

## 多中心/多设备间 PET 影像组学特征可重复性的研究进展

王申博 康飞 汪静

空军军医大学第一附属医院核医学科, 西安 710032

通信作者: 汪静, Email: 13909245902@163.com

**【摘要】** 影像组学技术可从医学影像中提取高维定量的组学特征, 实现对核医学等多种医学影像的智能分析, 对提升影像诊断效能具有重要的应用价值。然而图像采集与重建方法、设备性能的差异, 会对影像组学特征的可重复性造成影响, 可能导致影像组学模型在不同中心、不同设备间的计算结果存在差异, 影响影像组学模型在临床推广中的性能稳定性(即泛化性能)。为此, 国内外学者近年来对影像组学特征的影响因素及异质性影像数据的校正方法开展了大量研究, 以提升影像组学特征的可重复性和影像组学模型的泛化性能。本文主要从核医学 PET 影像方面, 对上述研究进展进行综述。

**【关键词】** 影像组学; 正电子发射断层显像术; 结果可重复性; 发展趋势

**基金项目:** 国家自然科学基金(92259304, 82122033)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240603-00188

### Research progress on reproducibility of PET radiomics features across multi-center/multi-scanners

Wang Shenbo, Kang Fei, Wang Jing

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Wang Jing, Email: 13909245902@163.com

**【Abstract】** Radiomics technology extracts high-dimensional quantitative radiomics features from medical imaging to achieve intelligent analysis of nuclear medicine and other medical imaging, which has important application value on improving the diagnostic performance of imaging. However, it has been demonstrated that variability in image acquisition, reconstruction settings, and technological differences can affect the reproducibility of radiomics features, which may lead to variability in the calculations of radiomics models across different centers or scanners, affecting the stability of the performance of radiomics models (i.e., generalizability) in the clinical translation of radiomics models. For this reason, researchers at home and abroad have conducted extensive studies on the influencing factors of radiomics features and harmonization strategies for heterogeneous imaging data in recent years to improve the reproducibility of radiomics features and the generalizability of radiomics models. This paper reviews the above research progress mainly from the aspect of PET imaging in nuclear medicine.

**【Key words】** Radiomics; Positron-emission tomography; Reproducibility of results; Trends

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (92259304, 82122033)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240603-00188

核医学 PET 影像可用于评估体内健康和疾病状态下器官整体或局部组织的代谢或分子水平变化, 目前已广泛应用于肿瘤学、心脏病学、神经病学等多个领域。近年来, 影像组学技术借助于大数据和人工智能的快速发展, 可以从医学影像中提取大量肉眼无法感知的高维且定量的影像组学特征, 并通过构建预测模型将定量特征与临床结局或病理分子信息联系起来, 从而更好地辅助临床决策<sup>[1-2]</sup>。国内外多项研究表明, 影像组学研究在核医学 PET 影像领域具有良好的应用前景<sup>[3-4]</sup>。

然而, 影像组学模型在不同中心或不同设备间预测性能的稳定性(即泛化性能)较差, 这是影响其大规模临床转化的主要挑战之一<sup>[5]</sup>。尽管大多数影像组学模型在内部训练数据中表现优异, 但在独立外部验证或多中心应用时, 性能出

现显著下降<sup>[6]</sup>。提高模型泛化性能的一个重要前提是, 在不同的成像条件下, 影像组学特征能否保持较高的可重复性<sup>[7]</sup>。当前, 多中心/多设备间成像方法及设备性能的差异, 均会影响特征的可重复性, 进而可能削弱模型的泛化性能。因此, 近年来研究者们提出了一系列方法, 以提高多中心影像组学研究中特征的可重复性。本文旨在综述多中心/多设备背景下, PET 影像组学特征的可重复性问题及其校正方法的研究进展。

### 一、多中心/多设备间 PET 影像组学特征可重复性的影响因素

在多中心/多设备研究中, 影像组学特征的可重复性是指使用不同的设备、图像采集与重建方法对相同或相似的受试者(体模或患者)进行重复成像后特征的一致性。最近, 一项

纳入 42 项影像组学可重复性研究的系统综述证实,无论肿瘤类型或影像模态如何,图像采集和重建方法的差异都会对所有影像组学特征产生影响<sup>[8]</sup>。然而,在当前的影像组学特征可重复性研究中,统计学评价指标及筛选可重复性特征的截断值存在高度异质性,尚未形成共识。常用的指标包括组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)、一致性系数(concordance correlation coefficient, CCC)、CV 等。

1. PET 图像的采集方式。PET 图像的采集方式,如采集时间、呼吸门控、衰减校正等,均可能是造成影像组学特征差异的来源。对于同一台 PET 设备,每床位采集时间的长短决定了不同的图像噪声水平。Fooladi 等<sup>[9]</sup>基于体模和前列腺癌患者的前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)-PET 数据,开展特征可重复性研究,发现对于不同的床位采集时间,高达 79% 的特征存在较大的差异( $CV > 5\%$ )。Pfaehler 等<sup>[10]</sup>的体模研究显示,随着每床位采集时间的增加,更多的影像组学特征表现出较高的可重复性( $ICC > 0.8$ )。此外,PET 图像采集过程通常会涵盖多个呼吸周期,因此呼吸运动会对胸腹部 PET 图像定性和定量分析造成影响。最近一项模拟呼吸运动的体模研究证实,影像组学特征的可重复性在很大程度上受到呼吸运动的影响,尤其是对于小尺寸病变,78% 的特征对于呼吸运动存在较大差异( $CV > 5\%$ )<sup>[11]</sup>。另一项研究表明,大多数在三维静态 PET 图像中被呼吸运动影响的特征可以通过四维门控 PET 显像更好地分辨<sup>[12]</sup>。另外,由于 PET/MR 依赖 MRI 进行衰减校正,与 PET/CT 差异较大,因此 PET/MR 和 PET/CT 间的影像组学特征差异更为明显。Vuong 等<sup>[13]</sup>对 9 例肺部病变患者在单次注射<sup>18</sup>F-FDG 后行 PET/MR 和 PET/CT 连续重复采集,根据  $ICC > 0.9$  的截断值,2 次采集的 PET 图像间,超过 2/3 的影像组学特征是不稳定的,其中纹理特征中稳定者不足 50%。

2. PET 图像的重建方法。PET 图像的重建方法,如重建算法、迭代与子集数、重建后平滑滤波器的半高宽(full-width at half-maximum, FWHM)、矩阵大小等,是影像组学特征可重复性的另一个重要影响因素,且各项重建方法对不同类型的影像组学特征的影响存在差异。Shiri 等<sup>[14]</sup>以体模和不同肿瘤患者为对象,探讨了不同重建算法、迭代子集数、高斯滤波器的 FWHM 及矩阵大小对 PET 影像组学特征的影响,发现在所有重建方法下,仅 47% 的影像组学特征可重复性较好( $CV \leq 5\%$ ),包括全部的形状特征、44% 的一阶特征及 41% 的纹理特征。其中最大的影响因素为矩阵大小,高达 94% 的特征存在较大差异( $CV > 5\%$ )。Gallivanone 等<sup>[15]</sup>使用具有不规则形状和不均匀放射性分布的人体模型开展研究,同样发现对于上述各项重建方法,仅有 26% 的特征是稳定的( $CV \leq 10\%$ )。Crandall 等<sup>[16]</sup>基于宫颈癌患者的影像数据,比较了不同算法重建的 PET 图像间影像组学特征的可重复性,根据 CCC 分析结果,基于有序子集最大期望值迭代法(ordered-subset expectation maximization, OSEM)重建的 PET 图像中提取的影像组学特征的可重复性显著优于基于点扩散函数(point-spread function, PSF)重建的 PET 图像( $P < 0.001$ )。

3. PET 设备性能差异。不同厂商或不同型号核医学设备的性能差异,会导致不同设备采集的图像出现质量差异,进而可能会影响设备间影像组学特征的可重复性,主要影响

因素包括探测器环、闪烁晶体、光电转换器件以及轴向长度等。Reuzé 等<sup>[17]</sup>以患者的健康肝脏为 ROI,评估了 2 台不同厂商的 PET/CT 设备对 PET 影像组学特征的影响,结果表明,即使通过预处理统一了不同设备间的体素大小,但设备间的特征差异仍然无法消除。研究还发现,基于其中 1 台 PET/CT 的宫颈癌患者数据训练的影像组学模型在另 1 台 PET/CT 的患者数据中 AUC 从 0.77 下降至 0.63。因此,PET 设备间的硬件性能差异可能会影响影像组学特征的可重复性,直接整合具有不同成像方法的多设备图像数据进行统计分析,会导致影像组学模型计算结果出现差异。

## 二、提高多中心/多设备间影像组学特征可重复性的解决方法

不同中心/设备间存在多种因素(包括采集方式、重建方法、设备性能等),会对影像组学特征的可重复性造成影响。为了提高影像组学模型的泛化性能,需要汇集大量多中心的异质性影像数据。最近,使用各机构的影像数据以分布式学习(即仅共享元数据,而不能够追踪患者信息数据)的形式建立联合数据库,在保护患者隐私的同时,可以实现各医院或科研机构之间的数据融合,以开发稳健的预测模型<sup>[18]</sup>。然而,目前参与分布式学习的机构相对较少,仍需更大规模的患者数据,来推广联合数据库的使用。

建立标准化的影像组学特征研究工作流程,为影像组学研究提供参考,是未来影像组学发展的必然要求<sup>[19]</sup>。近年来,研究人员提供了基于影像生物标志物标准化倡议(image biomarker standardization initiative, IBSI)的特征命名与提取框架<sup>[20-21]</sup>,并开发了开源的标准化特征提取软件(如 PyRadiomics<sup>[22]</sup>),以提高影像组学研究的可重复性。然而,使用标准化影像组学软件从同一图像中提取的特征,在多中心/多设备条件下仍然存在差异。因此,在多中心的前瞻性研究中,遵循标准化的图像采集与重建方式,是提高影像组学特征可重复性的理想方法。Pfaehler 等<sup>[23]</sup>评估了采用欧洲核医学协会(European Association of Nuclear Medicine, EANM)的标准化图像重建对多中心/多设备 PET 影像组学特征可重复性的影响,标准化图像重建前后, $ICC > 0.75$  的高可重复性特征比例可从 21% 提升至 60%,但很大比例的特征仍表现出显著差异,表明该法不足以适用于所有的影像组学特征。而对于原始数据无法使用的回顾性影像组学研究,要在多中心影像组学研究中得出一致结果,就必须对异质性的影像数据进行校正。目前,这些校正方法主要分为图像域及特征域 2 类,每种方法的优缺点及注意事项还在探讨中<sup>[24]</sup>。

基于图像域的解决方法是,在特征提取之前进行图像处理,以消除或减少使用不同设备采集或以不同方式重建的图像之间的差异。其中,使用标准图像插值和滤波工具进行图像预处理最为常用,该法旨在使图像具有相似的体素大小和噪声水平,但在临床实践中找出最有效的图像插值和滤波算法组合非常困难。Papp 等<sup>[25]</sup>的研究表明,联合 PSF 重建、小体素及窄高斯后滤波可最大程度地减少多中心来源数据中影像组学特征的差异。此外,还有研究者使用生成对抗网络(generative adversarial networks, GAN)在不同中心和设备之间进行图像风格和图像纹理的转换,特征的可重复性至少提高了 5%~23%,预测模型的 AUC 也从 0.68 提升至 0.73<sup>[26]</sup>。

基于特征域的解决方法是,在特征提取之后进行校正,而不是直接在图像水平进行调整。该法旨在通过排除不稳定特征或进行特征后处理来提升特征的可重复性,便于多中心数据的统计分析。由于直接排除不稳定特征可能会导致潜在临床相关信息的丢失,当前最常用的方法是基于统计学的校正算法,如 Z-score 归一化、ComBat 算法等<sup>[27-28]</sup>。Z-score 归一化的基本原理是分别对训练集和外部验证集的特征值进行标准化转换(具有相同的均数和标准差),以降低多中心间的特征分布差异。然而,Z-score 归一化并没有考虑到临床结局指标等生物学信息的影响,因此有研究者将最初用于基因组学数据校正的 ComBat 算法应用于多中心图像数据处理方向,在消除特征分布差异的同时,还保留了与批次效应(即在不同批次影像数据分析中出现的系统误差)无关的患者特异性生物学信息<sup>[29]</sup>。该研究表明,对不同中心的三阴性与非三阴性乳腺癌患者的特征数据应用 ComBat 算法后,不同中心间的显著性差异特征比例分别从 4/9、8/9 下降至 1/9,且不同病理类型的病变在不同中心间可以得到更好的区分。

### 三、总结与展望

影像组学技术已快速应用于核医学 PET 影像的定量分析中,建立可靠的预测模型则需要大量的影像数据,而这些数据通常来自多家医院或厂商的不同设备。因此,多中心/多设备之间影像组学特征较差的可重复性是影像组学研究面临的关键挑战之一。

为了消除图像采集和重建方法以及设备性能差异对影像数据的干扰,标准化采集流程、图像处理及多种数据校正算法都可作为提升影像组学特征可重复性的重要手段,以提高影像组学模型在大型多中心队列中的泛化性能。目前,影像组学特征在多中心/多设备间的可重复性研究较多,大多数研究关注于图像采集方式和重建方法差异对影像组学特征的影响,但设备性能差异对特征影响的相关研究较少。同时,这种特征变化是否会导致算法模型结果差异、如何更好地校正多中心/多设备数据的异质性这些问题仍有待深入研究,以提高影像组学模型在多中心/多设备应用中的泛化性能。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 王申博:研究实施、论文撰写;康飞:研究指导、论文修改;汪静:研究指导、论文修改、经费支持

### 参 考 文 献

- [1] 牟玮,田捷. PET/CT、SPECT/CT 影像组学:沟通宏观影像和微观分子的桥梁[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(2): 65-67. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20231212-00134.
- [2] Bi WL, Hosny A, Schabath MB, et al. Artificial intelligence in cancer imaging: clinical challenges and applications[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(2): 127-157. DOI:10.3322/caac.21552.
- [3] 吕小迎,兰晓莉.人工智能在 PET/CT 恶性肿瘤疗效预测和预后评估中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(12): 754-758. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210507-00154.
- [4] Lyu XY, Lan XL. Application of artificial intelligence in PET/CT for the therapy prediction and prognosis evaluation of malignant tumors[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(12): 754-758. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210507-00154.
- [5] Dai J, Wang H, Xu Y, et al. Clinical application of AI-based PET images in oncological patients[J]. Semin Cancer Biol, 2023, 91: 124-142. DOI:10.1016/j.semcancer.2023.03.005.
- [6] Huang EP, O'Connor JP, McShane LM, et al. Criteria for the translation of radiomics into clinically useful tests[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(2): 69-82. DOI:10.1038/s41571-022-00707-0.
- [7] Bera K, Braman N, Gupta A, et al. Predicting cancer outcomes with radiomics and artificial intelligence in radiology[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(2): 132-146. DOI:10.1038/s41571-021-00560-7.
- [8] Park JE, Park SY, Kim HJ, et al. Reproducibility and generalizability in radiomics modeling: possible strategies in radiologic and statistical perspectives[J]. Korean J Radiol, 2019, 20(7): 1124-1137. DOI:10.3348/kjr.2018.0070.
- [9] Pfaehler E, Zhovannik I, Wei L, et al. A systematic review and quality of reporting checklist for repeatability and reproducibility of radiomic features[J]. Phys Imaging Radiat Oncol, 2021, 20: 69-75. DOI:10.1016/j.phro.2021.10.007.
- [10] Fooladi M, Soleymani Y, Rahmim A, et al. Impact of different reconstruction algorithms and setting parameters on radiomics features of PSMA PET images: a preliminary study[J]. Eur J Radiol, 2024, 172: 111349. DOI:10.1016/j.ejrad.2024.111349.
- [11] Pfaehler E, Beukinga RJ, de Jong JR, et al. Repeatability of <sup>18</sup>F-FDG PET radiomic features: a phantom study to explore sensitivity to image reconstruction settings, noise, and delineation method[J]. Med Phys, 2019, 46(2): 665-678. DOI:10.1002/mp.13322.
- [12] Hosseini SA, Shiri I, Hajianfar G, et al. Synergistic impact of motion and acquisition/reconstruction parameters on <sup>18</sup>F-FDG PET radiomic features in non-small cell lung cancer: phantom and clinical studies[J]. Med Phys, 2022, 49(6): 3783-3796. DOI:10.1002/mp.15615.
- [13] Carles M, Bach T, Torres-Espallardo I, et al. Significance of the impact of motion compensation on the variability of PET image features[J]. Phys Med Biol, 2018, 63(6): 065013. DOI:10.1088/1361-6560/aab180.
- [14] Vuong D, Tanadini-Lang S, Huellner MW, et al. Interchangeability of radiomic features between [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT and [<sup>18</sup>F]-FDG PET/MR[J]. Med Phys, 2019, 46(4): 1677-1685. DOI:10.1002/mp.13422.
- [15] Shiri I, Rahmim A, Ghaffarian P, et al. The impact of image reconstruction settings on <sup>18</sup>F-FDG PET radiomic features: multi-scanner phantom and patient studies[J]. Eur Radiol, 2017, 27(11): 4498-4509. DOI:10.1007/s00330-017-4859-z.
- [16] Gallivanone F, Interlenghi M, D'Ambrosio D, et al. Parameters influencing PET imaging features: a phantom study with irregular and heterogeneous synthetic lesions[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2018, 2018: 5324517. DOI:10.1155/2018/5324517.
- [17] Crandall JP, Fraum TJ, Lee M, et al. Repeatability of <sup>18</sup>F-FDG PET radiomic features in cervical cancer[J]. J Nucl Med, 2021, 62(5): 707-715. DOI:10.2967/jnumed.120.247999.
- [18] Reuzé S, Orlhac F, Chargari C, et al. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from <sup>18</sup>F-FDG PET images acquired with different scanners[J]. Oncotarget, 2017, 8(26): 43169-43179. DOI:10.18632/oncotarget.17856.
- [19] Zerka F, Barakat S, Walsh S, et al. Systematic review of privacy-preserving distributed machine learning from federated databases in



- health care[J]. JCO Clin Cancer Inform, 2020, 4: 184-200. DOI: 10.1200/CCI.19.00047.
- [19] 王芳,夏雨薇,柴象飞,等.影像组学分析流程及临床应用的研究进展[J].中华解剖与临床杂志, 2021, 26(2): 236-241. DOI:10.3760/cma.j.cn101202-20200701-00200.
- Wang F, Xia YW, Chai XF, et al. Analysis process and clinical application of radiomics[J]. Chin J Anat Clin, 2021, 26(2): 236-241. DOI:10.3760/cma.j.cn101202-20200701-00200.
- [20] Whybra P, Zwanenburg A, Andrearczyk V, et al. The image biomarker standardization initiative: standardized convolutional filters for reproducible radiomics and enhanced clinical insights[J]. Radiology, 2024, 310(2): e231319. DOI:10.1148/radiol.231319.
- [21] Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, et al. The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping[J]. Radiology, 2020, 295(2): 328-338. DOI:10.1148/radiol.2020191145.
- [22] van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype[J]. Cancer Res, 2017, 77(21): e104-e107. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-17-0339.
- [23] Pfahler E, van Sluis J, Merema BB, et al. Experimental multicenter and multivendor evaluation of the performance of PET radiomic features using 3-dimensionally printed phantom inserts[J]. J Nucl Med, 2020, 61(3): 469-476. DOI: 10.2967/jnumed.119.229724.
- [24] Hatt M, Krizsan AK, Rahmim A, et al. Joint EANM/SNMMI guideline on radiomics in nuclear medicine: jointly supported by the EANM Physics Committee and the SNMMI Physics, Instrumentation and Data Sciences Council[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(2): 352-375. DOI:10.1007/s00259-022-06001-6.
- [25] Papp L, Rausch I, Grahovac M, et al. Optimized feature extraction for radiomics analysis of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET imaging[J]. J Nucl Med, 2019, 60(6): 864-872. DOI:10.2967/jnumed.118.217612.
- [26] Haberl D, Spielvogel CP, Jiang Z, et al. Multicenter PET image harmonization using generative adversarial networks[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 51(9): 2532-2546. DOI: 10.1007/s00259-024-06708-8.
- [27] Mali SA, Ibrahim A, Woodruff HC, et al. Making radiomics more reproducible across scanner and imaging protocol variations: a review of harmonization methods[J]. J Pers Med, 2021, 11(9): 842. DOI:10.3390/jpm11090842.
- [28] Da-Ano R, Visvikis D, Hatt M. Harmonization strategies for multicenter radiomics investigations[J]. Phys Med Biol, 2020, 65(24): 24TR02. DOI:10.1088/1361-6560/aba798.
- [29] Orlhac F, Eertink JJ, Cottreau AS, et al. A guide to ComBat harmonization of imaging biomarkers in multicenter studies[J]. J Nucl Med, 2022, 63(2): 172-179. DOI:10.2967/jnumed.121.262464.

(收稿日期:2024-06-03)

## 基于 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 的 RLL 评估系统预测 DLBCL 疗效及预后效能的最新进展

石忠明<sup>1</sup> 王璐<sup>2</sup> 辛军<sup>1</sup><sup>1</sup>中国医科大学附属盛京医院核医学科,沈阳 110004;<sup>2</sup>中国医科大学附属盛京医院放射科,沈阳 110004

通信作者:辛军, Email: xinj@sj-hospital.org

**【摘要】** 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 作为非霍奇金淋巴瘤中最为常见的亚型,其治疗效果和预后的准确评估对患者的治疗规划至关重要。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 作为一种先进的影像学技术,已成为评估 DLBCL 患者疗效和预测预后的常用工具。目前,基于 5 分视觉量表的 Deauville 评分是评估疗效及预后的主流体系,但其评分标准的模糊性和解读的主观性在一定程度上限制了其在临床实践中的应用价值。近年来,一种新的半定量方法——病灶  $\text{SUV}_{\max}$  与肝脏 SUV 的比值 (RLL) 开始受到关注,并在 DLBCL 的疗效评价和预后分析中展现出潜力。该文旨在对 RLL 评价体系在 DLBCL 疗效和预后评估中的应用、最新研究进展以及未来的发展趋势进行综述。

**【关键词】** 淋巴瘤,大 B 细胞,弥漫性;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;氟脱氧葡萄糖 F18;发展趋势;RLL

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240418-00137

### Advances in the RLL assessment system based on $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for predicting therapeutic effect and prognostic efficacy of DLBCL

Shi Zhongming<sup>1</sup>, Wang Lu<sup>2</sup>, Xin Jun<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China;<sup>2</sup>Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Xin Jun, Email: xinj@sj-hospital.org

**【Abstract】** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), as the most common subtype of non-Hodgkin's lymphoma, requires precise assessment of treatment efficacy and prognosis for optimal patient care planning.