

Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinden Akciğer Adenokarsinomlarında Epidermal Büyüme Faktör Reseptör Mutasyon Tipinin Belirlenmesi için bir Karar Destek Sistemi

A Decision Support System for Determination of Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in Adenocarcinoma of the Lung from Computed Tomography Images

Mutlu Demirer¹, Sevinç Erdal², Songyue Qian³, Luciano Prevedello⁴, Richard D. White⁵, Aylin Alasonyalılar Demirer⁶, Barbaros S. Erdal⁴

¹ Dr., Uludağ Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü, Bursa, Türkiye

² Dr., Ohio State Üniversitesi, Kimya ve Biyokimya Bölümü, Columbus, Ohio, Amerika Birleşik Devletleri

³ Mühendis, Ohio State Üniversitesi, Radyoloji Bölümü, Columbus, Ohio, Amerika Birleşik Devletleri

⁴ Yrd.Doç.Dr., Ohio State Üniversitesi, Radyoloji Bölümü, Columbus, Ohio, Amerika Birleşik Devletleri

⁵ Prof.Dr., Ohio State Üniversitesi, Radyoloji Bölümü, Columbus, Ohio, Amerika Birleşik Devletleri

⁶ Yrd.Doç.Dr.,Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Epidermal büyüme faktör reseptör (EBFR) mutasyonları taşıyan küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların tedavisinde, EBFR mutasyon tipinin tespiti için kanserli doku biyopsisine ihtiyaç duyulmaktadır. Dokuya hasar veren, zaman alıcı ve bazı durumlarda kullanımı uygun olmayan bu yöntem yerine daha hızlı ve tahribatsız tespit için bir karar destek sistemi önerilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Ohio State Üniversitesi veri ambarında geriye dönük tarama yapılarak akciğer adenokarsinom teşhisi konulmuş 40 adet hastaya ait akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü kullanılmıştır. Bu hastaların 21'inde ekson 19 tipi ve 19'unda ekson 21 tipi EBFR mutasyonuna rastlanmıştır. Nodül ve çevresini kapsayan ilgi alanları, gri-seviye eşikleme temelli eş yüzey bölütleme kullanılarak 3 bölgeye ayrılmış, bu bölgelerin farklı kombinasyonları kullanılarak öznelikleri çıkarılacak 5 ayrı bölge oluşturulmuştur. Her bölgeden şekil, renk ve dokuya bağlı 211 adet olmak üzere toplamda 1055 adet öznelik hesaplanarak veri kümesi elde edilmiş, Sıralı Minimal Optimizasyon (SMO) kullanılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Karar destek sisteminin sınıflandırma başarımları mevcut veri kümesi üzerinde 10 -katlı çapraz- doğrulama tekniği kullanılarak incelenmiştir.

Bulgular: Deneysel sonuçlar, önerilen sistemin ekson 19 tipi mutasyonların tespitinde %90,5 (19/21), ekson 21 tipi mutasyonların tespitinde %89,5 (17/19) ve ortalamada %90 (36/40) sınıflandırma doğruluğuna sahip olduğunu göstermiştir.

Sonuç: Önerilen öznelik çıkarım ve sınıflandırma yöntemlerine dayalı karar destek sisteminin akciğer adenokarsinomlarında EBFR mutasyon tipinin belirlenmesinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer adenokarsinomu, bölütleme, EBFR, mutasyon tipi, sıralı minimal optimizasyon

Summary

Objective: In order to determine the epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status for the treatment of the non-small cell lung cancer (NSCLC), biopsy of the tumor tissue is needed. This method is known to be invasive, time consuming and sometimes not feasible. In this study we propose a decision support system for fast and noninvasive determination of the EGFR mutation status.

Material and Method: In this study, pulmonary computed tomography (CT) images of 40 consecutive patients with adenocarcinoma of the lung and EGFR mutations (exon 19 mutations, n=21; exon 21 mutations, n=19) were analyzed. The dataset was identified by performing a retrospective search at The Ohio State University data warehouse. Areas of interests, covering the nodules and their surroundings, were divided into 3 regions using gray-level threshold-based iso-surface segmentation. By utilizing these regions, 5 distinct sub-regions per nodule were created from which features would be

extracted. Then, from these sub-regions 211 features relating to shape, color and texture were calculated, totaling 1055 features per nodule. Classification was performed using Sequential Minimal Optimization (SMO). The classification success ratio of the decision support system was examined using the 10-fold cross-validation technique.

Results: Experimental results show that the proposed system has classification accuracies of 90.5% (19/21) for the determination of exon 19 type mutations, 89.5% (17/19) for the determination of exon 21 type mutations and 90% (36/40) on average.

Conclusion: This decision support system based on the proposed feature extraction and classification methods can be utilized during determination of EGFR mutation status in adenocarcinomas of the lung.

Key Words: Adenocarcinoma of the lung, segmentation, EFGR, mutation status, sequential minimal optimization

Kabul Tarihi: 01.12.2016

Giriş

En yaygın kanser tipi olan akciğer kanseri dünyada her yıl yaklaşık 1600000 ölüme neden olmaktadır (1). Tüm akciğer kanseri vakalarında %80-85 oranında rastlanan küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin (KHDAK) en yaygın alt tipi olan akciğer adenokarsinomu akciğer kanserlerinin %40'ını oluşturmaktadır (2). KHDAK moleküler anormalliklerinin başlıca nedenleri arasında olan epidermal büyüme faktör reseptörü (EBFR) mutasyonlarının %95'i adenokarsinomlarda görülmektedir (4). EBFR mutasyonlarının %45-50'sini 19. ekson içindeki delesyonlar, %35-45'ini 21. eksondaki L858R substitüsyonu oluşturmaktadır (5).

Hedefe yönelik moleküler tedavilerin gelişimi, akciğer adenokarsinom hastalarının tedavisinde geleneksel kemoterapiye göre daha etkin tümör kontrolü ve daha az toksisite avantajı sağlamaktadır (3). EBFR mutasyon tipinin doğru tespiti, uygulanacak tedavi için önemli bir ön adım niteliğindedir. Bu tespit günümüzde kanserli dokudan alınan biyopsi örneklerinin patolojik incelemesi ile yapılabilmektedir. Bazı vakalarda kullanımı uygun görülmeyen bu yöntemin zaman alıcı ve kanserli dokuya tahribat verici olduğu bilinmektedir.

Biyomedikal görüntü işleme alanında yaşanan gelişmeler, hastalara ait görüntülerden çok sayıda sayısal verinin çıkarımını ve işlenmesini mümkün kılmıştır (6). Karar destek sistemleri, bu sayısal verileri işleyerek hastalıklarla ilgili hızlı ve tahribatsız tanı koyma ve tedavi yöntemlerinin seçimi konularında hekimlere

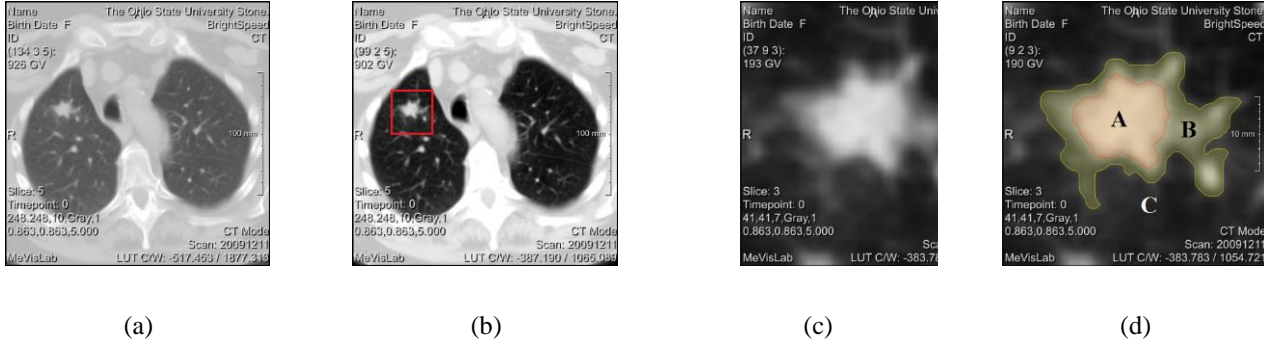
yardımcı olabilmektedir (7). Akciğer adenokarsinom hastalarının BT görüntülerinden çıkarımı yapılan bazı özneliklerin (kontrast, korelasyon, ters farklar momenti vb.) EBFR mutasyon durumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8,9,10). Bu çalışmanın amacı, önceki çalışmalarda incelenen özneliklere ilaveten hastaların BT görüntülerinden elde edilen toplam 1055 adet öznelik yardımıyla EBFR mutasyon tipinin tespiti için bir karar destek sistemi önermektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, Ohio State Üniversitesi veri ambarında retrospektif tarama yapılarak elde edilen, 2007-2013 yılları arasında akciğer adenokarsinom teşhisi konulmuş, ekson 19 ve ekson 21 EBFR mutasyon pozitif, nodül büyüklüğü 3 cm ve daha küçük, görüntüleme ile biyopsi arasında geçen zaman aralığı 12 haftadan az olan 40 adet hastaya ait akciğer BT görüntüleri kullanılmıştır. Bu hastaların 21'inde ekson 19 tipi ve 19'unda ekson 21 tipi EBFR mutasyonu mevcuttur.

Kullanılan akciğer BT görüntüleri farklı üreticilere (Siemens Healthcare, GE Healthcare, Toshiba Medical Systems, Philips Healthcare, Picker International) ait tarayıcılardan elde edildiğinden görüntüler arasında histogram uyumsuzlukları tespit edilmiş, tüm görüntüler ön işleme tabi tutularak histogram normalizasyonu yapılmıştır (Şekil 1.a ve 1.b). Görüntülerde tespit edilen adenokarsinom nodüllerini ve çevresini içine alacak ilgi alanları oluşturulmuştur (Şekil 1.c). Gri-seviye eşikleme temelli eş yüzey bölütleme algoritması kullanılarak iki ayrı maske oluşturulmuş ve ilgi alanı 3 bölgeye (A,B,C) ayrılmıştır (Şekil 1.d). Burada A, nodülün yoğunluğunun yüksek olduğu bölgeyi; B, daha az yoğun olduğu bölgeyi; C, nodülün etkisini kaybettiği normal akciğer doku bölgesini göstermektedir.

Şekil 1. (a) Akciğer BT görüntüsü, (b) Histogram normalizasyonu yapılmış görüntü üzerinde ilgi alanının seçimi, (c) İlgi alanı, (d) Bölütleme ile ilgi alanının A, B, C bölgelerine ayrılması



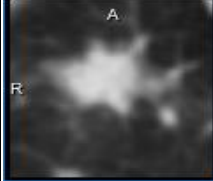
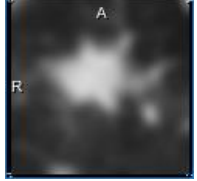
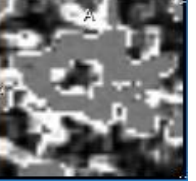

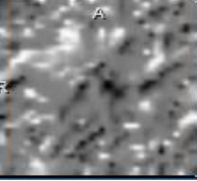
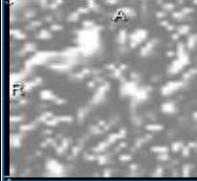

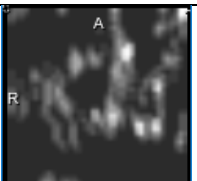
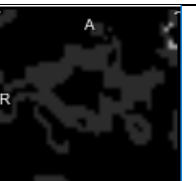
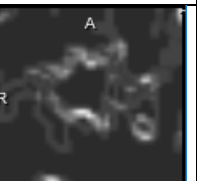
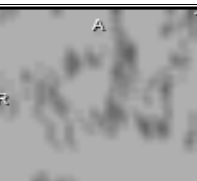
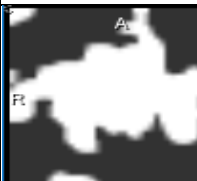
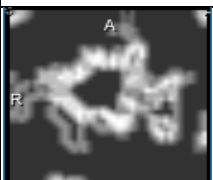
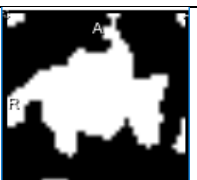
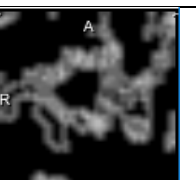

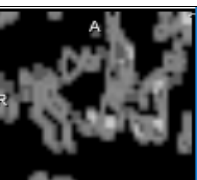
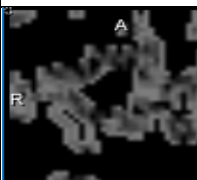

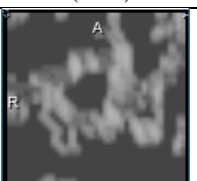
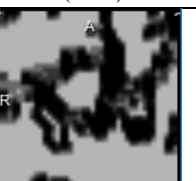

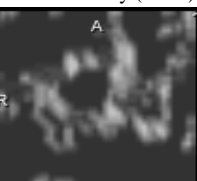
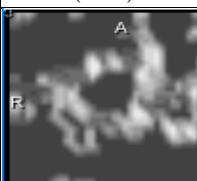
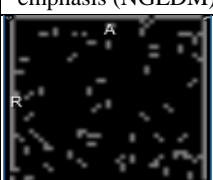
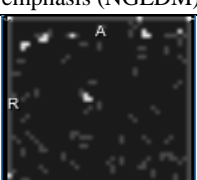
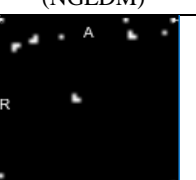
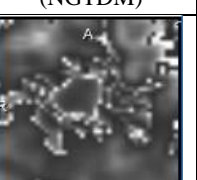
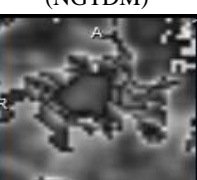
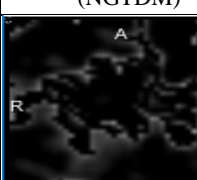
Bölütleme ile oluşturulan 3 bölgenin tablo.1’de gösterilen kombinasyonları kullanılarak 5 farklı alan grubuna ait öznitelikler hesaplanmıştır.

Tablo 1. Öznitelikleri çıkarılan alan grupları

| Alan grubu | Kapsadığı alan |
|------------|--|
| A+B+C | İlgi alanının tamamı |
| A+B | Nodülün tamamı |
| C | Normal akciğer dokusuna ait bölge |
| A | Nodülün yüksek yoğunluklu olduğu bölge |
| B | Nodülün düşük yoğunluklu olduğu bölge |

Her bir alan grubuna 30 farklı filtre uygulanmıştır. Uygulanan filtreler ve filtre çıkışında elde edilen örnek görüntüler tablo.2’de verilmiştir.

Tablo 2. Uygulanan filtreler ve çıkış görüntüleri

| No Filter | Average (simple) | Contrast (simple) | Deviation (simple) | Skewness (simple) | Kurtosis (simple) |
|---|---|---|--|---|---|
|  |  |  |  |  |  |
| Homogeneity (asm) (CCM) | Contrast (CCM) | Correlation (CCM) | Variance (CCM) | Inverse Difference Moment (CCM) | Sum Average (CCM) |
|  |  |  |  |  |  |
| Sum Entropie (CCM) | Sum Variance (CCM) | Entropie (CCM) | Difference Variance (CCM) | Difference Entropie (CCM) | Measures of correlation1 (CCM) |
|  |  |  |  |  |  |
| Measures of correlation 2 (CCM) | Short runs emphasis (RLM) | Long runs emphasis (RLM) | Grey level nonuniformity (RLM) | Run length nonuniformity (RLM) | Run percentage (RLM) |
|  |  |  |  |  |  |
| Small number emphasis (NGLDM) | Large number emphasis (NGLDM) | Second moment (NGLDM) | Coarseness (NGTDM) | Complexity (NGTDM) | Texture strength (NGTDM) |
|  |  |  |  |  |  |

Her bir filtreleme ile 7 değer (minimum, maksimum, toplam, ortalama, mutlak ortalama, varyans, standart sapma) hesaplanmıştır. Hacim verisi ile birlikte 211 öznitelik her bir alan grubu için hesaplanarak her bir nodül için toplamda 1055 öznitelik verisi elde edilmiştir.

Sıralı Minimal Optimizasyon (SMO) kullanılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Karar destek sisteminin sınıflandırma başarımları mevcut veri kümesi üzerinde 10-katlı çapraz doğrulama tekniği kullanılarak incelenmiştir.

Bulgular

Deneysel sonuçlar, önerilen sistemin ekson 19 tipi mutasyonların tespitinde %90,5 (19/21), ekson 21 tipi mutasyonların tespitinde %89,5 (17/19) ve ortalamada %90 (36/40) sınıflandırma doğruluğuna sahip olduğunu göstermiştir.

Tartışma

Bu konuda yapılmış önceki çalışmaların, kısıtlı sayıdaki öznitelik verileri ile (kontrast, korelasyon, ters farklar momenti vb.) EBFR mutasyon tipi arasındaki ilişkileri incelediği (8,9,10), mutasyon tipinin sınıflandırılması konusunda çalışma yapılmadığı görülmüştür. Bu nedenle bu çalışmada elde edilen ortalama %90'lık başarı oranı diğer çalışmalarla kıyaslanamamaktadır. Ayrıca önceki çalışmalarda öznitelik hesaplamalarının nodül alanının tamamı dikkate alınarak yapıldığı görülmüştür. Bu çalışmada önerilen karar destek sisteminde nodül ve çevresi 5 bölgeye ayrılmış, her bir bölge 30 farklı filtreden geçirilerek 150 farklı görüntü üzerinden 1050 öznitelik verisi çıkarılmış, bölgelerin hacim verileri ile birlikte her bir nodül için 1055 veri sınıflandırmada kullanılabilmiştir. Yüksek sayıda öznitelik verisinin kullanılması, sınıflandırmada yüksek başarı oranına ulaşılabilmesine imkan tanımıştır.

Sonuç

Önerilen öznitelik çıkarım ve sınıflandırma yöntemine dayalı karar destek sisteminin akciğer adenokarsinomlarında EBFR mutasyon tipinin belirlenmesinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-E386.
2. American Cancer Society. What Is Non-Small Cell Lung Cancer?

[<https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>] adresinden 30.10.2016 tarihinde erişilmiştir.

3. Barr Kumarakulasinghe N, Zanwijk NV, Soo RA. Molecular targeted therapy in the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Respirology* 2015;20(3):370-8.
4. Antonicelli A, Cafarotti S, Indini A, Galli A, Russo A, Cesario A, et al. EGFR-targeted therapy for non-small cell lung cancer: focus on EGFR oncogenic mutation. *Int J Med Sci* 2013;10(3):320-30.
5. Roengvoraphoj M, Tsongalis GJ, Dragnev KH, Rigas JR. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for non-small cell lung cancer: focus on epidermal growth factor receptor mutation testing and mutation-positive patients. *Cancer Treatment Reviews* 2013;39(8):839-50.
6. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2015;278(2):563-77.
7. Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, Bristow E, Bastian L, Coeytaux RR, et al. Effect of clinical decision-support systems: a systematic review. *Annals of Internal Medicine* 2012;157(1):29-43.
8. Yano M, Sasaki H, Kobayashi Y, Yukiue H, Haneda H, Suzuki E, et al. Epidermal growth factor receptor gene mutation and computed tomographic findings in peripheral pulmonary adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* 2006;1(5):413-6.
9. Hsu KH, Chen KC, Yang TY, Yeh YC, Chou TY, Chen HY, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in stage I lung adenocarcinoma with different image patterns. *Journal of Thoracic Oncology* 2011;6(6):1066-72.
10. Ozkan E, West A, Dedelow JA, Chu BF, Zhao W, Yildiz VO, et al. CT gray-level texture analysis as a quantitative imaging biomarker of Epidermal Growth Factor Receptor mutation status in adenocarcinoma of the lung. *American Journal of Roentgenology* 2015;205(5):1016-25.

İletişim:

Dr. Mutlu Demirer

Uludağ Üniversitesi Mühendislik Fakültesi

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü

Bursa, Türkiye

Tel: +90.224.2942024

E-mail: demirer@uludag.edu.tr