

## بررسی خوشه‌بندی داده‌های حرکتی تومور ریه روی تخمین مکان آن با استفاده از مدل پیش‌بین در پرتودرمانی مبتنی بر نشانگرهای خارجی

احمد اسماعیلی ترشابی<sup>۱\*</sup>

اطلاعات مقاله	چکیده
دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۰۲/۲۳	<p>در بین تومورهای بالاتنه، تومورهای ریه عمدتاً تحت تأثیر تنفس حرکت می‌کنند. برای بالا بردن دقت پرتودرمانی یک راه حل این است که حرکت تومور را از روی حرکت خارجی قفسه سینه و ناحیه شکمی تخمین بزنیم. برای این منظور، مدل‌های پیش‌بین‌سازی برای ردیابی زمان واقعی تومور ساخته و استفاده می‌گردند. در این مدل‌ها، خوشه‌بندی داده‌های استخراج شده از حرکت تومور و قفسه سینه تأثیر بسزایی روی عملکرد مدل دارند که در این تحقیق مورد توجه قرار گرفته‌اند. در این ارزیابی، داده حرکتی پانزده بیمار دارای تومور ریه که توسط سیستم پرتودرمانی سایبرنایف در مرکز پزشکی دانشگاه جرج تاون درمان شدند، مورد استفاده قرار گرفته‌است. دو استراتژی رایج و موجود با نامهای افتراقی و C میانگین فازی در خوشه‌بندی داده‌های حرکتی استفاده شده تا تأثیر کمی هر کدام بصورت مقایسه‌ای بررسی گردد. آنالیز نهایی نتایج نشان می‌دهد که مقدار میانگین خطای هدف گیری مدل پیش‌بین یعنی فاصله بین مکان پیش‌بینی شده توسط مدل و مکان واقعی تومور، روی همه بیماران با اعمال روش خوشه‌بندی C میانگین فازی و خوشه‌بندی افتراقی به ترتیب ۶/۵ و ۷/۵ میلی‌متر می‌باشد. بعلاوه، ردیابی مدل با اعمال روش خوشه‌بندی C میانگین فازی با پایداری بیشتری همراه است. از آنجایی که پدیده تنفس دامنه تغییرات بسیار بالایی دارد، خوشه‌بندی داده‌های حرکتی نقش مهمی روی دقت عملکرد مدل پیش‌بین با تعیین پارامترهای مدل در حین ساخت آن پیش از درمان و به روزرسانی مدل در حین درمان دارد.</p>
پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۶/۲۴	
واژگان کلیدی:	
خوشه‌بندی،	
پرتودرمانی،	
تومور ریه،	
مدل پیش‌بین،	
منطق فازی.	

### ۱-مقدمه

در سالهای اخیر به مدد پیشرفت قابل توجه در طراحی و توسعه سیستم‌های مولد پرتوها، سهم پرتودرمانی یا رادیوتراپی به منظور درمان و کنترل رشد سلول‌های سرطانی بسیار بالا رفته است. در این روش سلول‌های سرطانی تحت شرایط کنترل شده‌ای توسط پرتوها یا ذرات یونیزان پرنرژی بمباران می‌شوند [۶-۱۲]. پرتوی تابیده شده به حجم تومور با اثرگذاریهی (۱) فیزیکی که همانا شکستن مستقیم زنجیره دی ان ای است و (۲) شیمیایی که همانا

سرطان که از کشنده‌ترین عوامل مرگ و میر دنیاست عبارت است از رشد کنترل نشده و نامنظم سلول‌ها که توسط سیستم ایمنی بطور کامل قابل شناسایی و تخریب نیستند و قادرند به بافتهای سالم آسیب برسانند [۱-۳]. امروزه از جراحی، شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی به عنوان سه روش رایج، بصورت منفرد یا ترکیبی که بستگی به نوع و مکان تومور دارد؛ برای درمان سرطان استفاده می‌شود [۴-۵].

\* پست الکترونیک نویسنده مسئول: a.esmaili@kgut.ac.ir

۱. استادیار، دانشکده علوم و فناوریهای نوین، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، کد پستی: ۷۶۳۱۸۸۵۳۵۶ کرمان، ایران

ایجاد سمیت در محیط سلولی با تولید رادیکالهای آزاد است، منجر به مرگ و عقیم شدن سلولهای سرطانی می‌شوند [۱۱-۱۲].

در پرتودرمانی با بیم خارجی اولین و مهمترین گام برای رسیدن به یک درمان موفق، بدست آوردن اطلاعات دقیق، ابعاد و مکان تومور جهت هدف‌گیری آن با تابش پرتو است. ابعاد یا حجم تومور توسط سیستمهای تصویربرداری توموگرافی مانند ام آر آی و سی تی اسکن در مرحله طراحی درمان قابل استحصال است [۱۳-۱۵]. اطلاعات مربوط به مکان تومور در مرحله قبل از تابش بیم درمانی در اتاق درمان در حین تنظیم بدن بیمار روی تخت بدست آمده و سپس ناحیه تحت درمان به عنوان یک هدف تحت تابش بیم خارجی قرار می‌گیرد [۱۶-۱۷]. این مورد وقتی حائز اهمیت و چالش برانگیز می‌شود که تومور از نوع تومورهای حرکتی ناحیه بالاتنه باشد و عمدتاً تحت تأثیر تنفس حرکت کند. در این حالت قفل کردن بیم درمانی روی تومور در حین تابش عملاً ناممکن است زیرا تومور در مکان و مختصات ثابتی قرار ندارد. تومورهای حرکتی ناحیه بالاتنه عبارتند از تومورهای ریه، کبد، سینه و پانکراس و سیستم گوارشی که تحت تأثیر تنفس با دامنه و فرکانس خاصی در حجم خاصی حرکت انتقالی یا تغییر شکل دارند [۱۸].

در قدیم کل تومور و ناحیه حرکتی آن را تحت تابش قرار می‌دادند که دز زیادی به بافت‌های سالم اطراف تومور می‌رسید. سپس ایده استفاده از روش حبس نفس مطرح گردید که بیمار در حین تابش درمانی نفس نکشد که این روش ایرادات اساسی در خود داشت از جمله همکاری زیاد بیمار و شخص پرتوکار را می‌طلبید [۱۹-۲۱]. راه حل دیگر که منطقی به نظر می‌رسید این بود که تومور در حین تابش رصد و مانیتور گردد و اطلاعات مکانی تومور در هر لحظه بصورت زمان واقعی در اختیار دستگاه تابش پرتو قرار گیرد تا در زمان‌های خاصی در انتهای بازدم که تومور اندکی ایستا می‌شود، تابش صورت گیرد. به این روش پرتودرمانی دروازه‌ای گویند که عملاً در کلینیک‌ها در حال پیاده‌سازی است [۲۲-۲۵]. راه حل دیگر ردیابی زمان واقعی تومور و قفل کردن پرتو روی تومور و حرکت پرتو هماهنگ با حرکت تومور است که این روش در مرحله تحقیق است [۲۶-۲۹]. بهر حال در هر دو روش فوق، به منظور کاهش خطای ناشی

از حرکت تومور به عنوان یک چالش در پرتودرمانی که می‌تواند دز زیادی به بافت سالم برساند و یا اینکه دز تجویز شده به طور مناسب به حجم تومور نرسد، بایستی حرکت تومور بصورت پیوسته و زمان واقعی مانیتور شود تا اطلاعات مکانی تومور استخراج و در اختیار سیستم کنترلی دستگاه مولد پرتو قرار گیرد. برای این کار می‌توان از سیستمهای مبتنی بر اشعه ایکس همچون فلئوئورسکوپی در اتاق درمان استفاده کرد که این روش به دلیل دز دریافتی بالا برای بیمار طبق آلارا<sup>۱</sup> مضر است [۳۰-۳۱].

گزینه مؤثر دیگر این است که حرکت تومور را بصورت زمان واقعی از حرکت خارجی قفسه سینه و ناحیه شکمی تخمین بزنیم [۳۲-۳۷]. با این کار دز تصویربرداری رسیده به بیمار تا حد امکان کاهش می‌یابد. استفاده از این ایده سازوکار خاصی دارد بطوریکه بایستی از یک سری مدل‌های پیش‌بین یا تطبیقی که مبتنی بر یادگیری هستند استفاده کرد. بدین صورت که ابتدا مدل پیش‌بین لحظاتی قبل از تابش توسط داده‌های حرکتی استخراج شده از تومور و قفسه سینه آموزش داده و ساخته می‌شود. در واقع در این مرحله، رابطه‌ای بین دو نوع حرکت داخلی تومور و خارجی قفسه سینه و ناحیه شکمی توسط مدل پیش‌بین که بر پایه روشهای خطی یا غیرخطی ریاضیاتی استوار است، ایجاد می‌شود. سپس بعد از آموزش و ساخت مدل، می‌توان به آن داده‌های حرکتی قفسه سینه را به عنوان ورودی داد و حرکت تومور را بعنوان خروجی از مدل گرفت. لازم به ذکر است داده‌های حرکت داخلی تومور توسط سیستم تصویربرداری استریوسکوپی با کمک اشعه ایکس و داده‌های خارجی قفسه سینه و ناحیه شکمی توسط نشانگرهای مادون قرمز و دوربین‌های حساس به مادون قرمز، بصورت همزمان و در لحظاتی خاص در طول چند سیکل تنفسی جمع‌آوری می‌شوند تا برای آموزش و ساخت مدل استفاده-گردند [۳۸-۳۹]. هرچه این داده‌ها کامل‌تر باشند و توزیع مناسبی از نظر زمانی روی سیکل تنفسی داشته باشند، مدل دقیق‌تری ساخته می‌شود. از مدل‌های خطی و غیر خطی متنوعی برای پیش‌بینی حرکت تومور استفاده می‌شود که برخی از انواع رایج آنها عبارتند از مدل‌های مبتنی بر شبکه‌های عصبی، شبکه‌های عصبی مصنوعی، مدل‌های مبتنی بر منطق فازی و همچنین فازی عصبی [۴۰-۴۳].

<sup>۱</sup>ALARA (As Low As Reasonably Achievable)

شکل‌دهی شده و به سمت آن ارسال می‌شود. بعلاوه، دو مولد تشخیصی پرتو ایکس در این سیستم وجود دارند که معمولاً در سقف اتاق درمان نصب‌شده و دو آشکار ساز اشعه ایکس با پنل‌های دیجیتالی مسطح روبروی مولدها روی سطح زمین نصب شده‌اند. شکل (۱) سیستم تصویربرداری استریوسکوپیک و دروبین حساس به نشانگرهای مادون قرمز را نشان می‌دهد. همانطور که اشاره شد این دو سیستم به ترتیب مسئول جمع‌آوری و ثبت حرکت تومور (داده داخلی) و حرکت نشانگرها (داده خارجی) می‌باشند.



شکل ۱- سیستم تصویربرداری استریوسکوپیک اشعه ایکس (چپ) و دروبین حساس به نشانگرهای مادون قرمز خارجی روی جلیقه پوشیده شده توسط بیمار (راست)

## ۲-۱- داده‌های بیماران دارای سرطان ریه درمان شده

### با پرتودرمانی مبتنی بر نشانگرهای خارجی

تعداد بیمارانی که داده‌های حرکتی آنها در این کار استفاده شده است ۱۵ نفر می‌باشند. این بیماران همگی دارای تومور ریه در لوب بالایی (چپ و راست) و پایینی (چپ و راست) بوده که با سیستم پرتودرمانی سایبرنایف سینکرونی ساخته شده توسط کمپانی اکیوری<sup>۵</sup> در مرکز پزشکی دانشگاه جرج تاون درمان شده‌اند. همانطور که در شکل (۱) مشاهده گردید در این بیماران از سه نشانگر خارجی برای استخراج حرکت قفسه سینه و ناحیه شکمی استفاده شده است که این سه نشانگر بر روی یک جلیقه قرار دارند و از بیمار خواسته می‌شود که این جلیقه را بر تن کند. از طرف دیگر چنانچه تومور ریه در تصاویر گرفته شده ناواضح باشد، داخل و یا در نزدیکی حجم تومور یک نشانگر داخلی از جنس فلز غیرسمی با ابزاری مخصوص و بدون نیاز به عمل جراحی کاشته شده می‌شود که مکان این نشانگر در تصاویر استریوسکوپیک نشان دهنده مکان تومور می‌باشد. بنابراین داده‌های داخلی و خارجی ماتریسهایی به ترتیب با

لازم به ذکر است در مطالعات پیشین تحقیقاتی در خصوص انواع مدلها، نقاط ضعف و قوت آنها انجام گرفته است [۴۰-۴۶]. در همه کارهای تحقیقاتی اشاره شده، عملکرد مدل‌های پیش بین مبتنی بر منطق فازی با دقت بالاتری همراه بوده است و خطای ردیابی در این گونه مدلها نسبت به سایر مدل‌های پیش‌بین دیگر کمتر بوده است. لازم به ذکر است منظور از خطای ردیابی، فاصله مکانی بین مکان پیش بینی شده تومور توسط مدل و مکان واقعی تومور استخراج شده از تصاویر استریوسکوپیک می‌باشد.

در این تحقیق یک مدل پیش‌بین مبتنی بر منطق فازی برای تخمین حرکت تومور استفاده می‌شود. در اینجا جدای از کمیت و کیفیت داده‌های استخراج شده، یکی از پارامترهای مهم در ساخت مدل خوشه‌بندی این داده‌ها می‌باشد. از آنجا که داده‌های حرکتی تومور و قفسه سینه از دامنه تغییرات بالایی برخوردار هستند، بنابراین خوشه‌بندی داده‌ها تأثیر بسزایی روی دقت آن در تولید توابع عضویت و نهایتاً عملکرد مدل دارد [۴۷-۴۸]. در این کار تحقیقاتی، از دو استراتژی رایج افتراقی<sup>۱</sup> و C میانگین فازی<sup>۲</sup> در خوشه‌بندی داده‌ها استفاده شده تا تأثیر کمی هر کدام بصورت مقایسه‌ای بررسی گردد و نهایتاً خوشه‌بندی مناسب‌تر پیشنهاد شود. برای انجام این تحقیق، از داده‌های بیماران واقعی که تومور ریه دارند و توسط سیستم پرتودرمانی سایبرنایف در مرکز پزشکی دانشگاه جرج تاون<sup>۳</sup> در آمریکا درمان شده‌اند، استفاده شده است [۳۸-۳۹].

### ۲- پرتودرمانی مبتنی بر نشانگرهای خارجی

سایبرنایف<sup>۴</sup> یک سیستم پرتودرمانی رادیوسرجری استریوتاکتیک مبتنی بر نشانگر می‌باشد که برای درمان ضایعات تومورال بسیار مؤثر است. این سیستم از یک جفت مولد اشعه ایکس بصورت متعامد تشکیل شده است و یک شتاب دهنده خطی ذرات باردار سبک بر روی یک بازوی رباتیک نصب شده است. این بازو که با دقت بالایی کار می‌کند، به پرتو اجازه تابش در مکانها و زوایای مختلف را می‌دهد. پرتو مورد استفاده در این سیستم، پرتو ایکس ترمزی پراثری می‌باشد که مقدار انرژی آن ۶ مگاولت با نرخ دز هزار سانتی‌گری در دقیقه می‌باشد. بیم درمانی تولیدشده توسط کولیماتورها یا محدودکننده‌ها متناسب با ابعاد تومور

<sup>4</sup> CyberKnife system

<sup>5</sup> Accuray Inc., Sunnyvale, CA

<sup>1</sup> Subtractive Clustering

<sup>2</sup> Fuzzy C-Means Clustering

<sup>3</sup> Georgetown University Medical Center (Washington, DC)

جدول ۱- اطلاعات تومور ریه و فرایند درمان بیماران تابش دیده توسط سیستم سایبرنایف در بیمارستان دانشگاه جرج تاون

شماره بیمار	مکان تومور ریه	میانگین بازه های زمانی تصویربرداری (ثانیه)		خطای مدل کننده سیستم سایبرنایف (میلیمتر)		حرکت تومور (میلیمتر)			طول دوره درمان (دقیقه)
		انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	قدامی - چپ - فوقانی	چپ - راست - تحتانی	خلفی	
۱	لوب پایینی چپ	۵۹/۲	۴۱/۰	۱۲/۶	۱۱/۳	۳۱/۹	۷۵/۷	۷۰/۵	۹۷/۸
۲	لوب پایینی راست	۳۳/۸	۵۷/۲	۱۲/۹	۷/۹	۲۴/۳	۱۱/۸	۲۸/۴	۳۸/۱
۳	لوب پایینی چپ	۴۴/۱	۵۳/۲	۵/۷	۷/۵	۷/۸	۱۲/۹	۴۵/۹	۹۳/۱
۴	لوب پایینی چپ	۴۲/۴	۶۵/۲	۷/۷	۶/۴	۴/۶	۹/۲	۵۴/۱	۹۳/۵
۵	لوب پایینی چپ	۲۹/۶	۶۷/۵	۱۰/۵	۶/۲	۳۷/۲	۲۴/۵	۲۳/۴	۲۷/۰
۶	لوب بالایی چپ	۶۲/۱	۶۳/۷	۱۱/۷	۵/۹	۲۰/۱	۳۳/۵	۹/۱	۸۷/۱
۷	لوب پایینی چپ	۵۹/۸	۷۱/۹	۶/۱	۵/۵	۴۰/۷	۲۵/۸	۵۵/۸	۱۰۵/۴
۸	لوب بالایی راست	۲۵/۶	۶۱/۷	۷/۳	۵/۴	۶/۲	۴/۴	۱۷/۳	۳۸/۵
۹	لوب پایینی چپ	۵۰/۸	۶۱/۲	۴/۹	۵/۱	۱۶/۸	۱۴/۵	۳۲/۴	۸۵/۷
۱۰	لوب بالایی راست	۵۴/۲	۷۵/۱	۳/۶	۵/۰	۲۱/۲	۱۸/۹	۲۴/۷	۱۱۸/۸
۱۱	لوب پایینی راست	۳۳/۱	۶۶/۹	۳/۲	۳/۲	۳/۸	۵/۰	۳۱/۱	۷۸/۰
۱۲	لوب پایینی چپ	۳۲/۱	۸۱/۷	۱/۱	۲/۷	۱۰/۲	۶/۱	۱۱/۶	۶۸/۱
۱۳	لوب پایینی چپ	۳۲/۰	۶۵/۱	۱/۲	۱/۷	۱/۸	۳/۱	۲۳/۸	۶۸/۳
۱۴	لوب بالایی راست	۳۱/۷	۶۳/۶	۰/۹	۱/۴	۷/۷	۳/۲	۲/۶	۵۹/۴
۱۵	لوب بالایی راست	۴۴/۱	۹۷/۶	۰/۷	۱/۲	۶/۴	۱/۸	۴/۰	۷۰/۰

قابل قبولی بین این دو نوع داده حرکتی ایجاد می‌شود [۴۹-۵۳].

بطور کلی ساخت یک مدل مبتنی بر منطق فازی شامل چند مرحله می‌باشد که عبارتند از: (۱) فازی‌سازی: در این مرحله داده‌های ورودی گرفته شده و درجه عضویت در هر دسته از طریق تابع عضویت که گوسی شکل هستند، تعیین می‌شود. (۲) پیاده‌سازی عملگر AND/OR: زمانی که ورودی‌ها فازی‌سازی شدند اگر قانون اعمالی بیشتر از یک بخش باشد عملگر فازی با استفاده از قانون *if-then* اعمال می‌شود تا یک نتیجه بدست آید. (۳) پیاده‌سازی مرحله استنباط: گام استنباط در مرحله نتیجه‌گیری سیستم فازی، از یک عدد منفرد به دست آمده از مراحل قبلی استفاده می‌کند و خروجی یک مجموعه فازی مجزا شده است. (۴) مرحله تراکم سازی داده‌ها: این مرحله مجموع فازی خروجی تغییر شکل یافته از هر قانون را دریافت کرده و آنها را در یک مجموعه فازی جمع می‌کند. (۵) مرحله غیر

سه ستون و نه ستون هستند که اطلاعات سه بعدی مکانی  $(x, y, z)$  مختصات تومور و مختصات سه نشانگر مادون قرمز خارجی را در بر دارند. جدول ۱ مشخصات حرکتی این بیماران به همراه خطای مدل کننده استفاده شده و زمان درمان برای هر بیمار را نشان می‌دهد.

## ۲-۲- مدل پیش‌بین فازی برای ردیابی تومور ریه در پرتودرمانی مبتنی بر نشانگرهای خارجی

در این کار از روش منطق فازی برای ساخت مدل پیش‌بین استفاده شده است. این مدل ابتدا توسط داده‌های حرکتی داخلی و خارجی استخراج شده از تومور و قفسه سینه با کمک جعبه ابزار فازی نرم افزار متلب<sup>۱</sup> آموزش داده و ساخته شده است. امروزه مدل‌سازی بر پایه منطق فازی در بسیاری از زمینه‌ها کاربرد دارد و علت انتخاب مدل پیش‌بین بر مبنای منطق فازی توانمندیهای این روش در ردیابی تومورهای حرکتی که دامنه تغییرات بالایی دارند، می‌باشد. با این کار رابطه‌ای ریاضی با خطای عدم قطعیت

<sup>۱</sup> MatLAB, The MathWorks Inc., Natick, MA

آن مکان تومور پیش بینی می‌شود. بلوک خط چین قرمز رنگ پایین نشان‌دهنده فرایند (۱) تست یا نظارت بر عملکرد مدل و همچنین (۲) آپدیت آن با آخرین داده‌های استخراج شده می‌باشد. در این مرحله یک عکس با اشعه ایکس از داخل بدن گرفته شده و مکان دقیق تومور از روی عکس با مکان پیش‌بینی شده خروجی مدل مقایسه شده که فاصله مکانی بین این دو داده همان خطای مدل خواهد بود. بدیهی است که بهترین حالت زمانی می‌باشد که مکان استخراج شده تومور در عکس دقیقاً همان مکانی باشد که مدل می‌گوید که در این حالت خطا صفر خواهد بود ولی در عمل چنین چیزی عملاً ممکن نیست و تلاش بر این است که این خطا کاهش یافته و به حداقل برسد.

### ۲-۳- خوشه‌بندی داده‌ها بر اساس روش افتراقی

در سیستم منطق فازی، تابع عضویت درجه بزرگی هر ورودی را به صورت گرافیکی ارائه می‌کند. در مدل پیش‌بین فازی، خوشه‌بندی داده‌ها برای تولید تابع عضویت به عنوان ورودی سیستم نتیجه‌گیری فازی استفاده می‌شود. خوشه‌بندی روشی برای جمع کردن داده‌های مشابه در یک خوشه یا دسته است و خوشه‌بندی داده‌ها بر اساس تشابه آنها صورت می‌گیرد. بدین ترتیب داده‌ها به چندین خوشه تقسیم می‌شوند. هدف اصلی از خوشه‌بندی تقسیم یک پایگاه داده بزرگ به چندین دسته کوچک با درجه تشابه مشخص برای آنالیز داده‌ها می‌باشد. در روش خوشه‌بندی افتراقی هر داده از پایگاه داده به عنوان مرکز احتمالی خوشه در نظر گرفته می‌شود و بنابراین یک چگالی عضویت مشخصی به هر نقطه طبق معادله زیر نسبت داده می‌شود.

$$D_j = \sum_{i=1}^N \exp\left(-\frac{\|x_i - c_j\|^2}{(r/2)^2}\right) \quad (1)$$

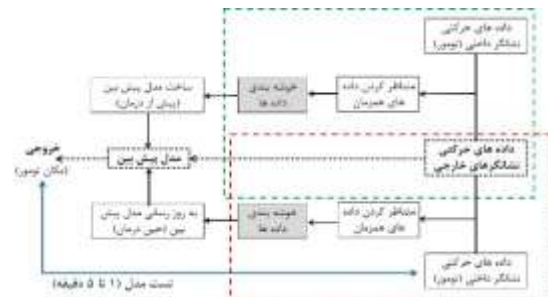
که  $x_i$ ،  $i$  امین نقطه مورد بررسی،  $c_j$  مرکز خوشه و  $r$  شعاع همسایگی می‌باشد. در این روش، هرچه مقدار چگالی یک نقطه بیشتر باشد نشان‌دهنده این است که آن نقطه با تعداد زیادی داده احاطه شده است. روش کار بدین صورت است که ابتدا یک نقطه که چگالی آن طبق فرمول (۱) از همه بیشتر است به عنوان مرکز خوشه اولیه انتخاب می‌شود. در گام دوم، نقاطی را که به اولین خوشه تعلق یافته اند را کنار گذاشته و با یک شعاع همسایگی مشخص داده های خوشه بعدی و مرکز آنها را مشخص می‌کنیم. در

فازی‌سازی: به عنوان گام نهایی سیستم فازی متراکم است، در حالیکه ورودی سیستم فازی به صورت یک مجموعه فازی و خروجی یک عدد منفرد می‌باشد که نماینده مرکز ناحیه جمع شده زیر منحنی است. لازم به ذکر است ساختار سیستم استنتاج فازی مورد استفاده در این کار مبتنی بر روش TSK می‌باشد [۵۴].

بعد از آن که مدل ساخته شد، می‌توان به آن داده‌های حرکتی خارجی قفسه سینه را به عنوان ورودی وارد نمود و مکان تومور را در هر لحظه در حین درمان به عنوان خروجی از مدل بصورت زمان-واقعی دریافت کرد.

لازم به ذکر است عملکرد مدل پیش‌بین در حین ردیابی به صورت مرتب تست می‌شود. بدین صورت که بین هر یک تا پنج دقیقه ثانیه یک عکس استریوسکوپیک از تومور تهیه می‌شود تا مکان دقیق تومور در آن لحظه معین شود و با خروجی مدل در همان لحظه مقایسه شود تا مشاهده شود که آیا مدل به درستی در حال ردیابی تومور است یا نه. چنانچه خطا از حد قابل قبول بیشتر باشد، فرایند ردیابی و درمان متوقف می‌شود.

همچنین، لازم به ذکر است که با اطلاعات جدید گرفته شده مدل پیش‌بین به روز می‌شود تا دقت عملکرد بهتری داشته باشد. شکل (۲) فرایند ساخت، عملکرد و به روزرسانی مدل پیش بین را در قالب یک بلوک دیاگرام نمایش می‌دهد. در این شکل بلوک مربوط به خوشه‌بندی نیز مشخص گردیده است.



شکل ۲- بلوک دیاگرام ساخت، عملکرد و به روزرسانی مدل پیش‌بین

همانطور که دیده می‌شود این شکل از سه بخش تشکیل شده است. بلوک خط چین سبز رنگ بالا بیانگر مرحله ساخت مدل قبل از شروع درمان طبق جفت داده‌های آموزشی داخلی و خارجی می‌باشد. بخش نقطه چین در وسط شکل (۲) مبین عملکرد مدل حین درمان است که ورودی آن داده‌های خارجی قفسه سینه می‌باشد و خروجی

این فرایند تا زمانی که رابطه  $|U^{(k+1)} - U^{(k)}| < \varepsilon$  برقرار شود تکرار می‌شود و  $\varepsilon$  یک مقدار انتخابی بین صفر و یک است.  $U$  ماتریس  $[U_{ij}]$  و  $K$  تعداد تکرارها می‌باشد.

### ۳- نتایج

در این تحقیق خطای عملکرد مدل پیش‌بین به صورت فاصله مکانی (بر حسب میلی‌متر) بین مختصات پیش‌بینی شده توسط مدل پیش‌بین به عنوان خروجی و مختصات واقعی تومور (ثبت شده توسط دستگاه تصویربرداری در حین درمان) تعریف و استفاده شده است. در اینجا از خطای جذر میانگین مربعات<sup>۱</sup> بعنوان کمیت آماری استفاده گردیده است و عملکرد مدل‌های فازی مبتنی بر خوشه‌بندی افتراقی و خوشه‌بندی  $C$  میانگین با هم مقایسه گردیده اند. شکل (۳) عملکرد مدل پیش‌بین فازی در ردیابی تومور ریه یکی از بیماران که مکان تومور آن در قسمت لوب پایین سمت راست است، بر حسب زمان در جهت قدامی-خلفی<sup>۲</sup> نشان داده است. همانطور که دیده می‌شود، مدل پیش‌بین فازی از عملکرد خوبی در ردیابی تومور برخوردار است و نزدیکی خوبی با عملکرد مدل کننده نصب شده روی دستگاه سایبرنایف دارد. لازم به ذکر است شکل فوق تنها زمان کمی که بخشی از کل زمان درمان است، را نشان می‌دهد. در شکل (۳)، سه نقطه ۱۳ و ۱۴ و ۱۵ نقاط تست و به روز مدل هستند که توسط دستگاه تصویربرداری اشعه ایکس در حین درمان گرفته شده‌اند. اطلاعات مربوط به بازه‌های زمانی بین دو تصویر متوالی در جدول یک آمده است. تعداد داده‌هایی که برای ساخت مدل در این بیمار استفاده شده است ۷ جفت داده (داخلی تومور و خارجی نشانگرها) و تعداد داده‌های تست گرفته شده در حین درمان ۴۹ جفت داده است. جدول ۲ خطای سه بعدی مدل پیش‌بین فازی که با دو روش خوشه‌بندی آموزش و ساخته شده‌اند را با خطای جذر میانگین مربعات بر حسب میلی‌متر نشان می‌دهد. لازم به ذکر است میانگین خطای ردیابی روی همه بیماران برای مدل کننده سایبرنایف ۷/۹ میلی‌متر، مدل مبتنی بر روش افتراقی ۷/۵ میلی‌متر و برای مدل مبتنی بر روش  $C$  میانگین ۶/۵ میلی‌متر می‌باشد. همانطور که نتیجه می‌شود مدل پیش‌بین فازی ساخته شده با خوشه‌بندی  $C$  میانگین فازی دارای بهترین عملکرد است.

سومین و آخرین گام از این الگوریتم، اندازه‌گیری چگالی نقاط در خوشه‌ها روی بقیه داده‌ها انجام می‌شود تا جایی که تمام نقاط تحت پوشش یک خوشه مشخص قرار گرفته باشند. بعد از انجام این مراحل و خوشه‌بندی داده‌ها، مجموعه قوانین فازی و توابع عضویت حاصل می‌شوند و ساخت مدل پیش‌بین جلو می‌رود.

### ۲-۴- خوشه‌بندی داده‌ها بر اساس روش $C$ میانگین فازی

در الگوریتم با روش  $C$  میانگین فازی، هر داده از پایگاه داده‌ها به همه خوشه‌ها البته با یک درجه عضویت خاص تعلق می‌یابد که مقدار این درجه عضویت از روی فاصله ای که از مرکز خوشه دارد تعیین می‌شود. به عبارت دیگر هرچه داده ای به مرکز خوشه نزدیک باشد درجه عضویت آن بیشتر خواهد بود و بالعکس. البته باید در نظر داشته باشیم که قبل از اعمال این تکنیک داده‌های آموزشی طبق روش افتراقی به  $\Pi$  خوشه تقسیم می‌شوند.

از نقطه نظر ریاضی تابع عضویت در این روش با حداقل سازی تابع هدف بدست می‌آید. این معادله فاصله هر نقطه از مرکز خوشه را با درجه عضویتش بیان می‌کند.

$$J_m = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^C u_{ij}^m |x_i - c_j|^2 \quad (2)$$

که  $m$  یک عدد حقیقی بزرگتر از یک و  $x_i$  برابر با  $i$ امین داده اندازه‌گیری شده و  $U_{ij}$  درجه عضویت  $x_i$  در خوشه  $j$  ام و  $c_j$  مرکز خوشه می‌باشد. مقدار  $m$  انتخابی در این تحقیق ۲ می‌باشد.

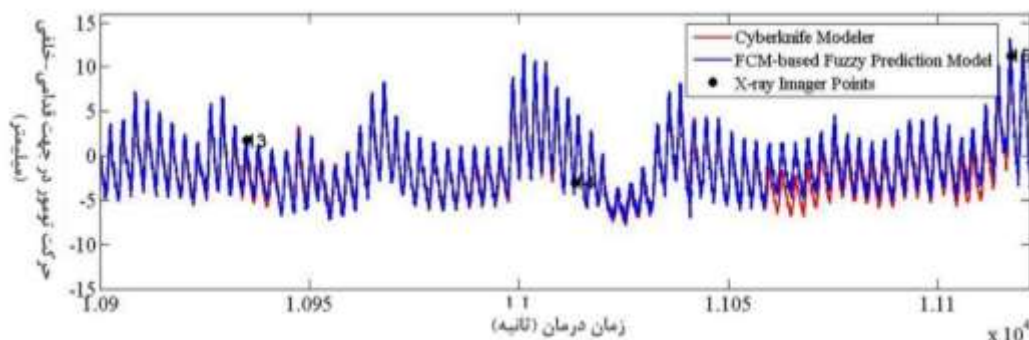
در ابتدا، این روش میانگین داده‌های هر خوشه را به عنوان مرکز خوشه فرض می‌کند، سپس یک درجه تعلق به یک داده خوشه نسبت می‌دهد و بصورت تکراری مرکز دسته‌ها  $c_j$  و درجه عضویت  $U_{ij}$  داده‌ها به‌روز می‌شود.

$$u_{ij} = \frac{1}{\sum_{k=1}^C \left( \frac{|x_i - c_j|}{|x_i - c_k|} \right)^{m-1}} \quad (3)$$

$$c_j = \frac{\sum_{i=1}^N u_{ij}^m \cdot x_i}{\sum_{i=1}^N u_{ij}^m} \quad (4)$$

<sup>2</sup> Anterior Posterior (AP)

<sup>1</sup> Root Mean Square Error (RMSE)



شکل ۳- ردیابی حرکت تومور با استفاده از مدل پیش‌بین مبتنی بر خوشه‌بندی C میانگین در جهت قدامی-خلفی

زمان هستند. یکی از روشهای کلینیکی، ردیابی تومور از روی حرکت نشانگرهای خارجی تعبیه شده روی قفسه سینه و شکم بیمار است. برای این منظور مدل‌های پیش‌بین یا تطبیقی مسئول تخمین مکان تومور هستند که برای انجام این کار قبل از درمان و طی چند سیکل تنفسی آموزش دیده و پارامترهای آنها تعیین می‌گردد.

در این تحقیق از مدل فازی برای ردیابی تومور ریه استفاده شده که توانمندی‌های این مدل در تحقیقات پیشین به-اثبات رسیده است. هدف بررسی خوشه‌بندی داده‌های جمع‌آوری داخلی و خارجی روی دقت ردیابی مدل می‌باشد. از آنجایی که پدیده تنفس غیرخطی و به لحاظ کمی دارای عدم قطعیت بالایی است معمولاً خروجی مدل‌کننده‌ها با خطاهایی همراه می‌باشند. بنابراین، ساخت مدلی با دقت بالا و سازش پذیر با شرایط منحصر به فرد هر بیمار ما را بر آن داشت تا اثر خوشه‌بندی داده‌ها را بطور کمی بررسی کنیم. روشهای متنوعی برای خوشه‌بندی داده‌ها پیشنهاد می‌شود که دو نوع بسیار رایج آنها که خوشه‌بندی افتراقی و C میانگین هستند در این کار مورد توجه قرار گرفتند. از داده‌های ۱۵ بیمار واقعی برای بررسی ایده مطرح شده استفاده شد و خطای ردیابی مدل به عنوان ملاک ارزیابی انتخاب گردید. همچنین خروجی مدل‌های پیشنهادی ما با خروجی مدل‌کننده مورد استفاده در دستگاه سایبرنایفی که بیماران با آن دستگاه تخت درمان قرار دادند، مقایسه گردید. با توجه به اطلاعات داده‌های جدول ۲ می‌توان به این نتیجه رسید که یک مدل لزوماً برای همه بیماران بهترین جواب را نمی‌دهد. مثلاً در حالی که مدل مبتنی بر خوشه‌بندی C میانگین در مجموع عملکرد بهتری دارد ولی در مورد بیماران شماره ۲ و ۴ و ۶ و ۱۵ مدل مبتنی بر خوشه‌بندی افتراقی خطای کمتری دارد. دلیل این امر

جدول ۲) خطای مدل‌های پیش‌بین در ردیابی بیماران

شماره بیمار	خطای مدل‌کننده سایبرنایف (میلیمتر)	خطای مدل فازی مبتنی بر خوشه‌بندی افتراقی (میلیمتر)	خطای مدل فازی مبتنی بر خوشه‌بندی C میانگین (میلیمتر)	خطای RMSE
۱	۱۳/۰۳	۸/۶۴	۷/۳۸	۷/۳۸
۲	۶/۱۶	۶/۹۷	۷/۲۷	۷/۲۷
۳	۸/۹۷	۶/۸۶	۴/۵۶	۴/۵۶
۴	۸/۲۰	۱۱/۹۰	۱۷/۰	۱۷/۰
۵	۱۲/۰۹	۸/۰۵	۷/۹۳	۷/۹۳
۶	۱۴/۹۷	۸/۶	۹/۵۸	۹/۵۸
۷	۶/۹۸	۶/۵۹	۴/۵۴	۴/۵۴
۸	۹/۳۸	۱۲/۸۰	۹/۴۱	۹/۴۱
۹	۹/۹۵	۱۱/۲۵	۷/۷۰	۷/۷۰
۱۰	۱۶/۸۷	۱۷/۱۰	۹/۹۲	۹/۹۲
۱۱	۰/۶۱	۰/۸۵	۰/۶۱	۰/۶۱
۱۲	۳/۱۲	۳/۵۲	۳/۳۳	۳/۳۳
۱۳	۴/۵۳	۴/۰۸	۳/۶۶	۳/۶۶
۱۴	۰/۹۷	۱/۵۵	۱/۳۱	۱/۳۱
۱۵	۲/۸۷	۳/۳	۳/۷۴	۳/۷۴

#### ۴- نتیجه گیری

بطورکلی، در پرتودرمانی تومورهای حرکتی که در ناحیه سینه و شکم قرار دارند و عمدتاً بخاطر تنفس جابه‌جا می‌شوند تعیین مکان دقیق ناحیه تحت تابش کار ساده‌ای نبوده و کیفیت و کمیت دز دریافتی توسط بافت تومور تطبیق مناسبی با توزیع دز تجویز شده ندارد. امروزه و مخصوصاً با توسعه یون درمانی، روشهای متعددی برای جبران اثر حرکت تومور پیشنهاد شده‌است که همه آنها مستلزم استفاده از اطلاعات دقیق مکان تومور بر حسب

عوامل اصلی که روی عملکرد مدل تأثیر می‌گذارد خوشه‌بندی داده‌ها برای تولید تابع عضویت است. دو شیوه پرکاربرد خوشه‌بندی افتراقی و C میانگین فازی در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفته‌شد. بطور کلی، مدل فازی مبتنی بر خوشه‌بندی با روش C میانگین فازی عملکرد بهتری با خطای ردیابی کمتری از خود نشان داد اگرچه در برخی بیماران به ندرت خوشه‌بندی افتراقی بهتر بود. به عنوان کارهای تحقیقاتی آینده می‌توان از مدل‌های دیگر نیز استفاده کرد و پیشنهاد می‌شود به این دلیل که داده‌های حرکتی هر بیمار منحصر به فرد است، هر مدل پیش بین برای هر بیمار به صورت موردی و با خوشه‌بندی خاصی بصورت انتخابی ساخته‌شود.

#### تقدیر و تشکر

نویسنده بر خود لازم می‌داند که از سونجا دیتریچ Sonja Dieterich بخاطر امکان دسترسی به داده‌های بیماران جهت انجام این پژوهش تقدیر و تشکر کند.

منحصر به فرد بودن اطلاعات حرکتی تومور ریه هر بیمار و بطور کلی الگوی تنفسی آن است. بنابراین بایستی مدلی پیشنهاد شود که همه روشهای خوشه‌بندی داده‌ها را در خود داشته باشد تا با توجه به الگوی تنفسی هر بیمار خود را سازش پذیر کند و با حداقل خطا حرکت تومور را ردیابی کند. طبق نتیجه جدول ۲، درصد بهبود کاهش خطای ردیابی مدل‌های پیشنهادی مبتنی بر خوشه‌بندی افتراقی و C میانگین نسبت به مدل‌کننده دستگام به ترتیب ۵٪ و ۱۷٪ می‌باشند. همچنین لازم به ذکر است که مدل پیشنهادی مبتنی بر خوشه‌بندی C میانگین زمان بسیار کمی را برای ساختن و اجرا و به‌روز رسانی نسبت به دیگر مدل پیشنهادی دارد که این نکته نیز استفاده از این مدل را توجیه‌پذیرتر می‌کند.

به طور خلاصه، در پرتودرمانی بر پایه نشانگرهای خارجی، از مدل‌های پیش‌بین برای ردیابی زمان واقعی حرکت تومورهای حرکتی ناحیه بالاتنه استفاده می‌شود. یکی از

#### مراجع

- [1] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, "Cancer statistics", A Cancer Journal for Clinician, Vol. 70, 2020, pp. 7-30.
- [2] H. Sung, J. Ferlay, and R. L. Siegel "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries", A Cancer Journal for Clinician, Vol. 71, No. 3, May 2021, pp. 209-249.
- [3] C. Mattiuzzi, and G. G. Lippi, "Current Cancer Epidemiology", Journal of Epidemiology and Global Health, Vol. 9, No. 4, December 2019, pp. 217-222.
- [4] I. Dagogo-Jack, and A.T. Shaw, "Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies", Nature Review Clinical Oncology, Vol. 15, No. 2, 2018, pp. 81-94.
- [5] Y. Yagawa, K. Tanigawa, and Y. Kobayashi, "Cancer immunity and therapy using hyperthermia with immunotherapy, radiotherapy, chemotherapy, and surgery", Journal of Cancer Metastasis and Treatment, Vol. 3, 2017, pp. 218-230.
- [6] A. Badey, A. Barateau, and N. Delaby, "Overview of adaptive radiotherapy in 2019: From implementation to clinical use", Cancer Radiotherapie, Vol. 23, No. 6-7, 2019, pp. 581-591.
- [7] A. Webster, A. L. Appelt, and G. Eminowicz. "Image-Guided Radiotherapy for Pelvic Cancers: A Review of Current Evidence and Clinical Utilisation", Clinical Oncology, Vol. 32, No. 12, 2020, pp. 805-816.
- [8] T. A. Moo, R. Sanford, and C. Dang, "Overview of Breast Cancer Therapy", PET Clinics, Vol. 13, No. 3. July 2018, pp. 339-354.
- [9] A. Pashazadeh, A. Boese, and M. Friebe, "Radiation therapy techniques in the treatment of skin cancer: an overview of the current status and outlook", The Journal of Dermatological Treatment, Vol. 30, No. 8, December 2019, pp. 831-839.
- [10] S. Sampath, "Treatment: Radiation Therapy", Cancer Treatment and Research, Vol. 170, 2016, pp. 105-18.
- [11] A. Bujold, T. Craig, and D. Jaffray, "Image-guided radiotherapy: has it influenced patient outcomes?", Seminars in Radiation Oncology, Vol. 22, No. 1, 2012, pp. 50-61.



- [12] M. F. K. Benveniste, J. Welsh, and M.C.B Godoy, "New era of radiotherapy: An update in radiation induced lung disease", *Clinical Radiology*, Vol. 68, No. 6, 2013, pp. 275–290.
- [13] V. Grégoire, M. Guckenberger, and K. Haustermans, "Image guidance in radiation therapy for better cure of cancer", *Molecular Oncology*, Vol. 14, 2020, pp. 1470-1491.
- [14] J. Dhont, S. V. Harden, and L. Y. S. Chee, "Image-guided Radiotherapy to Manage Respiratory Motion: Lung and Liver", *Clinical Oncology*, Vol. 32, No. 12, 2020, pp. 792-804.
- [15] J. Murray, C. Griffin, and S. Gulliford, "A randomised assessment of image guided radiotherapy within a phase 3 trial of conventional or hypo-fractionated high dose intensity modulated radiotherapy for prostate cancer", *Radiotherapy Oncology*, Vol. 142, 2020, pp. 62-71.
- [16] M. C. Mesías, J. Boda-Heggemann, J. Thoelking, F. Lohr, F. Wenz, and H. Wertz, "Quantification and assessment of interfraction setup errors based on cone beam CT and determination of safety margins for radiotherapy", *PLoS ONE*, Vol. 11, No. 3, 2016, pp. 1-8.
- [17] M. R. Gaddy, J. Unkelbach, and D. Papp, "Robust spatiotemporal fractionation schemes in the presence of patient setup uncertainty", *Medical Physics*, Vol. 46, No. 7, July 2019, pp. 2988-3000.
- [18] K. M. Jason, D. Tejan, and W. S. James, "Advances in the use of motion management and image guidance in radiation therapy treatment for lung cancer", *Journal of Thoracic Disease*, Vol. 10, 2018, pp. 2437–2450.
- [19] J. Hanley, M. M. Debois, and D. Mah, "Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: The potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation", *Intentional Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 45, 1999, pp. 603-611.
- [20] D. Mah, J. Hanley, and K.E. Rosenzweig, "Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer". *Intentional Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 48, 2000, pp. 1175-1185.
- [21] K. E. Rosenzweig, J. Hanley, D. Mah, G. Mageras, M. Hunt, S. Toner, C. Burman, C. C. Ling, B. Mychalczak, Z. Fuks, and S. A. Leibel, "The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer", *Intentional Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 48, 2000, pp. 81–87.
- [22] J. S. Ginn, D. Ruan, and D. A. Low, "Multislice motion modeling for MRI-guided radiotherapy gating", *Medical Physics*, Vol. 46, No. 2, February 2019, pp. 465-474.
- [23] J. S. Ginn, D. A. Low, and J. M. Lamb, "A motion prediction confidence estimation framework for prediction-based radiotherapy gating", *Medical Physics*, Vol. 47, No. 8, August 2020, pp. 3297-3304.
- [24] S. A. Oh, J. W. Yea, and S. K. Kim, "Optimal Gating Window for Respiratory-Gated Radiotherapy with Real-Time Position Management and Respiration Guiding System for Liver Cancer Treatment", *Scientific Reports*, Vol. 9, No. 1, March 2019, pp. 4384.
- [25] R. Thiagarajan, S. N. Sinha, and R. Ravichandran, "Respiratory gated radiotherapy-pretreatment patient specific quality assurance", *Journal of Medical Physics*, Vol. 41, No. 1, 2016, pp. 65–70.
- [26] J. T. Booth, V. Caillet, and N. Hardcastle, "The first patient treatment of electromagnetic-guided real time adaptive radiotherapy using MLC tracking for lung. SABR", *Radiotherapy and Oncology*, Vol. 121, No. 1, 2016, pp. 19-25.
- [27] H. Shirato, S. Shimizu, and T. Shimizu, "Real-time tumor-tracking radiotherapy", *Lancet*, Vol. 353, 1999, pp. 1331-1332.
- [28] Y. Kamino, K. Takayama, and M. Kokubo, "Development of a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled X-ray head", *Intentional Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 66, No. 1, 2006, pp. 271-278.
- [29] N. Katoh, H. Onishi, and Y. Uchinami, "Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy and General Stereotactic Body Radiotherapy for Adrenal Metastasis in Patients With Oligometastasis", *Technology in Cancer Research and Treatment*, Vol. 17, January 2018, pp. 1-9.
- [30] P. J. Keall, G. S. Mageras, and J. M. Balter, "The Management of Respiratory Motion in Radiation Oncology report of AAPM task group 76", *Medical Physics*, Vol. 33, 2006, pp. 3874-3900.
- [31] Q. Xu, R. J. Hamilton, and R. A. Schowengerdt, "Lung tumor tracking in fluoroscopic video based on optical flow", *Medical Physics*, Vol. 35, 2008, pp. 5351–5359.

- [32] M. Inoue, H. Shiomi, and H. Iwata, "Development of system using beam's eye view images to measure respiratory motion tracking errors in image-guided robotic radiosurgery system", *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, Vol. 16, No. 1, 2015, pp. 100-111.
- [33] M. Mafi, and S. M. Moghadam, "Real-time prediction of tumor motion using a dynamic neural network", *Medical and Biological Engineering and Computing*, Vol. 58, No. 3, March 2020, pp. 529-539.
- [34] Y. Akino, H. Shiomi, and I. Sumida, "Impacts of respiratory phase shifts on motion-tracking accuracy of the CyberKnife Synchrony™ Respiratory Tracking System", *Medical Physics*, Vol. 46, No. 9, September 2019, pp. 3757-3766.
- [35] E. W. Pepin, H. Wu, and Y. Zhang, "Correlation and prediction uncertainties in the cyberknife synchrony respiratory tracking system", *Medical Physics*, Vol. 38, No. 7, 2011, pp. 4036-4044.
- [36] F. Ernst, R. Bruder, and A. Schlaefler, "Correlation between external and internal respiratory motion: a validation study", *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, Vol. 7, No. 3, 2012, pp. 483-492.
- [37] K. Poels, J. Dhont, and D. Verellen, "A comparison of two clinical correlation models used for real-time tumor tracking of semi-periodic motion: A focus on geometrical accuracy in lung and liver cancer patients", *Radiotherapy and Oncology*, Vol. 115, No. 3, 2015, pp. 419-424.
- [38] M. Inoue, K. Okawa, and J. Taguchi, "Factors affecting the accuracy of respiratory tracking of the image-guided robotic radiosurgery system", *Japanese Journal of Radiology*, Vol. 37, No. 10, October 2019, pp. 727-734.
- [39] Y. Seppenwoolde, R. I. Berbeco, and S. Nishioka, "Accuracy of tumor motion compensation algorithm from a robotic respiratory tracking system: a simulation study", *Medical Physics*, Vol. 34, 2007, pp. 2774-2784.
- [40] A. Esmaili Torshabi, A. Pella, and M. Riboldi, "Targeting accuracy in real-time tumor tracking via external surrogates: a comparative study", *Technology in Cancer Research and Treatment*, Vol. 9, 2010, pp. 551-562.
- [41] A. Esmaili Torshabi, M. Riboldi, and A. A. Imani Fooladi, "An adaptive fuzzy prediction model for real time tumor tracking in radiotherapy via external surrogates", *Journal of Applied Clinical Medical Physics* Vol. 14, 2013, pp. 102-114.
- [42] A. Esmaili Torshabi, "Investigation the Robustness of Adaptive Neuro-Fuzzy Inference System for Tracking of Moving Tumors in External Radiotherapy", *Australian Physical and Engineering Sciences in Medicine*, Vol. 37, 2014, pp. 771-778.
- [43] S. Nankali, A. Esmaili Torshabi, and P. Samadi Miyandoab, "A feasibility study on ribs as anatomical landmarks for motion tracking of lung and liver tumors at external beam radiotherapy", *Technology in Cancer Research and Treatment*, Vol. 16, No. 1, 2017, pp. 99-111.
- [44] S. Nankali, A. Esmaili Torshabi, and P. Samadi Miandoab, "Investigation on performance accuracy of different external surrogates in real time tumor tracking at external beam radiotherapy", *Frontiers in Biomedical Technologies*, Vol. 2, No. 2, 2015, pp. 381-387.
- [45] S. Nankali, A. Esmaili Torshabi, P. Samadi Miandoab, and A. Baghizadeh, "Optimum location of external markers using feature selection algorithms for real-time tumor tracking in external-beam radiotherapy, a virtual phantom study", *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, Vol. 16, No. 1, 2016, pp. 221-233.
- [46] L. Ghorbanzadeh, and A. Esmaili Torshabi, "Investigation the performance of adaptive neuro-fuzzy inference system for brain tumor delineation using expectation maximization cluster method; a feasibility study", *Frontiers in Biomedical Technologies*, Vol. 3, 2016, pp. 8-19.
- [47] A. K. Jain, M. N. Murty, and P. J. Flynn, "Data clustering: a review", *ACM Computing Surveys*, Vol. 31, 1999, pp. 264-323.
- [۴۸] طاهره علی حیدری بیوکی و حسن خادمی زارع، "بهبود روش تحلیل پوششی داده‌ها به منظور خوشه‌بندی مشتریان اعتباری بانک ها"، *مجله مدل‌سازی در مهندسی*، دوره ۱۳، شماره ۴۱، تابستان ۱۳۹۴، صفحه ۵۹-۷۴.
- [49] L. A. Zadeh, "Fuzzy Sets", *Information and Control*, Vol. 8, 1965, pp. 338-353.
- [50] L. A. Zadeh, "Outline of a New Approach to the Analysis of Complex Systems and Decision Processes", *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, Vol. 3, 1973, pp. 28-44.
- [51] L. A. Zadeh, "Fuzzy algorithm", *Information and Control*, Vol. 12, 1968, pp. 94-102.

[۵۲] پانید تیموری، مهدی مزینانی و راحیل حسینی، "ارائه یک مدل هوشمند قطعه‌بندی مبتنی بر منطق فازی و تبدیل موجک گسسته در تصاویر دیجیتالی جهت شناسایی سرطان معده"، مجله مدل‌سازی در مهندسی، دوره ۱۸، شماره ۶۳، زمستان ۱۳۹۹، صفحه ۱۳۱-۱۵۰.

[۵۳] هادی سلطانی زاده و نگارین جوادی، "شناسایی آسیب‌های پوستی با استفاده از الگوریتم فازی"، مجله مدل‌سازی در مهندسی، سال هفدهم، شماره ۵۹، زمستان ۱۳۹۸، صفحه ۲۷۷-۲۸۵.

[54] T. Takagi, and M. Sugeno, "Fuzzy identification of systems and its application to modeling and control", IEEE Transactions on systems, Man and Cybernetics, Vol. 15, 1985, pp. 116-132.