



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ**

**ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ-ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ-ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗ»**

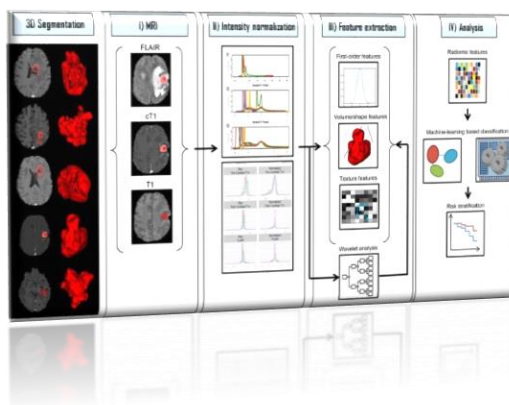
**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**από τον**

**Μαρεντάκη Παναγιώτη**

**(Α.Μ. 20150296)**

**ΘΕΜΑ: «ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΑΚΤΙΝΟΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ  
ΣΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ »**



**ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ**

**Λουκάς Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής**

**Καραΐσκος Παντελής, Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής**

**ΑΘΗΝΑ, 2017**

## Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας τη διπλωματική μου εργασία, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής, του τμήματος Ιατρικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κ. Λουκά Κωνσταντίνο, επιβλέποντα της εργασίας μου, για τον χρόνο που διέθεσε και την πολύτιμη βοήθεια που μου παρείχε. Θερμές ευχαριστίες εκφράζονται προς τον Αναπληρωτή Καθηγητή του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής, του τμήματος Ιατρικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κ. Καραίσκο Παντελή, για τις καίριες επισημάνσεις του, σε θέματα που ανέκυψαν κατά την συγγραφή της παρούσας διπλωματικής. Ένα μεγάλο ευχαριστώ, οφείλω στην γραμματεία του Διαπανεπιστημιακού-Διατμηματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «*Ιατρική Φυσική-Ακτινοφυσική*» και συγκεκριμένα στην κ.Ντάλλες Άννα, γραμματέα του τομέα Έρευνας και Ανάπτυξης της ΕΕΑΕ, για την συστηματική καθοδήγηση όλων των φοιτητών καθ' όλη τη διάρκεια του προγράμματος. Τέλος, ευχαριστώ τη Μυρτώ, τον Ερμή και τον Άρη για την παραχώρηση του κατάλληλου χώρου προς μελέτη, όπως επίσης την Γιάννα και τον Χαράλαμπο, για την αμέριστη συμπαράσταση τους, κατά την διάρκεια συγγραφής της παρούσας εργασίας. Αυτή η εργασία αφιερώνεται στους γονείς μου.

## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες .....	1
Περιεχόμενα.....	2
Συντομογραφίες .....	4
Περίληψη.....	5
Abstract .....	6
<b>1 Εισαγωγή .....</b>	<b>7</b>
1.1 Στατιστική των νεοπλασματικών νόσων.....	7
1.2 Σταδιοποίηση .....	10
1.3 Η ανάγκη για εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση .....	12
1.4 Ο ρόλος και η συμβολή της ιατρικής απεικόνισης στην εξατομικευμένη θεραπεία ...	13
1.5 Η Ακτινομική Μέθοδος.....	15
<b>2 Βιβλιογραφική Ανασκόπηση .....</b>	<b>16</b>
2.1 Εισαγωγή.....	16
2.2 Έρευνες για τον συσχετισμό ακτινομικών παραμέτρων με το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών και τον χρόνο εξέλιξης της νόσου.....	16
2.3 Έρευνες για τον συσχετισμό ακτινομικών παραμέτρων με το αποτέλεσμα του θεραπευτικού πλάνου.....	21
2.4 Έρευνες, για την συσχέτιση μεταξύ ακτινομικών παραμέτρων και της γονιδιακής δραστηριότητας-έκφρασης των καρκινικών κυττάρων, καθώς και του βαθμού γονιδιακής μετάλλαξης (Radiogenomics) .....	24
<b>3 Η Μεθοδολογία της Ακτινομικής.....</b>	<b>26</b>
3.1 Εισαγωγή.....	26
3.2 Επιλογή του δείγματος ασθενών .....	27

3.3 Λήψη ή ανάκτηση των δεδομένων των ιατρικών απεικονιστικών εξετάσεων .....	28
3.4 Καθορισμός της περιοχής ενδιαφέροντος και περιχάραξη της.....	29
3.5 Προεπεξεργασία των απεικονιστικών δεδομένων .....	29
3.6 Υπολογισμός ακτινομικών παραμέτρων .....	30
3.7 Αξιολόγηση των ακτινομικών παραμέτρων.....	30
3.7.1 Εξάρτηση των ακτινομικών παραμέτρων απο τις παραμέτρους των απεικονιστικών πρωτόκολλων .....	31
3.7.2 Χρονική επαναληψιμότητα .....	31
3.7.3 Βαθμός συσχέτισης .....	32
3.8 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.....	32
<b>4 Adaptive Radiation Therapy .....</b>	<b>33</b>
4.1 Εισαγωγή.....	33
4.2 Σκοπός της εργασίας .....	33
4.3 Μεθοδολογία-Επεξεργασία των δεδομένων .....	34
4.3.1 Εισαγωγή.....	34
4.3.2 Υπολογισμός ακτινομικών παραμέτρων .....	36
4.3.2.1 Στατιστικές ακτινομικές παράμετροι πρώτης τάξης .....	38
4.3.2.2 Στατιστικές ακτινομικές παράμετροι, δεύτερης και ανώτερης τάξης .....	39
4.3.2.3 Μετασχηματισμός Wavelet.....	53
4.3.2.4 Χάρτες σημαντικότητας (Saliency maps) .....	57
<b>5 Αποτελέσματα .....</b>	<b>60</b>
5.1 Παρουσίαση αποτελεσμάτων.....	60
5.2 Σχολιασμός αποτελεσμάτων-Επίλογος .....	83
<b>6 Βιβλιογραφικές αναφορές .....</b>	<b>85</b>

## Συντομογραφίες

**EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor

**FIGO:** International Federation of Gynecology and Obstetrics

**GGO:** Ground Glass Opacity region

**GLCM:** Gray Level Co-occurrence Matrix

**GLRLM:** Gray Level Running Length Matrix

**GLSZM:** Gray Level Size Zone Matrix

**HPI:** Hepatic Perfusion Index

**IARC:** International Agency for Research on Cancer (IARC)

**NGTDM:** Neighborhood Gray Tone Difference Matrix

**NSCLC:** Non-Small Cell Lung Cancer

**RECIST:** Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

**RILI:** Radiation Induced Lung Injuries

**ROC:** Receiver Operating Characteristic Curve

**TKI:** Tyrosine Kinase Inhibitors

**TNM:** Tumor Node Metastasis

**VOI:** Volume of Interest

**WHO:** World Health Organization

**UDWT:** Undecimated Discrete Wavelet Transform

## Περίληψη

Η Ακτινολογική (Radiomics) αποτελεί ένα σύγχρονο, ταχέως αναπτυσσόμενο επιστημονικό πεδίο, όπου με τη βοήθεια των τεχνολογικών εξελίξεων στα συστήματα ιατρικής απεικόνισης και των εξειδικευμένων τεχνικών επεξεργασίας εικόνας, αξιοποιεί την διαθέσιμη πληροφορία της ιατρικής εικόνας και παράγει ένα μεγάλο πλήθος ποσοτικών χαρακτηριστικών (Radiomics Features- ακτινολογικές παράμετροι) του απεικονιζόμενου ιστού. Σύμφωνα με πλήθος ερευνών, η χρήση των ακτινολογικών παραμέτρων, δύναται να συμβάλλει θετικά στην ανίχνευση και διάγνωση της νεοπλασματικής νόσου, στην επιλογή της ενδεικνυόμενης θεραπείας, στον έλεγχο της ανταπόκρισης του ασθενούς, στην εκτίμηση του προσδόκιμου επιβίωσης και γενικότερα στην αποτελεσματική-εξατομικευμένη διαχείριση του ασθενή.

Στην παρούσα μελέτη, σε δείγμα δύο ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), εξετάστηκε η μεταβολή 549 ακτινολογικών παραμέτρων, κατά το διάστημα εφαρμογής πλάνων στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας. Οι ακτινολογικές παράμετροι ομαδοποιήθηκαν σε στατιστικές παραμέτρους πρώτης, δεύτερης και ανώτερης τάξης και υπολογίστηκαν βάσει

- i. Των πρωτογενών δεδομένων (Raw Data) των απεικονίσεων CBCT, που διεξήχθησαν πριν από την έναρξη κάθε ακτινοθεραπευτικής συνεδρίας
- ii. Των δεδομένων που προέκυψαν, από την εφαρμογή του τριδιάστατου, διακριτού μετασχηματισμού Wavelet (3D UDWT), στα πρωτογενή δεδομένα
- iii. Του χάρτη σημαντικότητας (Saliency Map), που προέκυψε από την κατάλληλη επεξεργασία των πρωτογενών δεδομένων και αντιστοιχεί σε κάθε τομή της απεικόνισης CBCT

Πενήντα (ασθενής Α) και ενενήντα (ασθενής Β) ακτινολογικές παράμετροι, παρουσίασαν σχετικές μεταβολές σταθερού προσήμου (αύξηση ή μείωση), καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Είκοσι εννιά (ασθενής Α) και τριαντά έξι (ασθενής Β) ακτινολογικές παράμετροι, παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση (που προσδιορίστηκε μέσω του μη παραμετρικού συντελεστή συσχέτισης Spearman), με τον χρόνο που παρήλθε από την έναρξη των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών. Δεν εντοπίστηκε καμία ακτινολογική παράμετρος, που να εμφανίζεται συσχετισμένη με τον χρόνο και στους δύο ασθενείς ταυτόχρονα. Μελλοντική έρευνα σε επαρκές δείγμα ασθενών, κρίνεται απαραίτητη για να επιβεβαιώσει ή να απορρίψει τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

## Abstract

Radiomics is an emerging and rapidly evolving field in quantitative imaging. It exploits the vast amount of information provided by the medical images and extracts a large set of advanced imaging traits (Radiomics Features), which are used in order to describe objectively and quantitatively the various tumor phenotypes. Many papers have been published, which indicate the positive effect of Radiomics on the detection and diagnosis of cancer, selection of the proper treatment (radiation therapy, chemotherapy, etc.), prediction of patient survival and personalized management of each patient. The sample of this study was consisted of two NSCLC patients, who received stereotactic radiation therapy, as a first line treatment. The main objective of our study, was to investigate the variation of 549 CBCT based Radiomics Features (with respect to the pre-therapy values), during the delivery period of radiation therapy. Three different groups of Radiomics Features were computed. Group 1 (Global features) consists of first order statistical features (mean, standard deviation, etc.). Group 2 (GLCM texture features) consists of second order statistical features, extracted from GLCM matrix. Group 3 (GLRLM, GLSZM and NGTDM texture features) consists of higher order statistical features, extracted from GLRLM, GLSZM and NGTDM matrices, respectively. First, Radiomics Features were computed, using the Raw Data (HU's of tumor ROI) of CBCT examinations. At the next step, a 3D Undecimated Discrete Wavelet Transformation of Raw Data was performed and the whole process of Radiomics Features extraction, was repeated. Finally, Radiomics Features were computed, using the corresponding Saliency Map of each transversal slice of tumor ROI. Fifty (patient A) and ninety (patient B) Radiomics Features, showed constantly positive or negative relative changes (considering as reference, the initial CBCT examination ). Twenty nine (patient A) and thirty six (patient B) Radiomics Features showed statistically significant correlation with time (from the beginning of radiation fractions). We didn't find any feature significantly correlated with time, in both patients simultaneously. A future study with sufficient sample size is neseccary, in order to confirm or reject our findings.

# 1 Εισαγωγή

## 1.1 Στατιστική των νεοπλασματικών νόσων

Ο καρκίνος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στις οικονομικά αναπτυγμένες χώρες, ενώ στην περίπτωση των αναπτυσσόμενων, εξακολουθεί να συνιστά μία από τις σημαντικότερες αιτίες ([Mathers et al 2008](#)).

Οι κοινωνικές επιπτώσεις της νόσου στα αναπτυσσόμενα κράτη, καθίστανται συνεχώς σημαντικότερες, λόγω της αύξησης και γήρανσης του πληθυσμού, καθώς και της υιοθέτησης ενός τρόπου ζωής, που ευνοεί την εμφάνιση της συγκεκριμένης νόσου (κάπνισμα, έλλειψη σωματικής άσκησης, αλλαγή των διατροφικών συνηθειών).

Το 2008, τα νέα περιστατικά καρκίνου σε παγκόσμιο επίπεδο ([Jemal et al 2008](#)), ανήλθαν σε 12.7 εκατομμύρια, με το 56% του συνόλου των περιστατικών, να εντοπίζεται στα αναπτυσσόμενα κράτη. Συνολικά, 7.6 εκατομμύρια ασθενείς απεβίωσαν, με το ποσοστό που αντιστοιχεί στα αναπτυσσόμενα κράτη, να ανέρχεται στο 64%.

Σύμφωνα με την μελέτη των στατιστικών στοιχείων ([Ferlay et al 2010](#)), στα οικονομικά αναπτυγμένα κράτη, το σύνολο των περιστατικών καρκίνου (ανεξαρτήτως φύλου), είναι σχεδόν διπλάσιο, συγκρινόμενο με το αντίστοιχο σύνολο, που αφορά τις αναπτυσσόμενες χώρες. Περαιτέρω διερεύνηση των διαθέσιμων στατιστικών δεδομένων, καταδεικνύει την ύπαρξη μιας δυσανάλογα μικρής αύξησης (21% και 2%, στον ανδρικό και γυναικείο πληθυσμό αντίστοιχα), των θανάτων που αποδίδονται στις νεοπλασματικές νόσους.

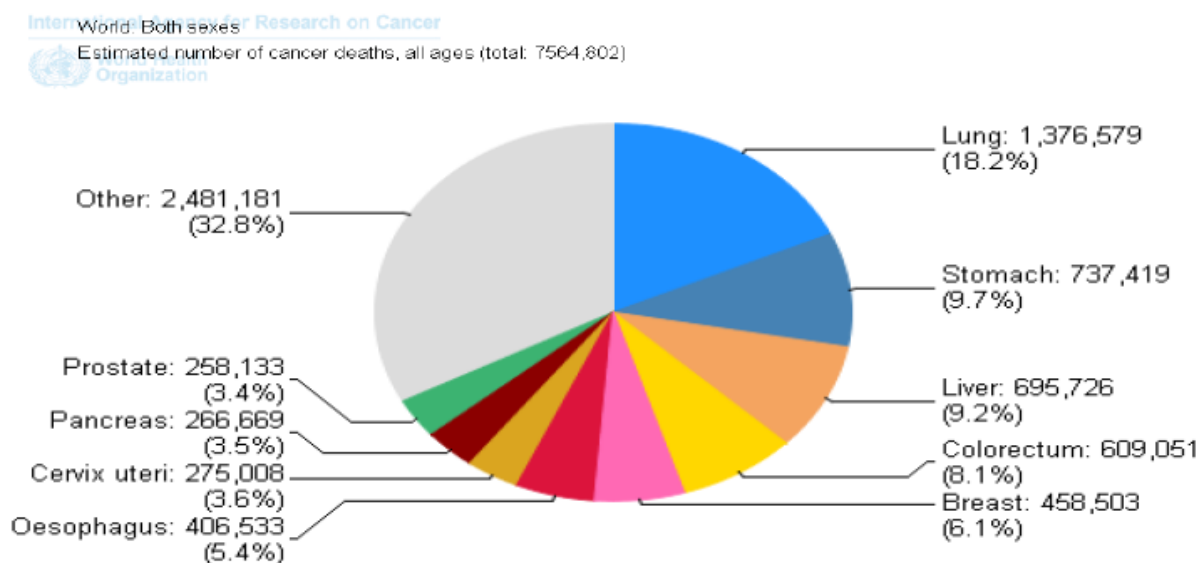


	MORE DEVELOPED AREAS				LESS DEVELOPED AREAS			
	INCIDENCE		MORTALITY		INCIDENCE		MORTALITY	
	ASR	CUMULATIVE RISK (%) [AGE 0-74]	ASR	CUMULATIVE RISK (%) [AGE 0-74]	ASR	CUMULATIVE RISK (%) [AGE 0-74]	ASR	CUMULATIVE RISK (%) [AGE 0-74]
<b>Males</b>								
All cancers* (C00-97, but C44)	300.1	30.1	143.9	15.0	160.3	17.0	119.3	12.7
Bladder (C67)	16.6	1.9	4.6	0.5	5.4	0.6	2.6	0.3
Brain, nervous system (C70-72)	6.0	0.6	3.9	0.4	3.2	0.3	2.6	0.3
Colorectum (C18-21)	37.6	4.4	15.1	1.7	12.1	1.4	6.9	0.8
Esophagus (C15)	6.5	0.8	5.3	0.6	11.8	1.4	10.1	1.2
Gallbladder (C23-24)	2.4	0.3	1.6	0.2	1.4	0.2	1.1	0.1
Hodgkin lymphoma (C81)	2.2	0.2	0.4	0.0	0.9	0.1	0.6	0.1
Kidney (C64-66)	11.8	1.4	4.1	0.5	2.5	0.3	1.3	0.1
Larynx (C32)	5.5	0.7	2.4	0.3	3.5	0.4	2.1	0.3
Leukemia (C91-95)	9.1	0.9	4.8	0.5	4.5	0.4	3.7	0.3
Liver (C22)	8.1	1.0	7.2	0.9	18.9	2.2	17.4	2.0
Lung (C33-34)	47.4	5.7	39.4	4.7	27.8	3.3	24.6	2.9
Melanoma of skin (C43)	9.5	1.0	1.8	0.2	0.7	0.1	0.3	0.0
Multiple myeloma (C88 + C90)	3.3	0.4	1.9	0.2	0.9	0.1	0.8	0.1
Nasopharynx (C11)	0.6	0.1	0.3	0.0	2.1	0.2	1.4	0.2
Non-Hodgkin lymphoma (C82-85, C96)	10.3	1.1	3.6	0.4	4.2	0.5	3.0	0.3
Oral cavity (C00-08)	6.9	0.8	2.3	0.3	4.6	0.5	2.7	0.3
Other pharynx (C09-10, C12-14)	4.4	0.5	2.2	0.3	3.0	0.4	2.5	0.3
Pancreas (C25)	8.2	1.0	7.9	0.9	2.7	0.3	2.5	0.3
Prostate (C61)	62.0	7.8	10.6	0.9	12.0	1.4	5.6	0.5
Stomach (C16)	16.7	2.0	10.4	1.2	21.1	2.5	16.0	1.9
Testis (C62)	4.6	0.4	0.3	0.0	0.8	0.1	0.3	0.0
Thyroid (C73)	2.9	0.3	0.3	0.0	1.0	0.1	0.3	0.0
<b>Females</b>								
All cancers* (C00-97, but C44)	225.5	22.0	87.3	9.1	138.0	14.0	85.4	9.0
Bladder (C67)	3.6	0.4	1.0	0.1	1.4	0.2	0.7	0.1
Brain, nervous system (C70-72)	4.4	0.4	2.6	0.3	2.8	0.3	2.0	0.2
Breast (C50)	66.4	7.1	15.3	1.7	27.3	2.8	10.8	1.2
Cervix uteri (C53)	9.0	0.9	3.2	0.3	17.8	1.9	9.8	1.1
Colorectum (C18-21)	24.2	2.7	9.7	1.0	9.4	1.1	5.4	0.6
Corpus uteri (C54)	12.9	1.6	2.4	0.3	5.9	0.7	1.7	0.2
Esophagus (C15)	1.2	0.1	1.0	0.1	5.7	0.7	4.7	0.5
Gallbladder (C23-24)	2.1	0.2	1.5	0.2	2.2	0.3	1.7	0.2
Hodgkin lymphoma (C81)	1.9	0.2	0.3	0.0	0.5	0.1	0.3	0.0
Kidney (C64-66)	5.8	0.7	1.7	0.2	1.4	0.2	0.8	0.1
Larynx (C32)	0.6	0.1	0.2	0.0	0.6	0.1	0.4	0.0
Leukemia (C91-95)	6.0	0.6	2.9	0.3	3.6	0.3	2.9	0.3
Liver (C22)	2.7	0.3	2.5	0.3	7.6	0.9	7.2	0.8
	MORE DEVELOPED AREAS				LESS DEVELOPED AREAS			
	INCIDENCE		MORTALITY		INCIDENCE		MORTALITY	
	ASR	CUMULATIVE RISK (%) [AGE 0-74]	ASR	CUMULATIVE RISK (%) [AGE 0-74]	ASR	CUMULATIVE RISK (%) [AGE 0-74]	ASR	CUMULATIVE RISK (%) [AGE 0-74]
Lung (C33-34)	18.6	2.3	13.6	1.6	11.1	1.3	9.7	1.1
Melanoma of skin (C43)	8.6	0.9	1.1	0.1	0.6	0.1	0.3	0.0
Multiple myeloma (C88 + C90)	2.2	0.3	1.3	0.1	0.7	0.1	0.6	0.1
Nasopharynx (C11)	0.2	0.0	0.1	0.0	1.0	0.1	0.6	0.1
Non-Hodgkin lymphoma (C82-85, C96)	7.0	0.8	2.2	0.2	2.8	0.3	1.9	0.2
Oral cavity (C00-08)	2.4	0.3	0.6	0.1	2.6	0.3	1.5	0.2
Other pharynx (C09-10, C12-14)	0.8	0.1	0.3	0.0	0.8	0.1	0.6	0.1
Ovary (C56)	9.4	1.0	5.1	0.6	5.0	0.5	3.1	0.4
Pancreas (C25)	5.4	0.6	5.1	0.6	2.1	0.3	2.0	0.2
Stomach (C16)	7.3	0.8	4.7	0.5	10.0	1.1	8.1	0.9
Thyroid (C73)	9.1	0.9	0.4	0.0	3.4	0.4	0.7	0.1

**Πίνακας 1. Πλήθος νέων περιστατικών καρκίνου, προκληθέντων θανάτων καθώς και αθροιστική πιθανότητα εμφάνισης καρκινικής νόσου έως την ηλικία των 75 ετών, για το έτος 2008. Σύγκριση μεταξύ αναπτυγμένων-αναπτυσσόμενων κρατών, Πηγή:IARC, GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide**

Οι διαφορές στο σύνολο των περιστατικών καρκίνου, καθώς και της σχετικής θνησιμότητας, που παρατηρούνται μεταξύ αναπτυγμένων και αναπτυσσόμενων κρατών, αντικατοπτρίζουν

- i. Τον διαφορετικό βαθμό ύπαρξης και κατανομής των παραγόντων υψηλού κινδύνου, στις υπό διερεύνηση γεωγραφικές περιοχές
- ii. Την ύπαρξη ή μη των απαραίτητων θεσμοθετημένων πρωτοκόλλων, για την έγκαιρη και ακριβή διάγνωση των νέων περιστατικών
- iii. Την διαθεσιμότητα ή την απουσία της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης



Εικόνα 1. Chart Pie, όπου παρουσιάζεται το εκτιμώμενο σύνολο των θανάτων, εξαιτίας των νεοπλασματικών νόσων, σε όλες τις ηλικίες, για το έτος 2008. Πηγή: IARC, GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide

Ο καρκίνος του πνεύμονα, συνιστά τον καρκινικό τύπο, με την μεγαλύτερη συνεισφορά στο σύνολο των θανάτων, εξαιτίας των νεοπλασματικών νόσων, τόσο στις Η.Π.Α, όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο ([Siegel et al 2013](#)). Κάθε χρόνο στις Η.Π.Α, διαγιγνώσκονται περισσότερα από 200000 περιστατικά, ενώ το σύνολο των θανάτων, υπερβαίνει τις 160,000. **Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)**, με ποσοστό εμφάνισης 85%, συνιστά την πλειοψηφία των περιπτώσεων και χαρακτηρίζεται από μικρό προσδόκιμο 5ετούς επιβίωσης (15%), από την στιγμή της διάγνωσης ([Molina et al 2008](#)).

## 1.2 Σταδιοποίηση

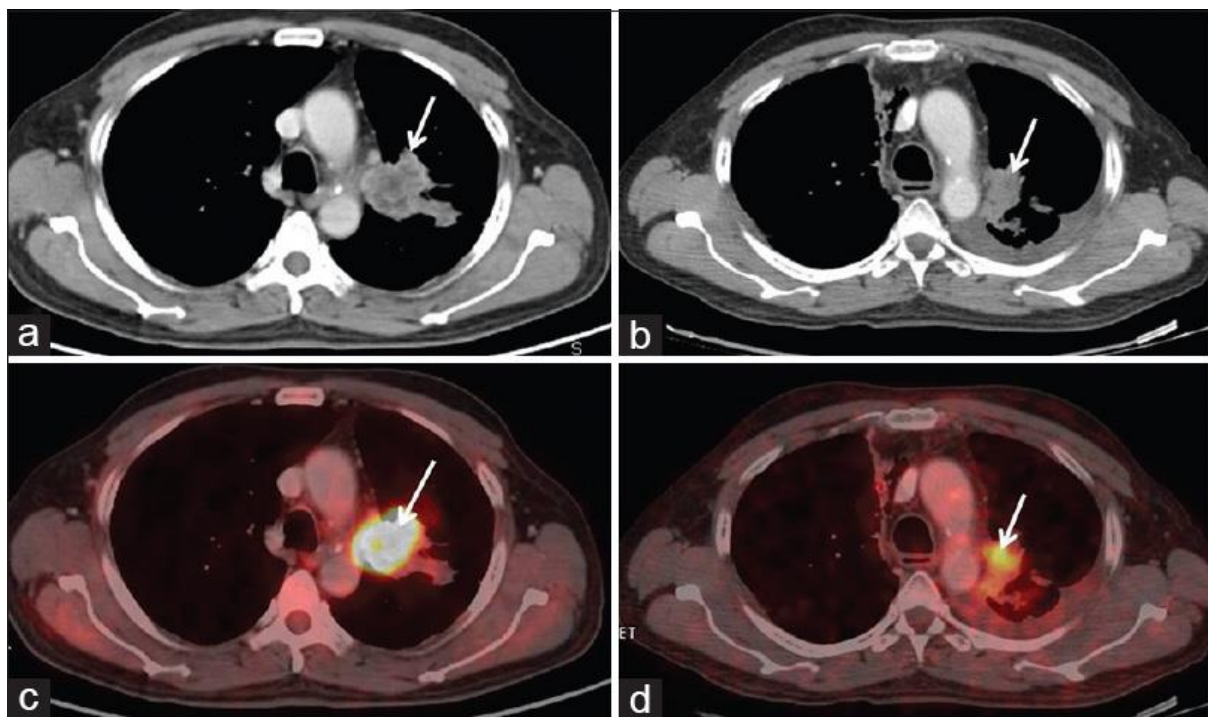
Τα συστήματα σταδιοποίησης των νεοπλασματικών ασθενειών, είναι μέθοδοι αντικειμενικής εκτίμησης της έκτασης του όγκου σε δεδομένη στιγμή και αποτελούν παράγοντα κομβικής σημασίας για την Κλινική Ογκολογία. Καθώς η ανατομική έκταση της νόσου είναι ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας όσον αφορά την επιβίωση στα περισσότερα είδη νεοπλασιών, τα περισσότερα συστήματα σταδιοποίησης είχαν και εξακολουθούν να έχουν σαν βάση τον παράγοντα αυτόν ([Ευνόγαλος, Κλινική ογκολογία Τόμος Α'](#)). Το σύστημα σταδιοποίησης TNM (Tumour, Node, Metastasis), αποτελεί έναν συστηματικό τρόπο αναπαράστασης της εξάπλωσης του καρκινικού πνευμονικού ιστού (καθώς και άλλων συμπαγών όγκων), αξιολογώντας το μέγεθος του, τον βαθμό προσβολής των λεμφαδένων, καθώς και την ύπαρξη ή μη, απομακρυσμένων μεταστάσεων ([Chansky et al 2009](#)).

TNM components and categories	Definitions
<b>T: Primary tumour</b>	
TX	Primary tumour cannot be assessed; or tumour proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualised by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumour ≤3 cm in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e. not the main bronchus) <sup>#</sup>
T1a	Tumour ≤2 cm in greatest dimension
T1b	Tumour >2 cm but ≤3 cm in greatest dimension
T2	Tumour >3 cm but ≤7 cm or tumour with any of the following features (T2 tumours with these features are classified T2a if ≤5 cm): Involves main bronchus, ≥ 2 cm distal to the carina Invades visceral pleura Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extend to the hilar region but does not involve the entire lung
T2a	Tumour >3 cm but ≤5 cm in greatest dimension
T2b	Tumour >5 cm but ≤7 cm in greatest dimension
T3	Tumour >7 cm or one that directly invades any of the following: chest wall (including superior sulcus tumours), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumour in the main bronchus <2 cm distal to the carina <sup>#</sup> but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung; or separate tumour nodule(s) in the same lobe
T4	Tumour of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe
<b>N: Regional lymph nodes</b>	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph nodes
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
<b>M: Distant metastasis</b>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe; tumour with pleural nodules or malignant pleural (or pericardial) effusion <sup>*</sup>
M1b	Distant metastasis

<sup>#</sup>: the uncommon superficial spreading tumour of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximal to the main bronchus, is classified as T1a; <sup>\*</sup>: most pleural (and pericardial) effusions with lung cancer are due to tumour. In a few patients, however, multiple cytopathologic examinations of the pleural (pericardial) fluid are negative for tumour, and the fluid is nonbloody and is not an exudate. Where these elements and clinical judgement dictate that the effusion is not related to the tumour, the effusion should be excluded as a staging element and the patient should be classified as M0.

**Πίνακας 2.** Το σύστημα σταδιοποίησης TNM, για την περίπτωση καρκίνου του πνεύμονα, Πηγή: World Journal of Radiology 2012 April 28, 4(4), 128–134.

Η απαραίτητη πληροφόρηση για την διαδικασία της σταδιοποίησης, παρέχεται μέσω της διενέργειας αξονικής τομογραφίας θώρακος (CT), ενώ συχνά πραγματοποιείται επιπλέον, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου (PET), για τον εντοπισμό μεταβολικά ενεργών περιοχών της νεοπλασίας, που δεν απεικονίζονται με την απαιτούμενη ευκρίνεια, κατά την αξονική τομογραφία ([Valk et al 1995](#)).



**Εικόνα 2.** Αξονική τομογραφία θώρακα,για ασθενή με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα(a-b).Σύντηξη ιατρικών απεικονίσεων(PET-CT), με αποτέλεσμα τον συνδυασμό ανατομικής πληροφορίας και μεταβολικής δραστηριότητας(c-d), Πηγή:Indian Journal of Nuclear Medicine, Vol. 30, No. 1, January-March, 2015, pp. 21-25

Οι πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος του όγκου, τον βαθμό λεμφαδενικής προσβολής, καθώς και την ύπαρξη ή μη, απομακρυσμένων μεταστάσεων, συνδυάζονται και αξιολογούνται μέσω του συστήματος TNM, με τελικό σκοπό την σταδιοποίηση της νόσου, γεγονός που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, στην επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού πλάνου,όπως και στην πρόγνωση.

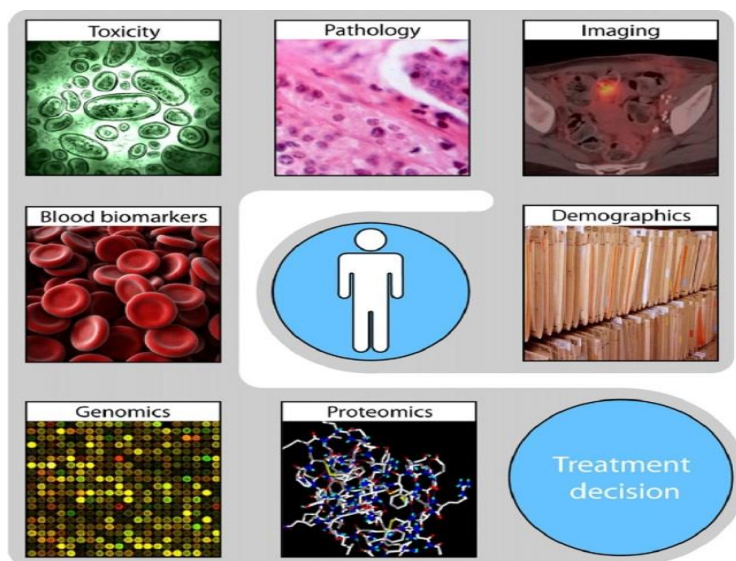
Η εφαρμογή του συστήματος TNM, στις νεοπλασματικές νόσους του πνεύμονα, έχει ως αποτέλεσμα την ομαδοποίηση τους σε τέσσερα στάδια. Στο στάδιο I, ο καρκινικός όγκος, εντοπίζεται αποκλειστικά στην περιοχή του πνεύμονα, ενώ στο στάδιο II, υπάρχει προσβολή των τοπικών λεμφαδένων. Στο στάδιο III (τοπικά προχωρημένη νόσος), υπάρχει επιπρόσθετη προσβολή απομακρυσμένων λεμφαδένων, ενώ στο στάδιο IV, που αφορά πλέον προχωρημένη νόσο, έχουμε μεταστάσεις σε όργανα.



Η σταδιοποίηση κατά TNM, όπως προαναφέρθηκε, καθορίζει σε σημαντικό βαθμό, την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Περιστατικά σταδίου I και II, συνίσταται να αντιμετωπίζονται με χειρουργική αφαίρεση του όγκου, πρακτική με ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα. Ωστόσο, το 70% των ασθενών, διαγιγνώσκονται με καρκίνο του πνεύμονα, σταδίου III και IV ([Jemal et al 2011](#)). Η θεραπεία εκλογής για ασθενείς σταδίου IV, είναι η χημειοθεραπεία, ενώ σε ασθενείς σταδίου III, εφαρμόζεται ταυτόχρονα και πλάνο ακτινοθεραπείας.

### 1.3 Η ανάγκη για εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση

Ο σχεδιασμός του συστήματος σταδιοποίησης TNM, ώστε να λαμβάνει υπόψιν και να αξιολογεί, αποκλειστικά και μόνο τα ανατομικά χαρακτηριστικά του καρκινικού ιστού, την λεμφαδενική προσβολή και την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων, εισάγει περιορισμούς στην αποτελεσματικότητά του. Επιπροσθέτως, η μη αξιοποίηση συμπληρωματικής ιατρικής πληροφορίας, που ενδεχομένως να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, όπως και στην πρόγνωση της νόσου, έχει ως επακόλουθο, τα κλινικά αποτελέσματα ασθενών με κοινό, κατά TNM, στάδιο της νόσου, να παρουσιάζουν μεταξύ τους, σημαντική διαφοροποίηση.



Εικόνα 3. Ο συνδυασμός ιατρικής πληροφορίας από πλήθος πηγών, οδηγεί στην βέλτιστη-εξατομικευμένη θεραπεία του ασθενή, Πηγή: World Journal of Cancer, Vol 48, Issue:4, March, 2012, Pages 441-446

Υπό το πρίσμα αυτό, έχει διεξαχθεί πλήθος επιστημονικών μελετών, με απώτερο σκοπό την αξιολόγηση της διαθέσιμης ιατρικής πληροφορίας του ασθενούς και εν συνεχεία, την ενσωμάτωση της σε ένα πλαίσιο, που θα επιτρέπει την παροχή εξατομικευμένης και συνεπώς αποτελεσματικότερης θεραπείας. Η χρήση άμεσα διαθέσιμων ιατρικών δεδομένων του ασθενούς, όπως η ηλικία και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), έχει αποδειχθεί πως βελτιώνει την σταδιοποίηση του NSCLC ([Poulis](#)

[et al 2012](#)). Η πληροφορία, που παράγεται μέσω γενετικής ανάλυσης (για τον προσδιορισμό, παραδείγματος χάριν, του πλήθους των πολυμορφισμών απλού νουκλεοτιδίου-single nucleotide polymorphism genotyping), καθιστά την εκτίμηση για το προσδόκιμο επιβίωσης ασθενών με NSCLC περισσότερο αξιόπιστη ([Guan et al 2010](#), [Xu et al 2012](#), [Yin et al 2011](#)), ενώ υπάρχουν θετικές ενδείξεις για την χρήση βιοδεικτών ορού (serum biomarkers), ως μέσο πρόβλεψης της πιθανότητας υποτροπής, για ασθενείς με NSCLN ([Rinewalt et al 2012](#)).

Η πλειοψηφία των μελετών έχει επικεντρωθεί στον χαρακτηρισμό του καρκινικού ιστού, μέσω της ανάλυσης του γονιδιώματος των καρκινικών κυττάρων και των εκφραζόμενων πρωτεϊνών, με απώτερο σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων και εκτιμήσεων για την αιτιολογία της νόσου, την ανταπόκριση στη θεραπεία και το προσδόκιμο επιβίωσης ([Chung et al 2002](#), [Segal et al 2005](#), [Chen et al 2005](#)). Ωστόσο, το αποτέλεσμα της διαδικασίας εξωτερικής αξιολόγησης των ανωτέρω μελετών, κρίνεται σε μεγάλο βαθμό αρνητικό, με συνέπεια την περιορισμένη εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πράξη ([Subramanian et al 2010](#)).

Στα πιθανά αίτια, συγκαταλέγονται τα διαφορετικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των πληθυσμών, εκ των οποίων προέρχονται τα δείγματα ασθενών, η διαδικασία επιλογής του κατάλληλου δείγματος της εκάστοτε έρευνας (αποκλεισμός ή μη των ασθενών, όπου είναι εμφανής η ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων), καθώς και η επεξεργασία και στατιστική ανάλυση των δεδομένων. Η χωρική ανομοιογένεια που χαρακτηρίζει πλήθος συμπαγών όγκων, καθώς και η ταχεία χρονική τους εξέλιξη, καθιστά το δείγμα του καρκινικού ιστού, που λαμβάνεται μέσω βιοψίας, μη ικανό να περιγράψει αποτελεσματικά την πολυπλοκότητα του όγκου και αποτελεί έναν ακόμα παράγοντα που δυσχεραίνει την εφαρμογή των μεθόδων ανάλυσης του γονιδιώματος και του πρωτεϊνικού προφίλ των καρκινικών ιστών, στο κλινικό περιβάλλον ([Lambin et al 2012](#)).

#### **1.4 Ο ρόλος και η συμβολή της ιατρικής απεικόνισης στην εξατομικευμένη θεραπεία**

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δέκα ετών, ο ρόλος της ιατρικής απεικόνισης στον τομέα της Κλινικής Ογκολογίας, έχει διευρυνθεί και από ένα διαγνωστικό μέσο, πλέον αναμένεται να διαδραματίσει κεντρικό ρόλο, στο πλαίσιο της εξατομικευμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης του κάθε ασθενή. Η πληροφορία που παρέχεται μέσω της ιατρικής απεικόνισης, έχει συμπληρωματικό χαρακτήρα και ο συνδυασμός της με τα υπόλοιπα ιατρικά δεδομένα του ασθενή (δημογραφικά χαρακτηριστικά, παθολογία, καρκινικοί δείκτες, γονδιακή ανάλυση του καρκινικού ιστού κ.ά.), αναμένεται να βελτιώσει την επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού πλάνου, καθώς και τον έλεγχο της ανταπόκρισης του ασθενή ([Lambin et al 2010](#)).

Η ιατρική απεικόνιση παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα, συγκρινόμενη με τις μεθόδους γονιδιακής ανάλυσης (genomics) και προσδιορισμού του πρωτεϊνικού προφίλ του όγκου (proteomics), καθώς αποτελεί ένα σύνολο μη επεμβατικών ιατρικών πρακτικών, ενώ τυγχάνει ευρείας χρήσης στην καθημερινή, κλινική πράξη. Επιπροσθέτως, κατά την πορεία προς τον χαρακτηρισμό του καρκινικού ιστού, λαμβάνεται υπόψιν η πλήρης έκταση του όγκου, με συνέπεια την απουσία σφαλμάτων που εμφανίζονται, λόγω μη αντιπροσωπευτικής δειγματοληψίας, κατά την διαδικασία της βιοψίας. ([Aerts et al 2014](#)).

Οι απεικονιστικές μέθοδοι που βρίσκουν πεδίο εφαρμογής στην Κλινική Ογκολογία, μπορούν να διακριθούν, βάσει του είδους της ιατρικής πληροφορίας που παρέχουν. Η υπολογιστική-αξονική τομογραφία παρέχει πληροφορία ανατομικής φύσης και χρησιμοποιείται καθ' όλη την διάρκεια της διαχείρισης του ασθενή, από την διάγνωση και τον σχεδιασμό της θεραπείας έως τον έλεγχο της ανταπόκρισης στο θεραπευτικό πλάνο. Για την παρακολούθηση φυσιολογικών διαδικασιών και λειτουργιών, όπως η μοριακή διάχυση και η αιμάτωση των ιστών, χρησιμοποιούνται εξειδικευμένες τεχνικές πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, ενώ για τον έμμεσο προσδιορισμό της μεταβολικής δραστηριότητας των ιστών (μέσω του προσδιορισμού της συγκέντρωσης κατάλληλα επιλεγμένων ραδιοφαρμάκων), εξέταση εκλογής είναι η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου ([Lambin et al 2012](#)).

Η αξονική τομογραφία αποτελεί την πλέον διαδεδομένη απεικονιστική τεχνική και όπως ήδη αναφέρθηκε, παρέχει ανατομική πληροφορία, υψηλής χωρικής διακριτικής ανάλυσης, αξιοποιώντας την διαφορά πυκνότητας των εξεταζόμενων ιστών. Συγκεκριμένα, οι εικόνες αξονικών τομογραφιών ασθενών με συμπαγείς όγκους, παρουσιάζουν έντονη αντίθεση, οπτικοποιώντας τις διαφορές στην πυκνότητα και στην υφή (texture) των καρκινικών ιστών, καθώς και στο σχήμα του όγκου ([Aerts et al 2014](#)).

Ωστόσο, στο κλινικό περιβάλλον, αξιολογείται ένα περιορισμένο τμήμα της διαθέσιμης πληροφορίας που προσφέρει η εκάστοτε απεικονιστική μέθοδος, καθώς ο χαρακτηρισμός των συμπαγών όγκων στηρίζεται στην ποιοτική περιγραφή των χαρακτηριστικών τους (σχήμα, μέγεθος, βαθμός ανομοιογένειας, αγγειοβρίθεια κ.ά.), όπως αυτά παρουσιάζονται στις αντίστοιχες εικόνες, εισάγοντας επιπροσθέτως, έναν βαθμό υποκειμενικότητας ([Mussurakis et al 1996](#), [Wedgel et al 2002](#)). Επίσης, η πρόωμη ανταπόκριση στο εφαρμοζόμενο θεραπευτικό πλάνο, εκτιμάται εξ' ολοκλήρου, βάσει μονοδιάστατων ή δυδιάστατων μετρήσεων (RECIST και WHO αντίστοιχα) του μεγέθους του όγκου, χωρίς όμως συχνά οι μεταβολές αυτών των παραμέτρων, να προσφέρουν ασφαλείς εκτιμήσεις, τόσο για το προσδόκιμο επιβίωσης, όσο και για την πιθανότητα υποτροπής της νόσου ([Burton et al 2007](#), [Birchard et al 2009](#)).

## 1.5 Η Ακτινομική Μέθοδος

Η **Ακτινομική** (Radiomics) είναι ένα σύγχρονο, ταχέως αναπτυσσόμενο επιστημονικό πεδίο, όπου με τη βοήθεια

- i. των τεχνολογικών εξελίξεων στα συστήματα ιατρικής απεικόνισης
- ii. της τυποποίησης των απεικονιστικών πρωτόκολλων
- iii. των εξειδικευμένων τεχνικών επεξεργασίας εικόνας

αξιοποιεί την διαθέσιμη πληροφορία της ιατρικής εικόνας και παράγει ένα μεγάλο πλήθος ποσοτικών χαρακτηριστικών (Radiomics Features) του απεικονιζόμενου ιστού.

Όπως έχει προαναφερθεί, οι περισσότεροι από τους κλινικά σημαντικούς, συμπαγείς όγκους, αποτελούν ταχέως εξελισσόμενα δυναμικά συστήματα, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζουν έντονη χωρική ανομοιογένεια, τόσο στα φαινοτυπικά τους χαρακτηριστικά, όσο και σε γονιδιακό-πρωτεϊνικό επίπεδο ([Yachida et al 2010](#), [Gerlinger et al 2012](#), [Sottoriva et al 2013](#)). Η ανομοιογένεια αυτή, που παρατηρείται τόσο στην πρωτοπαθή, όσο και στις μεταστατικές εστίες, αποτελεί την κυρίαρχη αιτία αποτυχίας της θεραπείας και της ανάπτυξης αντίστασης στα θεραπευτικά σχήματα ([Sequist et al 2011](#)).

Βάσει των παραπάνω, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη για την ανάπτυξη βιοδεικτών, κατάλληλων για την πλήρη, ποσοτική και αντικειμενική περιγραφή της βιολογίας του όγκου. Η ακτινομική προσέγγιση αναμένεται να συμβάλλει σημαντικά σε αυτή την κατεύθυνση, καθώς η βασική της υπόθεση, συνίσταται στο ότι οι υπολογισθείσες παράμετροι, συσχετίζονται με τα χαρακτηριστικά της βιολογίας των όγκων, τόσο σε επίπεδο φαινότυπου, όσο και σε επίπεδο γονιδίων και εκφραζόμενων πρωτεϊνών ([Rutman et al 2009](#), [Basu et al 2011](#), [Lambin et al 2012](#), [Asselin et al 2012](#)) και κατά συνέπεια η χρήση τους, δύναται να έχει θετική επίδραση στην ανίχνευση και διάγνωση της νεοπλασματικής νόσου ([Lerski et al 1993](#), [McNitt-Gray et al 1999](#), [Way et al 2006](#), [Xu et al 2014](#)) στην επιλογή της ενδεικνυόμενης θεραπείας ([Diehn et al 2008](#), [Naeini et al 2013](#), [Gutman et al 2015](#)), στον έλεγχο της ανταπόκρισης ([Goh et al 2011](#), [Johansen et al 2009](#), [Baek et al 2012](#), [King et al 2013](#), [Peng et al 2013](#)), στην εκτίμηση του προσδόκιμου επιβίωσης ([Higgins et al 2012](#), [Cook et al 2013](#), [Parmar et al 2015](#)) και γενικότερα στην αποτελεσματική-εξατομικευμένη διαχείριση του ασθενή.



## 2 Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

### 2.1 Εισαγωγή

Στο υποκεφάλαιο αυτό, παρουσιάζεται η βιβλιογραφική ανασκόπηση των σημαντικότερων ερευνών, στο πεδίο της Ακτινομικής. Το είδος της απεικονιστικής τεχνικής, δεν αποτελεί περιοριστικό παράγοντα για την εφαρμογή της ακτινομικής μεθόδου. Καθώς όμως το μεγαλύτερο τμήμα, του συνόλου των ερευνών, έχει διεξαχθεί με βάση τις εικόνες που προκύπτουν από την απεικόνιση αξονικής τομογραφίας, η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται στο συγκεκριμένο υποσύνολο.

Εκτός από το είδος της απεικονιστικής μεθόδου (CT, MRI, PET-CT κ.ά) που χρησιμοποιήθηκε για την λήψη των πρωτογενών ιατρικών εικόνων, οι δημοσιευμένες μελέτες μπορούν να διαχωριστούν, βάσει του είδους του εξεταζόμενου συσχετισμού μεταξύ ακτινομικών παραμέτρων και κλινικών δεδομένων, σε τρεις κύριες κατηγορίες

- i. Έρευνες που εξετάζουν την συσχέτιση μεταξύ ακτινομικών παραμέτρων και του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών, καθώς και του χρόνου εξέλιξης της νόσου.
- ii. Έρευνες όπου μελετάται ο συσχετισμός ακτινομικών παραμέτρων και του αποτελέσματος του θεραπευτικού πλάνου, τόσο όσον αφορά τον έλεγχο της νόσου (ανταπόκριση του ασθενή, σταθεροποίηση της κατάστασης, μη ανταπόκριση του ασθενή-εξέλιξη της νόσου), όσο και των εν δυνάμει, δυσμενών επιπτώσεων στον ασθενή.
- iii. Έρευνες, όπου διερευνάται η συσχέτιση μεταξύ ακτινομικών παραμέτρων και της γονιδιακής δραστηριότητας-έκφρασης των καρκινικών κυττάρων, καθώς και του βαθμού γονιδιακής μετάλλαξης, που χαρακτηρίζει τα κύτταρα των καρκινικών ιστών.

### 2.2 Έρευνες για τον συσχετισμό ακτινομικών παραμέτρων με το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών και τον χρόνο εξέλιξης της νόσου

Οι [Miles et al \(2008\)](#) διερεύνησαν την δυνατότητα εφαρμογής μεθόδων ανάλυσης υφής (texture analysis) του ήπατος-όπως απεικονίζεται αυτό σε εικόνες αξονικής τομογραφίας-με απώτερο σκοπό την εκτίμηση του προσδόκιμου επιβίωσης, για ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αφαίρεση της πρωτοπαθούς καρκινικής εστίας.

Η μελέτη βασίστηκε σε ένα σύνολο οκτώ ακτινομικών παραμέτρων, που αναπαριστούν χαρακτηριστικά υφής της εικόνας, όπως η μέση τιμή και η ομοιομορφία των Hounsfield Units, σε διαφορετικές χωρικές κλίμακες.

Το πρώτο τμήμα της μελέτης, πραγματοποιήθηκε με την χρήση ενός ομοιώματος ισοδύναμου νερού και εστιάστηκε στον προσδιορισμό των ακτινομικών παραμέτρων που παραμένουν αμετάβλητες ή εμφανίζουν ελάχιστη μεταβολή, κατά την αλλαγή των παραμέτρων των απεικονιστικών πρωτοκόλλων, όπως η τάση της λυχνίας παραγωγής ακτίνων X και το πλήθος των mAs. Θέτοντας ως όριο αποδοχής, η τιμή του συντελεστή μεταβλητότητας να μην υπερβαίνει το 5%, δύο ακτινομικές παράμετροι, που περιγράφουν την υφή μεγάλης χωρικής κλίμακας, παρουσίασαν σχετική μεταβολή μικρότερη του ορίου αποδοχής, για διάφορους συνδυασμούς της τάσης της λυχνίας (80 έως 140 kV) και του πλήθους των mAs (100 έως 250).

Στο κύριο τμήμα της μελέτης, σε δείγμα 48 ασθενών, ηλικίας 49 έως 79 ετών, διερευνήθηκε η δυνατότητα εκτίμησης του προσδόκιμου επιβίωσης, με την χρήση των ακτινομικών παραμέτρων, που παρουσίασαν αποδεκτή μεταβολή ( $CV \leq 5\%$ ) κατά την αλλαγή των απεικονιστικών παραμέτρων, ενώ παράλληλα εξετάστηκε και η δυνατότητα προσδιορισμού του προσδόκιμου επιβίωσης, μέσω των παραμέτρων ηπατικής αιμάτωσης που εξήχθησαν μέσω ειδικής τεχνικής αξονικής τομογραφίας (CT perfusion imaging).

Η ανάλυση των καμπύλων επιβίωσης Kaplan-Meier, για τις ακτινομικές παραμέτρους που αντιστοιχούν στα χαρακτηριστικά υφής μεσαίας και μεγάλης χωρικής κλίμακας και περιγράφουν την ομοιομορφία των Hounsfield Units, κατέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ( $p$  value=0.0273 και  $p$ -value=0.0046 αντίστοιχα), ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τις παραμέτρους ηπατικής αιμάτωσης, όπως επίσης και για τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά υφής.

Ωστόσο, τα παραπάνω αποτελέσματα δεν υποδηλώνουν απαραίτητα, απουσία προγνωστικής αξίας για τις παραμέτρους ηπατικής αιμάτωσης, καθώς

- i. Το μέγεθος του δείγματος των ασθενών, πιθανόν δεν ήταν επαρκές για την ανάδειξη στατιστικής σημαντικότητας (στατιστικό σφάλμα τύπου II)
- ii. Με την λεπτομερέστερη ανάλυση των καμπύλων επιβίωσης Kaplan-Meier για τον δείκτη HPI, παρατηρείται σαφής διαχωρισμός των καμπυλών, έως και 24 μήνες από την διενέργεια της αξονικής τομογραφίας, με σταδιακή ελάττωση του διαχωρισμού για μεταγενέστερες χρονικές στιγμές.

Συνεπώς, οι δείκτες ηπατικής αιμάτωσης, είναι πιθανόν να αποτελέσουν μέσο εκτίμησης του προσδόκιμου επιβίωσης για πρώιμες χρονικές περιόδους, συγκρινόμενοι με τα χαρακτηριστικά υφής μεσαίας και μεγάλης χωρικής κλίμακας.

Η δυνατότητα προσδιορισμού του χρόνου εξέλιξης της νόσου-για ασθενείς με μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKI's)- μέσω της πληροφορίας που εξάγεται από την ανάλυση υφής των μεταστατικών εστιών, όπως αυτές απεικονίζονται στις εικόνες αξονικής τομογραφίας, εξετάστηκε από τους [Goh et al \(2011\)](#).

Το δείγμα της έρευνας αποτελούταν από 39 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία με χρήση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης, ενώ απεικόνιση αξονικής τομογραφίας θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας με χρήση σκιαγραφικού μέσου, πραγματοποιήθηκε κατά την έναρξη του θεραπευτικού σχήματος, καθώς και με την ολοκλήρωση του δεύτερου κύκλου της χημειοθεραπείας, για τον έλεγχο της πρώιμης ανταπόκρισης των ασθενών.

Συνολικά, εξήχθησαν δώδεκα ακτινομικές παράμετροι, που περιγράφουν τα χαρακτηριστικά υφής των μεταστατικών εστιών, σε διαφορετικές χωρικές κλίμακες, εμφάνιζοντας κοινά στοιχεία με την μέθοδο που ακολουθήθηκε από τους [Miles et al \(2008\)](#), για τον συσχετισμό των χαρακτηριστικών υφής του ήπατος με το προσδόκιμο επιβίωσης, σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αφαίρεση του κύριου όγκου.

Η τιμή της εκάστοτε ακτινομικής παραμέτρου αντιστοιχεί στο μέσο όρο που προκύπτει, λαμβάνοντας υπόψιν όλες τις μεταστατικές εστίες, ενώ η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της πρώιμης ανταπόκρισης του ασθενή (κατά τα κριτήρια RECIST, Choi και Modified Choi) και των ακτινομικών παραμέτρων που αντιστοιχούν στα χαρακτηριστικά υφής των μεταστατικών εστιών, με τον χρόνο εξέλιξης της νόσου, διερευνήθηκε μέσω της ανάλυσης Kaplan-Meyer.

Η προκληθείσα μεταβολή της ακτινομικής παραμέτρου uniformity (που περιγράφει τον βαθμό ομοιογένειας σε μεγάλες χωρικές κλίμακες), λόγω της πραγματοποίησης των δύο κύκλων του χημειοθεραπευτικού πλάνου, εμφανίζει την πιο ισχυρή συσχέτιση με τον χρόνο εξέλιξης ( $p\text{-value}=0.008$ ), ενώ οι ακτινομικές παράμετροι που περιγράφουν την ομοιογένεια και την ανομοιογένεια -μέσω της έννοιας της εντροπίας- κατά την έναρξη της θεραπείας, παρουσιάζουν συσχέτιση μικρότερης έντασης ( $p\text{-value} = 0.02$  και  $p\text{-value} = 0.02$  αντίστοιχα). Ο βαθμός της πρώιμης ανταπόκρισης του ασθενή, προσδιοριζόμενος μέσω των κριτηρίων Choi και modified Choi, βρέθηκε στατιστικά συσχετισμένος με τον χρόνο εξέλιξης της νόσου ( $p\text{-value} = 0.053$  και  $p\text{-value} = 0.042$

αντίστοιχα), σε αντίθεση με την πρόιμη ανταπόκριση, κατα τα κριτήρια RECIST ( $p\text{-value} = 0.267$ ). Τέλος, η χρήση του πολυπαραμετρικού μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox, είχε ως αποτέλεσμα την ανάδειξη της μεταβολής της ακτινομικής παραμέτρου *uniformity*, ως τον μοναδικό, ανεξάρτητο εκτιμητή του χρόνου εξέλιξης της νόσου.

Οι [Grove et al \(2015\)](#) μελέτησαν την πιθανή συσχέτιση, της πολυπλοκότητας του σχήματος του όγκου, καθώς και της χωρικής ανομοιογένειας που αυτός παρουσιάζει, με το προσδόκιμο επιβίωσης, για την περίπτωση ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα.

Το δείγμα της έρευνας αποτελείτο από δύο ομάδες, πλήθους 61 και 47 ασθενών (ομάδα Α και ομάδα Β αντίστοιχα). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία θώρακος, με χρήση σκιαγραφικού μέσου, κατά το προεγχειρητικό στάδιο, ενώ δημογραφικά στοιχεία και ιατρικά δεδομένα που αφορούν την διάγνωση, την σταδιοποίηση, καθώς και την επιβίωση των ασθενών, ήταν διαθέσιμα στους ερευνητές.

Η ακτινομική παράμετρος *convexity*, αποτέλεσε μέτρο της πολυπλοκότητας του γεωμετρικού σχήματος του όγκου και ορίστηκε για κάθε τομή, ως ο λόγος της επιφάνειας που περικλείεται από την περίμετρο του όγκου, προς την επιφάνεια του μικρότερου δυνατού, κυρτού πολύγωνα, που περιέχει τον όγκο. Η τελική τιμή της παραμέτρου, ορίζεται ως ο μέσος όρος της *convexity*, στο σύνολο των τομών.

Η χωρική ανομοιογένεια ποσοτικοποιήθηκε, με την χρήση της ακτινομικής παραμέτρου *entropy ratio*.

Για τον υπολογισμό της παραπάνω παραμέτρου, ο όγκος τμηματοποιήθηκε, ορίζοντας το κεντρικό και το περιφερειακό τμήμα σε κάθε τομή, ενώ η τιμή της (τοπικής) εντροπίας που αποδόθηκε σε κάθε *pixel* υπολογίστηκε στην τετραγωνική περιοχή, με κέντρο το υπό εξέταση *pixel* και μήκος πλευράς 7 *pixels*. Η τιμή της εντροπίας, για κάθε μία από τις δύο υποπεριοχές του όγκου, ορίστηκε ως η μέση τιμή της τοπικής εντροπίας, σε όλα τα *pixels* της υποπεριοχής, ενώ η ακτινομική παράμετρος *entropy ratio* ορίστηκε ως ο μέσος όρος της εντροπίας του περιφερειακού τμήματος, για όλες τις τομές, προς τον αντίστοιχο μέσο όρο της κεντρικής περιοχής.

Το πρώτο στάδιο των στατιστικών ελέγχων, δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ακτινομικών παραμέτρων και των απεικονιστικών παραμέτρων (αλγόριθμος ανακατασκευής, πάχος τομής, εγκάρσια διακριτική ανάλυση), καθώς και των δημογραφικών-κλινικών δεδομένων (φύλο ασθενή, ηλικία, στάδιο νόσου κ.α.) για την ομάδα Α. Αντίθετα, στην ομάδα Β παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ακτινομικών παραμέτρων και του σταδίου της νόσου

(convexity: p-value = 0.017, entropy ratio: p-value = 0.002), όπως επίσης μεταξύ entropy ratio και του αλγορίθμου ανακατασκευής ( p-value = 0.026).

Οι ασθενείς της ομάδας A, με βάση την διάμεσο τιμή της ακτινομικής παραμέτρου convexity, χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες, υψηλού ( $> 0.89$ ) και χαμηλού ( $< 0.89$ ) convexity. Ο στατιστικός έλεγχος που ακολούθησε στις καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier, είχε ως αποτέλεσμα την ανάδειξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς (p-value=0.008), όσον αφορά την επιβίωση, με τους ασθενείς της υποομάδας με υψηλό convexity, να χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης.

Η παραπάνω ανάλυση εφαρμόστηκε, χωρίς καμία παραλλαγή και για την ακτινομική παράμετρο entropy ratio. Ο στατιστικός έλεγχος ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά (p-value = 0.04) μεταξύ των υποομάδων υψηλού ( $>1.41$ ) και χαμηλού ( $<1.41$ ) entropy ratio, με τους ασθενείς της υποομάδας με χαμηλό entropy ratio, να χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης.

Η χρήση του μονοπαραμετρικού μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox, κατέλειξε στην ύπαρξη στατιστικής συσχέτισης μεταξύ του προσδόκιμου επιβίωσης και του όγκου του καρκινικού ιστού (p-value = 0.04), καθώς και της ακτινομικής παραμέτρου convexity (p-value = 0.02) και entropy ratio (οριακά, με p-value = 0.07). Στη συνέχεια, το πολυπαραμετρικό μοντέλο που βασίστηκε στις ακτινομικές παραμέτρους και δημιουργήθηκε βάσει της μεθόδου stepwise forward selection, ανέδειξε στατιστικό συσχετισμό μεταξύ των ακτινομικών παραμέτρων και του προσδόκιμου επιβίωσης (convexity: p-value = 0.01, entropy ratio: p-value = 0.05). Στο τελικό πολυπαραμετρικό μοντέλο, που προέκυψε από τον συνδυασμό των ακτινομικών παραμέτρων και των δημογραφικών-κλινικών δεδομένων, οι τιμές των ακτινομικών παραμέτρων συσχετίστηκαν με το προσδόκιμο επιβίωσης (convexity: p-value=0.01, entropy ratio: p-value=0.05), ενώ δεν υπήρξε συσχέτιση του προσδόκιμου επιβίωσης με τις υπόλοιπες παραμέτρους (ηλικία, φύλο και στάδιο της νόσου).

Οι ασθενείς της ομάδας B, χρησιμοποιήθηκαν ως δείγμα επαλήθευσης των αποτελεσμάτων της μελέτης, αναγνωρίζοντας τις αδυναμίες που εισάγουν στην διαδικασία αυτή, οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, τόσο στα δημογραφικά χαρακτηριστικά και στο στάδιο της νόσου, όσο και στις παραμέτρους των απεικονιστικών πρωτοκόλλων.

## 2.3 Έρευνες για τον συσχετισμό ακτινομικών παραμέτρων με το αποτέλεσμα του θεραπευτικού πλάνου

Οι [O'Connor et al \(2007\)](#) δειρεύνησαν τον συσχετισμό μεταξύ του κλάσματος ενίσχυσης του καρκινικού ιστού σε εικόνες αξονικής τομογραφίας και του θεραπευτικού αποτελέσματος της εφαρμογής πλάνου χημειοθεραπείας, σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνωμα των ωοθηκών.

Το δείγμα αποτελείτο από 27 ασθενείς, ηλικίας 43 έως 86 ετών, με επιθηλιακό καρκίνωμα ωοθηκών, σταδίου III/IV κατά FIGO, οι οποίες υποβλήθηκαν σε κυτταροτοξικά χημειοθεραπευτικά σχήματα, μετά την χειρουργική αφαίρεση της κύριας μάζας του καρκινικού ιστού.

Απεικόνιση αξονικής τομογραφίας διενεργήθηκε κατά την έναρξη και το πέρας της χημειοθεραπείας, με σκοπό τον έλεγχο της ανταπόκρισης των ασθενών, ενώ παράλληλα πραγματοποιήθηκαν διαδοχικές μετρήσεις, της συγκέντρωσης του καρκινικού αντιγόνου CA125.

Ο χρόνος εξέλιξης της νόσου, υπολόγιστηκε ως το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την διάγνωση υποτροπιάζουσας νόσου, ενώ η ανταπόκριση των ασθενών εκτιμήθηκε βάσει

- i. Των επιπέδων του καρκινικού δείκτη CA125, μετά την ολοκλήρωση του τρίτου κύκλου χημειοθεραπείας
- ii. Των κριτηρίων RECIST, μετά την ολοκλήρωση του έκτου κύκλου χημειοθεραπείας

Ορίστηκαν συνολικά τέσσερις τιμές του κατωφλίου ενίσχυσης (50,60,70 και 80 HU), με σκοπό την αποφυγή ευρημάτων, που θα οφείλονταν σε τυχαία επιλογή του κατωφλίου.

Η στατιστική ανάλυση δεν κατέδειξε την ύπαρξη συσχέτισης, μεταξύ του εναπομείνοντος όγκου του καρκινικού ιστού (μετά την χειρουργική αφαίρεση) και της ραδιολογικής ανταπόκρισης ( $p\text{-value} = 0.184$ ), της ανταπόκρισης βάσει του καρκινικού δείκτη CA125 ( $p\text{-value} = 0.271$ ), καθώς και του χρόνου εξέλιξης της νόσου ( $p\text{-value} = 0.881$ ).

Αντιθέτως, παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του κλάσματος ενίσχυσης και της ανταπόκρισης βάσει του καρκινικού δείκτη CA125 ( $p\text{-value} < 0.001$ ,  $p\text{-value} < 0.001$ ,  $p\text{-value} < 0.001$ ,  $p\text{-value} = 0.001$  για τιμές κατωφλίου ενίσχυσης 50, 60, 70, 80 HU αντίστοιχα), της ραδιολογικής ανταπόκρισης ( $p\text{-value} = 0.019$ ,  $p\text{-value} = 0.015$ ,  $p\text{-value} = 0.017$ ,  $p\text{-value} = 0.022$  αντίστοιχα), καθώς και του χρόνου εξέλιξης της νόσου ( $p\text{-value} = 0.045$  και  $p\text{-value} = 0.042$  για τις τιμές κατωφλίου ενίσχυσης 60 και 70 HU αντίστοιχα). Οι ασθενείς με εναπομείνοντες όγκους που χαρακτηρίστηκαν από χαμηλές τιμές του κλάσματος ενίσχυσης, έτειναν να έχουν καλύτερη ραδιολογική και CA125 ανταπόκριση, ανεξαρτήτως της τιμής του κατωφλίου ενίσχυσης, ενώ για τιμές κατωφλίου 60 και 70 HU, χαμηλές

τιμές του κλάσματος ενίσχυσης, συσχετίστηκαν με μεγαλύτερο χρόνο εξέλιξης της νόσου. Τέλος, η ανάλυση των καμπύλων ROC, για όλες τις τιμές κατωφλίου, κατέλειξε στο συμπέρασμα πως το κλάσμα ενίσχυσης, εκτιμά αποτελεσματικότερα την ανταπόκριση CA125, συγκρινόμενο με την ικανότητα προσδιορισμού της ραδιολογικής ανταπόκρισης (AUC 0.856-0.759, 0.864-0.768, 0.844-0.754, 0.819-0.749 για τιμές κατεφλίου 50, 60, 70 και 70 HU αντίστοιχα).

Οι [Mattonen et al \(2013\)](#) εφάρμοσαν τεχνικές ανάλυσης υφής, σε εικόνες αξονικής τομογραφίας, με σκοπό την εκτίμηση της πιθανότητας υποτροπής της νόσου, για ασθενείς με NSCLC, που υποβλήθηκαν σε στερεοτακτική ακτινοθεραπεία πνεύμονα.

Μία εγγενής δυσκολία που παρουσιάζεται, είναι η ύπαρξη πνευμονικών ιστικών βλαβών (RILD)-επαγόμενων από την ακτινοθεραπεία- που απεικονιστικά εμφανίζουν μεγάλες ομοιότητες με την υποτροπιάζουσα νόσο.

Εικοσί δύο ασθενείς, διαγνωσμένοι ως περιστατικά NSCLC σταδίου I, με συνολικά 24 καρκινικές εστίες, που αντιμετωπίστηκαν με την χρήση στερεοτακτικών πλάνων ακτινοθεραπείας, αποτέλεσαν το δείγμα της μελέτης. Κατά την περίοδο του follow up των ασθενών, σε 13 περιπτώσεις παρατηρήθηκαν αποκλειστικά και μόνο πνευμονικές ιστικές αλλοιώσεις, ενώ στις υπόλοιπες, υπήρξε υποτροπή της νόσου.

Στις εικόνες των απεικονιστικών εξετάσεων αξονικής τομογραφίας, που αποτέλεσαν τμήμα του follow up, ορίστηκαν δύο περιοχές, με την πρώτη να ορίζεται γύρω από την αρχική καρκινική εστία και να χαρακτηρίζεται ως περιοχή αυξημένης πυκνότητας σε σχέση με τον περιβάλλοντα ιστό, με μη δυνατότητα διάκρισης των αγγείων (Consolidative region), ενώ η δεύτερη (Ground Glass Opacity region) ορίστηκε με βάση την ύπαρξη αύξησης της πυκνότητας του πνευμονικού παρεγχύματος, συνοδευόμενη από δυνατότητα προσδιορισμού των αγγείων.

Οι ακτινομικές παράμετροι που εξετάστηκαν, αναφορικά με την δυνατότητα χρήσης τους, ως μέσο για τον προσδιορισμό των ασθενών με σημαντική πιθανότητα υποτροπής της νόσου, ήταν ο όγκος της υπό εξέταση περιοχής (GGO ή Consolidative region), η μέγιστη διάμετρος της Consolidative region, σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST, η μέση πυκνότητα καθώς και η τυπική απόκλιση των τιμών πυκνότητας στις προαναφερθείσες περιοχές.

Η εκτιμητική ικανότητα των ακτινομικών παραμέτρων, διερευνήθηκε σε δεδομένες χρονικές στιγμές, μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας (9 και 15 μήνες). Για κάθε χρονική σημείο, η τιμή της εκάστοτε ακτινομικής παραμέτρου, ορίστηκε ως μέσος όρος, σε όλες τις απεικονίσεις αξονικής

τομογραφίας, που αποτελούν τμήμα του πλάνου παρακολούθησης του ασθενή και είχαν πραγματοποιηθεί, έως εκείνη την στιγμή. Παρακάτω, παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης.

i. Πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας

Η στατιστική ανάλυση δεν κατέληξε στην ύπαρξη συσχέτισης, μεταξύ οποιασδήποτε ακτινομικής παραμέτρου και της πιθανότητας υποτροπής της νόσου.

ii. Εννέα Μήνες

Η στατιστική ανάλυση κατέδειξε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς, μεταξύ των μέσων τιμών της μέσης πυκνότητας, στην περιοχή της αρχικής καρκινικής εστίας ( $p$ -value = 0.046), για τις δύο ομάδες ασθενών. Οι ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή της νόσου, εμφάνισαν κατα μέσο όρο, μεγαλύτερη μέση πυκνότητα, σε σχέση με τους ασθενείς που εμφάνισαν ιστικές αλλοιώσεις. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με υποτροπή της νόσου, παρουσίασαν κατα μέσο όρο, μεγαλύτερες τιμές τυπικής απόκλισης των τιμών μέσης πυκνότητας, στην GGO region ( $p$ -value=0.0078).

iii. Δεκαπέντε μήνες

Η στατιστική ανάλυση που ακολούθησε, είχε ως αποτέλεσμα την ανάδειξη συσχέτισης μεταξύ της μέγιστης διαμέτρου της Consolidative region, κατά τα κριτήρια RECIST και της πιθανότητας υποτροπής ( $p$ -value=0.028). Οι ασθενείς που εμφάνισαν ιστικές πνευμονικές αλλοιώσεις, χαρακτηρίστηκαν από μικρότερη κατα μέσο όρο μέγιστη διάμετρο, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή της νόσου. Παρατηρήθηκε ακόμα στατιστικά σημαντική διαφορά, στην μέση τιμή του όγκου της Consolidative region, των δύο ομάδων ( $p$ -value = 0.030), με τους ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή της νόσου, να παρουσιάζουν κατα μέσο όρο υψηλότερες τιμές.

Μεταγενέστερη έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους [Mattonen et al \(2014\)](#), με κοινό δείγμα ασθενών, εξέτασε την δυνατότητα εκτίμησης της πιθανότητας υποτροπής, μελετώντας ακτινομικές παραμέτρους (μέσα σε χρονικά διαστήματα 2-5 και 5-8 μήνες από το πέρας της ακτινοθεραπείας) όπως η μέση πυκνότητα των GGO και Consolidative regions, η τυπική της απόκλιση, καθώς και παραμέτρους που περιγράφουν με ποσοτικό τρόπο, την σχέση των τιμών πυκνότητας γειτονικών περιοχών-voxels (second order statistical features) στην GGO region.

Η στατιστική ανάλυση είχε ως αποτέλεσμα, την εύρεση στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των μέσων τιμών της μέσης πυκνότητας, στις δύο ομάδες ασθενών ( $p$ -value = 0.035), 2-5 μήνες από την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας. Οι ασθενείς με υποτροπή της νόσου, παρουσίασαν κατα μέσο όρο, πυκνότερες GGO regions, ενώ ταυτόχρονα εμφάνισαν στατιστικές σημαντικές διαφορές στην μέση



τιμή των ακτινομικών παραμέτρων (second order statistical features) energy, entropy και inertia (p-value < 0.05).

Στη συνέχεια εξετάστηκαν οι ακτινομικές παράμετροι, ως προς την δυνατότητα διάκρισης των δύο ομάδων ασθενών (ασθενείς με ιστικές αλλοιώσεις και ασθενείς με υποτροπή), 5-8 μήνες από την ολοκλήρωση του ακτινοθεραπευτικού πλάνου. Παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (p-value=0.0019) στη μέση τιμή της τυπικής απόκλισης της πυκνότητας στην GGO region των δύο ομάδων, με τους ασθενείς με υποτροπή της νόσου, να εμφανίζουν υψηλότερες τιμές. Οι ασθενείς με υποτροπή, παρουσίασαν επίσης μεγαλύτερη μέση πυκνότητα στην Consolidative region (p-value=0.021). Παρατηρήθηκε εκ νέου στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές των ακτινομικών παραμέτρων energy, correlation, entropy και inertia (p-value=0.031, 0.0025, 0.015 και 0.018 αντίστοιχα), με τους ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή της νόσου, να παρουσιάζουν κατά μέσο όρο μικρότερες τιμές energy και correlation και μεγαλύτερες τιμές entropy και inertia.

Τέλος, εξετάστηκε η δυνατότητα προσδιορισμού των ασθενών με υποτροπή της νόσου, μέσω της μεταβολής της μέγιστης διαμέτρου (κατά τα κριτήρια RECIST) της Consolidative region. Ως τιμή αναφοράς, θεωρήθηκε η μεγιστή διάμετρος της Consolidative Region, πριν την έναρξη του ακτινοθεραπευτικού πλάνου. Οι ασθενείς που εμφάνισαν μεταβολή της μέγιστης διαμέτρου > 20%, θεωρήθηκαν πως παρουσίασαν υποτροπή της νόσου. Η ακρίβεια του κριτηρίου RECIST για την περίοδο 2-5 μήνες μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας, υπολογίστηκε ίση με 52.2%, με ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα 25% και ψευδώς θετικά αποτελέσματα, 72.7%. Αντίστοιχα, για την περίοδο 5-8 μήνες από το τέλος της ακτινοθεραπείας, η ακρίβεια ανήλθε στο 65.2%, με ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα 45.5% και ψευδώς θετικά αποτελέσματα 27.3%.

## **2.4 Έρευνες, για την συσχέτιση μεταξύ ακτινομικών παραμέτρων και της γονιδιακής δραστηριότητας-έκφρασης των καρκινικών κυττάρων, καθώς και του βαθμού γονιδιακής μετάλλαξης (Radiogenomics)**

Οι [Liu et al \(2016\)](#) εξέτασαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ενός συνόλου ακτινομικών παραμέτρων και του βαθμού μετάλλαξης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), σε ασθενείς με περιφερειακό αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική αφαίρεση της καρκινικής εστίας.

Διακόσιοι ενενήντα οκτώ ασθενείς με παθολογικά διαγνωσμένο αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα, αποτέλεσαν το δείγμα της αναδρομικής μελέτης. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε προ-εγχειρητική

αξονική τομογραφία θώρακα, ενώ ακολούθησε λήψη καρκινικού ιστού, μέσω χειρουργικής εκτομής, με σκοπό την ανάλυση του και εν τέλει, τον προσδιορισμού του βαθμού μετάλλαξης του EGFR.

Συνολικά, μελετήθηκαν 59 ακτινομικές παράμετροι που περιγράφουν ένα ευρύ σύνολο χαρακτηριστικών του καρκινικού ιστού, όπως το μέγεθος, το σχήμα, η ανατομική θέση, το ιστόγραμμα κατανομής των HU (ή ισοδύναμα, των τιμών πυκνότητας του καρκινικού ιστού), την υφή, καθώς και το αποτέλεσμα της ανάλυσης Wavelets, ενώ παράλληλα διερευνήθηκε και η δυνατότητα προσδιορισμού του βαθμού μετάλλαξης του EGFR, μέσω της χρήσης κλινικοπαθολογικών χαρακτηριστικών (φύλο, ηλικία, κάπνισμα, ιστολογικός τύπος νεοπλάσματος κ.α.).

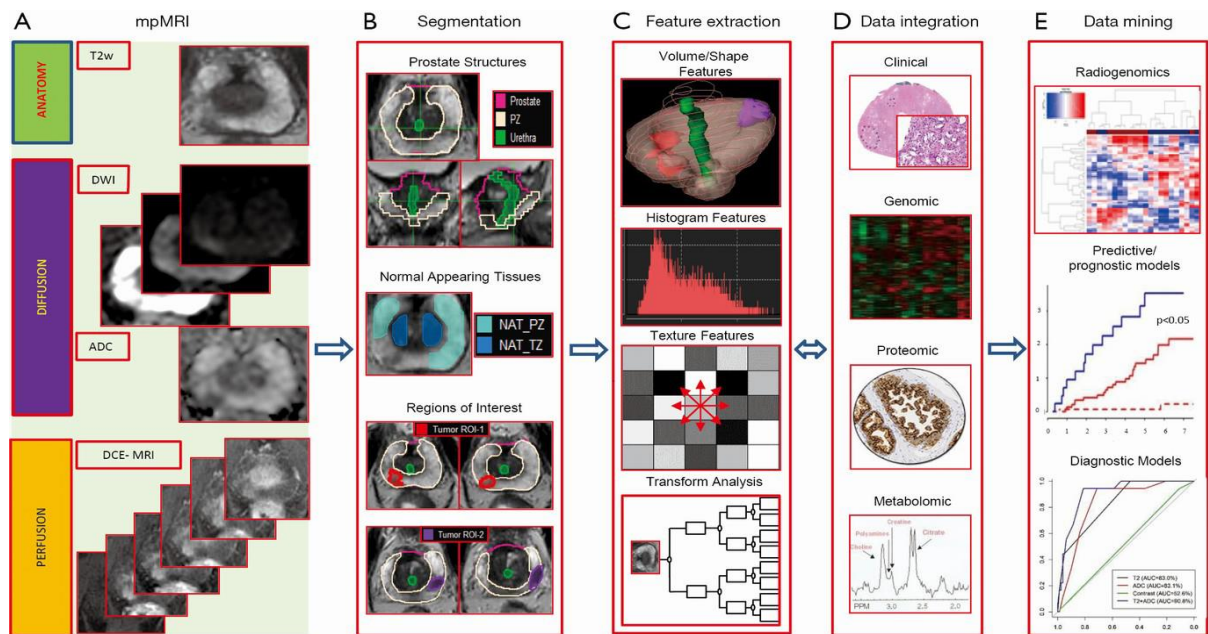
Η μονοπαραμετρική στατιστική ανάλυση, κατέδειξε 11 ακτινομικές παραμέτρους καθώς και το φύλο, το κάπνισμα, τον ιστολογικό τύπο και τον παθολογικό βαθμό του νεοπλάσματος ως ανεξάρτητους εκτιμητές του βαθμού μετάλλαξης του EGFR. Η ισχύς του προγνωστικού μοντέλου, που δημιουργήθηκε μέσω της ανάλυσης πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης και βασίζεται αποκλειστικά και μόνο σε ακτινομικές παραμέτρους, είναι μειωμένη ( $AUC=0.647$ , 95% CI, 0.576-0.701) σε σχέση με τις δυνατότητες του μοντέλου που βασίζεται σε κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά ( $AUC=0.667$ , 95% CI, 0.604-0.721),  $p\text{-value} < 0.0001$ . Το μοντέλο που παράγεται από τον συνδυασμό ακτινομικών παραμέτρων και κλινικοπαθολογικών χαρακτηριστικών, παρουσιάζει την μέγιστη προγνωστική ισχύ ( $AUC=0.709$ , 95% CI, 0.654-0.766), συγκρινόμενο με κάθε ένα από τα προαναφερθέντα μοντέλα ( $p\text{-value} < 0.0001$  και  $p\text{-value} < 0.0001$  αντίστοιχα).

## 3 Η Μεθοδολογία της Ακτινομικής

### 3.1 Εισαγωγή

Η ακτινομική προσέγγιση, παρά την φαινομενική απλότητα της, χαρακτηρίζεται από ένα πλήθος αυστηρά καθορισμένων σταδίων, κάθενα απο τα οποία εμφανίζει ιδιαιτερότητες και προκλήσεις. Η χρονολογική σειρά, βάσει της οποίας εξελίσσονται τα στάδια της ακτινομικής μεθόδου, είναι η ακόλουθη:

- i. Επιλογή του κατάλληλου δείγματος ασθενών και προσδιορισμός των πιθανών συγχυτικών παραγόντων (cofounders), που δύνανται να οδηγήσουν σε εσφαλμένα συμπεράσματα
- ii. Λήψη ή ανάκτηση των δεδομένων των ιατρικών απεικονιστικών εξετάσεων, καθώς και συμπληρωματικών δεδομένων, για τον κάθε ασθενή
- iii. Καθορισμός της περιοχής ενδιαφέροντος και περιχάραξη της (delineation of ROI)
- iv. Προεπεξεργασία των απεικονιστικών δεδομένων
- v. Υπολογισμός των ακτινομικών παραμέτρων στην περιοχή ενδιαφέροντος
- vi. Αξιολόγηση και επιλογή των ακτινομικών παραμέτρων, βάσει κατάλληλων κριτηρίων
- vii. Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων



Εικόνα 4. Τα διακριτά στάδια της ακτινομικής μεθόδου, για την περίπτωση πολυπαραγοντικής μαγνητικής τομογραφίας (mp MRI) του προστάτη. Πηγή: Stoyanova R, Takhar M, Tschudi Y, Ford JC, Solórzano G, Erho N, Balagurunathan Y, Punnen S, Davicioni E, Gillies RJ, Pollack A. Prostate cancer radiomics and the promise of radiogenomics. *Transl Cancer Res* 2016;5(4):432-447.

### 3.2 Επιλογή του δείγματος ασθενών

Η επιλογή του κατάλληλου δείγματος ασθενών, αποτελεί στάδιο κομβικής σημασίας για την υλοποίηση της μελέτης. Λαμβάνοντας υπόψιν τον σκοπό της μελέτης, το δείγμα ασθενών επιλέγεται (ιδανικά) με βάση τον μικρό βαθμό διαφοροποίησης που παρουσιάζει σε ένα ευρύ φάσμα παραμέτρων (το φάσμα των παραμέτρων, εξαρτάται από τον σκοπό της μελέτης και των διερευνούμενων συσχετισμών), όπως

- i. Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (ηλικία, φύλο κ.ά)
- ii. Είδος νεοπλασματικής νόσου
- iii. Στάδιο της νόσου
- iv. Εφαρμοζόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση (πλήθος συνεδριών, συνολική αποδιδόμενη δόση στον όγκο-στόχο, διάστημα μεταξύ των συνεδριών για την περίπτωση εφαρμογής πλάνων ακτινοθεραπείας)
- v. Συνδυασμός θεραπευτικών μεθόδων (χειρουργική αφαίρεση του καρκινικού ιστού σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, χημειοακτινοθεραπεία κ.ά)
- vi. Επιλογή των απεικονιστικών παραμέτρων του διαγνωστικού πρωτόκολλου

### 3.3 Λήψη ή ανάκτηση των δεδομένων των ιατρικών απεικονιστικών εξετάσεων

Μετά από την κατάλληλη επιλογή του δείγματος ασθενών, ακολουθεί η συλλογή των εικόνων από τις απεικονιστικές εξετάσεις, καθώς και πλήθους συμπληρωματικών ιατρικών δεδομένων, όπως δημογραφικά στοιχεία, βιοχημικές εξετάσεις, χρονικό διάστημα επιβίωσης των ασθενών-αν και εφόσον η μελέτη έχει αναδρομικό χαρακτήρα-,αποτελέσματα γενετικών αναλύσεων κ.ά.

Στο κλινικό περιβάλλον, παρατηρείται μεγάλη διαφοροποίηση στην επιλογή των κατάλληλων παραμέτρων των απεικονιστικών εξετάσεων ([Kumar et al 2012](#)), γεγονός που οφείλεται στους διαφορετικούς κατασκευαστές των απεικονιστικών συσκευών, στα κλινικά πρωτόκολλα που εφαρμόζονται σε κάθε ογκολογική κλινική, καθώς και σε λόγους που επιβάλλει η κάθε ξεχωριστή περίπτωση ασθενή (μέγεθος ασθενή, κατάσταση, συνεργασία με τον ακτινολόγο κ.α.). Στην απεικόνιση αξονικής τομογραφίας, βάσει της οποίας έχει διεξαχθεί η πλειοψηφία των ακτινομικών μελετών, παράμετροι όπως το μέγεθος του εικονοστοιχείου, το πάχος τομής, ο αριθμός των mAs και η τάση της λυχνίας, το field of view, ο παράγοντας έλικας (pitch), καθώς και ο αλγόριθμος ανακατασκευής της εικόνας (iteration algorithm, filtered back-projection algorithm κ.α.), αποτελούν τους κύριους παράγοντες διαφοροποίησης.

Το γεγονός αυτό, εισάγει αναπόφευκτα δυσκολίες στην διεξαγωγή των σχετικών μελετών, καθώς οι παρατηρούμενες διαφορές στις τιμές των ακτινομικών παραμέτρων

- i. Μεταξύ απεικονιστικών εξετάσεων του ίδιου ασθενή, που διεχρήχθησαν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές (πχ πριν την έναρξη του θεραπευτικού πλάνου και μετά την ολοκλήρωση του)
- ii. Μεταξύ απεικονιστικών εξετάσεων, που αφορούν διαφορετικούς ασθενείς

οφείλονται εν μέρει στην εξάρτηση αυτών, από την εκλογή των απεικονιστικών παραμέτρων και δεν αντικατοπτρίζουν απόλυτα, τις διαφορές στα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των απεικονιζόμενων ιστών ([Gillies et al 2015](#)).

Με σκοπό την μείωση της επίδρασης του παραπάνω φαινομένου, κατά το στάδιο της αξιολόγησης των ακτινομικών παραμέτρων, αποκλείονται όλες όσες παρουσιάζουν μεταβολή της τιμής τους, μεγαλύτερη από ένα κατώφλι, για προκαθορισμένο εύρος μεταβολής των απεικονιστικών παραμέτρων ([Miles et al 2009](#)).

### 3.4 Καθορισμός της περιοχής ενδιαφέροντος και περιχάραξη της

Η διαδικασία καθορισμού της περιοχής ενδιαφέροντος και στην συνέχεια η περιχάραξη της (delineation of ROI), αποτελούν ένα από τα σημαντικότερα και πιο δύσκολα υλοποιήσιμα στάδια της ακτινομικής μεθόδου. Η σωστή αναγνώριση και οριοθέτηση της περιοχής ενδιαφέροντος, επηρεάζει άμεσα την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της μελέτης, καθώς η περιχαραχθείσα πλέον περιοχή, αποτελεί το τμήμα του βιολογικού ιστού, βάσει του οποίου θα υπολογιστούν σε μετέπειτα στάδιο, οι ακτινομικές παράμετροι ([Gillies et al 2015](#)). Τα μη εμφανώς διακρίσιμα όρια των καρκινικών εστιών, που απαντώνται συχνά στην κλινική πράξη, η σχετικά υψηλή μεταβλητότητα που χαρακτηρίζει την διαδικασία περιχάραξης από τους ακτινοθεραπευτές, καθώς και το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ολοκλήρωση της, αποτελούν παράγοντες, που εισάγουν αντικειμενικές δυσκολίες στην υλοποίηση του συγκεκριμένου σταδίου.

Στην περίπτωση σχετικά ομοιογενών καρκινικών εστιών, που συναντώνται πχ σε περιπτώσεις NSCLC σταδίου I και II, η πλέον ακολουθούμενη πρακτική, είναι η χρήση αυτοματοποιημένων μεθόδων περιχάραξης, που περιορίζουν σε σημαντικό βαθμό

- i. τον χρόνο που απαιτείται για την ολοκλήρωση της περιχάραξης
- ii. την ανάγκη για καθοδήγηση της διαδικασίας

και ταυτόχρονα παρουσιάζουν υψηλή (χρονική) επαναληψιμότητα. Αντιθέτως, σε περιπτώσεις όπου οι καρκινικές εστίες εμφανίζουν σύνθετα μορφολογικά στοιχεία, η χρήση αυτοματοποιημένων μεθόδων παρουσιάζει χαμηλή επαναληψιμότητα, επιβάλλοντας την καθοδήγηση της διαδικασίας από τον ακτινοθεραπευτή ([Kumar et al 2012](#)).

### 3.5 Προεπεξεργασία των απεικονιστικών δεδομένων

Στο συγκεκριμένο στάδιο, εφαρμόζεται πλήθος τεχνικών επεξεργασίας της ιατρικής εικόνας, που αποσκοπεί

- i. στην διόρθωση των απεικονιστικών σφαλμάτων (imaging artifacts)
- ii. στην ελάττωση του θορύβου, που χαρακτηρίζει την εκάστοτε μέθοδο ιατρικής απεικόνισης
- iii. στην επαναδειγματοληψία (re-sampling) των τιμών των voxels της περιοχής ενδιαφέροντος (HU για την περίπτωση αξονικής τομογραφίας) και την αντιστοίχιση τους σε ένα νέο, περιορισμένο πλήθος τιμών, που καθιστά αποδοτικότερη την διαδικασία υπολογισμού των ακτινομικών παραμέτρων ([Leijenaar et al 2015a](#), [Doumou et al 2015](#), [Orlhac et al 2014](#), [Tixier et al 2014a](#)).

### 3.6 Υπολογισμός ακτινομικών παραμέτρων

Η διαδικασία υπολογισμού των ακτινομικών παραμέτρων, αποτελεί το σημαντικότερο στάδιο, κατα την εφαρμογή της ακτινομικής μεθόδου.

Οι ακτινομικές παράμετροι, βάσει της δυνατότητας άμεσης φυσικής ερμηνείας τους, διακρίνονται σε σημασιολογικές (semantic features) και αφηρημένες (agnostic features). Οι σημασιολογικές περιγράφουν χαρακτηριστικά του όγκου, όπως το μέγεθος, το σχήμα, την ανατομική θέση, την αγγειοβρίθεια, τον βαθμό νέκρωσης και συνιστούν την ποσοτική έκφραση-με τη χρήση υπολογιστικών μέσων-ευρέως διαδεδομένων μέτρων περιγραφής του καρκινικού ιστού ([Gillies et al 2015](#)).

Οι αφηρημένες ακτινομικές παράμετροι αποτελούν μέτρα ποσοτικής περιγραφής της ανομοιογένειας του όγκου και υπολογίζονται με την χρήση αυστηρά ορισμένων μαθηματικών σχέσεων. Βάσει της μεθόδου που εφαρμόζεται για τον υπολογισμό τους, διαχωρίζονται εκ νέου σε στατιστικής φύσεως (πρώτης, δεύτερης και ανώτερης τάξης) ακτινομικές παραμέτρους, καθώς και σε ακτινομικές παραμέτρους που εξάγονται, μετά τον μετασχηματισμό των πρωτογενών δεδομένων της ιατρικής απεικόνισης, με την χρήση κατάλληλων φίλτρων (Fourier Transform, Gabor Transform, Wavelet transform).

### 3.7 Αξιολόγηση των ακτινομικών παραμέτρων

Η υλοποίηση του προηγούμενου σταδίου, έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενός μεγάλου πλήθους ακτινομικών παραμέτρων, σημαντικό τμήμα του οποίου ενδέχεται να μην καθίσταται χρήσιμο, για την μετέπειτα στατιστική ανάλυση και την δημιουργία προγνωστικών και διαγνωστικών μοντέλων. Επιπρόσθετα, η χρήση ενός μεγάλου-σε σχέση με το δείγμα ασθενών-αριθμού ακτινομικών παραμέτρων

- i. αυξάνει την πιθανότητα στατιστικών σφαλμάτων τυπου I και II, λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων
- ii. μειώνει την ικανότητα εκτίμησης, των προγνωστικών και διαγνωστικών μοντέλων, λόγω του φαινομένου της υπερπροσαρμογής των δεδομένων (overfitting of data)

Ως εκ τούτου, κρίνεται επιβεβλημένη η μείωση του πλήθους των ακτινομικών παραμέτρων, χρησιμοποιώντας κατάλληλα κριτήρια αξιολόγησης.

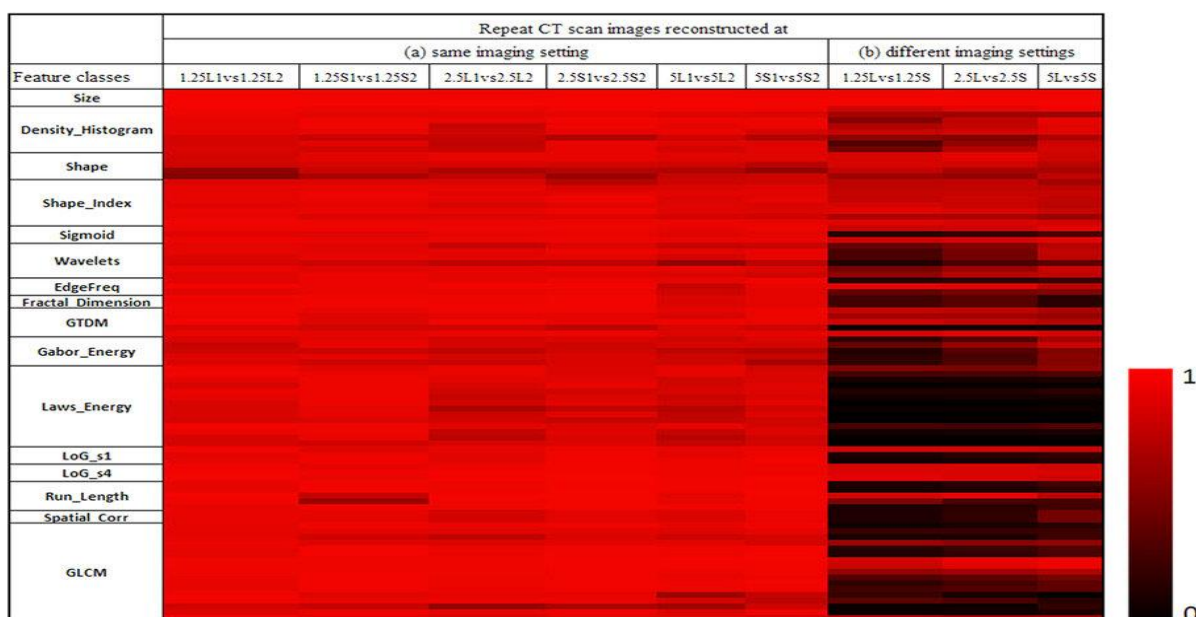
### **3.7.1 Εξάρτηση των ακτινομικών παραμέτρων από τις παραμέτρους των απεικονιστικών πρωτόκολλων**

Όπως έχει προαναφερθεί, οι τιμές των ακτινομικών παραμέτρων επηρεάζονται από την επιλογή των παραμέτρων των απεικονιστικών πρωτοκόλλων. Εφόσον το σύνολο των απεικονιστικών εξετάσεων, του δείγματος των ασθενών, χαρακτηρίζεται από διαφορετικές τιμές των απεικονιστικών παραμέτρων, τότε επιλέγονται για περαιτέρω ανάλυση, αυτές που παρουσιάζουν ελάχιστη μεταβολή (τα όρια αποδοχής καθορίζονται από τους εκάστοτε ερευνητές) για συγκεκριμένο εύρος μεταβολής των απεικονιστικών παραμέτρων ([Miles et al 2008](#), [Kumar et al 2012](#)).

### **3.7.2 Χρονική επαναληψιμότητα**

Οι ακτινομικές παράμετροι που χαρακτηρίζονται από χαμηλές τιμές χρονικής επαναληψιμότητας, δεν δύνανται να αξιοποιηθούν για την δημιουργία προγνωστικών μοντέλων. Η τιμή τους δεν αντικατοπτρίζει σε ικανοποιητικό βαθμό τα χαρακτηριστικά των απεικονιζόμενων ιστών, καθώς αυτή εξαρτάται και από παράγοντες που δεν σχετίζονται με τις βιολογικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα, στην υπό εξέταση περιοχή (ακούσια κίνηση του ασθενή, κβαντικός θόρυβος κ.ά). Η χρονική επαναληψιμότητα των ακτινομικών παραμέτρων εξετάζεται σε ανεξάρτητο δείγμα ασθενών, με την διενέργεια απεικονίσεων test-retest, που συνίσταται στην επανάληψη της ιατρικής εξέτασης, μετά την παρέλευση σύντομου χρονικού διαστήματος από την αρχική λήψη ([Zhao et al 2016](#), [Kumar et al 2012](#)), με την χρήση των ίδιων απεικονιστικών παραμέτρων.





Εικόνα 5. Χρονική επαναληψιμότητα πλήθους ακτινομικών παραμέτρων, που παρήχθησαν μέσω απεικονίσεων test-retest, σε εικόνες αξονικής τομογραφίας θώρακα, σε δείγμα 32 ασθενών με NSCLC. Εντονότερες αποχρώσεις του κόκκινου χρώματος, αντιπροσωπεύουν υψηλότερη επαναληψιμότητα. Πηγή: Zhao, B., Tan, Y., Tsai, W.-Y., Qi, J., Xie, C., Lu, L., & Schwartz, L. H. (2016). Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging. *Scientific Reports*, 6, 23428.

### 3.7.3 Βαθμός συσχέτισης

Η ένταση της συσχέτισης μεταξύ των ακτινομικών παραμέτρων, αποτελεί το βασικό κριτήριο επιλογής και εκτιμάται, υπολογίζοντας τον συντελεστή συσχέτισης για κάθε δυνατό ζεύγος. Κάθε ομάδα ακτινομικών παραμέτρων, που εμφανίζει υψηλό συντελεστή συσχέτισης μεταξύ των μελών της, απλοποιείται σε μία αντιπροσωπευτική ακτινομική παράμετρο, με κύριο κριτήριο το εύρος τιμών (dynamic range) που παρουσιάζει, στο δείγμα των ασθενών ([Gillies et al 2015](#)).

### 3.8 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων

Στο τελικό στάδιο, πραγματοποιείται στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων για την διερεύνηση της συσχέτισης των ακτινομικών παραμέτρων, με την διάγνωση και την πρόγνωση του ασθενή, το προσδόκιμο επιβίωσης, την ανταπόκριση του στην επιλεγθείσα θεραπεία κλπ και σε τελικό στάδιο, ο συνδυασμός τους με λοιπά ιατρικά δεδομένα (δημογραφικά, κλινικοπαθολογικά κ.α), με σκοπό την δημιουργία διαγνωστικών και προγνωστικών μοντέλων.

## 4 Adaptive Radiation Therapy

### 4.1 Εισαγωγή

**Η προσαρμοζόμενη ακτινοθεραπεία (ART-Adaptive Radiation Therapy)**, συνίσταται στην κατάλληλη τροποποίηση του αρχικού πλάνου θεραπείας, με σκοπό να ληφθούν υπόψιν

- i. οι τυχαίες αλλαγές της ανατομίας του ασθενούς (πχ βαθμός πλήρωσης της ουροδόχου κύστεως, για περίπτωση καρκίνου του προστάτη) μεταξύ των συνεδριών του ακτινοθεραπευτικού σχήματος
- ii. συγκεκριμένες αλλαγές της ανατομίας του ασθενούς, που λαμβάνουν χώρα κατά την εξέλιξη της ακτινοθεραπείας (πχ ελάττωση σωματικού βάρους, μείωση ή αύξηση της μάζας του όγκου, ως αποτέλεσμα της ανταπόκρισης ή μη στο πλάνο θεραπείας)
- iii. οι αθροιστικά συσσωρευόμενες αποκλίσεις στην αποδιδόμενη δόση στον όγκο-στόχο και στα κρίσιμα όργανα (OAR's), ούτως ώστε κατά το πέρας της ακτινοθεραπείας, ο όγκος στόχος να λαμβάνει την prescribed δόση, ενώ η δόση που λαμβάνουν τα κρίσιμα όργανα, να μην υπερβαίνει τα όρια ανοχής (dose constraints).

### 4.2 Σκοπός της εργασίας

Όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο, η πρώιμη ανταπόκριση των ασθενών στο εφαρμοζόμενο θεραπευτικό πλάνο, εκτιμάται εξ' ολοκλήρου, βάσει μονοδιάστατων ή δυδιάστατων μετρήσεων (RECIST και WHO αντίστοιχα) του μεγέθους του όγκου, χωρίς όμως συχνά οι μεταβολές αυτών των παραμέτρων, να προσφέρουν ασφαλείς εκτιμήσεις, τόσο για το προσδόκιμο επιβίωσης, όσο και για την πιθανότητα υποτροπής της νόσου ([Burton et al 2007](#), [Birchard et al 2009](#)). Σκοπός της παρούσας μελέτης, είναι η διερεύνηση της μεταβολής των ακτινομικών παραμέτρων, κατά την πάροδο των συνεδριών της ακτινοθεραπείας, για την περίπτωση NSCLC ασθενών. Η συσχέτιση της τιμής ενός υποσυνόλου ακτινομικών παραμέτρων, με τον χρόνο από την έναρξη της θεραπείας, δύναται να αποτελέσει το αντικείμενο μελλοντικής έρευνας, κατά την οποία-μελετώντας ένα επαρκές δείγμα ασθενών-θα εξεταστεί ο συσχετισμός μεταξύ των προαναφερθέντων μεταβολών και της ανταπόκρισης του ασθενή στο πλάνο θεραπείας (βελτίωση, σταθεροποίηση, επιδείνωση). Τυχόντα ευρήματα, δύναται να αποτελέσουν πηγή πληροφόρησης, σχετική με την ανάγκη ή μη της αλλαγής του πλάνου θεραπείας, με απώτερο σκοπό την αποτελεσματικότερη/εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση, του κάθε ασθενή.

### 4.3 Μεθοδολογία-Επεξεργασία των δεδομένων

#### 4.3.1 Εισαγωγή

Το δείγμα της παρούσας μελέτης, αποτελούταν από δύο ασθενείς, με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), για τους οποίους επιλέχθηκε ως μέσο κύριας θεραπευτικής αντιμετώπισης, η εφαρμογή πλάνων στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας.

Οι συνεδρίες της ακτινοθεραπείας πραγματοποιήθηκαν, χρησιμοποιώντας τον γραμμικό επιταχυντή **VERSA HD™**, της εταιρείας **ELEKTA**. Τα πλάνα θεραπείας που εφαρμόστηκαν στους δύο ασθενείς, παρουσιάζουν συμφωνία στην συνολική δόση που αποδίδουν στον καρκινικό ιστό (66 Gy), στο πλήθος των συνεδριών (11 συνεδρίες), στην δόση ανά συνεδρία (6 Gy/συνεδρία), καθώς και στο μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ δύο διαδοχικών συνεδριών (2.5 ημέρες).

Απεικόνιση 4D CBCT πραγματοποιήθηκε πριν από την έναρξη της κάθε συνεδρίας, ως τμήμα της συνήθους κλινικής πράξης και η οποία αποσκοπεί

- i. Στην εξασφάλιση της σωστής τοποθέτησης του ασθενή, στην τράπεζα του συστήματος του γραμμικού επιταχυντή
- ii. Στην εκτίμηση της μεταβολής των χαρακτηριστικών του καρκινικού ιστού, τόσο λόγω των βιολογικών διεργασιών στα καρκινικά κύτταρα, όσο και σαν συνέπεια του εφαρμοζόμενου ακτινοθεραπευτικού πλάνου

Κατά την λήψη των απεικονιστικών δεδομένων, οι ασθενείς ανέπνεαν ελεύθερα, ενώ στη συνέχεια **ανακατασκευάστηκαν οι τομές που αντιστοιχούν στη φάση της μέγιστης εισπνοής (maximum breath hold phase)**. Οι τιμές των απεικονιστικών παραμέτρων εμφανίζονται κοινές στους δύο ασθενείς (τάση λυχνίας ίση με 120kVp, πλήθος mAs ίσο με 320 και ισοτροπική χωρική διακριτική ανάλυση ίση με 2 mm) και παρέμειναν αμετάβλητες κατά τη διενέργεια των CBCT απεικονίσεων, στα διάφορα fractions που συνιστούν το ακτινοθεραπευτικό σχήμα.

Η περιοχή ενδιαφέροντος (VOI), βάσει της οποίας υπολογίστηκαν οι ακτινομικές παράμετροι, ορίστηκε ως το PTV, η περιχάραξη του οποίου πραγματοποιήθηκε από τους ακτινοθεραπευτές, στις εικόνες αξονικής τομογραφίας, που διενεργήθηκε ως απαραίτητο στοιχείο της διαδικασίας σχεδιασμού της θεραπείας (treatment planning CT). Στη συνέχεια, ακολουθήθηκε διαδικασία μεταφοράς και registration του PTV, στις εικόνες των απεικονίσεων αξονικής τομογραφίας CBCT, που έλαβαν χώρα πριν από την έναρξη κάθε συνεδρίας ακτινοθεραπείας.

Η εξαγωγή της πληροφορίας από το σύνολο των δεδομένων της εκάστοτε απεικόνισης CBCT, καθώς και η μαθηματική υλοποίηση των απαραίτητων αλγορίθμων, για τον υπολογισμό των ακτινομικών παραμέτρων, πραγματοποιήθηκε βάσει του προγραμματιστικού περιβάλλοντος Matlab 2016a και της χρήσης ενός συνόλου εξειδικευμένων συναρτήσεων, που αποτελούν τμήμα του Matlab Toolbox **Radiomics**, το οποίο αναπτύχθηκε από τους Vallieres et al, ως μέσο διερεύνησης του συσχετισμού των τιμών ακτινομικών παραμέτρων-που εξήχθησαν από συντηγμένες εικόνες FDG PET-MRI, με την δυνατότητα πρόβλεψης πνευμονικών μεταστάσεων, για ασθενείς με σαρκώματα των μαλακών ιστών ([Vallieres et al 2015](#)).

Η συνάρτηση **readDICOMdir.m**, δέχεται ως είσοδο το directory, όπου βρίσκεται αποθηκευμένη η πληροφορία για την εκάστοτε CBCT σάρωση και παράγει ως έξοδο μία μεταβλητή, τύπου cell array, όπου περιέχεται όλη η πληροφορία που αφορά

- i. τις παραμέτρους της σάρωσης (field of view, εγκάρσια διακριτική ανάλυση, πάχος τομής, πλήθος τομών, τάση λυχνίας, πλήθος mAs κ.ά),
- ii. τις τιμές σχετικής πυκνότητας (HU), των απεικονιζόμενων ιστών
- iii. το RT structure, βάσει του οποίου ορίζεται η περιοχή ενδιαφέροντος (PTV)

Η εφαρμογή της συνάρτησης **getROIonly.m** στην έξοδο της προηγούμενης συνάρτησης, έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία μίας μεταβλητής, τύπου array (τριών διαστάσεων), όπου και απεικονίζονται οι τιμές HU της μικρότερης περιοχής, σχήματος ορθογωνίου παραλληλεπίπεδου, μέσα στην οποία ανήκει το PTV. Τα voxels, τα οποία δεν ανήκουν στο PTV, λαμβάνουν την τιμή NaN.

Οι τιμές σχετικής πυκνότητας των απεικονιζόμενων ιστών, που εκφράζονται με την χρήση των μονάδων αξονικής τομογραφίας Hounsfield Units (HU) και χαρακτηρίζουν κάθε voxel της περιοχής ενδιαφέροντος (PTV), αποτελούν τα πρωτογενή δεδομένα, βάσει των οποίων εξήχθησαν οι ακτινομικές παράμετροι.

Σε μετέπειτα στάδιο της παρούσας μελέτης, εφαρμόστηκε μετασχηματισμός Wavelet στα πρωτογενή δεδομένα (ο οποίος περιγράφεται λεπτομερώς σε παρακάτω παράγραφο), παράγοντας όκτω νέες αναπαραστάσεις της περιοχής ενδιαφέροντος, για κάθε μία από τις οποίες, υπολογίστηκαν εκ νέου οι ακτινομικές παράμετροι.

Τέλος, για κάθε εγκάρσια τομή υπολογίστηκαν οι χάρτες σημαντικότητας (Saliency Maps) και ακολούθησε ο υπολογισμός των ακτινομικών παραμέτρων πρώτης, δεύτερης και ανώτερης τάξης. Η τελική τιμή κάθε ακτινομικής παραμέτρου, ορίστηκε ως ο μέσος όρος της ακτινομικής παραμέτρου, σε όλες τις τομές.

Η απεικόνιση αξονικής τομογραφίας CBCT, που διεξήχθη πριν από την έναρξη της πρώτης συνεδρίας του ακτινοθεραπευτικού πλάνου, ορίστηκε ως το σημείο αναφοράς, βάσει του οποίου εξετάστηκε η μεταβολή των ακτινομικών παραμέτρων, κατά την διάρκεια της θεραπείας του κάθε ασθενή.

$$feature\ variation\ after\ i\ fraction = \frac{value\ at\ (i + 1)CBCT\ scan - reference\ value}{|reference\ value|}$$

#### 4.3.2 Υπολογισμός ακτινομικών παραμέτρων

Οι ακτινομικές παράμετροι, οι οποίες εξετάστηκαν ως προς τον βαθμό μεταβολή τους κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας, μπορούν να διαχωριστούν βάσει της μεθόδου υπολογισμού τους, σε στατιστικές ακτινομικές παραμέτρους πρώτης, δεύτερης και ανώτερης τάξης.

**Πριν από τον υπολογισμό των στατιστικών ακτινομικών παραμέτρων δεύτερης και ανώτερης τάξης (καθώς και πριν τον υπολογισμό των στατιστικών ακτινομικών παραμέτρων πρώτης τάξης, Uniformity και Entropy), εφαρμόστηκε επαναδειγματοληψία των τιμών των voxels. Η διαδικασία της επαναδειγματοληψίας, έχει ως αποτέλεσμα**

- i. την ελάττωση της επίδρασης του κβαντικού θορύβου, στις τιμές των υπολογισθέντων ακτινομικών παραμέτρων,
- ii. την ταχύτερη διαδικασία εξαγωγής τους, καθώς το περιορισμένο σύνολο τιμών έντασης, καθιστά τον υπολογισμό του πίνακα GLCM (όπως και των πινάκων GLRLM, GLSZM και NGTDM, για τις ακτινομικές παραμέτρους ανώτερης τάξης) λιγότερο απαιτητικό, από άποψη υπολογιστικής ισχύος.

Η απεικόνιση διαστημάτων τιμών HU σταθερού πλάτους (για την περίπτωση των πρωτογενών δεδομένων, καθώς και των μετασχηματισμένων κατά Wavelet), σε νέα επίπεδα έντασης, καθώς και η χρήση ενός προκαθορισμένου πλήθους επιπέδων έντασης, ανεξάρτητα από το εύρος τιμών των HU, αποτελούν τις κύριες μεθόδους re-sampling των δεδομένων, που συναντώνται στην βιβλιογραφία ([Cheng et al 2013b](#), [Leijenaar et al 2013](#)). Επιπλέον, η εφαρμογή επαναδειγματοληψίας, όπου απεικονίζονται διαστήματα τιμών HU σταθερού πλάτους, σε νέα επίπεδα έντασης, κανονικοποιεί τις τιμές HU, επιτρέποντας την άμεση σύγκριση των ακτινομικών παραμέτρων μεταξύ διαφορετικών ασθενών ([Aerts et al 2014](#)) ή μεταξύ ιατρικών εικόνων, που αφορούν απεικονιστικές εξετάσεις που διενεργήθηκαν στον ίδιο ασθενή, σε διαφορετικές χρονικές στιγμές (πχ πριν και κατά την διάρκεια της εφαρμοζόμενης θεραπείας).

Για την περίπτωση των πρωτογενών δεδομένων, καθώς και των μετασχηματισμένων κατά Wavelet, το πλήθος των επιπέδων έντασης προσδιορίστηκε με έμμεσο τρόπο, επιλέγοντας πλάτος επιπέδων έντασης ίσο με 25 HU ([Aerts et al 2014](#)) και ορίζοντας το πλήθος των επιπέδων έντασης ως

$$\text{πλήθος επιπέδων έντασης} = \text{round}\left(\frac{\text{Range (HU)}}{25}\right)$$

Η συγκεκριμένη τιμή επιλέχθηκε ως ένας συμβιβασμός, μεταξύ

- i. του απαιτούμενου χρόνου για τον υπολογισμό των πινάκων GLCM, GLRLM, GLSZM και NGTDM
- ii. της ελάττωσης της επίδρασης του κβαντικού θορύβου στις τιμές των ακτινομικών παραμέτρων
- iii. της δυνατότητας προσδιορισμού των χαρακτηριστικών υφής.

Επίσης, με τη βοήθεια του προγραμματιστικού περιβάλλοντος Matlab 2016a, αναπτύχθηκαν συνάρτησεις (**rawdatabincalculator.m** και **waveletbincalculator.m**), όπου επιτρέπουν στον χρήστη, την επιλογή του επιθυμητού τρόπου προσδιορισμού του πλήθους των επιπέδων έντασης. Οι δυνατές επιλογές που προσφέρει η συνάρτηση rawdatabincalculator.m, είναι

- i. Χρήση ενός προκαθορισμένου αριθμού επιπέδων έντασης ('manual' mode)
- ii. Χρήση προκαθορισμένου εύρους του κάθε επιπέδου έντασης ('rb' mode)
- iii. Εφαρμογή της μεθόδου Friedman-Diaconis ('fd' mode)
- iv. Εφαρμογή της μεθόδου Sturge ('sturges' mode)

Αντίστοιχα, οι δυνατές επιλογές που προσφέρει η συνάρτηση waveletbincalculator.m, είναι

- i. Χρήση ενός προκαθορισμένου αριθμού επιπέδων έντασης, ανεξαρτήτως αναπαράστασης
- ii. Χρήση επιπέδων έντασης σταθερού πλάτους, βάσει της μέσης τιμής του εύρους τιμών της κάθε αναπαράστασης
- iii. Χρήση επιπέδων έντασης σταθερού πλάτους, βάσει του εύρους τιμών της κάθε αναπαράστασης
- iv. Εφαρμογή της μεθόδου Scott (για κάθε αναπαράσταση)
- v. Εφαρμογή της μεθόδου Friedman-Diaconis (για κάθε αναπαράσταση)

Τέλος, στην περίπτωση των Saliency maps, η επαναδειγματοληψία των τιμών των voxels έλαβε χώρα, χρησιμοποιώντας πέντε επίπεδα έντασης.

#### 4.3.2.1 Στατιστικές ακτινομικές παράμετροι πρώτης τάξης

Οι ακτινομικές παράμετροι της ομάδας αυτής, αποτελούν μέτρα ποσοτικής περιγραφής της κατανομής των τιμών των voxels (της περιοχής που ορίζεται από το PTV) και εκφράζονται με την χρήση ευρέως χρησιμοποιούμενων στατιστικών μέτρων.

Ακτινομική παράμετρος	Μαθηματική σχέση
Mean	$Mean = \frac{1}{N} * \sum_{i=1}^N X(i)$
Maximum	-
Minimum	-
Range	$Maximum - Minimum$
RMS	$RMS = \sqrt{\frac{1}{N} * \sum_{i=1}^N X(i)^2}$
Median	-
Mean absolute deviation	$\frac{1}{N} * \sum_{i=1}^N  X(i) - Mean $
Standard deviation (SD)	$SD = \sqrt{\frac{1}{N-1} * \sum_{i=1}^N (X(i) - Mean)^2}$
Variance	$Variance = \frac{1}{N-1} * \sum_{i=1}^N (X(i) - Mean)^2$
Kurtosis	$Kurtosis = \frac{\frac{1}{N} * \sum_{i=1}^N (X(i) - Mean)^4}{\sqrt{\frac{1}{N} * \sum_{i=1}^N (X(i) - Mean)^2}^4}$
Skewness	$Skewness = \frac{\frac{1}{N} * \sum_{i=1}^N (X(i) - Mean)^3}{\sqrt{\frac{1}{N} * \sum_{i=1}^N (X(i) - Mean)^2}^3}$
Energy	$Energy = \sum_{i=1}^N X(i)^2$
Mean Energy	$Mean Energy = \frac{1}{N} * \sum_{i=1}^N X(i)^2$
Uniformity	$Uniformity = \sum_{i=1}^{N_l} P(i)^2$
Entropy	$Entropy = - \sum_{i=1}^{N_l} P(i) * \ln P(i)$

Πίνακας 3. Στατιστικές ακτινομικές παράμετροι πρώτης τάξης (Global Radiomics Features)

όπου  $N_l$  το πλήθος των επιπέδων έντασης, που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διαδικασία επαναδειγματοληψίας.

**Η επαναδειγματοληψία των τιμών των voxels, έγινε με κύριο σκοπό την αύξηση του εύρους τιμών της ακτινομικής παραμέτρου Uniformity, γεγονός που συμβάλλει στην αποτελεσματικότερη περιγραφή της κατανομής.** Για λόγους συνέπειας, η παραπάνω μέθοδος εφαρμόστηκε και κατά τον υπολογισμό της ακτινομικής παραμέτρου Entropy.

Η ακτινομική παράμετρος Energy (για την περίπτωση των πρωτογενών δεδομένων) αποτελεί μέτρο της διαφοράς, μεταξύ της πυκνότητας των voxels και της πυκνότητας του νερού. Με σκοπό την ανεξαρτησία της αριθμητικής τιμής της ακτινομικής παραμέτρου Energy από το μέγεθος του όγκου, ορίστηκε επιπρόσθετα η ακτινομική παράμετρος Mean Energy.

Η ακτινομική παράμετρος Uniformity (για την περίπτωση των πρωτογενών δεδομένων), αποτελεί μέτρο της συγκέντρωσης της κατανομής των HU (όταν οι τιμές HU, της πλειοψηφίας των voxels, περιορίζονται μέσα σε ένα μικρό εύρος, τότε παρουσιάζονται υψηλές τιμές Uniformity). Αντιθέτως, η ακτινομική παράμετρος Entropy λαμβάνει υψηλές τιμές, σε περιπτώσεις όπου οι τιμές HU της πλειοψηφίας των voxels, δεν συγκεντρώνονται σε περιορισμένα διαστήματα, αλλά παρουσιάζονται διασπαρμένες, σε όλο το εύρος της κατανομής.

#### **4.3.2.2 Στατιστικές ακτινομικές παράμετροι, δεύτερης και ανώτερης τάξης**

Οι ακτινομικές παράμετροι που ανήκουν στις κατηγορίες αυτές, περιγράφουν με ποσοτικό τρόπο την υφή (image texture) της τριδιάστατης εικόνας και παρέχουν επιπρόσθετη πληροφορία, σε σχέση με τις στατιστικές ακτινομικές παραμέτρους πρώτης τάξης, με συνέπεια την αποτελεσματικότερη και πιο ολοκληρωμένη περιγραφή των χαρακτηριστικών της.

Στην βιβλιογραφία, συναντώνται δύο κύριοι ορισμοί της έννοιας «υφή εικόνας». Βάσει της **Δομικής Προσέγγισης** (structural approach), η υφή της εικόνας, χαρακτηρίζει την χωρική κατανομή και διευθέτηση των δομικών στοιχείων υφής texels (texture elements), που χαρακτηρίζουν την εκάστοτε εικόνα, ενώ κατά την **Στατιστική Προσέγγιση** (statistical approach), η υφή της εικόνας αποτελεί ποσοτική περιγραφή της χωρικής κατανομής των εντάσεων των pixels (2D image) ή voxels (3D image), από τα οποία αποτελείται (Computer Vision, Shapiro 2000).

Λόγω της δυσκολίας που παρουσιάζει η αναγνώριση των δομικών στοιχείων υφής σε μη συνθετικές (artificial) εικόνες, καθώς και ο προσδιορισμός των μεταξύ τους σχέσεων, ακολουθείται ως επί το πλείστον η Στατιστική Προσέγγιση. Η Στατιστική Προσέγγιση χαρακτηρίζεται από υψηλή αποδοτικότητα στην αλγοριθμική της υλοποίηση, καθώς και από αυξημένες επιδόσεις, τόσο στην τμηματοποίηση (segmentation) των εικόνων-βάσει της διαφορετικής υφής της κάθε υποπεριοχής-, όσο και στην ταξινόμηση (classification) των εικόνων, βάσει της διαφορετικής υφής, από την οποία χαρακτηρίζονται.

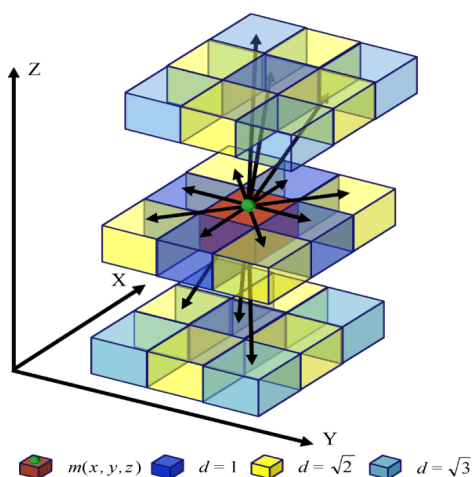


### Στατιστικές ακτινομικές παράμετροι δεύτερης τάξης

Οι στατιστικές ακτινομικές παράμετροι δεύτερης τάξης, αποτελούν μέσο για την ποσοτική περιγραφή της υφής της τριδιάστατης εικόνας, λαμβάνοντας υπόψιν τις σχέσεις των τιμών δύο γειτονικών voxels, της υπό εξέταση περιοχής (PTV).

Πρώτο στάδιο για τον υπολογισμό των στατιστικών ακτινομικών παραμέτρων δεύτερης τάξης, είναι η επαναδειγματοληψία (re-sampling) των τιμών των voxels, που συνίσταται στην αντιστοίχιση τους σε ένα νέο σύνολο θετικών, ακεραίων τιμών “έντασης” του κάθε voxel, με διάστημα τιμών  $[1, N_g]$ .

Ακολουθεί ο υπολογισμός του πίνακα GLCM ([Haralick et al 1973](#)). Ο πίνακας GLCM, είναι ένας τετραγωνικός πίνακας  $N_g * N_g$ , όπου  $N_g$  ο αριθμός των επιπέδων έντασης, που προέκυψαν ύστερα από την διαδικασία επαναδειγματοληψίας. Το  $P(i,j)$  στοιχείο του πίνακα, καταμετρά το πλήθος των περιπτώσεων, όπου voxel έντασης  $i$ , συνορεύει με voxel, έντασης  $j$ . Ως γείτονες, ορίστηκαν τα 26 voxels που σχηματίζουν τον κύβο, με πλευρά μήκους 3 voxels και κέντρο, το υπο εξέταση voxel.



Εικόνα 6. Λόγω της διαφορετικής απόστασης του κεντρικού voxel, από τις 3 ομάδες κοντινότερων γειτονικών voxels, η συνεισφορά της κάθε περίπτωσης γειτνίασης, στον υπολογισμό του GLCM, είναι διαφορετική. Πηγή:<https://www.omicsonline.org/articles-images/JCSB-07-209-g002.html>

Οι περιπτώσεις γειτνίασης δεν είναι ισοδύναμες μεταξύ τους, καθώς

- Τα κέντρα των 6 voxels, των οποίων η μία πλευρά εφάπτεται με κάποια από τις πλευρές του κεντρικού voxel, βρίσκονται απόσταση μίας μονάδας, από το κέντρο του υπό εξέταση voxel.
- Τα κέντρα των 12 voxels, που συνορεύουν με το κεντρικό voxel, μέσω των ακμών τους, απέχουν απόσταση ίση με  $\sqrt{2}$  μονάδες, από το κέντρο του υπό εξέταση voxel.
- Τα κέντρα των 8 voxels, που συνορεύουν με το κεντρικό voxel, μέσω των γωνιών τους, απέχουν απόσταση, ίση με  $\sqrt{3}$  μονάδες, από το κέντρο του υπό εξέταση voxel.

Συνεπώς, κατά τον υπολογισμό των στοιχείων του πίνακα GLCM, οι παραπάνω περιπτώσεις, αυξάνουν τις τιμές του στοιχείου  $P(i, j)$  κατά 1,  $\sqrt{2}$  και  $\sqrt{3}$  μονάδες αντίστοιχα ([Vallieres et al 2015](#)).

Ακολουθείται διαδικασία κανονικοποίησης του πίνακα GLCM, διαιρώντας κάθε στοιχείο, με το άθροισμα όλων των στοιχείων του πίνακα.

$$p(i, j) = \frac{P(i, j)}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} P(i, j)}$$

Το στοιχείο  $p(i, j)$  του κανονικοποιημένου πίνακα GLCM, εκφράζει την πιθανότητα, voxel έντασης  $i$  να συνορεύει με voxel έντασης  $j$ .

Τέλος, ορίστηκαν οι παρακάτω μεταβλητές, με σκοπό την απλοποίηση των μαθηματικών σχέσεων που περιγράφουν τις ακτινομικές παραμέτρους.

$$\mu_i = \sum_{i=1}^{N_g} i \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j) \quad , \quad \mu_j = \sum_{j=1}^{N_g} j \sum_{i=1}^{N_g} p(i, j)$$

$$\sigma_i = \sum_{i=1}^{N_g} (i - \mu_i)^2 \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j) \quad , \quad \sigma_j = \sum_{j=1}^{N_g} (j - \mu_j)^2 \sum_{i=1}^{N_g} p(i, j)$$

Παρακάτω, παρουσιάζονται οι στατιστικές ακτινομικές παράμετροι δεύτερης τάξης, που υπολογίστηκαν βάσει του πίνακα GLCM.

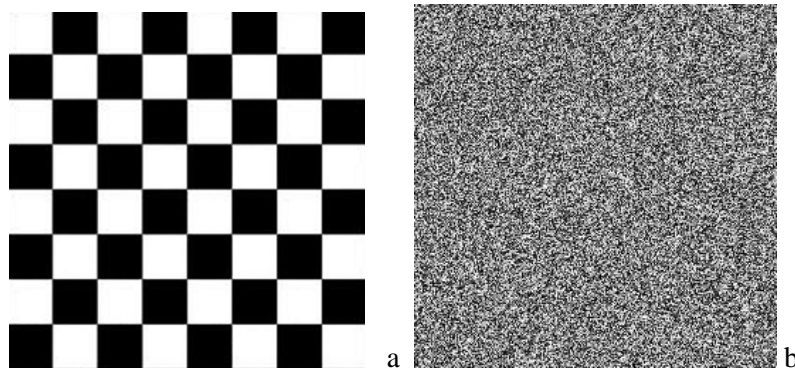
Ακτινομική παράμετρος	Μαθηματική σχέση
<b>Energy</b>	$Energy = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j)^2$
<b>Contrast</b>	$Contrast = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i-j)^2 * p(i,j)$
<b>Correlation</b>	$Correlation = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{(i - \mu_i) * (j - \mu_j) * p(i,j)}{\sigma_i * \sigma_j}$
<b>Homogeneity</b>	$Homogeneity = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p(i,j)}{1 +  i-j }$
<b>Variance</b>	$Variance = \frac{1}{N_g * N_g} * \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} [(i - \mu_i)^2 * p(i,j) + (j - \mu_j)^2 * p(i,j)]$
<b>Sum Average</b>	$Sum Average = \frac{1}{N_g * N_g} * \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} [i * p(i,j) + j * p(i,j)]$
<b>Entropy</b>	$Entropy = - \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j) * \ln p(i,j)$
<b>Dissimilarity</b>	$Dissimilarity = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g}  i-j  * p(i,j)$
<b>Autocorrelation</b>	$Autocorrelation = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} i * j * p(i,j)$

**Πίνακας 4.** Ακτινομικές παράμετροι δευτερης τάξης, υπολογισμένες βάσει του πίνακα GLCM.

Η ακτινομική παράμετρος Energy, αποτελεί μέτρο της ομοιογένειας της τριδιάστατης εικόνας, που ορίζεται από το PTV. Λαμβάνει τιμές στο διάστημα [0, 1], με χαμηλές τιμές να υποδηλώνουν PTV, όπου η διαφορά έντασης μεταξύ δύο γειτονικών voxels, παρουσιάζει έντονες διακυμάνσεις. Η τιμή 1, θα αντιστοιχούσε σε PTV, όπου κάθε voxel θα χαρακτηριζόταν από την ίδια τιμή έντασης.

Η ακτινομική παράμετρος Contrast, περιγράφει τον βαθμό μεταβολής των τιμών έντασης, των γειτονικών voxels. Ζεύγη γειτονικών voxel, που παρουσιάζουν μεγάλη διαφορά στην τιμή έντασης, μεταξύ των μελών τους, αντιστοιχούν σε PTV που χαρακτηρίζεται από υψηλή τιμή Contrast. Το εύρος τιμών της παραπάνω ακτινομικής παραμέτρου, είναι  $[0, (N_g - 1)^2]$

Η ακτινομική παράμετρος Correlation, εκφράζει τον βαθμό συσχέτισης των τιμών έντασης, μεταξύ δύο γειτονικών voxels. Λαμβάνει τιμές στο διάστημα [-1, 1], με τις οριακές τιμές να εκφράζουν απόλυτη αρνητική και θετική συσχέτιση αντίστοιχα.



Εικόνα 7. Η υφή της εικόνας a χαρακτηρίζεται από υψηλή τιμή Energy (0.381), ως συνέπεια της συγκέντρωσης της διαφοράς έντασης μεταξύ δύο γειτονικών pixels σε μεμονωμένες τιμές, ενώ υψηλή τιμή Homogeneity (0.924) παρουσιάζεται, λόγω της κυριαρχίας ζευγών γειτονικών pixels, με κοινή τιμή έντασης. Επιπλέον, η περιοδικότητα στη δομή της εικόνας, οδηγεί σε πολύ υψηλή τιμή Correlation (0.982) και χαμηλή τιμή Entropy (2.173). Η εικόνα 2 αντιστοιχεί σε ομοιογενώς καταναμεμημένο θόρυβο (uniform noise) και εμφανίζει συγκριτικά, μεγάλες διαφορές (Energy=0.004, Homogeneity=0.269, Correlation=0.002, Entropy=7.958) στα παρατηρούμενα χαρακτηριστικά υφής. Number of resampled gray levels:16 Πηγή:<https://en.wikipedia.org/wiki/Checkerboard>

Η ακτινομική παράμετρος Homogeneity, σχετίζεται με την τοπική ομοιογένεια της εικόνας. Σε αντίθεση με την ακτινομική παράμετρο Energy, η οποία επηρεάζεται μόνο από το πλήθος τιμών της διαφοράς έντασης μεταξύ δύο γειτονικών voxels, η τιμή της Homogeneity επηρεάζεται και από τις τιμές της διαφοράς. Λαμβάνει τιμές στο διάστημα  $[0, 1]$ . Εικόνες με χαρακτηριστικά υφής, που περιγράφονται από διαγώνιους πίνακες GLCM, παρουσιάζουν τον μέγιστο βαθμό Homogeneity.

Η ακτινομική παράμετρος Variance, εκφράζει τον βαθμό διασποράς, της διαφοράς έντασης μεταξύ δύο γειτονικών voxels, από την μέση τιμή.

Η ακτινομική παράμετρος Entropy χαρακτηρίζει τον βαθμό τυχειότητας των τιμών έντασης, μεταξύ δύο γειτονικών voxels. Υψηλές τιμές Entropy, εμφανίζονται σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν ζεύγη τιμών έντασης, που να κυριαρχούν στην υπό εξέταση εικόνα, με συνέπεια τα μη μηδενικά στοιχεία του πίνακα GLCM να κατανέμονται ομοιόμορφα, σε όλη την έκταση του.

Η ακτινομική παράμετρος Dissimilarity, συσχετίζεται με τον βαθμό μεταβολής των τιμών έντασης, των γειτονικών voxels, κατά παρόμοιο τρόπο με την αντίθεση του πίνακα GLCM. Οι δύο αυτές ακτινομικές παράμετροι παρουσιάζουν κοινή συμπεριφορά, διαφέροντας μόνο στην συνεισφορά του στοιχείου  $p(i, j)$ , στην τιμή του αθροίσματος, με την τιμή της Contrast να είναι πάντα ελαφρώς μεγαλύτερη, εξαιτίας του αυξημένου βάρους που προσδίδει ο συντελεστής  $(i - j)^2$ . Λαμβάνει τιμές στο διάστημα  $[0, 1]$ .

Η ακτινομική παράμετρος Autocorrelation, εκφράζει ποσοτικά την τραχύτητα της υφής της εικόνας.

### Στατιστικές ακτινομικές παράμετροι ανώτερης τάξης

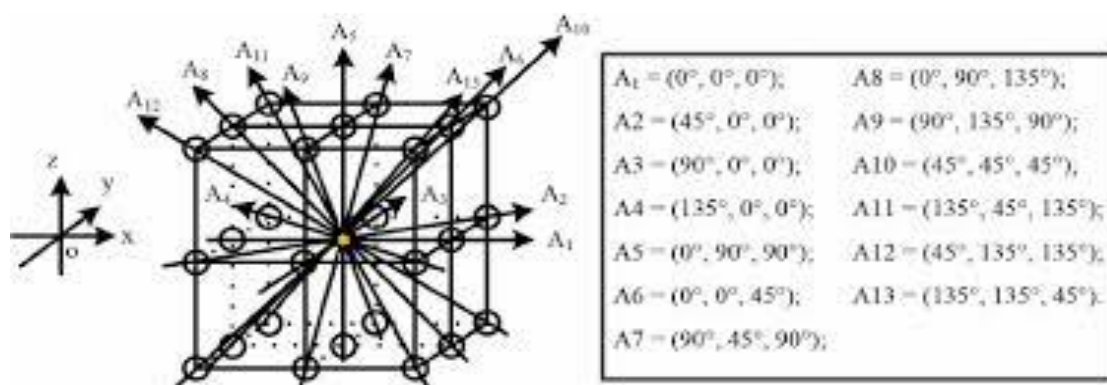
Οι ακτινομικές παράμετροι της κατηγορίας αυτής, αποτελούν μέσο για την ποσοτική περιγραφή της υφής της τριδιάστατης εικόνας, λαμβάνοντας υπόψιν τις σχέσεις των τιμών των γειτονικών voxels, που ανήκουν υπό εξέταση περιοχή (PTV). Σε αντίθεση με τις ακτινομικές παραμέτρους δεύτερης τάξης, εξετάζονται οι σχέσεις μεταξύ των γειτονικών voxels, χωρίς κάποιον περιορισμό, όσον αφορά το πλήθος τους.

Το πρώτο στάδιο για την εξαγωγή των ακτινομικών παραμέτρων ανώτερης τάξης, ταυτίζεται με την διαδικασία re-sampling των τιμών των voxels, της περιοχής του ιστού που ορίζεται από το PTV, σε νέα επίπεδα έντασης, που ακολουθείται κατά τον υπολογισμό των στατιστικών παραμέτρων δεύτερης τάξης.

Στην συνέχεια, κατά αντιστοιχία με την διαδικασία υπολογισμού των ακτινομικών παραμέτρων δεύτερης τάξης, υπολογίζονται οι πίνακες GLRLM ([Galloway et al 1975](#)), GLSZM ([Thibault et al 2009](#)) και NGTDM ([Amadasun et al 1989](#)).

### GLRLM

Ο πίνακας GLRLM αποτελείται από  $N_g$  γραμμές και  $L_r$  στήλες, όπου  $N_g$  ο αριθμός των τιμών έντασης, που προέκυψαν ύστερα από την διαδικασία re-sampling και  $L_r$  το μήκος (εκφρασμένο σε πλήθος voxels) του μέγιστου ευθύγραμμου τμήματος (run), που ανήκει σε κάποια από τις 13 διευθύνσεις, που ορίζονται στον ομοιόμορφα κβαντισμένο (οι απεικονίσεις CBCT των ασθενών, χαρακτηρίζονται από ισοτροπική χωρική διακριτική ανάλυση) τριδιάστατο χώρο και αποτελείται από γειτονικά voxels, που χαρακτηρίζονται από κοινή τιμή έντασης.



Εικόνα 8. Οι 13 διευθύνσεις που ορίζονται στον ομοιόμορφα διακριτοποιημένο 3D χώρο. Πηγή: Journal of Digital Imaging 28(1):99-115 August 2014

Το  $P(i, j)$  στοιχείο του πίνακα, καταμετρά το πλήθος των runs, μήκους  $j$ , που ανήκουν σε τυχούσα διεύθυνση και αποτελούνται από voxels εντάξης  $i$ . Ένα voxel μπορεί να αποτελεί τμήμα πολλαπλών runs, που βρίσκονται σε διαφορετικές διευθύνσεις. Κατά αναλογία με τον πίνακα GLCM, τα runs συνεισφέρουν κατά διαφορετικό τρόπο ([Vallieres et al 2015](#)), στον υπολογισμό των στοιχείων του πίνακα GLRLM, αναλόγως της απόστασης μεταξύ των κέντρων των voxels, από τα οποία αποτελούνται

- i. runs, αποτελούμενα από voxels, των οποίων τα κέντρα απέχουν απόσταση ίση με μία μονάδα, αυξάνουν το  $P(i, j)$  στοιχείο του πίνακα κατά μία μονάδα.
- ii. runs, αποτελούμενα από voxels, των οποίων τα κέντρα απέχουν απόσταση ίση με  $\sqrt{2}$  μονάδες, αυξάνουν το  $P(i, j)$  στοιχείο του πίνακα κατά  $\sqrt{2}$  μονάδες.
- iii. runs, αποτελούμενα από voxels, των οποίων τα κέντρα απέχουν απόσταση ίση με  $\sqrt{3}$  μονάδες, αυξάνουν το  $P(i, j)$  στοιχείο του πίνακα κατά  $\sqrt{3}$  μονάδες.

Τελος, όπως και κατά την διαδικασία υπολογισμού των ακτινομικών παραμέτρων δεύτερης τάξης, ακολουθείται διαδικασία κανονικοποίησης του πίνακα GLRLM, διαιρώντας κάθε στοιχείο, με το άθροισμα όλων των στοιχείων του πίνακα.

$$p(i, j) = \frac{P(i, j)}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} P(i, j)}$$

Το στοιχείο  $p(i, j)$  του κανονικοποιημένου πίνακα GLRLM, εκφράζει το ποσοστό των runs, μήκους  $j$  voxels και ένταξης  $i$ , ως προς το σύνολο των runs.

Κατά αναλογία με τον πίνακα GLCM, ορίστηκαν οι παρακάτω μεταβλητές, με σκοπό την απλοποίηση των μαθηματικών σχέσεων που περιγράφουν τις ακτινομικές παραμέτρους.

$$\mu_i = \sum_{i=1}^{N_g} i \sum_{j=1}^{L_r} p(i, j) , \quad \mu_j = \sum_{j=1}^{L_r} j \sum_{i=1}^{N_g} p(i, j)$$

Παρακάτω, παρουσιάζονται οι στατιστικές παράμετροι ανώτερης τάξης, που υπολογίστηκαν βάσει του πίνακα GLRLM.

Ακτινομική παράμετρος	Μαθηματική σχέση
Short Run Emphasis	$SRE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} \frac{p(i,j)}{j^2}$
Long Run Emphasis	$LRE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} j^2 * p(i,j)$
Gray-Level Nonuniformity	$GLN = \sum_{i=1}^{N_g} \left( \sum_{j=1}^{L_r} p(i,j) \right)^2$
Run-Length Nonuniformity	$RLN = \sum_{j=1}^{L_r} \left( \sum_{i=1}^{N_g} p(i,j) \right)^2$
Run Percentage	$RP = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} p(i,j)}{\sum_{j=1}^{L_r} j \sum_{i=1}^{N_g} p(i,j)}$
Low Gray-Level Run Emphasis	$LGRE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} \frac{p(i,j)}{i^2}$
High Gray-Level Run Emphasis	$HGRE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} i^2 * p(i,j)$
Short Run Low Gray-Level Emphasis	$SRLGE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} \frac{p(i,j)}{i^2 * j^2}$
Short Run High Gray-Level Emphasis	$SRHGE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} \frac{i^2 * p(i,j)}{j^2}$
Long Run Low Gray-Level Emphasis	$LRLGE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} \frac{j^2 * p(i,j)}{i^2}$
Long Run High Gray-Level Emphasis	$LRHGE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} i^2 * j^2 * p(i,j)$
Gray-Level Variance	$GLV = \frac{1}{N_g * L_r} * \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} (i * p(i,j) - \mu_i)^2$
Run-Length Variance	$RLV = \frac{1}{N_g * L_r} * \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} (j * p(i,j) - \mu_j)^2$

**Πίνακας 5. Ακτινομικές παράμετροι ανώτερης τάξης, υπολογισμένες βάσει του πίνακα GLRLM.**

Οι ακτινομικές παράμετροι Short Run και Long Run Emphasis εκφράζουν την υπεροχή των runs μικρού και μεγάλου μήκους αντίστοιχα, στο σύνολο των runs, ανεξαρτήτως τιμής έντασης.

Η ακτινομική παράμετρος Gray-Level Nonuniformity, εκφράζει τον βαθμό συγκέντρωσης της πλειοψηφίας των runs, ανεξαρτήτως του μήκους τους, σε μεμονωμένες τιμές έντασης.

Η ακτινομική παράμετρος Run-Length Nonuniformity, εκφράζει τον βαθμό στον οποίο κυριαρχούν runs περιορισμένων τιμών μήκους, ανεξαρτήτως της έντασης των voxels από τα οποία αποτελούνται.

Η ακτινομική παράμετρος Run Percentage, εκφράζει το ποσοστό των runs, ανεξαρτήτως τιμής έντασης, ως προς τον συνολικό αριθμό voxels.

Οι ακτινομικές παράμετροι Low Gray-Level Run και High Gray-Level Run Emphasis εκφράζουν την υπεροχή των runs, χαμηλής και υψηλής τιμής έντασης αντίστοιχα, ανεξαρτήτως μήκους.

Οι ακτινομικές παράμετροι Short Run Low Gray-Level και Short Run High Gray-Level Emphasis, εκφράζουν την υπεροχή των runs μικρού μήκους, που αποτελούνται από voxels χαμηλής και υψηλής έντασης αντίστοιχα.



Εικόνα 9. Η υφή της εικόνας a χαρακτηρίζεται από περιορισμένο πλήθος long runs, στην κάθετη διεύθυνση και απο ένα τεράστιο πλήθος short runs σε όλες τις υπόλοιπες διευθύνσεις. Επίσης η ένταση των runs παρουσιάζεται ομοιόμορφα κατανομημένη σε όλα τα επίπεδα έντασης ( $GLN=0.082$ ) ενώ κυριαρχούν πλήρως τα runs μικρού και μεγάλου μήκους ( $RLN=0.779$ ). Αντιθέτως η εικόνα b, χαρακτηρίζεται από την πλήρη απουσία long runs ( $SRE=0.602$ ), με την ένταση του 40% των εμφανιζόμενων, short και medium runs, να συγκεντρώνεται στις δύο ακραίες τιμές έντασης. Number of re-sampled gray levels:16

Πηγές:<http://hdwallpape.com/NiceHDWallpaper.php?HDWallpaper=1411>,<https://smediacacheak0.pinimg.com/originals/18/06/d1/1806d1fe5199d49105ca1392b6182560.jpg>

Οι ακτινομικές παράμετροι Long Run Low Gray-Level και Long Run High Gray-Level Emphasis, εκφράζουν την υπεροχή των runs μεγάλου μήκους, που αποτελούνται από voxels χαμηλής και υψηλής έντασης αντίστοιχα.

Η ακτινομική παράμετρος Gray-Level Variance εκφράζει την διασπορά που παρουσιάζουν τα runs, αναφορικά με την τιμή της έντασης των voxels, από τα οποία αποτελούνται.

Η ακτινομική παράμετρος Run-Length Variance εκφράζει την διασπορά που παρουσιάζουν τα runs, αναφορικά με την τιμή του μήκους τους, ανεξαρτήτως της έντασης των voxels τους.



## GLSZM

Ο πίνακας GLSZM, αποτελεί μία γενίκευση του πίνακα GLRLM. Αποτελείται από  $N_g$  γραμμές και  $L_z$  στήλες, όπου  $N_g$  ο αριθμός των τιμών έντασης, που προέκυψαν ύστερα από την διαδικασία re-sampling και  $L_z$  το μέγεθος (εκφρασμένο σε πλήθος voxels) της μέγιστης τριδιάστατης ζώνης, που αποτελείται από γειτονικά voxels, που χαρακτηρίζονται από κοινή τιμή έντασης. Το  $P(i, j)$  στοιχείο του πίνακα, καταμετρά το πλήθος των ζωνών, μεγέθους  $j$ , που αποτελούνται από voxels έντασης  $i$ . Ένα voxel μπορεί να αποτελεί τμήμα μίας και μοναδικής τριδιάστατης ζώνης.

Τέλος, ακολουθείται διαδικασία κανονικοποίησης του πίνακα GLSZM, διαιρώντας κάθε στοιχείο, με το άθροισμα όλων των στοιχείων του πίνακα.

$$p(i, j) = \frac{P(i, j)}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} P(i, j)}$$

Το στοιχείο  $p(i, j)$  του κανονικοποιημένου πίνακα GLSZM, εκφράζει το ποσοστό των ζωνών, μεγέθους  $j$  voxels και έντασης  $i$ , επί του συνόλου των ζωνών.

Κατά αναλογία με τον πίνακα GLRLM, ορίστηκαν οι παρακάτω μεταβλητές, με σκοπό την απλοποίηση των μαθηματικών σχέσεων που περιγράφουν τις ακτινολογικές παραμέτρους.

$$\mu_i = \sum_{j=1}^{L_z} j \sum_{i=1}^{N_g} p(i, j) \quad , \quad \mu_j = \sum_{i=1}^{N_g} i \sum_{j=1}^{L_z} p(i, j)$$

Παρακάτω, παρουσιάζονται οι στατιστικές παράμετροι ανώτερης τάξης, που υπολογίστηκαν βάσει του πίνακα GLSZM.

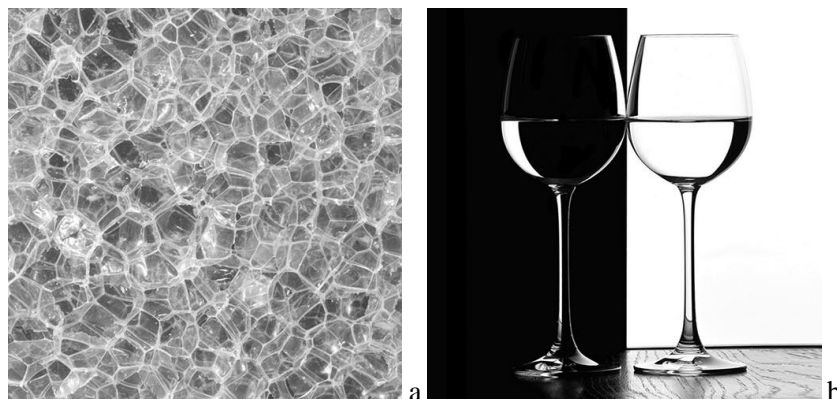
Ακτινομική παράμετρος	Μαθηματική σχέση
Small Zone Emphasis	$SZE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} \frac{p(i,j)}{j^2}$
Large Zone Emphasis	$LZE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} j^2 * p(i,j)$
Gray-Level Nonuniformity	$GLN = \sum_{i=1}^{N_g} \left( \sum_{j=1}^{L_z} p(i,j) \right)^2$
Zone-Size Nonuniformity	$ZSN = \sum_{j=1}^{L_z} \left( \sum_{i=1}^{N_g} p(i,j) \right)^2$
Zone Percentage	$ZP = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} p(i,j)}{\sum_{j=1}^{L_z} j \sum_{i=1}^{N_g} p(i,j)}$
Low Gray-Level Zone Emphasis	$LGZE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} \frac{p(i,j)}{i^2}$
High Gray-Level Zone Emphasis	$HGZE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} i^2 * p(i,j)$
Small Zone Low Gray-Level Emphasis	$SZLGE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} \frac{p(i,j)}{i^2 * j^2}$
Small Zone High Gray-Level Emphasis	$SZHGE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} \frac{i^2 * p(i,j)}{j^2}$
Large Zone Low Gray-Level Emphasis	$LZLGE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} \frac{j^2 * p(i,j)}{i^2}$
Large Zone High Gray-Level Emphasis	$LZHGE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} i^2 * j^2 * p(i,j)$
Gray-Level Variance	$GLV = \frac{1}{N_g * L_r} * \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} (i * p(i,j) - \mu_i)^2$
Zone-Size Variance	$ZSV = \frac{1}{N_g * L_r} * \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} (j * p(i,j) - \mu_j)^2$

Πίνακας 6. Ακτινομικές παράμετροι ανώτερης τάξης, υπολογισμένες βάσει του πίνακα GLSZM.

Οι ακτινομικές παράμετροι Small Zone και Large Zone Emphasis εκφράζουν την υπεροχή των ζωνών μικρού και μεγάλου μεγέθους αντίστοιχα, στο σύνολο των ζωνών, ανεξαρτήτως τιμής έντασης.

Η ακτινομική παράμετρος Gray-Level Nonuniformity, εκφράζει τον βαθμό συγκέντρωσης της πλειοψηφίας των ζωνών, ανεξαρτήτως του μεγέθους τους, σε μεμονωμένες τιμές έντασης.

Η ακτινολογική παράμετρος Zone Size Nonuniformity, εκφράζει τον βαθμό στον οποίο κυριαρχούν ζώνες περιορισμένων τιμών μεγεθών, ανεξαρτήτως της έντασης των voxels από τα οποία αποτελούνται.



Εικόνα 10. Η υφή της εικόνας *a* χαρακτηρίζεται από αυξημένο πλήθος ζωνών μικρής έκτασης ( $SZE=0.531$  και  $LZE=101.403$ ), οι οποίες κατανέμονται ομοιόμορφα στα 16 επίπεδα έντασης ( $GLN=0.100$ ). Αντιθέτως, η εικόνα *b*, χαρακτηρίζεται τόσο από μικρής έκτασης ζώνες ( $SZE=0.611$ ), όσο και από ζώνες που καταλαμβάνουν περιοχές, που αντιστοιχούν στο 45% της συνολικής επιφάνειας της εικόνας ( $LZE = 2.09 * 10^6$ ), με απουσία ζωνών μεσαίας έκτασης ( $ZSN=0.347$ ). Number of re-sampled gray levels:16

Πηγή: <http://sipi.usc.edu/database/database.php?volume=textures>

Η ακτινολογική παράμετρος Zone Percentage, εκφράζει το ποσοστό των ζωνών, ανεξαρτήτως τιμής έντασης, ως προς τον συνολικό αριθμό voxels.

Οι ακτινολογικές παράμετροι Low Gray-Level Zone και High Gray-Level Zone Emphasis εκφράζουν την υπεροχή των ζωνών, χαμηλής και υψηλής τιμής έντασης αντίστοιχα, ανεξαρτήτως μεγέθους.

Οι ακτινολογικές παράμετροι Small Zone Low Gray-Level και Small Zone High Gray-Level Emphasis, εκφράζουν την υπεροχή των ζωνών μικρού μεγέθους, που αποτελούνται από voxels χαμηλής και υψηλής έντασης αντίστοιχα.

Οι ακτινολογικές παράμετροι Large Zone Low Gray-Level Emphasis και Large Zone High Gray-Level Emphasis εκφράζουν την υπεροχή των ζωνών μεγάλου μεγέθους, που αποτελούνται από voxels χαμηλής και υψηλής έντασης αντίστοιχα.

Η ακτινολογική παράμετρος Gray-Level Variance εκφράζει την διασπορά που παρουσιάζουν οι ζώνες, αναφορικά με την τιμή της έντασης των voxels, από τα οποία αποτελούνται.

Η ακτινολογική παράμετρος Zone Size Variance εκφράζει την διασπορά που παρουσιάζουν οι ζώνες, αναφορικά με την τιμή του μεγέθους τους, ανεξαρτήτως της έντασης των voxels τους.

## NGTDM

Ο πίνακας NGTDM ([Amadasun et al 1989](#)), αποτελεί ένα ακόμα μέσο ποσοτικής περιγραφής της υφής της τριδιάστατης εικόνας, εξετάζοντας τις διαφορές στις τιμές μεταξύ των γειτονικών voxels. Οι ακτινομικές παράμετροι που υπολογίζονται βάσει του παραπάνω πίνακα, αποτελούν προσέγγιση, του τρόπου με τον οποίο γίνονται αντιληπτά τα χαρακτηριστικά υφής της εικόνας, από τον ανθρώπινο εγκέφαλο. Αποτελείται από  $N_g$  στοιχεία, όπου  $N_g$  ο αριθμός των τιμών έντασης, που προέκυψαν ύστερα από την διαδικασία re-sampling των τιμών των voxels. Το  $P(i)$  στοιχείο του πίνακα NGTDM, ισούται με το άθροισμα των (απολύτων) διαφορών, της τιμής έντασης  $i$ , με τον μέσο όρο των εντάσεων, των 26 voxels που ανήκουν στη γειτονιά καθενός από τα voxels έντασης  $i$ .

$$P(i) = \sum_{N_i} |i - \text{Mean}(k, l, m)| ,$$

όπου  $N_i$  τα voxels έντασης  $i$  και  $\text{Mean}(k, l, m)$  ο μέσος όρος των εντάσεων, στις οποίες ανήκουν τα 26 γειτονικά voxels, με την θέση του υπό εξέταση voxel να προσδιορίζεται από τους δείκτες  $(k, l, m)$

Κατά αναλογία με τους πίνακες GLCM και GLRLM, τα 26 voxels που συνιστούν την γειτονιά του κάθε voxel έντασης  $i$ , συμμετέχουν με διαφορετική βαρύτητα στον υπολογισμό του μέσου όρου των τιμών έντασης ([Vallieres et al 2015](#)).

$$\text{Mean}(k, l, m) = \frac{\sum_{n=-1}^1 \sum_{o=-1}^1 \sum_{p=-1}^1 W_{n,o,p} * \text{voxel's intensity}(k + n, l + o, m + p)}{\sum_{n=-1}^1 \sum_{o=-1}^1 \sum_{p=-1}^1 W_{n,o,p}}$$

$$W_{n,o,p} = \left\{ \begin{array}{ll} 1 , & \text{αν } |k - n| + |l - o| + |m - p| = 1 \\ \frac{1}{\sqrt{2}} , & \text{αν } |k - n| + |l - o| + |m - p| = 2 \\ \frac{1}{\sqrt{3}} , & \text{αν } |k - n| + |l - o| + |m - p| = 3 \end{array} \right\} , (n, o, p) \neq (0,0,0)$$

Οι ποσότητες  $n_i$  και  $(N_g)_{eff}$  που εμφανίζονται στην μαθηματική έκφραση των ακτινομικών παραμέτρων, αφορούν το ποσοστό των voxels με ένταση  $i$  και το πλήθος των τιμών έντασης αντίστοιχα, για τις οποίες υπάρχει τουλάχιστον ένα voxel, στην υπό εξέταση περιοχή.

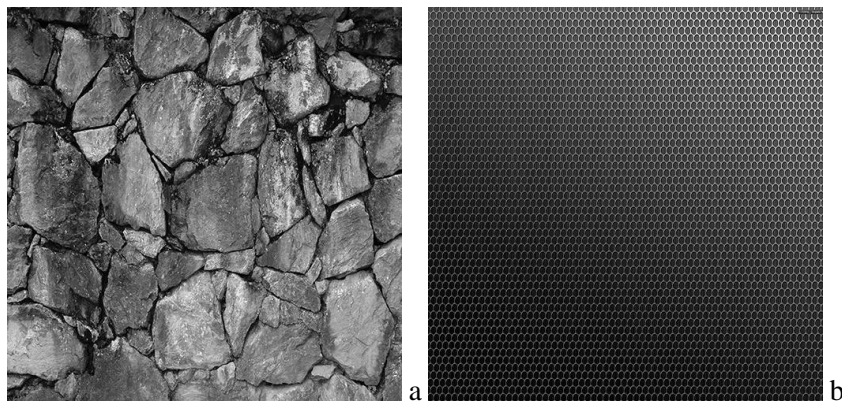
Παρακάτω, παρουσιάζονται οι στατιστικές παράμετροι ανώτερης τάξης, που υπολογίστηκαν βάσει του πίνακα NGTDM.

Ακτινομική παράμετρος	Μαθηματική σχέση
<b>Coarseness</b>	$Coarseness = \left[ \varepsilon + \sum_{i=1}^{N_g} n_i * P(i) \right]^{-1}$
<b>Contrast</b>	$Contrast = \left[ \frac{1}{(N_g)_{eff} * [(N_g)_{eff} - 1]} * \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} n_i n_j (i - j)^2 \right] \left[ \frac{1}{N} * \sum_{i=1}^{N_g} P(i) \right]$
<b>Busyness</b>	$Busyness = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} n_i * P(i)}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (n_i - n_j)}, \quad n_i \neq 0, \quad n_i \neq 0$
<b>Complexity</b>	$Complexity = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{ i - j  [n_i * P(i) + n_j * P(j)]}{N(n_j + n_j)}, \quad n_i \neq 0, \quad n_i \neq 0$
<b>Strength</b>	$Strength = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (n_j + n_j)(i - j)^2}{\varepsilon + \sum_{i=1}^{N_g} P(i)}, \quad n_i \neq 0, \quad n_i \neq 0$

**Πίνακας 7.** Ακτινομικές παράμετροι ανώτερης τάξης, υπολογισμένες βάσει του πίνακα NGTDM.

Η Coarseness, αποτελεί την σημαντικότερη ακτινομική παράμετρο που βασίζεται στον πίνακα NGTDM και συσχετίζεται με τον τρόπο που αντιλαμβάνεται ο ανθρώπινος εγκέφαλος, την κοκκίαση (granularity) της εικόνας.

Η ακτινομική παράμετρος Contrast, συνδέεται με τις διακυμάνσεις των τιμών έντασης, μεταξύ των γειτονικών voxels. Υψηλές τιμές Contrast, υποδηλώνουν εικόνα, όπου χαρακτηρίζεται από έντονη τοπική αναμοιογένεια.



**Εικόνα 11.** Η υφή της εικόνας a χαρακτηρίζεται από αυξημένη τιμή Coarseness ( $5.183 * 10^{-5}$ ) και Strength (0.005), σε σύγκριση με την εικόνα b ( $2.659 * 10^{-5}$  και 0.003 αντίστοιχα). Αντιθέτως, οι συνεχείς μεταβολές των τιμών έντασης των διαδοχικών pixels της εικόνας b, έχουν ως συνέπεια την εμφάνιση υψηλής τιμής Busyness (652.721), σε σχέση με την εικόνα a (175.748). Number of re-sampled gray levels:16

Πηγή: <http://sipi.usc.edu/database/database.php?volume=textures>

Η ακτινομική παράμετρος Busyness περιγράφει την (χωρική) κλίμακα, μέσα στην οποία συντελείται η μεταβολή των τιμών έντασης των voxels. Υψηλή τιμή Busyness, ισοδυναμεί με μεταβολές (ακόμα και μικρού μέτρου) των τιμών έντασης, μεταξύ των διαδοχικών voxels.

Τέλος, η ακτινομική παράμετρος Complexity, εκφράζει την ποσότητα της οπτικής πληροφορίας (visual information content) που περιέχεται στην εικόνα, ενώ η ακτινομική παράμετρος Strength ενσωματώνει τις παραμέτρους Coarseness και Busyness και εκφράζει τον βαθμό στον οποίο γίνονται αντιληπτές οι βασικές δομές που συνιστούν την τριδιάστατη εικόνα και προσδίδουν σε αυτήν, τα χαρακτηριστικά υφής.

#### 4.3.2.3 Μετασχηματισμός Wavelet

Ο μετασχηματισμός Wavelet αποτελεί μέσο προσδιορισμού του φασματικού περιεχόμενου ενός σήματος, το οποίο χαρακτηρίζεται από φάσμα συχνοτήτων, που μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου. Σε αντίθεση με τον μετασχηματισμό STFT, χαρακτηρίζεται από μεταβλητή χρονική (temporal) και συχνοτική (frequency) διακριτική ανάλυση (υπακούοντας πάντα την αρχή της απροσδιοριστίας), παρέχοντας την δυνατότητα

- i. για ακριβή χρονικό εντοπισμό των υψηλόσυχων συνιστωσών ενός σήματος (υψηλή χρονική διακριτική ανάλυση),
- ii. επίτευξης υψηλής διακριτικής ανάλυσης, στο πεδίο των συχνοτήτων, για τις συνιστώσες χαμηλότερης συχνότητας

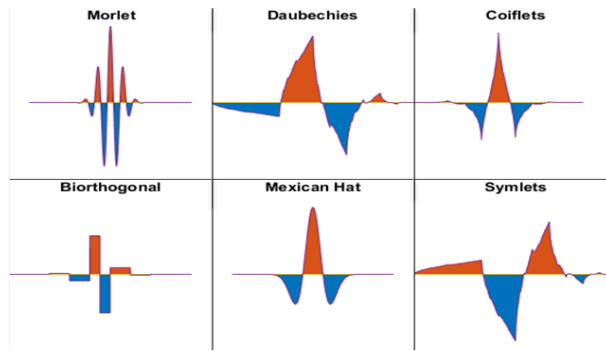
Ο μετασχηματισμός Wavelet, συνίσταται στην ανάλυση ενός τετραγωνικά ολοκληρώσιμου σήματος, με την χρήση ενός συνόλου συναρτήσεων (wavelet family), αυστηρά εντοπισμένων στον χρόνο, οι οποίες αποτελούν πλήρη βάση του  $L^2$  και παράγονται από την συνάρτηση γεννήτορα (mother wavelet), εφαρμόζοντας διαδοχικές χρονικές μετατοπίσεις (translations) και dilations.

Ο (συνεχής) μετασχηματισμός wavelet περιγράφεται από την σχέση

$$c_{a,b} = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) * \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) dt$$

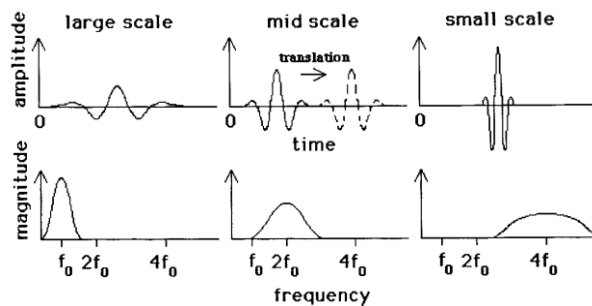
οπου η συνάρτηση  $\psi(t)$ , αποτελεί την συνάρτηση γεννήτορα, ενώ οι παράμετροι  $a, b$  αντιστοιχούν στις παραμέτρους κλίμακας και μετατόπισης, και λαμβάνουν τιμές στο  $(0, \infty)$  και  $(-\infty, \infty)$  αντίστοιχα. Ο όρος  $\frac{1}{\sqrt{a}}$  αποτελεί παράγοντα κανονικοποίησης της ενέργειας της συνάρτησης wavelet, στις διάφορες

$$\text{κλίμακες, } \int_{-\infty}^{\infty} \left| \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \right|^2 dt = 1$$



Εικόνα 12. Ένα ενδεικτικό σύνολο οικογενειών Wavelet, που χρησιμοποιούνται σε πλήθος εφαρμογών. Πηγή: <https://www.mathworks.com/videos/understanding-wavelets-part-3-an-example-application-of-the-discrete-wavelet-transform-121284.html>

Στην βιβλιογραφία συναντάται πλήθος διαφορετικών οικογενειών wavelets, οι οποίες βάσει των ιδιοτήτων τους, βρίσκουν εφαρμογή σε ένα ευρύ φάσμα δραστηριοτήτων, όπως η επεξεργασία σήματος και εικόνας, η συμπίεση δεδομένων και η αναγνώριση μοτίβων (pattern recognition) (Sifuzzaman et all 2009). Το φασματικό περιεχόμενο των παράγωγων συναρτήσεων κάθε οικογένειας wavelet, είναι άμεσα συσχετισμένο με τον βαθμό του χρονικού εντοπισμού τους. Συναρτήσεις wavelet με μικρές τιμές της σταθεράς κλίμακας, αποτελούνται από ένα ευρύ σύνολο (υψηλών) συχνοτήτων, σε αντίθεση με τις συναρτήσεις που εκτείνονται στον χρόνο και παρουσιάζουν πιο περιορισμένο φάσμα (χαμηλών) συχνοτήτων.



Εικόνα 13. Το φασματικό περιεχόμενο κάθε παράγωγης συνάρτησης wavelet, εξάρταται από τον παράγοντα κλίμακας. Πηγή: Elsevier, Brain and Language, Volume 66, Issue 1, January 1999, Pages 7–60

Η αριθμητική υλοποίηση του συνεχούς μετασχηματισμού Wavelet, συνίσταται στην διακριτοποίηση της παραμέτρου κλίμακας, η οποία πλέον λαμβάνει τιμές  $2^{j/\nu}$ , όπου  $\nu$  ένας ακέραιος μεγαλύτερος της μονάδας και  $j=1,2,3,\dots$ . Η παράμετρος χρονικής μετατόπισης διακριτοποιείται, λαμβάνοντας ακέραιες τιμές και τα μέλη της οικογένειας wavelet, περιγράφονται από την σχέση

$$\sqrt{\frac{1}{2^{j/\nu}}} \psi\left(\frac{n-m}{2^{j/\nu}}\right)$$

Το μειονέκτημα του συνεχούς μετασχηματισμού Wavelet, είναι ο μεγάλος βαθμός συσχέτισης μεταξύ των συντελεστών που αντιστοιχούν σε διαδοχικές κλίμακες και χρονικές στιγμές, με αποτέλεσμα την

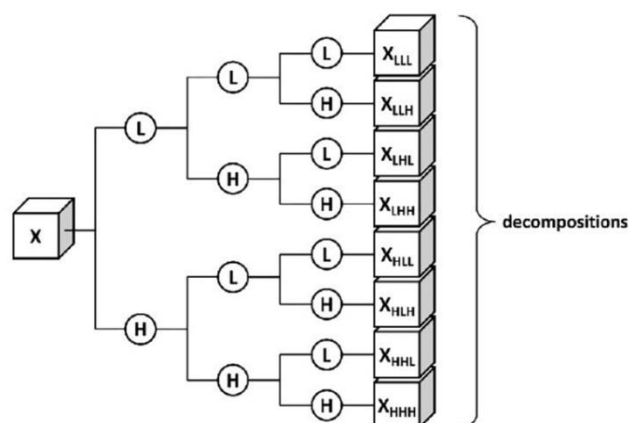
παροχή τετριμμένης πληροφορίας για το σύνολο των αναλυτικών εφαρμογών (Samar 2015). Αντιθέτως, κατά τον διακριτό μετασχηματισμό (Undecimated Discrete Wavelet Transform), ο παράγοντας κλίμακας διακριτοποιείται κατά δυνάμεις του 2 (ο παράγοντας χρονικής μετατόπισης συνεχίζει να λαμβάνει ακέραιες τιμές  $m=0,1,2,\dots$ ), που έχει ως συνέπεια

- i. την παροχή λιγότερο τετριμμένης πληροφορίας, σε σχέση με τον συνεχή μετασχηματισμό
- ii. την αποδοτικότερη υλοποίηση του (από την σκοπιά των υπολογιστικών απαιτήσεων), καθώς έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή  $(L+1)*N$  συντελεστών (όπου  $L$  το επίπεδο του μετασχηματισμού και  $N$  το μήκος του αρχικού σήματος), σε σχέση το σύνολο των  $M*N$  συντελεστών που παράγονται, κατά την υλοποίηση του συνεχούς μετασχηματισμού (όπου  $M$  το πλήθος των διαφορετικών κλιμάκων που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση)

Στην παρούσα μελέτη, η ανάλυση στηρίχθηκε στα Coif1 wavelets και υλοποιήθηκε εφαρμόζοντας τον **διακριτό μετασχηματισμό 1<sup>ου</sup> επιπέδου (1<sup>st</sup> Level Undecimated Discrete Wavelet Transform)**, που συνίσταται στην εφαρμογή ενός χαμηλοπερατού (Low pass decomposition filter) και ενός υψηλοπερατού φίλτρου αποσύνθεσης (High pass decomposition filter), τα οποία αναλύουν το αρχικό σήμα, στους συντελεστές προσέγγισης και λεπτομέρειας. Οι συντελεστές προσέγγισης και λεπτομέρειας, με την χρήση των αντίστοιχων φίλτρων ανασύνθεσης, συνθέτουν τα σήματα προσέγγισης (χαμηλόσυχνου φασματικού περιεχομένου) και λεπτομέρειας (υψηλόσυχνου φασματικού περιεχομένου), ο συνδυασμός των οποίων, ανακατασκευάζει πλήρως το αρχικό σήμα.

Η τριδιάστατη φύση των δεδομένων, δημιούργησε την ανάγκη για εφαρμογή ενός τριδιάστατου διακριτού μετασχηματισμού (3D 1<sup>st</sup> Level UDWT), που υλοποιήθηκε εφαρμόζοντας διαδοχικά τον μονοδιάστατο 1<sup>st</sup> Level UDWT, κατά μήκος των διευθύνσεων που ορίζονται από το κάθετο διάνυσμα στο οβελιαίο, στεφανιαίο και εγκάρσιο επίπεδο αντίστοιχα ([Kucukelbir et al 2012](#)). Η εφαρμογή του μετασχηματισμού **στα πρωτογενή δεδομένα (HU)**, οδήγησε σε οκτώ νέες αναπαραστάσεις της περιοχής ενδιαφέροντος (PTV), κάθε μία από τις οποίες χαρακτηρίζεται από διαφορετικό φασματικό περιεχόμενο (HHH, HHL, HLH, HLL, LHH, LHL, LLH και LLL).





**Εικόνα 2.** Η διαδοχική εφαρμογή του μονοδιάστατου μετασχηματισμού UDWT, σε κάθε μία από τις τρεις διευθύνσεις που ορίζονται από το κάθετο διάνυσμα στο οβελιαίο, στεφανιαίο και εγκάρσιο επίπεδο αντίστοιχα, οδηγεί σε 8 νέες αναπαραστάσεις της υπό εξέταση περιοχής. Πηγή: Nature Communications 5, Article number: 4006 (2014), doi:10.1038/ncomms5006

Το μικρότερο ορθογώνιο παραλληλεπίπεδο, στο οποίο περιέχεται η περιοχή ενδιαφέροντος (PTV), αποτέλεσε το χωρίο, πάνω στο οποίο εφαρμόστηκε ο μετασχηματισμός UDWT. Το πρόβλημα της ύπαρξης τιμών NaN, που αντιστοιχούν σε voxels που δεν ανήκουν στην περιοχή ενδιαφέροντος, αντιμετωπίστηκε με την συνεχή επέκταση της συνοριακής επιφάνειας του PTV. Κατά το πρώτο επίπεδο επέκτασης, τα voxels με τιμή NaN, που συνορεύουν με voxels του PTV, λαμβάνουν την διάμεσο τιμή HU των γειτονικών voxels (γειτονικά voxels που δεν ανήκουν στο PTV, δεν λαμβάνονται υπόψιν). Η ολοκλήρωση του πρώτου επιπέδου επέκτασης, έχει ως συνέπεια τον σχηματισμό ενός διευρυμένου «PTV», το οποίο και χρησιμοποιείται για την υλοποίηση του επόμενου επιπέδου επέκτασης. Η διαδικασία επέκτασης συνεχίζεται εως ότου αντικατασταθούν οι τιμές όλων των NaN voxels. Σε κάθε επίπεδο επέκτασης, τα NaN voxels, των οποίων η τιμή αντικαθίσταται, δεν συμμετέχουν στον υπολογισμό της διάμεσου τιμής, με την οποία αντικαθίσταται η τιμή των υπολοίπων NaN voxels, κατά το συγκεκριμένο επίπεδο επέκτασης.

Η εφαρμογή του μετασχηματισμού UDWT, έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία οκτώ νέων αναπαραστάσεων, κάθε μία από τις οποίες έχει πλήθος στοιχείων, ίσο με το πλήθος των voxels του χωρίου, όπου εφαρμόστηκε ο μετασχηματισμός. Γνωρίζοντας πως ο μετασχηματισμός UDWT, χαρακτηρίζεται από αναλλοiotητα στις μετατοπίσεις (shift invariant) και με σκοπό την αποφυγή πληροφορίας που δεν σχετίζεται με το φασματικό περιεχόμενο των υποπεριοχών του PTV, εφαρμόστηκε η αρχική περιχάραξη της υπό εξέταση περιοχής (delineation of PTV), σε κάθε μία από τις οκτώ αναπαραστάσεις, απορρίπτοντας τα στοιχεία που αντιστοιχούν σε voxels εκτός του PTV.

Στη συνέχεια, για κάθε μία από τις οκτώ αναπαραστάσεις, υπολογίστηκαν οι ακτινικές στατιστικές παράμετροι πρώτης, δεύτερης και ανώτερης τάξης, κατά απόλυτη αναλογία με τον υπολογισμό των ακτινικών παραμέτρων, βάσει των δεδομένων σχετικής πυκνότητας των ιστών(HU), της περιοχής του PTV.

#### 4.3.2.4 Χάρτες σημαντικότητας (Saliency maps)

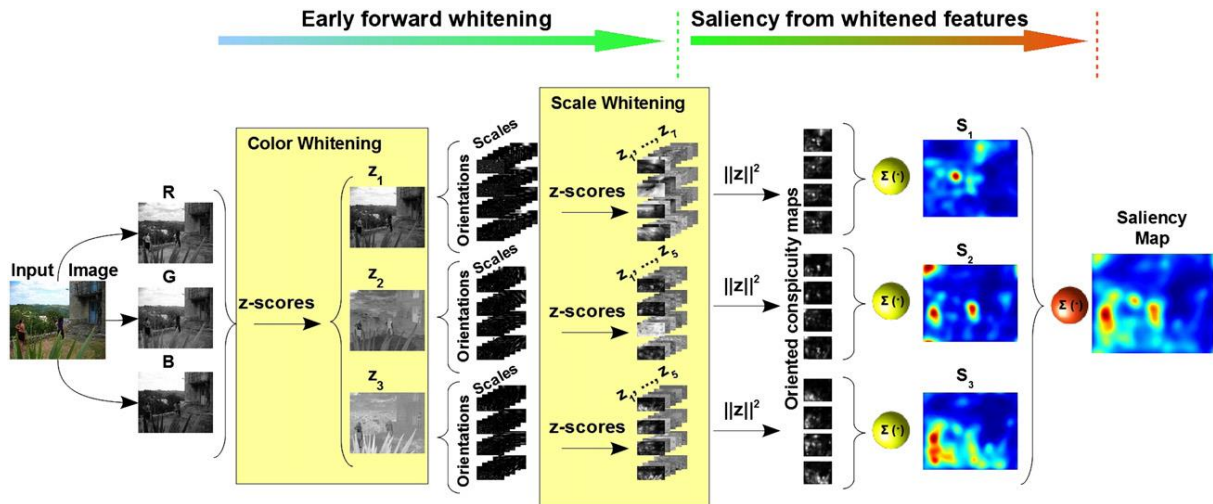
Τις δύο τελευταίες δεκαετίες, καταβάλλονται έντονες ερευνητικές προσπάθειες, που αποσκοπούν στην ανάπτυξη ενός μοντέλου, που προσεγγίζει τον τρόπο με τον οποίο ο ανθρώπινος εγκέφαλος επεξεργάζεται τα οπτικά ερεθίσματα. Καθώς οι δυνατότητες του νευρικού συστήματος, για παράλληλη επεξεργασία των εισερχόμενων ερεθισμάτων από τα αισθητήρια όργανα είναι περιορισμένες, ένα σύνολο διαδικασιών που συνιστούν την *προσοχή (attention)*, επιλέγουν και τροποποιούν, τμήματα της πληροφορίας, βάσει του διαφορετικού βαθμού οπτικής σημαντικότητας (Visual Saliency), που χαρακτηρίζει κάθε ένα από αυτά (Leboran et al 2016).

Οι ερευνητικές προσπάθειες έχουν επικεντρωθεί στην ανάπτυξη μοντέλων **επιλεκτικής προσοχής (selective visual attention models)**, που **basίζονται σε χάρτες σημαντικότητας (Saliency maps)**. Τα παραπάνω μοντέλα, στηρίζονται στην υπόθεση πως οι μηχανισμοί και διαδικασίες που συνιστούν την *προσοχή* ενεργοποιούνται, όταν τα χαρακτηριστικά χαμηλού επιπέδου (contrast, color, orientation) κάποιας περιοχής της εικόνας, διαφέρουν σημαντικά από αυτά των γειτονικών περιοχών. Ο χάρτης σημαντικότητας που προκύπτει ως αποτέλεσμα της εφαρμογής των παραπάνω μοντέλων, αναπαριστά τον **βαθμό «σημαντικότητας»**, που αντιστοιχίζεται σε κάθε περιοχή της εικόνας, κατά την διαδικασία επεξεργασίας του οπτικού ερεθίσματος, από τον ανθρώπινο εγκέφαλο.

Στην παρούσα μελέτη, **χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος που αναπτύχθηκε από τους [Leboran et al \(2016\)](#)**, εφαρμόζοντας τον στο σύνολο των τομών της CBCT απεικόνισης. Αρχικά, για κάθε τομή απεικονίσαμε το σύνολο των HU, σε  $2^8$  νέες τιμές (αποχρώσεις του γκρι), με βάση το παράθυρο [-500,1000], που χρησιμοποιείται στην απεικόνιση του πνεύμονα. Το πρόβλημα της ύπαρξης τιμών NaN, που αντιστοιχούν σε pixels που δεν ανήκουν στην περιοχή ενδιαφέροντος, αντιμετωπίστηκε με την συνεχή επέκταση της συνοριακής επιφάνειας του PTV, κατά απόλυτη αναλογία με την διαδικασία που ακολουθήθηκε στην εφαρμογή του μετασχηματισμού Wavelet.

Σε πρώτο στάδιο ο αλγόριθμος, με σκοπό την αποσυσχέτιση των τιμών R,G,B των pixels, που αποτελούν την εικόνα, πραγματοποιεί ανάλυση κυρίων συνιστωσών (principal component analysis), ακολουθούμενη από whitening των δεδομένων.

Στη συνέχεια, για κάθε ένα, από τα τρία νέα «χρωματικά κανάλια», εφαρμόζεται αποσύνθεση της αποσυσχετισμένης εικόνας σε 7, 5, 5 χωρικές κλίμακες αντίστοιχα και τέσσερις κατευθύνσεις (Diaz et al 2011), εφαρμόζοντας τα φίλτρα Log Gabor (Gabor et al 1946, Kovese et al 1999). Το μέτρο της απόκρισης, της συνέλιξης του φίλτρου Log Gabor (για δεδομένη χωρική κλίμακα και κατεύθυνση) με την εικόνα που αντιστοιχεί σε κάθε χρωματικό κανάλι, αποτελεί αναπαράσταση της **τοπικής ενέργειας** (local energy), που χαρακτηρίζει κάθε pixel.



Εικόνα 3. Οπτική αναπαράσταση των διακριτών βημάτων, κατά την υλοποίηση του αλγορίθμου των Leboran et al (2016). Πηγή: IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, Volume 39, Issue 5, 2017, pages:893 - 907

Για κάθε χρωματικό κανάλι και κατεύθυνση, εφαρμόζεται εκ νέου ανάλυση κυρίων συνιστωσών (principal component analysis), ακολουθούμενη από whitening των δεδομένων, με σκοπό την αποσυσχέτιση των τιμών τοπικής ενέργειας (για το σύνολο των χωρικών κλιμάκων), μεταξύ των pixels. Ο χάρτης σημαντικότητας, που αντιστοιχεί σε κάθε χρωματικό κανάλι της εικόνας, δίνεται από την σχέση

$$Saliency_{channel} = \sum_{o=1}^{o_{channel}} \frac{\sum_{s=1}^{n_s} (E_{channel,o,s} - \bar{E}_{channel,o})^2}{\max\{\sum_{s=1}^{n_s} (E_{channel,o,s} - \bar{E}_{channel,o})^2\}}$$

όπου  $o_{channel}$ , το σύνολο των χωρικών κατευθύνσεων που χρησιμοποιούνται κατά την διαδικασία αποσύνθεσης της αποσυσχετισμένης εικόνας, που αντιστοιχεί σε κάθε «χρωματικό κανάλι»,  $n_s$  το πλήθος των διαφορετικών «χωρικών κλιμάκων»,  $E_{channel,o,s}$  η τοπική ενέργεια που αντιστοιχεί σε κάθε νέα «χωρική κλίμακα»,  $\bar{E}_{channel,o}$  η μέση τιμή της τοπικής ενέργειας στο σύνολο των «χωρικών κλιμάκων»

Ο χάρτης σημαντικότητας που αντιστοιχεί σε κάθε τομή, προκύπτει από το άθροισμα των χαρτών σημαντικότητας κάθε «χρωματικού καναλιού», μετά τη διαδικασία εξομάλυνσης, που υλοποιείται με την εφαρμογή ενός Gaussian filter. Η εφαρμογή του αλγόριθμου, είχε ως αποτέλεσμα τον υπολογισμό ενός συνόλου Saliency Maps (ίσο με τον αριθμό των τομών), όπου η (κανονικοποιημένη) τιμή κάθε pixel, αποτελεί μία προσέγγιση του βαθμού «σημαντικότητας» που αποτιμάται στο pixel αυτό, από τον ανθρώπινο εγκέφαλο, κατά την διαδικασία επεξεργασίας του οπτικού ερεθίσματος.



Εικόνα 16. Τρεις natural images, με τους αντίστοιχους χάρτες σημαντικότητας (Saliency Maps), που παρήχθησαν από την εφαρμογή του αλγόριθμου των Leboran et al (2016).

Για κάθε χάρτη σημαντικότητας, υπολογίστηκαν οι στατιστικές ακτινομικές παράμετροι πρώτης, δεύτερης και ανώτερης τάξης. Η τελική τιμή προέκυψε, ως ο μέσος όρος των τιμών κάθε ακτινομικής παραμέτρου, στο σύνολο των τομών.

## 5 Αποτελέσματα

### 5.1 Παρουσίαση αποτελεσμάτων

Στο κεφάλαιο αυτό παρατίθενται τα αποτελέσματα της ανάλυσης.

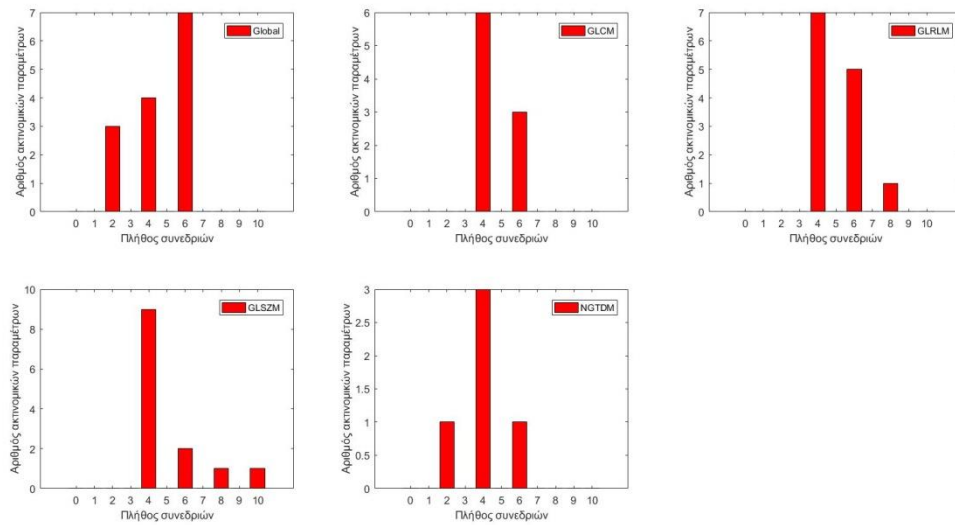
Συνολικά εξετάστηκε η σχετική μεταβολή 549 ακτινομικών παραμέτρων, κατά την εξέλιξη της ακτινοθεραπείας, λαμβάνοντας ως σημείο αναφοράς την τιμή των ακτινομικών παραμέτρων, πριν την έναρξη των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.

Κατηγορία δεδομένων/ακτινομικών παραμέτρων	Global	GLCM	GLRLM	GLSZM	NGTDM
Raw data	14	9	13	13	5
Wavelet Transformed Data (8 αναπαραστάσεις)	15x8	9x8	13x8	13x8	5x8
Saliency derived Data	15	9	13	13	5

Πίνακας 8. Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων που αντιστοιχούν σε κάθε κατηγορία

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, οι τιμές της σχετικής μεταβολής των ακτινομικών παραμέτρων κατά την εξέλιξη της ακτινοθεραπείας, δεν παρουσιάζουν κάποια συγκεκριμένη τάση (αύξηση ή μείωση), ενώ η κανονική κατανομή δεν περιγράφει αποτελεσματικά τα δεδομένα, καθώς πλήθος τιμών εντοπίζεται κάθε φορά, εκτός του διαστήματος  $mean \pm 1.96 \text{ standard error of the mean}$ . Ακολουθούν τα διαγράμματα, όπου απεικονίζεται το πλήθος των ακτινομικών παραμέτρων κάθε κατηγορίας, που παρουσιάζουν τιμές σχετικής μεταβολής εκτός του προαναφερθέντος διαστήματος, ως συνάρτηση του αριθμού των συνεδριών στις οποίες εμφανίζονται οι outlier τιμές.

## Ασθενής Α



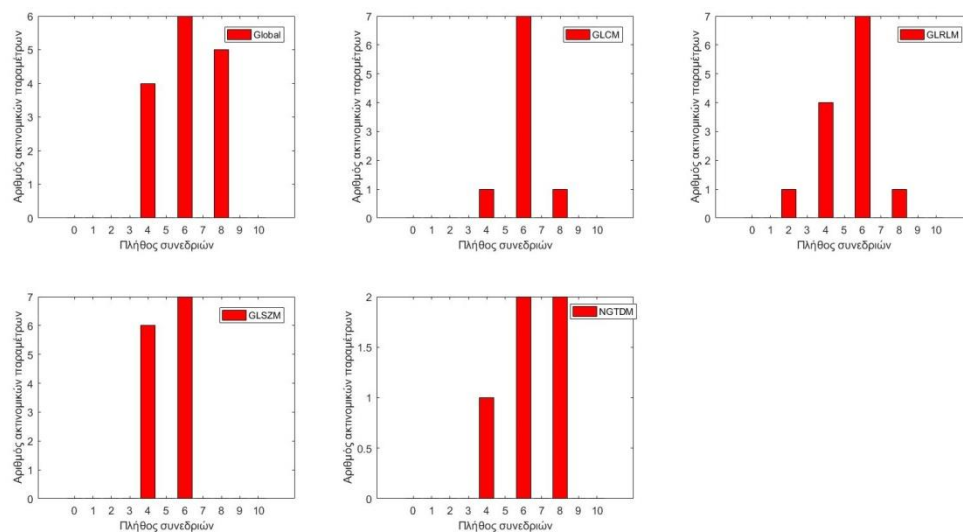
**Διάγραμμα 1.** Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων (based on Raw data), όπου παρουσιάζονται outlier τιμές, συναρτήσει του πλήθους των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών, στις οποίες εμφανίζονται.

Threshold/Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων	Global	GLCM	GLRLM	GLSZM	NGTDM
50%	11(10*)	5(3*)	10(9*)	6(3*)	2(1*)
60%	5	3	5(2*)	2	1
70%	3	0	2	2	0
80%	0	0	1	0	0
90%	0	0	0	0	0

**Πίνακας 9.** Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων (based on Raw data) που παρουσιάζουν outlier τιμές, σε παραπάνω από το 50%, 60%, 70%, 80% και 90% αντίστοιχα, των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

## Ασθενής Α



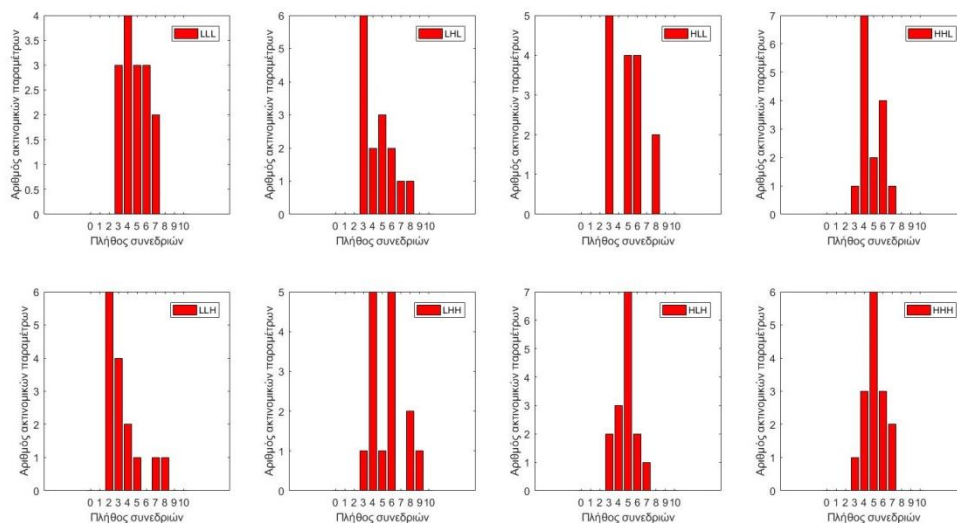
**Διάγραμμα 2.** Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων (based on Saliency Maps), όπου παρουσιάζονται outlier τιμές, συναρτήσει του πλήθους των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών, στις οποίες εμφανίζονται

Threshold/Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων	Global	GLCM	GLRLM	GLSZM	NGTDM
50%	14(13*)	8(4*)	11(2*)	12(6*)	5(2*)
60%	10(2*)	7(1*)	8	8(1*)	4(1*)
70%	9	2	3	0	1
80%	4	1	0	0	1
90%	1	0	0	0	0

**Πίνακας 10.** Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων (based on Saliency Maps) που παρουσιάζουν outlier τιμές, σε παραπάνω από το 50%, 60%, 70%, 80% και 90% αντίστοιχα, των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

## Ασθενής Α



**Διάγραμμα 3.** Πλήθος Global ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet transformed data), όπου παρουσιάζονται outlier τιμές, συναρτήσει του πλήθους των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών, στις οποίες εμφανίζονται.

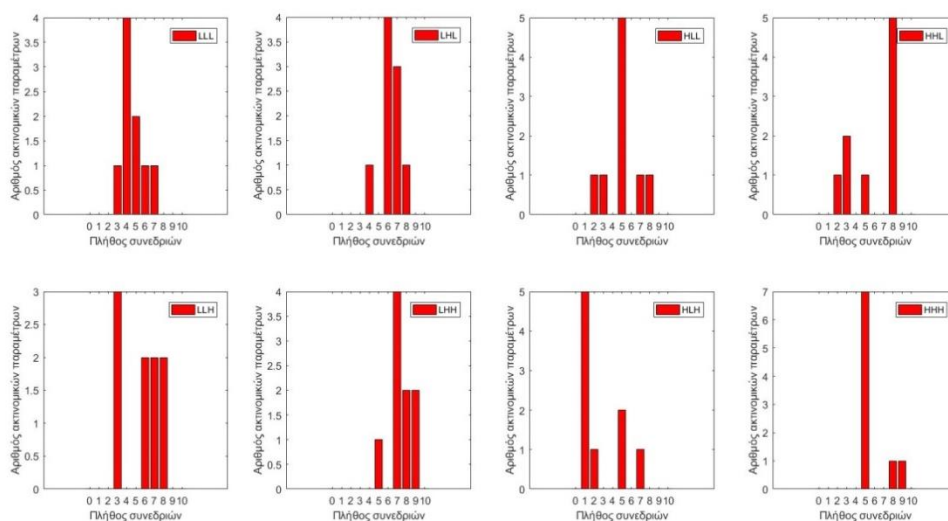
Threshold/Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων	LLL	LHL	HLL	HHL	LLH	LHH	HLH	HHH
50%	8(5*)	7(5*)	10(8*)	7(5*)	3(3*)	9(3*)	10(9*)	11(5*)
60%	5	4	6(2*)	5(3*)	2(1*)	8(1*)	3	5(4*)
70%	2	2	2(1*)	1	2	3	1	2
80%	0	1	2	0	1	3	0	0
90%	0	0	0	0	0	1	0	0

**Πίνακας 11.** Πλήθος Global ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet Transformed data) που παρουσιάζουν outlier τιμές, σε παραπάνω από το 50%, 60%, 70%, 80% και 90% αντίστοιχα, των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς



## Ασθενής Α



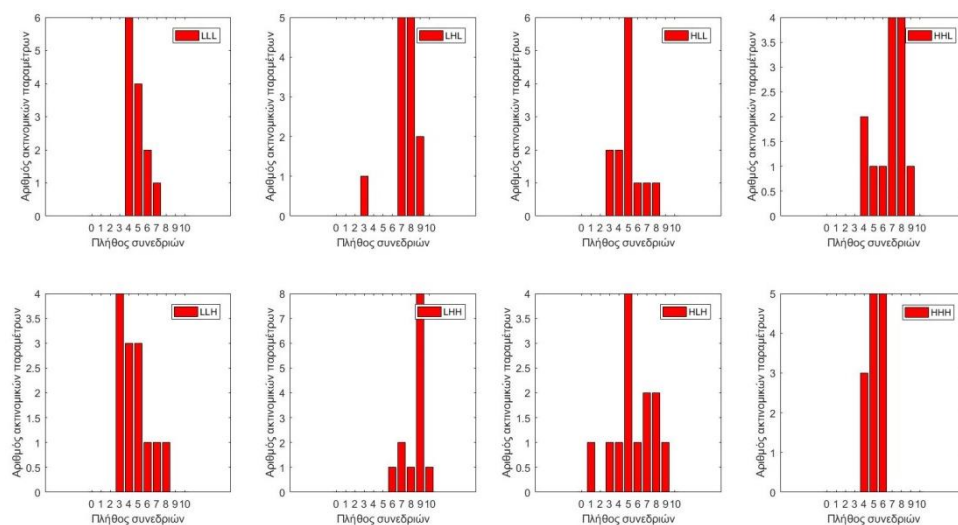
**Διάγραμμα 4.** Πλήθος GLCM ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet transformed data), όπου παρουσιάζονται outlier τιμές, συναρτήσει του πλήθους των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών,στις οποίες εμφανίζονται.

Threshold/Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων	LLL	LHL	HLL	HHL	LLH	LHH	HLH	HHH
50%	4	8(7*)	7(1*)	6(6*)	6(5*)	9(1*)	3(1*)	9(9*)
60%	2	8(2*)	2(1*)	5	6(4*)	8	1	2(2*)
70%	1	4	2	5	4	8	1	2(2*)
80%	0	1	1	5	2	4	0	2
90%	0	0	0	0	0	2	0	1

**Πίνακας 12.** Πλήθος GLCM ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet Transformed data) που παρουσιάζουν outlier τιμές, σε παραπάνω από το 50%, 60%, 70%, 80% και 90% αντίστοιχα, των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

## Ασθενής Α



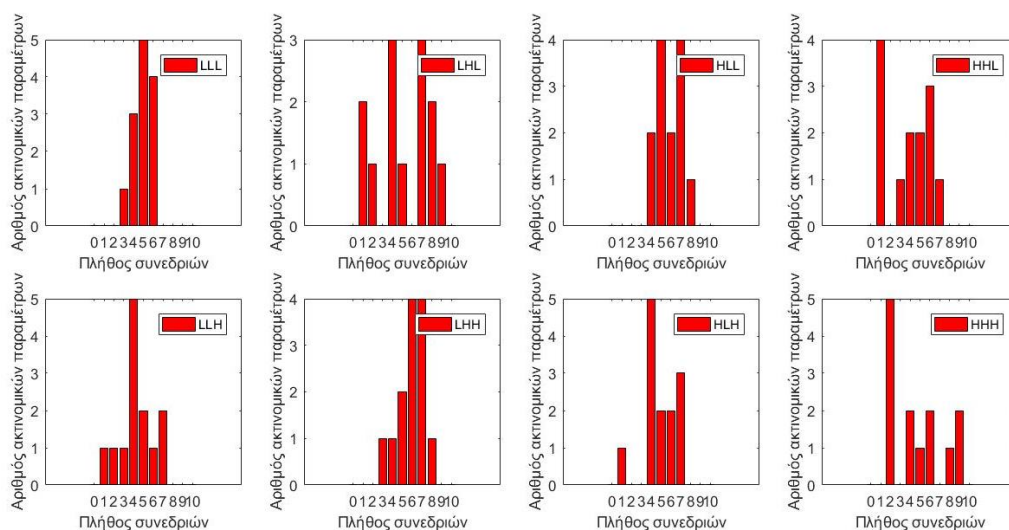
**Διάγραμμα 5.** Πλήθος GLRLM ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet transformed data), όπου παρουσιάζονται outlier τιμές, συναρτήσει του πλήθους των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών,στις οποίες εμφανίζονται.

Threshold/Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων	LLL	LHL	HLL	HHL	LLH	LHH	HLH	HHH
50%	7(3*)	12(4*)	9(4*)	11(11*)	6(5*)	13(2*)	10(5*)	10(10*)
60%	3(1*)	12(1*)	3(1*)	10(4*)	3	13(2*)	6(3*)	5(5*)
70%	1	12(1*)	2	9	2	12	5	0
80%	0	7	1	5	1	10	3	0
90%	0	2	0	1	0	9	1	0

**Πίνακας 13.** Πλήθος GLRLM ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet Transformed data) που παρουσιάζουν outlier τιμές, σε παραπάνω από το 50%, 60%, 70%, 80% και 90% αντίστοιχα, των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

## Ασθενής Α



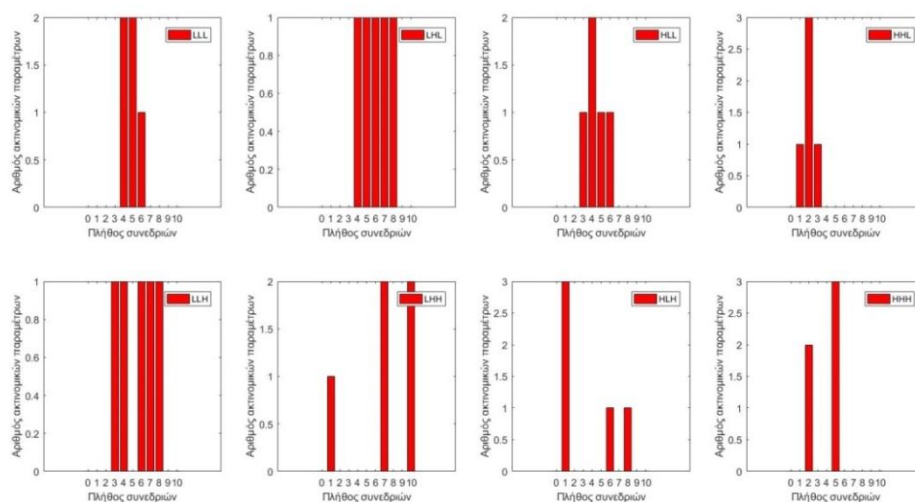
**Διάγραμμα 6. Πλήθος GLSZM ακτινομοικών παραμέτρων (based on Wavelet transformed data), όπου παρουσιάζονται outlier τιμές, συναρτήσει του πλήθους των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών,στις οποίες εμφανίζονται.**

Threshold/Πλήθος ακτινομοικών παραμέτρων	LLL	LHL	HLL	HHL	LLH	LHH	HLH	HHH
50%	9(7*)	7(7*)	11(9*)	6(2*)	5(1*)	11(9*)	7(5*)	6(6*)
60%	4(3*)	6(2*)	7(6*)	4	3	9(7*)	5(1*)	5(4*)
70%	0	6(2*)	5(1*)	1	2	5(1*)	3(1*)	3(2*)
80%	0	3(1*)	1	0	0	1	0	3
90%	0	1	0	0	0	0	0	2

**Πίνακας 14. Πλήθος GLSZM ακτινομοικών παραμέτρων (based on Wavelet Transformed data) που παρουσιάζουν outlier τιμές, σε παραπάνω από το 50%, 60%, 70%, 80% και 90% αντίστοιχα, των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.**

**\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς**

## Ασθενής Α



Διάγραμμα 7. Πλήθος NGTDM ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet transformed data), όπου παρουσιάζονται outlier τιμές, συναρτήσει του πλήθους των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.

Threshold/Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων	LLL	LHL	HLL	HHL	LLH	LHH	HLH	HHH
50%	3(2*)	4(2*)	2	0	3(1*)	4	1(2*)	3(3*)
60%	1(1*)	3	1	0	3	4	1(1*)	0
70%	0	2	0	0	2	4	1	0
80%	0	1	0	0	1	2	1	0
90%	0	0	0	0	0	2	0	0

Πίνακας 15. Πλήθος NGTDM ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet Transformed data) που παρουσιάζουν outlier τιμές, σε παραπάνω από το 50%, 60%, 70%, 80% και 90% αντίστοιχα, των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

## Ασθενής Α

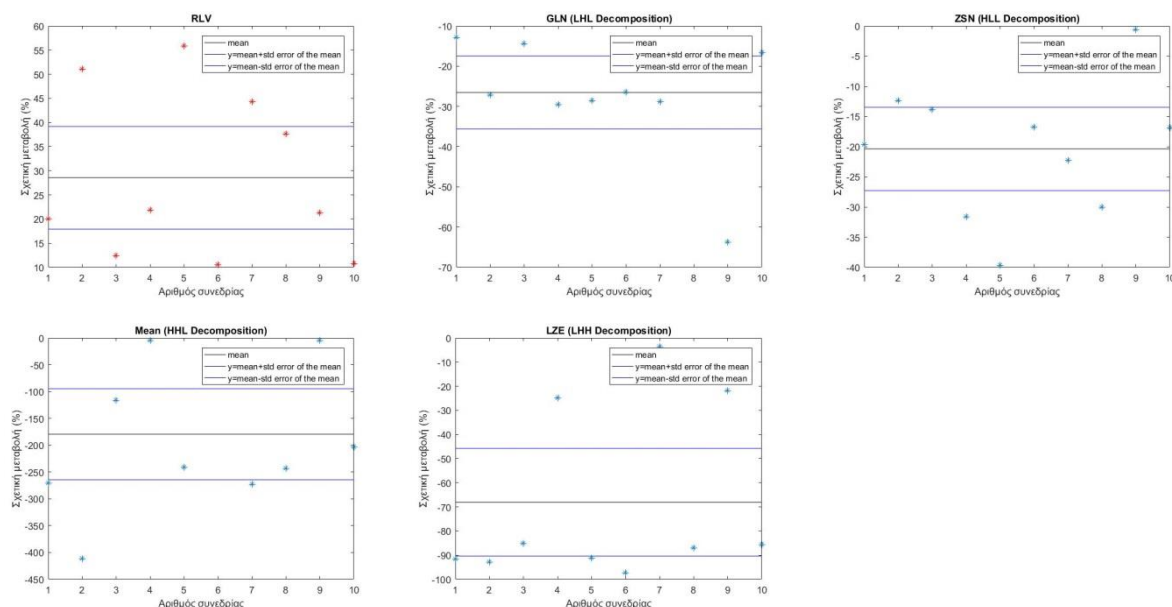
Κατά την διαδικασία ανάλυσης των δεδομένων, εντοπίστηκαν συνολικά 50 ακτινομικές παράμετροι, που χαρακτηρίζονται από σχετικές μεταβολές σταθερού προσήμου, σε όλες τις συνεδρίες.

Κατηγορία δεδομένων/ακτινομικών παραμέτρων	Global	GLCM	GLRLM	GLSZM	NGTDM
Raw Data	0	1	5(1*)	1	0
Wavelet Tranformed Data (LLL)	0	3	7	4	0
Wavelet Tranformed Data (LHL)	0	0	0	2(1*)	0
Wavelet Tranformed Data (HLL)	1	2	1	1(1*)	1
Wavelet Tranformed Data (HHL)	1(1*)	0	0	0	0
Wavelet Tranformed Data (LLH)	0	0	1	1	0
Wavelet Tranformed Data (LHH)	0	1	1	3(1*)	0
Wavelet Tranformed Data (HLH)	0	1	0	1	0
Wavelet Tranformed Data (HHH)	1	0	0	5	0
Saliency Dericed Data	2	1	1	1	0

Πίνακας 16. Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων που παρουσιάζουν αποκλειστικά θετικές ή αρνητικές σχετικές μεταβολές, σε όλες τις ακτινοθεραπευτικές συνεδρίες

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

Παρακάτω παρουσιάζονται τα διαγράμματα, που απεικονίζουν την σταθερά θετική ή αρνητική σχετική μεταβολή, των ακτινομικών παραμέτρων που εμφανίστηκαν κοινές στους δύο ασθενείς, κατά την εξέλιξη της ακτινοθεραπείας.



## Ασθενής Α

Ακτινομική παράμετρος	Κατηγορία ακτινομικής παραμέτρου	Κατηγορία δεδομένων	Μέση σχετική μεταβολή (%)
ZSV	GLSZM	Wavelet Transformed Data (HHH)	124888
ZP	GLSZM	Wavelet Transformed Data (LHH)	1437
LRLGE	GLRLM	Wavelet Transformed Data (LHH)	417
HGZE	GLSZM	Wavelet Transformed Data (HHH)	160
Contrast	NGTDM	Wavelet Transformed Data (HLL)	139
GLV	GLSZM	Wavelet Transformed Data (HLH)	129
Variance	GLCM	Wavelet Transformed Data (HLL)	82
Sum Average	GLCM	Wavelet Transformed Data (HLH)	69
SRLGE	GLRLM	Wavelet Transformed Data (LHH)	52
GLV	GLRLM	Raw Data	37

Πίνακας 17. Παρουσιάζονται οι 10 ακτινομικές παράμετροι (από το σύνολο των ακτινομικών παραμέτρων που εμφανίζουν αποκλειστικά θετικές σχετικές μεταβολές, σε όλες τις ακτινοθεραπευτικές συνεδρίες), που εμφάνισαν τις υψηλότερες τιμές μέσης σχετικής μεταβολής, ταξινομημένες κατά φθίνουσα σειρά.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

Ακτινομική παράμετρος	Κατηγορία ακτινομικής παραμέτρου	Κατηγορία δεδομένων	Μέση σχετική μεταβολή (%)
Mean	Global	Wavelet Transformed Data (HHL)	-179
Median	Global	Wavelet Transformed Data (HHH)	-102
LZHGE	GLSZM	Wavelet Transformed Data (LHH)	-70
LZLGE	GLSZM	Raw Data	-68
LZE	GLSZM	Wavelet Transformed Data (LHH)	-68
LZLGE	GLSZM	Wavelet Transformed Data (LLL)	-59
ZP	GLSZM	Wavelet Transformed Data (HHH)	-57
LRHGE	GLRLM	Wavelet Transformed Data (HLL)	-54
LZLGE	GLSZM	Wavelet Transformed Data (LHL)	-45
LRLGE	GLRLM	Raw Data	-41

Πίνακας 18. Παρουσιάζονται οι 10 ακτινομικές παράμετροι (από το σύνολο των ακτινομικών παραμέτρων που εμφανίζουν αποκλειστικά αρνητικές σχετικές μεταβολές, σε όλες τις ακτινοθεραπευτικές συνεδρίες), που εμφάνισαν τις χαμηλότερες τιμές μέσης σχετικής μεταβολής, ταξινομημένες κατά αύξουσα σειρά.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

## Ασθενής Α

Τέλος, εξετάστηκε η ύπαρξη συσχέτισης, μεταξύ της τιμής των ακτινομικών παραμέτρων και του χρόνου που παρήλθε, από την έναρξη του ακτινοθεραπευτικού πλάνου. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman, καθώς οι τιμές της πλειοψηφίας των ακτινομικών παραμέτρων, στο σύνολο των συνεδριών που συνιστούν το ακτινοθεραπευτικό πλάνο, δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή.

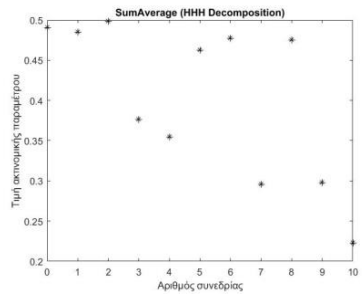
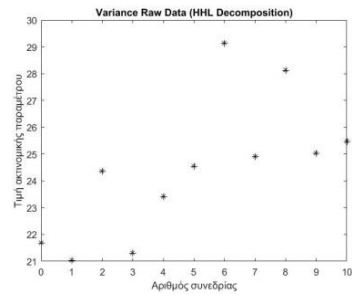
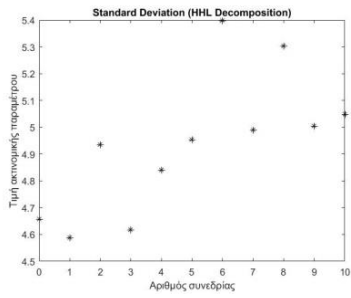
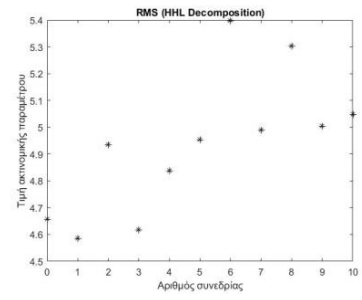
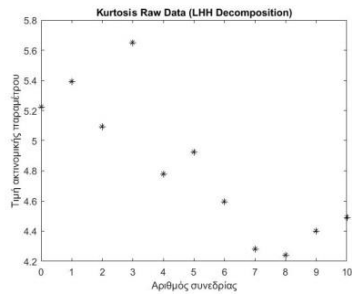
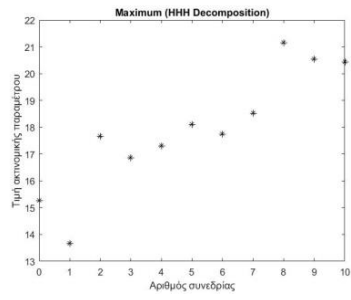
Ακτινομική παράμετρος	Κατηγορία ακτινομικής παραμέτρου	Κατηγορία Δεδομένων	p-value	rho
Maximum	Global	Wavelet Transformed Data (HHH)	0.000	0.918
Kurtosis	Global	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.002	-0.845
RMS	Global	Wavelet Transformed Data (HHL)	0.003	0.818
Standard Deviation	Global	Wavelet Transformed Data (HHL)	0.003	0.818
Variance	Global	Wavelet Transformed Data (HHL)	0.003	0.818
Sum Average	GLCM	Wavelet Transformed Data (HHH)	0.010	-0.754
Correlation	GLCM	Wavelet Transformed Data (HLL)	0.013	-0.736
Mean Absolute Deviation	Global	Wavelet Transformed Data (HHL)	0.015	0.727
LGZE	GLSZM	Wavelet Transformed Data (LLL)	0.015	-0.727
Range	Global	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.018	-0.709
RMS	Global	Wavelet Transformed Data (HHH)	0.020	0.700
Standard Deviation	Global	Wavelet Transformed Data (HHH)	0.020	0.700
Variance	Global	Wavelet Transformed Data (HHH)	0.020	0.700
Energy	Global	Wavelet Transformed Data (HHH)	0.020	0.700
Mean Energy	Global	Wavelet Transformed Data (HHH)	0.020	0.700
GLN	GLRLM	Wavelet Transformed Data (LLH)	0.023	-0.690
GLV	GLRLM	Wavelet Transformed Data (LLL)	0.025	0.681
Maximum	Global	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.028	-0.672
SRLGE	GLRLM	Wavelet Transformed Data (HLL)	0.028	0.672
SZLGE	GLSZM	Wavelet Transformed Data (LLL)	0.028	-0.672
Range	Global	Saliency Map	0.030	-0.663
Mean Absolute Deviation	Global	Wavelet Transformed Data (HHH)	0.030	0.663
LZE	GLSZM	Raw	0.033	-0.654
Autocorrelation	GLCM	Wavelet Transformed Data (HLL)	0.033	-0.654
Sum Average	GLCM	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.033	0.654
Skewness	Global	Wavelet Transformed Data (LHL)	0.037	-0.645
GLN	GLSZM	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.037	0.630
Maximum	Global	Saliency Map	0.044	-0.627
HGZE	GLSZM	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.048	-0.605

Πίνακας 19. Το σύνολο των ακτινομικών παραμέτρων, για τις οποίες παρουσιάστηκε εξάρτηση, μεταξύ της τιμής τους και του χρόνου από την έναρξη του ακτινοθεραπευτικού πλάνου. Η ταξινόμηση πραγματοποιήθηκε βάσει του μέτρου του βαθμού συσχέτισης ( $|\rho|$ )

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

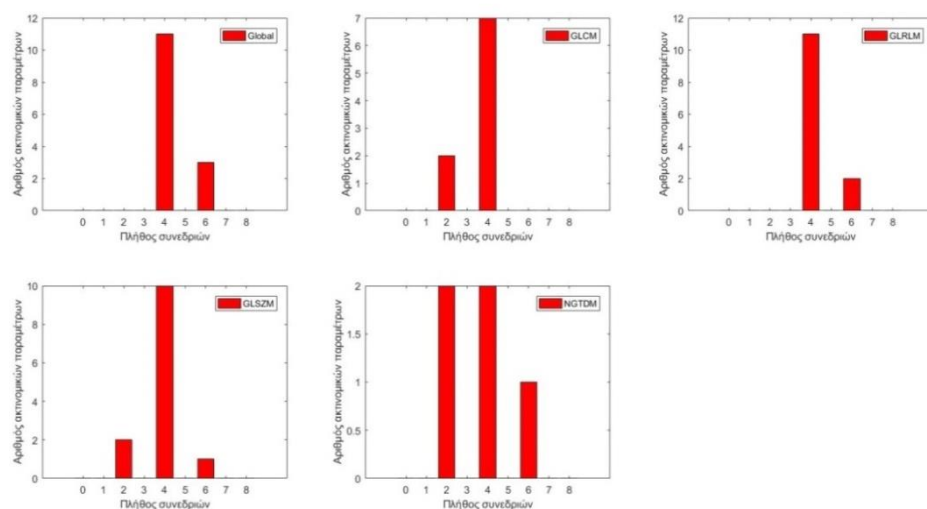
Παρακάτω παρουσιάζονται ενδεικτικά διαγράμματα, που απεικονίζονται οι τιμές των 6 ακτινομικών παραμέτρων (στο σύνολο των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών), που παρουσίασαν την ισχυρότερη συσχέτιση, με τον χρόνο που παρήλθε από την έναρξη του ακτινοθεραπευτικού πλάνου.

## Ασθενής Α





## Ασθενής Β



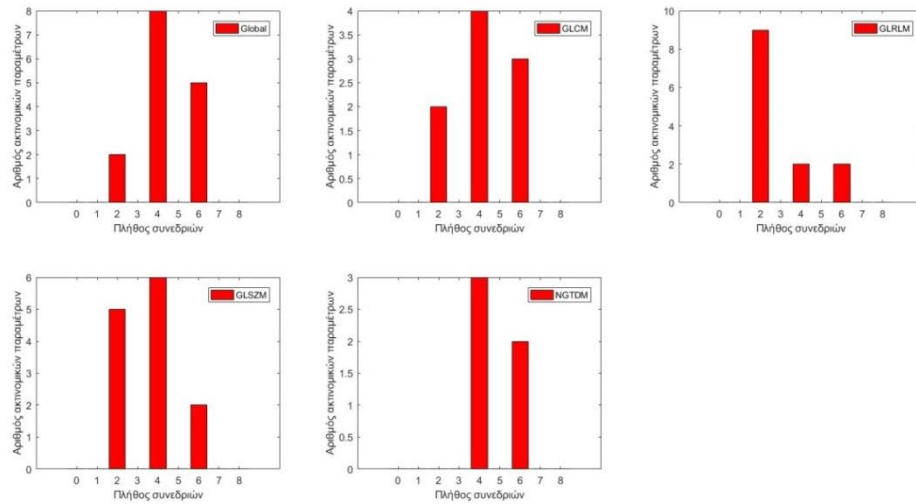
**Διάγραμμα 8.** Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων (based on Raw data), όπου παρουσιάζονται outlier τιμές, συναρτήσει του πλήθους των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών,στις οποίες εμφανίζονται.

Threshold/Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων	Global	GLCM	GLRLM	GLSZM	NGTDM
50%	13(10*)	6(3*)	12(9*)	8(3*)	3(1*)
60%	7	0	3(2*)	3	2
70%	0	0	1	0	1
80%	0	0	0	0	0
90%	0	0	0	0	0

**Πίνακας 20.** Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων (based on Raw data) που παρουσιάζουν outlier τιμές, σε παραπάνω από το 50%, 60%, 70%, 80% και 90% αντίστοιχα, των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

## Ασθενής Β



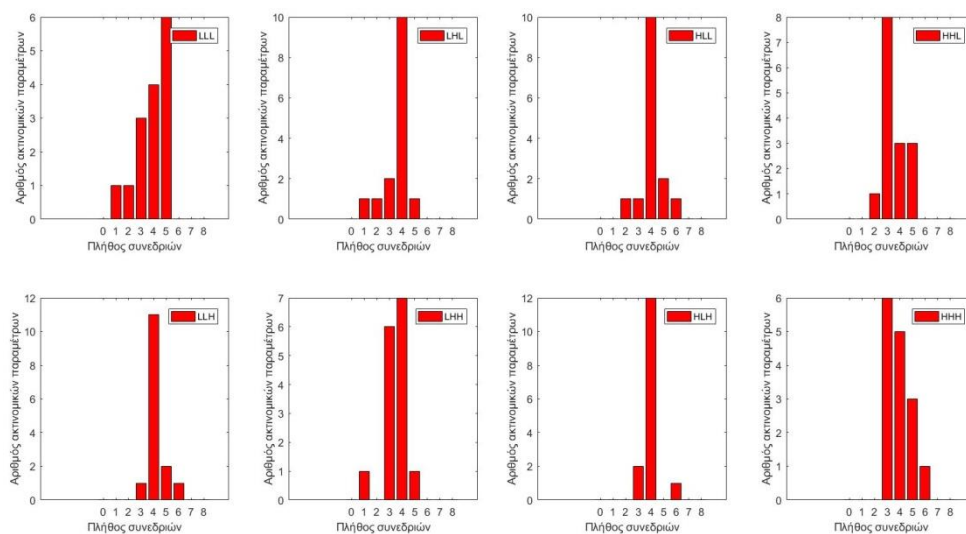
**Διάγραμμα 9.** Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων (based on Saliency Maps), όπου παρουσιάζονται outlier τιμές, συναρτήσει του πλήθους των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών, στις οποίες εμφανίζονται.

Threshold/Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων	Global	GLCM	GLRLM	GLSZM	NGTDM
50%	14(13*)	5(4*)	4(2*)	7(6*)	2(2*)
60%	6(2*)	3(1*)	1	3(1*)	2(1*)
70%	0	0	0	1	1
80%	0	0	0	0	0
90%	0	0	0	0	0

**Πίνακας 21.** Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων (based on Saliency Maps) που παρουσιάζουν outlier τιμές, σε παραπάνω από το 50%, 60%, 70%, 80% και 90% αντίστοιχα, των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

## Ασθενής Β



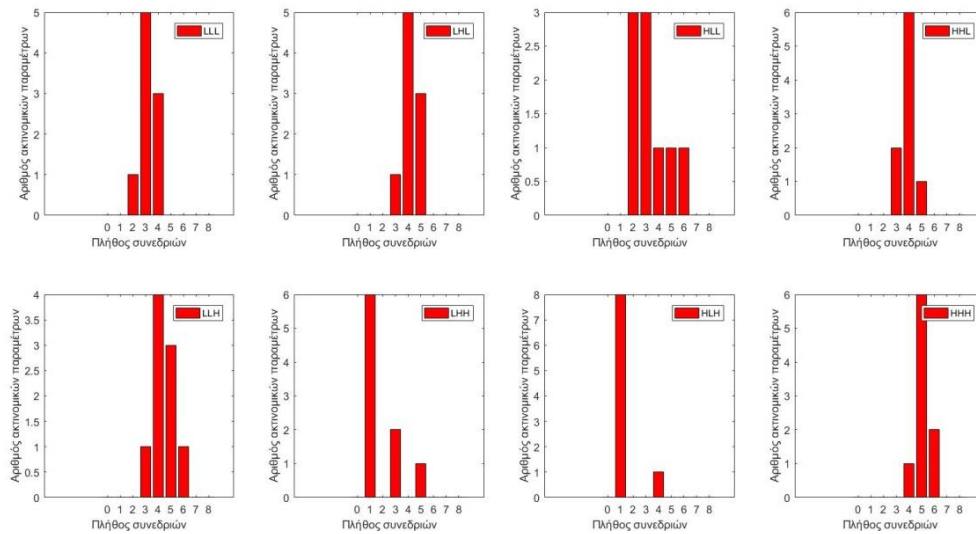
**Διάγραμμα 10.** Πλήθος Global ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet transformed data), όπου παρουσιάζονται outlier τιμές, συναρτήσει του πλήθους των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών, στις οποίες εμφανίζονται.

Threshold/Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων	LLL	LHL	HLL	HHL	LLH	LHH	HLH	HHH
50%	10(5*)	10(5*)	12(8*)	6(5*)	14(3*)	8(3*)	12(9*)	9(5*)
60%	6	1	3(2*)	3(3*)	3(1*)	1(1*)	1	4(4*)
70%	0	0	1(1*)	0	1	0	1	1
80%	0	0	0	0	0	0	0	0
90%	0	0	0	0	0	0	0	0

**Πίνακας 22.** Πλήθος Global ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet Transformed data) που παρουσιάζουν outlier τιμές, σε παραπάνω από το 50%, 60%, 70%, 80% και 90% αντίστοιχα, των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

## Ασθενής Β



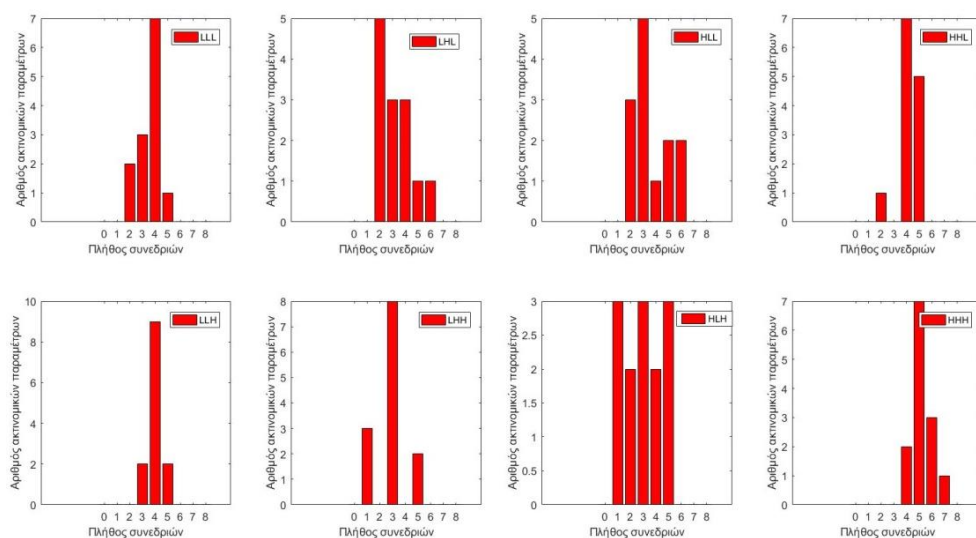
Διάγραμμα 11. Πλήθος GLCM ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet transformed data), όπου παρουσιάζονται outlier τιμές, συναρτήσει του πλήθους των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών, στις οποίες εμφανίζονται.

Threshold/Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων	LLL	LHL	HLL	HHL	LLH	LHH	HLH	HHH
50%	3	8(7*)	3(1*)	7(6*)	8(5*)	1(1*)	1(1*)	9(9*)
60%	0	3(2*)	2(1*)	1	4(4*)	1	0	8(2*)
70%	0	0	1	0	1	0	0	2(2*)
80%	0	0	0	0	0	0	0	0
90%	0	0	0	0	0	0	0	0

Πίνακας 23. Πλήθος GLCM ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet Transformed data) που παρουσιάζουν outlier τιμές, σε παραπάνω από το 50%, 60%, 70%, 80% και 90% αντίστοιχα, των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

## Ασθενής Β



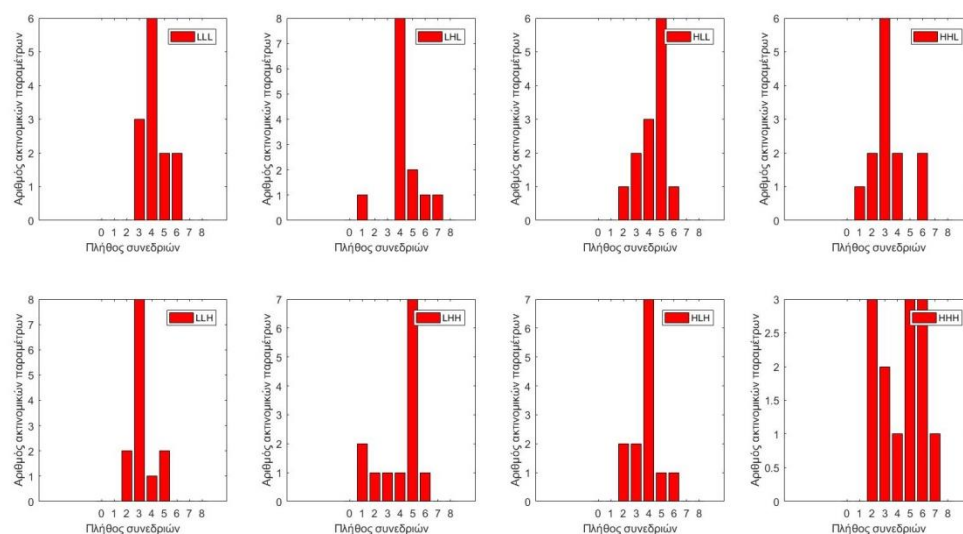
**Διάγραμμα 12.** Πλήθος GLRLM ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet transformed data), όπου παρουσιάζονται outlier τιμές, συναρτήσει του πλήθους των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών, στις οποίες εμφανίζονται.

Threshold/Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων	LLL	LHL	HLL	HHL	LLH	LHH	HLH	HHH
50%	8(3*)	5(4*)	5(4*)	11(11*)	11(5*)	2(2*)	5(5*)	13(10*)
60%	1(1*)	2(1*)	4(1*)	5(4*)	2	2(2*)	3(3*)	11(5*)
70%	0	1(1*)	2	0	0	0	0	4
80%	0	0	0	0	0	0	0	1
90%	0	0	0	0	0	0	0	0

**Πίνακας 24.** Πλήθος GLRLM ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet Transformed data) που παρουσιάζουν outlier τιμές, σε παραπάνω από το 50%, 60%, 70%, 80% και 90% αντίστοιχα, των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

## Ασθενής Β



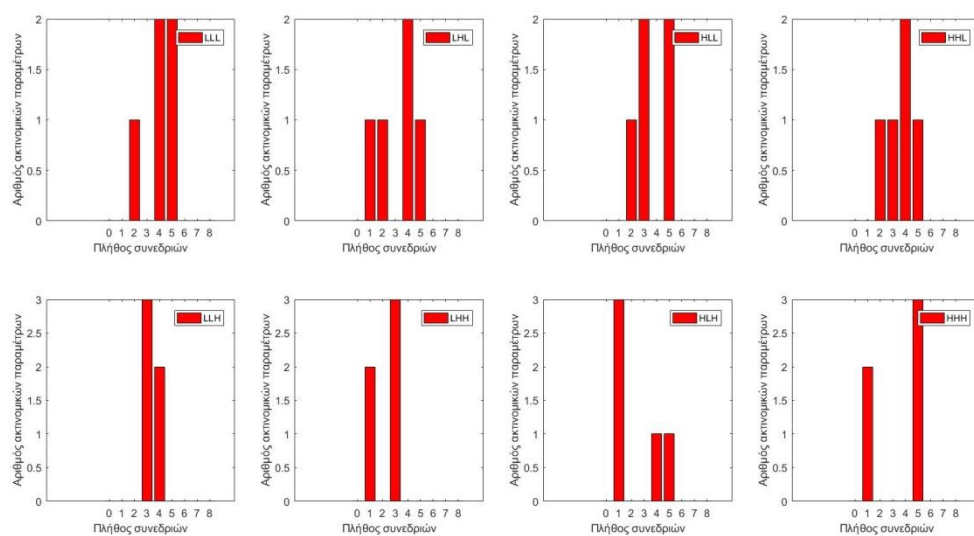
**Διάγραμμα 13.** Πλήθος GLSZM ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet transformed data), όπου παρουσιάζονται outlier τιμές, συναρτήσει του πλήθους των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών, στις οποίες εμφανίζονται.

Threshold/Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων	LLL	LHL	HLL	HHL	LLH	LHH	HLH	HHH
50%	10(7*)	12(7*)	10(9*)	4(2*)	3(1*)	9(9*)	9(5*)	8(6*)
60%	4(3*)	4(2*)	7(6*)	2	2	8(7*)	2(1*)	7(4*)
70%	2	2(2*)	1(1*)	2	0	1(1*)	1(1*)	4(2*)
80%	0	1(1*)	0	0	0	0	0	1
90%	0	0	0	0	0	0	0	0

**Πίνακας 25.** Πλήθος GLSZM ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet Transformed data) που παρουσιάζουν outlier τιμές, σε παραπάνω από το 50%, 60%, 70%, 80% και 90% αντίστοιχα, των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

## Ασθενής Β



**Διάγραμμα 14.** Πλήθος NGTDM ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet transformed data), όπου παρουσιάζονται outlier τιμές, συναρτήσει του πλήθους των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών, στις οποίες εμφανίζονται.

Threshold/Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων	LLL	LHL	HLL	HHL	LLH	LHH	HLH	HHH
50%	4(2*)	3(2*)	2	3	2(1*)	0	2(2*)	3(3*)
60%	2(1*)	1	2	1	0	0	1(1*)	3
70%	0	0	0	0	0	0	0	0
80%	0	0	0	0	0	0	0	0
90%	0	0	0	0	0	0	0	0

**Πίνακας 26.** Πλήθος NGTDM ακτινομικών παραμέτρων (based on Wavelet Transformed data) που παρουσιάζουν outlier τιμές, σε παραπάνω από το 50%, 60%, 70%, 80% και 90% αντίστοιχα, των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

## Ασθενής Β

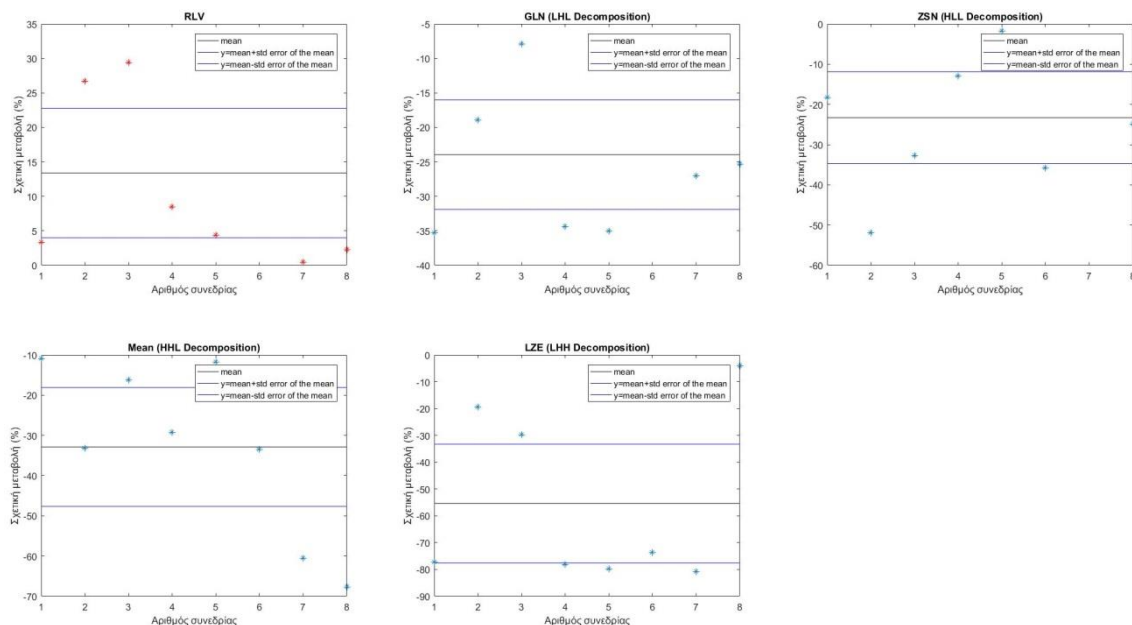
Κατά την διαδικασία ανάλυσης των δεδομένων, εντοπίστηκαν συνολικά 90 ακτινομικές παράμετροι, που χαρακτηρίζονται από σχετικές μεταβολές σταθερού προσήμου, σε όλες τις συνεδρίες.

Κατηγορία δεδομένων/ακτινομικών παραμέτρων	Global	GLCM	GLRLM	GLSZM	NGTDM
Raw Data	1	0	1(1*)	1	0
Wavelet Tranformed Data (LLL)	1	1	0	2	2
Wavelet Tranformed Data (LHL)	2	1	1	1(1*)	0
Wavelet Tranformed Data (HLL)	1	0	0	3(1*)	0
Wavelet Tranformed Data (HHL)	5(1*)	9	12	3	4
Wavelet Tranformed Data (LLH)	0	0	0	0	2
Wavelet Tranformed Data (LHH)	5	6	9	5(1*)	4
Wavelet Tranformed Data (HLH)	1	1	2	0	0
Wavelet Tranformed Data (HHH)	0	0	2	0	0
Saliency Maps	1	0	0	0	0

Πίνακας 27. Πλήθος ακτινομικών παραμέτρων που παρουσιάζουν αποκλειστικά θετικές ή αρνητικές σχετικές μεταβολές, σε όλες τις ακτινοθεραπευτικές συνεδρίες

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

Παρακάτω παρουσιάζονται τα διαγράμματα, που απεικονίζουν την σταθερά θετική ή αρνητική σχετική μεταβολή, των ακτινομικών παραμέτρων που εμφανίστηκαν κοινές στους δύο ασθενείς, κατά την εξέλιξη της ακτινοθεραπείας.





## Ασθενής Β

Ακτινομική παράμετρος	Κατηγορία ακτινομικής παραμέτρου	Κατηγορία δεδομένων	Μέση σχετική μεταβολή(%)
Contrast	NGTDM	Wavelet Transformed Data (LHH)	20842
Complexity	NGTDM	Wavelet Transformed Data (LHH)	2294
Dissimilarity	GLCM	Wavelet Transformed Data (LHH)	1477
Contrast	GLCM	Wavelet Transformed Data (LHH)	1425
Busyness	NGTDM	Wavelet Transformed Data (LHH)	1136
Variance	GLCM	Wavelet Transformed Data (LHH)	1050
Coarseness	NGTDM	Wavelet Transformed Data (HHL)	717
Entropy	GLCM	Wavelet Transformed Data (LHH)	698
RLV	GLRLM	Wavelet Transformed Data (HHL)	258
LRE	GLRLM	Wavelet Transformed Data (HHL)	220

Πίνακας 28. Παρουσιάζονται οι 10 ακτινομικές παράμετροι (από το σύνολο των ακτινομικών παραμέτρων που εμφανίζουν αποκλειστικά θετικές σχετικές μεταβολές, σε όλες τις ακτινοθεραπευτικές συνεδρίες), που εμφάνισαν τις υψηλότερες τιμές μέσης σχετικής μεταβολής, ταξινομημένες κατά φθίνουσα σειρά.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

Ακτινομική παράμετρος	Κατηγορία ακτινομικής παραμέτρου	Κατηγορία δεδομένων	Μέση σχετική μεταβολή(%)
Skewness	Global	Wavelet Transformed Data (HHL)	-210
Skewness	Global	Wavelet Transformed Data (LHH)	-114
Complexity	NGTDM	Wavelet Transformed Data (HHL)	-89
Contrast	NGTDM	Wavelet Transformed Data (HHL)	-85
Autocorrelation	GLCM	Wavelet Transformed Data (HHL)	-74
Contrast	GLCM	Wavelet Transformed Data (HHL)	-73
Busyness	NGTDM	Wavelet Transformed Data (HHL)	-73
Strength	NGTDM	Wavelet Transformed Data (LHH)	-73
Coarseness	NGTDM	Wavelet Transformed Data (LHH)	-72
Correlation	GLCM	Wavelet Transformed Data (HHL)	-64

Πίνακας 29. Παρουσιάζονται οι 10 ακτινομικές παράμετροι (από το σύνολο των ακτινομικών παραμέτρων που εμφανίζουν αποκλειστικά αρνητικές σχετικές μεταβολές, σε όλες τις ακτινοθεραπευτικές συνεδρίες), που εμφάνισαν τις υψηλότερες (κατά απόλυτη τιμή) τιμές μέσης σχετικής μεταβολής, ταξινομημένες κατά φθίνουσα (με βάση το μέτρο της μεταβολής) σειρά.

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

## Ασθενής Β

Τέλος εξετάστηκε η ύπαρξη συσχέτισης, μεταξύ της τιμής των ακτινομικών παραμέτρων και του χρόνου που παρήλθε, από την έναρξη του ακτινοθεραπευτικού πλάνου. Στην ανάλυση-κατά απόλυτη αναλογία με τον ασθενή Α-χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman, καθώς οι τιμές της πλειοψηφίας των ακτινομικών παραμέτρων, στο σύνολο των συνεδριών που συνιστούν το ακτινοθεραπευτικό πλάνο, δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή.

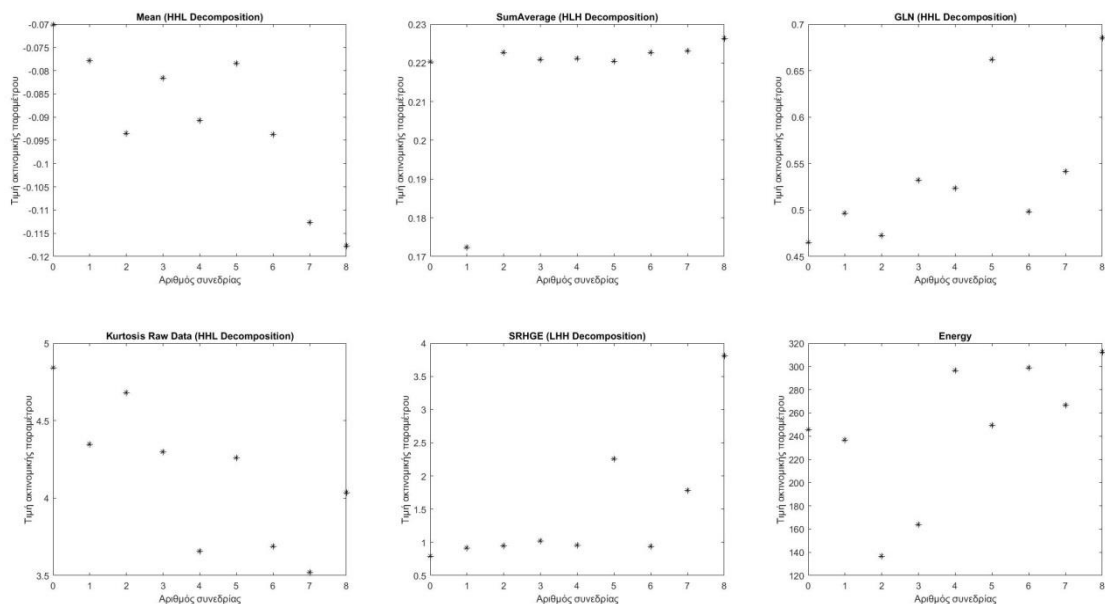
Ακτινομική παράμετρος	Κατηγορία ακτινομικής παραμέτρου	Κατηγορία Δεδομένων	p-value	rho
Mean	Global	Wavelet Transformed Data (HHL)	0.006	-0.850
Sum Average	GLCM	Wavelet Transformed Data (HLH)	0.008	0.833
GLN	GLSZM	Wavelet Transformed Data (HHL)	0.008	0.833
Kurtosis	Global	Wavelet Transformed Data (HHL)	0.010	-0.816
SRHGE	GLRLM	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.017	0.783
Energy	Global	Saliency Maps	0.021	0.766
Autocorrelation	GLCM	Saliency Maps	0.025	0.750
Mean	Global	Wavelet Transformed Data (HLH)	0.025	0.750
Skewness	Global	Saliency Maps	0.031	-0.733
Kurtosis	Global	Saliency Maps	0.031	-0.733
Contrast	GLCM	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.031	0.733
Entropy	GLCM	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.031	0.733
Homogeneity	GLCM	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.031	0.733
Variance	GLCM	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.031	0.733
Dissimilarity	GLCM	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.031	0.733
LRE	GLRLM	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.031	-0.733
RP	GLRLM	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.031	0.733
LRLGE	GLRLM	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.031	-0.733
LRHGE	GLRLM	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.031	-0.733
RLV	GLRLM	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.031	-0.733
RMS	Global	Wavelet Transformed Data (LHL)	0.036	0.716
Standard Deviation	Global	Wavelet Transformed Data (LHL)	0.036	0.716
Variance	Global	Wavelet Transformed Data (LHL)	0.036	0.716
Energy	Global	Wavelet Transformed Data (LHL)	0.036	0.716
Mean Energy	Global	Wavelet Transformed Data (LHL)	0.036	0.716
HGZE	GLSZM	Wavelet Transformed Data (LLL)	0.036	0.716
SZLGE	GLSZM	Wavelet Transformed Data (HHH)	0.036	-0.716
Standard Deviation	Global	Saliency Maps	0.043	0.700
Variance	Global	Saliency Maps	0.043	0.700
RMS	Global	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.043	0.700

Mean Absolute Deviation	Global	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.043	0.700
Standard Deviation	Global	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.043	0.700
Variance	Global	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.043	0.700
Energy	Global	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.043	0.700
Mean Energy	Global	Wavelet Transformed Data (LHH)	0.043	0.700
ZP	GLSZM	Wavelet Transformed Data (HHL)	0.043	0.700

Πίνακας 30. Το σύνολο των ακτινομικών παραμέτρων, για τις οποίες παρουσιάστηκε εξάρτηση, μεταξύ της τιμής τους και του χρόνου από την έναρξη του ακτινοθεραπευτικού πλάνου. Η ταξινόμηση πραγματοποιήθηκε βάσει του μέτρου του βαθμού συσχέτισης ( $|r|$ ).

\* : Κοινές παράμετροι και στους δύο ασθενείς

Παρακάτω παρουσιάζονται ενδεικτικά διαγράμματα, που απεικονίζονται οι τιμές των 6 ακτινομικών παραμέτρων (στο σύνολο των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών), που παρουσίασαν την ισχυρότερη συσχέτιση με τον χρόνο που παρήλθε από την έναρξη του ακτινοθεραπευτικού πλάνου.



## 5.2 Σχολιασμός αποτελεσμάτων-Επίλογος

Για την συντριπτική πλειοψηφία των υπολογισθέντων ακτινομικών παραμέτρων, οι τιμές των σχετικών μεταβολών τους, στα διάφορα fractions του ακτινοθεραπευτικού σχήματος, δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή. Διακόσιες είκοσι έξι (226) παράμετροι, κοινές και στους δύο ασθενείς, παρουσίασαν σε τουλάχιστον 50% των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών, τιμές εκτός του εύρους ***mean ± 1.96 standard error of the mean.***

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων, κατέδειξε την ύπαρξη 50 (ασθενής A) και 90 (ασθενής B) ακτινομικών παραμέτρων, που παρουσιάζουν σχετικές μεταβολές σταθερού προσήμου, καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Από τις προαναφερθείσες ακτινομικές παράμετρους, πέντε παρουσιάστηκαν κοινές και στους δύο ασθενείς.

Τέλος, εξετάστηκε η ύπαρξη εξάρτησης, μεταξύ της τιμής των ακτινομικών παραμέτρων και του χρόνου που παρήλθε, από την έναρξη του ακτινοθεραπευτικού πλάνου. Είκοσι εννέα (ασθενής A) και τριάντα επτά (ασθενής B) ακτινομικές παράμετροι, παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον χρόνο ( $p\text{-value} \leq 0.05$ ), **χωρίς όμως να παρουσιάζονται κοινές παράμετροι** και στους δύο ασθενείς.

Το μέγεθος του δείγματος της μελέτης, αποτελεί περιοριστικό παράγοντα για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, ενώ η επιλογή του PTV ως περιοχή ανάλυσης, ενδέχεται να εισάγει έναν επιπρόσθετο βαθμό πολυπλοκότητας, στην διαδικασία ανάλυσης των μεταβολών των ακτινομικών παραμέτρων. Οι ακτινομικές παράμετροι περιγράφουν πλέον τα ποσοτικά χαρακτηριστικά του καρκινικού ιστού, **αλλά και των υγιών ιστών** (που σε συνδυασμό με την καρκινική εστία, συνιστούν την περιοχή του PTV), οι οποίοι σύμφωνα με πλήθος δημοσιευμένων μελετών, υφίστανται πλήθος μεταβολών, κατά την εφαρμογή πλάνων ακτινοθεραπείας ([Van Dyk et al 1983](#), [Mah et al 1986](#), [Linda et al 2011](#)).

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί πως η απεικόνιση CBCT, χαρακτηρίζεται από έντονο βαθμό scattering, λόγω της (κωνικής) γεωμετρίας της δέσμης και υψηλές τιμές κβαντικού θορύβου, ως συνέπεια των ευρέως χρησιμοποιούμενων, απεικονιστικών πρωτοκόλλων χαμηλής δόσης. Οι [Fave et al \(2015\)](#), εξέτασαν τον βαθμό εξάρτησης 68 ακτινομικών παραμέτρων (Global, GLCM, GLRLM, NGTDM και LoG Filtered Radiomics Features), από ένα σύνολο παραγόντων (απεικονιστικό πρωτόκολλο, scattering, κίνηση της περιοχής ενδιαφέροντος κ.ά), καταλήγοντας στα ακόλουθα συμπεράσματα για την διεξαγωγή μελετών, βασισμένων σε απεικόνισεις CBCT

- i. Η λήψη των απεικονιστικών δεδομένων, απαιτείται να παρουσιάζει την ελάχιστη δυνατή διαφοροποίηση, τόσο όσον αφορά την κατασκευάστρια εταιρεία του συστήματος, όσο και το

χρησιμοποιούμενο απεικονιστικό πρωτόκολλο. Στην παρούσα μελέτη, οι ακτινοθεραπευτικές συνεδρίες των δύο ασθενών, υλοποιήθηκαν σε κοινό σύστημα γραμμικού επιταχυντή (**ELEKTA Versa HD™**), ενώ οι απεικονίσεις CBCT διεξήχθησαν, με την χρήση του απεικονιστικού πρωτόκολλο **Symmetry : S20 4D – Low Res.**

- ii. Ο μεγάλος βαθμός scattering επηρεάζει έντονα τις τιμές των ακτινομικών παραμέτρων, με συνέπεια να μην είναι δυνατή η σύγκριση των απόλυτων τιμών των ακτινομικών παραμέτρων μεταξύ ασθενών, με σημαντική διαφορά στις διαστάσεις και το σωματικό βάρος. Ο παραπάνω περιορισμός, δύναται να αντιμετωπιστεί, μελετώντας **τις σχετικές μεταβολές των ακτινομικών παραμέτρων στον κάθε ασθενή**, υπό την βασική προϋπόθεση μη σημαντικής μεταβολής του σωματικού βάρους, κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας.
- iii. Μη στατικότητα της περιοχής ενδιαφέροντος, με εύρος κίνησης  $> 1\text{cm}$ , κατά την διαδικασία λήψης της CBCT απεικόνισης, **καθιστά πρακτικά αδύνατο**, τον αξιόπιστο υπολογισμό των ακτινομικών παραμέτρων. Με στόχο την ελαχιστοποίηση της επίδρασης της αναπνευστικής κίνησης, στον υπολογισμό των ακτινομικών παραμέτρων, εφαρμόστηκε απεικονιστικό πρωτόκολλο 4D CBCT, **ανακατασκευάζοντας τις τομές που αντιστοιχούν στη φάση της μέγιστης εισπνοής.**

## 6 Βιβλιογραφικές αναφορές

- Aerts, H. J., Velazquez, E. R., Leijenaar, R. T., Parmar, C., Grossmann, P., Carvalho, S., ... & Hoebbers, F. (2014). Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature communications*, 5.
- Amadasun, M., & King, R. (1989). Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Transactions on systems, man, and Cybernetics*, 19(5), 1264-1274.
- Asselin, M. C., O'Connor, J. P., Boellaard, R., Thacker, N. A., & Jackson, A. (2012). Quantifying heterogeneity in human tumours using MRI and PET. *European Journal of Cancer*, 48(4), 447-455.
- Baek, H. J., Kim, H. S., Kim, N., Choi, Y. J., & Kim, Y. J. (2012). Percent change of perfusion skewness and kurtosis: a potential imaging biomarker for early treatment response in patients with newly diagnosed glioblastomas. *Radiology*, 264(3), 834-843.
- Basu, S., Kwee, T. C., Gatenby, R., Saboury, B., Torigian, D. A., & Alavi, A. (2011). Evolving role of molecular imaging with PET in detecting and characterizing heterogeneity of cancer tissue at the primary and metastatic sites, a plausible explanation for failed attempts to cure malignant disorders.
- Birchard, K. R., Hoang, J. K., Herndon, J. E., & Patz, E. F. (2009). Early changes in tumor size in patients treated for advanced stage nonsmall cell lung cancer do not correlate with survival. *Cancer*, 115(3), 581-586.
- Burton, A. (2007). REGIST: right time to renovate?. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990), 43(11), 1642.
- Chansky, K., Sculier, J. P., Crowley, J. J., Giroux, D., Van Meerbeeck, J., & Goldstraw, P. (2009). The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 4(7), 792-801.
- Chen, X., Cheung, S. T., So, S., Fan, S. T., Barry, C., Higgins, J., ... & Van De Rijn, M. (2002). Gene expression patterns in human liver cancers. *Molecular biology of the cell*, 13(6), 1929-1939.
- Cheng, N. M., Fang, Y. H. D., & Yen, T. C. (2013). The promise and limits of PET texture analysis. *Annals of nuclear medicine*, 27(9), 867-869.

- Chung, C. H., Bernard, P. S., & Perou, C. M. (2002). Molecular portraits and the family tree of cancer. *Nature genetics*, 32, 533-540.
- Cook, G. J., Yip, C., Siddique, M., Goh, V., Chicklore, S., Roy, A., ... & Landau, D. (2013). Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy?. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(1), 19-26.
- D. Gabor. Theory of communication. *J. Inst. Electr. Eng.* 93, 1946.
- Diehn, M., Nardini, C., Wang, D. S., McGovern, S., Jayaraman, M., Liang, Y., ... & Kuo, M. D. (2008). Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(13), 5213-5218.
- Garcia-Diaz, A., Fdez-Vidal, X. R., Pardo, X. M., & Dosil, R. (2012). Saliency from hierarchical adaptation through decorrelation and variance normalization. *Image and Vision Computing*, 30(1), 51-64.
- Doumou, G., Siddique, M., Tsoumpas, C., Goh, V., & Cook, G. (2013, October). Exploring the Precision of Textural Features in 18F-FDG-PET Scans of Oesophageal Cancer. In *EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING* (Vol. 40, pp. S301-S301). 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA: SPRINGER.
- Fave, X., Mackin, D., Yang, J., Zhang, J., Fried, D., Balter, P., ... & Fontenot, J. (2015). Can radiomics features be reproducibly measured from CBCT images for patients with non-small cell lung cancer *Medical physics*, 42(12), 6784-6797.
- Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 127(12), 2893-2917.
- Galloway, M. M. (1975). Texture analysis using gray level run lengths. *Computer graphics and image processing*, 4(2), 172-179.
- Gerlinger, M., Rowan, A. J., Horswell, S., Larkin, J., Endesfelder, D., Gronroos, E., ... & Varela, I. (2012). Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl j Med*, 2012(366), 883-892.

- Gillies, R. J., Kinahan, P. E., & Hricak, H. (2015). Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology*, 278(2), 563-577.
- Goh, V., Ganeshan, B., Nathan, P., Juttla, J. K., Vinayan, A., & Miles, K. A. (2011). Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker. *Radiology*, 261(1), 165-171.
- Grove, O., Berglund, A. E., Schabath, M. B., Aerts, H. J., Dekker, A., Wang, H., ... & Eikman, E. (2015). Quantitative computed tomographic descriptors associate tumor shape complexity and intratumor heterogeneity with prognosis in lung adenocarcinoma. *PloS one*, 10(3), e0118261.
- Guan, X., Yin, M., Wei, Q., Zhao, H., Liu, Z., Wang, L. E., ... & Liao, Z. (2010). Genotypes and haplotypes of the VEGF gene and survival in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *BMC cancer*, 10(1), 431.
- Gutman, D. A., Dunn, W. D., Grossmann, P., Cooper, L. A., Holder, C. A., Ligon, K. L., ... & Aerts, H. J. (2015). Somatic mutations associated with MRI-derived volumetric features in glioblastoma. *Neuroradiology*, 57(12), 1227-1237.
- Haralick, R. M., & Shanmugam, K. (1973). Textural features for image classification. *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*, 3(6), 610-621.
- Higgins, K. A., Hoang, J. K., Roach, M. C., Chino, J., Yoo, D. S., Turkington, T. G., & Brizel, D. M. (2012). Analysis of pretreatment FDG-PET SUV parameters in head-and-neck cancer: tumor SUV mean has superior prognostic value. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 82(2), 548-553.
- Itti, L., & Koch, C. (2000). A saliency-based search mechanism for overt and covert shifts of visual attention. *Vision research*, 40(10), 1489-1506.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69-90.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T., & Thun, M. J. (2008). Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer journal for clinicians*, 58(2), 71-96.



- Johansen, R., Jensen, L. R., Rydland, J., Goa, P. E., Kvistad, K. A., Bathen, T. F., ... & Gribbestad, I. S. (2009). Predicting survival and early clinical response to primary chemotherapy for patients with locally advanced breast cancer using DCE-MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 29(6), 1300-1307.
- King, A. D., Chow, K. K., Yu, K. H., Mo, F. K. F., Yeung, D. K., Yuan, J., ... & Ahuja, A. T. (2013). Head and neck squamous cell carcinoma: diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging for the prediction of treatment response. *Radiology*, 266(2), 531-538.
- Kovesi, P. (1999). Phase preserving denoising of images. *signal*, 4(3), 1.
- Kucukelbir, A., Sigworth, F. J., & Tagare, H. D. (2012). A Bayesian adaptive basis algorithm for single particle reconstruction. *Journal of structural biology*, 179(1), 56-67.
- Kumar, V., Gu, Y., Basu, S., Berglund, A., Eschrich, S. A., Schabath, M. B., ... & Goldgof, D. B. (2012). Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic resonance imaging*, 30(9), 1234-1248.
- Lambin, P., Rios-Velazquez, E., Leijenaar, R., Carvalho, S., van Stiphout, R. G., Granton, P., ... & Aerts, H. J. (2012). Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European journal of cancer*, 48(4), 441-446.
- Lambin, P., Petit, S. F., Aerts, H. J., van Elmpt, W. J., Oberije, C. J., Starmans, M. H., ... & Dekker, A. L. (2010). The ESTRO Breur Lecture 2009. From population to voxel-based radiotherapy: exploiting intra-tumour and intra-organ heterogeneity for advanced treatment of non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and oncology*, 96(2), 145-152.
- Leboran, V., Garcia-Diaz, A., Fdez-Vidal, X. R., & Pardo, X. M. (2017). Dynamic whitening saliency. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 39(5), 893-907.
- Leijenaar, R. T., Carvalho, S., Velazquez, E. R., Van Elmpt, W. J., Parmar, C., Hoekstra, O. S., ... & Aerts, H. J. (2013). Stability of FDG-PET Radiomics features: an integrated analysis of test-retest and inter-observer variability. *Acta Oncologica*, 52(7), 1391-1397.
- Leijenaar, R. T., Carvalho, S., Hoebbers, F. J., Aerts, H. J., Van Elmpt, W. J., Huang, S. H., ... & Lambin, P. (2015). External validation of a prognostic CT-based radiomic signature in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Acta Oncologica*, 54(9), 1423-1429.

- Lerski, R. A., Straughan, K., Schad, L. R., Boyce, D., Blüml, S., & Zuna, I. (1993). VIII. MR image texture analysis—an approach to tissue characterization. *Magnetic resonance imaging*, 11(6), 873-887
- Linda, A., Trovo, M., & Bradley, J. D. (2011). Radiation injury of the lung after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer: a timeline and pattern of CT changes. *European journal of radiology*, 79(1), 147-154.
- Liu, Y., Kim, J., Balagurunathan, Y., Li, Q., Garcia, A. L., Stringfield, O., ... & Gillies, R. J. (2016). Radiomic features are associated with EGFR mutation status in lung adenocarcinomas. *Clinical lung cancer*, 17(5), 441-448.
- Mah, K., Poon, P. Y., Van Dyk, J., Keane, T., Majesky, I. F., & Rideout, D. F. (1986). Assessment of acute radiation-induced pulmonary changes using computed tomography. *Journal of computer assisted tomography*, 10(5), 736-743.
- Mathers, C., Fat, D. M., & Boerma, J. T. (2008). The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization.
- Mattonen, S. A., Palma, D. A., Haasbeek, C. J., Senan, S., & Ward, A. D. (2014). Early prediction of tumor recurrence based on CT texture changes after stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for lung cancer. *Medical physics*, 41(3).
- Mattonen, S. A., Huang, K., Ward, A. D., Senan, S., & Palma, D. A. (2014). New techniques for assessing response after hypofractionated radiotherapy for lung cancer. *Journal of thoracic disease*, 6(4), 375-386.
- Mattonen, Sarah A., et al. "Distinguishing radiation fibrosis from tumour recurrence after stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for lung cancer: a quantitative analysis of CT density changes." *Acta Oncologica* 52.5 (2013): 910-918.
- McNitt-Gray, M. F., Hart, E. M., Wyckoff, N., Sayre, J. W., Goldin, J. G., & Aberle, D. R. (1999). A pattern classification approach to characterizing solitary pulmonary nodules imaged on high resolution CT: preliminary results. *Medical Physics*, 26(6), 880-888.
- Miles, K. A., Ganeshan, B., Griffiths, M. R., Young, R. C., & Chatwin, C. R. (2009). Colorectal cancer: texture analysis of portal phase hepatic CT images as a potential marker of survival 1. *Radiology*, 250(2), 444-452.

- Molina, J. R., Yang, P., Cassivi, S. D., Schild, S. E., & Adjei, A. A. (2008, May). Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 83, No. 5, pp. 584-594). Elsevier.
- Mussurakis, S., Buckley, D. L., Coady, A. M., Turnbull, L. W., & Horsman, A. (1996). Observer variability in the interpretation of contrast enhanced MRI of the breast. *The British journal of radiology*, 69(827), 1009-1016.
- Naeini, K. M., Pope, W. B., Cloughesy, T. F., Harris, R. J., Lai, A., Eskin, A., ... & Ellingson, B. M. (2013). Identifying the mesenchymal molecular subtype of glioblastoma using quantitative volumetric analysis of anatomic magnetic resonance images. *Neuro-oncology*, not008.
- O'Connor, J. P., Jayson, G. C., Jackson, A., Ghiorghiu, D., Carrington, B. M., Rose, C. J., ... & Parker, G. J. (2007). Enhancing fraction predicts clinical outcome following first-line chemotherapy in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 13(20), 6130-6135.
- Orlhac, F., Soussan, M., Maisonne, J. A., Garcia, C. A., Vanderlinden, B., & Buvat, I. (2014). Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(3), 414-422.
- Parmar, C., Leijenaar, R. T., Grossmann, P., Velazquez, E. R., Bussink, J., Rietveld, D., ... & Aerts, H. J. (2015). Radiomic feature clusters and prognostic signatures specific for lung and head & neck cancer. *Scientific reports*, 5, 11044.
- Peng, S. L., Chen, C. F., Liu, H. L., Lui, C. C., Huang, Y. J., Lee, T. H., ... & Wang, F. N. (2013). Analysis of parametric histogram from dynamic contrast-enhanced MRI: application in evaluating brain tumor response to radiotherapy. *NMR in biomedicine*, 26(4), 443-450.
- Pentland, A. P. (1984). Fractal-based description of natural scenes. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, (6), 661-674.
- Poullis, M., McShane, J., Shaw, M., Woolley, S., Shackcloth, M., Page, R., & Mediratta, N. (2012). Lung cancer staging: a physiological update. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, ivr164.
- Rahmim, A., Schmidtlein, C. R., Jackson, A., Sheikhabaei, S., Marcus, C., Ashrafinia, S., ... & Subramaniam, R. M. (2015). A novel metric for quantification of homogeneous and heterogeneous tumors in PET for enhanced clinical outcome prediction. *Physics in medicine and biology*, 61(1), 227.

- Rinewalt, D., Shersher, D. D., Daly, S., Fhied, C., Basu, S., Mahon, B., ... & Borgia, J. A. (2012). Development of a serum biomarker panel predicting recurrence in stage I non-small cell lung cancer patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 144(6), 1344-1351.
- Rutman, A. M., & Kuo, M. D. (2009). Radiogenomics: creating a link between molecular diagnostics and diagnostic imaging. *European journal of radiology*, 70(2), 232-241.
- Segal, E., Sirlin, C. B., Ooi, C., Adler, A. S., Gollub, J., Chen, X., ... & Kuo, M. D. (2007). Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nature biotechnology*, 25(6), 675-680.
- Segal, E., Friedman, N., Kaminski, N., Regev, A., & Koller, D. (2005). From signatures to models: understanding cancer using microarrays. *Nature genetics*, 37, S38-S45.
- Sequist, Lecia V., et al. "Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors." *Science translational medicine* 3.75 (2011): 75ra26-75ra26.
- Siegel, R., Naishadham, D., & Jemal, A. (2013). Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*, 63(1), 11-30.
- Sottoriva, A., Spiteri, I., Piccirillo, S. G., Touloumis, A., Collins, V. P., Marioni, J. C., ... & Tavaré, S. (2013). Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(10), 4009-4014.
- Subramanian, J., & Simon, R. (2010). Gene expression-based prognostic signatures in lung cancer: ready for clinical use?. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(7), 464-474.
- Tixier, F., Groves, A. M., Goh, V., Hatt, M., Ingrand, P., Le Rest, C. C., & Visvikis, D. (2014). Correlation of intra-tumor 18 f-fdg uptake heterogeneity indices with perfusion ct derived parameters in colorectal cancer. *PloS one*, 9(6), e99567.
- Thibault, G., Fertil, B., Navarro, C., Pereira, S., Cau, P., Levy, N., ... & Mari, J. L. (2013). Shape and texture indexes application to cell nuclei classification. *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence*, 27(01), 1357002.
- Valk, P. E., Pounds, T. R., Hopkins, D. M., Haseman, M. K., Hofer, G. A., Greiss, H. B., ... & Lutrin, C. L. (1995). Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *The Annals of thoracic surgery*, 60(6), 1573-1582.

