نظر خواهد بود.

GLCM فقط یک نوع از ویژگی های تصویری قابل استخراج است، در آنالیز رادیومیکس ویژگی های زیادی در رابطه با شکل و اندازه ناحیه ی تصویربردار؛ های آماری دیگر نظیر NGTDM, GLRLM و ... استخراج می شوند و اطلاعات زیادی در رابطه با محل تصویربرداری در اختیار قرار می دهند.

در رادیومیکس تعداد زیادی از پارامترهای کمی از تصاویر به دست می آید و باید از بین آن ها پارامترهایی که بیشترین ارتباط با هدف مورد بررسی دارند انتخاب شوند و در نهایت

ویژگی ها و استفاده از روش های یادگیری ماشین مدلی با بهترین عملکرد معرفی گردد(۲۳). استفاده از این ویژگی های کمی با توجه به اینکه هر ویژگی بیان کننده ی خصوصیتی
بررسی می باشد می تواند در تشخیص بیماری ها در مراحل اولیه، پیش بینی بروز عوارض در بافت سالم و همچنین پیش بینی پاسخ به درمان حائز اهمیت باشد.

ضرورت اجرا

مطالعات مختلفی در رابطه با تعیین ارتباط (Correlation) بین ویژگی های کمی تصاویر و خصوصیات فیزیولوژیک بافت تحت تصویربرداری و همچنین ارتباط بین ژنتیک
رادیومیکس(رادیوژنومیکس) انجام گرفته است(۲۴-۲۶). تحقیقاتی ارتباط بین ویژگی های رادیومیکس مستخرج از تصاویر مدالیته های مختلف نیز مورد بررسی قرار گرفته اند(۲۷).
ویژگی های رادیومیکس در مدالیته های مختلف امکان تخمین ویژگی اول در صورت داشتن مقدار ویژگی دوم و همینطور ضریب همبستگی را در اختیار قرار می دهد. هدف از انجام ای
ارتباط بین ویژگی های کمی تصاویر اسکن قلب و اکوکاردیوگرافی و همچنین تعیین ضریب همبستگی آنها و ارتباط این ویژگی ها با عوارض قلبی مشاهده شده در بیماران مبتلا به س
می باشد.

بررسی متون

Patriccia h و همکارانش در سال ۲۰۰۱ به بررسی تغییرات پرفیوژن قلب بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از روش تصویربرداری SPECT پرداختند. این گروه در مطالعه
بیمار مبتلا به سرطان پستان چپ که تحت پرتودرمانی قرار گرفته بودند در سه زمان قبل از شیمی درمانی، قبل از پرتودرمانی و ۶ ماه پس از پایان درمان تصویربرداری ECT
پرتودرمانی برای تمام بیماران به روش فیلدهای مماسی و تحویل دز ۴۵ تا ۶۰ گری انجام گرفت. نتایج این گروه نشان داد ۶۰ درصد بیماران در ناحیه ی پرتودیده ی قلبی دچار ن
میوکارد شده اند. مقدار کاهش پرفیوژن در افرادی که در ناحیه ی بطن چپ کمتر از ۱۰ گری دز جذبی اشته اند حداقل و برای افرادی که بین ۴۰ تا ۵۰ گری در ناحیه ی بطن چپ پرت
تا ۲۰ درصد هم مشاهده شده است. بر اساس نتیجه گیری این گروه پرتوگیری قلب می تواند باعث کاهش پرفیوژن میوکارد پس از ۶ ماه از پایان درمان در بیماران شود(۲۸).

A Gani و همکارانش در سال ۲۰۰۷ به بررسی کاربرد آنالیز تصاویر اکوکاردیوگرافی جهت تشخیص ناحیه ی انفارکتوس میوکارد در بیماران با نارسایی قلبی پرداختند. این گروه در
فریم تصاویر اکوکاردیوگرافی با فاصله ی زمانی مشخص جهت استخراج ویژگی های کمی (شامل انتروپی، کنتراست،انرژی و همگنی) مرتبط با خصوصیات تصویری ناحیه ی مورد نظ
مدل معرفی شده بر مبنای این ویژگی ها توسط این گروه از کارایی ۹۱.۳ درصدی در تشخیص صحیح ناحیه ی انفارکتوس در میوکارد برخوردار بود(۲۹).

Bettina Beasler و همکارانش در سال ۲۰۱۹ به بررسی کاربرد آنالیز رادیومیکس تصاویر تشدید مغناطیسی قلب در تشخیص التهاب میوکارد در افراد دارای علائم شدید و خفی
پرداختند. این گروه در مطالعه خود از ۷۱ بیمار که دارای نارسایی قلبی بوده و تشخیص به التهاب میوکارد داده شده بودند تصویربرداری تشدید مغناطیسی قلبی انجام دادند. از تصاویر ح
میوکارد پس از Segmentation ناحیه ی مورد نظر ویژگی های کمی استخراج و ویژگی های مرتبط با خروجی مورد نظر انتخاب شدند و مدلی برپایه ی این ویژگی ها معرفی شد
نشان داد استفاده از ویژگی GLNU تصاویر T۲ به همراه میانگین زمانی تصاویر T۲ در افراد دارای نارسایی قلبی شدید بالاترین کارایی را در تشخیص التهاب میوکارد دارد. همچنی
نارسایی قلبی مزمن استفاده از ویژگی های GLNU-T۱ و T۲ بهترین بازدهی را در تشخیص التهاب میوکارد دارد. بر اساس نتیجه گیری این گروه استفاده از روش آنالیز رادیومی
ویژگی های کمی از تصاویر MRI قلبی با وزن T۱و T۲ میتواند کارایی بالاتری نسبت به معیار LakeLuize و یا میانگین مقادیر T۱ و T۲ در تشخیص التهاب میوکارد داشته باش

Farhadi birgani و همکارانش در سال ۲۰۱۸ به بررسی ارتباط ویژگی های کمی تصاویر CT و MRIبیماران پرداختند. این گروه در تحقیق خود از تصاویر CT و MRI
۱۴۵۸ ویژگی کمی استخراج و همبستگی بین این ویژگی ها را بر اساس ضریب همبستگی پیرسون بررسی کردند. نتایج این گروه از وجود همبستگی معنی دار بین اکثر ویژگی های
تصاویر MRI داشت. نتایج این مطالعه نشان داد که رابطه معنی داری بین ویژگیهای تصاویر CT و MRI وجود دارد که می توان در مواردی مانند طبقه بندی (assification
(Segmentation)از الگوریتم های مشابه استفاده کرد(۲۷).

Qi Feng و همکارانش در سال ۲۰۲۰ به بررسی ارتباط بین ویژگی های کمی تصاویر PET/MRI و ویژگی های متابولیکی در بیماران مبتلا به سرطان نازوفارنکس پرداختند. هدف
این گروه ساخت مدلی رادیومیکس جهت Staging بیماران نازوفارنکس و همچنین بررسی ارتباط بین ویژگی های تصویری و ویژگی های متابولیکی در این بیماران بود. این گروه
۱۰۰ بیمار در دو گروه آموزش (۷۰ نفر) و آزمون(۳۰ نفر) استفاده کردند. از تصاویر این بیماران در ناحیه ی نازوفارنکس ویژگی های متابولیکی و از تصاویر PET/MRI نیز ۳۹۴ و
ویژگی های Shape, Haralic, GLCM , GLRLM استخراج کردند. روش های انتخاب ویژگی این تحقیق elevance and minimum redundancy (mRMR)
و least shrinkage and selection operator (LASSO)] عنوان شده است. همچنین از الگوریتم رگرسیون جهت مدلسازی در این تحقیق استفاده کرده اند. پس انجا
تصویر، استخراج و انتخاب ویژگی های مفید، ۹ ویژگی کمی(۶عدد مربوط به تصاویر MRI و ۳ عدد از تصاویر PET) که بیشترین همبستگی با ویژگی های متابولیکی داشتند در
شدند. همچنین بین ویژگی های تصاویر PET و MRI مقادیر مختلف همبستگی گزارش شده است(۳۱).

منابع

Viner EP. Breast cancer treatment: a review. Jama. 2019;321(3):288-300 .1

CINTEZA M, VINEREANU D. Chemotherapy-induced cardiotoxicity. Maedica. 2013;8(1):59 .2

Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, Farrar WB, et al. The NCCN. Invasive breast cancer: Clinical practice guidelines in .3
JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2007;5(3):246-312

lerson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, .4
and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. New England Journal of Medicine. 2002;347(16):1233-41

'itcher BN, Ballman KV, Kornblith AB, Hurria A, Winer EP, et al. Comorbidity, chemotherapy toxicity, and outcomes among older women .5
ıvant chemotherapy for breast cancer on a clinical trial: CALGB 49907 and CALGB 361004 (alliance). Journal of oncology practice.
285-e92

, Friese C, Kershaw T, Given CW, Fendrick AM, Northouse L, editors. Effect of a nurse-led psychoeducational intervention on healthcare .6
ation among adults with advanced cancer. Oncology nursing forum; 2015: NIH Public Access

rea C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation .7
lungs and heart and from previous randomized trials. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15):1641

C. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an .8
the randomised trials. The Lancet. 2005;366(9503):2087-106

West CM, Dunning AM, Elliott RM, Coles CE, Pharoah PD, et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by .9
ıture Reviews Cancer. 2009;9(2):134-42

vertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast .10
England Journal of Medicine. 2013;368(11):987-98

cGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective .11
of about 300 000 women in US SEER cancer registries. The lancet oncology. 2005;6(8):557-65

, Kuo Y-F, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. .12
e National Cancer Institute. 2005;97(6):419-24

emann I, Hoving S, Russell N. Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention. Clinical oncology. .13
617-24

ınesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio- .14
ɔrevention. Journal of the National Cancer Institute. 2010;102(1):14-25

Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. Journal of clinical .15
02;20(5):1215-21

li ML, Kao DP, Matsuda KY, Carlson RW, Witteles RM. Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies: are .16
sponding optimally? Journal of the American College of Cardiology. 2010;56(20):1644-50

ıer CM, Salerno M. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. Journal of nuclear cardiology. .17
77-88

l, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult .18
erican Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(8):893-911

ıark F, Waters EC, Veronese M, Pell VR, Clark JE, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using perfusion-corrected 99m Tc .19
ECT. Scientific reports. 2019;9(1):1-11

Genders TS, van Geuns R-J, Moelker A, Hunink MM. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery .20
stematic review and meta-analysis. European radiology. 2012;22(9):1881-95

Del Bene MR. Myocardial perfusion echocardiography and coronary microvascular dysfunction. World journal of cardiology. 2015;7(12):861 .21

azquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a .22
radiomics approach. Nature communications. 2014;5(1):1-9

aud P, Gasnier A, El Ayachy R, Kreps S, Foy J-P, et al. Radiomics and machine learning for radiotherapy in head and neck cancers. Frontiers .23
2019;9:174

S, Piana M, Schenone D, Lai R, Massone AM, Houssami N. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication. The .24
;49:74-80

X, Chen H, Han X, Fan J, Gao W, et al. Correlation Between Mammographic Radiomics Features and the Level of Tumor-Infiltrating .25
s in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. Frontiers in Oncology. 2020;10

, Tian Y, Yuan S, Li X. Correlation between radiomic features based on contrast-enhanced computed tomography images and Ki-67 .26
index in lung cancer: A preliminary study. Thoracic cancer. 2018;9(10):1235-40

gani F, Fatehi D. Measurement of the correlation coefficients between extracted features from CT-scan and MRI images. jskums. 2018;20(2 .27

PH, Munley MT, Bentel GC, Kedem R, Borges-Neto S, Hollis D, et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with .28
rapy and doxorubicin: preliminary results. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2001;49(4):1023-8

plication Of Texture Analysis In Echocardiography Images For Myocardial Infarction Tissue. Jurnal Teknologi. 2007 .29

uecke C, Lurz J, Klingel K, Das A, von Roeder M, et al. Cardiac MRI and texture analysis of myocardial T1 and T2 maps in myocarditis .30
ersus chronic symptoms of heart failure. Radiology. 2019;292(3):608-17

g J, Wang L, Niu J, Ge X, Pang P, et al. Radiomics Analysis and Correlation With Metabolic Parameters in Nasopharyngeal Carcinoma .31
T/MR Imaging. Frontiers in oncology. 2020;10:1619

اهداف: هدف اصلی، اهداف اختصاصی، هدف کاربردی

اهداف (خروجی ها) اصلی طرح[۸] :

تعیین ارتباط بین پارامترهای کمی مستخرج از آنالیز رادیومیکس تصاویر اسکن قلب و اکوکاردیوگرافی جهت تشخیص عوارض قلبی پس از کموراديوتراپی بیماران مبتلا به سرطان پستا
از الگوریتم های یادگیری ماشین

اهداف (خروجی ها) اختصاصی طرح[۹] :

- تعیین ارتباط بین ویژگی های کمی مستخرج از تصاویر اکو و ویژگی های کلینیکی تصاویر
- تعیین ارتباط بین ویژگی های کمی مستخرج از تصاویر SPECT و ویژگی های کلینیکی تصاویر
- تعیین همبستگی ویژگی های کمی تصاویر SPECT و اکوکاردیوگرافی

اهداف کاربردی طرح[۱۰] :

- مشخص کردن ارتباط بین ویژگی های کمی تصاویر اسکن قلب و اکوکاردیوگرافی جهت استفاده از ویژگی های کاربردی این تصاویر در تشخیص دقیق تر عوارض قلبی پس از

فرضیات یا سوالات پژوهشی	**فرضیه ها[11] یا سوالات پژوهش** (باتوجه به اهداف طرح) : • بین ویژگی های کمی تصاویر SPECT و اکو همبستگی وجود دارد • بین ویژگی های کمی تصاویر SPECT و خصوصیات کلینیکی تصاویر همبستگی وجود دارد • بین ویژگی های کمی تصاویر اکوکاردیوگرافی و خصوصیات کلنیکی همبستگی وجود دارد
روش اجرا	در این مطالعه تعداد ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان چپ که بعد از درمان، اکوکاردیوگرافی و اسکن قلب انجام داده اند وارد می شوند. معیار های ورود به مطالعه عبارتند از : عدم وجود بیمار در فاز متاستاتیک بیماری عدم ابتلای بیمار به بیماری های قلبی-عروقی قبل از درمان فاصله ی زمانی انجام اکو و اسکن قلب کمتر از دو هفته باشد این معیارها با استفاده از پرونده ی الکترونیکی و پرونده ی تشخیصی بیماران کاردیوانکولوژی که ثبت شده است قبل از ورود بیماران بررسی خواهند شد. **مرحله ی اول:** جمع آوری تصاویر تصاویر اکوکاردیوگرافی و اسکن قلب بیماران واجد شرایط ورود به مطالعه پس از انتخاب جمع آوری می شود. تصاویر در فرمت DICOM جمع آوری خواهند شد. تصاویر SPECT شده و طبق پرتوکل مشخص و یکسان با یک دستگاه گرفته می شوند. همچنین تصاویر اکوکاردیوگرافی نیز جهت جلوگیری از اثر سخت افزار بر پردازش تصاویر توسط یک دستگاه گر از تصاویر جمع آوری شده اکو و SPECT ویژگی های عملکردی قلب نظیر Ejection Fraction ، GLS، Perfusion Pattern ، Diastolic Function & c Size (EDV , ESV) ثبت می شوند. این ویژگی ها در مرحله ی بعد با ویژگی های کمی مستخرج از تصاویر مقایسه شده و ارتباط بین این مقادیر و ویژگی های کمی مشخص خواهد شد. **مرحله ی دوم** آنالیز تصاویر:

استخراج ویژگی های تصویری(Texture Feature Analysis)

از تصاویر بیماران برای استخراج پارامترهای کمی استفاده می شود. لازم به ذکر است در این مرحله بیماران به دو گروه آموزش (90درصد = 45 نفر)و آزمو 5 نفر) تقسیم می شوند و جهت استخراج ویژگی ها از گروه اول (آموزش) و جهت بررسی کارایی ویژگی های مرتبط در تشخیص داده های جدید از تص (آزمون) استفاده می شود. به طور خلاصه مراحل استخراج این پارامترها شامل تعیین ناحیه ی مورد نظر (ROI) بر روی تصاویر اکوکاردیوگرافی و ECT' ویژگی های کمی بافت تصاویر با نرم افزار های موجود می باشد.

جهت انجام آنالیز رادیومیکس تصاویر از نرم افزار LIFEx که نرم افزاری رایگان بوده و جهت آنالیز تصاویر اکوکاردیوگرافی و اسکن نیز ابزارهای لازم ر خواهیم کرد. تصاویر بیماران در دو نمای Four Chamber و Short Axis انتخاب می شوند .قبل از انجام Segmentation این تصاویر جهت کاهش نوی نتایج مطالعه را تحت تاثیر قرار دهد با استفاده از نرم افزار متلب فیلتر می شوند تا نویز هایی نظیر نویز اسپکل به خصوص از تصاویر اکوکاردیوگراف همانطور که می دانیم این تصاویر دارای فریم های مختلفی در طول سیکل قلبی هستند ، در این مطالعه مانند دیگر مطالعات صورت گرفته در زمینه ی آنالیز ت هر نما دو فریم انتهای سیستول و انتهای دیاستول بر مبنای ECG ثبت شده حین تصویربرداری انتخاب می شوند. ناحیه ی LV در تصاویر اکو توسط متخصص اک و در تصاویر اسکن توسط متخصص پزشکی هسته ای مشخص می شوند. ویژگی های تصویری که فنوتیپ بافت را در تصاویر به صورت کمی محاسبه می ک به چهار گروه اصلی تقسیم کرد که شامل 1- شدت(Intensity) 2- شکل(Shape) 3- تکسچر(Texture) و 4- ویژگیهای موجک (avelet Features استخراج ویژگی های تصویری بر اساس آمار مرتبه ی اول و دوم (First & Second Order Statistics) می باشد. در محاسبات مرتبه اول در نا پارامترهای آماری از قبیل میانگین ، بیشینه ،کمینه ، محدوده، انحراف معیار، عدم تقارن هیستوگرام (Skewness)، صافی هیستوگرام (kurtosis)، یکنوا شدت وکسلها از روی هیستوگرام محاسبه می شود. به دلیل اینکه محاسبات بر مبنای پارامترهای مرتبه اول فقط ویژگی های یک وکسل را محاسبه می کنند راب را درنظر نمی گیرند. اما محسبات بر مبنای مرتبه دوم و مراتب بالاتر به دلیل این که ویژگی های شدت دو یا تعداد بیشتری از وکسل را که در دو ناحیه مخ هستند درنظر می گیرد بنابراین ما اطلاعات فضایی بیشتر داریم. روش مرتبه دوم روابط بین وکسل ها را به صورت موضعی در ناحیه مورد نظر بررسی مه یک پردازش وکسل به وکسل 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. روش رادیومیک 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 مرتبط هستند. یافتن ای 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 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 ب های کمی مستخرج از تصاویر استفاده می شود. یادگیری ماشین به دو دسته ی کلی یادگیری با نظارت و بدون نظارت تقسیم می شود. در یادگیری با نظارت داد به الگوریتم دارای برچسب هستند یعنی ورودی و خروجی در اختیار الگوریتم قرار می گیرد و الگوریتم یک فرمول پیش فرض را به عنوان رابطه ی بین داده 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 ه 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 ویژگی و طبقه بندی تقسیم می شود.

مرحله ی سوم : بررسی همبستگی بین ویژگی های کمی

در این مطالعه از هر تصویر ویژگی های کمی مختلفی استخراج می شوند. ارتباط بین این ویژگی ها با ضریب همبستگی (Correlation Coefficient) مشخ توجه به اینکه ویژگی های کمی مستقل از یکدیگر هستند از روش همبستگی پیرسون جهت بررسی وجود و نوع همبستگی استفاده خواهیم کرد.

یکی از مشهورترین شیوه‌های اندازه‌گیری وابستگی بین دو متغیر کمی، محاسبه ضریب همبستگی پیرسون است. این شاخص توسط «کارل پیرسون» (on آماردان انگلیسی در سال 1900 طی مقاله‌ای معرفی شد. اگر Xو Y دو متغیر تصادفی باشند که دارای امید-ریاضی E_x و E_y و واریانس V_xو V_y هستند. ضریب Xو Y را با $p(X,Y)$ یا $corr(X,Y)$ نشان داده و به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$p(X,Y) = corr(X,Y) = \frac{E[(X-E_x)(Y-E_y)]}{\sqrt[2]{(V_xV_y)}}$$

ضریب همبستگی پیرسون به واحد اندازه‌گیری داده‌ها بستگی ندارد. یعنی شاخصی بدون واحد است . هر چه مقدار ضریب همبستگی به ۱ یا ۱- نزدیک شود خطی بین دو متغیر بیشتر می‌شود.

مرحله ی چهارم: آزمون ویژگی های مرتبط

در این مرحله ویژگی های کمی مرتبط بین تصاویر اسکن و اکو مورد آزمون قرار می گیرند. در ابتدا ۱۰ درصد از حجم نمونه جهت آزمون ویژگی ها کنار گذاشته می ش مرحله ویژگی های مرتبط جهت بررسی امکان تشخیص یک ویژگی با داشتن مقدار ویژگی دیگر و ضریب همبستگی آنها بررسی خواهد شد و ویژگی های مفید معرفی

مشخصات ابزار جمع آوری اطلاعات و نحوه جمع آوری آن	در این تحقیق برای آنالیز تصاویر و استخراج ویژگی های تصویری از نرم افزارهای موجود نظیر 3D Slicer، MATLAB، LIFEx استفاده می شود. برای انجام آماری و بررسی افزار SPSS ورژن ۲۱ استفاده خواهیم کرد.
روش محاسبه حجم نمونه و تعدادآن	**تا کنون تحقیقی در رابطه با تعیین همبستگی و ارتباط بین پارامترهای تصویری در اکوکاردیوگرافی و Gated SPECT منتشر نشده است. اما با توجه به مطالعه ی مشابه بیرگانی و همکاران در سال ۲۰۱۸ با عنوان اندازه گیری ضرایب همبستگی بین "شده از تصاویر سی تی اسکن و ام آر آی و با استفاده از فرمول کوکران برای تعیین حجم نمونه، و با توجه به به ذکر است که در این مطالعه، مشابه همه مطالعات پردازش تصویر، حجم نمونه همان تعداد تصاویر می باشد، با توجه با آنالیز ۸ فریم اکو و CT نمونه ۵۰ مورد برآورد شده است**

فرمول تعیین حجم نمونه به صورت زیر میباشد:

$$n = \frac{z^2 pq}{d^2}$$

d= 0.05

Z=1.96

P=q=0.5

ملاحظات اخلاقی	انجام این مطالعه به صورت گذشته نگر انجام می شود و هیچگونه دخالتی در روند تشخیصی و یا درمانی بیماران انجام نمیگیرد و در نتیجه شامل ملاحظات اخا کارآزمایی بالینی نمی باشد. و با رضایت بیماران جهت استفاده از تصاویر بیماران بدون ذکر نام آنها انجام خواهد گرفت. بیان صادقانه اطلاعات که نتایج این کار به صورت صحیح و عاری از هرگونه خدشه ای گزارش خواهند شد.
محدودیتهای اجرایی طرح وروش کاهش آنها	
معیارهای ورود (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)	
معیارهای خروج (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)	
چگونگی تصادفی سازی و Concealment (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)	
تعریف گروه مداخله (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)	
تعریف گروه شاهدیامقایسه (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)	
چگونگی کورسازی (Blinding) (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)	
پیامدها اولیه (primary) ثانویه (secondary) ایمنی (Safety) (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)	
پیگیری (follow up) (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)	

جدول متغیرها

نام متغیر	نقش متغیر	نوع متغیر	نوع متغیر کمی – پیوسته است؟	نوع متغیر کمی – گسسته است؟	نوع متغیر کیفی – رتبه ای است؟	نوع متغیر کیفی – اسمی است؟	واحد اندازه گیری	تعریف کاربردی	نحوه اندازه گیری
Radiomic Feature	مستقل	کمی	☑	☐	☐	☐	عددی	پارامترهای کمی مستخرج از	آنالیز تصاویر

								آنالیز رادیومیکس تصاویر اکو و SPECT	
Myocardial Perfusion	وابسته	کمی	☑	☐	☐	☐	عددی	مقیاسی که کیفیت گردش خون در عضله ی میوکارد قلب را نشان میدهد	تصویر برداری Gated SPECT
Ejection Fraction	وابسته	کمی	☑	☐	☐	☐	عددی	نسبت خون پمپاژ شده از بطن چپ به کل حجم خون در بطن در پایان دیاستول	Echocardiography
Global Longitudinal Strain	وابسته	کمی	☑	☐	☐	☐	عددی	پارامتری کوتاه شدگی طولی بطن را نسبت به طول نرمال نشان میدهد	Speckle Tracking Echocardiography
EDV-LV	وابسته	کمی	☑	☐	☐	☐	عددی	حجم بطن چپ در پایان دیاستول	Echocardiography
ESV-LV	وابسته	کمی	☑	☐	☐	☐	عددی	حجم بطن چپ در پایان سیستول	Echocardiography
Peak Filling Rate	وابسته	کمی	☑	☐	☐	☐	عددی	نسبت حداکثر سرعت پرشدن بطن چپ بر حجم انتهای دیاستول بطن	تصویر برداری Gated SPECT

زمانبندی و مراحل اجرا

شرح مختصر مرحله	درصد مرحله	مدت اجرا – ماه	از تاریخ	تا تاریخ
بررسی و انتخاب بیماران واجد شرایط از لیست بیماران موجود	۱۰	۱	۱۳۹۹/۱۱/۰۱	۱۳۹۹/۱۱/۳۰
استخراج تصاویر اسکن قلب و اکوکاردیوگرافی از PACS	۱۰	۱	۱۳۹۹/۱۲/۰۱	۱۳۹۹/۱۲/۳۰
آنالیز رادیومیکس تصاویر اسکن قلب و اکوکاردیوگرافی	۵۰	۳	۱۴۰۰/۰۱/۰۱	۱۴۰۰/۰۳/۳۱
آنالیز گزارش نتایج نهایی	۳۰	۲	۱۴۰۰/۰۴/۰۱	۱۴۰۰/۰۵/۳۱

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

هزینه پرسنلی

نام و نام خانوادگی	توصیف دقیق فعالیتی که فرد در این تحقیق باید انجام دهد	کل حق‌الزحمه – ریال
نسیم جعفری(۱۸۷۱)	استخراج تصاویر بیماران از سیستم پکس بیمارستان	۲۰,۰۰۰,۰۰۰
امین طالبی(۱۹۱۱)	تهیه ی لیست بیماران واجد شرایط، بررسی پرونده ی اکوکاردیوگرافی بیماران و ثبت مشخصات بیماران	۲۰,۰۰۰,۰۰۰

جمع کل – ریال : ۴۰,۰۰۰,۰۰۰

هزینه آزمایشات و خدمات تخصصی

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

هزینه مسافرت

مقصد	تعداد مسافرت در مدت اجرای طرح و منظور آن	نوع وسیله نقلیه	تعداد مسافرت	مبلغ
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،موادوخدمات موجوددر مرکز	هزینه مسافرت	هزینه چاپ و تکثیر	سایر هزینه ها	جمع کل هزینه – ریال
۴۰,۰۰۰,۰۰۰							۴۰,۰۰۰,۰۰۰