

التشخيص المؤتمت للنسيج الخبيث في عينات الغدة الدرقية باستعمال تقنية التصوير الطيفي

الدكتور عيسى يوسف أحمد*

الدكتور عيسى حمزة إبراهيم**

(تاريخ الإيداع 3 / 3 / 2014. قُبِلَ للنشر في 7 / 5 / 2014)

□ ملخص □

الموت من الخباثة هو السبب الثاني في معظم بلدان العالم. يعتبر تشخيص سرطانات الغدة الدرقية من أصعب وأهم المسائل الطبية لشيوع ضخامة الغدة الدرقية، ومن المفيد استعمال طرق تشخيص تتفادى أخطاء العامل الشخصي وتعطي نتائج سريعة وأقل كلفة، مثل استعمال التصوير الطيفي المؤتمت بدل من الاعتماد بشكل كامل على المشرح المرضي. حيث يعطي التصوير الطيفي معلومات أكثر حول بنية النسيج، من خلال تكوين بصمة نسيجية تستعملها الآلة في التشخيص المؤتمت. وتم ذلك بدراسة 25 حالة سرطان درق و 26 مقطع نسيج درق غير خبيث أو طبيعي. حيث عكست نسب التشخيص الصحيح العالية في عينات السرطان $(TP) = 92\%$ و النتيجة السلبية في المقاطع غير الخبيثة $(FN) = 96\%$ مصداقية هذه الطريقة في تشخيص السرطان. تمثل هذه الطريقة استعمال تقنيات الأتمتة و الذكاء الصناعي في تسهيل و تسريع تشخيص السرطانات و يمكن تعميمها على أعضاء و أنسجة أخرى.

الكلمات المفتاحية: سرطانات الغدة الدرقية، الكشف المؤتمت عن الخلايا السرطانية، التصوير الطيفي.

* أستاذ مساعد-قسم التشريح المرضي-كلية الطب البشري-جامعة تشرين-اللاذقية-سورية.

** مدرس-قسم الهندسة الطبية-كلية الهيك-جامعة دمشق-دمشق-سورية.

Automated Detection of Malignant Tissue in Specimens of Thyroid Gland Using Spectral Imaging Technology

Dr. Issa Yusuf Ahmad*

Dr. Issa Hamzh Ibraheem**

(Received 3 / 3 / 2014. Accepted 7 / 5 / 2014)

□ ABSTRACT □

Malignancy is the second most common reason of death in most countries. Diagnosis of thyroid cancers is one of the most difficult medical problems. Therefore, it important to use diagnosing methods that bring about quick results, are less costly, and prevent errors based on personal factors. An example of such new methods is the use of automated spectral imaging, which gives more information about the structure of tissue, through the formation of fingerprint histological diagnosis used in the automated machine.

This study included 25 cancer cases and 26 specimens of non-malignant thyroid or normal. The credibility of method is reflected in the high rates of correct diagnosis in cancer samples (TP) = 92% and the negative result in sections of non-malignant (FN) = 96%. This method represents the use of automation technologies and artificial intelligence to facilitate and speed up the diagnosis of cancers and can be used to diagnose other organs and other tissues.

Keywords: Carcinomas of thyroid gland, Automated Detection Of Malignant cells, Spectral Imaging.

*Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine; Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Assistant Professor, Department of medical engineering; Faculty of engineering mechanical and electrical, Damascus University, Damascus, Syria.

مقدمة:

السرطان هو السبب الثاني للموت بعد أمراض القلب الإقفارية في معظم البلدان المتقدمة (23% من مجمل الوفيات في الولايات المتحدة الأمريكية) [12,13]. تأتي أهمية الغدة الدرقية من كونها الغدة الصماوية الأكبر وهي عضو سطحي يمكن فحصها سريريا بسهولة أو باستعمال طريقة التصوير الطيفي spectral imaging. أمراض الغدة الدرقية شائعة في كل البلدان وخصوصاً في مناطق الدراق المستوطن وفي مناطق التلوث الإشعاعي مهما كان سببه. تمتد مروحة أورام الدرق من الأورام السليمة إلى الخبيثة. تشكل سرطانات الدرق 1-1.5% من كل خباثات الإنسان. سرطانه الدرق مسؤولة عن 6 وفيات لكل مليون إنسان سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية. بالرغم من التطور الشديد للتنوع في طرق تشخيص وتمييز الخباثات فإنه يبقى التشخيص الروتيني في مخابر التشريح المرضي المتمثل بتحضير مقاطع نسيجية ملونة روتينياً هو الأكثر عملية وأقل كلفة، ويتم فحصه بالمجهر الضوئي لتشخيص نوع الخباثة الموجودة، بالاعتماد على تباين تظاهر البرانشيم السرطاني المتكون من تنوع ترتيب وشكل وحجم الخلايا والنوى وسدى (لحمة) النسيج السرطاني المحرض من الخلايا الورمية والمتكون من عناصر خلوية و لا خلوية مثل ألياف كولاجينية وشبكية ومرنة واحتشاءات أو نخر ونزوف وتكلسات [12-19]. لقد تم في السنوات العشر الأخيرة تجريب طريقة التشخيص المؤتمت لسرطانات الجلد Melanoma ودرجات الطفح الجلدي الناتج عن الحساسية Epicutaneous Level of Sensitivity [6-5]، لكن لم يتم تجريب التشخيص المؤتمت باستعمال المقاطع النسيجية المحضرة روتينياً في الأدب الطبي، وتمتاز هذه الطريقة الحديثة بتمكين المشخص من الحصول على معلومات أكثر حول البنية النسيجية المرضية تتمثل ببصمة النسيج الطيفي إضافة إلى المعلومات المورفولوجية [1,2,6]. وهذا ما سوف نحاول استعماله في هذا البحث الأولي لدراسة إمكانية تشخيص الأورام الخبيثة المؤتمت بعد تحضير روتيني لمقاطع نسيجية في غدة الدرق.

أهمية البحث وأهدافه:

لم نلاحظ في الأدب الطبي استعمال طريقة التصوير الطيفي في تشخيص الأورام الدرقية الخبيثة إنما سبق هذا البحث دراسات في تشخيص سرطانات أعضاء أخرى مثل سرطانات الجلد وكانت النتائج مرضية [1,2]. زيادة نسبة الإصابة بأفات الدرق في كل أنحاء العالم بشكل عام وفي سوريا بشكل خاص والتي تتجلى بضخامة هذا العضو وخصوصاً زيادة نسبة السرطانات الدرقية في مناطق الدراق المستوطن يتطلب إيجاد طريقة مساعدة للتشخيص تلافياً للأخطاء التشخيصية ونفي أو تأكيد وجود خباثة لدى أي مريض يعاني من ضخامة درقية لما لذلك من مردود إيجابي على صعيد الرعاية الصحية من جهة وعلى الصعيد الاجتماعي والاقتصادي للمريض وللمجتمع ككل على حد سواء من جهة أخرى. طريقة التصوير الطيفي كوسيلة عصرية دقيقة تفتح مجالاً عريضاً في مجال البحث العلمي الطبي التقني للوصول إلى دقة وموثوقية عاليتين في مجال التشخيص ولاسيما تشخيص السرطانات بكل أنواعها والذي يعتبر بالطرق الكلاسيكية المعروفة والمعتمدة على الخبرة ودقة الملاحظة للمشخص من أصعب الوظائف الطبية لتعلق استراتيجيات العلاج بالقرار التشخيصي الصحيح.

أهداف البحث

تتلخص أهداف البحث في النقاط التالية:

- نتيجة وجود صعوبات تشخيصية في سرطانات الدرق المتميزة وبخاصة الجرابية فإنه من اللازم الاعتماد على طريقة تقنية نقل بواسطتها التأثيرات الشخصية على نتائج التشخيص.
- اختصار الزمن والجهد في عملية التشخيص.

• تسهيل و إثبات نتائج عملية التشخيص والتشخيص التفريقي بين الآفات السليمة والخبيثة.

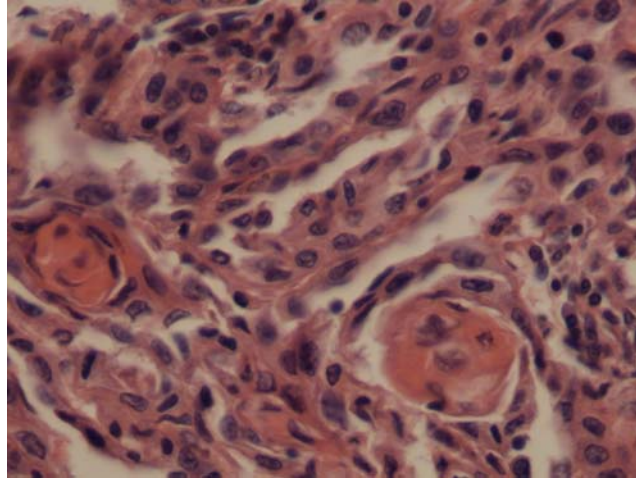
طرائق البحث ومواده:

سوف نحاول كشف التغيرات الشكلية لعينات الدرق المتأصلة من خلال الفحص النسيجي، وأخذ مقاطع من العينات المدروسة. كان عدد الحالات المدروسة 51 حالة، يبين الجدول رقم (1) توزيعها بحسب الخصائص النسيجية، أورام الدرق الخبيثة المدروسة 25 تم استئصال الدرق جزئياً أو كلياً مع نسيج طبيعي مجاور لآفة درقية مستأصلة دون تغيرات مرتبطة بالآفة الدرقية، و 26 حالة غير خبيثة منهم 9 حالات نسيج طبيعي، 12 حالة فرط تنسج درقي عقدي أو منتشر خمسة منهم مع فرط نشاط درق، 3 حالات غدوم درق جرابي، حالتين التهاب درق مزمن لهاشيموتو. تم تثبيت العينات بالفورمالين 10%، ثم إجراء مقاطع متسلسلة بفاصل 2-3 مم للعينات التي تم استلامها بعد البدء بالبحث في مشفى الأسد الجامعي في جامعة تشرين، تم أخذ عينات طبيعية من بقايا الغدة غير المصابة التي تستأصل مع الآفة للمقارنة. وقمنا بالدراسة النسيجية بعد أخذ مقاطع عديدة وصبها في بلوكات شمع، أخذت مقاطع نسيجية سماكتها 3-5 ميكرون ومن ثم تلوينها بالهيماتوكسيلين و ايوزين (H&E). أما العينات القديمة فتم الرجوع إلى أرشيف مخبر التشريح المرضي في مشفى الأسد الجامعي بجامعة تشرين ومعاينتها ودراستها بالمجهر الضوئي، وتم أحياناً إعادة تقطيع بلوكات الشمع وتلوين المقاطع النسيجية بالطرق الروتينية، في نفس المخبر.

الجدول رقم (1) توزع الحالات المدروسة بحسب نوع التغير النسيجي.

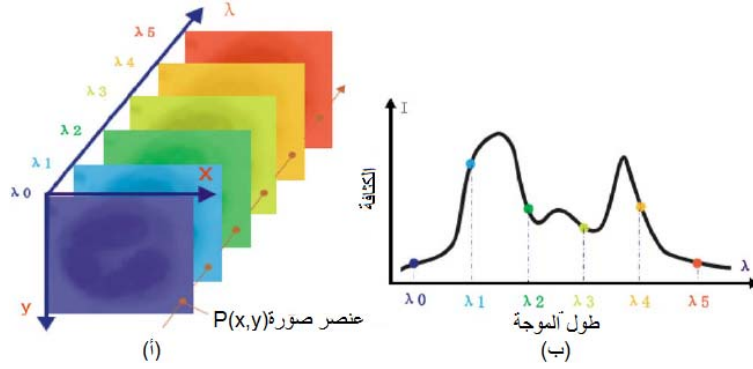
المجموع	العدد	نوع النسيج أو التغير المرضي
25	21	حليمية
	2	جرابية
	1	لبية
	1	غير متميزة
17	7	فرط تنسج درقي منتشر أو عقدي دون فرط نشاط
	5	مع فرط نشاط
	2	التهاب درق لهاشيموتو
	3	غدوم درق جرابي
9	9	النسيج الطبيعي
51	51	المجموع

قد التقطت صور التلوينات الروتينية H&E أثناء التقييم باستعمال كاميرا رقمية (Nikon DS-Fi1) مركبة على مجهر ضوئي (Nikon Eclipse 50i)، مع تكبيرات X 10 أو X 20 أو X 40 أو X 60 للعدسة الجسمية و تكبير X 10 للعدسة العينية كما هو مبين في الشكل (1) و تم التعامل معها في حاسوب شخصي في برنامج ويندوز (Microsoft XP professional version 2002).



الشكل رقم (1) صور التلوينات الروتينية H&E لعينة نسيج سرطان سيئة التميز مع وجود مركبات حرشفية

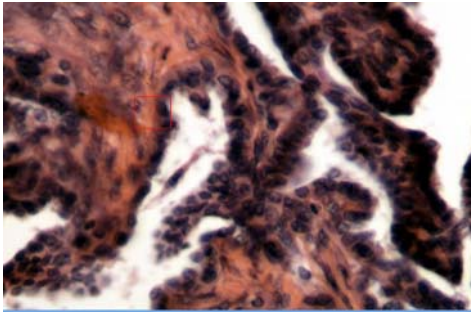
التصوير الطيفي: يمتاز التصوير الطيفي مقارنة مع تقنيات التصوير الكلاسيكية باقتباس معلومات طيفية إضافة إلى المعلومات الحيزية. تعطي المعلومات الطيفية صورة عن ماهية النسيج الحبيوية التي تتعلق بخواص امتصاصها للأموح الضوئية ذات الأطوال المختلفة [76]. بينما المعلومات الحيزية أو المكانية فهي كما في التصوير العادي فتعطي صورة عن البنى المورفولوجية للعينات المصورة، فالمعلومات الطيفية والحيزية معا تعكسان معلومات أكثر دقة عن خصائص النسيج الوظيفية (الفيزيولوجية) والشكلية (المورفولوجية)، مما يحسن الإدارة السريرية والعناية بالمريض في مجال التشخيص النسيجي [6,3]، فالصورة الطيفية تحتوي على المعلومات الطيفية spectral information لكل عنصر صورة (Pixel) إضافة إلى المعلومات الحيزية (المكانية) spatial information. كما يبين الشكل رقم (2) وتختلف تقنيات اقتباس الصور الطيفية باختلاف مكونات نظام التصوير الطيفي فهناك نظام المسح الميكانيكي الخطي (mechanical line scan) للجسم واقتباس الطيف لكل خط من الخطوط ويدعى push broom technique [11]. أما الطريقة الثانية فتعتمد على المسح الإلكتروني لطول الموجة الضوئية باستخدام فلتر الكريستال السائل القابل للنسب Liquid Crystal Tuneable Filter "LCTF" وهناك طريقة الفلاتر الضوئية التي تستخدم بتمرير حزمة من الضوء بأطوال موجية. على اختلاف طرائق التصوير الطيفي يهدف استخدام هذه التقنية الحديثة إلى الحصول على معطيات ثلاثية الأبعاد $I(x, y, \lambda_i)$ (مكعب من المعطيات)، حيث (x, y) هي الإحداثيات المكانية لعنصر الصورة المأخوذة (Pixel)، بينما تشير λ_i إلى الحزمة الطيفية (طول الموجة الضوئية) حيث يرمز L إلى عدد الحزم الطيفية (الأطوال الموجية)، وبحيث لكل عنصر من الصورة بصمة طيفية مميزة كما في الشكل رقم (أ) [47].



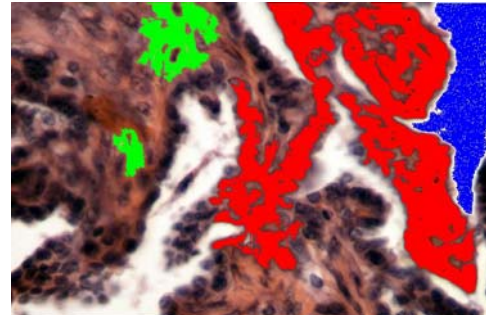
الشكل رقم (2) (أ) مكعب معطيات صورة طيفية. (ب) الطيف الضوئي لعنصر صورة (x, y) .

الطرائق الإحصائية في التصنيف المؤتمت المطبقة في البحث

لقد تمت دراسة 25 من حالات أورام الدرق الخبيثة المختلفة بحيث تم عزل واستخلاص الأطياف لكل أنواع النسيج السرطانية ودراسة العلامات الطيفية المميزة لها كما يوضحها الشكل رقم (3)، ووجدنا أن النسيج السرطاني في المقطع النسيجي ذات خواص طيفية مختلفة كما يبين الشكل رقم (3أ):



الشكل رقم (3 ب) سرطان حليمية

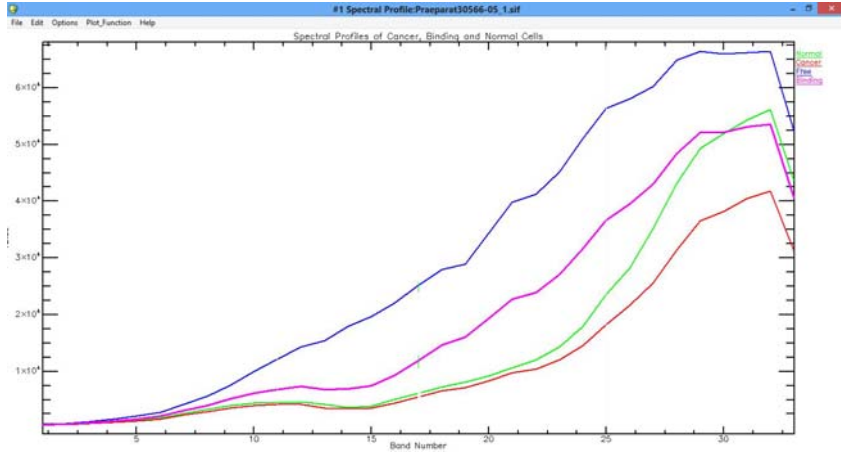


الشكل رقم (3 أ) خواص الطيفية

صورة لشريحة نسيجية وقد اختيرت مناطق نسيجية مختلفة منطقة اللون الأحمر نوى خلايا سرطانية منطقة اللون الأخضر نسيج ضام واللون الأزرق منطقة فراغ.

تم تحديد المناطق المتميزة طيفيا في كل شريحة مشخصة مسبقا بالطرائق الكلاسيكية وهي شكلت بمجموعها معطيات الموديل الرياضي الذي اعتمد على خوارزميات التعرف على النماذج pattern recognition باستخدام الطرائق الإحصائية ولاسيما دراسة نسبة التشابه Likelihood ودرجة الاختلاف Covariance.

تمت طريقة دراسة نسبة التشابه بين المعطيات باستخدام حساب مصفوفة المسافة بين قيم كل عنصر صورة والقيمة المتوسطة لكل مجموعة من مركبات الموديل الرياضي الذي يضم الأنواع المتميزة من النسيج المختلفة (خلايا سرطانية، خلايا سليمة، خلايا نسيجية بينية أو لحمية ومناطق الفراغ المبينة أطيافها في الشكل رقم (4)).



الشكل رقم (4) القيم الطيفية لكل مجموعة نسيجية في الشريحة النسيجية

طريقة التعرف المؤتمت على أنواع النسيج: استخدمنا خوارزمية التصنيف اعتماداً على طرائق التصنيف الإحصائية ذات معايير الفصل الخطي والتربيعي والمعروفان بالمصنف الخطي والمصنف التربيعي Linear- and quadratic discriminate classifiers LDC and QDC وتمييز عناصر الصورة السرطانية cancer pixels وعناصر الصورة غير السرطانية non- cancer pixels في الصورة الطيفية وفصلهما عن بعضهما البعض في زميرتين مختلفتين [11,10,9]. وتعتمد طريقة التعرف باستخدام المصنف الخطي والتربيعي على تحديد بارامترات المقارنة بين القيم الطيفية المميزة للعناصر السرطانية و غير السرطانية في الصورة الطيفية وذلك بحساب حقل القيمة المتوسطة μ_k وكذلك حساب مصفوفة التباين \sum_k لقيم كل صنف من العناصر المذكورة (سرطانية وغير سرطانية). يمكن تحديد هذه القيم الإحصائية بشكل دقيق وفق المعادلتين التاليتين:

$$\mu_k = \bar{x}_k = \frac{1}{N_k} \sum_{i=1}^{N_k} x_{ik} \quad \text{معادلة 1}$$

و

$$\sum_k = S_k = \frac{1}{N_k - 1} \sum_{i=1}^{N_k} (x_{ik} - \bar{x}_k) \cdot (x_{ik} - \bar{x}_k) \quad \text{معادلة 2}$$

حيث $\{x_{ik}; i=1,2,\dots,k\}$ هي عناصر الصورة الطيفية للنماذج المختلفة المكونة لمعطيات التدريب التي تحسب منها ثوابت الموديل الرياضي وذلك بإيجاد التوزع الإحصائي الاحتمالي لقيم تلك المعطيات باستخدام قانون كثافة التوزع الاحتمالي العادي Probability Density Function PDF ومنه يمكن تطبيق نظرية غوص في حساب درجة التشابه بين العناصر المدروسة وفقاً لقيم كثافة توزعها الإحصائي قريباً أو بعداً عن مركز كل زمرة من العينات المراد التعرف عليها وفق العلاقة التالية [5].

$$f_k(x) = f(x|k) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{p}{2}} |\sum_k|^{\frac{1}{2}}} e^{(-\frac{1}{2}(x-\mu_k)^T \sum_k^{-1} (x-\mu_k))} \quad \text{معادلة 3}$$

حيث μ_k حقل القيم المتوسطة و \sum_k مصفوفة التباين، وباستخدام نظرية بايز Bayes Rules في تحليل النظم العشوائية يمكن حساب كثافة التوزع الاحتمالي العادي حول مراكز ثقل الزمر المختلفة وفق المعادلة التالية:

$$p(k|x) = \frac{\overbrace{f(x|k)}^{\text{class distribution}} \cdot \overbrace{\pi(k)}^{\text{prior probability}}}{\underbrace{f(x)}_{\text{unconditional distribution}}} \alpha f(x|k) \cdot \pi(k) \quad \text{معادلة 4}$$

وبما أن التوزع الإحصائي غير المشروط $f(x)$ في الخرج يعطى بالعلاقة التالية

$$f(x) = \sum_{k=1}^K \pi(k) f(x|k) \quad \text{معادلة 5}$$

لتبسيط الحساب نأخذ القيم بالمجال اللوغاريتمي فنحصل على:

$$\log p(k|x) + \log \pi(k) \quad \text{معادلة 6}$$

وكثافة التوزع الطبيعي عندئذ يصبح على الشكل التالي:

$$\log p(k|x) = \log((2\pi)^{-\frac{p}{2}} |\Sigma_k|^{-\frac{1}{2}} e^{-\frac{1}{2}(x-\mu_k)^T \Sigma_k^{-1} (x-\mu_k)}) + \log \pi_k \quad \text{معادلة 7}$$

$$\log p(k|x) = -\frac{1}{2}(x-\mu_k)^T \sum_k^{-1} (x-\mu_k) - \frac{1}{2} \log |\Sigma_k| + \log \pi_k + \text{const} \quad \text{معادلة 8}$$

بضرب المعادلة الأخيرة ب 2 نحصل على تابع الفصل discriminant function بين العناصر المدروسة

$$d_k(x) = \underbrace{\{(x-\mu_k)^T \Sigma_k^{-1} (x-\mu_k) + \log |\Sigma_k| - 2 \cdot \log \pi_k\}}_{\text{Mahalanobis-distance}} \quad \text{معادلة 9}$$

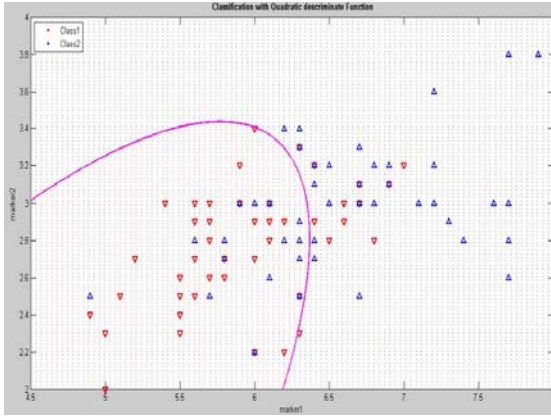
وبالتالي عملية فصل المعطيات وتوزيعها على الأصناف المدروسة (سرطانية، غير سرطانية) تتم وفق الشرط التالي لقيم التوزع الاحتمالي لقيم المسافة و تسمى بمسافة ماهالانوبيز Mahalanobis distance بين العناصر المدروسة ومراكز ثقل الزمر المراد التعرف عليها

$$d_k(x) = \min_{1 \leq k \leq K} d_k(x) \Leftrightarrow \max_{1 \leq k \leq K} p(k|x) \quad \text{معادلة 10}$$

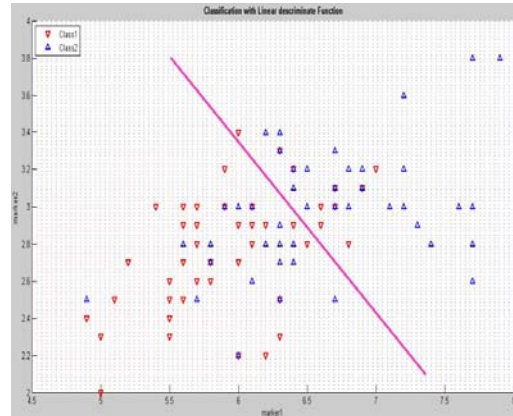
العلاقة الأخيرة في المعادلة 10 تدعى بالمصنف التربيعي QDC ويمثل الحالة العامة لعملية التصنيف والحالة الخاصة عندما تكون مصفوفات التباين لكل الزمر متساوية $\sum_k = \sum$ عندئذ يسمى المصنف الخطي discriminant classifiers LDC إذ تختزل عملية التربيع في المعادلة 9 وتصبح بشكلها الخاص كما في المعادلة التالية

$$d_k(x) = 2 \cdot \mu_k^T \Sigma^{-1} x - \mu_k^T \Sigma^{-1} \mu_k - 2 \cdot \log \pi(k) \quad \text{معادلة 11}$$

ويبين الشكلان التاليان مسقط المستوي الفاصل بين قيم زمريتين مختلفتين تتوزع قيم عناصرهما عشوائياً في الفراغ وفقاً للمصنف الخطي الشكل رقم (5) وللمصنف التربيعي الشكل رقم (6).



الشكل رقم (6) تابع التصنيف التربيعي



الشكل رقم (5) تابع التصنيف الخطي

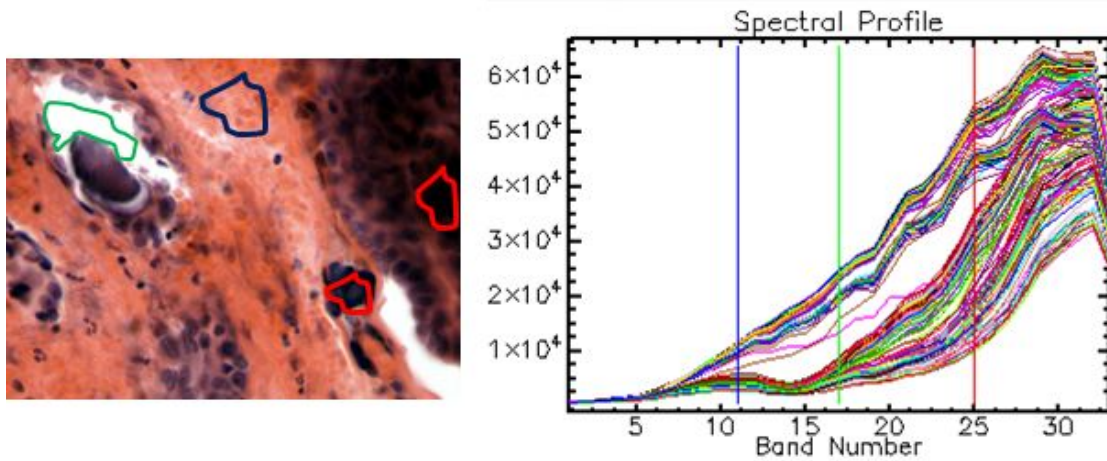
طريقة تدريب الآلة (تدريب المصنف الآلي)

عينات التدريب training set

لقد تم اعتماد 25 عينة نسيجية سرطانية من أنواع مختلفة لسرطانات الغدة الدرقية. حيث تم تشخيصها بالوسائل والطرائق التقليدية المعروفة بالمعاينة البصرية بوساطة المجهر الضوئي من قبل المشرح المرضي في جامعة تشرين- مشفى الأسد الجامعي. بعد التأكد من خباثة هذه النسيج استخلصت علاماتها المميزة (أو ما يسمى بالبصمة الطيفية المميزة لنوع النسيج) من المعطيات الطيفية وخزنت كقيم مرجعية. المعطيات الرقمية والعلامات المميزة المرجعية وطريقة تبويبها وفقاً لنوع النسيج وطبيعته تسمى بالمصنف الرقمي الإحصائي [10].

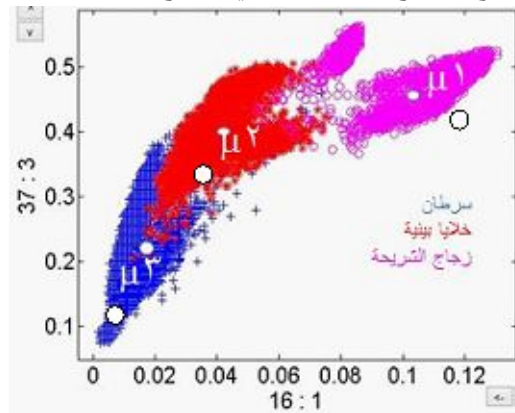
البصمة الطيفية المميزة للنسيج.

يبين التوزيع الاحتمالي للقيم الطيفية لكل نوع من الأنسجة الاختلاف في كمية امتصاص كل نوع من النسيج للأطوال الموجية المختلفة المستخدمة في هذه الدراسة إذا استخدمنا أطوال موجية ضوئية مرئية (المجال الطيفي المرئي بين 380 حتى 680 نانومتر) موزعة على 68 مجالاً طيفياً. المجال الأول يساوي طول الموجة 380 نانومتر بينما المجال الثامن والستين فيساوي 680 نانو متر. كما يبين الشكل رقم (2 أ) مكعب معطيات صورة طيفية، (2 ب) الطيف الضوئي لعنصر صورة (X, Y). و الشكل رقم (4) يبين القيم الطيفية لكل مجموعة نسيجية في الشريحة النسيجية وفقاً لقيم أطوال الموجة عند كل مجال من 1 حتى 68 مجال.



الشكل رقم (7) بنية المعطيات الطيفية وشكل البصمة الطيفية لأنواع الخلايا المختلفة في الشريحة النسيجية

وبملاحظة القيم الرقمية للبصمات الطيفية المختلفة التي يتم تدريب الآلة على أساسها نلاحظ وجود الفروقات الواضحة التي تمكننا من تمييزها عن بعضها البعض وبالتالي يمكن تمييز أنواع النسيج المختلفة وفقاً لطبيعتها اعتماداً على اختلاف بصمتها الطيفية. باستخدام المعطيات الرقمية المبينة في الشكل رقم (8) تم بناء موديل رياضي يتضمن تابع التصنيف والذي يدعى discriminate function اعتماداً على العلاقة الرياضية (9) حيث يتم حساب المسافة بين كل النقاط في الشكل (8) ومراكز المجموعات المختلفة الثلاثة μ_1 , μ_2 , μ_3 و μ_4 (مجموعة الخلايا السرطانية، مجموعة الخلايا البينية ومجموعة زجاج الشرائح أو الفراغات في النسيج والخلايا الطبيعية).



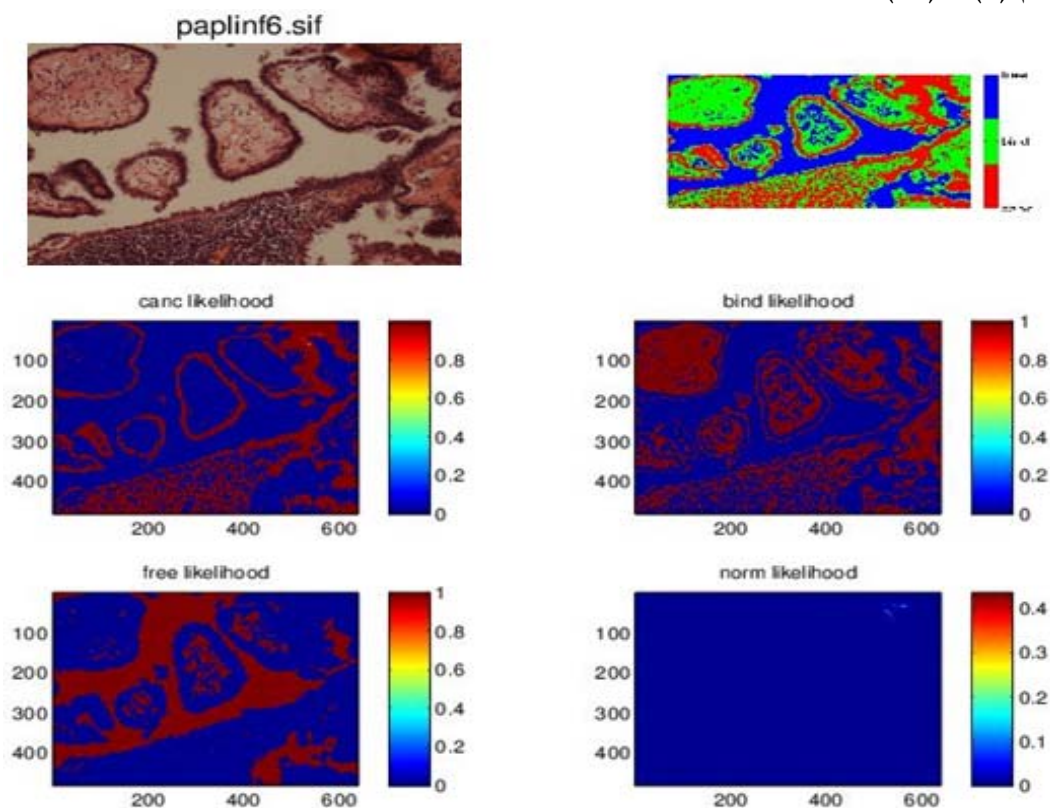
الشكل رقم (8) توزيع قيم البصمة الإحصائي الرقمي لأنواع النسيج في الشرائح النسيجية

بعد تعريف تابع التصنيف اعتماداً على التوزيع الإحصائي لقيم المسافات بين قيم الطيف لكل عنصر صورة ومركز كل مجموعة (أنواع النسيج الخلوية المشخصة مسبقاً) أجريت المقارنة بين الصور غير المشخصة وكان عددها أيضاً 25 عينة وتم التصنيف بواسطة الموديل المذكور.

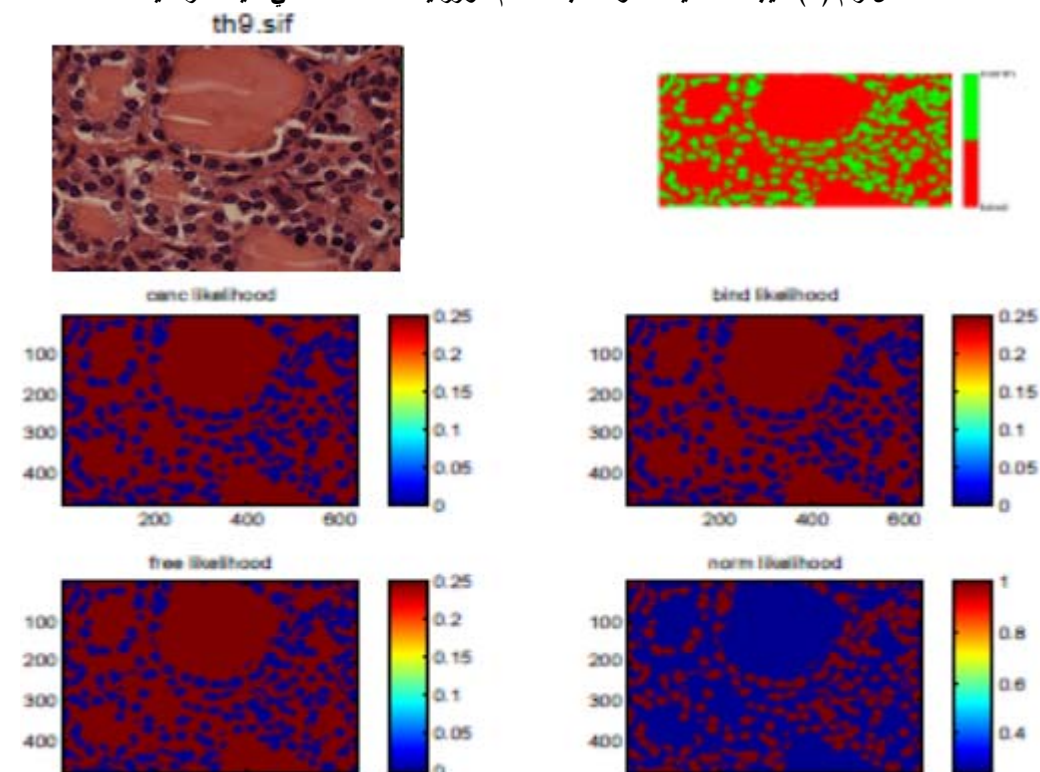
النتائج والمناقشة:

لقد تم تطبيق الخوارزميات المذكورة على عينات الدراسة من الشرائح النسيجية لنسج سليمة ونسج سرطانية مختلفة من الغدة الدرقية التي لم تكن ضمن عينات التدريب. وحصلنا على النسب المئوية لنتائج التصنيف لكل زمرة

من أنواع النسيج ممثلة بدرجة التشابه بين عينات الدراسة والعينات المرجعية المستخدمة في تدريب الخوارزمية. و يبين الشكل رقم (9) و (10) نموذجا لعينة ذات خلايا سرطانية ونسب التشابه.



الشكل رقم (9) نتيجة التصنيف المؤتمت باستخدام خوارزمية المصنف الخطي لعينة سرطانية



الشكل رقم (10) نتيجة التصنيف المؤتمت باستخدام خوارزمية المصنف الخطي لعينة سليمة

الدراسة الإحصائية للتشخيص المؤتمت

تم فحص 25 عينة من الشرائح النسيجية السرطانية المختلفة و26 عينة من الأورام السليمة وبين الشكلا السابقا الشكل رقم (9) و (10) نتيجة التشخيص المؤتمت لشريحتين الأولى سرطانية الشكل رقم (9) وأخرى عينة ورم سليم الشكل رقم (10).

نرى من الشكل رقم (9) صورة الشريحة من الأعلى واليسار وتصنيف الخلايا بين خلايا سرطانية *canc* وخلايا نسيج ضام *bind* ومناطق خالية من النسيج *free* في الأعلى واليمين. إضافة إلى ذلك نرى نسبة التشابه بين عناصر الصورة الأساسية وبين الخلايا السرطانية ونلاحظ أن اللون الأحمر هو نسبة تشابه *Likelihood* بمقدار أعلى من 80%. أي إن عناصر الصورة في العينة تتشابه بنسبة تفوق 80% مع العينات السرطانية في المعطيات المرجعية التي تم بناء الموديل الرياضي لتصنيف الخلايا السرطانية على أساسها (انظر اللون الأحمر في صورة *canc* *Likeleehood*). بينما نسبة تشابه النسيج والمناطق الأخرى مع القيم المرجعية فلا تتعدى 20% (اللون الأزرق في الصورة *canc Likeleehood*).

دراسة مصفوفة الارتباك *confusion matrix*

تمت دراسة مصفوفة الارتباك بالنسبة لنتائج التصنيف على مستويين، المستوى الأول هو مستوى العينة (*object*) كاملة، بينما كان المستوى الثاني على أساس عنصر الصورة (*pixel*) في العينة. وتعرف مصفوفة الارتباك بالمصفوفة التي تحتوي على نسب تشخيص إيجابي مئوية لعينة ما، في الحقيقة هي صحيحة (إيجابية) (*TP*) والتشخيص السلبي لعينة ما، في الحقيقة هي صحيحة (إيجابية) (*TN*) والتشخيص الإيجابي لعينة في الحقيقة خاطئة (سلبية) (*FP*) والتشخيص السلبي لعينة في الحقيقة خاطئة (سلبية) (*FN*) وذلك بالنسبة للزمر الأربعة (خلايا سرطانية *canc*، عناصر نسيج ضام *bind*، خلايا سليمة *norm* و زمرة خالية *free*). الجدول رقم (2).

الجدول رقم (2) احتمالات مصفوفة الارتباك.

	التشخيص الإيجابي Sol value = Positive (P)	التشخيص السلبي Sol value = Negative (N)
العينة صحيحة is value = True (T)	(TP) %	(TN) %
العينة خاطئة Is value = False (F)	(FP) %	(FN) %

مصفوفة ارتباك العينات السرطانية والسليمة

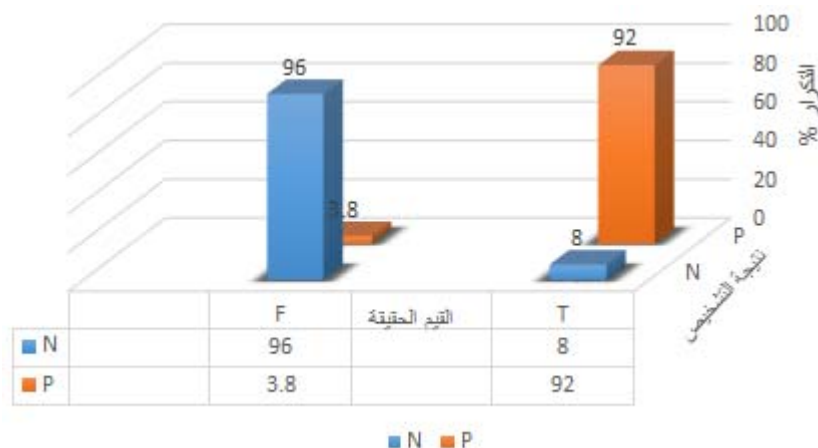
بلغ عدد العينات السرطانية المدروسة 25 عينة بينما العينات السليمة فبلغت 26 عينة، واعتبرت العينة ككل سرطانية في حال وجود أكثر من 50 نقطة صورة (*pixel*) ذات قيم تشابه *can likelihood* مع القيم المرجعية لنقاط الصور السرطانية تفوق الـ 65%. بمعنى، تعتبر النقطة المدروسة نقطة سرطانية إذا كانت درجة تشابه بصمتها الطيفية مع البصمة الطيفية للنقاط المرجعية أكبر من 65%. وتعدّ العينة سرطانية إذا احتوت على الأقل 50 نقطة ذات قيمة تشابه أكبر من 65% من مجمل النقاط. ووفقاً لنتائج تصنيف الخلايا السرطانية والسليمة في العينات

المدرسة وجد أن 22 عينة سرطانية قد صنفت بشكل صحيح على أنها عينات سرطانية $TP = 23/25 = 92\%$ وتم التعرف على عينة واحدة غير سرطانية (سليمة) من أصل 26 عينة سليمة بشكل خاطئ على أنها سرطانية $FP = 1/26 = 3.8\%$ في حين تم تصنيف عينتين سرطائيتين من أصل 25 عينة سرطانية بشكل خاطئ على أنهما عيانتان غير سرطائيتين (سليمة) $TN = 2/25 = 8\%$. في حين تم تصنيف 24 عينة غير سرطانية (سليمة) من أصل 26 بشكل صحيح على أنها غير سرطانية $FN = 25/26 = 96\%$ ، الجدول رقم (3).

الجدول رقم (3) احتمالات ارتباك العينات الخبيثة و السليمة.

	التشخيص الإيجابي (سرطان) Soll value = Positive (P)	التشخيص السلبي (غير سرطان) Soll value = Negative (N)
العينة سرطانية is value = True (T)	$(TP) = 92\%$	$(TN) = 8\%$
العينة غير سرطانية Is value = False (F)	$(FP) = 3.8\%$	$(FN) = 96\%$

في الحقيقة تعكس القيمتان TP، FN النتيجة الصحية للتشخيص، ولذلك تعتبران المعيار الإحصائي على جودة التشخيص فكلما اقتربت قيمتهما من القيمة الكاملة 100% كانت النتائج أفضل. بينما القيمتان TN، FP فهما معياران إحصائيان على سوء النتائج التشخيصية. فكلما صغرت قيمتهما كانت النتائج أكثر جودة. والمخطط البياني في الشكل رقم (11) بين مصفوفة الارتباك لتشخيص عينات السرطان.



الشكل رقم (11) مصفوفة الارتباك لتشخيص عينات السرطان

دراسة التصنيف الإحصائي على مستوى نقطة الصورة (Pixel)

لقد تم استخدام العينات المدروسة بعد تحديد المناطق لكل مجموعة تشخيصية (خلايا سرطانية، خلايا سليمة، عناصر نسيج ضام، مناطق فارغة) وفقاً لعينات تدريب الموديل. ومن ثم تم إجراء التشخيص المؤتمت على نفس العينات هذه. عندئذ تم إيجاد درجة التطابق بين عناصر الصورة المعروفة سابقاً وعناصر الصورة المشخصة بشكل مؤتمت. وبنيت مصفوفة الارتباك لعناصر المجموعات المدروسة، حيث (TP) نقاط الصورة المنتمة إلى الزمرة

المدروسة بالتشخيص وهي تنتمي فعلا (FN) نقاط الصورة التي لا تنتمي إلى الزمرة المدروسة وهي تنتمي فعلا، (TN) النقاط التي لا تنتمي إلى الزمرة المدروسة وهي لا تنتمي فعلا وأخيرا (TP) نقاط الصورة التي تنتمي إلى الزمرة المدروسة وهي لا تنتمي فعلا.

الدراسة المقارنة:

لقد تم استخدام تقنية التصوير الطيفي لتشخيص بعض الآفات الجلدية من قبل. و أثبتت الدراسات السابقة تأكيد نجاعة تلك الطريقة الحديثة في تشخيص الملانوم وكانت نتائج تلك الدراسة قد أعطت نتائج كانت مشجعة و فاقت توقع الأطباء الجلديين إذ كانت نسبة التعرف الصحيح للعينات دون تحليل مخبريه قريبة من 82% وهي كانت تعدّ بمنزلة خطوة واسعة نحو الأمام في التشخيص عن بعد لسرطانات الجلد [5]. وتم بعد ذلك دراسة استخدام الطريقة الطيفية في التعرف على نوع ودرجات الطفح الجلدي الناتج عن الحساسية¹ Epicutaneous. ونشر هذا البحث في العام 2011 وكذلك كانت النتائج إيجابية تراوحت وفقا لخوارزمية التعرف المؤتمت بين 80% و 80% [6]. أما الاستخدامات الصيدلانية فقد درست وكانت هناك نتائج أولية توجي بصلاحية تلك الطريقة لإجراء التحليل الكمي والمعايير الكمية في عملية التركيب الدوائي والصيدلاني [7].

تمت دراسته تشخيص الشرائح النسيجية لخلايا سرطانات الجلد سابقا باستخدام تحليل المركبات الأساسية² Principal Component analysis وأعطت نتائج إيجابية وصلت نسبة التعرف الصحيح على الخلايا المريضة إلى 90% [3].

ونتايج دراستنا هذه مقارنة مع التجارب السابقة في التشخيص الطبي المؤتمت لأمراض مختلفة أو للاستخدامات الصيدلانية جاءت تأكيداً تجريبياً و إثباتاً عملياً لما توصلت إليه الدراسات السابقة [1,2,3,4,5,6,7]. تعدّ هذه الطريقة التي تمت تجربتها في هذا البحث وفقاً للنتائج المبينة أعلاه مناسبة جداً للاستخدامات المدروسة و بالتالي تفتح باباً عريضاً في مجال البحث العلمي لإيجاد أسلوب تشخيص مؤتمت دون الحاجة إلى أخذ عينات أو خزع لإجراء التحاليل المخبرية و هذا ما نطمح لإثباته في الأبحاث اللاحقة لهذا البحث.

الاستنتاجات والتوصيات:

- 1- تعدّ هذه الطريقة الحديثة والتي لم تدخل بعد في الاستخدام الطبي بشكل واسع من أهم الطرائق والتقنيات التشخيصية التي ستؤدي دوراً هاماً في التحول من التشخيص بأخذ العينات المخبرية و تحضير الشرائح و قراءتها من قبل المشرح المرضي إلى أخذ الصور الطيفية للعينات دون أن يقرأها المشرح المرضي، حيث يحل محله الذكاء الصناعي باستخدام التصوير الطيفي المؤتمت، وفي ذلك فوائد كثيرة بالنسبة للمريض و المجتمع.
- 2- كذلك تقلص تلك الطريقة زمن التشخيص. فبدل الانتظار حتى الحصول على نتائج التحليل المخبري وتقرير المشرح المرضي، الذي قد يصل من بضع ساعات إلى عدة أيام. فهذه الطريقة تظهر النتائج بأقل من دقيقة.
- 3- من هنا نرى أن هذه الطريقة الجديدة جديرة بالاهتمام وابتكار الطرائق المناسبة في الأبحاث القادمة لاقتباس الصور الطيفية وتصميم الخوارزميات الحاسوبية للتعرف على النماذج للوصول إلى التشخيص الطبي عن بعد ودون لمس وعلينا ألا ننسى بأن طريقة التصوير الطيفي الضوئي (المرئي أو مجال الأمواج تحت الحمراء) مسالمة وغير مؤذية ولا يرافقها مضاعفات أو تأثيرات جانبية على جسم الإنسان والنسج الحيوية عند استخدامها.

4- نطمح في قادم الأبحاث إلى ابتكار خوارزميات لهذه الطريقة لتشخيص الكتل المستأصلة قبل التثبيت أو بعده أو تصوير الكتلة في الغدة عبر الجلد حتى قبل أخذ خزعة منها، و سنبعث إمكانية تركيب نظام التصوير على المناظير وأخذ الصور الطيفية على المجاري والتجاويف داخل جسم الإنسان كتنظير الحنجرة والأذن والمري والأمعاء والمعدة.

المراجع:

1. **Issa. IBRAHEEM ; H. Mairer, R. Leitner;** „Multi-Spectral Imaging“ im sichtbaren Frequenzband zur Untersuchung benigner und maligner Hautläsionen , CTR-AG,Villach, Austria, 2004. www.ctr.at
2. **Issa IBRAHEEM ; H. Mairer, R. Leitner; J. Smolle;** Hyperspektrale Analyse von Histologie-Präparaten in Hinblick auf die Erkennungsmöglichkeit von malignen Melanomen, Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Biomedizinische Technik 2006, Zürich, Schweiz, September 6 - 9, 2006
- 3.**Issa. IBRAHEEM, R. Leitner, H. Mairer,** Hyperspectral Analysis of Stained Histological Preparations for the Detection of Melanoma 3rd International Workshop on Spectral Imaging within the 9th European Conference on Computer Vision (ECCV 2006), Graz/Austria, May 13, 2006
- 4.**Martin Kraft; Issa IBRAHEEM; Herwig Mairer;** Real-Time Imaging Spectroscopy, OPERA 2015 Symposium on Photonics Technologies or the 7 Framework Programme, Wroclaw/Poland, October 12 – 14, 2006
5. **Issa IBRAHEEM,** Linear and Quadratic Classifier to Detection of Skin Lesions "Epicutaneous", IEEE Xplore, Bioinformatics and Biomedical Engineering, (iCBBE) , Mai. 2011. China, Wuhan , S. 105-111
6. **Issa IBRAHEEM,** Novel Approach for the Automated Detection of Allergy Test Using Spectral Imaging, Journal of Biomedical Science and Engineering, , PP.409-415, Pub. Date: 2012-07-31, Volume 05, Number 08 (August 2012)
7. **Issa IBRAHEEM,** Special session "Spectral Imaging (imaging spectroscopy) for Medical Diagnosis and Pharmaceutical Applications" in IASTED International Conference on Biomedical Engineering (BioMed 2013), Innsbruck, Austria, Feb. 2013 (<http://www.iasted.org/conferences/session3-791.html>)
- 8.**Hauser, R.; Ibraheem, Issa; Madritsch, Christian V.; Kabirpanthi, Neel; Römhild, Dieter; Starke, Dietmar; Mannheim, Volker; Schwab, Werner; Krohn, Jørgen; Randa, Jan; Klinger, Thomas:** A practicable method for color classification using low-cost remission/reflection sensors,; SPIE--The International Society for Optical Engineering, 2007
9. **Christian. M. Bishop,** Pattern Recognition and Machine Learning, Springer; Auflage: first ed. 2006. Corr. 2nd printing 2011 (2007)
10. **Robert.O.Duda, P.E.Hart and D.G. Strock,** Pattern Classification, John Wiley & Sons; Auflage: 2. Auflage (21. November 2000)
11. **Tomas.M. Lillesand, R.W. Kiefer and J.W. Chipman,** Remote Sensing and Image Interpretation, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, USA, 2004.
12. **Rosai and ackerman's – Surgical pathology** 8th edition ,Mosby USA – 1996,2732.
13. **RUBIN, E. Essential Pathology.** 3rd ed., Lippincott Williams& Wilkins, USA, London, & Tokyo, 2001, 786.

14. KUMAR, V.; ABUL, K.A.; FAUSTO, N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed., Elsevier Saunders, International Ed., 2005, 1525.
15. ROSAI, J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 8th ed., Mosby, USA & London, 2004, 2977.
16. MITCHELL, KUMAR, ABBAS, FAUSTO. Robbins and cotran pathologic basis of disease, 2010: chapter 24,765-771.
17. MULLA ZD, MARGO CE: Primary malignancies of the thyroid: epidemilgical analysis of the florida cancer data system registry. Ann epidemiol 2000; 10: 24-30.
18. Search Related to classification thyroid cancer. Hurthlecell thyroid cancer (5 Nov 2009).
19. STEVENS, A.; LOWE, J.; SCOTT, L.; DAMJANOOVE, I. Core pathology, 3rd ed., Mosby Elsevier, 2009, 583.