لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۷، دورهٔ ۱۵، شمارهٔ ۳، صفحات: ۲۱–۱۴.

مقاله يژوهشي

# کاربرد شــبکههای عصبی در آنالیــز طیفی رامان جهت تفکیک منشأ سرطانهای متاستازیافته به غدد لنفاوی

#### خلاصه

مقدمه: تعیین منشا اولیهٔ سرطانهای متاستازیافته در طراحی درمان و میزان موفقیت آن بسیار حائز اهمیت است. از آنجاکه سلولهای متاستازیافته حاوی اطلاعاتی از بافت مبدأ می باشند و طیفسنجی رامان اثر انگشت مولکولی از سلولها بهدست میدهد، روشهای مبتنیبر طیفسنجی رامان میتواند روش جدیدی در تعیین منشأ اولیهٔ سرطان بهدست دهد.

روش بررسی: در این مطالعه نمونههای بهدست آمده از سرطانهای متاستازیافته به غدد لنفاوی از سه مبدأ متفاوت معده، پستان و رودهٔ بزرگ مورد ارزیابی رامان قرار گرفت و طیفهای بهدست آمده پس از پیش پردازش با شبکههای عصبی MLP و شبکهٔ پیشنهادی SCNN باتوجه به مبدأ سرطان طبقهبندی شدند.

یافته ها: طبقه بندی با استفاده از شبکهٔ بهینه شده با نام شبکهٔ عصبی خودسازنده (SCNN) نتایج بسیار بهتری نسبت به MLP نشان داد و درنهایت صحتی برابر ۸۹ درصد در طبقه بندی سه کلاس (سه مبدأ سرطان) در اعتبار سنجی متقابل یکی را کنار بگذار به دست آمد.

نتیجه گیری: مطالعهٔ حاضر نشان داد که طیفسنجی رامان با به کار گیری روشهای مناسب در پردازش طیفها میتواند به روش جدیدی در تعیین منشا اولیهٔ سرطانهای متاستازیافته با منشأ اولیهٔ نامعلوم تبدیل شود.

واژه های کلیدی: سرطان، متاستاز، طیف سنجی رامان، شبکهٔ عصبی خود سازنده، الگوریتم ژنتیک

زهره دهقانی بیدگلی <sup>۱</sup> طاهره خامه چیان <sup>۲</sup>

 ۱۱. استادیار گروه مهندسی پزشکی، واحد کاشان، دانشگاه آزاد اسلامی، کاشان، ایران

 دانشیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه پاتولوژی پزشکی

نویسندهٔمسئول:زهرهدهقانیبیدگلی، تلفن:۹۱۳۳۶۲۲۰۱۲ پست الکترونیک: dehghani\_zohreh@yahoo.com

سرطانهای متاستازیافته با منشأ اولیهٔ نامعلوم ( (CUP) تقریباً ۲ درصد از سرطانها را تشکیل میدهند[۱]. علی رغم پیشرفتهای حاصل شده در ایمونوهیستوشیمی و تکنیکهای تصویر برداری، تشخیص و درمان این بیماران همچنان مسئلهای غامض برای انکولوژیستها است. حتی با تلاشهای گسترده با استفاده از روشهای پاتولوژیکی و تصویر برداری مدرن، همچنان نرخ تشخیص مبدأ این سرطانها پایین است. در کمتر از ۲۰ درصد از بیماران، مکان اولیهٔ تومور پیش از مرگ تشخیص داده می شود. هزینه و زمان بررسی های لازم برای تشخیص مکان اولیهٔ تومور مسئلهٔ دیگر مورد توجه پزشکان و انکولوژیستها می باشد [۳۵].

ارزیابی تشـخیصی بیماران دارای CUP با بررسیهای آزمایشگاهی و بالینی که شـامل عمدتاً پاتولوژی و نیز تصویربرداری و آندوسکوپی است، انجام میشـود. بهرهگیری از نشانگرهای سرمی تومور نیز در برخی موارد کمککننده است[۳]. اخیراً نیز پیشرفتهای زیادی در تشخیص منشأ اولیهٔ تومور با استفاده از نمایه سازی تومور با بیان ژن حاصل شده است[۱]. پرسنل درمانی باید الگوریتم معینـی را برای تعیین تومور اولیه با درنظر گرفتن هزینه و زمان و نیز سودمندی نهایی آن در وضعیت بیمار دنبال کنند[۲].

در کنار روش های تشخیصی حاضر، طیفسنجی رامان بهعنوان یک تکنیک نوری غیر مخرب که قادر به ارزیابی مولکولی نمونه های بافتی بدون نیاز به نمونه برداری و آماده سازی در مدتزمان کوتاه (حتی زمان حقیقی) می باشد، در سال های اخیر بسیار مورد توجه محققان حوزهٔ سرطان قرار گرفته است [۴–۱۳]. این مطالعات شامل مطالعهٔ سرطان در بافت های مختلف همچون سرطان پستان [۱۴و ۱۵]، سرطان های دستگاه گوارش [۱۶و۱۷]، توصور مغزی (۱۸و ۱۹]، سرطان پوست [۲۰و ۲] و ... می باشد.

در طیفسنجی رامان که مبتنیبر پراکندگی غیر الاستیک نور تک رنگ میباشد، باریکهای از لیزر تکرنگ کمتوان به نمونه تابیده میشود. متناسب با فرکانس نوسان پیوندهای مولکولی موجود در نمونه برطبق پدیدهٔ پراکندگی رامان علاوهبر نور با طول موج لیزر فرودی، نورهایی با رنگ (طول موج) متفاوت در نور پراکنده شده وجود دارد. با آشکارسازی شدت نور پراکنده شده در طول موجهای اطراف طول موج فرودی، طیف رامان به صورت اثر انگشتی از نمونهٔ مورد مطالعه به دست می آید [۲۲]. با آنالیز طیفهای به دست آمده از گروههای مختلف پاتولوژیکی می توان به تفکیک و تمایز طیفها و یافتن ویژگیهای مشخصهٔ هر گروه پاتولوژیکی پرداخت.

باوجود پتانسیلهای این تکنیک برای تبدیل شدن به ابزاری جهت بررسیهای غیرتهاجمی، زمان حقیقی و درون تنی، تفسیر طیفهای نسبتاً پیچیده بهدست آمده است و تشخیص آسیبهای پاتولوژیکی با حساسیت و ویژگی بالا از مشکلات به کارگیری بالینی این تکنیک است.

1. Cancer of Unknown Primary Site

دراینراستا، استفاده از الگوریتمهای هوش مصنوعی در استخراج اطلاعات از طیفهای رامان بسیار مورد توجه محققان این حوزه قرار گرفته است. در مطالعــهٔ حاضر باتوجه به اهمیت تعیین منشــاً اولیهٔ ســرطانهای متاسـتازیافته از یکسـو و پتانسیلهای طیفســنجی رامان در ارزیابی نمونههای بافتی ازسویدیگر، مســئلهٔ تفکیک سرطانهای متاستازیافته به یک مقصد از منشـاهای متفاوت مورد توجه قرار گرفته اسـت. ازآنجا که گرههای لنفاوی یکی از مقصدهای سـرطانهای متاستازیافته هستند لذا، سرطانهای با منشاً اولیهٔ نامعلوم نیز در آن ظهور مییابد[۲]، مطالعهٔ حاضر برروی سرطانهای متاستازیافته از سه منشاً متفاوت (معده، پستان و رودهٔ بزرگ) به غدد لنفاوی با هدف تفکیک مبدأ از روی نمونهٔ متاستاز یافته انجام شده است.

در مطالعــهٔ حاضر، پــس از پیش پردازش داده ها از شــبکه عصبی به عنوان طبقه بند اســتفاده شده و شبکه عصبی جدیدی بنام شبکه عصبی خودسـازنده<sup>۲</sup> (SCNN) به منظور بهبود قدرت تفکیک شــبکه عصبی پیشنهاد شده و عملکرد آن مورد ارزیابی قرار گرفته است.

## روش بررسی

#### ۱. نمونهها

در این تحقیق سه بیمار مبتلا به سرطان متاستازیافته مورد بررسی قرار گرفتند. این افراد دارای تومورهای معده، پستان و رودهٔ بزرگ متاستازیافته به غدد لنفاوی بودند. از هریک از این افراد نمونههایی از بافت نرمال اولیه، سرطانی اولیه (مبدأ) و سرطان ثانویه (متاستاز به غدد لنفاوی) ازطریق جراحی بهدست آمد. نمونههای بهدستآمده پس از برش دادهشدن توسط متخصص پاتولوژی به منظور جدا نمودن بخشهای مشکوک به تومور در داخل محلول فرمالین (۱۰ درصد فرمالدئید در آب) فیکس و جهت طیفسنجی به آزمایشگاه رامان منتقل شدند. پس از طیف فرآیند تشخیص هیستوپاتولوژی شامل آمادهسازی بافت، تهیهٔ بلوکهای پارافینی، برش دادن با میکروتوم و رنگآمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین و درنهایت بررسی اسلایدهای بهدست آمده زیر میکروسکوپ توسط متخصص هیستوپاتولوژی و ارائهٔ تشخیص روی آنها انجام شد.

## ۲. طيفسنجى

در آزمایشگاه طیفسنجی رامان، نمونهها پس از خروج از محلول فرمالین چند دقیقه در هوای آزاد قرار گرفتند تا فرمالین از سطح آن ها تبخیر شود و اثر آن در طیف نمونهها ظاهر نشود. سپس با استفاده از سیستم طیفسنجی رامان مجهز به لیزر دیودی با طول موج ۷۸۵ nm و توان ۱۰ mW از هر نمونه تعداد سه طیف از نقاط مختلف آن

2. Self-Constructing Neural Network

بهدست آمد. سیستم مذکور طیفهایی در بازهٔ <sup>1</sup>-۳۵۰۰ ۳۵۰۰ و ۴۴۵-۲۵۰ و با رزولوشن 1-۵ cm ۰/۵ بهدست میدهد. پس از طیفسنجی، نمونهها مجدداً در داخل محلول فرمالین قرار گرفتند و جهت انجام مابقی روال تشخیص به آزمایشگاه آسیبشناسی ارجاع داده شدند.

#### ۳. مجموعهٔ داده

پس از طیفسنجی و نیز انجام فرآیند تشخیص درمورد نمونه ابه طیف های به دست آمده از هر نمونه ، تشخیص هیستو پاتولوژی به عنوان بر چسب کلاس اختصاص یافت. درنهایت باتوجه به هدف مطالعهٔ حاضر که تفکیک سرطان های متاستازیافته به غدد لنفاوی با منشأهای متفاوت می باشد، طیف های به دست آمده از سه نمونهٔ سرطان متاستازیافته به غدد لنفاوی (معده، ورد مجموع نه طیف) از سه بیمار با سرطان های اولیهٔ متفاوت (معده، دادهٔ مورد مطالعه تعداد نه طیف دارای ۶۱۱۱ نقطهٔ طیفی (در محموعهٔ دادهٔ مورد مطالعه تعداد نه طیف دارای ۶۱۱۱ نقطهٔ طیفی (در محدودهٔ ز معده، پستان و رودهٔ بزرگ که به ترتیب با بر چسبهای Castric (معده) از معده، پستان و رودهٔ بزرگ که به ترتیب با بر چسبهای Cancer) مشخص شده اند، با توزیع سه طیف در هر کلاس حضور دارند.

#### ۴. پیش پردازش

بهمنظور حذف تداخلات ناخواستهٔ ناشی از فرآیند اندازه گیری، سه مرحلهٔ پیش پردازش شامل حذف خط زمینه (ناشی از فلورسانس نمونه)، حذف نویز و نرمالسازی روی طیفها انجام گرفت.

در مرحلهٔ حذف خط زمینه از الگوریتم RIA<sup>۳</sup> استفاده شد. در این الگوریتم ابتدا طیف در محدودهٔ عدد موجی مورد نظر بریده می شود. سپس از دو طرف بریده شده با استفاده از ضرایب برازش خطی حداقل مربعات، به صورت خطی برون یابی می گردد. سپس دو پیک گوسی با عرض و ارتفاع مناسب در دو طرف برون یابی شده اضافه می گردد. طیف به دست آمده با اضافات به صورت مرحله ای هموار می گردد و در هر مرحله هموارسازی در هر نقطهٔ مینیمم طیف هموار شده و طیف اصلی حفظ می شود این کار ادامه می یابد تاجایی که دو پیک اضافه شده به درستی بازیابی گردد [۳۳]. در مطالعهٔ حاضر از الگوریتم فوق در کل بازهٔ طیفی استفاده شد، ارتفاع پیکهای گوسی اضافه شده دو برابر ماکزیمم طیفی بود و FWHM

در مرحلهٔ حذف نویز از هموارسازی با برازش توابع Sgolay مرتبهٔ ۲ دارای محدودهٔ پوشش ۱۰۰ نقطه استفاده گردید.

در مرحلهٔ نرمالسازی، از نرمالسازی min-max که محدودهٔ شدت طیفها را به بازهٔ ۰ و ۱ محدود می کند، استفاده شد.

Range Independent Algorithm
Full Width at Half Maximum

#### ۵. طبقەبندى

در طبقهبندی طیفهااز شبکههای عصبی مصنوعی MLPرایج و نیز شبکهٔ با ساختار بهینهٔ منطبق بر داده با نام شبکهٔ عصبی خودسازنده (SCNN) که توسط گروه تحقیقی حاضر توسعه داده شده است، استفاده شد.

شبکهٔ MLP استفاده در این مطالعه دارای ۱۰ نرون در تک لایهٔ میانی با تابع انتقال تانژانت سیگموئید، سه نرون خروجی (بهازای سه کلاس طبقهبندی) با تابع انتقال ماکزیمم نرم و ۶۱۱۱ ورودی بهازای هر یک از مؤلفه های طیفی است. شایان ذکر است تابع عملکرد این شبکهٔ آنتروپی متقابل و تابع آموزش شبکه گرادیان مزدوج مدرج (SCG) انتخاب شده است.

شـبكهٔ عصبی خودسازنده (SCNN) شـبكهٔ عصبی است كه علاوهبر وزن اتصلات نرونی آن كه در تمام شـبكههای عصبی مصنوعی باتوجه به مجموعهٔ آموزش تغییر یافته و بهینه می شود، ساختار شبكه (وجود یا عدم وجود تمام اتصالات ممكن و تعداد نرونهای لایههای میانی) نیز باتوجه به دادههای آموزش توسط یک الگوریتم بهینهسازی، بهینه می شود. در این مطالعه شبكهٔ SCNN مشابه شبكهٔ MLP دارای تنها یک لایهٔ میانی در نظر گرفته شده است. سایر مشخصات شبكه همچون توابع انتقال لایهها، تابع عملكرد و تابع آموزش نیز مشـابه شـبكهٔ MLP

ماتریس هینتون (ماتریس اتصالات شبکه) درمورد شبکه MLP و SCNN بهترتیب در شکل ۵ a و c نشان داده شده است. این ماتریس، از سه ماتریس اتصال ورودی به لایه ها ( لایه های میانی و خروجی) به نام Input\_Connect، ماتریس اتصال لایه ابه یکدیگر بهنام \_Layer Connect و ماتریس اتصال بایاس به لایه ها به نام Bias\_Connect تشکیل شده است. همان طور که در شکل ۱ مشاهده می شود، در حالی که ماتریس هینتون شبکهٔ MLP ماتریس یک شبکه پیشخور و قطعی مىباشد (سلول توپر نشاندهندهٔ اتصال و سلول سفيد نشاندهندهٔ عدم اتصال مي باشد)، ماتريس هينتون شبكة SCNN داراي شش المان غير قطعی است که می تواند صفر (عدم اتصال) و یا یک (وجود اتصال) باشد. این المان های غیرقطعی در تصویر با سلول های خاکستری رنگ مشخص شدهاند كه مقدار آنها توسط الگوريتم بهينهسازي تعيين ميشود. علاوه بر شــش اتصال مذكور، تعداد نرونهای تكلایهٔ پنهان نیز بهصورت عدد صحیحی بین ۱ تا ۳۰ توسط الگوریتم بهینهسازی در ترکیب با شش متغیر باینری قبلی بهینه می شود. دیاگرام سادهای از ارتباط ورودی، لایهها و بایاس در شبکهٔ MLP و SCNN بهترتیب در شکل ا b و b نشان داده شده است. در این شکلها نیز اتصالات غیر قطعی با خطوط خاکستری رنگ نشان داده شده است.

در مطالعهٔ حاضر از الگوریتم ژنتیک برای بهینهسازی ساختار استفاده شده است. تابع هدف در بهینهسازی ساختار شبکه، دستیابی به بیشترین شده است. در این شکل بهمنظور وضوح بهتر، طیفها نسبت به یکدیگر

شیفت داده شده و نیز طیفهای مربوط به سرطان متاستازیافتهٔ معده، یستان

و رودهٔ بزرگ به تر تیب با خط پر، نقطه چین و خط چین متمایز گشته اند.

ساختار شبکهٔ MLP و SCNN استفاده شده در طبقهبندی طیفهای

بهدستآمده از متاستازهای با منشأهای متفاوت بهترتیب در شکل ۳ الف

و ب نشان داده شده است. شبکهٔ SCNN نشان داده شده در شکل ۳ ب،

نمونهای از شــبکهٔ SCNN می باشــد که روی کل طیفها تشکیل شده

است. همان طور که پیش تر گفته شد، ساختار شبکهٔ SCNN مطابق با

دادهها تغییر می کند و در اینجا ساختار شبکهٔ تولیدشده روی کل دادهها

ماتریسهای سردر گمی بهدست آمده در طبقهبندی با شبکههای MLP

و SCNN و اعتبارسنجی متقابل یک طیف را کنار بگذار، بهترتیب در جداول مشاهده است. همان طور که از جداول مشاهده

مى شود، در حالى كه نتيجة طبقهبندى با MLP صحت غير قابل قبولى

c)

بهعنوان نمونه، نمایش داده شده است.

صحت تشخیص در طبقهبندی روی دادههای آموزش میباشد.

به منظور ارزیابی رفتار تعمیمی شبکه (در هر دو حالت MLP و به منظور ارزیابی رفتار تعمیمی شبکه (در هر دو حالت MLP و SCNN) روی داده های مختلف و پیشگیری از پیش برازش شبکه، از اعتبار سنجی متقابل یکی را کنار بگذار (LOOCV)<sup>6</sup> استفاده شده است. در این روش، مجموعهٔ داده دارای N نقطه، N بار شبکه تحت آموزش و آزمایش قرار می گیرد بدین تر تیب که در هربار شبکه با 1-N نقطه آموزش داده شده شده و با یک نقطه کنار گذاشته شده، آزمایش می شود. بدین تر تیب در نهایت مایی می می در بین تر تیب آرمایش می شود. بدین تر تیب در نهایت ماتریس سردر گمی با استفاده از نتایج به دست آمده از N آزمایش تک نقطه ای حاصل می شود. در مطالعهٔ حاضر N=0 برابر با نه طیف به دست آمده از سرطان های متاش می می شود. می با در تک در تک در تا می آوی می شود. در مطالعهٔ حاضر و ا

### يافتهها

طیفهای بهدست آمده پس از انجام پیش پردازش در شکل ۲ نشان داده 5. Leave One Out Cross Validation



b)









شـــکل۱: a) ماتریس هینتون شبکهٔ b،MLP). دیاگرام اتصالات شبکهٔ c،MLP) ماتریس هینتون شـــبکهٔ d،SCNN) دیاگرام اتصلات شبکهٔ SCNN. در تمام شکلها مواردی که بهصورت خاکستریرنگ نشان داده شده است، نشاندهندهٔ عدم قطعیت آن میباشد.





شکل۲: طیفهای رامان بهدستآمده از نمونهها پس از پیش پردازش. طیفهای شمارهٔ ۱ تا ۳ (خطچین) مربوط سرطان متاستازیافتهٔ رودهٔ بزرگ، شمارهٔ ۴ تا ۶ (نقطهچین) مربوط به سرطان متاستازیافتهٔ پستان و شمارهٔ ۷ تا ۹ مربوط به سرطان متاستازیافتهٔ معده به غدد لنفاوی میباشد.



شکل۳: ساختار شبکه الف) MLP و ب) SCNN بهدست آمده روی کل دادهها

برابر ۲۲ درصد ایجاد نموده است، صحت طبقهبندی با شبکهٔ SCNN به مقدار قابل قبول ۸۹ درصد ارتقاء یافته است.

#### بحث

در این مطالعه مسئلهٔ یافتن منشأ سرطانهای متاستازیافته با منشأ اولیهٔ نامعلوم (CUP) توسط طیفسنجی رامان و شبکههای عصبی مصنوعی مورد بررسی قرار گرفت و موفق شدیم طیفهای رامان بهدست آمده از سرطانهای متاستازیافته به غدد لنفاوی از سه منشأ متفاوت معده، پستان و رودهٔ بزرگ را با صحت ۸۹ درصد متمایز سازیم. این نتایج با نتایج بهدستآمده با استفاده از بیان ژن در تشخیص مبدأ اولیهٔ تومور

جدول۱: ماتریس سردرگمی تمایز مبدأ متاستاز با MLP

Target Output	G	в	с	
G	1	1	2	0.25
в	0	0	0	0.00
С	2	2	1	0.20
	0.33	0.00	0.33	0.22

جدول۲: ماتریس سردرگمی تمایز مبدأ متاستاز با SCNN

Target Output	G	в	с	
G	3	1	0	0.75
в	0	2	0	1.00
с	0	0	3	1.00
	1.00	0.66	1.00	0.89

که ۸۵-۹۰ درصد میباشد [۱]، قابل رقابت است. و این درحالی است که طیفسنجی رامان میتواند بهصورت کاملاً غیرتهاجمی انجام شود. اگر چه بدیهی است جهت مقایسهٔ دقیق این دو روش و اثبات برتری هریک نسبت به دیگری لازم است مطالعهای در شرایط کاملاً مشابه ازنظر سایر پارامترها انجام گیرد.

شبکهٔ عصبی خودسازنده (SCNN) که دارای ساختار بهینهشوندهٔ منطبق با داده می باشد، به عنوان نسل جدیدی از شبکه های عصبی در این مطالعه به کار گرفته شد و قدرت عملکرد آن در مقایسه با شبکهٔ MLP رایج مورد ارزیابی قرار گرفت و نشان داده شد که با استفاده از شبکهٔ SCNN نتایج بسیار مطلوب تری ازنظر صحت طبقه بندی حاصل می شود. به طوری که این شبکه قادر شد که با وجود محل و حالت پاتولوژیکی (سرطانی بودن) یکسان تمام نمونه ها به تفاوت های منشأ آن ها متمر کز شود و باوجود حجم کم داده ها با تمرکز بر این تفاوت ها تمایز مطلوبی را

حاصل نماید. علت این قدرت را میتوان در توانایی شبکهٔ عصبی در یافتن مرزهای تمایز غیر غطی بین دستهها دانست که با برقراری امکان اتصالات بیشتر از اعم از بازگشتی و آبشاری در شبکهٔ SCNN قدرت شبکه در یافتن مرزهای پیچیدهتر تمایز بین دستهها افزایش مییابد و توسط الگوریتم بهینهسازی (الگوریتم ژنتیک) به مرزهای بهینه هدایت میشود.

مطالعهٔ حاضر نشان داد که بهرهگیری از طیفسنجی رامان که اطلاعات بسیاری از ساختار مولکولی نمونه به دست می دهد، به همراه استفاده از روش های مناسب هوش مصنوعی می تواند در تشخیص بیماری و حتی مسائل بغرنجی همچون سرطان های متاستازیافته با منشأ اولیهٔ نامعلوم (CUP) راه حل های عملی به دست دهد و این در حالی است که در روشی همچون شبکهٔ عصبی مصنوعی که بدون نیاز به اطلاعات زمینه ای چندان، به صورت جعبه سیاه عمل می کند، نیاز به تفسیر داده های نسبتاً پیچیدهٔ به دست آمده از طیف سنجی نیز مرتفع می شود و لذا برای استفاده از آن نیاز به آموزش و تخصص کمتر می گردد و دسترسی عمومی به خدمات پزشکی را تسهیل می نماید.

ازجمله مشکلات مطالعهٔ متاستاز، دستیابی به نمونههای بافتی به جهت نرخ کمتر وقوع نسبت به سرطانهای غیر متاستازیافته و نیز اندازهٔ نمونهٔ کم در بسیاری از موارد است که ازجمله در این مطالعه موجب محدودیت در تعداد نمونهها شده است. که در این مطالعه با به کارگیری روش ارزیابی متقابل یکی را کنار بگذار سعی شده است تا این مشکل حتیالامکان تأثیر کمتری بر نتایج و تعمیم آن داشته باشد. علاوهبرآن که باتوجه به استفاده از نتایج آزمایش پاتولوژی بهعنوان استاندارد طلایی در مقایسه نتایج و عدم انجام هرگونه جداسازی و یا وارد نمودن پارامترهای جانبی در انتخاب نمونهها، احتمال تکرار نتایج درصورت انجام همین مطالعه روی جامعهٔ آماری بزرگتر بیشتر میشود.

مقایسهٔ مطالعهٔ حاضر با سایر مطالعات سرطان مبتنی بر رامان بهدلیل متفاوت بودن شرایط اعم از نوع بافت، تعداد نمونهها، نوع طیفسنجی، پیش پردازش ها، پردازش های انجام شده و ... عملاً ممکن نیست و به علاوه بر طبق جستجوهای انجام شده، مطالعهٔ مشابهی در خصوص تعیین منشا سرطان با استفاده از طیفسنجی رامان تاکنون انجام نشده است. اما، در شبیه ترین مطالعات به مطالعهٔ حاضر، طبقه بندی برروی سرطان های متاستازیافته به مغز با استفاده از تصویر برداری طیف سنجی IR انجام شده است و نتایج امیدوارکننده ای با استفاده از خوشه بندی تصاویر و شده است و نتایج امیدوارکننده ای با استفاده از خوشه بندی تصاویر و از تصویر برداری IR استفاده شده است که طبیعتاً نیاز به طیف سنجی های از تصویر برداری ای استفاده شده است که طبیعتاً نیاز به طیف سنجی های بسیار بیشتر نسبت به طیف سنجی نقطه ای دارد و زمان طولانی تری در ارزیابی طلب می کند. در حالی که در مطالعهٔ حاضر صدر مطلوبی از تمایز با طیف سنجی نقطه ای حاصل شده است.

#### زهره دهقانی بیدگلی و طاهره خامه چیان 🔹 ۱۹

## نتيجهگيرى

در مطالعهٔ حاضر نشان داده شد که با به کار گیری الگوریتمهای مناسب هوش مصنوعی در پردازش طیفهای رامان می توان از این تکنیک به طور مؤثری در شناسایی منشأ اولیهٔ سرطانهای متاستازیافته که نقش مهمی در طراحی درمان این سرطانها و در نتیجه نجات جان بیماران دارد، بهره برد. به طور خاص در این مطالعه تمایز ۸۹ درصد بین سرطانهای متاستاز یافته به غدد لنفاوی از سه منشأ معده، پستان و رودهٔ بزرگ با بهره گیری از شبکهٔ عصبی خودسازنده (SCNN) در تفکیک طیفهای رامان به دست آمده از نمونهها ممکن شد.

#### **References:**

1. Hainsworth JD, Greco FA. Cancer of Unknown Primary Site. The American Cancer Society's Oncology in Practice 2018: 645-60.

2. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. European journal of cancer (Oxford, England: (1990). 2003; 39(14): 1990-2005. Epub 2003/09/06. PubMed PMID: 12957453.

3. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2009;69(3):271-8. doi: https://doi.org/10.1016/j. critrevonc.2008.09.005.

4. Mahadevan-Jansen A, Richards-Kortum RR. Raman spectroscopy for the detection of cancers and precancers. BIOMEDO. 1996; 1: 31-70.

5. Mahadevan-Jansen A, Richards-Kortum R. Raman spectroscopy for cancer detection: a review. Engineering in Medicine and Biology Society, 1997 Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE. 1997; 6: 2722-8.

6. Haka AS, Shafer-Peltier KE, Fitzmaurice M, Crowe J, Dasari RR, Feld MS. Diagnosing breast cancer by using Raman spectroscopy. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005; 102(35): 12371-6.

7. Tu Q, Chang C. Diagnostic applications of Raman spectroscopy. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2012; 8(5): 545-58.

8. Kallaway C, Almond LM, Barr H, Wood J, Hutchings J, Kendall C. Advances in the clinical application of Raman spectroscopy for cancer diagnostics. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2013;10. doi: 10.1016/j. pdpdt.2013.01.008. PubMed PMID: 23993846.

9. Kong K, Kendall C, Stone N, Notingher I. Raman spectroscopy for medical diagnostics—From in-vitro biofluid assays to in-vivo cancer detection. Advanced drug delivery reviews. 2015; 89: 121-34.

10. Wang W, Zhao J, Short M, Zeng H. Real-time in vivo cancer diagnosis using raman spectroscopy. Journal of biophotonics. 2015; 8(7): 527-45.

11. Austin LA, Osseiran S, Evans CL. Raman technologies in cancer diagnostics. Analyst. 2016; 141: 476-503.

12. Santos IP, Barroso EM, Bakker Schut TC, Caspers PJ, van Lanschot CGF, Choi D-H. Raman spectroscopy for cancer detection and cancer surgery guidance: translation to the clinics. Analyst. 2017; 142(17): 3025-47. doi: 10.1039/C7AN00957G.

13. Dehghani-Bidgoli Z, Baygi M, Hosein M, Kabir E, Malekfar R. Common Raman Spectral Markers among Different Tissues for Cancer Detection. Iranian Journal of Medical Physics. 2014; 11(4): 308-15.

14. Haka AS, Volynskaya ZI, Gardecki JA, Nazemi J, Shenk R, Wang N. Diagnosing breast cancer using Raman spectroscopy: prospective analysis. BIOMEDO. 2009; 14(5): 054023.

15. Gebrekidan MT, Erber R, Hartmann A, Fasching PA, Emons J, Beckmann MW. Breast Tumor Analysis Using Shifted-Excitation Raman Difference Spectroscopy (SERDS). Technology in Cancer Research & Treatment. 2018;17:1533033818782532.

16. Bergholt MS, Zheng W, Lin K, Ho KY, Teh M, Yeoh KG. In vivo diagnosis of gastric cancer using Raman endoscopy and ant colony optimization techniques. International journal of cancer. 2011; 128: 2673-80.

17. Isabelle M, Dorney J, Lewis A, Lloyd GR, Old O, Shepherd N. Multi-centre Raman spectral mapping of oesophageal cancer tissues: a study to assess system transferability. Faraday discussions. 2016; 187: 87-103.

18. Jermyn M, Mok K, Mercier J, Desroches J, Pichette J, Saint-Arnaud K. Intraoperative brain cancer detection with Raman spectroscopy in humans. Science translational medicine. 2015; 7: 274ra19-ra19.

19. Jermyn M, Desroches J, Mercier J, Tremblay M-A, St-Arnaud K, Guiot M-C. Neural networks improve brain cancer detection with Raman spectroscopy in the presence of operating room light artifacts. BIOMEDO. 2016; 21: 94002.

20. Zhao J, Zeng H, Kalia S, Lui H. Wavenumber selection based analysis in Raman spectroscopy improves skin cancer diagnostic specificity. Analyst. 2016; 141: 1034-43.

21. Zhang J, Fan Y, Song Y, Xu J. Accuracy of Raman spectroscopy for differentiating skin cancer from normal tissue. Medicine. 2018;97(34):e12022. doi: 10.1097/md.000000000012022. PubMed PMID: 00005792-201808240-00102.

22. Lewis IR, Edwards H. Handbook of Raman spectroscopy: from the research laboratory to the process line: CRC Press; 2001.

23. Krishna H, Majumder SK, Gupta PK. Rangeindependent background subtraction algorithm for recovery of Raman spectra of biological tissue. Journal of Raman Spectroscopy. 2012; 43: 1884-94.

24. Krafft C, Shapoval L, Sobottka SB, Geiger KD, Schackert G, Salzer R. Identification of primary tumors of brain metastases by SIMCA classification of IR spectroscopic images. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes. 2006;1758(7):883-91. doi: https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.05.001.

25. Krafft C, Shapoval L, Sobottka SB, Schackert G, Salzer R. Identification of primary tumors of brain metastases by infrared spectroscopic imaging and linear discriminant analysis. Technology in cancer research & treatment. 2006; 5(3): 291-8.