



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΥΛΙΚΩΝ**

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΕ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΥΘΥΓΡΑΜΜΙΣΗΣ ΕΙΚΟΝΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΜΑΘΗΣΗΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

της

ΗΛΙΑΔΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗΣ

ΑΘΗΝΑ, Νοέμβριος 2022

**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ, ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ**

ΗΛΙΑΔΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

© 2022 – All rights reserved



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΥΛΙΚΩΝ**

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΕ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΥΘΥΓΡΑΜΜΙΣΗΣ ΕΙΚΟΝΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΜΑΘΗΣΗΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

της **ΗΛΙΑΔΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗΣ**

Συμβουλευτική Επιτροπή:

Καθ. Γεώργιος Ματσόπουλος
Ομοτ Καθ. Νικόλαος Ουζούνογλου
Καθ. Βασίλειος Κουλουλίας

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή την Τρίτη 22/11/2022 στις 12:00 μμ

.....
Γ. Ματσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Ν. Ουζούνογλου
Ομότιμος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Β. Κουλουλίας
Καθηγητής
Ιατρικής Σχολής
ΕΚΠΑ

.....
Π. Καραϊσκος
Καθηγητής Ιατρικής
Σχολής ΕΚΠΑ

.....
Δ. Κουτσούρης
Αφυπηρετήσας
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Π. Τσανάκας
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Π. Ασβεστάς
Αν. Καθηγητής ΠΑΔΑ

ΑΘΗΝΑ, Νοέμβριος 2022

«Η διδακτορική διατριβή υλοποιήθηκε με υποτροφία του ΙΚΥ η οποία χρηματοδοτήθηκε από την Πράξη «ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ» από πόρους του ΕΠ «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση», 2014-2020.



Ευρωπαϊκή Ένωση
European Social Fund

Operational Programme
Human Resources Development,
Education and Lifelong Learning

Co-financed by Greece and the European Union



Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής μου οφείλω θερμές ευχαριστίες σε όσους συνέλαβαν και υποστήριξαν την συγγραφή της.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ματσόπουλο Γεώργιο, για την επιστημονική του καθοδήγηση, για την έγκαιρη υποστήριξη και παρέμβαση του οποτεδήποτε ήταν απαραίτητη και για όλη τη γνώση και τα εφόδια που μου μετέδωσε κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσης διδακτορικής διατριβής.

Επιπλέον, ευχαριστώ ιδιαιτέρως τους Καθηγητές μου και μέλη της 3μελούς επιστημονικής επιτροπής μου, κ. Κουλουλία Βασίλειο και κ. Ουζούνογλου Νικόλαο για τη βοήθεια και την ενεργή συμμετοχή τους.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον Καθηγητή κ. Καραίσκο Παντελή για την επιστημονική καθοδήγηση, την πολύτιμη βοήθεια και τις χρήσιμες συμβουλές του καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής μου.

Επιπλέον, οφείλω να ευχαριστήσω το ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών για την οικονομική στήριξη που μου παρείχε καθώς επίσης και όλα τα μέλη του εργαστηρίου εφαρμοσμένης Βιο-Ιατρικής Πληροφορικής (BIOMIG), ΣΗΜΜΥ, ΕΜΠ και ιδιαιτέρως τους κ. Οικονομόπουλο Θεόδωρο και Κάκκο Ιωάννη για την βοήθεια και τις γνώσεις που μοιράστηκαν μαζί μου.

Τέλος, θερμές ευχαριστίες οφείλω στους γονείς μου, στους φίλους μου και στο στήριγμα μου στη ζωή, Γιάννη, για την εμπιστοσύνη και τις εμπνευστικές συμβουλές τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε αυτή τη Διδακτορική Διατριβή ο σκοπός ήταν η ανάλυση ιατρικών δεδομένων ακτινοθεραπείας, ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, με χρήση τεχνικών ευθυγράμμισης ιατρικών δεδομένων και μεθόδων Μηχανικής Εκμάθησης (Machine Learning). Στόχος ήταν να εντοπιστούν πιθανές σοβαρές ανατομικές μεταβολές κατά την διάρκεια των συνεδριών ακτινοθεραπείας των ασθενών, διότι αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη απόδοση της δόσης στον καρκινικό όγκο καθώς και σε υπερ-ακτινοβόληση των γύρω υγείων ιστών, προκαλώντας ανεπιθύμητες παρενέργειες. Προς αυτή την κατεύθυνση, σε πρώτο στάδιο ευθυγραμμίστηκαν οι εβδομαδιαίες CBCT εικόνες που λαμβάνονται κατά την καθοδηγούμενη από την εικόνα ακτινοθεραπεία ασθενών (IGRT), με την αρχική αξονική σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας (planning CT). Η ευθυγράμμιση έγινε σε δύο στάδια, με το πρώτο να αφορά την ευθυγράμμιση με μετασχηματισμούς τύπου affine και το δεύτερο την ευθυγράμμιση με ελαστικούς μετασχηματισμούς. Οι εν λόγω μετασχηματισμοί χρησιμοποιήθηκαν για να μετασχηματιστούν οι αρχικά σχεδιασμένες, από τους κλινικούς ιατρούς, ανατομικές δομές, ώστε να συμπίπτουν με τις ανατομικές δομές του ασθενούς την ημέρα της συνεδρίας ακτινοθεραπείας. Με τον τρόπο αυτό έγινε υπολογισμός του όγκου του καρκίνου και του όγκου των παρωτίδων, καθώς και η ποσοστιαία μεταβολή αυτών μετά το πέρας κάθε εβδομάδας θεραπειών και οι ασθενείς χωρίστηκαν σε αυτούς που είχαν σοβαρές ανατομικές μεταβολές μετά την 3η εβδομάδα θεραπειών και σε αυτούς που δεν εμφάνισαν σοβαρές μεταβολές. Οι δύο κατηγορίες (κλάσεις) ασθενών χρησιμοποιήθηκαν ώστε να κατασκευαστούν προβλεπτικά μοντέλα σχετικά με πιθανή εμφάνιση ανατομικών μεταβολών σε ασθενείς από το τέλος της πρώτης εβδομάδας θεραπειών. Για τον σκοπό αυτό, υπολογίστηκαν για τις ανατομικές δομές του όγκου και των παρωτίδων, χαρακτηριστικά εικόνας από το τέλος της πρώτης εβδομάδας θεραπειών με βάση τα οποία κατασκευάστηκε προβλεπτικό μοντέλο, ικανό να προβλέπει με ακρίβεια εάν ένας ασθενής δύναται να εμφανίσει σοβαρές ανατομικές μεταβολές μετά την 3η εβδομάδα θεραπειών.

Λέξεις κλειδιά: Καρκίνος Κεφαλής/Τραχήλου, Ευθυγράμμιση Εικόνων, Μηχανική Μάθηση, CBCT, Πρώιμη πρόβλεψη

ABSTRACT

In this Doctoral Thesis the purpose was to analyze head and neck radiotherapy data, using image registration techniques and Machine Learning methods. The aim was to detect serious anatomical changes during patients' radiotherapy treatment sessions, as these could lead to low dosage to tumor and overexposure of surrounding healthy tissues, causing adverse side effects. In this direction, the weekly CBCT images taken during image-guided patient radiotherapy (IGRT) were aligned with the initial planning CT. The alignment was completed, firstly, with affine type transformations followed by elastic transformations. These transformations were used to transform the anatomical structures designed by clinicians to coincide with the patient's anatomical structures on the day of radiotherapy. In this way, the cancer volume and the parotid volume were calculated, as well as the percentage change after the end of each week of treatment, and the patients were divided into those who had severe anatomical changes after the 3rd week of treatment and those who did not present changes. The two patient classes were used to compute predictive models for the possible occurrence of anatomical changes in patients after the first week of treatment. For this purpose, image texture features were calculated for the anatomical structures of the tumor and the end of the first week of treatments. With those image features, a predictive model was constructed, able to accurately predict whether a patient can show severe anatomical changes after the 3rd week of treatments.

Key Words: Head and Neck Cancer, Image Registration, Machine Learning, CBCT, Early Prediction

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT	7
ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	11
ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ	12
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΟΡΩΝ	14
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	15
Σκοπός.....	15
Περιεχόμενα Διδακτορικής Διατριβής.....	16
Κεφάλαιο 2. Ανατομικές μεταβολές και επιπτώσεις κατά την ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.....	19
Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου.....	19
Εισαγωγή.....	19
Τρόποι διάγνωσης και θεραπείας.....	20
Στάδια ακτινοθεραπείας κεφαλής και τραχήλου	21
Ανατομικές μεταβολές και παρενέργειες.....	23
Αναφορές	27
Κεφάλαιο 3. Ευθυγράμμιση ιατρικών δεδομένων	31
Ορισμός ευθυγράμμισης ιατρικών δεδομένων.....	31
Γεωμετρικοί μετασχηματισμοί	31
Συμπαγής γεωμετρικός μετασχηματισμός	31
Γεωμετρικός μετασχηματισμός τύπου affine	32
Προβολικός γεωμετρικός μετασχηματισμός.....	33
Καμπυλόγραμμοι γεωμετρικοί μετασχηματισμοί	33
Βαθμός επέμβασης του χρήστη	34
Μέθοδοι βελτιστοποίησης	34
Αξιολόγηση τεχνικών ευθυγράμμισης.....	36

Συνάρτηση επιτυχίας.....	36
Αποτίμηση μεθόδων ευθυγράμμισης	39
Αναφορές	40
Κεφάλαιο 4. Ποσοτικοποίηση ανατομικών μεταβολών με τεχνικές ευθυγράμμισης εικόνων	43
Εισαγωγή	43
Μεθοδολογία.....	45
Περιγραφή δεδομένων.....	46
Περιγραφή μεθοδολογίας.....	47
Αποτελέσματα.....	52
Ποιοτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.....	52
Ποσοτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.....	59
Στατιστική ανάλυση	65
Βέλτιστες παράμετροι	67
Σχολιασμός	68
Αναφορές	70
Κεφάλαιο 5. Αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης στην ακτινοθεραπεία	74
Αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης.....	74
Χαρακτηριστικά εικόνας	80
Η μηχανική μάθηση και τα radiomics στην ακτινοθεραπεία.....	81
Αναφορές	87
Κεφάλαιο 6. Πρώιμη πρόβλεψη αναγκαιότητας προσαρμογής του πλάνου θεραπείας ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου λόγω ανατομικών μεταβολών με χρήση μηχανικής μάθησης	93
Εισαγωγή	93
Υλικά και μεθοδολογία.....	96
Ασθενείς.....	96
Προ επεξεργασία δεδομένων και διαχωρισμός των κλάσεων.....	96
Εξαγωγή χαρακτηριστικών εικόνας.....	98
Επιλογή χαρακτηριστικών για το μοντέλο	100
Ταξινόμηση	102

Αποτελέσματα.....	104
Απόδοση της ταξινόμησης	104
Χαρακτηριστικά εικόνας.....	107
Αξιολόγηση της σταθερότητας του μοντέλου.....	109
Συζήτηση	109
Αναφορές	114
Κεφάλαιο 7 Συμπεράσματα και μελλοντικές προεκτάσεις.....	121
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	125
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ.....	143

ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

- Πίνακας 4.3.2.1 Η μέση απόσταση συμφωνίας των ακμών (MDA) σε χιλιοστά, πριν την Ευθυγράμμιση και μετά την ευθυγράμμιση με συμπαγείς μετασχηματισμούς και με τους ελαστικούς μετασχηματισμούς της εικόνας αναφοράς (CBCT) με την υπό επεξεργασία εικόνα (pCT) σελ. 59
- Πίνακας 4.3.2.2 Διαφορές στους άξονες x, y και z (mm) ανάμεσα στους κλινικά υπολογιζόμενους και τους υπολογιζόμενους από την παρούσα μεθοδολογία συμπαγείς μετασχηματισμούς κατά την ευθυγράμμιση σελ. 61
- Πίνακας 4.3.2.3 Παράδειγμα κλινικά υπολογιζόμενου συμπαγούς μετασχηματισμού και υπολογιζόμενου με την προτεινόμενη μεθοδολογία συμπαγούς μετασχηματισμού για την ευθυγράμμιση της pCT με την 1η CBCT σελ. 62
- Πίνακα 4.3.2.4 Η μέση απόσταση συμφωνίας των ακμών (MDA) σε χιλιοστά (mm) μετά την εφαρμογή των ελαστικών μετασχηματισμών, ανάμεσα στις σχεδιασμένες και στις αυτόματα παραμορφωμένες ανατομικές δομές σελ. 63
- Πίνακας 4.3.3.1 Ελάχιστη, μέση και μέγιστη ποσοστιαία μεταβολή του όγκου ανά εβδομάδα, για τους 40 ασθενείς για το CTV και τις παρωτίδες. σελ 66
- Πίνακας 4.3.3.2 Οι p-value τιμές για τα Pearson's, Kendall και Spearman τεστ συσχέτισης ανάμεσα στις ποσοστιαίες μεταβολές του όγκου του CTV και των παρωτίδων σελ. 67
- Πίνακα 4.3.4.1 ΜΙ και χρόνος ελαστικής ευθυγράμμισης (s) για διάφορες τιμές του σ και για 40 επαναλήψεις (α); Και για διάφορο αριθμό επαναλήψεων και $\sigma = 1$ (β) σελ. 68
- Πίνακας 6.2.3.1 Οι οικογένειες/ομάδες των χαρακτηριστικών εικόνας σελ 100
- Πίνακας 6.3.1.1 Η απόδοση του μοντέλου ταξινόμησης σελ. 104
- Πίνακας 6.3.1.2 Τα χαρακτηριστικά εικόνας από το CTV που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο σελ 105
- Πίνακας 6.3.1.3 Τα χαρακτηριστικά εικόνας από τις παρωτίδες που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο σελ 107
- Πίνακας 6.3.3.1 Η απόδοση του προβλεπτικού μοντέλου ανά εβδομάδα ακτινοθεραπείας σελ. 109

ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

- Εικόνα 2.1.1 Οι περιοχές του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου σελ. 19
- Εικόνα 2.2.1 Τα στάδια της ακτινοθεραπείας σελ 22
- Εικόνα 2.2.2 Αθροιστικό ιστόγραμμα δόσης- όγκου σελ. 23
- Εικόνα 2.3.1 Online και offline ART ακτινοβολήση σελ. 27
- Εικόνα 4.2.1. Μεθοδολογία για την ποσοτικοποίηση των ανατομικών μεταβολών σελ. 46
- Εικόνα 4.3.1.1 Η ευθυγράμμιση των 3D CBCT εικόνων αναφοράς με τις υπο-επεξεργασία pCT εικόνες σελ. 54
- Εικόνα 4.3.1.2 Η ταύτιση των ακμών μιας τομής από την εικόνα αναφοράς (CBCT) με την αντίστοιχη τομή της υπο επεξεργασίας εικόνα (pCT) σελ. 55
- Εικόνα 4.3.1.3 Τα αρχικώς σχεδιασμένα ROIs και τα μετασχηματισμένα συμπαγώς και ελαστικώς σελ. 57
- Εικόνα 4.3.1.4 Οι σχεδιασμένες από ειδικό και οι αυτόματα μετασχηματισμένες δομές σελ. 58
- Εικόνα 4.3.2.1 Ποσοστιαία μεταβολή του όγκου του CTV για τις περιπτώσεις ασθενών 1, 8, 18, 22 και 31 που εμφάνισαν μεγαλύτερη του 20% μέχρι την 6η εβδομάδα θεραπειών σελ. 63
- Εικόνα 4.3.2.2 Ποσοστιαία μεταβολή του όγκου των παρωτίδων για τις περιπτώσεις ασθενών 7, 13, 15, 20, 21 και 31 που εμφάνισαν μεγαλύτερη του 30% μέχρι την 6η εβδομάδα θεραπειών. σελ. 64
- Εικόνα 4.3.2.3 (α) Ο αριθμός των ασθενών που η μεταβολή του όγκου του CTV μεταβλήθηκε περισσότερο από 20%, 10%-20% και λιγότερο από 20%.
(β) Ο αριθμός των ασθενών που ο όγκος των παρωτίδων μεταβλήθηκε περισσότερο από 30%, 20%-30% και λιγότερο από 20% σελ 65
- Εικόνα 4.3.3.1 Boxplot με τις ποσοστιαίες μεταβολές του όγκου ανά εβδομάδα θεραπείας για τους 40 ασθενείς για το CTV (α) και για τις παρωτίδες (β) σελ. 66
- Εικόνα 5.1.1 Κατηγοριοποίηση δεδομένων με δυο ετικέτες σελ. 75
- Εικόνα 5.1.2 Γραμμική παλινδρόμηση μεταξύ δυο σετ δεδομένων σελ. 75
- Εικόνα 5.1.3 Clustering δεδομένων με δυο παραμέτρους σε 3 υποομάδες σελ. 75
- Εικόνα 5.1.4 Learning Curve σελ. 77

Εικόνα 5.1.5 Υπερεπίπεδα SVM αλγορίθμου σελ. 78

Εικόνα 5.1.6 K-Fold τεχνική αξιολόγησης για $k=5$ σελ 79

Εικόνα 5.1.7 LOO τεχνική αξιολόγησης σελ. 79

Εικόνα 6.2.2.1. CBCT αξονικές για ασθενείς στην έναρξη (εβδομάδα 1) και στο τέλος των συνεδριών θεραπείας RT με σημαντικές και μη σημαντικές αλλαγές για την περιοχή του όγκου CTV (κόκκινη μάσκα) και την περιοχή όγκου παρωτίδων σελ. 98

Εικόνα 6.2.4.1 Σχηματική αναπαράσταση της προτεινόμενης ροής εργασιών σελ 101

Εικόνα 6.3.2.1 Τα χαρακτηριστικά που περιέχονται στο βέλτιστο προβλεπτικό μοντέλο σελ 108

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΟΡΩΝ

IGRT, Καθοδηγούμενη από την εικόνα ακτινοθεραπεία

ART, Προσαρμοζόμενη ακτινοθεραπεία

IMRT, Ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης

SBRT, Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία

DVH, Ιστόγραμμα Δόσης-Όγκου

CBCT, Αξονική τομογραφία κωνικής δέσμης

YT, Υπολογιστική Τομογραφία

pCT, Αξονική τομογραφία σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας

SPECT, Υπολογιστική τομογραφία εκπομπής μονού φωτονίου

PET, Τομογραφία ποζιτρονικής εκπομπής

OARs, Όργανα υψηλού ρίσκου

CTV, Κλινικός όγκος-στόχος

PGs, Παρωτίδες

ML, Μηχανική Μάθηση

MDA, Μέση απόσταση συμφωνίας ακμών

RF, Αλγόριθμοι δέντρων αποφάσεων

SVM, Μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης

Σκοπός

Κατά τη διάρκεια των συνεδριών ακτινοθεραπείας ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου έχει παρατηρηθεί πως εμφανίζονται σημαντικές ανατομικές μεταβολές, που ενδέχεται να οδηγήσουν στην εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών κυρίως μετά την 3η εβδομάδα θεραπειών. Οι ανεπιθύμητες αυτές παρενέργειες, αφορούν την μη ικανοποιητική ακτινοβόληση του όγκου με αποτέλεσμα την ολοκλήρωση των θεραπειών χωρίς να έχει επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα καθώς επίσης και την εμφάνιση σοβαρής ξηροστομίας και τοξικότητας λόγω υπερ-ακτινοβόλησης των υγιών ιστών, όπως για παράδειγμα των παρωτίδων, πέρα από τα όρια ανοχής τους.

Σύγχρονες τεχνικές, όπως αυτές της μηχανικής μάθησης, συμβάλουν στην πρόβλεψη εμφάνισης πιθανών ανεπιθύμητων παρενεργειών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία για διάφορους τύπους καρκίνων και επιπλέον, έχουν κατασκευαστεί μοντέλα πρόβλεψης ανεπιθύμητων παρενεργειών σε ασθενείς που χρήζουν προσαρμογής του πλάνου θεραπείας τους, για διάφορες περιπτώσεις καρκίνων, ανάμεσα τους και ο καρκίνος κεφαλής τραχήλου. Οι δημοσιευμένες, αυτές, μελέτες αφορούν κυρίως δεδομένα από τον καρκίνο των πνευμόνων και τα προβλεπτικά μοντέλα κατασκευάζονται χρησιμοποιώντας σετ δεδομένων από ασθενείς που έκαναν ή δεν έκαναν προσαρμογή στο πλάνο θεραπείας τους ή που εμφάνισαν ή που δεν εμφάνισαν κάποια ανεπιθύμητη παρενέργεια, ωστόσο, είναι γνωστό πως οι ανατομικές μεταβολές κατά την διάρκεια των θεραπειών αποτελούν έναν σημαντικό λόγο για να γίνει προσαρμογή του πλάνου θεραπείας, ώστε να αποφευχθούν ανεπιθύμητες παρενέργειες. Επομένως, η κατασκευή προβλεπτικού μοντέλου για την έγκαιρη πρόβλεψη σοβαρών ανατομικών μεταβολών είναι υψίστης σημασίας και χρησιμότητας για την κλινική πράξη και για την βέλτιστη θεραπεία των ασθενών.

Στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής αποτελεί ο υπολογισμός των ανατομικών μεταβολών στον καρκινικό όγκο και στους γύρω υγιείς ιστούς με χρήση τεχνικών affine και ελαστικής ευθυγράμμισης εικόνων καθώς επίσης και η κατασκευή προβλεπτικού μοντέλου που θα μπορεί από τις αρχικές συνεδρίες ακτινοθεραπείας των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου να προβλέπει εάν ένας ασθενής θα εμφανίσει σημαντικές μεταβολές στις ανατομικές δομές του μετά την 3η εβδομάδα θεραπειών, χρησιμοποιώντας χαρακτηριστικά υψής εικόνας. Για την επίτευξη των στόχων αυτών, συλλέχθηκαν ανώνυμα ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία με γραμμικό επιταχυντή με δέσμες φωτονίων και έχουν ολοκληρώσει τη διαδικασία της ακτινοβόλησης τους. Οι εικόνες που απαιτούνται για τη μελέτη αφορούν εικόνες υπολογιστικής

τομογραφίας (YT) σχεδιασμού θεραπείας των ασθενών μαζί με τις καθημερινές IGRT CBCT εικόνες τους, και τα RTStructure αρχεία από τον σχεδιασμό των ανατομικών δομών.

Για να επιτευχθεί ο στόχος της ευθυγράμμισης των εικόνων και του υπολογισμού των ανατομικών μεταβολών ευθυγραμμίστηκαν οι CBCT εικόνες που λαμβάνονται κατά την καθοδηγούμενη από την εικόνα ακτινοθεραπεία ασθενών (IGRT), με την αρχική αξονική σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας (planning CT). Η ευθυγράμμιση έγινε σε δύο στάδια, με το πρώτο να αφορά την ευθυγράμμιση με μετασχηματισμούς τύπου affine και το δεύτερο την ευθυγράμμιση με ελαστικούς μετασχηματισμούς. Οι εν λόγω μετασχηματισμοί απαιτούνται για να μετασχηματιστούν οι αρχικά σχεδιασμένες, από τους κλινικούς ιατρούς, ανατομικές δομές, ώστε να συμπίπτουν με τις ανατομικές δομές του ασθενούς την ημέρα της συνεδρίας ακτινοθεραπείας. Με τον τρόπο αυτό υπολογίζεται ο όγκος του καρκίνου και του όγκου των παρωτίδων, καθώς και η ποσοστιαία μεταβολή αυτών μετά το πέρας κάθε εβδομάδας θεραπειών και οι ασθενείς χωρίζονται σε δύο κλάσεις, σε αυτούς που είχαν σοβαρές ανατομικές μεταβολές μετά την 3η εβδομάδα θεραπειών και σε αυτούς που δεν εμφάνισαν σοβαρές μεταβολές.

Για να επιτευχθεί ο στόχος της πρώιμης πρόβλεψης χρησιμοποιήθηκαν οι δύο κλάσεις ασθενών και επίσης, υπολογίστηκαν για τις ανατομικές δομές του όγκου και των παρωτίδων, χαρακτηριστικά εικόνας από το τέλος της πρώτης εβδομάδας θεραπειών με βάση τα οποία κατασκευάστηκε προβλεπτικό μοντέλο, ικανό να προβλέπει με ακρίβεια εάν ένας ασθενής δύναται να εμφανίσει σοβαρές ανατομικές μεταβολές μετά την 3η εβδομάδα θεραπειών. Επιπλέον, προέκυψαν τα χαρακτηριστικά εκείνα της εικόνας που οδηγούν στην κατασκευή του καλύτερου προβλεπτικά μοντέλου, τις αλλαγές των οποίων μπορεί να παρατηρεί ο κλινικός κατά την διάρκεια των θεραπειών, έτσι ώστε να αυξάνει τις πιθανότητες να εντοπίσει εγκαίρως ασθενείς για τους οποίους θα πρέπει να γίνει προσαρμογή του πλάνου θεραπείας με τελικό σκοπό τη βελτίωση της θεραπείας των ασθενών και την εξοικονόμηση πόρων για το νοσοκομείο.

Περιεχόμενα Διδακτορικής Διατριβής

Στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής εφαρμόστηκαν σύγχρονες τεχνικές επεξεργασίας και ανάλυσης ιατρικών εικόνων με στόχο τη βελτίωση της ακτινοθεραπείας ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Στο πρώτο μέρος, η έρευνα επικεντρώθηκε στη χρήση τεχνικών συμπαγούς και ελαστικής ευθυγράμμισης ιατρικών δεδομένων για τον υπολογισμό των ανατομικών μεταβολών στον καρκινικό όγκο και στους γύρω υγιείς ιστούς κατά τις πρώτες εβδομάδες ακτινοθεραπειών των ασθενών, ενώ στο δεύτερο μέρος, ερευνήθηκε η χρήση μεθόδων μηχανικής μάθησης στην πρώιμη πρόβλεψη ανατομικών μεταβολών των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και στην κατασκευή

προβλεπτικού μοντέλου με βάση χαρακτηριστικά εικόνας, υπολογιζόμενα σε εικόνες CBCT και στις ανατομικές δομές του CTV και των παρωτίδων.

Στο κεφάλαιο 2 γίνεται μια σύντομη περιγραφή σχετικά με την ασθένεια του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, τους τρόπους διάγνωσης και θεραπείας του, τα στάδια της κλινικής πρακτικής κατά την ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, καθώς επίσης και των προβλημάτων και των άμεσων ή αργοπορημένων παρενεργειών που δημιουργούνται με την εμφάνιση ανατομικών μεταβολών κατά τη διάρκεια των συνεδριών ακτινοθεραπείας ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.

Στο κεφάλαιο 3 ορίζεται η ευθυγράμμιση της εικόνας και γίνεται παρουσίαση των γεωμετρικών μετασχηματισμών ευθυγράμμισης. Οι γεωμετρικοί μετασχηματισμοί μπορεί να αφορούν συμπαιγείς, affine, προβολικούς ή καμπυλόγραμμους μαθηματικούς μετασχηματισμούς με τους οποίους γίνεται η ταύτιση μεταξύ δυο σετ δεδομένων. Επιπλέον, το κεφάλαιο αυτό αναφέρεται στις κατηγορίες που διαχωρίζονται οι μέθοδοι ευθυγράμμισης ανάλογα τον βαθμό παρέμβασης από τον χρήστη καθώς επίσης και οι μέθοδοι βελτιστοποίησης των παραμέτρων της ευθυγράμμισης, που οδηγούν στο καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Τέλος, στο κεφάλαιο 3 παρουσιάζονται οι μέθοδοι με τις οποίες γίνεται αξιολόγηση της επιτυχίας των τεχνικών της ευθυγράμμισης των εικόνων.

Στο κεφάλαιο 4 της παρούσας διδακτορικής διατριβής παρουσιάζεται η μεθοδολογία των τεχνικών συμπαιγούς και ελαστικής ευθυγράμμισης, που αναπτύχθηκε έτσι ώστε να ευθυγραμμιστούν οι αξονικές σχεδιασμού του πλάνου των ασθενών με τις CBCT εικόνες κατά την καθοδηγούμενη από την εικόνα ακτινοθεραπεία τους και να υπολογιστούν οι μαθηματικοί μετασχηματισμοί εκείνοι που εφαρμόζοντας τους στις αρχικές ανατομικές δομές θα οδηγήσουν στη δημιουργία των ανατομικών δομών στην αρχή της κάθε εβδομάδας θεραπείας. Με τον τρόπο αυτό έγινε υπολογισμός των ανατομικών μεταβολών δομών ενδιαφέροντος όπως το CTV και οι παρωτίδες και βρέθηκε ο αριθμός των ασθενών που εμφάνισε σοβαρές ανατομικές μεταβολές μετά την 3^η εβδομάδα θεραπειών. Επιπλέον, στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται η αξιολόγηση της ευθυγράμμισης και ποιοτικά, οπτικά και από ειδικούς καθώς και ποσοτικά, χρησιμοποιώντας τις τεχνικές αξιολόγησης της επιτυχίας της ευθυγράμμισης.

Στο κεφάλαιο 5 παρουσιάζεται μια συνοπτική περιγραφή των κατηγοριών των αλγορίθμων μηχανικής μάθησης καθώς επίσης και τα βασικά στάδια για την κατασκευή προβλεπτικών μοντέλων με μεθόδους μηχανικής μάθησης. Επιπλέον, στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται οι κατηγορίες των χαρακτηριστικών των ασθενών που χρησιμοποιούνται κατά την κατασκευή προβλεπτικών μοντέλων, με πιο κυρίαρχα να είναι τα radiomics, που αφορούν χαρακτηριστικά εικόνας από τις αξονικές των ασθενών και τέλος γίνεται παρουσίαση της βιβλιογραφίας που σχετίζεται με τη χρήση μηχανικής μάθησης και των radiomics στην ακτινοθεραπεία.

Στο κεφάλαιο 6 παρουσιάζεται η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε για την πρόβλεψη της αναγκαιότητας προσαρμογής του πλάνου θεραπείας ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, λόγω εμφάνισης σημαντικών ανατομικών μεταβολών. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται η διαδικασία εξαγωγής των χαρακτηριστικών εικόνας από τις CBCT εικόνες των ασθενών για τις ανατομικές δομές του CTV και των παρωτίδων και η μεθοδολογία επιλογής των καταλληλότερων χαρακτηριστικών για την κατασκευή του βέλτιστου προβλεπτικού μοντέλου με χρήση της Recursive Feature Elimination with Correlation Bias (RFE-CBR) μεθόδου, σε συνδυασμό με τους ταξινομητές Support Vector Machines (SVM) για την κατασκευή του προβλεπτικού μοντέλου που δύναται να προβλέπει σε ικανοποιητικό βαθμό ανατομικές αλλαγές ασθενών, μετά την 3η εβδομάδα των ακτινοθεραπειών τους.

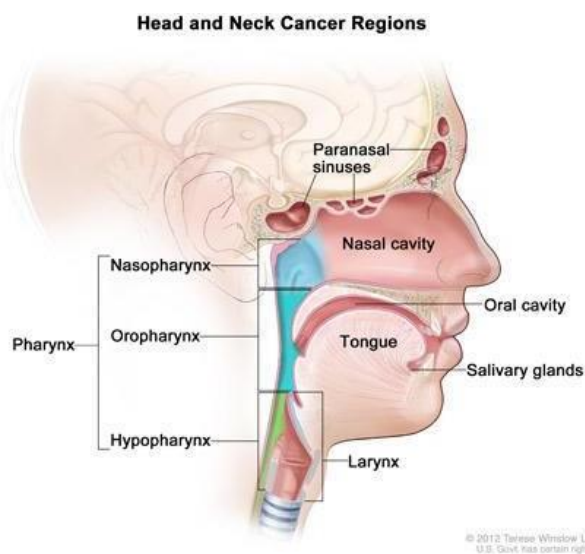
Κεφάλαιο 2. Ανατομικές μεταβολές και επιπτώσεις κατά την ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Εισαγωγή

Ένας συχνά εμφανιζόμενος τύπος καρκίνου αφορά τα νεοπλάσματα κεφαλής και τραχήλου. Τα νεοπλάσματα αυτά προέρχονται από τις ανώτερες αεροφόρες οδούς, όπως για παράδειγμα τα χείλη, τη στοματική κοιλότητα, τον λάρυγγα, τις φωνητικές χορδές κ.α, από τις σιελογόνους αδένες, από τον ρινοφάρυγγα ή από την ρινική κοιλότητα και τα ιγμόρεια. (Εικόνα 2.1.1) (1) Από το σύνολο των κακοηθειών σε παγκόσμιο επίπεδο, ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου εμφανίζεται περίπου στο 4% των περιπτώσεων καρκίνου, συνηθέστερα στη στοματική κοιλότητα και έπειτα στον φάρυγγα και τον λάρυγγα. Σε ετήσια βάση, στην Ευρώπη εμφανίζονται περίπου 48 νέες περιπτώσεις καρκίνου κεφαλής και τραχήλου ανά εκατομμύριο καρκίνων. Στην Ελλάδα, περίπου 5 στους 100.000 ανθρώπους θα αναπτύξουν έναν τύπο καρκίνου κεφαλής και τραχήλου και φαίνεται να εμφανίζεται συχνότερα σε άντρες παρά σε γυναίκες. Κάποιοι παράγοντες επικινδυνότητας για την εμφάνιση καρκίνου κεφαλής και τραχήλου είναι η κατανάλωση καπνού και αλκοόλ καθώς επίσης και οι ιοί των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Επιπλέον παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση καρκίνων κεφαλής και τραχήλου είναι η ύπαρξη πασχόντων συγγενών πρώτου βαθμού καθώς και το χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο. (2,3)

Εικόνα 2.1.1 Οι περιοχές του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου



Τρόποι διάγνωσης και θεραπείας

Για την διάγνωση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου χρησιμοποιείται μια πληθώρα εξετάσεων που μπορούν και συνίσταται να συνδυαστούν μεταξύ τους. Οι εξετάσεις αυτές αφορούν την φυσική εξέταση, την ενδοσκόπηση, τις απεικονιστικές εξετάσεις και τις ιστό-παθολογικές εξετάσεις. Κατά την φυσική εξέταση ο ιατρός παρατηρεί και ψηλαφεί την περιοχή της κεφαλής και τραχήλου και τα πιθανά ευρήματα μπορεί να οδηγήσουν σε επιπλέον διαγνωστικές εξετάσεις. Η ενδοσκόπηση αφορά την χρήση ενδοσκοπίου ώστε να εξεταστούν εσωτερικά οι ανατομικές δομές της κεφαλής και του τραχήλου. Επιπλέον των παραπάνω εξετάσεων, γίνονται και εξετάσεις σε απεικονιστικά συστήματα όπως ο Αξονικός και ο Μαγνητικός Τομογράφος, οι υπέρηχοι και η Τομογραφία διπλής ποζιτρονικής εκπομπής (PET), ώστε ο ιατρός να μελετήσει το σχήμα και το μέγεθος των ανατομικών δομών και των πιθανών ανατομικών ανωμαλιών. Επίσης, γίνεται εκτίμηση και σταδιοποίηση των κακοηθειών. Τέλος, κατά την διάγνωση των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου πραγματοποιείται ιστό-παθολογική εξέταση ώστε να επιβεβαιωθεί η διάγνωση αυτών. Η συγκεκριμένη εξέταση πραγματοποιείται με λήψη δείγματος από τον παθολογικό ιστό. (4)

Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως κάποιες πληροφορίες, όπως η θέση του όγκου και η σταδιοποίηση του, είναι πολύ σημαντικές για τη σωστή διάγνωση και θεραπεία του. Η θέση του όγκου είναι σημαντική δεδομένου ότι αυτός βρίσκεται γύρω από άλλες ευαίσθητες και πολύ χρήσιμες για τη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού ανατομικές δομές, όπως είναι οι αδένες των παρωτίδων, ενώ το στάδιο του καρκίνου είναι υψίστης σημασίας ώστε να επιλεγεί η σωστή θεραπεία. Συγκεκριμένα, για την σταδιοποίηση των καρκίνων χρησιμοποιείται το σύστημα TNM. Το T απαντά στο μέγεθος του όγκου και σε πιθανή επέκταση του στους γειτονικούς ιστούς, το N απαντά στο εάν υπάρχει διήθηση στους λεμφαδένες και το M απαντά στο εάν υπάρχει μετάσταση ή διασπορά του καρκίνου σε άλλους ιστούς. Αναλόγως τις απαντήσεις προκύπτουν τα στάδια I, II, III, IVA, IVB και IVC, ενώ όσο μικρότερο είναι το στάδιο, τόσο καλύτερη είναι και η πρόγνωση της νόσου. (5,6)

Το στάδιο του καρκίνου καθώς και τα χαρακτηριστικά του καθορίζουν το είδος και τη διάρκεια της θεραπείας που θα ακολουθηθεί, στην οποία λαμβάνει μέρος μια διεπιστημονική ομάδα ιατρών. Τα είδη των θεραπειών που μπορεί να ακολουθηθούν μεμονωμένα ή συνήθως συνδυαστικά, είναι το χειρουργείο, η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και οι ανοσό-ογκολογικές θεραπείες. Από αυτές, το χειρουργείο και η ακτινοθεραπεία δρουν τοπικά ενώ η χημειοθεραπεία και οι ανοσό-ογκολογικές θεραπείες καταστρέφουν καρκινικά κύτταρα σε ολόκληρο τον οργανισμό. Κατά τη συντηρητική χειρουργική επέμβαση, γίνεται αφαίρεση του όγκου και ίσως κάποιων λεμφαδένων. Στην ακτινοθεραπεία γίνεται χρήση εξωτερικών δεσμών ιοντίζουσας ακτινοβολίας υψηλής ενέργειας με σκοπό να καταστραφούν τα καρκινικά κύτταρα, τα οποία είναι λιγότερο ικανά σε σχέση με τα υγιή κύτταρα, να επιβιώσουν από την έκθεση σε ακτινοβολία. Οι δέσμες χρησιμοποιούνται με τέτοιο τρόπο

κατά τον σχεδιασμό του πλάνου ακτινοθεραπείας, ώστε όταν διαπερνούν το σώμα με τελικό στόχο, αυτές να αποδίδουν το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειας τους αθροιστικά στον όγκο, ενώ αποφεύγεται η απόδοση ενέργειας στους γύρω υγιείς ιστούς. Κατά την χημειοθεραπεία, χορηγείται ενδοφλεβίως η χημική ουσία που θα χρησιμοποιηθεί για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων ενώ στις ανοσο-ογκολογικές θεραπείες γίνεται χορήγηση των φαρμάκων και αναμένεται να ενεργοποιηθεί το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού ώστε να καταπολεμήσει τη νόσο. Στις περισσότερες των περιπτώσεων, οι θεραπείες χρησιμοποιούνται συνδυαστικά, ώστε να υπάρξει το μέγιστο δυνατό όφελος από αυτές, ενώ υπάρχουν και παρενέργειες οι οποίες αναλύονται στην επόμενη υποενότητα, για την ακτινοθεραπεία, στην οποία εστιάζει η παρούσα διατριβή και που αποτελεί βασικό τρόπο αντιμετώπισης των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. (7)

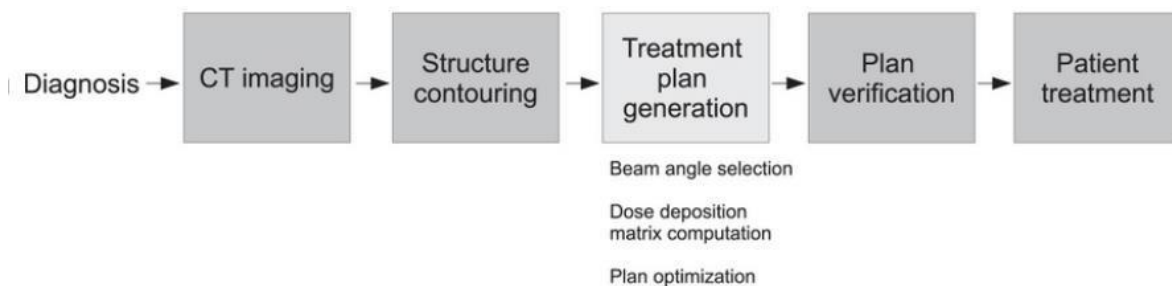
Στάδια ακτινοθεραπείας κεφαλής και τραχήλου

Σκοπός κατά την ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου είναι η βέλτιστη εφαρμογή αυτής, κάτι που σχετίζεται με μια πληθώρα παραγόντων που αφορούν τον όγκο, όπως για παράδειγμα τα όρια αυτού και τις πιθανές βλάβες στους γύρω υγιείς ιστούς. Η βέλτιστη εφαρμογή της ακτινοθεραπείας αφορά την αύξηση της αποδιδόμενης δόσης στον όγκο ελαχιστοποιώντας παράλληλα τη δόση τους υγιείς ιστούς και στην κατεύθυνση αυτή έχουν εξελιχθεί οι διάφορες τεχνικές ακτινοθεραπείας, όπως η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3D Conformal RT), η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT), η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (SBRT), η ακτινοθεραπεία με δέσμη πρωτονίων κ.α. Η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία χρησιμοποιεί πολλαπλές δέσμες ακτινοβολίας, ομοιόμορφης έντασης μεταξύ τους, με διατομή η οποία είναι ίδια με τη διατομή του όγκου στόχου όπως την αντικρίζει η ακτινοβολούσα δέσμη. Η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης δέσμης (IMRT) είναι μια εξειδικευμένη μορφή ακτινοθεραπείας, που επιτρέπει τη χρήση πολλαπλών δεσμών ακτινοβολίας διαμορφωμένες όχι μόνο ως προς το σχήμα τους αλλά και ως προς την έντασή τους. Με τον τρόπο αυτό δίνεται η δυνατότητα της αύξησης της δόσης στον όγκο στόχο αυξάνοντας αντίστοιχα την πιθανότητα ίασης ενώ παράλληλα περιορίζεται ακόμα περισσότερο η δόση που λαμβάνουν τα υγιή όργανα και επομένως μειώνονται οι πιθανές παρενέργειες. Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT) θεωρείται εκριζωτική θεραπεία. Το εκριζωτικό φαινόμενο “tumor ablative effect” της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας, έγκειται στη χορήγηση υψηλότερων δόσεων ανά συνόδρια (7 έως > 20 Gy) και της θανατηφόρας βλάβης του DNA λόγω της διπλής διάσπασης της έλικας, σε σχέση με την ύπο- θανατηφόρα βλάβη (που συμβαίνει με τη συμβατική). Ο σκοπός είναι να λάβει ο όγκος-στόχος τη μεγαλύτερη δυνατή δόση ακτινοβολίας, με ακρίβεια χιλιοστού έτσι ώστε να προστατευτούν οι γύρω υγιείς ιστοί. Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος σε

σχέση με την κλασσική ακτινοθεραπεία, εντοπίζεται στη απόδοση πολύ υψηλότερων δόσεων ακτινοβολίας σε πολύ μικρότερο χρονικό διάστημα και στο γεγονός ότι δεν δύναται να εφαρμοστεί σε όλους τους τύπους καρκίνου.(8)

Τα βασικά στάδια της ακτινοθεραπείας αφορούν πρώτον, την υλοποίηση της αξονικής τομογραφίας σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας (pCT) η οποία εκτελείται στην ακριβή θέση της ακτινοθεραπείας και αναπαράγεται πιστά στις καθημερινές συνεδρίες θεραπείας, εξασφαλίζοντας την αξιόπιστη είσοδο των δεσμών στο σώμα σύμφωνα με το πλάνο της θεραπείας. (Εικόνα 2.2.1) Το δεύτερο στάδιο είναι ο σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας με βάση την pCT, στην οποία ο θεράπων ιατρός σχεδιάζει την περιοχή ακτινοβόλησης καθώς και τα γύρω υγιή όργανα και ιστούς με βάση το πρωτόκολλο ICRU 62 από όπου προκύπτει το γράφημα του ποσοστού της δόσης που δίνεται σε συγκεκριμένο ποσοστό του όγκου της κακοήθειας και των υγιών ιστών (Dose Volume Histogram, DVH). (9) Το γράφημα αυτό χρησιμοποιείται από τον φυσικό ιατρικής ο οποίος δοκιμάζοντας τιμές παραμέτρων που αφορούν τα φυσικά και γεωμετρικά χαρακτηριστικά των δεσμών παράγει το βέλτιστο πλάνο θεραπείας, με τη μέγιστη δόση στον όγκο και την ελάχιστη στους υγιείς ιστούς. (Εικόνα 2.2.2) Το τρίτο στάδιο αφορά την έναρξη της θεραπείας και την πρώτη συνεδρία, όπου ο ασθενής τοποθετείται στην θέση θεραπείας της pCT και ακτινοβολείται από τον γραμμικό επιταχυντή και το τέταρτο στάδιο περιλαμβάνει τις επόμενες συνεδρίες που επαναλαμβάνονται με παρόμοιο τρόπο καθώς και την παρακολούθηση του ασθενούς. (10)

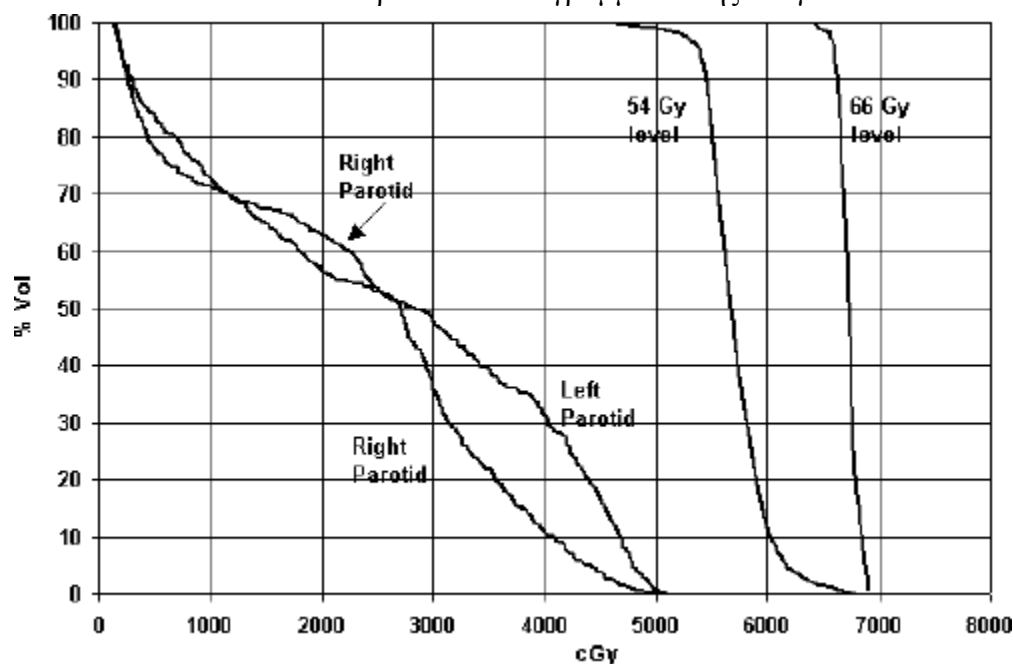
Εικόνα 2.2.1 Τα στάδια της ακτινοθεραπείας



Ένα βήμα καίριας σημασίας, για την σωστή απόδοση της δόσης, αποτελεί η σωστή οριοθέτηση του όγκου και των λεμφαδένων που πιθανώς συμπεριλαμβάνονται στην περιοχή ακτινοβόλησης καθώς επίσης ο σωστός σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη κατανομή της δόσης, που απαιτείται να είναι μέγιστη στον όγκο και ελάχιστη στους γύρω υγιείς ιστούς. Τα παραπάνω βήματα απαιτούν εμπειρία και βαθιά κατανόηση των μοτίβων διασποράς της νόσου και η αξιολογή του τελικού πλάνου ακτινοθεραπείας γίνεται με βάση τα όρια ανοχής των φυσιολογικών ιστών. Θα πρέπει η κατανομή της δόσης να είναι τέτοια ώστε η δόση που αναμένεται να αποδοθεί στον όγκο να

πλησιάζει την συνταγογραφούμενη από τον θεράποντα ιατρό και η δόση που αναμένεται να δοθεί στους γύρω υγιείς ιστούς να είναι εντός των προβλεπόμενων ορίων ανοχής των ιστών. (11) Συγκεκριμένα, στην ακτινοθεραπεία καρκίνων κεφαλής και τραχήλου η συνολική δόση που συνήθως συνταγογραφείται για να αποδοθεί στον όγκο είναι από 60-74 Gy, με δόση 2Gy ανά συνεδρία.

Εικόνα 2.2.2 Αθροιστικό ιστόγραμμα Δόσης – Όγκου



Ανατομικές μεταβολές και παρενέργειες

Κατά την ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, πολλές και σημαντικές ανατομικές δομές παρουσιάζουν αλλαγές στο μέγεθος ή στο σχήμα τους, με τον κύριο όγκο και τις παρωτίδες να εμφανίζουν τις σημαντικότερες εξ αυτών. (12) Πληθώρα ερευνών αναφέρει ότι το μέγεθος του καρκινικού όγκου μπορεί να εμφανίσει μείωση από τις πρώτες 2 εβδομάδες θεραπειών με μέση μείωση 3-16% στο τέλος της 2^{ης} εβδομάδας θεραπειών, 7-48% στο τέλος της 4^{ης} εβδομάδας και 6-66% στο τέλος της 7^{ης} εβδομάδας. (13–16)

Αξίζει να σημειωθεί πως η μεταβολή αυτή του όγκου παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια, κάτι που κατά πάσα πιθανότητα αποδίδεται στην διαφορετική απόκριση και ευαισθησία των ασθενών στην ακτινοβολία. Για παράδειγμα, σε έρευνα 34 ασθενών παρατηρήθηκε ένα εύρος από 79.6% μείωση έως 18.8% αύξηση στον CTV (Clinical Target Volume) όγκο μέχρι το τέλος των θεραπειών, ενώ άλλη έρευνα έδειξε ένα εύρος από 73% μείωση μέχρι 13%

αύξηση του CTV όγκου στο τέλος των θεραπειών 15 ασθενών. (17,18) Τέτοιες σημαντικές διαφορές στο μέγεθος του προς ακτινοβολία όγκου είναι πολύ πιθανό να επηρεάσουν και την τελικώς αποδιδόμενη δόση οδηγώντας σε υπερακτινοβολία των γύρω από τον όγκο υγείων ιστών ή την απόδοση μικρότερης από την συνταγογραφούμενη από τον γιατρό, δόση στον όγκο. (15)

Κατά τον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας, σημαντικό ρόλο στην τελική έγκριση της τελικά αποδιδόμενης δόσης παίζουν, εκτός από τον όγκο, οι γύρω από τον όγκο ανατομικές δομές (Organs At Risk -OARs) όπως για παράδειγμα, οι παρωτιδικοί αδένες, που η βιβλιογραφία έχει αποφανθεί σχετικά με την ακτινοευαισθησία τους, που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό πρόβλημα ξηροστομίας καθώς και σε μειωμένη ποιότητα ζωής, δεδομένου ότι ακόμη και με μια μέση αποδιδόμενη δόση 26 Gy στις παρωτίδες, εμφανίζεται ξηροστομία που δεν μπορεί να διορθωθεί και ο ασθενής δεν μπορεί να επανέλθει στην αρχική του κατάσταση.

Όπως και για τον προς ακτινοβολία όγκο, έτσι και για τις παρωτίδες, η βιβλιογραφία αναφέρει πως κατά την διάρκεια των συνεδριών ακτινοθεραπείας, ενδέχεται να εμφανίσουν ανατομικές μεταβολές από τις πρώτες 2 εβδομάδες θεραπειών. Συγκεκριμένα, στη βιβλιογραφία αναφέρεται μεταβολή 14.7%, 37% και 48% του όγκου των παρωτίδων, στο τέλος της 2^{ης}, 4^{ης} και 7^{ης} εβδομάδας θεραπειών, αντίστοιχα, κάτι που επηρεάζει την τελικώς αποδιδόμενη δόση σε αυτές. (13,14,18) Παρόμοια με τον καρκινικό όγκο, έτσι και στις παρωτίδες εμφανίζεται ανομοιογένεια στην μεταβολή του όγκου κατά την ολοκλήρωση των θεραπειών με έρευνες να αναφέρουν εύρη 0-63.4% ή 6.8-69.44% μείωση του όγκου των παρωτίδων κατά την ολοκλήρωση των θεραπειών, κάτι που ενισχύει την ανάγκη για ανθρωποκεντρική προσέγγιση στις θεραπευτικές εφαρμογές. (18,19)

Λόγω των ανατομικών μεταβολών που εμφανίζουν οι όγκοι και τα OARs κατά την διάρκεια των ακτινοθεραπειών, εμφανίζονται και αλλαγές στις θέσεις ή τις αποστάσεις των οργάνων, κάτι που επίσης επηρεάζει την τελικά αποδιδόμενη δόση γιατί ευαίσθητες στην ακτινοβολία δομές, όπως για παράδειγμα οι παρωτίδες, μπορεί να πλησιάσουν τον όγκο και επομένως την περιοχή της υψηλότερα αποδιδόμενης δόσης με αποτέλεσμα να ακτινοβοληθούν περισσότερο απ' ό,τι έχει προβλεφθεί στον σχεδιασμό του πλάνου και κατά συνέπεια να εμφανίσουν ανεπιθύμητες από την ακτινοβολία παρενέργειες. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται πως, σε 15 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, το 74% των παρωτίδων πλησιάζει κατά μέσο όρο 4.3 χιλιοστά πιο κοντά στο CTV μέχρι το τέλος των θεραπειών. Αυτό συνδέθηκε με αύξηση 59% στη δόση που δόθηκε στους αδένες σε σχέση με την προγραμματισμένη κατά τον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας και σε μια αύξηση 3.7 Gy. (18)

Επιπρόσθετα των παρωτίδων, ενδιαφέρον ως προς την τελικά αποδιδόμενη δόση παρουσιάζουν η σπονδυλική στήλη και το στέλεχος του εγκεφάλου, επειδή αυτές οι ανατομικές δομές βρίσκονται κοντά στην περιοχή ακτινοβολίας κατά την ακτινοθεραπεία

κεφαλής και τραχήλου. Το ενδιαφέρον έγκειται στο ότι πιθανή υπέρβαση των επιτρεπτών ορίων απόδοσης της δόσης σε αυτές τις ανατομικές δομές μπορεί να οδηγήσει σε παράλυση του ασθενή και σε παθολογία του μυελού των οστών, ωστόσο καμία μελέτη δεν αναφέρει στην βιβλιογραφία πιθανή αύξηση της αποδιδόμενης δόσης στις συγκεκριμένες ανατομικές δομές κατά την ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου καθώς επίσης, δεν αναφέρεται αλλαγή στη θέση τους σε αντίθεση με τις παρωτίδες και τον όγκο. (20,21)

Όταν κάποιος ασθενής υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου ενδέχεται να εμφανίσει πιθανές παρενέργειες και οι πιθανότητες αυξάνονται όταν υπάρχουν ανατομικές μεταβολές, οι οποίες οδηγούν σε διαφοροποιημένη απόδοση δόσης σε σχέση με την προγραμματισμένη, με βάση τον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας. Συγκεκριμένα, οι παρενέργειες μπορεί να εμφανιστούν είτε άμεσα μετά την θεραπεία, είτε αργότερα, ακόμη και 90 ημέρες μετά την ολοκλήρωση των θεραπειών. (22)

Οι πιο άμεσες χρονικά παρενέργειες συνήθως εμφανίζονται συχνότερα και είναι η στοματική βλεννογονίτιδα και η ερυθρότητα του δέρματος. Οι συγκεκριμένες παρενέργειες συνήθως αντιμετωπίζονται σε σύντομο χρονικό διάστημα, παρόλα αυτά μπορεί να «αλλοιώσουν» την χρήσιμη πληροφορία των εικόνων (πχ των CBCT αξονικών) που λαμβάνει ο ασθενής κατά την διάρκεια των θεραπειών του. (23) Οι παρενέργειες που εμφανίζονται από αυξημένη απόδοση της δόσης, αργοπορημένα, συνήθως είναι πιο σοβαρές και αφορούν ξηροστομία, δυσφαγία, τερηδόνα, νέκρωση μαλακών μορίων, οστεονέκρωση, αγγειακές επιπλοκές από την ακτινοβολία και, σε σπάνιες περιπτώσεις, νεοπλάσματα που προκαλούνται από την υπερ-ακτινοβολήση. (22)

Οι παραπάνω παρενέργειες, δυσχεραίνουν σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα διαβίωσης των ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου και για τον λόγο αυτό, θα πρέπει η απόδοση της δόσης σε κάθε θεραπεία να γίνεται με βάση τον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας και τα όρια ανοχής των υγείων ιστών. Επιπλέον, θα πρέπει να γίνονται εγκαίρως αντιληπτές οι μεταβολές εκείνες, όπως για παράδειγμα οι ανατομικές μεταβολές στις ανατομικές δομές των ασθενών, που μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη απόδοση της δόσης, για να αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες παρενέργειες και να επιτυγχάνεται η βέλτιστη ακτινοβολήση του όγκου. (15) Τα παραπάνω μπορούν να επιτευχθούν με σύγχρονες τεχνικές όπως η καθοδηγούμενη από την εικόνα (IGRT) ακτινοθεραπεία και η προσαρμοζόμενη ακτινοθεραπεία (ART) που έχουν ήδη εφαρμοστεί στην κλινική πράξη.

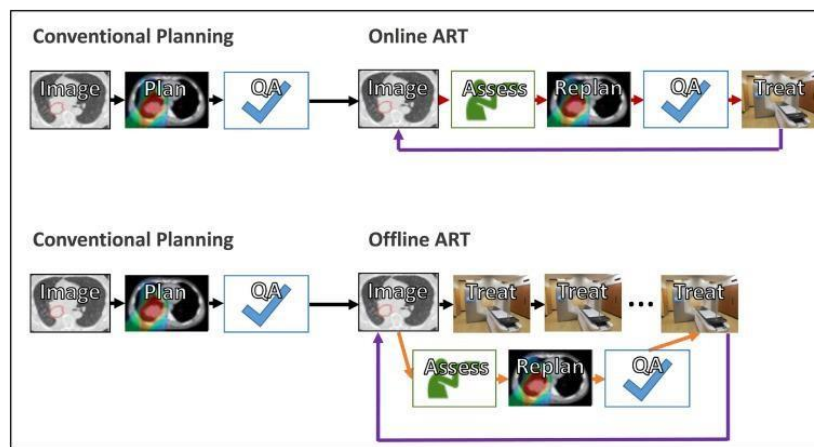
Η κατευθυνόμενη με εικόνα ακτινοθεραπεία (IGRT) είναι μια μέθοδος ακτινοθεραπείας που ενσωματώνει τεχνικές απεικόνισης κατά τη διάρκεια κάθε συνεδρίας θεραπείας. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιεί δέσμες ακτινοβολίας υψηλής ενέργειας για τον έλεγχο του καρκίνου και των μη καρκινικών όγκων. Προσθέτοντας λεπτομερείς εικόνες, το IGRT διασφαλίζει ότι η ισχυρή ακτινοβολία εστιάζεται στενά στην περιοχή θεραπείας. Όταν υποβάλλεται ασθενής σε IGRT, λαμβάνονται εικόνες υψηλής ποιότητας πριν από κάθε

συνεδρία ακτινοθεραπείας και ενώ ο ασθενής συνεχίζει τις καθημερινές συνεδρίες ακτινοθεραπείας, οι ειδικοί μελετούν τις νέες εικόνες και αποφασίζουν για την συνέχιση ή την τροποποίηση του πλάνου θεραπείας με βάση τις γεωμετρικές αλλαγές που προκύπτουν. Το IGRT μπορεί να καταστήσει δυνατή τη χρήση υψηλότερων δόσεων ακτινοβολίας, η οποία αυξάνει την πιθανότητα ελέγχου του όγκου και συνήθως οδηγεί σε συντομότερα προγράμματα θεραπείας. Επιπλέον, είναι το πρότυπο φροντίδας για τη θεραπεία ακτινοθεραπείας και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία όλων των τύπων καρκίνου.

Η προσαρμοστική ακτινοθεραπεία (ART) ορίζεται ως η αλλαγή του σχεδίου θεραπείας ακτινοβολίας που παρέχεται σε έναν ασθενή κατά τη διάρκεια μιας πορείας ακτινοθεραπείας για να ληφθούν υπόψη χρονικές αλλαγές στην ανατομία (π.χ. συρρίκνωση όγκου, απώλεια βάρους ή εσωτερική κίνηση) και αλλαγές στη βιολογία/λειτουργία του όγκου (π.χ. υποξία). Η ART χωρίζεται σε δύο υποκατηγορίες, την offline και την online ART. Η offline ART αποτελεί εξέλιξη της IGRT όπου ενώ ο ασθενής συνεχίζει τις θεραπείες του οι ειδικοί επεξεργάζονται το ενδεχόμενο τροποποίησης του πλάνου της ακτινοθεραπείας, βασιζόμενοι επιπλέον από την IGRT και σε τοπικές ανατομικές μεταβολές. Αντίθετα, στην online ART, το πλάνο θεραπείας τροποποιείται ακριβώς πριν την συνεδρία, και με τον ασθενή να παραμένει στη θέση ακτινοβολήσης του. Στην Εικόνα 2.3.1 παρουσιάζεται σχηματική ροή των online και offline ART εστιάζοντας στις διαφορές τους.

Επιπλέον τα παραπάνω μπορεί να επιτευχθούν και με πιο προηγμένες και σύγχρονες τεχνικές που είναι υπό μελέτη και αφορούν την χρήση τεχνικών ευθυγράμμισης εικόνων από ίδια ή διαφορετικά συστήματα απεικόνισης καθώς και σύγχρονων μεθόδων μηχανικής μάθησης που δύναται να υπολογίσουν προβλεπτικά μοντέλα για τις τάσεις τιμών των ασθενών, τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην παρούσα διδακτορική διατριβή. (24,25)

Εικόνα 2.3.1 Online και offline ART ακτινοβόληση



Αναφορές

1. SEER Training Modules, Head and Neck Cancers. U. S. National Institutes of Health, National Cancer Institute. May 25, 2021 <<https://training.seer.cancer.gov/>>.
2. Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 Mar 10];6(1):92. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41572-020-00224-3>
3. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *The Lancet* [Internet]. 2008 May [cited 2020 Jun 3];371(9625):1695–709. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360860728X>
4. López F, Mäkitie A, de Bree R, Franchi A, de Graaf P, Hernández-Prera JC, et al. Qualitative and Quantitative Diagnosis in Head and Neck Cancer. *Diagnostics* [Internet]. 2021 Aug 24 [cited 2022 Mar 10];11(9):1526. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/9/1526>
5. Basu T, Bhaskar N. Overview of Important “Organs at Risk” (OAR) in Modern Radiotherapy for Head and Neck Cancer (HNC). In: Afroze D, editor. *Cancer Survivorship* [Internet]. IntechOpen; 2019 [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/cancer-survivorship/overview-of-important-organs-at-risk-oar-in-modern-radiotherapy-for-head-and-neck-cancer-hnc->
6. Shah JP. Staging for Head and Neck Cancer: Purpose, Process and Progress. *Indian J Surg Oncol* [Internet]. 2018 Mar [cited 2022 Mar 10];9(1):116–20. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13193-018-0723-0>

7. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2020 Nov [cited 2022 Mar 10];31(11):1462–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375342039949X>
8. van der Veen J, Laenen A, Nuyts S. Modern radiotherapy techniques versus three-dimensional conformal radiotherapy for head and neck cancer. Cochrane ENT Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Dec 13 [cited 2022 Mar 13]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012904>
9. Wambersie A. Preface. *Reports of the International Commission on Radiation Units and Measurements* [Internet]. 1999 Nov [cited 2022 Mar 13];os-32(1):iii–iv. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1093/jicru_os32.1.iii
10. Henry C, Kuziemy C, Renaud J. Understanding Workflow in Radiation Therapy: Process Implications of Providing Outpatient Radiation Therapy Services to the Inpatient Population. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences* [Internet]. 2018 Mar [cited 2022 Mar 13];49(1):S11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1939865418300547>
11. Brodin NP, Tomé WA. Revisiting the dose constraints for head and neck OARs in the current era of IMRT. *Oral Oncology* [Internet]. 2018 Nov [cited 2022 Mar 13];86:8–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837518303099>
12. Morgan HE, Sher DJ. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Cancers Head Neck* [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 Apr 15];5(1):1. Available from: <https://cancersheadneck.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41199-019-0046-z>
13. Bhide SA, Davies M, Burke K, McNair HA, Hansen V, Barbachano Y, et al. Weekly Volume and Dosimetric Changes During Chemoradiotherapy With Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: A Prospective Observational Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Apr 15];76(5):1360–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609005240>
14. Capelle L, Mackenzie M, Field C, Parliament M, Ghosh S, Scrimger R. Adaptive Radiotherapy Using Helical Tomotherapy for Head and Neck Cancer in Definitive and Postoperative Settings: Initial Results. *Clinical Oncology* [Internet]. 2012 Apr [cited 2022 Apr 15];24(3):208–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S093665551100906X>

15. Beltran M, Ramos M, Rovira JJ, Perez-Hoyos S, Sancho M, Puertas E, et al. Dose variations in tumor volumes and organs at risk during IMRT for head-and-neck cancer. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* [Internet]. 2012 Nov [cited 2022 Apr 15];13(6):101–11. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1120/jacmp.v13i6.3723>
16. Fung WWK, Wu VWC, Teo PML. Dosimetric evaluation of a three-phase adaptive radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma using helical tomotherapy. *Medical Dosimetry* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Apr 15];37(1):92–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0958394711000501>
17. Surucu M, Shah KK, Mescioglu I, Roeske JC, Small W, Choi M, et al. Decision Trees Predicting Tumor Shrinkage for Head and Neck Cancer: Implications for Adaptive Radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat* [Internet]. 2016 Feb [cited 2021 Jun 16];15(1):139–45. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1533034615572638>
18. Castelli J, Simon A, Louvel G, Henry O, Chajon E, Nassef M, et al. Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. *Radiat Oncol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2022 Apr 15];10(1):6. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-014-0318-z>
19. Yao WR, Xu SP, Liu B, Cao XT, Ren G, Du L, et al. Replanning Criteria and Timing Definition for Parotid Protection-Based Adaptive Radiation Therapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *BioMed Research International* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jun 16];2015:1–8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/476383/>
20. Loo H, Fairfoul J, Chakrabarti A, Dean JC, Benson RJ, Jefferies SJ, et al. Tumour Shrinkage and Contour Change during Radiotherapy Increase the Dose to Organs at Risk but not the Target Volumes for Head and Neck Cancer Patients Treated on the Tomotherapy HiArt™ System. *Clinical Oncology* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Apr 15];23(1):40–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0936655510003730>
21. Noble DJ, Yeap PL, Seah SYK, Harrison K, Shelley LEA, Romanchikova M, et al. Anatomical change during radiotherapy for head and neck cancer, and its effect on delivered dose to the spinal cord. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2019 Jan [cited 2022 Apr 15];130:32–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814018333966>
22. Saito N, Nadgir RN, Nakahira M, Takahashi M, Uchino A, Kimura F, et al. Posttreatment CT and MR Imaging in Head and Neck Cancer: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics* [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Mar 20];32(5):1261–82. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.325115160>

23. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2003 Sep [cited 2022 Apr 16];4(9):529–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204503011914>
24. Brock KK, Mutic S, McNutt TR, Li H, Kessler ML. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132. *Med Phys* [Internet]. 2017 Jul [cited 2020 Sep 1];44(7):e43–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mp.12256>
25. Cui S, Tseng H, Pakela J, Ten Haken RK, El Naqa I. Introduction to machine and deep learning for medical physicists. *Med Phys* [Internet]. 2020 May [cited 2022 Mar 20];47(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.14140>

Κεφάλαιο 3. Ευθυγράμμιση ιατρικών δεδομένων

Ορισμός ευθυγράμμισης ιατρικών δεδομένων

Η κλινική πράξη, τα τελευταία χρόνια, χαρακτηρίζεται από μεγάλη αύξηση των παραγόμενων ιατρικών δεδομένων από πληθώρα απεικονιστικών συστημάτων. Επιπλέον, για την καλύτερη και ποιοτικότερη παρακολούθηση των ασθενών, είναι αναγκαία η σύνθεση εικόνων από ίδια ή διαφορετικά συστήματα απεικόνισης όπως για παράδειγμα εικόνες από Αξονικό Τομογράφο (CT), από διατάξεις εκπομπής μονού φωτονίου (SPECT) ή από τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), καθώς και η σύνθεση εικόνων του ασθενούς από διαφορετικές χρονικές στιγμές, με στόχο την ένδειξη μεταβολών με την πάροδο του χρόνου. Για να γίνει σωστά η σύνθεση δύο εικόνων θα πρέπει να αντιστοιχηθούν σωστά τα σημεία εκείνα των εικόνων που αντιστοιχούν στο ίδιο σημείο της ανατομίας του ασθενούς και η ευθυγράμμιση των εικόνων συμβάλει στην σωστή αυτή αντιστοίχιση. (1)

Πιο συγκεκριμένα, η ευθυγράμμιση ιατρικών δεδομένων είναι η χωρική τοποθέτηση δύο συνόλων δεδομένων με τέτοιο τρόπο ώστε οι κοινές δομές τους να συμπίπτουν. Μέρος της διαδικασίας αποτελεί ο υπολογισμός του κατάλληλου γεωμετρικού μετασχηματισμού, ο οποίος εφαρμόζεται στην εικόνα που είναι υπο επεξεργασία και έτσι εξαλείφονται οι γεωμετρικές αποκλίσεις ανάμεσα στις εικόνες. Συνήθως, τα ιατρικά δεδομένα που πρέπει να ευθυγραμμιστούν είναι τρισδιάστατα ενώ η μέθοδος ευθυγράμμισης εξαρτάται από κριτήρια όπως τον γεωμετρικό μετασχηματισμό, την αναγκαιότητα και τον βαθμό επέμβασης του χρήστη και τη μέθοδο βελτιστοποίησης.(2)

Γεωμετρικοί μετασχηματισμοί

Σχετικά με τον γεωμετρικό μετασχηματισμό που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ευθυγράμμιση των εικόνων υπάρχουν διάφορα είδη, ανάλογα τον αριθμό των παραμέτρων που χρειάζονται για την περιγραφή του καθώς και τον βαθμό της ελαστικότητας του.

Συμπαγής γεωμετρικός μετασχηματισμός

Όταν ο μετασχηματισμός περιγράφει μόνο τις μετατοπίσεις και τις περιστροφές του αντικειμένου στον χώρο, χωρίς να περιέχει μεταβολές στο σχήμα και το μέγεθος του αντικειμένου τότε ο μετασχηματισμός ορίζεται ως συμπαγής. Ο συμπαγής μετασχηματισμός αναλύεται σε δύο συνιστώσες, την περιστροφή και την μετατόπιση. Κατά την επίλυση προβλήματος στις 3 διαστάσεις, η περιστροφή καθορίζεται από έναν πίνακα 3×3 , που παράγεται από το γινόμενο τριών 3×3 υποπινάκων R_x , R_y , R_z που αντιπροσωπεύουν

αντίστοιχα την περιστροφή γύρω από τους άξονες x, y και z. Η περιστροφή του περιγράφεται μαθηματικά ως εξής: (2)

$$R = R_x * R_y * R_z \quad \text{Εξ. 3.2.1.1}$$

$$R = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\varphi_x & -\sin\varphi_x \\ 0 & \sin\varphi_x & \cos\varphi_x \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos\varphi_y & 0 & \sin\varphi_y \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin\varphi_y & 0 & \cos\varphi_y \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos\varphi_z & -\sin\varphi_z & 0 \\ \sin\varphi_z & \cos\varphi_z & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad \text{Εξ. 3.2.1.2}$$

με $\varphi_x, \varphi_y, \varphi_z$ να αντιστοιχούν στις γωνίες περιστροφής στους άξονες x, y, z.

Η μετατόπιση (d) ορίζεται ως εξής:

$$d = \begin{bmatrix} dx \\ dy \\ dz \end{bmatrix} \quad \text{Εξ. 3.2.1.3}$$

με dx, dy, dz να αντιστοιχούν στις μετατοπίσεις των αξόνων x,y,z.

Για ένα σημείο r (x, y, z) που μετασχηματίζεται σε r'(x', y', z') ισχύει η εξίσωση 3.2.1.4

$$r' = R * r + d \quad \text{Εξ. 3.2.1.4}$$

Για την περιγραφή συμπαγών μετασχηματισμών, όπως φαίνεται, απαιτούνται 6 παράμετροι, οι 3 αφορούν την μετατόπιση και οι 3 την περιστροφή.

Γεωμετρικός μετασχηματισμός τύπου affine

Ο τύπου affine μετασχηματισμός διασφαλίζει την αποφυγή αλλοίωσης των σημείων των εικόνων καθώς και την διατήρηση των ευθειών και επιπέδων. Αυτό σημαίνει πως, ενώ υπάρχει η πιθανότητα μεταβολής στις γωνίες και στα μήκη των αντικειμένων, επομένως και στο σχήμα τους, οι ευθείες γραμμές τους θα μετασχηματιστούν κρατώντας αναλλοίωτη την παραλληλία τους.

Για την περιγραφή του affine μετασχηματισμού σε τρισδιάστατα δεδομένα απαιτούνται 12 παράμετροι και αυτός περιγράφεται από την εξίσωση 3.2.2.1 όπου οι τρεις αφορούν την μετατόπιση d στους άξονες x, y, z και οι εννέα $(a_i, b_i, c_i), i=1, 2, 3$ αφορούν την κλιμάκωση και την περιστροφή του σημείου. Επομένως, προκύπτει το συμπέρασμα πως ο affine μετασχηματισμός είναι η καταλληλότερη επιλογή σε εικόνες με πληθώρα παραμορφώσεων όπως αυτές που εμφανίζονται σε ακολουθίες απεικονίσεων ασθενών σε διάφορες χρονικές στιγμές. (3)

$$\begin{matrix} x' & a_1 & a_2 & a_3 & x & d_x \\ [y'] = & [b_1 & b_2 & b_3] & [y] + & [d_y] \\ z' & c_1 & c_2 & c_3 & z & d_z \end{matrix} \quad \text{Εξ. 3.2.2.1}$$

Προβολικός γεωμετρικός μετασχηματισμός

Ο προβολικός γεωμετρικός μετασχηματισμός έχει τη δυνατότητα να μετασχηματίσει μια ευθεία γραμμή, παράγοντας μια νέα χωρίς όμως να μπορεί να διασφαλίσει την διατήρηση της σχέσης παραλληλίας τους. Ο συγκεκριμένος μετασχηματισμός ορίζεται ως γραμμικός κάνοντας χρήση μιας επιπλέον διάστασης. Στην περίπτωση των τριών διαστάσεων περιγράφεται από την εξίσωση 3.2.3.1 όπου το w είναι μια επιπλέον συντεταγμένη. Σαν μετασχηματισμός δε χρησιμοποιείται πολύ συχνά, παρα μόνο όταν άλλοι μετασχηματισμοί καθίστανται αδύνατοι λόγω πολυπλοκότητας, οπότε τότε μπορεί να θεωρηθεί αντιπροσωπευτικός αντικαταστάτης. (4)

$$\begin{matrix} x' & x_1/w & x_1 & a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} & x \\ [y'] = & [y_1/w], \text{ και } & [z_1] = & [a_{31} & a_{32} & a_{33} & a_{34}] & [z] \\ z' & z_1/w & w & a_{41} & a_{42} & a_{43} & a_{44} & 1 \end{matrix} \quad \text{Εξ. 3.2.3.1}$$

Καμπυλόγραμμοι γεωμετρικοί μετασχηματισμοί

Οι καμπυλόγραμμοι γεωμετρικοί μετασχηματισμοί δε διαθέτουν μορφή σταθερών πινάκων, όπως ίσχυε με τους μετασχηματισμούς που περιεγράφηκαν παραπάνω, αλλά προσδιορίζονται αλγεβρικά με την εξίσωση 3.2.4.1.

$$(x', y', z') = F(x, y, z) \quad \text{Εξίσωση 3.2.4.1}$$

όπου F είναι η συνάρτηση μετασχηματισμού. Οι ευθείες, στους καμπυλόγραμμους μετασχηματισμούς, μετατρέπονται σε καμπύλες. Ευρέως χρησιμοποιούμενοι είναι οι μετασχηματισμοί μορφής πολυωνύμου και είναι αυτοί που περιγράφονται στην εξίσωση 3.2.4.2.

$$x' = \sum_{k=0}^K \sum_{l=0}^L \sum_{m=0}^M a_{klm} x^k y^l z^m$$

$$y' = \sum_{k=0}^K \sum_{l=0}^L \sum_{m=0}^M b_{klm} x^k y^l z^m \quad \text{Εξίσωση 3.2.4.2}$$

$$z' = \sum_{k=0}^K \sum_{l=0}^L \sum_{m=0}^M c_{klm} x^k y^l z^m$$

όπου K, L, M είναι σταθερές που καταδεικνύουν την τάξη του πολυωνύμου. Ανάλογα το πλήθος του πολυωνύμου αυξάνεται ή μειώνεται το πλήθος των παραμέτρων που πρέπει να προσδιοριστούν με ταυτόχρονη βελτίωση ή μείωση στην ακρίβεια και με περισσότερη ή λιγότερη πολυπλοκότητα στον υπολογισμό του μετασχηματισμού. Οι καμπυλόγραμμοι μετασχηματισμοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις ύπαρξης ανατομικών διαφορών που ίσως εμφανίζονται σε διαφορετικές εικόνες του ίδιου ασθενή. (5,6)

Βαθμός επέμβασης του χρήστη

Οι μέθοδοι ευθυγράμμισης διαχωρίζονται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα τον βαθμό επέμβασης του χρήστη σε αυτές. Η πρώτη κατηγορία αφορά τις αυτόματες μεθόδους ευθυγράμμισης. Σε αυτές, ο χρήστης αλληλοεπιδρά με τους αλγόριθμους ευθυγράμμισης μόνο όταν εισάγει τα δεδομένα ή τις πληροφορίες που απαιτούνται για την ανάκτηση των δεδομένων. Στη δεύτερη κατηγορία που ο χρήστης έχει μεγαλύτερη διάδραση και βαθμό αλληλεπίδρασης με τον αλγόριθμο, οι μέθοδοι ονομάζονται διαδραστικές ή χειροκίνητες. Η τρίτη κατηγορία αφορά έναν ενδιάμεσο βαθμό επέμβασης του χρήστη, ο οποίος μπορεί να επέμβει είτε για να αρχικοποιήσει τον αλγόριθμο, είτε για να αποτρέψει ή να αποδεχτεί προτεινόμενες λύσεις. (7,8)

Μέθοδοι βελτιστοποίησης

Κατά την διαδικασία ευθυγράμμισης χρησιμοποιούνται κάποιες μέθοδοι βελτιστοποίησης έτσι ώστε να παραχθούν οι παράμετροι εκείνες που θα οδηγήσουν στην καλύτερη δυνατή ευθυγράμμιση των δεδομένων. Ανάλογα τον βαθμό στον οποίο έχει επιτευχθεί

ευθυγράμμιση υπολογίζονται εκ νέου τιμές για τις παραμέτρους μέχρι να επιτευχθεί το βέλτιστο δυνατό αποτέλεσμα. Αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα βήματα για την πιο ακριβή ευθυγράμμιση των εικόνων ενώ κατηγοριοποιούνται στις απευθείας μεθόδους και στις προσεγγιστικές ή μεθόδους αναζήτησης. (9)

Στις απευθείας μεθόδους, οι παράμετροι υπολογίζονται αυτοματοποιημένα από τα διαθέσιμα δεδομένα των παραμέτρων και εξαρτώνται αποκλειστικά από την φύση του μετασχηματισμού. Στις προσεγγιστικές μεθόδους, οι παράμετροι προκύπτουν εκτελώντας αναζήτηση των σημείων ακρότατου στη συνάρτηση επιτυχίας της ευθυγράμμισης, η οποία περιγράφεται παρακάτω. Δεδομένου ότι υπάρχουν πολλές τιμές για την κάθε παράμετρο, το υπολογιστικό κόστος είναι αυξημένο και επιπλέον επιβάλλεται η χρήση κάποιας μεθόδου βελτιστοποίησης που αναζητά ακρότατα της συνάρτησης επιτυχίας έτσι ώστε να αποφευχθεί η χρονοβόρα διαδικασία. Αρχικά, στις ολικές μεθόδους βελτιστοποίησης, υπολογίζεται ένα πλήθος τοπικών ακροτάτων από τυχαία σημεία και έπειτα, εάν η συνάρτηση επιτυχίας είναι συνάρτηση μέτρησης σφάλματος ή ομοιότητας, επιλέγεται το αντίστοιχο ακρότατο με τη χαμηλότερη ή την υψηλότερη τιμή. Στη δεύτερη τεχνική της τοπικής βελτιστοποίησης, λαμβάνεται ένα τοπικό ακρότατο σε κάθε θέση, με βήμα πεπερασμένου πλάτους και ταυτόχρονα συγκρίνεται η τιμή της συνάρτησης επιτυχίας για πιθανό εντοπισμό καλύτερης τιμής. (10) Τις περισσότερες φορές, η υλοποίηση μεθόδου τοπικής βελτιστοποίησης μετά την μέθοδο της ολικής βελτιστοποίησης οδηγεί στην καλύτερη δυνατή λύση. Μερικές από τις μεθόδους ολικής βελτιστοποίησης είναι η Simulated Annealing, η Evolutionary Algorithms, η Generic Algorithms και η Branch and Bound, ενώ μερικές από τις μεθόδους τοπικής βελτιστοποίησης είναι η Downhill-Simplex, η Powell, η Quasi-Newton κ.α. (11–13)

Η μέθοδος Downhill Simplex που υλοποιείται στην παρούσα διατριβή, συμβάλλει στη βελτιστοποίηση του affine μετασχηματισμού και αποτελείται από ένα γεωμετρικό σχήμα με N διαστάσεις και $N+1$ γωνίες, μαζί με τις επιφάνειες και τις ακμές που ορίζουν οι γωνίες του. Στις τρεις διαστάσεις το simplex είναι ένα τετράεδρο. Η μέθοδος αρχικοποιείται με $N+1$ σημεία και εάν το P_0 είναι το σημείο αρχικοποίησης, τότε τα υπόλοιπα N σημεία προκύπτουν από την εξίσωση 3.4.1.

$$P_i = P_0 + \lambda e_i \quad \text{Εξ. 3.4.1}$$

όπου e_i είναι N μοναδιαία διανύσματα και η παράμετρος λ μπορεί να λάβει την ίδια ή διαφορετική τιμή για κάθε διάνυσμα. Η μέθοδος ξεκινά με αντανάκλασεις, όπου η γωνία του simplex με τη μεγαλύτερη τιμή μετακινείται κάθε φορά διαπερνώντας την απέναντι έδρα προς ένα σημείο με μικρότερη τιμή. Οι αντανάκλασεις πραγματοποιούνται με τέτοιο τρόπο ώστε να διατηρείται ο όγκος του simplex. Όπου είναι εφικτό, η γωνία του simplex εκτείνεται

ώστε να εκτελεί μεγαλύτερα βήματα. Για την συνθήκη τερματισμού του αλγορίθμου μπορεί να οριστεί μια απόσταση tol και εάν το μέτρο του διανύσματος της μετακίνησης του simplex γίνει μικρότερο από αυτήν την απόσταση τότε η μέθοδος τερματίζεται. (14)

Αξιολόγηση τεχνικών ευθυγράμμισης

Σε κάθε επανάληψη που πραγματοποιείται κατά τη διαδικασία ευθυγράμμισης και αναλόγως των τιμών των παραμέτρων, η υπο επεξεργασία εικόνα αλλάζει τη μορφή της κατάλληλα και με βάση κάποια προκαθορισμένα κριτήρια συγκρίνεται με την εικόνα αναφοράς. Χρησιμοποιείται είτε μια συνάρτηση ομοιότητας είτε μια συνάρτηση απόκλισης μεταξύ των εικόνων, από ένα μεγάλο εύρος αυτών και συγκεκριμένα, κάθε φορά επιλέγεται η συνάρτηση που εξυπηρετεί καλύτερα την μεθοδολογία ευθυγράμμισης και το είδος των δεδομένων που χρησιμοποιούνται. (15) Παρακάτω παρουσιάζονται οι πιο δημοφιλείς συναρτήσεις για την αξιολόγηση της ευθυγράμμισης καθώς επίσης αναφέρονται και τα χαρακτηριστικά που μια μέθοδος πρέπει να προσφέρει ώστε να θεωρείται κατάλληλη για την ευθυγράμμιση συγκεκριμένων δεδομένων.

Συνάρτηση επιτυχίας

Ανάλογα με το είδος της ευθυγράμμισης, οι συναρτήσεις επιτυχίας της ευθυγράμμισης χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τις συναρτήσεις μέτρησης απόστασης ή τις συναρτήσεις ομοιότητας. Όταν η ευθυγράμμιση βασίζεται σε ζεύγη σημείων, ως μέτρο επιτυχίας χρησιμοποιείται η ελαχιστοποίηση της τιμής που προκύπτει από την συνάρτηση μέτρησης της απόστασης. Η υλοποίηση βασίζεται συνήθως στη χρήση προσέγγισης ελαχίστων τετραγώνων και στοχεύει στην ελαχιστοποίηση του μέσου τετραγωνικού σφάλματος MSE το οποίο ορίζεται από την εξίσωση 3.5.1.1.

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \|r''_i - T(r)_i\|^2 \quad \text{Εξ. 3.5.1.1}$$

με τα r_i και r''_i να εκφράζουν τα αντίστοιχα ζεύγη σημείων προς ευθυγράμμιση. (16) Στις περιπτώσεις που ως μέτρο επιτυχίας της διαδικασίας ευθυγράμμισης δύναται να χρησιμοποιηθεί κάποια συνάρτηση ομοιότητας, η όλη προσπάθεια συγκεντρώνεται στην επίτευξη της μέγιστης τιμής. Τέτοιες συναρτήσεις εκφράζονται μέσα από κάποια μορφή συσχετισμού μεταξύ των εικόνων, που στηρίζεται στις τιμές των χρωματικών πυκνοτήτων

των στοιχείων της εικόνας και ορίζεται από την εξίσωση 3.5.1.2, ενώ παρακάτω γίνεται αναφορά σε μερικές συναρτήσεις ομοιότητας. (17)

$$T = \arg \max_T [0(I_T(r), I_R(r))] \quad \text{Εξ. 3.5.1.2}$$

Άθροισμα της απόλυτης διαφοράς χρωματικών πυκνοτήτων

Η συνάρτηση του αθροίσματος της απόλυτης διαφοράς των χρωματικών πυκνοτήτων μεταξύ των υπο επεξεργασία και αναφοράς εικόνων είναι ιδιαίτερα επιρρεπής στον θόρυβο της εικόνας και δε δύναται να διαχειριστεί δεδομένα που παρουσιάζουν τοπικές χρωματικές μεταβολές ή προέρχονται από διαφορετικές απεικονιστικές μεθόδους. Ορίζεται από την εξίσωση 3.5.1.1. (18)

$$C_{SAD}(r) = \sum_r |I_R(r) - I_T(r)|^2 \quad \text{Εξ. 3.5.1.1}$$

Συντελεστής συσχέτισης χρωματικών πυκνοτήτων

Ο συντελεστής συσχέτισης χρωματικών πυκνοτήτων κυμαίνεται από μηδέν έως τη μονάδα και η μέγιστη συσχέτιση μεταξύ των υπό εξέταση εικόνων προκύπτει όταν η εκάστοτε τιμή του συντελεστή κοντεύει στη μονάδα. Ο συντελεστής συσχέτισης χρωματικών πυκνοτήτων ορίζεται από την εξίσωση 3.5.1.2, όπου I_T αλ I_R είναι η μέση τιμή των εικόνων $I_T(r)$ αλ $I_R(r)$.

$$CC(I_R, I_T) = \left| \frac{\sum_r I_T(r) - \bar{I}_T \sum_r I_R(r) - \bar{I}_R}{\sqrt{\sum_r I_T(r) - \bar{I}_T^2} \sqrt{\sum_r I_R(r) - \bar{I}_R^2}} \right| \quad \text{Εξ. 3.5.1.2.1}$$

Όταν ο μετασχηματισμός ευθυγράμμισης είναι γραμμικός, ο συντελεστής διατηρείται αναλλοίωτος και ισχύει το εξής:

$$CC(a_1 I_T + b_1, a_2 I_R + b_2) = CC(I_T, I_R) \quad \text{Εξ. 3.5.1.2.2}$$

Ο συντελεστής παρουσιάζει ανοχή στην οποιαδήποτε αυξομείωση της αντίθεσης και της φωτεινότητας στις εικόνες. Αν τα απεικονιστικά δεδομένα εισόδου έχουν προκύψει από διαφορετικές μεθόδους απεικόνισης, η τιμή της χρωματικής πυκνότητας που θα δοθεί στην εκάστοτε τεχνική θα διαφέρει με επακόλουθο την αδυναμία υλοποίησης ευθυγράμμισης με βάση τον συγκεκριμένο συντελεστή. Εάν υπάρχει στάδιο προ-επεξεργασίας των δεδομένων τότε η μέθοδος της συσχέτισης χρωματικών πυκνοτήτων καθίσταται δυνατή. (1)

Διαφορά εντροπίας

Η εντροπία βασίζεται στα ιστογράμματα των εικόνων. Εάν I είναι η τιμή των χρωματικών πυκνοτήτων των στοιχείων μιας εικόνας και η οποία θεωρείται τυχαία μεταβλητή με κατανομή $P(I = k)$, η εντροπία (H) της εικόνας σαν συνάρτηση της διαφοράς των χρωματικών πυκνοτήτων I_D μεταξύ της υπο-επεξεργασίας εικόνας και της εικόνας αναφοράς εκφράζεται από την εξίσωση 3.5.1.3 όπου G είναι το πλήθος των επιπέδων του γκρι. (19)

$$H(I_D) = - \sum_{k=0}^{G-1} P(I_D = k) \log_2 P(I_D = k) \quad \text{Εξ. 3.5.1.3}$$

Συντελεστής αμοιβαίας πληροφορίας

Ο συντελεστής αμοιβαίας πληροφορίας περιγράφει το ποσό της πληροφορίας που περιέχει η μια εικόνα I_R από την άλλη I_T . Είναι ένας δείκτης του βαθμού εξάρτησης των δύο υπό σύγκριση εικόνων και περιγράφεται από την εξίσωση 3.5.1.4.

$$MI(I_T, I_R) = - \sum_{k=0}^{G-1} \sum_{l=0}^{G-1} P(I_T = k, I_R = l) \log_2 \frac{P(I_T=k, I_R=l)}{P(I_T=k)P(I_R=l)} \quad \text{Εξ. 3.5.1.4}$$

Το πλεονέκτημα και σημαντικότερο χαρακτηριστικό του συντελεστή αυτού είναι πως παρουσιάζει πλήρη ανεξαρτησία από τον οποιονδήποτε θόρυβο στις μεταβολές των φωτεινότητων των εικόνων και στις αλλαγές των αντιθέσεων τους. Μπορεί να υλοποιηθεί σε προβλήματα συμπαγών και μη μετασχηματισμών και σε ευθυγραμμίσεις εικόνων από διαφορετικά απεικονιστικά συστήματα. (14)

Αποτίμηση μεθόδων ευθυγράμμισης

Για να θεωρηθεί μια μέθοδος ευθυγράμμισης κατάλληλη για να εφαρμοστεί θα πρέπει να ικανοποιούνται διάφορα κριτήρια τα οποία αναλύονται στις παρακάτω ενότητες. (2)

Ακρίβεια (Precision, Accuracy)

Το συστημικό σφάλμα που προκύπτει, όταν ένας αλγόριθμος υλοποιείται για συγκεκριμένα δεδομένα εισόδου, είναι ιδιότητα του συστήματος και ορίζεται ως precision. Δύναται να έχει δύο μορφές. Στην πρώτη του μορφή, το συστημικό σφάλμα ταυτίζεται με το σφάλμα ολόκληρου του συστήματος ευθυγράμμισης και στη δεύτερη περίπτωση μπορεί να πηγάζει από επιμέρους παράγοντες όπως για παράδειγμα είναι το σφάλμα της μεθόδου βελτιστοποίησης.

Ο όρος accuracy αφορά το άμεσο σφάλμα και δεν ανήκει στις ιδιότητες του συστήματος. Επιπλέον, μπορεί να χαρακτηριστεί ως ποιοτικό ή ποσοτικό σφάλμα, ανάλογα του τρόπου που γίνεται ο υπολογισμός του. Όταν καθορίζεται από ποιοτικό έλεγχο από τους ειδικούς είναι ποιοτικό, ενώ όταν προκύπτει από μαθηματικές ή στατιστικές μεθόδους χαρακτηρίζεται ποσοτικό.

Ευρωστία – Ευστάθεια

Η ικανότητα μιας μεθόδου να παράγει τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα υπό την παρουσία θορύβου ονομάζεται ευρωστία. Διαφορετικά, χαρακτηρίζεται και ως ευστάθεια, κάτι που δηλώνει την ικανότητα μικρών αλλαγών στα δεδομένα εισόδου να προκαλέσουν μικρές διαταραχές στο αποτέλεσμα.

Αξιοπιστία

Αξιόπιστος χαρακτηρίζεται ένας αλγόριθμος όταν είναι ικανός να λειτουργήσει όπως αναμένεται, όταν εφαρμόζεται σε μεγάλο πλήθος κλινικών δεδομένων.

Αλγοριθμική πολυπλοκότητα – Απαιτήσεις

Όταν πρέπει να επιλυθούν πολύπλοκα προβλήματα ευθυγράμμισης από πολύπλοκους αλγόριθμους υπάρχουν μεγάλες απαιτήσεις από τα υπολογιστικά συστήματα και αυξημένες ανάγκες σε υπολογιστική ισχύ. Για την εφαρμογή αλγορίθμων ευθυγράμμισης στην κλινική

πράξη και σε πραγματικό χρόνο, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται γρήγοροι αλγόριθμοι, που δεν είναι απαιτητικοί σε πόρους, χωρίς όμως να μειώνεται η ακρίβεια αυτών ούτε η αποτελεσματικότητά τους.

Κλινική χρησιμότητα

Για να είναι κλινικά χρήσιμη μια μέθοδος θα πρέπει να διευκολύνει, να λύνει προβλήματα, να υποβοηθά και όλα αυτά θα πρέπει να τα υλοποιεί όντας η φθηνότερη, ευκολότερη και αποτελεσματικότερη μέθοδος σε σχέση με άλλες. Επιπλέον, θα πρέπει κατά τον σχεδιασμό της μεθόδου να λαμβάνονται υπόψη τα πλεονεκτήματα της σε σχέση με τις υπόλοιπες υπάρχουσες τεχνικές. Δεδομένων όλων των παραπάνω, προκύπτει το συμπέρασμα πως δεν μπορεί να υπάρξει μια μέθοδος που να καλύπτει τις ανάγκες για όλα τα κριτήρια για όλα τα κλινικά προβλήματα και θα πρέπει να πραγματοποιούνται οι αντίστοιχες δοκιμές που θα οδηγήσουν στο βέλτιστο αποτέλεσμα.

Αναφορές

1. Nag S. Image Registration Techniques: A Survey. 2017 [cited 2022 Feb 17]; Available from: <https://doi.org/10.31224/osf.io/rv65c>
2. Oliveira FPM, Tavares JMRS. Medical image registration: a review. Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering [Internet]. 2014 Jan 25 [cited 2022 Feb 17];17(2):73–93. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10255842.2012.670855>
3. Lo Presti L, La Cascia M. Multi-modal Medical Image Registration by Local Affine Transformations: In: Proceedings of the 7th International Conference on Pattern Recognition Applications and Methods [Internet]. Funchal, Madeira, Portugal: SCITEPRESS - Science and Technology Publications; 2018 [cited 2022 Feb 19]. p. 534–40. Available from: <http://www.scitepress.org/DigitalLibrary/Link.aspx?doi=10.5220/0006656405340540>
4. Hsu C-T, Beuker RA. Multiresolution feature-based image registration. In: Ngan KN, Sikora T, Sun M-T, editors. Perth, Australia; 2000 [cited 2022 Feb 19]. p. 1490. Available from: <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?doi=10.1117/12.386567>
5. Kalla M-P, Economopoulos TL, Matsopoulos GK. 3D dental image registration using exhaustive deformable models: a comparative study. Dentomaxillofacial Radiology [Internet]. 2017 Oct [cited 2020 Sep 10];46(7):20160390. Available from: <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/dmfr.20160390>

6. Iliadou V, Economopoulos TL, Karaiskos P, Kouloulis V, Platoni K, Matsopoulos GK. Deformable image registration to assist clinical decision for radiotherapy treatment adaptation for head and neck cancer patients. *Biomed Phys Eng Express* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Nov 1];7(5):055012. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/2057-1976/ac14d1>
7. Schneider C, Thompson S, Totz J, Song Y, Allam M, Sodergren MH, et al. Comparison of manual and semi-automatic registration in augmented reality image-guided liver surgery: a clinical feasibility study. *Surg Endosc* [Internet]. 2020 Oct [cited 2022 Feb 20];34(10):4702–11. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00464-020-07807-x>
8. Lee Y-C, Khalil MA, Lee J-H, Syakura A, Ding Y-F, Wang C-W. Fully Automatic Registration Methods for Chest X-Ray Images. *J Med Biol Eng* [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Feb 20];41(6):826–43. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40846-021-00666-4>
9. Chen K, Grapiglia GN, Yuan J, Zhang D. Improved optimization methods for image registration problems. *Numer Algor* [Internet]. 2019 Feb [cited 2022 Feb 20];80(2):305–36. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11075-018-0486-2>
10. Isaacson E. *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing* (William H. Press, Brian P. Flannery, Saul A. Teukolsky, and William T. Vetterling); *Numerical Recipes: Example Book (C)* (William T. Vetterling, Saul A. Teukolsky, William H. Press, and Brian P. Flannery). *SIAM Rev* [Internet]. 1989 Mar [cited 2022 Feb 20];31(1):142–142. Available from: <http://epubs.siam.org/doi/10.1137/1031025>
11. Greenstadt J. *Iterative Methods for Nonlinear Optimization Problems* (S. L. S. Jacoby, J. S. Kowalik, and J. T. Pizzo). *SIAM Rev* [Internet]. 1976 Apr [cited 2022 Feb 20];18(2):318–20. Available from: <http://epubs.siam.org/doi/10.1137/1018070>
12. Kirkpatrick S, Gelatt CD, Vecchi MP. Optimization by Simulated Annealing. *Science* [Internet]. 1983 May 13 [cited 2022 Feb 20];220(4598):671–80. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.220.4598.671>
13. Maes F, Vandermeulen D, Suetens P. Comparative evaluation of multiresolution optimization strategies for multimodality image registration by maximization of mutual information. *Medical Image Analysis* [Internet]. 1999 Dec [cited 2022 Feb 20];3(4):373–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1361841599800309>
14. Yaoming L, Dayu J, Yuan T, Peiyan X, Qing C, Jinchi S. Medical Image Registration Based on Mutual Information and Hybrid Algorithm. In: 2021 4th International Conference on Intelligent Robotics and Control Engineering (IRCE) [Internet]. Lanzhou, China: IEEE;

2021 [cited 2022 Feb 20]. p. 90–5. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9570982/>

15. Song JH. Methods for evaluating image registration [Internet] [Doctor of Philosophy]. University of Iowa; 2017 [cited 2022 Feb 20]. Available from: <https://iro.uiowa.edu/esploro/outputs/doctoral/9983776803402771>

16. Sara U, Akter M, Uddin MS. Image Quality Assessment through FSIM, SSIM, MSE and PSNR—A Comparative Study. JCC [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 21];07(03):8–18. Available from: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/jcc.2019.73002>

17. Venot A, Lebruchec JF, Roucayrol JC. A new class of similarity measures for robust image registration. Computer Vision, Graphics, and Image Processing [Internet]. 1984 Nov [cited 2022 Feb 21];28(2):176–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0734189X84800201>

18. Radcliffe TJ, Rajapakshe R, Shalev S. Pseudo-correlation: a fast, robust, absolute, gray-level image alignment algorithm. In: Loew MH, editor. Newport Beach, CA; 1993 [cited 2022Feb 21]. p. 134–45. Available from: <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?articleid=1008300>

19. Fan S-KS, Chuang Y-C. An entropy-based image registration method using image intensity difference on overlapped region. Machine Vision and Applications [Internet]. 2012 Jul [cited 2022 Feb 22];23(4):791–804. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00138-011-0319-y>

Εισαγωγή

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί βασική ή συμπληρωματική θεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου και προσφέρει υψηλά ποσοστά επιτυχίας της θεραπείας και κάλυψης του όγκου. Για τον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας και τον υπολογισμό της δόσης που αποδίδεται στον ασθενή χρησιμοποιούνται οι Αξονικές Τομογραφίες Ακτινοθεραπείας (planning Computed Tomography, pCT). Επιπλέον, για τη συγκέντρωση επιπρόσθετων πληροφοριών χρησιμοποιούνται εικόνες από άλλα απεικονιστικά συστήματα όπως η Αξονική Τομογραφία Κωνικής Δέσμης (Cone Beam CT, CBCT). (1) Συγκεκριμένα, οι CBCT εικόνες χρησιμοποιούνται στην κατευθυνόμενη από την εικόνα ακτινοθεραπεία, (Image Guided Radiation Therapy - IGRT) όπου η κάθε CBCT εικόνα λαμβάνεται πριν την θεραπεία, παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες για πιθανά λάθη στην τοποθέτηση του ασθενούς σε σχέση με την θέση σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας και συμβάλει στη διόρθωση αυτών με στόχο την αποφυγή υπερ-ακτινοβόλησης των υγιών ιστών και την σωστή κάλυψη του όγκου από την ακτινοβολία. (2) Κατά την IGRT πραγματοποιείται ευθυγράμμιση εικόνων με στόχο την μετακίνηση και ταύτιση της υπό-επεξεργασία εικόνας με την εικόνα αναφοράς. Οι μετασχηματισμοί που χρησιμοποιούνται είναι συμπαγείς (ανελαστικοί) και εφαρμόζεται ο ίδιος μετασχηματισμός σε όλα τα voxels της εικόνας. (3)

Επιπλέον των χωρικών μεταβολών, ένας ασθενής, κατά τη διάρκεια των ακτινοθεραπειών, του ενδέχεται να εμφανίσει και ανατομικές μεταβολές, όπως αλλαγές στο βάρος του και στον όγκο ή το σχήμα του όγκου ή άλλων οργάνων γύρω από αυτόν. Οι αλλαγές αυτές, αναλόγως του βαθμού τους, ενδέχεται να οδηγήσουν σε διαφορές ανάμεσα στην χορηγούμενη από τον Ιατρό και την τελικώς αποδιδόμενη στον ιστό δόση καθώς επίσης ενδέχεται να οδηγήσουν στην λανθασμένη κάλυψη του όγκου και στην επιπλέον των αποδεκτών ορίων ακτινοβόληση των γύρω υγιών ιστών, οπότε δημιουργείται η αναγκαιότητα να βρεθούν οι ασθενείς αυτοί που θα επωφεληθούν από αλλαγές στο πλάνο θεραπείας τους και που θα χρειαστεί να ακολουθήσουν την μέθοδο της προσαρμοστικής ακτινοθεραπείας. (Adaptive Radiation Therapy - ART) (4)

Σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, διαφορές μεταξύ της χορηγούμενης και της αποδιδόμενης δόσης επηρεάζουν σημαντικά την ευημερία του ασθενή και μπορεί να προκαλέσουν αρνητικές παρενέργειες όπως πιθανή ξηροστομία, δυσφαγία, δυσλειτουργία των παρωτίδων και συρρίκνωση των λεμφαδένων. (5) Οι παρενέργειες αυτές μπορεί να οδηγήσουν στην ανάγκη για προσαρμογή του πλάνου θεραπείας με βάση την ανατομία της ημέρας (ART), όπως χαρακτηριστικά έχει συμβεί σε ασθενείς με καρκίνο των πνευμόνων

που εμφάνισαν μείωση 30% στον όγκο του όγκου στις πρώτες 20 συνεδρίες ακτινοθεραπείας ή σε ασθενείς καρκίνου του τραχήλου που η διάμετρος του όγκου ή υγείων ιστών μεταβλήθηκε κατά 1 εκατοστό του μέτρου. (6,7)

Η ART, όπως αναφέρθηκε, αφορά την προσαρμογή του πλάνου της ακτινοθεραπείας με βάση την ανατομία που παρουσιάζει ο ασθενής την στιγμή πριν την συνεδρία της ακτινοθεραπείας. Το νέο πλάνο της ακτινοθεραπείας μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με την μέθοδο της offline ART είτε με αυτή της online ART. Κατά την offline ART οι ασθενείς συνεχίζουν κανονικά τις συνεδρίες ακτινοθεραπείας, όσο οι κλινικοί ετοιμάζουν το νέο πλάνο ακτινοθεραπείας με το οποίο θα ακτινοβοληθεί ο ασθενής όταν αυτό είναι έτοιμο και ελεγχμένο, ενώ στην online ART το νέο πλάνο ακτινοθεραπείας δημιουργείται κατά τη διάρκεια και ταυτόχρονα με την συνεδρία ακτινοθεραπείας. (8) Επομένως, γίνεται εύκολα αντιληπτό πως η ART απαιτεί πολύτιμο, για την κλινική πράξη, χρόνο και επιπλέον χρησιμοποίηση πόρων, όπως για παράδειγμα το ανθρώπινο δυναμικό δεδομένου ότι για την υλοποίηση της ART χρειάζονται επιπλέον εικόνες και εξετάσεις. (9)

Η ART έχοντας στο επίκεντρο την προσωποποιημένη θεραπεία συνδυάζει την IGRT με ελαστικούς μετασχηματισμούς, στους οποίους γίνονται τοπικές και μη-γραμμικές παραμορφώσεις λόγω διαφορών που μπορεί να παρουσιάζουν δύο εικόνες του ίδιου ασθενή, οι οποίες ελήφθησαν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και ενδιάμεσα των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών. (10) Στην κλινική πράξη, αρχικά, χρησιμοποιείται ένα συμπαγής μετασχηματισμός που ευθυγραμμίζει την pCT με την CBCT της ημέρας. Έπειτα, τα όργανα σχεδιάζονται εκ νέου και εφαρμόζεται ελαστικός μετασχηματισμός που μετασχηματίζει το αρχικό και το τελικό σετ δεδομένων. (11) Οι ελαστικοί μετασχηματισμοί χαρακτηρίζονται από πολλές παραμέτρους που περιγράφουν την ένταση και την κατεύθυνση εικονικών δυνάμεων που εφαρμόζονται σε μεμονωμένα σημεία στην εικόνα και την παραμορφώνουν τοπικά, με βάση την εικόνα αναφοράς. (12)

Η εφαρμογή των ελαστικών μετασχηματισμών στην κλινική πράξη είναι περιορισμένη λόγω έλλειψης ποιοτικής αξιολόγησης των αποτελεσμάτων και υπάρχει αναγκαιότητα για περισσότερη έρευνα και κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την εφαρμογή τους, δεδομένου ότι αφορούν μεθόδους που συμβάλλουν θετικά στη μείωση του φόρτου εργασίας στη κλινική πράξη καθώς και στον εντοπισμό ασθενών που πιθανών να επωφεληθούν από ενδεχόμενη προσαρμογή του πλάνου θεραπείας τους, αποφεύγοντας όμως την χρονοβόρα και κοστοβόρα επιλογή της προσαρμογής του πλάνου για όλους τους ασθενείς. (13)

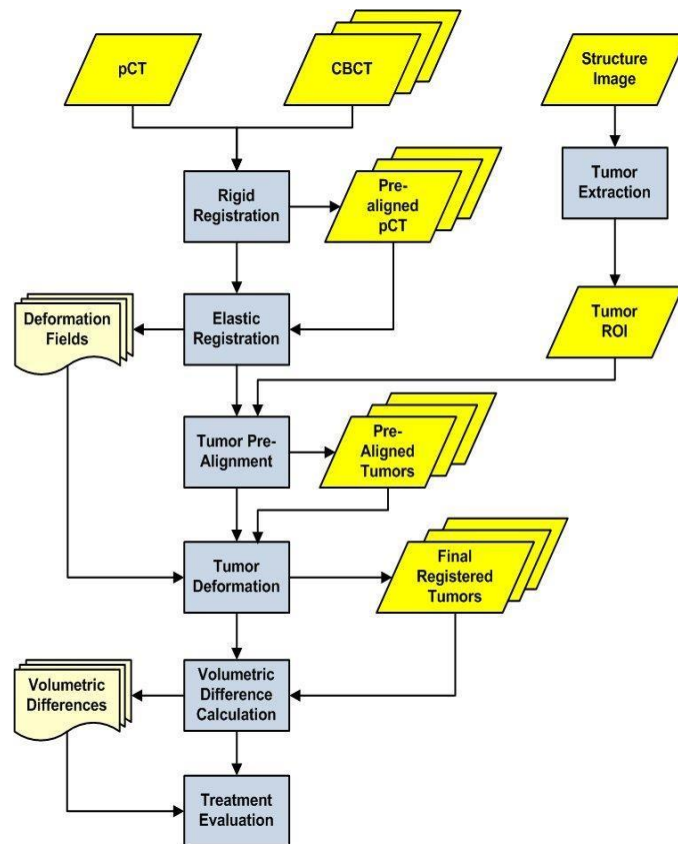
Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζεται μια γρήγορη και ακριβής μεθοδολογία με τυποποιημένες παραμέτρους, που με αυτοματοποιημένο τρόπο ποσοτικοποιεί γεωμετρικές και ανατομικές μεταβολές κατά τη διάρκεια ακτινοθεραπείας ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Η προτεινόμενη μεθοδολογία μπορεί να συμβάλει στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία και μπορεί να αναδείξει ασθενείς που πιθανώς θα επωφεληθούν

από προσαρμογή στο πλάνο θεραπείας τους. Συγκεκριμένα, γίνεται ευθυγράμμιση με συμπαγείς και ελαστικούς μετασχηματισμούς ανάμεσα στην αρχική pCT που είναι η υπό-επεξεργασία εικόνα και στις 6 CBCTs του ασθενή (μια για κάθε εβδομάδα θεραπείας) που αποτελούν τις εικόνες αναφοράς κάθε φορά. Έπειτα από τον υπολογισμό των μετασχηματισμών που ευθυγραμμίζουν τις εικόνες, αυτοί χρησιμοποιούνται για να παραμορφώσουν με βάση την CBCT εικόνα της εβδομάδας, τις ανατομικές δομές που έχουν σχεδιαστεί από τον κλινικό στην αρχική pCT. Με τον τρόπο αυτό, οι αρχικά σχεδιασμένες ανατομικές δομές, αυτοματοποιημένα, μετασχηματίζονται ώστε να ταυτίζονται με τις δομές την ημέρα της λήψης της CBCT. Τέλος, ποσοτικοποιούνται οι ανατομικές μεταβολές του όγκου και των σημαντικών και ευαίσθητων γύρω από τον όγκο ιστών (Organs At Risk - OARs) ώστε να εντοπιστούν πιθανοί ασθενείς που θα επωφεληθούν από επανασχεδιασμό του πλάνου θεραπείας τους. Επιπλέον, πραγματοποιείται στατιστική ανάλυση για να εξεταστεί εάν υπάρχει στατιστική σημαντικότητα ανάμεσα στις ποσοστιαίες μεταβολές των όγκων και των όγκων των παρωτίδων, για κάθε εβδομάδα θεραπείας.

Μεθοδολογία

Η μεθοδολογία που παρουσιάζεται στο κεφάλαιο αυτό, μετά την περιγραφή των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν, αποτελείται από τρία βήματα και συνολικά παρουσιάζεται στην Εικόνα 4.2.1. Το πρώτο βήμα αφορά την ευθυγράμμιση της pCT εικόνας του ασθενή με την CBCT εικόνα που αντιστοιχεί στην υπό μελέτη συνεδρία ακτινοθεραπείας, χρησιμοποιώντας συμπαγείς και ελαστικούς μετασχηματισμούς. Με τον τρόπο αυτό η αρχική pCT εικόνα ευθυγραμμίζεται και παραμορφώνεται με βάση την CBCT της εβδομάδας. Το δεύτερο βήμα, αφορά την εξαγωγή του όγκου και των OARs από την αρχική pCT όπου έχουν σχεδιαστεί από τον Κλινικό Ιατρό καθώς και την παραμόρφωση τους με βάση τους υπολογιζόμενους από το προηγούμενο βήμα συμπαγείς και ελαστικούς μετασχηματισμούς. Το τρίτο βήμα αφορά τον υπολογισμό του όγκου του όγκου (CTV) και των παρωτίδων και την σύγκριση αυτών με τους αρχικούς όγκους των ανατομικών δομών, δηλαδή των όγκων που υπολογίστηκαν στην 1^η CBCT πριν την απόδοση της ακτινοβολίας της πρώτης συνεδρίας, έτσι ώστε να υπολογιστούν και να ποσοτικοποιηθούν οι ανατομικές μεταβολές κατά τη διάρκεια των θεραπειών.

Εικόνα 4.2.1. Μεθοδολογία για την ποσοτικοποίηση των ανατομικών μεταβολών



Περιγραφή δεδομένων

Στη μελέτη που παρουσιάζεται στο παρόν κεφάλαιο χρησιμοποιήθηκαν 40 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με εξωτερικής δέσμης ακτινοθεραπεία. Κάθε σετ δεδομένων που συλλέχτηκε ανά ασθενή περιείχε την pCT αρχική εικόνα του, ένα Dicom-RT αρχείο με τις ανατομικές δομές που σχεδιάστηκαν από τον κλινικό πριν τον σχεδιασμό του πλάνου της ακτινοθεραπείας και CBCT εικόνες πριν από την συνεδρία ακτινοθεραπείας για τις πρώτες 6 εβδομάδες των θεραπειών. Για τους 25/40 ασθενείς, υπήρχαν διαθέσιμοι και εξήχθησαν ως RE Dicom αρχεία και οι συμπαγείς μετασχηματισμοί από την κλινική πράξη, κατά την ευθυγράμμιση των CBCT – pCT εικόνων. Αυτοί οι συμπαγείς μετασχηματισμοί της κλινικής πράξης χρησιμοποιήθηκαν ως αξιολόγηση της ποιότητας των αποτελεσμάτων του αλγόριθμου που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μεθοδολογία.

Κατά το πρωτόκολλο λήψης των εικόνων ακολουθήθηκαν τα εξής: Οι CBCT εικόνες αποτελούνταν από 88 τομές, με απόσταση των κέντρων των δύο συνεχόμενων voxels (interslice distance) τα 2 ή 3 mm. Το μέγεθος της κάθε τομής ήταν 512×512 ή 270×270 pixels. CBCTs της πρώτη εβδομάδας με διαφορετικό μέγεθος χρησιμοποιήθηκαν ώστε να ελεγχθεί η μεθοδολογία σε διαφορετικά σετ δεδομένων. Οι CBCT εικόνες της πρώτης εβδομάδας μπορεί να διέφεραν ανάμεσα στους ασθενείς, όμως για κάθε ασθενή και σετ δεδομένων, οι CBCTs των εβδομάδων 2-6 που χρησιμοποιήθηκαν είχαν τα ίδια χαρακτηριστικά με αυτά της CBCT της πρώτης εβδομάδας. Εάν κάποια χαρακτηριστικά της νιοστής CBCT διέφεραν από αυτά της 1^{ης}, τότε πραγματοποιούνταν επανα-δειγματοληψία – resample- της εικόνας ώστε να ταιριάζει σε χαρακτηριστικά με την 1^η CBCT.

Οι pCT εικόνες που χρησιμοποιήθηκαν ως υπό-επεξεργασία εικόνες για κάθε ασθενή αποτελούνται από 87-197 τομές, το interslice distance ήταν 3 mm και η κάθε τομή ήταν 512×512 pixels. Για τους 40 ασθενείς, αφού εξήχθησαν οι ανατομικές δομές του CTV και των παρωτίδων, αυτές παραμορφώθηκαν συμπαγώς και ελαστικά με βάση την CBCT της εβδομάδας και υπολογίστηκαν οι ποσοστιαίες μεταβολές των όγκων τους την υπό εξέταση εβδομάδα. Όλα τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ανώνυμα και σε συμφωνία με τον κώδικα για την διασφάλιση των προσωπικών δεδομένων.

Περιγραφή μεθοδολογίας

Συμπαγείς και ελαστικοί μετασχηματισμοί

Σύμφωνα με την προτεινόμενη μεθοδολογία, αρχικά ευθυγραμμίστηκε η pCT εικόνα του ασθενή με την κάθε εβδομαδιαία CBCT εικόνα, χρησιμοποιώντας affine μετασχηματισμούς. Σε όλες τις ευθυγραμμίσεις οι CBCT εικόνες αποτέλεσαν τις εικόνες αναφοράς, ενώ η υπο-εξέταση εικόνα ήταν πάντα η pCT. Για την affine ευθυγράμμιση χρησιμοποιήθηκαν μετασχηματισμοί που, όταν πρόκειται για τρισδιάστατες εικόνες, απαιτούν τον υπολογισμό 12 παραμέτρων έτσι ώστε να περιγραφούν ικανοποιητικά. Για τον υπολογισμό των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν στον υπολογισμό του affine μετασχηματισμού χρησιμοποιήθηκε η downhill simplex μέθοδος βελτιστοποίησης. (14)

Για να εξεταστεί ο βαθμός στον οποίο ευθυγραμμίστηκαν σωστά οι εικόνες χρησιμοποιείται ένας μετρητής της ταύτισης των εικόνων. Στα συγκεκριμένα σετ δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη, τα οποία αφορούν εικόνες από διαφορετικά συστήματα απεικόνισης και επομένως η εξάρτηση του μετρητή από την ένταση του γκρι των pixels έπρεπε να εξαλειφθεί χρησιμοποιήθηκε ως μετρητής ταύτισης των ευθυγραμμισμένων εικόνων μια βελτίωση του mutual information (MI), ο Mattes MI μετρητής. (15) Ο MI υπολογίστηκε πριν και μετά την ευθυγράμμιση και εφαρμόστηκε συνδυαστικά με έναν γραμμικό παρεμβολέα (interpolator). Για τα 25 από τα 40 σετ δεδομένων ήταν γνωστοί οι

μετασχηματισμοί ευθυγράμμισης των pCT-CBCT εικόνων από την κλινική πράξη και έτσι κατέστη δυνατό να γίνει επιπλέον σύγκριση της ποιότητας της ευθυγράμμισης των εικόνων με την προτεινόμενη σε αυτήν την έρευνα μεθοδολογία.

Επιπλέον των συμπαγών μετασχηματισμών εφαρμόστηκαν και ελαστικοί ώστε να βελτιωθεί η ευθυγράμμιση μεταξύ των εικόνων και για να πραγματοποιηθούν οι κατά τόπους μεταβολές στην υπό-επεξεργασία εικόνα, εάν υπήρχαν ανατομικές μεταβολές. Για κάθε ασθενή, η ευθυγραμμισμένη στην CBCT, pCT εικόνα, χρησιμοποιήθηκε εκ νέου ως υπό-επεξεργασία εικόνα για τον υπολογισμό του ελαστικού μετασχηματισμού, ενώ οι CBCTs παρέμειναν εικόνες αναφοράς. Στον υπολογισμό των ελαστικών μετασχηματισμών επιλέχθηκε η μέθοδος των συμμετρικών δυνάμεων Demons. Η συγκεκριμένη μεθοδολογία δημιουργεί ένα διάνυμα-πίνακα με τόσα voxels, μέγεθος voxel και όγκο, όσο η υπο-εξέταση εικόνα. Κάθε voxel αποτελεί ένα διάνυμα και αντιπροσωπεύει «τη δύναμη» που πρέπει να ασκηθεί στο αντίστοιχο voxel της υπό εξέτασης εικόνας έτσι ώστε να ταυτιστεί με το αντίστοιχο voxel στην εικόνα αναφοράς. Για ένα σετ δεδομένων αναφοράς I_R και ένα αντίστοιχο υπό ευθυγράμμιση σετ I_F , η μέθοδος Demons υπολογίζει έναν μετασχηματισμό s , έτσι ώστε κάθε σημείο p να μετασχηματίζεται σύμφωνα με αυτόν με βάση την εξίσωση 4.2.2.1

$$p \rightarrow p + s(p) \text{ Εξίσωση 4.2.2.1}$$

Μετά την αρχικοποίηση του μετασχηματισμού, υπολογίζεται μια βέλτιστη ροή η οποία χρησιμοποιείται ώστε να καθοριστεί το μέγεθος και η κατεύθυνση της δύναμης του μετασχηματισμού σε κάθε σημείο των δεδομένων. Η δύναμη περιγράφεται από την εξίσωση 4.2.2., όπου τα $\sigma_i(p) = |I_R(p) - I_F \circ s(p)|$, $J^p = (\nabla_p I_R + \nabla_x^T(I_F \circ s))/2$ και σ_x ελέγχουν το μέγιστο βήμα της παραμόρφωσης.

$$u(p) = - \frac{I_R(p) - I_F \circ s(p)}{2 \sigma^2(p)} J^{pT} \text{ Εξίσωση 4.2.2.2}$$

$$\|J^p\| + \frac{\sigma_x}{\sigma_x}$$

Κατ' αντιστοιχία με τον MI μετρητή που χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογηθεί ποσοτικά η ευθυγράμμιση των εικόνων κατά τον υπολογισμό των affine μετασχηματισμών, στη ποσοτικοποίηση της ταύτισης των εικόνων μετά την εφαρμογή του ελαστικού μετασχηματισμού χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης Mean Square Error (MSE). Για να επιλεγούν οι βέλτιστες τιμές για τις παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν κατά την ευθυγράμμισης εικόνων και για να επιτευχθεί καλύτερη ταύτιση των εικόνων με καλύτερους δείκτες ταύτισης στο μικρότερο δυνατό χρόνο, έγιναν διάφορες δοκιμές και δοκιμάστηκαν διάφορες τιμές για τις παραμέτρους. Για το ποσοστό των pixels που χρησιμοποιήθηκαν από τον αλγόριθμο της ευθυγράμμισης δοκιμάστηκαν τα 1%, 2%, 5%, 20% και 100%. Ο αριθμός των επαναλήψεων που έπρεπε να επαναλάβει ο αλγόριθμος ώστε να πετύχει καλύτερη ταύτιση βρέθηκε μετά από δοκιμή των 10, 20, 30, 40, 50, 70 και 80 επαναλήψεις και επιπλέον

έγιναν δοκιμές για την παράμετρο σ (τυπική απόκλιση της Γκαουσιανής) που συνδέεται με την εξομάλυνση της εικόνας στις τιμές 0.5, 1 και 2. Ο συνδυασμός του αριθμού των επαναλήψεων, του σ και του ποσοστού των pixels που πετύχαινε την γρηγορότερη ευθυγράμμιση, με τον υψηλότερο δείκτη ταύτισης επιλέχθηκαν σε κάθε περίπτωση. (16)

Για να αξιολογηθεί ποσοτικά η ευθυγράμμιση των εικόνων με συμπαγείς και ελαστικούς μετασχηματισμούς, χρησιμοποιήθηκε η μέση απόσταση ανάμεσα στις ακμές των εικόνων που χρειαζόταν ακόμη για να συμπέσουν οι εικόνες η μια επάνω στην άλλη (Mean Distance to Agreement, MDA). Η MDA υπολογίζεται ανάμεσα σε 2 σετ εικόνων στα pixels που δεν είναι μηδενικά και παρακάτω περιγράφεται στην Εξίσωση 4.2.2.3. Στην εξίσωση αυτή, τα A και B είναι τα δυο σετ των εικόνων. Εξάχθηκαν ακμές από όλες τις CBCT εικόνες και υπολογίστηκε η MDA ανάμεσα στις ακμές των μετασχηματισμένων από συμπαγείς μετασχηματισμούς και των μετασχηματισμένων από ελαστικούς μετασχηματισμούς εικόνων. Τα αποτελέσματα εξήχθησαν σε μονάδες μήκους (mm) μετά από χρησιμοποίηση αντίστοιχου φίλτρου στον αλγόριθμο. (13,17)

$$h(A, B) = \text{mean}_{a \in A} \min_{b \in B} \|a - b\| \quad (\text{Εξ. 4.2.2.3})$$

Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε αξιολογήθηκε ποιοτικά και ποσοτικά για την ακρίβεια της ευθυγράμμισης των εικόνων. Τα μεγέθη που χρησιμοποιήθηκαν αφορούν την άμεση σύγκριση των υπολογιζόμενων μετασχηματισμών με αυτούς της κλινικής πράξης για τους συμπαγείς μετασχηματισμούς καθώς επίσης και την χρήση του MDA.

Εφαρμογή μετασχηματισμών

Το επόμενο βήμα της μεθοδολογίας που εφαρμόστηκε αφορά την εφαρμογή των συμπαγών και ελαστικών μετασχηματισμών στους όγκους και τα OARs ώστε να ποσοτικοποιηθούν οι ανατομικές μεταβολές κατά τη διάρκεια των θεραπειών. Πριν την εφαρμογή των μετασχηματισμών, οι ανατομικές δομές εξήχθησαν από τα RT Structure DICOM αρχεία με τεχνικές κατάτμησης εικόνων. Σε συνδυασμό με την κάθε pCT εικόνα εξήχθησαν οι ανατομικές δομές των CTV και των παρωτίδων ως DICOM εικόνες με τη χρήση του 3DSlicer και την επέκταση του SlicerRT. Για να δημιουργηθούν οι επιφάνεις και να τμηματοποιηθούν οι περιοχές ενδιαφέροντος χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω φίλτρα: vtkDiscreteFlyingEdges3D, vtkWindowedSincPolyDataFilter, vtkDecimatePro και vtkPolyDataNormals. (18,19) Κάθε σετ ανατομικών δεδομένων ανά ασθενή

μετασχηματίστηκε με βάση την 1^η CBCT, αρχικά, με τους συμπαγείς μετασχηματισμούς και στη συνέχεια με τους ελαστικούς μετασχηματισμούς. Η διαδικασία συνεχίστηκε με τους μετασχηματισμούς της 2^{ης} εβδομάδας μέχρι οι ανατομικές δομές να μετασχηματιστούν με τους μετασχηματισμούς όλων των εβδομάδων.

Από τη διαδικασία αυτή προέκυψαν μετασχηματισμένες ανατομικές δομές για 6 εβδομάδες ανά ασθενή. Οι CTV δομές και οι παρωτίδες σχεδιάστηκαν στις CBCT 3 ασθενών ώστε να αξιολογηθεί εάν οι μετασχηματισμένες δομές συμπίπτουν με τις σχεδιασμένες και η MDA υπολογίστηκε για τις ανατομικές δομές. Οι μετασχηματισμένες ανατομικές δομές παρέχουν τις απαραίτητες πληροφορίες για πιθανές αλλαγές στις ανατομικές εβδομάδες στις 6 πρώτες υπό εξέταση εβδομάδες. Η μεθοδολογία αξιολογήθηκε ποιοτικά και ποσοτικά για την δυνατότητα της να αναγνωρίζει ανατομικές μεταβολές ανάμεσα στις συνεδρίες ακτινοθεραπείας. Για τις ανατομικές δομές των CTV και παρωτίδων, οι μεταβολές ποσοτικοποιήθηκαν.

Υπολογισμός των ποσοστιαίων ανατομικών μεταβολών

Το τρίτο βήμα της μεθοδολογίας εστιάζεται στον υπολογισμό των όγκων των μετασχηματισμένων ανατομικών δομών για κάθε εβδομάδα θεραπειών. Για τις ανάγκες του βήματος αυτού αναπτύχθηκαν υπολογιστικά εργαλεία που έχουν ως είσοδο τους εβδομαδιαίους όγκους των CTV και παρωτίδων και υπολογίζουν τον όγκο τους με βάση τον αριθμό και το μέγεθος των voxels. Για κάθε ασθενή, έγινε σύγκριση ανάμεσα στον εβδομαδιαίο όγκο των ανατομικών δομών και στον όγκο που αφορά στην 1^η CBCT εικόνα και υπολογίστηκε η ποσοστιαία μεταβολή αυτού (%vd). Ένα παράδειγμα ποσοστιαίας μεταβολής που αφορά τη δομή του CTV φαίνεται στην Εξίσωση 4.2.2.4. Το μέγεθος t_{ca}^1 αφορά τον όγκο του CTV του ασθενή ακριβώς πριν την 1^η συνεδρία ακτινοθεραπείας την 1^η εβδομάδα και το μέγεθος t_{ca}^n αφορά τον όγκο του CTV την υπο εξέταση εβδομάδα. Οι ανατομικές δομές από την pCT μετασχηματίστηκαν στην 1^η CBCT εικόνα και αυτές χρησιμοποιήθηκαν ως δομές αναφοράς στον υπολογισμό των ανατομικών μεταβολών έτσι ώστε οι υπό σύγκριση δομές να προκύπτουν από εικόνες με ίδιο μέγεθος, ίδιο μέγεθος voxel και ίδιο σύστημα συντεταγμένων. Τέλος, οι ποσοστιαίες μεταβολές κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις κατηγορίες.

$$\%vd = \frac{t_{ca}^n - t_{ca}^1}{t_{ca}^1} * 100, \quad (\text{Εξ. 4.2.2.4})$$

Στην κλινική πράξη, η ART είτε είναι offline είτε online, σκοπεύει στην απόδοση της συνταγογραφούμενης δόσης στους υπό θεραπεία στόχους. Τα βήματα της ART αφορούν την απεικόνιση, την αξιολόγηση, τον επανασχεδιασμό του πλάνου και την ποιοτική διασφάλιση. Η αξιολόγηση αφορά στο στάδιο εκείνο που η απεικόνιση χρησιμοποιείται ώστε να αποφασιστεί εάν θα γίνει προσαρμογή του πλάνου θεραπείας ή όχι. Εάν η απόφαση αφορά την προσαρμογή του πλάνου, τότε δημιουργείται νέο πλάνο θεραπείας και αξιολογείται. Στην offline ART, η παραπάνω διαδικασία πραγματοποιείται ενδιάμεσα των συνεδριών ακτινοθεραπείας και η απόφαση για προσαρμογή συνήθως βασίζεται σε υποκειμενικά κριτήρια όπως ή αλλαγή στο βάρος του ασθενή και άλλα οπτικά παρατηρούμενα σημάδια. Αναλόγως του μεγέθους της μεταβολής, η αποδιδόμενη δόση μπορεί να διαφέρει σημαντικά από την συνταγογραφούμενη όμως μέχρι να σχεδιαστεί το νέο πλάνο θεραπείας μπορεί να συνεχιστεί η θεραπεία με το παλαιότερο. Για την online ART, το νέο πλάνο πραγματοποιείται όσο ο ασθενής βρίσκεται στο ακτινοθεραπευτικό τραπέζι και έτσι μπορεί να αξιολογηθεί άμεσα εάν η αποδιδόμενη δόση παραβιάζει τα όρια δόσης των υγιών ιστών γύρω από τον όγκο. Για την offline ART, η απόφαση για προσαρμογή του πλάνου είναι υποκειμενική και βασίζεται στην εμπειρία του κλινικού Ιατρού και μπορεί να μην αξιολογηθεί σωστά, ενώ στην online ART, μια προσαρμογή του πλάνου της ακτινοθεραπείας είναι απαραίτητη πριν από κάθε συνεδρία. Το αποτέλεσμα των παραπάνω είναι πως αυξάνεται ο φόρτος της εργασίας στην κλινική πράξη καθώς και οι απαιτήσεις σε ανθρώπινο δυναμικό και υπολογιστική δύναμη. (8)

Για τους παραπάνω λόγους προτείνεται ένα γρήγορο και αυτόματο εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί βοηθητικά στην κλινική πράξη σχετικά με τη διαδικασία λήψης απόφασης σχετικά με την προσαρμογή του πλάνου θεραπείας. Το εργαλείο που αναπτύχθηκε ποσοτικοποιεί τις ανατομικές μεταβολές στον όγκο του CTV και των παρωτίδων με αντικειμενικό τρόπο και οι ποσοστιαίες μεταβολές που προέκυψαν κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις κατηγορίες. Για το CTV οι κατηγορίες είναι 0-10%, 10-20% και περισσότερο από 20% μεταβολή ενώ για τις παρωτίδες είναι 0-20%, 20-30% και περισσότερο από 30% μεταβολή. Εάν η μεταβολή στις ανατομικές δομές για έναν ασθενή ανήκει στην πρώτη κατηγορία τότε η θεραπεία του συνεχίζεται κανονικά. Εάν ανήκει στη δεύτερη τότε αυτός ο ασθενής θα ήταν καλό να τεθεί υπό παρακολούθηση και εάν ανήκει στην τρίτη κατηγορία τότε θα ήταν θεμιτό να γίνει προσαρμογή του πλάνου θεραπείας του. Οι παραπάνω κατηγορίες δημιουργήθηκαν γιατί υπάρχουν δημοσιευμένες έρευνες που αναφέρουν πως ο πιο κοινός λόγος για προσαρμογή του πλάνου είναι μεταβολή του όγκου του όγκου περισσότερο από 35%. Επιπλέον, μεταβολή του GTV περισσότερο από 26,8% έχει χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία δέντρων απόφασης σχετικά με προσαρμογή του πλάνου θεραπείας. (20,21) Επιπλέον, σχετικά με τις μεταβολές στον όγκο των παρωτίδων έχει δημοσιευτεί πως μια μείωση 31% μπορεί να οδηγήσει σε 2,1 Gy διαφορά στη δόση εάν οι αδένες είναι μικροί και 13,4Gy εάν είναι μεγάλοι. Επίσης, σε άλλη δημοσίευση αναφέρεται πως μεταβολή

μεγαλύτερη του 35% στον όγκο των παρωτίδων μπορεί να οδηγήσει σε 11,38% αύξηση στη μέση αποδιδόμενη δόση σε αυτές. Και στις δύο περιπτώσεις έγινε προσαρμογή του πλάνου ώστε να αποφευχθεί υπερδοσολογία στις παρωτίδες. (22,23)

Όλα τα παραπάνω βήματα πραγματοποιήθηκαν με χρήση C++ και της βιβλιοθήκης Insight Segmentation and Registration Toolkit, μια open-source βιβλιοθήκη. (24) Επιπλέον, μια εξειδικευμένη βιβλιοθήκη οπτικοποίησης των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε. (25)

Στατιστική ανάλυση

Επιπλέον των προηγούμενων, στη συγκεκριμένη μελέτη πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση με στόχο την εξέταση πιθανής στατιστικά σημαντικής συσχέτισης ανάμεσα στις ποσοστιαίες μεταβολές των CTV και παρωτίδων για κάθε μία από τις έξι εβδομάδες θεραπειών, για τους 40 ασθενείς που περιλήφθηκαν στη μελέτη. Για την πραγματοποίηση της στατιστικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο της R και συγκεκριμένα η έκδοση 4.0. (26) Τα τεστ συσχέτισης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αυτά των Pearson's, Kendall rank και Spearman rank και εξετάστηκαν οι τιμές πιθανότητας (p-values) για τους 40 ασθενείς σε κάθε εβδομάδα θεραπειών. Η μηδενική υπόθεση στα τεστ ήταν πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις ποσοστιαίες μεταβολές των CTV και των παρωτίδων κι το όριο ήταν η τιμή p-value 0.05. (27,28)

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης αφορούν την ποιοτική αξιολόγηση της ευθυγράμμισης των εικόνων από τους συμπαγείς και ελαστικούς μετασχηματισμούς, την ποιοτική εύρεση ανατομικών διαφορών στο CTV και τις παρωτίδες των ασθενών χρησιμοποιώντας τις μετασχηματισμένες και τις αρχικές ανατομικές δομές, την ποσοτικοποίηση των παραπάνω οπτικών αξιολογήσεων, τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης καθώς και την παρουσίαση των βέλτιστων παραμέτρων με τις οποίες πραγματοποιήθηκαν οι ευθυγραμμίσεις των εικόνων.

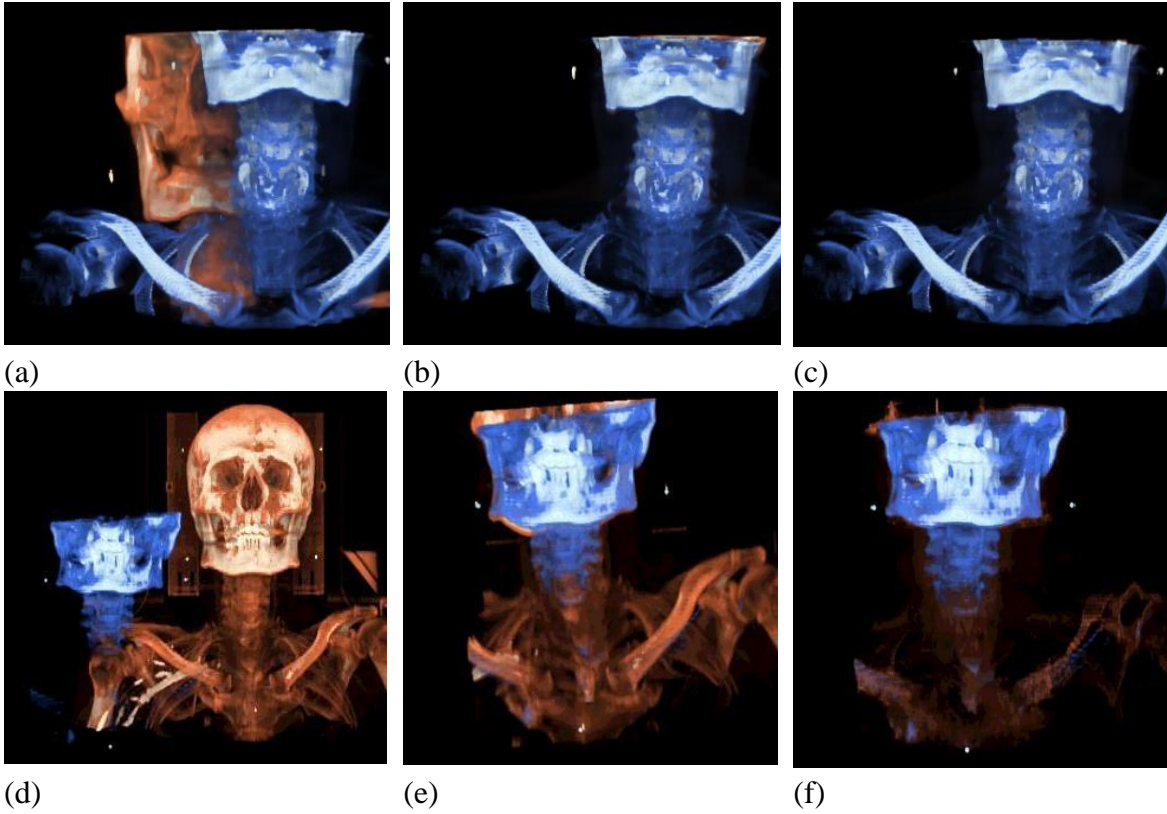
Ποιοτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων

Η ποιοτική αξιολόγηση της ευθυγράμμισης των εικόνων έγινε με οπτικό τρόπο. Για κάθε ασθενή, η CBCT εικόνα της εβδομάδας ήταν η εικόνα αναφοράς και η pCT εικόνα ήταν η υπο-επεξεργασία εικόνα, δηλαδή η εικόνα που παραμορφώθηκε με βάση τους υπολογιζόμενους μετασχηματισμούς έτσι ώστε να συμπίπτει με την CBCT εικόνα αναφοράς.

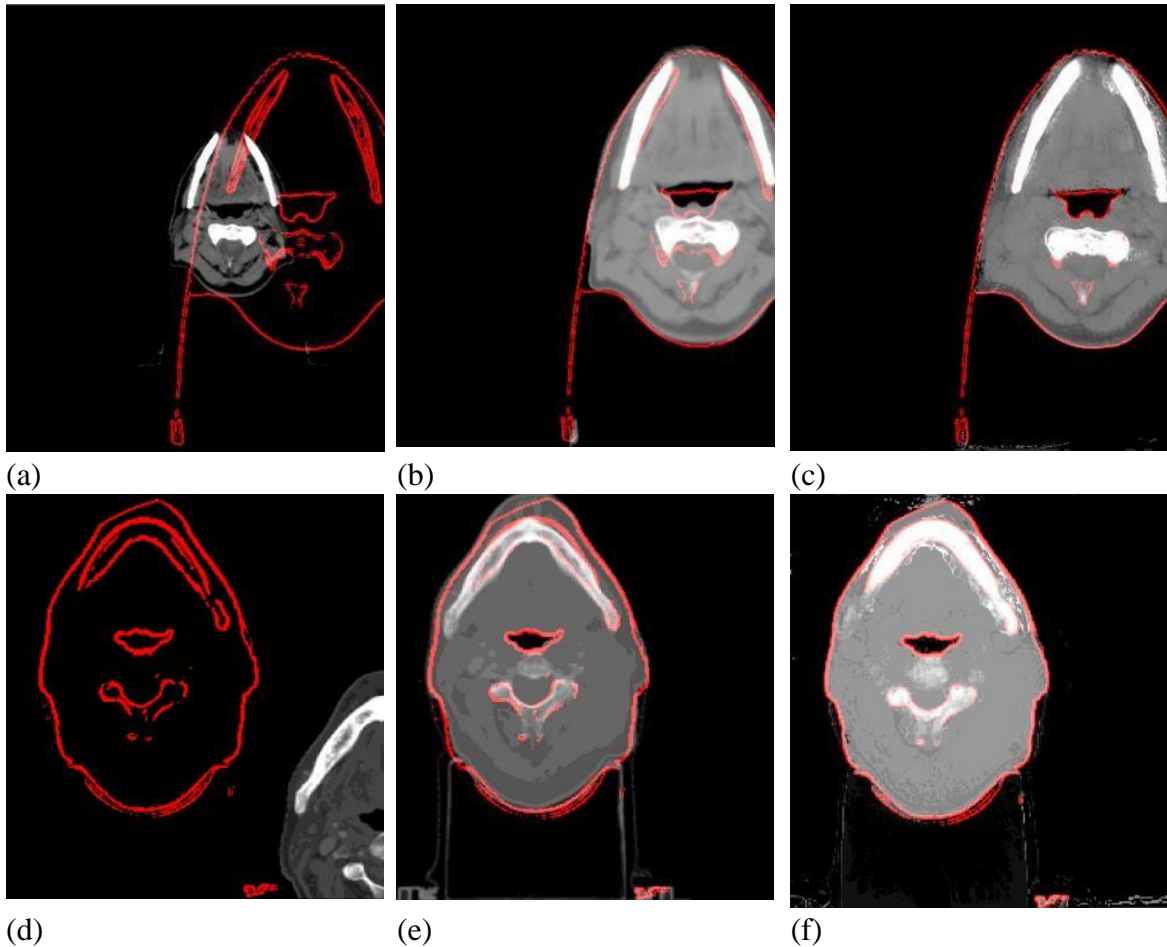
Για την οπτικοποίηση των εικόνων πριν και μετά την ευθυγράμμιση χρησιμοποιήθηκε μια βιβλιοθήκη οπτικοποίησης 3-D εικόνων με τη βοήθεια της οποίας οπτικοποιήθηκαν οι εικόνες πριν την ευθυγράμμιση, μετά τη συμπαγή ευθυγράμμιση και μετά την ελαστική ευθυγράμμιση και αξιολογήθηκε το οπτικό αποτέλεσμα. (25) Στο Εικόνα 4.3.1.1 παρουσιάζονται δύο παραδείγματα από τους ασθενείς 8 και 31. Η εικόνα αναφοράς (CBCT) φαίνεται με μπλε χρώμα, ενώ η υπό-επεξεργασία εικόνα (pCT) φαίνεται με κόκκινο. Στις εικόνες χρησιμοποιήθηκε ένα φίλτρο της βιβλιοθήκης με το οποίο δύναται να φαίνονται στην εικόνα μόνο τα voxels εκείνα που αντιστοιχούν σε οστά ώστε να αξιολογηθεί καλύτερα η ευθυγράμμιση των εικόνων. Στην πρώτη στήλη (a και d) φαίνονται οι CBCT και pCT πριν την ευθυγράμμιση, στη δεύτερη στήλη (b και e) φαίνεται το αποτέλεσμα μετά την συμπαγή ευθυγράμμιση και στην τρίτη στήλη (c και f) φαίνεται το αποτέλεσμα μετά την εφαρμογή των ελαστικών μετασχηματισμών, όπου φαίνεται πως η υπο-επεξεργασία εικόνα έχει ταυτιστεί και ευθυγραμμιστεί πλήρως με την εικόνα αναφοράς.

Ένας άλλος, εναλλακτικός τρόπος, ποιοτικής αξιολόγησης της ευθυγράμμισης απεικονίζεται στο Εικόνα 4.3.1.2, όπου στην εικόνα αναφοράς (CBCT) απεικονίζονται μόνο οι ακμές της και παρουσιάζονται μαζί με την υπο επεξεργασία εικόνα πριν την ευθυγράμμιση, μετά την ευθυγράμμιση με συμπαγείς μετασχηματισμούς και μετά την ευθυγράμμιση με ελαστικούς μετασχηματισμούς. Συγκεκριμένα, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για τους ασθενείς 8 (πρώτη σειρά) και 31 (δεύτερη σειρά). Στην πρώτη στήλη φαίνονται οι ακμές μιας τομής της CBCT εικόνας και η αντίστοιχη τομή από την υπο επεξεργασία pCT πριν την ευθυγράμμιση, στη δεύτερη στήλη μετά την εφαρμογή των συμπαγών μετασχηματισμών και στην τρίτη μετά την εφαρμογή των ελαστικών μετασχηματισμών.

Εικόνα 4.3.1.1 Η ευθυγράμμιση των 3D CBCT εικόνων αναφοράς (μπλε) με τις υποεπεξεργασία pCT εικόνες (κόκκινο) για τους ασθενείς 8 και 31 πριν την ευθυγράμμιση (a και d), μετά την ευθυγράμμιση με συμπαγείς μετασχηματισμούς (b και e) και μετά την ευθυγράμμιση με ελαστικούς μετασχηματισμούς (c και f).



Εικόνα 4.3.1.2 Η ταύτιση των ακμών μιας τομής από την εικόνα αναφοράς (CBCT) με την αντίστοιχη τομή της υπο επεξεργασίας εικόνα (pCT) για τους ασθενείς 8 (πρώτη σειρά) και 31 (δεύτερη σειρά) πριν την ευθυγράμμιση (a και d), μετά την ευθυγράμμιση με συμπαγείς μετασχηματισμούς (b και e) και μετά την ευθυγράμμιση με ελαστικούς μετασχηματισμούς (c και f).

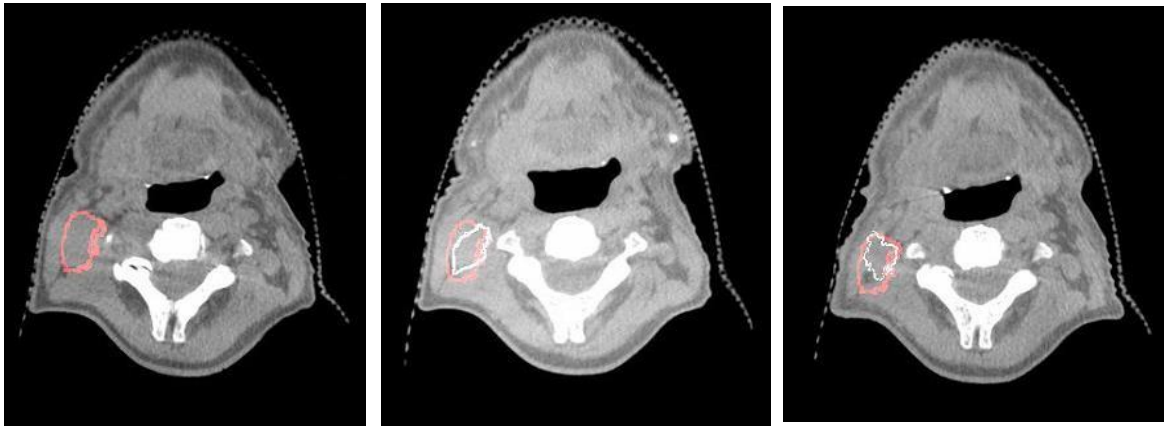


Δεδομένου ότι οι ανατομικές μεταβολές στον όγκο ή στους γύρω υγείς ιστούς στην ακτινοθεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε ελλιπή κάλυψη του πρώτου και υπερδοσολογία των δεύτερων, στη μελέτη αυτή έγινε προσπάθεια ανίχνευσης ανατομικών μεταβολών στη πορεία των εβδομάδων και στην συγκεκριμένη ενότητα παρουσιάζεται η ποιοτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων με οπτικό τρόπο. Για την οπτική ανίχνευση διαφορών στις ανατομικές δομές, οι ανατομικές δομές των CTV και παρωτίδων από την αρχική pCT από κάθε ασθενή, μετασχηματίστηκαν συμπαγώς και ελαστικώς ώστε να συμπίπτουν στην 1^η CBCT πριν την 1^η συνεδρία ακτινοθεραπείας. Έπειτα εξήχθησαν οι ακμές των μετασχηματισμένων ROIs με χρήση κατάλληλου φίλτρου. Οι ακμές, έπειτα,

ευθυγραμμίστηκαν με την 1^η CBCT εικόνα όπου δεν αναμένονταν ανατομικές διαφορές, με την CBCT της 3^{ης} εβδομάδας και με την CBCT της 6^{ης} εβδομάδας.

Στην Εικόνα 4.3.1.3 παρουσιάζονται παραδείγματα της υπέρθεσης των ακμών στην 1^η CBCT των εβδομάδων 1, 3 και 6 για τους ασθενείς 8 και 31 με τελικό στόχο την οπτική ανίχνευση ανατομικών μεταβολών. Συγκεκριμένα, στην πρώτη στήλη (a και d) φαίνονται τα αρχικώς σχεδιασμένα CTVr (κόκκινο) από τις pCTs επάνω στην 1^η CBCT εικόνα, ενώ στη δεύτερη στήλη (b και e) φαίνονται τα CTVr ROIs μαζί με τα μετασχηματισμένα στην 3^{ης} εβδομάδας CTVw (λευκό) ROI, με 18,10% μείωση του όγκου στον ασθενή 8 και 2,96% μείωση στον ασθενή 31. Στην επόμενη στήλη (c και f) φαίνονται μεγαλύτερες ανατομικές μεταβολές, με μείωση του CTVr 34,25% για τον ασθενή 8 και 20,45% για τον ασθενή 31.

Εικόνα 4.3.1.3 Το αρχικό CTVr (κόκκινο) ROI για τον ασθενή 8 στην 1^η εβδομάδας CBCT (0% μείωση στον όγκο) (a), στην 3^η εβδομάδας CBCT (-18,10%) (b) και στην 6^η εβδομάδας CBCT (-34,25%)(c); Και για τον ασθενή 31 στην 1^η εβδομάδας CBCT(0% μεταβολή) (d), στην 3^η εβδομάδας CBCT (-2,96%) (e) και στην 6^η εβδομάδας CBCT (-20.45%). (f) Με κόκκινο παρουσιάζονται τα αρχικώς σχεδιασμένα ROIs και με λευκό τα μετασηματισμένα συμπαγώς και ελαστικώς.



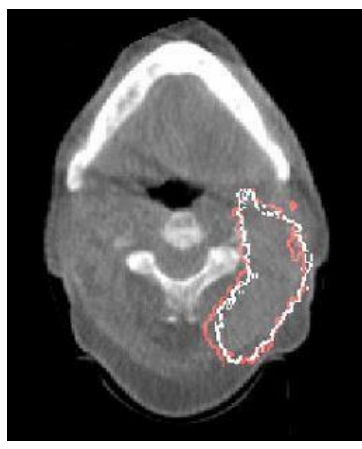
(a)

(b)

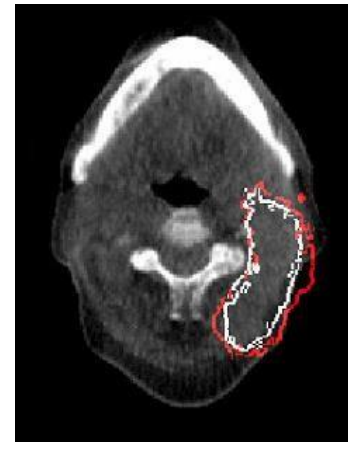
(c)



(d)



(e)



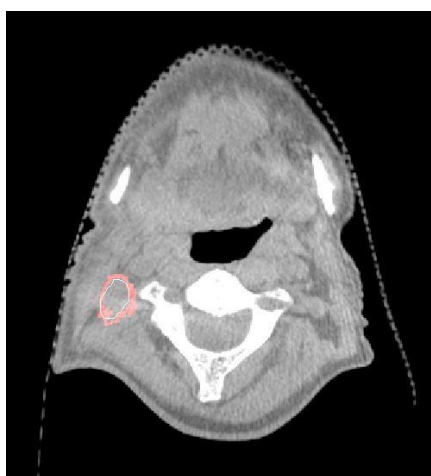
(f)

Στην Εικόνα 4.3.1.4 παρουσιάζονται τα ROIs μετά την συμπαγή και ελαστική παραμόρφωση (κόκκινο), μαζί με τα σχεδιασμένα από ειδικό ROIs επάνω στην CBCT εικόνα για τις εβδομάδες 1 και 6. Στην πρώτη σειρά φαίνονται τα CTVs για τον ασθενή 8, ενώ στη δεύτερη φαίνονται οι παρωτίδες του ίδιο ασθενή. Η πρώτη στήλη αφορά την εβδομάδα 1 και η δεύτερη στήλη την εβδομάδα 6.

Εικόνα 4.3.1.4 Οι σχεδιασμένες από ειδικό (λευκό) και οι αυτόματα μετασχηματισμένες δομές του CTV (a και b) και των παρωτίδων (c και d) για τον ασθενή 8 και την εβδομάδα 1 (a και c) και την εβδομάδα 6 (b και d) των θεραπειών.



(a)



(b)



(c)



(d)

Ποσοτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων

Η ευθυγράμμιση των εικόνων με χρήση συμπαγών και ελαστικών μετασχηματισμών, αξιολογήθηκε ποιοτικά και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στην προηγούμενη ενότητα. Επιπλέον, αξιολογήθηκε και ποσοτικά χρησιμοποιώντας τον δείκτη MDA (μέση απόσταση των ακμών για συμφωνία). Συγκεκριμένα, η MDA υπολογίστηκε για 10/40 ασθενείς έτσι ώστε να υπολογιστεί η μέση απόσταση των ακμών των εικόνων αναφοράς και των υπό επεξεργασία εικόνων πριν την ευθυγράμμιση, μετά την ευθυγράμμιση με συμπαγείς μετασχηματισμούς και μετά την ευθυγράμμιση με τους ελαστικούς μετασχηματισμούς. Στον Πίνακα 4.3.2.1 παρουσιάζεται η μέση MDA από τις εικόνες των 6 εβδομάδων, για τους δέκα ασθενείς, μετρημένες σε χιλιοστά του μέτρου. Η απόσταση ανάμεσα στις εικόνες για τους δέκα αυτούς ασθενείς μειώθηκαν περισσότερο από 90% μετά την συμπαγή ευθυγράμμιση, με επιπλέον 25.9% μείωση μετά την ελαστική ευθυγράμμιση. Η ευθυγράμμιση των εικόνων ήταν γρηγορότερη στο πρώτο στάδιο της ευθυγράμμισης, με συμπαγείς μετασχηματισμούς, με μέσο χρόνο από τους 40 ασθενείς, για την ευθυγράμμιση της pCT με την 1^η CBCT, τα 7.9 ± 3.2 δευτερόλεπτα. Αντίστοιχα, ο μέσος χρόνος για το δεύτερο στάδιο της ελαστικής παραμόρφωσης ήταν τα 197.3 ± 33.52 δευτερόλεπτα.

Πίνακας 4.3.2.1 Η μέση απόσταση συμφωνίας των ακμών (MDA) σε χιλιοστά, πριν την ευθυγράμμιση, μετά την ευθυγράμμιση με συμπαγείς μετασχηματισμούς και μετά την ευθυγράμμιση με τους ελαστικούς μετασχηματισμούς της εικόνας αναφοράς (CBCT) με την υπό επεξεργασία εικόνα (pCT), για δέκα ασθενείς. Η κάθε τιμή αφορά την μέση τιμή της MDA για τις 6 εβδομαδιαίες εικόνες ανά ασθενή.

Dataset	MDA Before Registration	MDA Pre-registration (rigid)	MDA Deformable registration
1	18.5	2.5	2.0
2	16.0	3.2	2.5
3	16.9	2.6	2.2
4	15.6	1.8	1.6
5	37.4	2.4	2.0
6	28.7	4.1	2.7
7	18.3	3.3	2.3
8	39.8	2.3	1.7
9	70.7	2.1	1.2
10	18.6	3.1	1.5
$\mu \pm \sigma$	28.0 ± 17.5	2.7 ± 0.7	2.0 ± 0.5

Το πρώτο στάδιο της ευθυγράμμισης των CBCT εικόνων αναφοράς με τις pCT υπό-επεξεργασία εικόνες με συμπαγείς μετασχηματισμούς αξιολογήθηκε επιπλέον χρησιμοποιώντας τους γνωστούς από την κλινική πράξη συμπαγείς μετασχηματισμούς για τα 25 σετ δεδομένων και συγκρίνοντας τους με τους υπολογιζόμενους συμπαγείς μετασχηματισμούς, από την προτεινόμενη μεθοδολογία της παρούσας μελέτης. Οι αποστάσεις ανάμεσα στις CBCT και pCT ήταν αρκετά μεγάλες πριν την ευθυγράμμιση, όμως οι συμπαγείς μετασχηματισμοί πλησίασαν σε ικανοποιητικό βαθμό τις εικόνες τόσο στην κλινική πράξη όσο και στην παρούσα μελέτη.

Στον Πίνακα 4.3.2.2 παρουσιάζονται οι διαφορές ανάμεσα στους υπολογιζόμενους από την κλινική πράξη μετασχηματισμούς και στους υπολογιζόμενους από την παρούσα μεθοδολογία μετασχηματισμούς στους άξονες x, y και z των εικόνων. Οι μετασχηματισμοί αφορούν την ευθυγράμμιση είτε κλινικά είτε πειραματικά των pCT εικόνων με την 1^η CBCT για 25 ασθενείς. Οι διαφορές αυτές αξιολογούν ποσοτικά την ακρίβεια ευθυγράμμισης των εικόνων στην πειραματική διαδικασία που παρουσιάζεται εδώ. Επιπλέον, στον Πίνακα 4.3.2.3 παρουσιάζεται ένα παράδειγμα συμπαγούς (affine) μετασχηματισμού με 12 παραμέτρους κατά την ευθυγράμμιση των δύο εικόνων στην κλινική πράξη καθώς και των υπολογιζόμενων από την παρούσα προτεινόμενη μεθοδολογία και που αφορά τον ασθενή 8.

Πίνακας 4.3.2.2 Διαφορές στους άξονες x, y και z (mm) ανάμεσα στους κλινικά υπολογιζόμενους και τους υπολογιζόμενους από την παρούσα μεθοδολογία συμπαγείς μετασχηματισμούς κατά την ευθυγράμμιση των pCT με τις 1^{65} CBCT εικόνες για 25 ασθενείς.

case	x	y	z	case	x	y	z
1	1.54	1.39	2.39	14	0.35	0.51	0.33
2	1.89	4.96	2.95	15	0.16	0.68	0.15
3	2.21	2.77	0.07	16	0.18	0.84	0.85
4	1.08	1.90	1.82	17	0.30	0.56	0.24
5	2.13	1.62	1.69	18	1.41	0.56	0.27
6	1.04	2.40	0.31	19	0.33	0.13	0.77
7	1.01	0.77	2.04	20	0.71	0.93	0.40
8	1.00	0.39	0.12	21	0.15	0.17	0.62
9	0.09	0.16	0.20	22	0.03	0.08	2.60
10	0.30	0.07	1.20	23	1.12	0.31	2.65
11	0.21	1.53	1.54	24	0.10	0.27	2.80
12	0.12	0.34	1.80	25	0.93	0.20	1.33
13	0.02	0.41	1.11	$\mu \pm \sigma : 1.10 \pm 1.39$ (mm)			

Πίνακας 4.3.2.3 Παράδειγμα κλινικά υπολογιζόμενου συμπαγούς μετασχηματισμού και υπολογιζόμενου με την προτεινόμενη μεθοδολογία συμπαγούς μετασχηματισμού για την ευθυγράμμιση της pCT με την 1^η CBCT εικόνα του ασθενή 8.

Case 8 Known Rigid Transformation	3x3 rotation/scaling matrix			x y z (mm)	
1 st CBCT Clinical Practice Transformation	1.0000	0.0000	-0.0004		-41.1839
	0.0000	1.0000	0.0000		-5.76238
	0.0004	0.0000	1.0000		-68.6174
1 st CBCT Computed Transformation	1.0000	0.0000	0.0001		-42.1864
	0.0000	1.0000	0.0001		-5.37323
	0.0001	0.0000	1.0000		-68.4934

Επιπλέον της ποιοτικής και ποσοτικής αξιολόγησης της ακρίβειας με την οποία πραγματοποιήθηκε ευθυγράμμιση των εικόνων, καθώς και της ποιοτικής αξιολόγησης της ύπαρξης ανατομικών μεταβολών στο CTV ή τις παρωτίδες των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη, έγινε και ποσοτική αξιολόγηση και υπολογισμός των ανατομικών μεταβολών που εμφανίστηκαν κατά την διάρκεια των ακτινοθεραπειών ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Οι ανατομικές μεταβολές μπόρεσαν να υπολογιστούν δεδομένου ότι οι υπολογιζόμενοι κατά την ευθυγράμμιση των εικόνων μετασχηματισμοί εφαρμόστηκαν στις αρχικά σχεδιασμένες από τους κλινικούς ανατομικές δομές και αφού αξιολογήθηκε η παραμόρφωση τους υπολογίστηκε ο αρχικός και ο τελικός όγκος αυτών καθώς και η ποσοστιαία μεταβολή του.

Η αξιολόγηση της παραμόρφωσης των ανατομικών δομών από τους αρχικά υπολογιζόμενους μετασχηματισμούς έγινε ποιοτικά αλλά και ποσοτικά. Για την ποσοτική αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκε η μέση απόσταση συμφωνίας των ακμών (MDA) ανάμεσα στις ακμές των σχεδιασμένων από ειδικούς δομών και στις παραμορφωμένες από τους μετασχηματισμούς ανατομικών δομών. Για το CTV η μέση MDA είναι 1.4 ± 0.1 mm ενώ για τις παρωτίδες είναι 1.5 ± 0.1 mm. Στον Πίνακα 4.3.2.4 παρουσιάζεται η μέση MDA τιμή για τις 6 εβδομάδες ανάμεσα στις σχεδιασμένες και στις αυτόματα παραμορφωμένες ανατομικές δομές των CTV και παρωτίδων για τους ασθενείς 5, 8 και 31. (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ)

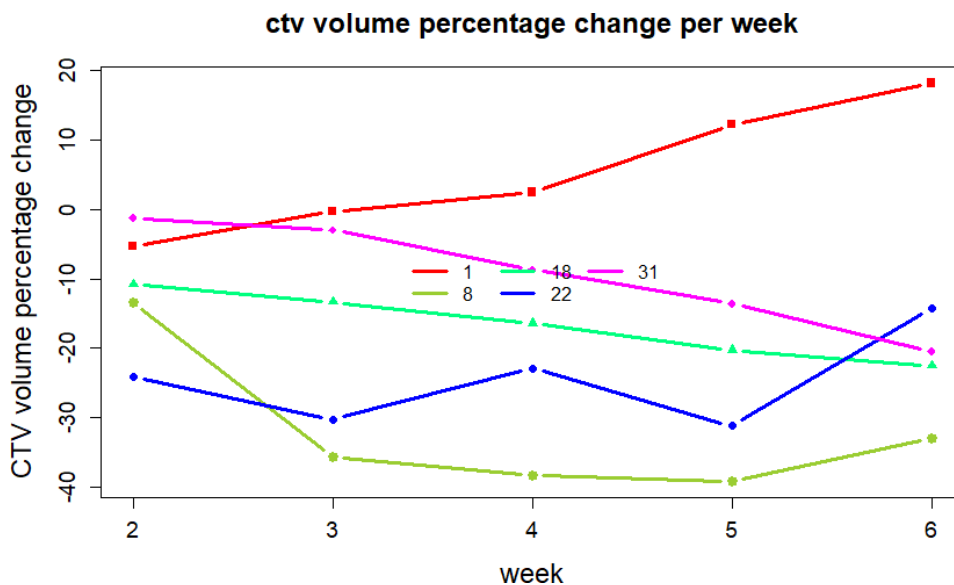
Μετά την εφαρμογή των μετασχηματισμών στις ανατομικές δομές και την αξιολόγηση της ακρίβειας παραμόρφωσης των δομών υπολογίστηκαν οι ποσοστιαίες μεταβολές του όγκου του CTV και των παρωτίδων για τους 40 ασθενείς και για τις εβδομάδες 2-6 των ακτινοθεραπειών. Από τις 40 περιπτώσεις ασθενών, οι 23 δεν είχαν σημαντική μεταβολή στον όγκο του CTV, οι 12 είχαν 10-20% μεταβολή και οι 5 είχαν μεταβολή μεγαλύτερη του

20% στον όγκο του CTV. Στην Εικόνα 4.3.2.1 παρουσιάζεται η ποσοστιαία μεταβολή ανά εβδομάδα θεραπείας για τις 5 περιπτώσεις ασθενών (1, 8, 18, 22 και 31) με μεταβολή του CTV μεγαλύτερη από 20%. Επίσης, στα παραρτήματα Α και Β παρουσιάζονται όλες οι ανατομικές μεταβολές των CTV και παρωτίδων των ασθενών για όλες τις εβδομάδες θεραπειών.

Πίνακα 4.3.2.4 Η μέση απόσταση συμφωνίας των ακμών (MDA) σε χιλιοστά (mm) μετά την εφαρμογή των ελαστικών μετασχηματισμών, ανάμεσα στις σχεδιασμένες και στις αυτόματα παραμορφωμένες ανατομικές δομές των CTV και παρωτίδων για τρεις ασθενείς. Κάθε τιμή είναι η μέση MDA από τις εφαρμογές μετασχηματισμών που υπολογίστηκαν κατά τις 6 εβδομαδιαίες ευθυγραμμίσεις.

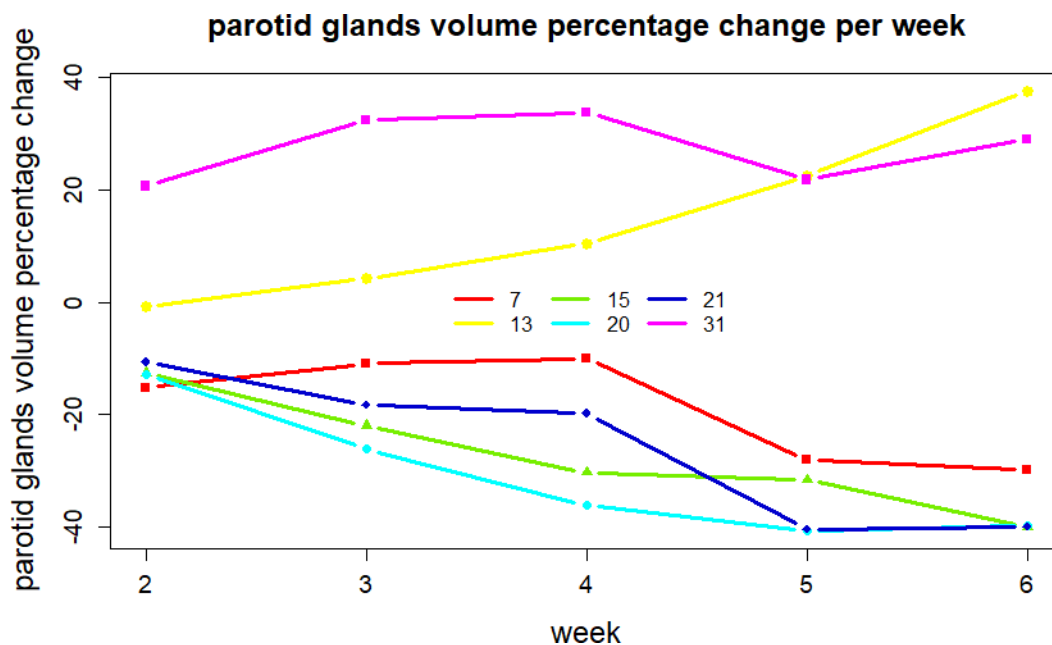
<u>CTV</u> Dataset	MDA Deformable registration	<u>Parotid Glands</u> Dataset	MDA Deformable registration
5	1.4	5	1.6
8	1.2	8	1.6
31	1.5	31	1.5
$\mu \pm \sigma$	1.4 ± 0.1	$\mu \pm \sigma$	1.5 ± 0.1

Εικόνα 4.3.2.1 Ποσοστιαία μεταβολή του όγκου του CTV για τις περιπτώσεις ασθενών 1, 8, 18, 22 και 31 που εμφάνισαν μεγαλύτερη του 20% μέχρι την 6^η εβδομάδα θεραπειών. Η εβδομάδα 2 αφορά την μεταβολή πριν την έναρξη των θεραπειών την εβδομάδα 2 κοκ.



Αντίστοιχα, στην Εικόνα 4.3.2.2 παρουσιάζεται η ποσοστιαία μεταβολή του όγκου των παρωτίδων για τις 6 εβδομάδες θεραπειών και για τους 6 ασθενείς (7, 13, 15, 20, 21 και 31) που εμφάνισαν μεγαλύτερη του 30% ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο των παρωτίδων. Εννέα περιπτώσεις ασθενών παρουσίασαν 20-30% μεταβολή στον όγκο των παρωτίδων και 25 από τους 40 είχαν 0-20% μεταβολή. Η περίπτωση του ασθενή 31 ήταν η μόνη που παρουσίασε μεγαλύτερη του 30% μεταβολή στον όγκο των παρωτίδων και 20% στον όγκο του CTV.

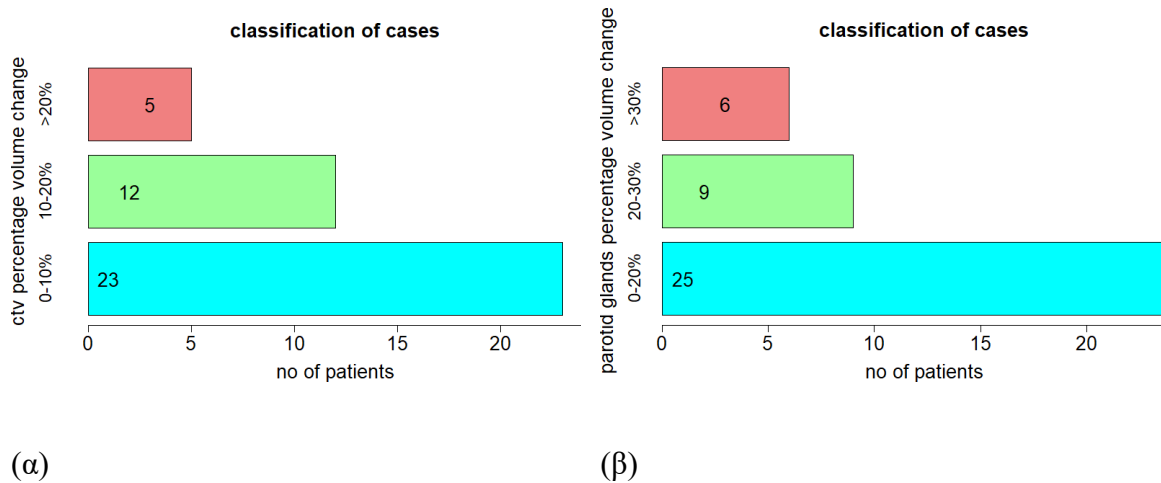
Εικόνα 4.3.2.2 Ποσοστιαία μεταβολή του όγκου των παρωτίδων για τις περιπτώσεις ασθενών 7, 13, 15, 20, 21 και 31 που εμφάνισαν μεγαλύτερη του 30% μέχρι την 6^η εβδομάδα θεραπειών. Η εβδομάδα 2 αφορά την μεταβολή πριν την έναρξη των θεραπειών την εβδομάδα 2 κοκ.



Στην Εικόνα 4.3.2.3 παρουσιάζεται η κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα την ποσοστιαία μεταβολή που εμφάνισαν στον όγκο του CTV και των παρωτίδων. Συγκεκριμένα, στο (α) παρουσιάζεται ο αριθμός ασθενών ανά κατηγορία ποσοστιαίας μεταβολής για το CTV και στο (β) παρουσιάζεται ο αριθμός των ασθενών ανά κατηγορία ποσοστιαίας μεταβολής για τον όγκο των παρωτίδων. Παρατηρείται πως 5 ασθενείς είχαν μεγαλύτερη του 20% μεταβολή στον όγκο του CTV και 15 ασθενείς είχαν μεγαλύτερη του 20% ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο των παρωτίδων. Συνολικά είναι 19 ασθενείς αυτοί που παρουσίασαν μεγαλύτερη του 20% μεταβολή σε κάποια από τις δύο ανατομικές δομές, διότι

μια περίπτωση ασθενή (ο ασθενής 31) εμφάνισε μεγαλύτερη του 20% μεταβολή και στις δύο ανατομικές δομές, αλλά μετρήθηκε μια φορά. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς αποτελούν περιπτώσεις που πρέπει να εξεταστούν για πιθανή προσαρμογή του πλάνου θεραπείας για καλύτερη κάλυψη του όγκου και αποφυγή περιττής ακτινοβολήσης των γύρω υγείων ιστών.

Εικόνα 4.3.2.3 (α) Ο αριθμός των ασθενών που η μεταβολή του όγκου του CTV μεταβλήθηκε περισσότερο από 20%, 10%-20% και λιγότερο από 20%. (β) Ο αριθμός των ασθενών που ο όγκος των παρωτίδων μεταβλήθηκε περισσότερο από 30%, 20%-30% και λιγότερο από 20%.

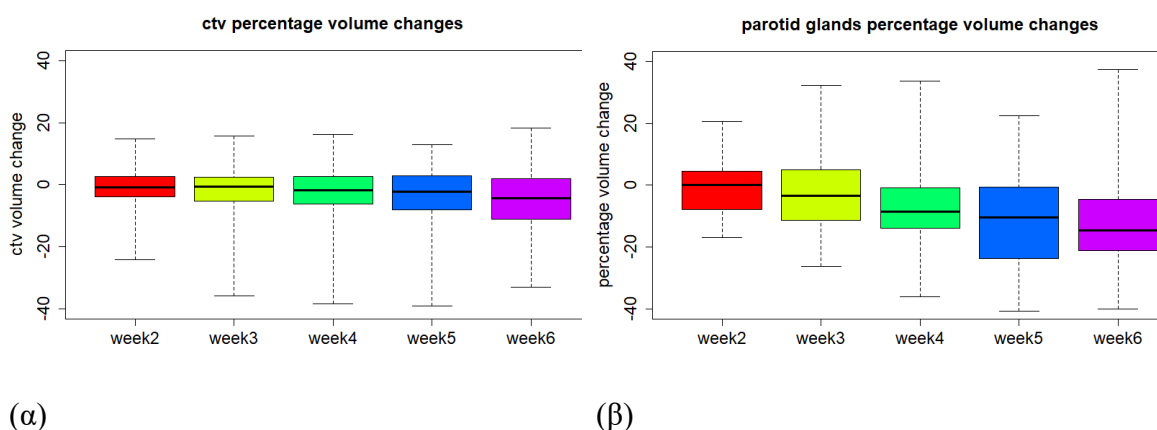


Στατιστική ανάλυση

Η ποσοστιαία μεταβολή του όγκου ανά εβδομάδα θεραπείας για τα ROIs των CTV και των παρωτίδων για τους 40 ασθενείς παρουσιάζονται στην Εικόνα 4.3.3.1. Στο Γράφημα φαίνεται πως η ποσοστιαία μεταβολή του όγκου των παρωτίδων ανά εβδομάδα είναι μεγαλύτερη από αυτή των όγκων του CTV. Οι ελάχιστες και οι μέγιστες τιμές των αλλαγών συνδέονται με σημαντικότερες για την πορεία της νόσου και του ασθενή τιμές και με καλύτερη απόκριση στην θεραπεία. Στον Πίνακα 4.3.3.1 παρουσιάζονται οι ελάχιστες, οι μέγιστες και οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές του όγκου του CTV και των παρωτίδων για 40 ασθενείς ανά εβδομάδα. Στα παραπάνω φαίνεται πως η μέση ποσοστιαία μεταβολή του όγκου των ανατομικών δομών μειώνεται ανά εβδομάδα θεραπείας, ενώ το εύρος ανάμεσα στις ελάχιστες και τις μέγιστες ποσοστιαίες μεταβολές αυξάνεται ανά εβδομάδα θεραπείας λόγω διαφορετικής απόκρισης των ασθενών στη θεραπεία και επομένως διαφορά στις ποσοστιαίες μεταβολές των όγκων των ανατομικών δομών.

Η γραμμική σχέση ανάμεσα στη μέση ποσοστιαία μεταβολή και στην εβδομάδα θεραπείας μελετήθηκε για την ανατομική δομή του CTV και για τις παρωτίδες, με τη μηδενική υπόθεση να είναι ο συντελεστής γραμμικότητας είναι μηδέν. Η υπόθεση απορρίφθηκε και στις 2 περιπτώσεις γιατί το p-value ήταν μικρότερο του 0.05. Συγκεκριμένα, οι τιμές 0.83 και 0.99 δείχνουν πως η μέση ποσοστιαία μεταβολή και στις δύο ανατομικές δομές μειώνεται γραμμικά ανά εβδομάδα, κάτι που βρίσκεται σε συμφωνία και με άλλες δημοσιευμένες μελέτες. (22) Στον Πίνακα 4.3.3.2 παρουσιάζονται οι υπολογισμένες p-values για κάθε τεστ συσχέτισης που μελετήθηκε. Όλες οι p-value τιμές ήταν μεγαλύτερες του 0.05 για τις 6 εβδομάδες, οδηγώντας στο συμπέρασμα πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις ποσοστιαίες μεταβολές ανά εβδομάδα του όγκου του CTV και του όγκου των παρωτίδων και η μηδενική υπόθεση γίνεται δεκτή.

Εικόνα 4.3.3.1 Βoxplot με τις ποσοστιαίες μεταβολές του όγκου ανά εβδομάδα θεραπείας για τους 40 ασθενείς για το CTV (α) και για τις παρωτίδες (β) Η εβδομάδα 2 αφορά την μεταβολή πριν την έναρξη των θεραπειών την εβδομάδα 2 κοκ.



Πίνακας 4.3.3.1 Ελάχιστη, μέση και μέγιστη ποσοστιαία μεταβολή του όγκου ανά εβδομάδα, για τους 40 ασθενείς για το CTV και τις παρωτίδες. Η εβδομάδα 2 αφορά την μεταβολή πριν την έναρξη των θεραπειών την εβδομάδα 2 κοκ.

week	CTV			Parotid glands		
	min	median	max	min	median	max
2	-24.2	-0.9	14.8	-16.9	0.1	20.6
3	-35.7	-0.7	15.6	-26.2	-3.4	32.4
4	-38.3	-1.7	16.3	-36.2	-8.5	33.8
5	-39.2	-2.2	12.9	-40.6	-10.3	22.5
6	-32.9	-4.3	18.2	-40.1	-14.6	37.5

Πίνακας 4.3.3.2 Οι p-value τιμές για τα Pearson's, Kendall και Spearman τεστ συσχέτισης ανάμεσα στις ποσοστιαίες μεταβολές του όγκου του CTV και των παρωτίδων για τους 40 ασθενείς. Η εβδομάδα 2 αφορά την μεταβολή πριν την έναρξη των θεραπειών την εβδομάδα 2 κοκ.

week	P-value		
	Pearson's	Kendall	Spearman
2	0.202	0.124	0.158
3	0.119	0.069	0.069
4	0.892	0.652	0.674
5	0.849	0.509	0.544
6	0.961	0.635	0.602

Βέλτιστες παράμετροι

Μετά από μια σειρά δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν για την ευθυγράμμιση των εικόνων με σκοπό την εύρεση των παραμέτρων ευθυγράμμισης που οδηγούν σε καλύτερη (καλύτερο MI) και πιο γρήγορη ταύτιση των εικόνων, αποφασίστηκε πως οι βέλτιστες παράμετροι για την διαδικασία της ευθυγράμμισης σε λογικό χρόνο, χρήσιμο για την κλινική πράξη, αφορούν το 1% του αριθμού των pixels της εικόνας, η καλύτερη ευθυγράμμιση επιτεύχθηκε μετά από 20 με 40 επαναλήψεις για όλα τα σετ δεδομένων και η καλύτερη τυπική απόκλιση (σ) ήταν σταθερή και ίση με 1 σε όλα τα σετ ασθενών. Στον Πίνακα 4.3.4.1, φαίνεται ένα παράδειγμα για τον ασθενή 8 και την ευθυγράμμιση της pCT με την 1^η CBCT εικόνα. Φαίνεται πως με την αύξηση του σ , ο χρόνος που χρειάζεται για να πραγματοποιηθεί η καλύτερη (μεγαλύτερο MI) ελαστική ευθυγράμμιση αυξάνεται. Επιπλέον, παρουσιάζεται πως όσο ο αριθμός των επαναλήψεων (di) αυξάνεται, αυξάνεται και ο χρόνος, σε δευτερόλεπτα, που απαιτείται για την καλύτερη δυνατή ευθυγράμμιση, με τον καλύτερο χρόνο να σημειώνεται στις 40 επαναλήψεις. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιήθηκε για όλες τις περιπτώσεις ασθενών και η καλύτερη ευθυγράμμιση στον καλύτερο χρόνο προκύπτει όταν το $\sigma = 1$ και οι επαναλήψεις είναι 20-40.

Πίνακα 4.3.4.1 MI και χρόνος ελαστικής ευθυγράμμισης (s) για διάφορες τιμές του σ και για 40 επαναλήψεις (α); Και για διάφορο αριθμό επαναλήψεων και $\sigma = 1$ (β)

Cas 8 – known rigid transformations - CBCT						
σ	Time for deformable registration (sec)		Time for deformable registration			
	MI	di	MI	di	(sec)	MI
0.5	209		0.574	10	67	0.569
1	235		0.598	20	120	0.593
2	258		0.582	40	235	0.598
3	323		0.571	50	282	0.589
(a)				60	335	0.590

(b)

Σχολιασμός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η γρήγορη ποσοτικοποίηση των ανατομικών μεταβολών που εμφανίζονται στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου όταν αυτοί αντιμετωπίζονται με συνεδρίες ακτινοθεραπείας, δεδομένου ότι οι ανατομικές μεταβολές ορισμένες φορές οδηγούν σε ανάγκη για προσαρμογή του πλάνου θεραπείας και απαιτείται μια γρήγορη και αντικειμενική διαδικασία λήψης απόφασης. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε ένας συνδυασμός από συμπαγείς και ελαστικούς μετασχηματισμούς έτσι ώστε η αρχική pCT του κάθε ασθενή να ευθυγραμμιστεί με την CBCT εικόνα της κάθε εβδομάδας. Οι υπολογιζόμενοι μετασχηματισμοί εφαρμόστηκαν στις ανατομικές δομές των CTV και παρωτίδων, έτσι ώστε να τις μετασχηματίσουν και να συμπίπτουν με τις ανατομικές δομές της κάθε υπο-εξέταση εβδομάδας. Για να βρεθούν οι περιπτώσεις ασθενών με μεγάλες ανατομικές μεταβολές κατά τη διάρκεια των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών τους, υπολογίστηκαν οι ποσοστιαίες μεταβολές τους ανά εβδομάδα θεραπείας. Επειδή οι pCT και οι CBCT εικόνες είχαν διαφορετικό μέγεθος εικονοστοιχείου και εικόνας και για να αποφευχθεί η προ-επεξεργασία εικόνων, χρησιμοποιήθηκαν ως δομές αναφοράς οι μετασχηματισμένες στην 1^η CBCT ανατομικές δομές. Επιπλέον, προτάθηκαν οι βέλτιστες παράμετροι που οδήγησαν στην πιο γρήγορη και με καλύτερη ταύτιση ευθυγράμμιση εικόνων.

Οι ελαστικοί μετασχηματισμοί μπορούν να παραμορφώσουν με αυτόματο τρόπο τις ανατομικές δομές των ασθενών, βοηθώντας στη μείωση του φόρτου εργασίας στην κλινική πράξη. Όπως παρουσιάστηκε παραπάνω, ο προτεινόμενος συνδυασμός συμπαγούς και ελαστικής ευθυγράμμισης μπορεί να εφαρμοστεί με επιτυχία σε εικόνες με μεγάλες αρχικές γεωμετρικές διαφορές και σε εικόνες με διαφορετικό μέγεθος στα εικονοστοιχεία. Η μέση απόσταση για συμφωνία ανάμεσα στα ROIs που παραμορφώθηκαν αυτόματα και ανάμεσα στα σχεδιασμένα από ειδικό είναι 1.4 ± 0.1 και 1.5 ± 0.1 χιλιοστά για το CTV και τις

παρωτίδες, αντίστοιχα. Οι τιμές αυτές συμφωνούν με προηγουμένως δημοσιευμένη έρευνα που χρησιμοποίησε σημεία ενδιαφέροντος, αντί για ακμές, ώστε να υπολογίσει τη μέση απόσταση συμφωνίας στα 1.7 ± 0.8 χιλιοστά και σε συμφωνία με το AAPM Task Group 132 που προτείνει τη μέγιστη απόσταση στα 3 χιλιοστά. (13,29) Σε άλλες, αντίστοιχες έρευνες, η μέση απόσταση για συμφωνία ανάμεσα στις επιφάνειες των ανατομικών δομών ήταν μικρότερες από 3 χιλιοστά ή αξιολογήθηκαν από κάποιον ειδικό. (30,31)

Στην παρούσα μελέτη πολλές παράμετροι επηρέασαν την ακρίβεια και τον χρόνο που χρειάστηκε για την ευθυγράμμιση των εικόνων. Οι δύο πιο σημαντικές αφορούν τον αριθμό των επαναλήψεων της ελαστικής ευθυγράμμισης, d_i , και την παρλαμετρο λείανσης, σ . Για να είναι χρήσιμη η μεθοδολογία στην κλινική πράξη απαιτείται υψηλή ταύτιση των εικόνων στον ελάχιστο δυνατό χρόνο. Για τον λόγο αυτό πρέπει να βρεθεί ο συνδυασμός των d_i και σ που δίνει το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Η ευθυγράμμιση με τη μεθοδολογία που παρουσιάζεται εδώ διαρκεί περίπου 8 δευτερόλεπτα για το πρώτο στάδιο της συμπαγούς ευθυγράμμισης και περίπου 200 για την ελαστική ευθυγράμμιση. Για να ολοκληρωθεί συνολικά η ευθυγράμμιση των εικόνων απαιτείται χρόνος μικρότερος των 3.4 λεπτών, με τον χρόνο που απαιτείται για την εφαρμογή των μετασχηματισμών στις ανατομικές δομές να είναι απειροελάχιστος και τη διαδικασία να είναι αυτοματοποιημένη, σε αντίθεση με δημοσιευμένες μελέτες που αποτελούνται από ημι-αυτόματες διαδικασίες και χρειάζεται μεγαλύτερος των 270 δευτερολέπτων χρόνος για την ευθυγράμμιση των εικόνων, κάτι που βέβαια εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του υπολογιστή που χρησιμοποιείται. (32,33)

Η μεθοδολογία που προτείνεται στο παρόν κεφάλαιο δοκιμάστηκε σε 40 περιπτώσεις ασθενών κεφαλής και τραχήλου, εκ των οποίων οι πέντε εμφάνισαν σημαντικές μεταβολές στον όγκο του CTV μετά την 3^η εβδομάδα των θεραπειών και 6 από αυτούς εμφάνισαν σημαντικές μεταβολές στον όγκο των παρωτίδων. Μια περίπτωση ασθενή (ασθενής 31) εμφάνισε μεγαλύτερη από 20% μεταβολή στον όγκο του CTV και μεγαλύτερη από 30% μεταβολή στον όγκο των παρωτίδων. Συνολικά, δέκα ασθενείς προτείνονται για προσαρμογή του πλάνου θεραπείας δεδομένου ότι παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές ενώ επιπλέον δέκα προτείνονται για παρακολούθηση για ενδεχόμενη ανάγκη προσαρμογής του πλάνου θεραπείας. Επιπλέον, με την προτεινόμενη μεθοδολογία οι μετασχηματισμένες pCT εικόνες μπορούν να εισαχθούν στο σύστημα σχεδίασης του πλάνου ακτινοθεραπείας και να χρησιμοποιηθούν ώστε να υπολογιστεί σε αυτές η νέα κατανομή της δόσης χωρίς να υποβληθεί σε νέα απεικόνιση ο ασθενής. Ένας επιπλέον στόχος της έρευνας ήταν να βρεθεί η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης ανάμεσα στις ποσοστιαίες μεταβολές του όγκου του CTV με τις παρωτίδες ανά εβδομάδα θεραπείας και για τον σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκαν τρία τεστ (Pearson's, Kendall, Spearman) όμως κανένα δεν έδειξε να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα μεγέθη.

Συμπερασματικά, αξίζει να σημειωθεί πως η προτεινόμενη σε αυτό το κεφάλαιο μεθοδολογία, δεδομένου ότι είναι γρήγορη και αυτόματη, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του εργασιακού φόρτου στην κλινική πράξη και δεδομένου ότι είναι ακριβής μπορεί να ποσοτικοποιήσει με επιτυχία ανατομικές μεταβολές που εμφανίζονται σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, υποβοηθώντας με τον τρόπο αυτό τη διαδικασία λήψης απόφασης σχετικά με την ανάγκη για προσαρμογή του πλάνου της ακτινοθεραπείας. Επιπρόσθετα δε, πρέπει να αναφερθεί πως δεδομένης της αύξησης των παραγόμενων δεδομένων στην κλινική πράξη και επομένως του φόρτου εργασίας, είναι σημαντικό όχι μόνο να ποσοτικοποιούνται οι ανατομικές μεταβολές, αλλά και να προβλέπεται εάν κάποιος ασθενής ενδέχεται να εμφανίσει σημαντικές αλλαγές καθώς και ο πιθανός χρόνος που αυτό θα συμβεί, θέμα που αναλύεται στη συνέχεια της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Αναφορές

1. Boda-Heggemann J, Lohr F, Wenz F, Flentje M, Guckenberger M. kV Cone-Beam CT-Based IGRT: A Clinical Review. *Strahlenther Onkol* [Internet]. 2011 May [cited 2020 Jun 3];187(5):284–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00066-011-2236-4>
2. Kaur I, Rawat S, Ahlawat P, Kakria A, Gupta G, Saxena U, et al. Dosimetric impact of setup errors in head and neck cancer patients treated by image-guided radiotherapy. *J Med Phys* [Internet]. 2016 [cited 2020 Sep 10];41(2):144. Available from: <http://www.jmp.org.in/text.asp?2016/41/2/144/181640>
3. Chung C, Brock K. Image-guided radiation therapy: looking beyond what we currently see. *Future Oncology* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Jun 15];13(26):2317–9. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2017-0300>
4. Mnejja W, Daoud H, Fourati N, Sahnoun T, Siala W, Farhat L, et al. Dosimetric impact on changes in target volumes during intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 Sep 10];25(1):41–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1507136719301117>
5. Heukelom J, Kantor ME, Mohamed ASR, Elhalawani H, Kocak-Uzel E, Lin T, et al. Differences between planned and delivered dose for head and neck cancer, and their consequences for normal tissue complication probability and treatment adaptation. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 Jun 12];142:100–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814019330270>
6. Woodford C, Yartsev S, Dar AR, Bauman G, Van Dyk J. Adaptive Radiotherapy Planning on Decreasing Gross Tumor Volumes as Seen on Megavoltage Computed

Tomography Images. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* [Internet]. 2007 Nov [cited 2020 Sep 10];69(4):1316–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301607038631>

7. Jensen AD, Nill S, Huber PE, Bendl R, Debus J, Mütter MW. A Clinical Concept for Interfractional Adaptive Radiation Therapy in the Treatment of Head and Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* [Internet]. 2012 Feb [cited 2020 Oct 21];82(2):590–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301610036527>

8. Green OL, Henke LE, Hugo GD. Practical Clinical Workflows for Online and Offline Adaptive Radiation Therapy. *Seminars in Radiation Oncology* [Internet]. 2019 Jul [cited 2020 Sep 10];29(3):219–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105342961930013X>

9. Sonke J-J, Aznar M, Rasch C. Adaptive Radiotherapy for Anatomical Changes. *Seminars in Radiation Oncology* [Internet]. 2019 Jul [cited 2020 Sep 10];29(3):245–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053429619300165>

10. Lim-Reinders S, Keller BM, Al-Ward S, Sahgal A, Kim A. Online Adaptive Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Jun 12];99(4):994–1003. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301617308271>

11. Weistrand O, Svensson S. The ANACONDA algorithm for deformable image registration in radiotherapy. *Med Phys*. 2015 Jan;42(1):40–53.

12. Crum WR, Hartkens T, Hill DLG. Non-rigid image registration: theory and practice. *BJR* [Internet]. 2004 Dec [cited 2020 Jun 30];77(suppl_2):S140–53. Available from: <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr/25329214>

13. Brock KK, Mutic S, McNutt TR, Li H, Kessler ML. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132. *Med Phys* [Internet]. 2017 Jul [cited 2020 Sep 10];44(7):e43–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mp.12256>

14. Goshtasby A. 2-D and 3-D image registration for medical, remote sensing, and industrial applications. Hoboken, NJ: J. Wiley & Sons; 2005. 258 p.

15. Mattes D, Haynor DR, Vesselle H, Lewellyn TK, Eubank W. Nonrigid multimodality image registration. In: Sonka M, Hanson KM, editors. San Diego, CA; 2001 [cited 2021 Jun 9]. p. 1609–20. Available from: <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?articleid=906829>

16. Zitova B. Mathematical Approaches for Medical Image Registration. In: Encyclopedia of Biomedical Engineering [Internet]. Elsevier; 2019 [cited 2020 Nov 12]. p. 21–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383999902>
17. Chalana V, Kim Y. A methodology for evaluation of boundary detection algorithms on medical images. *IEEE Trans Med Imaging* [Internet]. 1997 Oct [cited 2021 Apr 29];16(5):642–52. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/640755/>
18. Kikinis R, Pieper SD, Vosburgh KG. 3D Slicer: A Platform for Subject-Specific Image Analysis, Visualization, and Clinical Support. In: Jolesz FA, editor. *Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2014 [cited 2021 Nov 1]. p. 277–89. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-7657-3_19
19. Pinter C, Lasso A, Wang A, Jaffray D, Fichtinger G. SlicerRT: Radiation therapy research toolkit for 3D Slicer: SlicerRT: Radiation therapy research toolkit for 3D Slicer. *Med Phys* [Internet]. 2012 Sep 27 [cited 2020 Sep 16];39(10):6332–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.4754659>
20. Figen M, Çolpan Öksüz D, Duman E, Prestwich R, Dyker K, Cardale K, et al. Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Evaluation of Triggered Adaptive Replanning in Routine Practice. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Nov 12 [cited 2021 Jun 16];10:579917. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.579917/full>
21. Surucu M, Shah KK, Mescioglu I, Roeske JC, Small W, Choi M, et al. Decision Trees Predicting Tumor Shrinkage for Head and Neck Cancer: Implications for Adaptive Radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat* [Internet]. 2016 Feb [cited 2021 Jun 16];15(1):139–45. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1533034615572638>
22. Sanguineti G, Ricchetti F, Thomas O, Wu B, McNutt T. Pattern and predictors of volumetric change of parotid glands during intensity modulated radiotherapy. *BJR* [Internet]. 2013 Nov [cited 2021 Apr 15];86(1031):20130363. Available from: <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20130363>
23. Yao W-R, Xu S-P, Liu B, Cao X-T, Ren G, Du L, et al. Replanning Criteria and Timing Definition for Parotid Protection-Based Adaptive Radiation Therapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *BioMed Research International* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jun 16];2015:1–8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/476383/>
24. Johnson HJ; M Matthew M; Ibanez, Luis. *The Itk Software Guide Book 1: Introduction and Development Guidelines*. Kitware, Incorporated; 2015.

25. Schroeder W, Martin K, Lorensen B. The visualization toolkit: Kitware; 2006.
26. R Development Core Team. a language and environment for statistical computing: reference index [Internet]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2010 [cited 2021 Apr 14]. Available from: <http://www.polsci.wvu.edu/duval/PS603/Notes/R/fullrefman.pdf>
27. Bishara AJ, Hittner JB. Confidence intervals for correlations when data are not normal. *Behav Res* [Internet]. 2017 Feb [cited 2021 Apr 14];49(1):294–309. Available from: <http://link.springer.com/10.3758/s13428-016-0702-8>
28. Fieller EC, Pearson ES. Tests for rank correlation coefficients. II. *Biometrika* [Internet]. 1961 [cited 2021 Apr 14];48(1–2):29–40. Available from: <https://academic.oup.com/biomet/article-lookup/doi/10.1093/biomet/48.1-2.29>
29. García-Mollá R, Marco-Blancas N de, Bonaque J, Vidueira L, López-Tarjuelo J, Perez-Calatayud J. Validation of a deformable image registration produced by a commercial treatment planning system in head and neck. *Physica Medica* [Internet]. 2015 May [cited 2021 Jun 18];31(3):219–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179715000095>
30. Zhang T, Chi Y, Meldolesi E, Yan D. Automatic Delineation of On-Line Head-And-Neck Computed Tomography Images: Toward On-Line Adaptive Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* [Internet]. 2007 Jun [cited 2021 Jun 18];68(2):522–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036030160700199X>
31. Branchini M, Fiorino C, Dell’Oca I, Belli ML, Perna L, Di Muzio N, et al. Validation of a method for “dose of the day” calculation in head-neck tomotherapy by using planning ct-to-MVCT deformable image registration. *Physica Medica* [Internet]. 2017 Jul [cited 2020 Oct 9];39:73–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179717301862>
32. Chao KSC, Bhide S, Chen H, Asper J, Bush S, Franklin G, et al. Reduce in Variation and Improve Efficiency of Target Volume Delineation by a Computer-Assisted System Using a Deformable Image Registration Approach. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* [Internet]. 2007 Aug [cited 2021 Jun 18];68(5):1512–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301607006931>
33. Nithiananthan S, Brock KK, Daly MJ, Chan H, Irish JC, Siewerdsen JH. Demons deformable registration for CBCT-guided procedures in the head and neck: Convergence and accuracy: Demons deformable registration for CBCT-guided procedures. *Med Phys* [Internet]. 2009 Sep 21 [cited 2021 Jun 18];36(10):4755–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.3223631>

Κεφάλαιο 5. Αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης στην ακτινοθεραπεία

Αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης

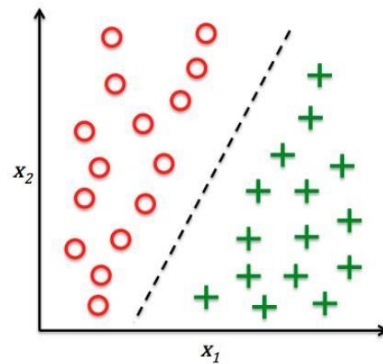
Τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον στον κλάδο της Ιατρικής Φυσικής, εστιάζεται, μεταξύ άλλων, στη χρήση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης, έχοντας ως στόχο την υποβοήθηση και αποσυμπύεση της κλινικής πρακτικής. Οι τρεις κατηγορίες αλγορίθμων μηχανικής μάθησης (Machine Learning, ML) είναι η επιτηρούμενη μάθηση (supervised ML), η μη-επιτηρούμενη μάθηση (unsupervised ML) και η ενισχυτική μάθηση (reinforcement ML). Κάθε κατηγορία απαιτεί διαφορετικά χαρακτηριστικά εισόδου και εξόδου στον αλγόριθμο και αποσκοπεί να λύσει διαφορετικού είδους προβλήματα. Στην Ιατρική Φυσική εστιάζουν στην βελτίωση της διάγνωσης, στην αυτόματη τμηματοποίηση της εικόνας (image segmentation), στην αυτοματοποιημένη κατασκευή πλάνων θεραπείας με βάση προϋπάρχοντα, στην διασφάλιση της ποιότητας, στην εξαγωγή και στη χρήση χαρακτηριστικών εικόνας και στην κατασκευή προβλεπτικών μοντέλων. Επιπλέον, ουσιαστικά βήματα για την αξιόπιστη χρήση μεθόδων ML αποτελούν η σωστή επεξεργασία των δεδομένων εισόδου του αλγόριθμου καθώς και η αξιολόγηση του μοντέλου. (1)

Πιο αναλυτικά, η μηχανική μάθηση είναι η επιστήμη που κατασκευάζει προβλεπτικά μοντέλα και αλγορίθμους, ώστε να πραγματοποιήσουν μια συγκεκριμένη εργασία, μέσα από την εκμάθηση προτύπων και συμπερασμάτων, με χρήση συγκεκριμένων δεδομένων, χωρίς όμως να είναι προγραμματισμένοι να πραγματοποιήσουν την συγκεκριμένη εργασία. Οι τρεις κατηγορίες μηχανικής μάθησης διαφέρουν ως προς το είδος των δεδομένων εισόδου και εξόδου που χρησιμοποιούν, καθώς και ως προς το είδος του προβλήματος που καλούνται να επιλύσουν.

Οι supervised ML αλγόριθμοι στοχεύουν στο να βρίσκουν την συσχέτιση μεταξύ των δεδομένων εισόδου και των «ετικετών» (labels) εξόδου. (2) Ένα παράδειγμα supervised μάθησης στην ακτινοθεραπεία αποτελεί η πρόβλεψη κάποιου αποτελέσματος, π.χ. η πρόβλεψη εμφάνισης τοξικότητας σε υγιείς ιστούς. Τα απαιτούμενα δεδομένα εισόδου, στην περίπτωση αυτή, αφορούν δεδομένα σχετικά με τους ασθενείς (δοσιμετρικά και κλινικά) καθώς και τα αποτελέσματα της θεραπείας. (3) Οι supervised αλγόριθμοι δημιουργούν συσχετίσεις ανάμεσα στα δεδομένα εισόδου και στις πιθανές εκβάσεις της θεραπείας. Με τον τρόπο αυτό κατασκευάζεται το βέλτιστο προβλεπτικό μοντέλο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να γίνει πρόβλεψη σε άλλο σετ δεδομένων ασθενών. Συγκεκριμένα, το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης μαζί με την ετικέτα της κατηγοριοποίησης και τον αλγόριθμο που συμμετέχει, δημιουργούν προβλεπτικό μοντέλο. Έπειτα, το μοντέλο εφαρμόζεται σε νέα δεδομένα. Παραδείγματα supervised ML αλγορίθμων είναι τα νευρωνικά δίκτυα, οι random forest (RFs) αλγόριθμοι, οι logistic regression αλγόριθμοι, οι k-nearest neighbors (k-NNs) και οι support vector machines (SVMs) αλγόριθμοι. (4)

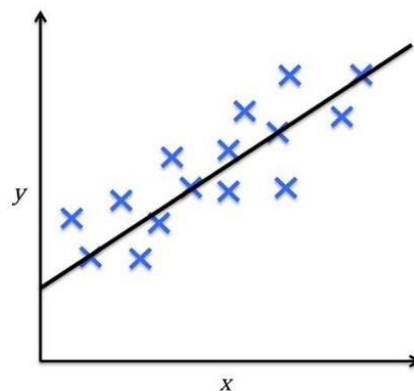
Η κατηγοριοποίηση και η παλινδρόμηση αποτελούν τις βασικότερες εργασίες μηχανικής μάθησης. Η κατηγοριοποίηση στοχεύει στην πρόβλεψη μιας κατηγοριοποιημένης ετικέτας για ένα νέο σετ δεδομένων, βασιζόμενη σε προηγούμενα δεδομένα. Πιο συγκεκριμένα, ο αλγόριθμος μαθαίνει μια σειρά από κανόνες για τη διάκριση μεταξύ των ετικετών. Στην εικόνα 5.1.1 εμφανίζεται αναπαράσταση σχετικά με την κατηγοριοποίηση δεδομένων μεταξύ δυο ετικετών-κλάσεων. Η διαχωριστική γραμμή αφορά και των διαχωρισμό των δύο κλάσεων.

Εικόνα 5.1.1 Κατηγοριοποίηση δεδομένων με δυο ετικέτες



Άλλη βασική εργασία μηχανικής μάθησης είναι η παλινδρόμηση, που στοχεύει στη δημιουργία μιας σχέσης μεταξύ μεταβλητών, ώστε να γίνει πρόβλεψη του αποτελέσματος για μια δοθείσα παράμετρο. (Εικόνα 5.1.2)

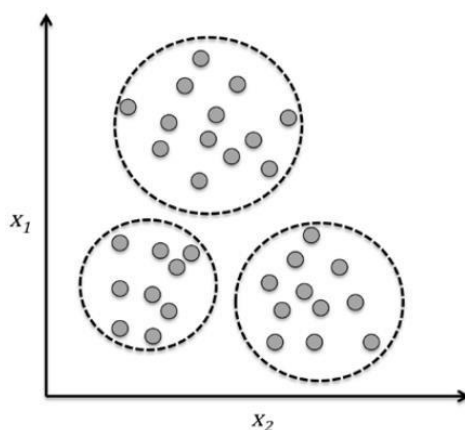
Εικόνα 5.1.2 Γραμμική παλινδρόμηση μεταξύ δυο σετ δεδομένων



Οι unsupervised ML αλγόριθμοι απαιτούν δεδομένα εισόδου όμως δεν απαιτούν labels εξόδου. Στοχεύουν στο να βρεθούν μοτίβα και πρότυπα ανάμεσα στα δεδομένα εισόδου, χωρίς να είναι γνωστά τα πιθανά αποτελέσματα εξόδου με σκοπό την ομαδοποίηση

(clustering) των δεδομένων και την μείωση τους. Στην ακτινοθεραπεία τέτοιοι αλγόριθμοι ταιριάζουν καλύτερα σε εφαρμογές διασφάλισης ποιότητας. Αλγόριθμοι που εφαρμόζουν μη επιβλεπόμενη μάθηση είναι η ανάλυση κύριων συνιστωσών, η γραμμική διαχωριστική ανάλυση, η τυποποίηση, η κανονικοποίηση, ο Fuzzy C-Means κ.α. Συχνά χρησιμοποιείται μετασχηματισμός δεδομένων διότι τα δεδομένα έχουν πολλές διαστάσεις, αρχικά, και κάποιες φορές είναι χρήσιμο κάποιες διαστάσεις να απαλείφονται, διατηρώντας όμως το μέγιστο δυνατό της πληροφορίας. Ορισμένες φορές, χρησιμοποιείται και η μέθοδος της συσταδοποίησης (clustering), μια τεχνική ανάλυσης δεδομένων που μας επιτρέπει να οργανώσουμε μια στοιβία από πληροφορίες σε clusters, χωρίς να υπάρχει προηγούμενη γνώση των υπομονάδων των δεδομένων. Στην εικόνα 5.1.3 απεικονίζεται το clustering των δεδομένων σε τρεις υποομάδες, χωρίς όμως να είναι γνωστό αυτό εξαρχής.(1)

Εικόνα 5.1.3 Clustering δεδομένων με δυο παραμέτρους σε 3 υποομάδες

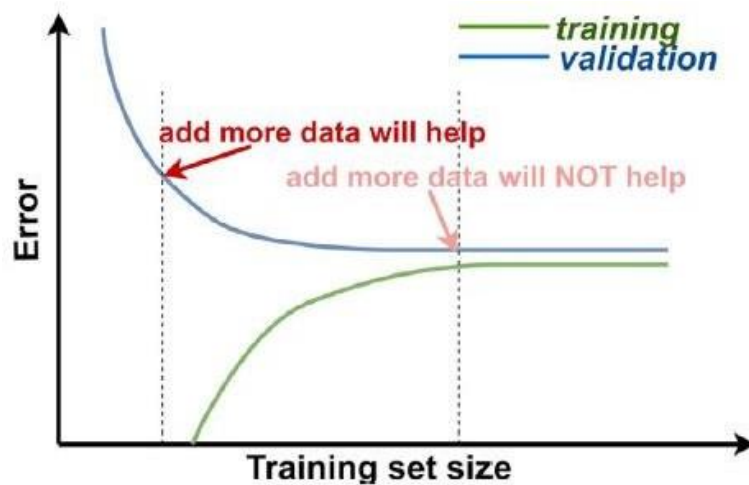


Οι Reinforcement learning αλγόριθμοι αποτελούν εξέλιξη των μοντέλων λήψης απόφασης Μάρκοφ. Αφορούν το πως ένα σύστημα λαμβάνει μια απόφαση όταν βρίσκεται σε μια συγκεκριμένη συνθήκη. Συνήθως, ο στόχος υλοποιείται όταν μεγιστοποιείται μια αθροιστική εξίσωση, παραδείγματος χάρη, ο θεραπευτικός δείκτης στην ακτινοθεραπεία. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί τη μεθοδο, τον πράκτορα, το περιβάλλον και την ενέργεια. Ο πράκτορας μαθαίνει και λαμβάνει αποφάσεις κάνοντας ενέργειες και ό,τι άλλο υπάρχει αποτελεί το περιβάλλον που δίνει ανατροφοδότηση στον πράκτορα ως δεδομένο για την επόμενη απόφαση του. (5)

Σημαντικός προβληματισμός κατά την επίλυση ιατρικών προβλημάτων με αλγορίθμους μηχανικής μάθησης αποτελεί το μέγεθος των απαιτούμενων δεδομένων έτσι ώστε να υπάρχει επιτυχία στην εκπαίδευση του αλγορίθμου χωρίς να έχουμε λανθασμένη προσαρμογή των δεδομένων (over/underfitting). Ένας τρόπος για την εύρεση του σωστού αριθμού των δεδομένων που απαιτούνται για την εκπαίδευση και κατασκευή του μοντέλου μηχανικής

μάθησης με τη μέγιστη δυνατή αξιοπιστία, αποτελεί η διεξαγωγή πειραμάτων και η κατασκευή του γραφικού εργαλείου της «καμπύλης μάθησης» -learning curve-. Ένας γενικότερος κανόνας είναι πως όσο πιο περίπλοκο είναι το πρόβλημα τόσο περισσότερα δεδομένα απαιτούνται, παρόλα αυτά από κάποιο αριθμό δεδομένων και έπειτα, η προσθήκη επιπλέον δεδομένων δεν μπορεί να εκπαιδεύσει καλύτερα το μοντέλο, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 5.1.4.. (1) Η βασική ιδέα αφορά την αξιολόγηση του μοντέλου κατά την εκπαίδευση του αλγορίθμου για διαφορετικό αριθμό δεδομένων και η επιλογή του αριθμού εκείνου που μεγιστοποιεί το αποτέλεσμα του αλγορίθμου. (1)

Εικόνα 5.1.4 Learning Curve

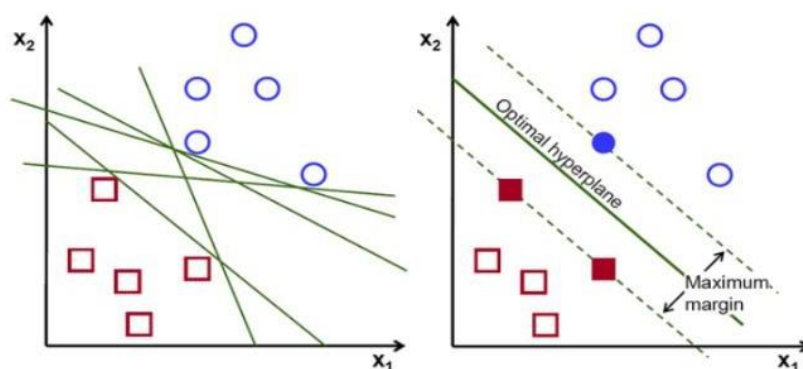


Τα μοντέλα μηχανικής μάθησης, ανάλογα το είδος των μαθηματικών σχέσεων που χρησιμοποιούν για να κάνουν την σύνδεση ανάμεσα στα δεδομένα εισόδου και στις πιθανές εκβάσεις μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες, τα γραμμικά και τα μη γραμμικά. Γραμμικά μοντέλα, όπως τα logistic regression, χρησιμοποιούν έναν συνδυασμό απλών χαρακτηριστικών που συνδέονται με την πιθανότητα εμφάνισης κάποιου αποτελέσματος, σε μια γραμμική ή πολυωνμική σχέση. Στις περιπτώσεις εκείνες που υπάρχουν σύνθετα και πολύπλοκα δεδομένα, η σχέση μεταξύ τους δεν μπορεί να παραστεί γραμμικά και χρησιμοποιούνται μη γραμμικά μοντέλα. Τέτοια παραδείγματα είναι οι SVMs (με χρήση συνάρτησης πυρήνα) και οι RFs αλγόριθμοι. Αυτοί αναπαριστούν τα δεδομένα ως σημεία στον χώρο, έτσι ώστε δείγματα από διαφορετική κλάση να χωρίζονται μεταξύ τους με κενό χώρο, όσο το δυνατό πιο ευρύ. Το κενό αυτό μεγιστοποιείται σε χώρο υψηλότερων διαστάσεων, κάτι που είναι γνωστό στη βιβλιογραφία ως kernel mapping.

Ο SVM αλγόριθμος μηχανικής μάθησης είναι ένας δυαδικός αλγόριθμος που για να κατηγοριοποιήσει τα δεδομένα, χαρτογραφεί τα σημεία στο χώρο και τα χωρίζει βάση της μέγιστης απόσταση μεταξύ τους. Ο σχεδιασμός του υπερεπιπέδου διαχωρισμού τους

βασίζεται σε συγκεκριμένα σημεία (δεδομένα) τα support vectors. Κατά την κατηγοριοποίηση δεδομένων, χρησιμοποιούνται οι συναρτήσεις πυρήνα (kernels), οι οποίες μετασχηματίζουν τον χώρο σε μη-γραμμικό και στη συνέχεια λύνουν γραμμικά το πρόβλημα του διαχωρισμού. Υπάρχουν πολυωνυμικές και ακτινικής βάσης kernels (Radial Basis Function, RBF) και το ποια μέθοδος επιλέγεται εξαρτάται από την φύση των δεδομένων του προβλήματος που θα πρέπει να επιλυθεί. Στην εικόνα 5.1.5 παρουσιάζεται η λογική πάνω στην οποία βασίζεται ο SVM αλγόριθμος, που στοχεύει στην εύρεση και τη μεγιστοποίηση του υπερεπιπέδου ανάμεσα στα σετ δεδομένων των δύο κλάσεων (6)

Εικόνα 5.1.5 Υπερεπίπεδα SVM αλγορίθμου

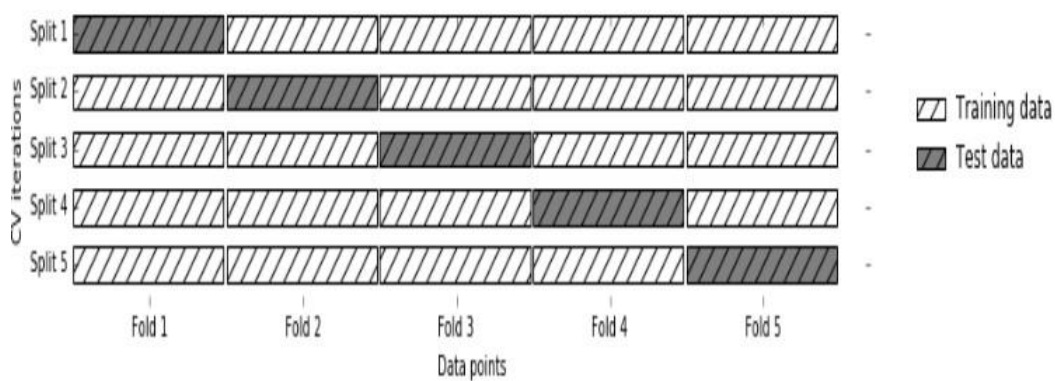


Ο RF αλγόριθμος μηχανικής μάθησης χρησιμοποιεί δέντρα αποφάσεων για να λύσει το πρόβλημα της κατηγοριοποίησης των δεδομένων. Ένα δέντρο αποφάσεων περιέχει διάγραμμα ροής και κάθε κόμβος αντιπροσωπεύει μια επιλογή για τη συνέχιση του βρόγχου. Η λήψη απόφασης πραγματοποιείται σε πολλαπλά επίπεδα λαμβάνοντας υπόψη πολλά ενδεχόμενα, όμως είναι περιορισμένη η ικανότητα του για πρόβλεψη. (7)

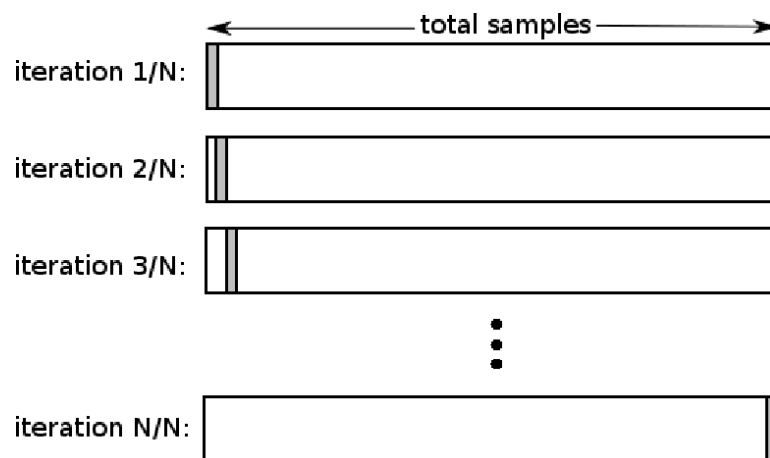
Ένα βήμα υψίστης σημασίας κατά την κατασκευή προβλεπτικών μοντέλων μηχανικής μάθησης αφορά την αξιολόγηση του μοντέλου ως προς την αποτελεσματικότητα και την ακρίβεια του. Οι πιο κοινές μέθοδοι αξιολόγησης βασίζονται σε τεχνικές επανεπιλογής δείγματος με στατιστικό τρόπο και περιλαμβάνουν τις cross-validation και bootstrapping. Στην αξιολόγηση με cross validation, εμφανίζονται οι K-Fold και η Leave-one-out τεχνικές. Τα δεδομένα εισόδου χωρίζονται ώστε να χρησιμοποιηθούν στην εκπαίδευση (training) και στην εξέταση (testing) του αλγορίθμου και έπειτα αξιολογείται η απόδοση του αλγορίθμου με μετρητές όπως η ακρίβεια (accuracy), η ευαισθησία (sensitivity), η ειδικότητα (specificity) και η κάτω από την καμπύλη περιοχή (Area under the curve). Η τεχνική K-Fold συνήθως χρησιμοποιείται όταν τα δεδομένα εισόδου δεν είναι ίσα σε αριθμό ανάμεσα στις δύο κλάσεις. Συγκεκριμένα, στην k-fold τεχνική, τα δεδομένα χωρίζονται σε k υποσύνολα που έχουν περίπου το ίδιο μέγεθος. Ο αλγόριθμος εκπαιδεύεται επαναληπτικά και εξετάζεται k φορές. Σε κάθε επανάληψη, το υποσύνολο διατηρείται ως σύνολο δοκιμής και τα υπόλοιπα

ως υποσύνολα εκπαίδευσης. Ο πιο συχνός αριθμός για το k είναι 5 ή 10. Στην εικόνα 5.1. 6 παρουσιάζεται παράδειγμα της k fold μεθόδου για k ίσο με 5. Η τεχνική Bootstrapping χρησιμοποιείται σε κατανομές δεδομένων και παρέχει πιθανοκρατικά αποτελέσματα όπως η τυπική απόκλιση. Η LOO τεχνική εκπαιδεύει το μοντέλο σε λούπα χρησιμοποιώντας κάθε φορά όλα τα σετ δεδομένων, πλην ένα, για την εκπαίδευση, και το ένα για την αξιολόγηση του μοντέλου. Η εικόνα 5.1.7 απεικονίζει τα βήματα της LOO τεχνικής αξιολόγησης. (8)

Εικόνα 5.1.6 K-Fold τεχνική αξιολόγησης για $k = 5$



Εικόνα 5.1.7 LOO τεχνική αξιολόγησης



Χαρακτηριστικά εικόνας

Με την εξέλιξη της τεχνολογίας και των ιατρικών συστημάτων που απαρτίζουν την κλινική πράξη, παρατηρείται αύξηση και ποικιλομορφία της πληροφορίας και των δεδομένων που συγκεντρώνονται από τους ασθενείς. Η πληθώρα αυτών των δεδομένων στην κλινική πράξη, κατά τη διάγνωση και θεραπεία ασθενών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μεταξύ άλλων, στην εκπαίδευση και στην κατασκευή πιο αξιόπιστων προβλεπτικών μοντέλων μηχανικής μάθησης. Συγκεκριμένα, τα διάφορα είδη δεδομένων που δύναται να χρησιμοποιηθούν αφορούν κλινικά δεδομένα ασθενών, δεδομένα της θεραπείας τους, δεδομένα εικόνας και μοριακά δεδομένα. Τα κλινικά δεδομένα αφορούν τον βαθμό του καρκίνου, τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος, ερωτηματολόγια απαντημένα από ασθενείς και άλλα δεδομένα που αφορούν την κλινική εικόνα τους. Τα δεδομένα της θεραπείας αφορούν την κατανομή της δόσης στην ακτινοθεραπείας, ενώ τα μοριακά δεδομένα αφορούν την ύπαρξη ακτινο-ευασισθησίας, υποξίας και άλλα γενετικά χαρακτηριστικά του ασθενή. Τα χαρακτηριστικά εικόνας αφορούν πληροφορίες που μπορούν να εξαχθούν από τις εικόνες των ασθενών που συλλέγονται από τα απεικονιστικά συστήματα της κλινικής πράξης. Τέτοια είναι γνωστά ως radiomics και είναι το μέγεθος του όγκου και άλλα γεωμετρικά χαρακτηριστικά καθώς και χαρακτηριστικά υφής της εικόνας που σχετίζονται με την ένταση του γκρι στα εικονοστοιχεία των δεδομένων των ασθενών. (9)

Από τα παραπάνω χαρακτηριστικά, εκείνα που αποτελούν μεγαλύτερη πρόκληση για τους Φυσικούς Ιατρικής είναι τα radiomics, τα οποία αφορούν την ποσοτικοποιημένη ανάλυση της εικόνας. Η χρήση των radiomics είναι μια διαδικασία δύο βημάτων. Το πρώτο βήμα αφορά την εξαγωγή των χαρακτηριστικών από την εικόνα και το δεύτερο αφορά την χρησιμοποίησή τους σε μαθηματικά μοντέλα, με στόχο την υποβοήθηση της λήψης απόφασης στην κλινική πράξη, την καλύτερη διάγνωση αλλά και την πρόβλεψη πιθανών αποτελεσμάτων. (10) Για να γίνει εξαγωγή χαρακτηριστικών εικόνας, θα πρέπει α) να συγκεντρωθούν εικόνες ασθενών από απεικονιστικά συστήματα, όπως αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, τομογραφία ποζιτρονικής εκπομπής, β) να γίνει η ανακατασκευή των εικόνων και γ) η τμηματοποίηση των ανατομικών δομών από τις οποίες αποτελούνται οι εικόνες. (11)

Έπειτα από την ανακατασκευή και τμηματοποίηση των εικόνων, υπολογίζονται μια πληθώρα χαρακτηριστικών εικόνας στην περιοχή ενδιαφέροντος, έτσι ώστε να εισαχθούν ως δεδομένα εισόδου στα μοντέλα μηχανικής μάθησης. Τα πιο απλά χαρακτηριστικά εικόνας αφορούν την μέση τιμή και την τυπική απόκλιση των τιμών των εικονοστοιχείων που βρίσκονται μέσα στην περιοχή ενδιαφέροντος, ενώ πιο πολύπλοκα χαρακτηριστικά. όπως η κύρτωση, η εντροπία, η ασυμμετρία και άλλες παράμετροι, υπολογίζονται από ιστογράμματα. Δεδομένου ότι, οι παραπάνω παράμετροι αφορούν χωρική πληροφορία, στους αλγορίθμους μηχανικής μάθησης χρησιμοποιούνται και πιο προηγμένα χαρακτηριστικά εικόνας όπως χαρακτηριστικά υφής, τα δισδιάστατα γεωμετρικά

χαρακτηριστικά και τα τρισδιάστατα γεωμετρικά χαρακτηριστικά εικόνας. (10) Δεδομένου ότι υπάρχει μεγάλη πληθώρα δεδομένων, θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του συνόλου αυτών για την κατασκευή του μοντέλου, διότι μια πιθανή παγίδα είναι η υπερ-προσαρμογή του μοντέλου. Ένας γενικός κανόνας, είναι το να χρησιμοποιείται μικρότερος αριθμός δεδομένων για την κατασκευή του μοντέλου από το σύνολο των ασθενών που έχουν συμπεριληφθεί στις κλάσεις. (11)

Η μηχανική μάθηση και τα radiomics στην ακτινοθεραπεία

Οι εφαρμογές των αλγορίθμων μηχανικής μάθησης στην ακτινοθεραπεία αφορούν ένα ευρύ πεδίο εφαρμογών και παρότι χρήζουν μεγαλύτερης έρευνας, η επιστημονική κοινότητα αισιοδοξεί ως προς την εισαγωγή τους στην κλινική πράξη στο άμεσο μέλλον, δεδομένου ότι δύναται να αξιοποιήσει τον μεγάλο όγκο δεδομένων που συγκεντρώνεται κατά την ακτινοθεραπεία καρκινοπαθών ασθενών. Ο στόχος είναι η κατασκευή ενός πλήρως αυτοματοποιημένου συστήματος διαχείρισης των δεδομένων των ασθενών, με συνεχόμενη εξαγωγή δεδομένων από τους ασθενείς και εισαγωγή τους ως δεδομένα εισόδου στο μοντέλο, ώστε να βελτιώνεται συνεχώς η ακρίβεια και η προβλεψιμότητα του μοντέλου. Φυσικά υπάρχουν πολλά που πρέπει να επιλυθούν μέχρι την κατασκευή του ιδεατού μοντέλου, παρόλα αυτά οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης ερευνώνται ως προς την χρήση τους στην κλινική πράξη της ακτινοθεραπείας. Συγκεκριμένα ερευνώνται ως προς την κατασκευή μοντέλων για υποβοήθηση στη λήψη αποφάσεων στην κλινική πράξη, στην τμηματοποίηση της εικόνας, στην κατασκευή του πλάνου θεραπείας, στην καθοδήγηση της εικόνας και την διαχείριση της κίνησης του ασθενούς καθώς και στην πρόβλεψη εκβάσεων μετά από την ακτινοθεραπεία. (12)

Η λήψη αποφάσεων στην κλινική πράξη βασίζεται στους εξειδικευμένους κλινικούς επιστήμονες και στην εμπειρία που αυτοί έχουν αποκτήσει από τα χρόνια της εμπειρίας τους, οπότε και λαμβάνουν τις απαραίτητες αποφάσεις κατά την εξέλιξη των θεραπειών των ασθενών. Η λήψη απόφασης στην κλινική πράξη αφορά μια πολύ απαιτητική διαδικασία δεδομένου του όγκου των πληροφοριών και των ασθενών που πρέπει οι ειδικοί να εξετάσουν και για τον λόγο αυτό κάποια απλά συστήματα λήψης απόφασης για την σταδιοποίηση των όγκων ή για πρόγνωση έχουν ήδη αναπτυχθεί. Πιο συγκεκριμένα, σύστημα λήψης απόφασης έχει αναπτυχθεί έτσι ώστε να προβλέπεται το στάδιο του καρκίνου στον καρκίνο του προστάτη χρησιμοποιώντας ως δεδομένα εισόδου μετρήσεις του όγκου, όπως διαστάσεις ή τιμές από την βιοψία του. (13) Ένα επιπλέον παράδειγμα σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού είναι η δημιουργία συστήματος λήψης απόφασης που προβλέπει την πιθανότητα επιβίωσης από τη νόσο και επιλέγει την καταλληλότερη θεραπεία βασιζόμενο σε βάση δεδομένων με ανάλογες αντιστοιχίσεις. (14)

Ένα από τα πρώτα στάδια κατά την ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο είναι η τμηματοποίηση της εικόνας έτσι ώστε να διαχωριστούν και να σχεδιαστούν από τους ειδικούς κλινικούς επιστήμονες οι παθολογικές και οι υγιείς ανατομικές δομές στις διαγνωστικές εικόνες των ασθενών. Ένα από τα πρώτα στατιστικά, απεικονιστικά εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για την καταμέτρηση της ομοιότητας μεταξύ δειγμάτων είναι το Dice similarity coefficient (DSC). Στις ιατρικές εικόνες, ο DSC εξιολογεί την τομή μεταξύ δύο τμημάτων σε εικόνες και μεγαλύτερος του 0.7 θεωρείται πως δύο τμήματα εικόνων έχουν καλή ταύτιση. Αντίστοιχα, όταν συγκρίνεται η ομοιότητα της ίδιας ανατομική δομής σε δύο εικόνες, αναμένεται μικρή τιμή του DSC όταν υπάρχουν ανατομικές μεταβολές ανάμεσα στις δύο εικόνες. Η τμηματοποίηση της εικόνας είναι μια αρκετά χρονοβόρα διαδικασία όταν πραγματοποιείται χειροκίνητα και για την απλούστευση της κλινικής πράξης κατά την ακτινοθεραπεία, η επιστημονική κοινότητα έχει στραφεί στη μελέτη πιο αυτοματοποιημένων μεθόδων, όπως η χρήση των τιμών κατωφλίου (thresholding), των μοντέλων ελαστικά παραμορφωμένων σχημάτων (DSM) και η τμηματοποίηση βάσει άτλαντα. (15) Κατά την τμηματοποίηση της εικόνας με την thresholding μέθοδο, θα πρέπει να υπάρχει ξεκάθαρος διαχωρισμός ανάμεσα στις ανατομικές δομές κατά την απεικόνιση τους έτσι ώστε να μπορεί να σχεδιαστεί σωστά η δομή ενδιαφέροντος. Κατά τη χρήση DSM μεθόδου, υπολογίζονται κάποιες παράμετροι με βάση τις οποίες επιλέγεται το που είναι τελικώς τα όρια της δομής ενδιαφέροντος, ενώ με την χρήση άτλαντα χρησιμοποιείται μια προϋπάρχουσα γνώση με βάση την οποία διαχωρίζεται από το σύνολο η δομή ενδιαφέροντος. Μέθοδοι μηχανικής μάθησης και deep learning έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί για την τμηματοποίηση της εικόνας σε συνδυασμό με τις παραπάνω τεχνικές με στόχο την υποβοήθηση της κλινικής πράξης. (16)

Ένα παράδειγμα της χρήσης μεθόδων μηχανικής μάθησης στην τμηματοποίηση εικόνας στην ακτινοθεραπεία είναι η χρήση νευρωνικών δικτύων και άτλαντα, με στόχο τον αυτόματο σχεδιασμό του προστάτη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βραχυθεραπεία χαμηλής δόσης για καρκίνο του προστάτη. Με την μέθοδο αυτή πέτυχαν DSC 0.94, δηλαδή η αυτόματα σχεδιασμένη δομή πλησίαζε σχεδόν ολοκληρωτικά την σχεδιασμένη από κλινικό ιατρό. (17) Νευρωνικά δίκτυα έχουν χρησιμοποιηθεί για την αυτόματη σχεδίαση των οργάνων ενδιαφέροντος κατά την ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου με DSCs από 0.4 έως 0.9 για πληθώρα ανατομικών δομών, όπως οι παρωτίδες, η σπονδυλική στήλη, η κάτω γνάθος, το οπτικό χίασμα κ.α. Επιπλέον, νευρωνικά δίκτυα έχουν χρησιμοποιηθεί για τον αυτόματο σχεδιασμό των δομών του ορθού, του θώρακα και του καρκίνου του μαστού, πετυχαίνοντας ικανοποιητικά αποτελέσματα για τον DSC. (18–21) Ο σημαντικός κοινός παρονομαστής όλων των παραπάνω μελετών είναι πως οι αυτοματοποιημένες μέθοδοι τμηματοποίησης της εικόνας μπορούν σε σύντομο χρόνο και με ανεκτό υπολογιστικό κόστος να οδηγήσουν σε διαχωρισμό των δομών ενδιαφέροντος, υποβοηθώντας και αποσυμπιέζοντας με τον τρόπο αυτό την κλινική πράξη. (12)

Ένα βήμα υψίστης σημασίας κατά την ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο είναι ο σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας έτσι ώστε κατά την συνεδρία ακτινοθεραπείας να αποδοθεί στον ασθενή δόση που στοχεύει ολοκληρωτικά τον όγκο, αφήνοντας προστατευμένους και ανέπαφους τους γύρω υγιείς ιστούς. Δεδομένης της πολυπλοκότητας της ανατομικής δομής του όγκου και την σχέσης του με τους γύρω υγιείς ιστούς, κατά τον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας χρησιμοποιούνται υπολογιστικές τεχνικές που υπολογίζουν τις βέλτιστες γεωμετρικές παραμέτρους για τις δέσμες της ακτινοβολίας που θα στοχεύσουν στον όγκο, όπως για παράδειγμα την γωνία υπό την οποία θα ακτινοβοληθεί ο όγκος, τον χρόνο που θα ακτινοβολεί ο γραμμικός επιταχυντής, ή την βαρύτητα που θα δοθεί σε κάθε δέσμη, έτσι ώστε να επιτευχθεί η καταλληλότερη τρισδιάστατη κατανομή της δόσης στον όγκο. (22)

Αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης έχουν μελετηθεί ως προς την αυτοματοποίηση του σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας χρησιμοποιώντας την αντίστροφη διαδικασία από τον σχεδιασμό. Συγκεκριμένα, εκπαιδεύτηκαν αλγόριθμοι ώστε να μιμούνται την λήψη αποφάσεων από τους ειδικούς στην κλινική πράξη ως προς την προσαρμογή των παραμέτρων κατά τον υπολογισμό της δόσης, με τελικό στόχο την βελτιστοποίηση του πλάνου θεραπείας. (23) Επιπλέον, οι αλγόριθμοι αυτοί έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της ποιότητας των πλάνων θεραπείας ασθενών βασιζόμενοι στη σύνδεση ανάμεσα στην αποδιδόμενη στον όγκο δόση και στις παρενέργειες που εμφάνισαν οι υγιείς ιστοί. Συγκεκριμένα, έχουν χρησιμοποιηθεί νευρωνικά δίκτυα που εκπαιδεύτηκαν με βάση τα σκορ που είχαν δώσει ειδικοί κλινικοί επιστήμονες σε πλάνα θεραπείας, ώστε να βαθμολογηθούν αυτόματα νέα πλάνα θεραπείας. (24) Μια επιπρόσθετη εφαρμογή που έχει ερευνηθεί αφορά την πρόβλεψη της πιστότητας κατά την απόδοση της δόσης, όπου αλγόριθμοι έχουν εκπαιδευτεί να μετρούν την πιθανότητα να δοθεί κατά την θεραπεία η σχεδιαζόμενη από το πλάνο θεραπείας δόση από την ακτινοβολία. (25)

Η καθοδηγούμενη από την εικόνα ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη ώστε να διασφαλιστεί ότι ο όγκος θα βρίσκεται στη θέση με βάση την οποία έχει σχεδιαστεί το πλάνο θεραπείας, όταν γίνει η ακτινοβολήση. Η διαχείριση της κίνησης αφορά τις παρεμβάσεις εκείνες που απαιτούνται ώστε να περιοριστούν οι κινήσεις του όγκου ώστε η αποδιδόμενη δόση σε αυτόν να είναι αυτό που σχεδιάστηκε. Οι παραπάνω διαδικασίες απαιτούν ακριβείς και γρήγορες μετρήσεις όμως εξασφαλίζουν ποιοτικότερη θεραπεία για τον ασθενή με τις λιγότερες πιθανές παρενέργειες. (26)

Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης έχουν διπλό ρόλο στην καθοδηγούμενη από εικόνα ακτινοθεραπεία. Ο πρώτος ρόλος αφορά τον εντοπισμό του όγκου πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας ώστε να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχει κίνηση του και ο δεύτερος ρόλος αφορά την πρόβλεψη κίνησης χρησιμοποιώντας προηγουμένως συλλεχθέντα δεδομένα. Η εύρεση του όγκου στις εικόνες, έτσι ώστε να μελετηθεί η κίνηση του, είναι μια απαιτητική

διαδικασία δεδομένου ότι δεν υπάρχει έντονη αντίθεση στην εικόνα σε σχέση με τις γύρω ανατομικές δομές. Για τον λόγο αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί SVM και άλλοι αλγόριθμοι για τον εντοπισμό του όγκου σε περιπτώσεις καρκίνου των πνευμόνων, του παγκρέατος και του προστάτη. Η αισιοδοξία πως οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό του όγκου προκύπτει από τη χρήση τους με σκοπό την εύρεση «άγνωστων» ανατομικών δομών. (27,28) Αλγόριθμοι SVM έχουν χρησιμοποιηθεί ώστε να προβλέπεται κίνηση λόγω αναπνοής σε περιπτώσεις θεραπείας καρκίνου των πνευμόνων βασιζόμενοι σε χαρακτηριστικά της αναπνοής καθώς επίσης και σε περιπτώσεις πρόβλεψης της κίνησης του όγκου λόγω θέσης μέσα στον οργανισμό, όπως για παράδειγμα όταν σε περιπτώσεις καρκίνου των πνευμόνων ο όγκος βρίσκεται κοντά στο διάφραγμα. (29,30)

Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης έχουν χρησιμοποιηθεί, επιπλέον, σε πληθώρα εφαρμογών σχετικών με την πρόβλεψη εκβάσεων από την ακτινοθεραπεία. Η πρόβλεψη τέτοιων εκβάσεων είναι πολύ απαιτητική διότι οι ασθενείς εμφανίζουν ανομοιογένεια στα αποτελέσματα που θα εμφανίσουν έπειτα από ακτινοβολία και επιπλέον, η λήψη αποφάσεων σχετικά με την θεραπεία τους γίνεται πρωτίστως από τους ειδικούς κλινικούς επιστήμονες. Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης, όπως οι SVM αλγόριθμοι, έχουν χρησιμοποιηθεί στην κατασκευή μοντέλων με στόχο την πρόβλεψη διαφόρων πιθανών εκβάσεων, όπως για παράδειγμα η εμφάνιση τοξικότητας μετά από ακτινοβολία. (12) Η δυνατότητα να γίνεται πρόβλεψη εμφάνισης τοξικότητας σε υγιείς ιστούς μετά από ακτινοβολία είναι υψίστης σημασίας, όμως η επίτευξη του είναι απαιτητική δεδομένης της διαφοροποίησης της κατανομής της δόσης και άλλων παραγόντων από ασθενή σε ασθενή. Συγκεκριμένα, SVM αλγόριθμοι έχουν χρησιμοποιηθεί για πρόβλεψη τοξικότητας σε υγιείς ιστούς κατά την ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο των πνευμόνων, της κύστης, του ορθού καθώς και για πρόβλεψη ξηροστομίας και βλενογονιτίδας σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. (31–33)

Η χρήση δεδομένων από πληθώρα απεικονιστικών συστημάτων έχει οφελήσει την κατασκευή προβλεπτικών μοντέλων με αλγορίθμους μηχανικής μάθησης διότι με τον τρόπο αυτό μπορούν να συμπεριληφθούν στην κατασκευή τους δεδομένα διαφορετικής φύσεως (για παράδειγμα, η CT παρέχει ανατομικά δεδομένα ενώ η PET απεικόνιση λειτουργικά). Σημαντικό πλεονέκτημα στην κατασκευή προβλεπτικών μοντέλων αποτελεί η χρήση δεδομένων με χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως για παράδειγμα το φύλο, το μέγεθος του όγκου και χαρακτηριστικά υψής εικόνας. Η δόση ανά ασθενή συνήθως δεν αποτελεί δεδομένο εισόδου για την κατασκευή των μοντέλων, εκτός εάν όλοι οι ασθενείς έχουν λάβει την ίδια δόση. (12)

Η χρήση χαρακτηριστικών εικόνας (radiomics) στην κατασκευή προβλεπτικών μοντέλων φαίνεται να έχει σημαντικά αποτελέσματα τόσο στην πρόβλεψη εκβάσεων για τον καρκίνο,

όσο και στην πρόβλεψη εμφάνισης τοξικότητας από ακτινοβολήση κάτι που βελτιώνεται όταν συμπεριλαμβάνονται και άλλα κλινικά δεδομένα των ασθενών. (34) Επιπλέον, θα πρέπει να γίνεται με πολύ προσεκτικό και συστηματικό τρόπο η συγκέντρωση στοιχείων από την παρακολούθηση των ασθενών και να γίνεται προσεκτική χρήση των αλγορίθμων μηχανικής μάθησης στην πρόβλεψη, που όμως αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο ερευνητικό πεδίο, που ενδέχεται να εξελίξει και να επηρεάσει την ρουτίνα της κλινικής πράξης κατά την ακτινοθεραπεία ασθενών. (9)

Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης απαιτούν πληθώρα δεδομένων εισόδου για την εκπαίδευση τους και την κατασκευή των προβλεπτικών μοντέλων. Η χρήση των radiomics βοηθά σε αυτή την κατεύθυνση διότι αφορά την εξαγωγή μεγάλου όγκου ποσοτικών δεδομένων από τις εικόνες των ασθενών, χωρίς να απαιτούνται επεμβατικές διαδικασίες, με σχετικά μικρό υπολογιστικό κόστος και έχοντας την δυνατότητα να αποτελέσουν προβλεπτικούς παράγοντες για τις πιθανές εκβάσεις των κλινικών παρεμβάσεων. Τα radiomics δύναται να εξαχθούν από διάφορα απεικονιστικά συστήματα και μπορούν να παρέχουν πληθώρα πληροφοριών καθημερινά, συμβάλλοντας στη μελέτη των ανατομικών αλλαγών με το πέρασμα των θεραπειών και στην απόκριση στη θεραπεία, στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που μελετώνται στην παρούσα διατριβή. (35)

Η εξαγωγή των radiomics περιλαμβάνει την συλλογή των εικόνων με συγκεκριμένο πρωτόκολλο, την τμηματοποίηση τους ώστε να χρησιμοποιηθούν οι περιοχές ενδιαφέροντος για την εξαγωγή των radiomics και τέλος η ανάλυση και η αξιολόγηση τους, ώστε να βρεθούν τα radiomics με την καλύτερη απόδοση και σταθερότητα ώστε να χρησιμοποιηθούν στην κατασκευή του μοντέλου. Τα πιο απλά radiomics, όπως τα λεγόμενα “first order features”, προκύπτουν από τις εντάσεις του γκρι στην περιοχή ενδιαφέροντος, ενώ άλλα πιο σύνθετα, όπως τα “second order features”, εξάγονται από ιστογράμματα ή Γκαουσιανές συναρτήσεις. Επιπλέον, υπάρχουν radiomics που σχετίζονται με το σχήμα της δομής ενδιαφέροντος, άλλα βασίζονται σε φίλτρα, όπως τους μετασχηματισμούς Φουριέ ή Λαπλάς, ενώ υπάρχουν radiomics που υπολογίζονται σε δισδιάστατα ή τρισδιάστατα δεδομένα. (36)

Η χρήση των χαρακτηριστικών εικόνας (radiomics) στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου έχει μελετηθεί σε εφαρμογές όπως η τμηματοποίηση και η κατηγοριοποίηση του όγκου, η πρόβλεψη πιθανού ρίσκου ή παρενέργειας καθώς και η παρακολούθηση της απόκρισης των υγιών ιστών στην ακτινοβολία. (35) Συγκεκριμένα για την τμηματοποίηση και κατηγοριοποίηση του όγκου, η εντροπία παρουσιάζεται, στη βιβλιογραφία, στατιστικά σημαντική ως προς τον διαχωρισμό ασθενών με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος που είναι HPV θετικοί ή αρνητικοί. (37) Επιπλέον, άλλα radiomics (η αντίθεση και η συσχέτιση) έχουν χρησιμοποιηθεί ώστε να διαχωρίσουν ασθενείς που έχουν HPV χωρίς όμως να νοσούν από καρκίνο τραχήλου από όσους νοσούν. (38) Ως προς την τμηματοποίηση του καρκίνου, τα χαρακτηριστικά coarseness και αντίθεση από εικόνες PET και το

coarseness από εικόνες CT έδειξαν πως μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε δέντρα αποφάσεων έτσι ώστε να διαχωρίσουν τον όγκο από τους γύρω υγιείς ιστούς, σε 20 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. (39) Επιπλέον των απεικονιστικών συστημάτων PET και CT, τα radiomics υπολογισμένα σε εικόνες MRI έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία να συμβάλλουν στην τμηματοποίηση και κατηγοριοποίηση ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. (35)

Τα radiomics έχουν μελετηθεί ως προς την προβλεπτική τους ικανότητα και η χρήση τους φαίνεται να μπορεί να προειδοποιήσει εγκαίρως τους κλινικούς επιστήμονες σχετικά με την εξέλιξη της υγείας ή την εμφάνιση πιθανών ανεπιθύμητων εκβάσεων σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που αντιμετωπίζονται με ακτινοθεραπεία. Ένα παράδειγμα αποτελεί η εντροπία και η ασυμμετρία που αποτελούν προβλεπτικούς βιοδείκτες για την επιβίωση από τη νόσο σε ασθενείς με στοματοφαρυγγικό καρκίνο, όπου αύξηση στις τιμές τους συνδέεται και με αύξηση στην επιβίωση. (40) Επιπλέον, Το Grey Level Non Uniformity έχει μικρότερες τιμές, δηλαδή εμφανίζεται ομοιογένεια, στους όγκους ασθενών με καλύτερη απόκριση στην ακτινοθεραπεία και έχει συνδεθεί με πρότυπα γονιδιακής έκφρασης κατά την αναπαραγωγή καρκινικών κυττάρων και με έλλειψη μορίων νερού λόγω ακτινοβόλησης. (41)

Η δυνατότητα παρακολούθησης της απόκρισης στην θεραπεία είναι υψίστης σημασίας, ειδικά σε περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, διότι παρουσιάζουν σημαντικές ανατομικές αλλαγές στην πορεία των συνεδριών ακτινοθεραπείας. Στην κατεύθυνση αυτή, έχει ερευνηθεί πως τα radiomics, όπως το mean intensity, θεωρούνται στατιστικά σημαντικά στην πρόβλεψη εμφάνισης ξηροστομίας, τοξικότητας και μείωσης του όγκου των παρωτίδων, με ακρίβεια 71%. Επίσης, η μέση τιμή της έντασης του γκρι σε μια περιοχή ενδιαφέροντος υποδεικνύει το εάν η περιοχή αναφέρεται σε κακοήθεια ή σε γύρω υγιή ιστό. (42) Επιπλέον, radiomics που συνδέονται με την ετερογένεια των τιμών του γκρι, και κατά συνέπεια του ιστού, είναι στατιστικά σημαντικά στην παρακολούθηση της απόκρισης στην θεραπεία, δεδομένου ότι οι ακτινοβολούμενοι ιστοί παρουσιάζουν μικρότερη ετερογένεια, κάτι που ίσως συνδέεται με την γρήγορη απώλεια κυψελοειδών κυττάρων και νερού από τον ιστό κατά την ακτινοβόληση του. (43)

Τα χαρακτηριστικά εικόνας είναι πολλά υποσχόμενα ως προς την υποβοήθηση της κλινικής πράξης παρόλα αυτά υπάρχουν κάποιες προκλήσεις που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τη χρήση τους. Κάποιες προκλήσεις σε τεχνικό επίπεδο αφορούν την δυνατότητα, υπολογιστικά, να γίνει η επεξεργασία του πολύ μεγάλου όγκου χαρακτηριστικών, το να παρέχονται εικόνες από τα απεικονιστικά συστήματα με συγκεκριμένα πρωτόκολλα και χωρίς τεχνουργήματα (artifacts), θόρυβο και ό,τι άλλο μπορεί να υποβαθμίσει την ποιότητα της εικόνας και επίσης θα πρέπει να υπάρχει επαναληψιμότητα ως προς την εξαγωγή και την ανάλυση των χαρακτηριστικών. Επιπλέον, για την εισαγωγή των radiomics στην κλινική πράξη, θα πρέπει να υπάρχουν τα κατάλληλα υποστηρικτικά λογισμικά, όπως ηλεκτρονικός

φάκελος ασθενών και σύστημα επικοινωνίας των εικόνων των ασθενών, έτσι ώστε να υποστηριχτεί η ροή των διαδικασιών και να υπάρξει ένα συγκεκριμένο πρωτόκολλο με βάση το οποίο θα εισαχθούν τα radiomics στην κλινική πράξη. Τέλος, έπειτα από την εύρεση και συσχέτιση κάποιων χαρακτηριστικών εικόνας με συγκεκριμένες εκβάσεις για συγκεκριμένους τύπους καρκίνου θα πρέπει να πραγματοποιούνται και οι αντίστοιχες κλινικές δοκιμές και να μελετηθεί το κατά πόσο τα ίδια χαρακτηριστικά που προκύπτουν από εικόνες διαφορετικών απεικονιστικών συστημάτων μπορούν να δώσουν το ίδιο αποτέλεσμα. (35)

Αναφορές

1. Cui S, Tseng H, Pakela J, Ten Haken RK, El Naqa I. Introduction to machine and deep learning for medical physicists. *Med Phys* [Internet]. 2020 May [cited 2022 Mar 20];47(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.14140>
2. Sarker IH. Machine Learning: Algorithms, Real-World Applications and Research Directions. *SN COMPUT SCI* [Internet]. 2021 May [cited 2022 May 9];2(3):160. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s42979-021-00592-x>
3. Giraud P, Giraud P, Gasnier A, El Ayachy R, Kreps S, Foy JP, et al. Radiomics and Machine Learning for Radiotherapy in Head and Neck Cancers. *Front Oncol* [Internet]. 2019 Mar 27 [cited 2021 Nov 1];9:174. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.00174/full>
4. Babcock University, F.Y O, J.E.T A, O A, J. O H, O O, et al. Supervised Machine Learning Algorithms: Classification and Comparison. *IJCTT* [Internet]. 2017 Jun 25 [cited 2022 May 9];48(3):128–38. Available from: <http://www.ijcttjournal.org/archives/ijctt-v48p126>
5. Sutton RS, Barto AG. Reinforcement Learning: An Introduction. *IEEE Trans Neural Netw* [Internet]. 1998 Sep [cited 2022 May 9];9(5):1054–1054. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/712192/>
6. Cristianini N, Ricci E. Support Vector Machines. In: Kao MY, editor. *Encyclopedia of Algorithms* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2008 [cited 2022 Mar 9]. p. 928–32. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-30162-4_415
7. Schonlau M, Zou RY. The random forest algorithm for statistical learning. *The Stata Journal* [Internet]. 2020 Mar [cited 2022 May 14];20(1):3–29. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1536867X20909688>

8. Myllyaho L, Raatikainen M, Männistö T, Mikkonen T, Nurminen JK. Systematic literature review of validation methods for AI systems. *Journal of Systems and Software* [Internet]. 2021 Nov [cited 2022 May 14];181:111050. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0164121221001473>
9. Bibault JE, Giraud P, Burgun A. Big Data and machine learning in radiation oncology: State of the art and future prospects. *Cancer Letters* [Internet]. 2016 Nov [cited 2022 May 9];382(1):110–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383516303469>
10. Peeken JC, Bernhofer M, Wiestler B, Goldberg T, Cremers D, Rost B, et al. Radiomics in radiooncology – Challenging the medical physicist. *Physica Medica* [Internet]. 2018 Apr [cited 2022 May 16];48:27–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S112017971830053X>
11. Avery E, Sanelli PC, Aboian M, Payabvash S. Radiomics: A Primer on Processing Workflow and Analysis. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* [Internet]. 2022 Apr [cited 2022 May 16];43(2):142–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887217122000154>
12. Field M, Hardcastle N, Jameson M, Aherne N, Holloway L. Machine learning applications in radiation oncology. *Physics and Imaging in Radiation Oncology* [Internet]. 2021 Jul [cited 2022 May 20];19:13–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405631621000300>
13. Shariat SF, Kattan MW, Vickers AJ, Karakiewicz PI, Scardino PT. Critical review of prostate cancer predictive tools. *Future Oncology* [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 May 20];5(10):1555–84. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon.09.121>
14. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al. Population-Based Validation of the Prognostic Model ADJUVANT! for Early Breast Cancer. *JCO* [Internet]. 2005 Apr 20 [cited 2022 May 20];23(12):2716–25. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.06.178>
15. Pham DL, Xu C, Prince JL. Current Methods in Medical Image Segmentation. *Annu Rev Biomed Eng* [Internet]. 2000 Aug [cited 2022 May 21];2(1):315–37. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.bioeng.2.1.315>
16. Cui H, Wang H, Yan K, Wang X, Zuo W, Feng DD. Biomedical image segmentation for precision radiation oncology. In: *Biomedical Information Technology* [Internet]. Elsevier; 2020 [cited 2022 May 21]. p. 295–319. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128160343000109>

17. Anas EMA, Nouranian S, Mahdavi SS, Spadinger I, Morris WJ, Salcudean SE, et al. Clinical Target-Volume Delineation in Prostate Brachytherapy Using Residual Neural Networks. In: Descoteaux M, Maier-Hein L, Franz A, Jannin P, Collins DL, Duchesne S, editors. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2017 [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cited 2022 May 21]. p. 365–73. (Lecture Notes in Computer Science; vol. 10435). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-66179-7_42
18. Kosmin M, Ledsam J, Romera-Paredes B, Mendes R, Moinuddin S, de Souza D, et al. Rapid advances in auto-segmentation of organs at risk and target volumes in head and neck cancer. Radiotherapy and Oncology [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 May 21];135:130–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814019301082>
19. Men K, Chen X, Zhang Y, Zhang T, Dai J, Yi J, et al. Deep Deconvolutional Neural Network for Target Segmentation of Nasopharyngeal Cancer in Planning Computed Tomography Images. Front Oncol [Internet]. 2017 Dec 20 [cited 2022 May 21];7:315. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2017.00315/full>
20. Trebeschi S, van Griethuysen JJM, Lambregts DMJ, Lahaye MJ, Parmar C, Bakers FCH, et al. Deep Learning for Fully-Automated Localization and Segmentation of Rectal Cancer on Multiparametric MR. Sci Rep [Internet]. 2017 Dec [cited 2022 May 21];7(1):5301. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-05728-9>
21. Men K, Zhang T, Chen X, Chen B, Tang Y, Wang S, et al. Fully automatic and robust segmentation of the clinical target volume for radiotherapy of breast cancer using big data and deep learning. Physica Medica [Internet]. 2018 Jun [cited 2022 May 21];50:13–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179718304605>
22. Hansen CR, Crijns W, Hussein M, Rossi L, Gallego P, Verbakel W, et al. Radiotherapy Treatment plannINg study Guidelines (RATING): A framework for setting up and reporting on scientific treatment planning studies. Radiotherapy and Oncology [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 May 22];153:67–78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814020308082>
23. Shen C, Nguyen D, Chen L, Gonzalez Y, McBeth R, Qin N, et al. Operating a treatment planning system using a deep-reinforcement learning-based virtual treatment planner for prostate cancer intensity-modulated radiation therapy treatment planning. Med Phys [Internet]. 2020 Jun [cited 2022 May 22];47(6):2329–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.14114>
24. Willoughby TR, Starkschall G, Janjan NA, Rosen II. Evaluation and scoring of radiotherapy treatment plans using an artificial neural network. International Journal of

Radiation Oncology*Biology*Physics [Internet]. 1996 Mar [cited 2022 May 22];34(4):923–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0360301695021205>

25. Zhu X, Ge Y, Li T, Thongphiew D, Yin FF, Wu QJ. A planning quality evaluation tool for prostate adaptive IMRT based on machine learning: Planning quality evaluation tool for adaptive radiotherapy. *Med Phys* [Internet]. 2011 Jan 11 [cited 2022 May 22];38(2):719–26. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.3539749>

26. Chung C, Brock K. Image-guided radiation therapy: looking beyond what we currently see. *Future Oncology* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Jun 15];13(26):2317–9. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2017-0300>

27. Lin T, Li R, Tang X, Dy JG, Jiang SB. Markerless gating for lung cancer radiotherapy based on machine learning techniques. *Phys Med Biol* [Internet]. 2009 Mar 21 [cited 2022 May 22];54(6):1555–63. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/54/6/010>

28. Shieh CC, Caillet V, Dunbar M, Keall PJ, Booth JT, Hardcastle N, et al. A Bayesian approach for three-dimensional markerless tumor tracking using kV imaging during lung radiotherapy. *Phys Med Biol* [Internet]. 2017 Apr 21 [cited 2022 May 22];62(8):3065–80. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aa6393>

29. Krauss A, Nill S, Oelfke U. The comparative performance of four respiratory motion predictors for real-time tumour tracking. *Phys Med Biol* [Internet]. 2011 Aug 21 [cited 2022 May 22];56(16):5303–17. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/56/16/015>

30. Jurkovic IA, Stathakis S, Papanikolaou N, Mavroidis P. Prediction of lung tumor motion extent through artificial neural network (ANN) using tumor size and location data. *Biomed Phys Eng Express* [Internet]. 2016 Apr 8 [cited 2022 May 22];2(2):025012. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/2057-1976/2/2/025012>

31. El Naqa I, Bradley JD, Lindsay PE, Hope AJ, Deasy JO. Predicting radiotherapy outcomes using statistical learning techniques. *Phys Med Biol* [Internet]. 2009 Sep 21 [cited 2022 May 24];54(18):S9–30. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/54/18/S02>

32. Dean JA, Wong KH, Welsh LC, Jones AB, Schick U, Newbold KL, et al. Normal tissue complication probability (NTCP) modelling using spatial dose metrics and machine learning methods for severe acute oral mucositis resulting from head and neck radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2016 Jul [cited 2022 May 24];120(1):21–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814016311185>

33. Pella A, Cambria R, Riboldi M, Jereczek-Fossa BA, Fodor C, Zerini D, et al. Use of machine learning methods for prediction of acute toxicity in organs at risk following prostate radiotherapy: Prediction of acute toxicity following prostate radiotherapy. *Med Phys* [Internet]. 2011 May 20 [cited 2022 May 24];38(6Part1):2859–67. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.3582947>
34. Cunliffe A, Armato SG, Castillo R, Pham N, Guerrero T, Al-Hallaq HA. Lung Texture in Serial Thoracic Computed Tomography Scans: Correlation of Radiomics-based Features With Radiation Therapy Dose and Radiation Pneumonitis Development. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* [Internet]. 2015 Apr [cited 2022 May 24];91(5):1048–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301614044393>
35. Wong AJ, Kanwar A, Mohamed AS, Fuller CD. Radiomics in head and neck cancer: from exploration to application. *Transl Cancer Res* [Internet]. 2016 Aug [cited 2022 May 26];5(4):371–82. Available from: <http://tcr.amegroups.com/article/view/8805/7740>
36. Li MD, Cheng MQ, Chen LD, Hu HT, Zhang JC, Ruan SM, et al. Reproducibility of radiomics features from ultrasound images: influence of image acquisition and processing. *Eur Radiol* [Internet]. 2022 Mar 22 [cited 2022 May 26]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00330-022-08662-1>
37. Buch K, Fujita A, Li B, Kawashima Y, Qureshi MM, Sakai O. Using Texture Analysis to Determine Human Papillomavirus Status of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas on CT. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 May 27];36(7):1343–8. Available from: <http://www.ajnr.org/cgi/doi/10.3174/ajnr.A4285>
38. Fujita A, Buch K, Li B, Kawashima Y, Qureshi MM, Sakai O. Difference Between HPV-Positive and HPV-Negative Non-Oropharyngeal Head and Neck Cancer: Texture Analysis Features on CT. *Journal of Computer Assisted Tomography* [Internet]. 2016 [cited 2022 May 27];40(1):43–7. Available from: <http://journals.lww.com/00004728-201601000-00006>
39. Huan Yu, Caldwell C, Mah K, Mozeg D. Coregistered FDG PET/CT-Based Textural Characterization of Head and Neck Cancer for Radiation Treatment Planning. *IEEE Trans Med Imaging* [Internet]. 2009 Mar [cited 2022 May 27];28(3):374–83. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/4601461/>
40. Zhang H, Graham CM, Elci O, Griswold ME, Zhang X, Khan MA, et al. Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: CT Texture and Histogram Analysis Allow Independent Prediction of Overall Survival in Patients Treated with

Induction Chemotherapy. *Radiology* [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 May 29];269(3):801–9. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.13130110>

41. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* [Internet]. 2014 Sep 22 [cited 2022 Mar 20];5(1):4006. Available from: <http://www.nature.com/articles/ncomms5006>

42. Scalco E, Fiorino C, Cattaneo GM, Sanguineti G, Rizzo G. Texture analysis for the assessment of structural changes in parotid glands induced by radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 Nov 1];109(3):384–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814013004933>

43. Scalco E, Moriconi S, Rizzo G. Texture analysis to assess structural modifications induced by radiotherapy. In: 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) [Internet]. Milan: IEEE; 2015 [cited 2022 May 27]. p. 5219–22. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7319568/>

Κεφάλαιο 6. Πρώιμη πρόβλεψη αναγκαιότητας προσαρμογής του πλάνου θεραπείας ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου λόγω ανατομικών μεταβολών με χρήση μηχανικής μάθησης

Εισαγωγή

Η ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου αποτελεί είτε ολιστική είτε συμπληρωματική θεραπεία μαζί με το χειρουργείο και τις χημειοθεραπείες, συμβάλλοντας στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων και οδηγώντας σε υψηλά ποσοστά θεραπείας. (1) Κατά τον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας των ασθενών χρησιμοποιούνται αξονικές τομογραφίες επάνω στις οποίες γίνεται ο υπολογισμός της αποδιδόμενης δόσης στον ασθενή. (2) Επιπλέον των αξονικών σχεδιασμού θεραπείας, χρησιμοποιούνται εικόνες και από άλλα απεικονιστικά συστήματα, όπως αξονικές χαμηλής δόσης κωνικής τομής (CBCTs), υποβοηθώντας τους κλινικούς κατά την διαδικασία λήψης απόφασης κατά την διάρκεια των θεραπειών.

Εικόνες όπως αυτές των CBCTs επισημαίνουν χωρικές ανακρίβειες μεταξύ της αρχικής και της εξεταζόμενης θέσης του όγκου την ημέρα της θεραπείας και τονίζουν ανατομικές μεταβολές (όπως απώλεια βάρους και αλλαγές όγκου, θέσης και σχήματος του όγκου και των οργάνων σε κίνδυνο (OARs) που επηρεάζουν την κάλυψη του όγκου και την υπερδοσολογία των OARs. (3,4) Οι αποκλίσεις μεταξύ της συνταγογραφούμενης και της αποδιδόμενης δόσης από ακτινοβολία, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, δύναται να προκαλέσουν διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες που κυμαίνονται από ξηροστομία έως δυσλειτουργία των παρωτιδικών αδένων (PGs), επηρεάζοντας, κατά συνέπεια, την ευημερία των ασθενών, οδηγώντας στην ανάγκη για προσαρμογή του πλάνου της ακτινοθεραπείας. (5,6) Συγκεκριμένα, απαιτείται προσαρμογή του πλάνου ακτινοθεραπείας κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας ή μεταξύ των συνεδριών ακτινοθεραπείας, ειδικά σε ασθενείς που παρουσιάζουν περισσότερο από 20-30% ογκομετρικές αλλαγές στους παρωτιδικούς αδένες ή στον κλινικό όγκο στόχο (CTV). (7,8)

Στην προσπάθεια αντιμετώπισης των ανατομικών μεταβολών του όγκου και των γύρω κρίσιμων οργάνων που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των συνεδριών ακτινοθεραπείας έχουν αναπτυχθεί η άμεσα και η έμμεσα προσαρμοζόμενη ακτινοθεραπεία (online και offline adaptive radiotherapy, ART), που προσαρμόζουν τον όγκο και τις γύρω ανατομικές δομές των ασθενών από την αρχική αξονική εικόνα με βάση την εικόνα της ημέρας που εξετάζεται. (9,10) Ωστόσο, οι περίπλοκοι υπολογισμοί της ART, όπου οι κλινικοί γιατροί πρέπει να αναλύουν συνεχώς νέες εικόνες και να δημιουργούν νέα πλάνα θεραπείας, αυξάνουν σημαντικά το συνολικό φόρτο εργασίας και την χρήση πόρων, υπογραμμίζοντας την ανάγκη

για μια αποτελεσματική και οικονομικά αποδοτική προσέγγιση για τον εντοπισμό ασθενών που θα ωφεληθούν από την ART. (11)

Για το σκοπό αυτό, ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει διερευνήσει τη στατιστική σχέση μεταξύ της ανάγκης για ART και των χαρακτηριστικών που βασίζονται στην εικόνα. Παρόλα αυτά, η ανάπτυξη πολυμεταβλητών μοντέλων πρώιμης πρόβλεψης για εφαρμογή στην ART παρουσιάζει αρκετές προκλήσεις ως συνέπεια των αποκλίσεων που σχετίζονται με τον όγκο και τις ανατομικές αλλοιώσεις σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με RT. (12–15)

Η προσαρμογή του πλάνου θεραπείας είναι μη επεμβατική προσέγγιση και για να ληφθεί κάποια απόφαση ως προς αυτό απαιτείται αντικειμενικότητα ως προς τη λήψη της απόφασης. Τα χαρακτηριστικά που βασίζονται στην εικόνα θα μπορούσαν να παρέχουν ισχυρές μετρήσεις για ανατομικές αλλαγές. Οι αλλαγές στα χαρακτηριστικά εικόνας κατά τη διάρκεια των ακτινοθεραπειών μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί παράγοντες, λόγω σύνδεσης με την απόκριση του όγκου στη θεραπεία και επομένως έχουν μεγάλη προγνωστική ισχύ. (16)

Από αυτή την άποψη, οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης έχουν αποδειχθεί πολύτιμα εργαλεία που προσφέρουν μοναδικά πλεονεκτήματα στην επεξεργασία πολλών και μεγάλου όγκου δεδομένων, πολλαπλών μεταβλητών, επιτρέποντας παράλληλα τη σωστή μοντελοποίηση της εξέλιξης του καρκίνου του HN και των αποτελεσμάτων των συνεδριών ακτινοθεραπείας. (17,18) Το πιο σημαντικό είναι ότι μπορούν να αποσαφηνίσουν τις πολύπλοκες σχέσεις μεταξύ των πολλαπλών χαρακτηριστικών από την εικόνα, παρέχοντας μια εικόνα των επιπτώσεων της ακτινοθεραπείας, προειδοποιώντας έτσι τους κλινικούς γιατρούς για τις απαραίτητες προσαρμογές στο σχεδιασμό θεραπείας. (19,20)

Από αυτή την άποψη, οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης έχουν εφαρμοστεί σε πολυάριθμες εφαρμογές της ογκολογίας, αυτοματοποιώντας κλινικές διαδικασίες και βελτιώνοντας την αυτόματη διαμόρφωση περιγράμματος σε όγκους και άλλες ανατομικές δομές, τον σχεδιασμό θεραπείας, τη διασφάλιση ποιότητας, τη διαχείριση της κίνησης των ασθενών και των οργάνων και τις προβλέψεις πιθανών εκβάσεων και αποτελεσμάτων. Επιπλέον, οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης έχουν δείξει ακρίβεια στην πρόβλεψη της απόκρισης του όγκου στην ακτινοθεραπεία, πρόβλεψη τοξικοτήτων που προκαλούνται από ακτινοβολία και άλλες παρενέργειες. (21,22)

Για παράδειγμα, οι Zhang et al. (23) χρησιμοποίησε την κύρτωση που υπολογίστηκε σε εικόνες MRI για να προβλέψει τα αποτελέσματα ακτινοθεραπείας για οισοφαγικό καρκίνο, ενώ οι Liu et al. (24) χρησιμοποίησε δέλτα-χαρακτηριστικά σε εικόνες CT για την πρώιμη ανίχνευση οξείας ξηροστομίας κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας για τον να-σοφαρυγικό καρκίνο επιτυγχάνοντας ακρίβεια πάνω από 0,92. Για να επιτευχθεί αυτό, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε κλάσεις με βάση την αξιολόγηση για την ποσότητα της οξείας ξηροστομίας

χρησιμοποιώντας τη βαθμολογία οξείας τοξικότητας RTOG και την ποσότητα σάλιου ανά περίπτωση. Άλλες ερευνητικές εργασίες έχουν διερευνήσει σημαντικά προγνωστικά χαρακτηριστικά με βάση μια ανάλυση 440 χαρακτηριστικών εικόνας για τον καρκίνο του πνεύμονα και της κεφαλής/τραχήλου, αποκαλύπτοντας ότι η ετερογένεια του όγκου συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και ότι μια πιο ετερογενής υφή σιελογόνων αδένων θα μπορούσε να συσχετιστεί με δυσμενή αποτελέσματα ακτινοθεραπείας. (25)

Πιο πρόσφατα, μια μελέτη εξέτασε τα χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από τις περιγεγραμμένες ανατομικές περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) και τις πληροφορίες ιστογράμματος δόσης-όγκου (DVH), υποδηλώνοντας ότι τα χαρακτηριστικά εικόνας των σιελογόνων αδένων έχουν τη δυνατότητα να προβλέψουν την όψιμη ξηροστομία μετά την ακτινοθεραπεία ανεξάρτητα από τη χορηγούμενη δόση ακτινοβολίας. (26) Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, προκύπτει το συμπέρασμα ότι μέθοδοι μηχανικής μάθησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη υπολογιστικών συστημάτων υποστήριξης της κλινικής πράξης προκειμένου να παρέχονται έγκαιρες προειδοποιήσεις για σημαντικές ανατομικές αλλαγές λόγω ακτινοθεραπείας, βοηθώντας στον έγκαιρο επανασχεδιασμό των πλάνων θεραπείας των ασθενών.

Μέχρι τη συγγραφή της παρούσας διατριβής καμία μελέτη δεν έχει διερευνήσει τη χρήση εφαρμογών μηχανικής μάθησης για την έγκαιρη πρόβλεψη σημαντικών αλλαγών στον όγκο του όγκου κατά την ακτινοθεραπεία VMAT ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Αυτό θα μπορούσε να σχετίζεται με το γεγονός ότι υπάρχουν πολλά απλοϊκά χαρακτηριστικά εικόνας που δεν περιέχουν μεγάλο όγκο πληροφορίας και περιορισμένη ικανότητα διάκρισης αυτών, για την επιτυχή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της ακτινοθεραπείας, πιθανώς λόγω της ομοιότητας των μαλακών ιστών (όγκος) και των φυσιολογικών (υγιών) ιστών που περιβάλλουν τον όγκο όρια.

Πρώιμες επιπλοκές ακτινοθεραπείας (μόλις την 1η εβδομάδα θεραπείας) λόγω αδενικής υπεραιμίας που προκαλείται από ακτινοβολία έχει αναφερθεί ότι επηρεάζουν τις τιμές του γκρι στην εικόνα και κατά συνέπεια τις υπολογισμένες μεταβλητές χαρακτηριστικών. (27) Τα υπερηχογραφικά ευρήματα μαζί με τις κλινικές παρατηρήσεις με υπερήχους έχουν αναφέρει διαφορές μεταξύ της υφής της εικόνας των παρωτιδικών αδένων πριν και μετά την ακτινοθεραπεία, πιθανόν ως αποτέλεσμα ίνωσης της ανατομικής δομής μετά την ακτινοθεραπεία. (28) Το υποξικό μικροπεριβάλλον στις περιοχές πλακώδους καρκινώματος κεφαλής τραχήλου έχει επίσης δείξει δυναμικές παραλλαγές στα χαρακτηριστικά υφής CT όπως η εντροπία, καθώς περιέχει υποπληθυσμούς καρκινικών κυττάρων που εκτίθενται σε μεταβαλλόμενες διαβαθμίσεις οξυγόνου (29)

Στην παρούσα μελέτη προτείνεται ένα πλαίσιο μηχανικής μάθησης για την πρώιμη πρόβλεψη σημαντικών ανατομικών αλλαγών που αποδίδονται στην ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εφαρμόζει

χαρακτηριστικά εικόνας για την έγκαιρη ανίχνευση σημαντικών αποκλίσεων του όγκου του όγκου. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιούμε μια διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών Recursive Feature Elimination with Correlation Bias (RFE-CBR) σε συνδυασμό με τους ταξινομητές Support Vector Machines (SVM) για την πρόβλεψη ανατομικών αλλαγών (αναμένονται σημαντικές ανατομικές αλλαγές μετά την 3η εβδομάδα RT όπως υποδεικνύεται από την προηγούμενη εργασία [8]), χρησιμοποιώντας χαρακτηριστικά που προέρχονται από την περιοχή ενδιαφέροντος του Clinical Target Volume (CTV) και των Παραωτιδικών Αδένων (PG) σε εικόνες CBCT. Το προτεινόμενο πλαίσιο πολλαπλών μεταβλητών οδήγησε σε υψηλή προγνωστική ισχύ (ακρίβεια 0,90) από την 1η εβδομάδα του RT, ενώ ήταν σε θέση να προσδιορίσει ένα μικρό σύνολο μεταβλητών υπολογισμένων σε εικόνες CBCT που μπορεί να είναι ενδεικτικές των χρονικών αλλαγών στην ανατομία, παρέχοντας καλύτερη και αντικειμενικότερη πληροφόρηση για την εφαρμογή προσαρμοσμένης ακτινοθεραπείας.

Υλικά και μεθοδολογία

Ασθενείς

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 40 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, με μέσο όρο ηλικίας τα 56.6 ± 11.2 έτη. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με ογκομετρική ακτινοθεραπεία τόξου (VMAT) με χορηγηθήσα δόση τα 66 Gy σε 30 συνεδρίες, για 6 εβδομάδες (με 5 συνεδρίες ανά εβδομάδα). Για κάθε ασθενή συλλέχθηκαν η αξονική τομογραφία σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας, τα αρχεία DICOM με τις σχεδιασμένες ανατομικές δομές και οι χαμηλής έντασης τομογραφίες κωνικής δέσμης (CBCT) που πραγματοποιήθηκαν εβδομαδιαίως πριν την 1^η συνεδρία της κάθε εβδομάδας. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΤΤΙΚΟΝ με αριθμό πρωτοκόλλου ΕΒΔ304/11-05-2022, 07/06/2022 σε συμφωνία με τη διακήρυξη του Ελσίνκι.

Προ-επεξεργασία δεδομένων και διαχωρισμός των κλάσεων

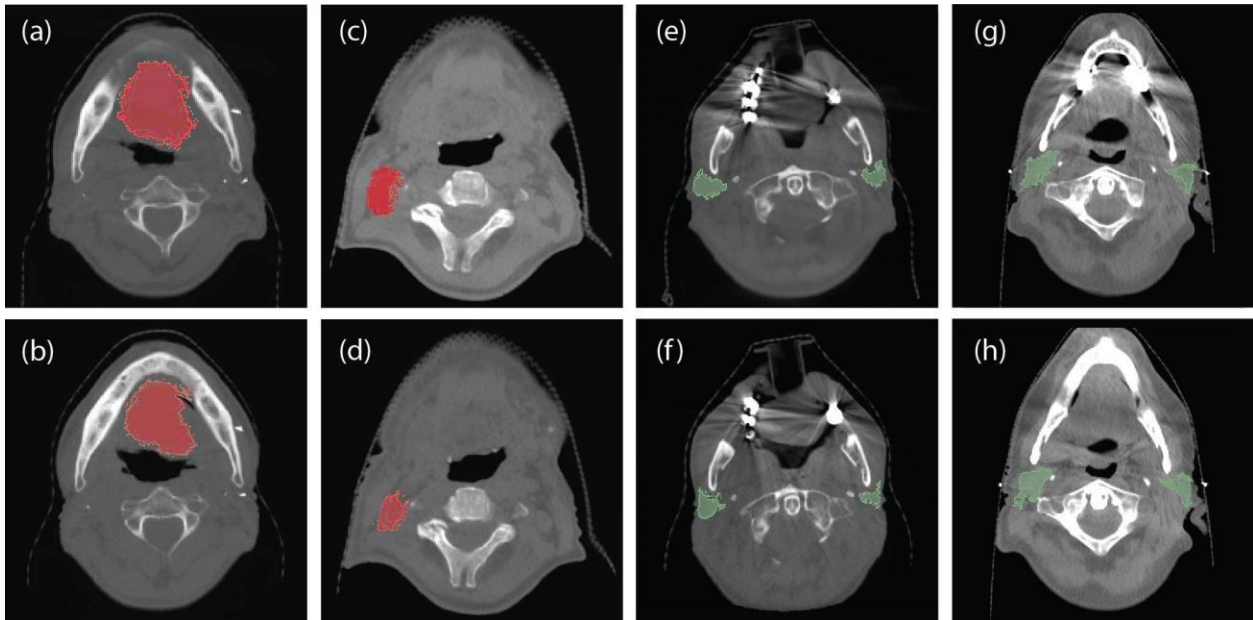
Για κάθε ασθενή που συμμετείχε στη μελέτη συλλέχθηκαν η αξονική τομογραφία σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας, η DICOM εικόνα με τις σχεδιασμένες από τους ειδικούς ανατομικές δομές και 6 CBCT αξονικές κωνικής δέσμης στην αρχή κάθε εβδομάδας θεραπειών, με στόχο την χρήση τους στην καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία, IGRT. Μετά την συλλογή των δεδομένων, πραγματοποιήθηκαν κάποια βήματα προ επεξεργασίας των δεδομένων ώστε να διορθωθούν ανακρίβειες θέσης και σχήματος στις ανατομικές δομές. (8)

Πιο αναλυτικά, πραγματοποιήθηκε rigid-συμπαγή και ελαστική ευθυγράμμιση ώστε να ευθυγραμμιστεί η αρχική αξονική σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας με την κάθε εβδομαδιαία CBCT εικόνα και αποθηκεύτηκαν οι μαθηματική μετασχηματισμοί που

πέτυχαν την καλύτερη ευθυγράμμιση μεταξύ των εικόνων. Έπειτα, οι ανατομικές δομές που σχεδιάστηκαν από τους κλινικούς ιατρούς στην αρχική αξονική τομογραφία σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας, όπως για παράδειγμα ο Clinical Target Volume (CTV) και οι παρωτίδες, μετασχηματίστηκαν με βάση τους μαθηματικούς μετασχηματισμούς που ευθυγράμμιζαν την αρχική αξονική με την CBCT ενδιαφέροντος και με τον τρόπο αυτό προκύπταν οι ανατομικές δομές την ημέρα ενδιαφέροντος.

Οι μετασχηματισμένες ανατομικές δομές της εβδομάδας συγκρίθηκαν με τις ανατομικές δομές με βάση την εβδομαδιαία CBCT και αξιολογήθηκαν ποιοτικά με οπτικό τρόπο και ποσοτικά με βάση τη μέτρηση της μέσης απόστασης συμφωνίας (MDA) ώστε να αξιολογηθεί το κατά πόσο συμφωνούν οι δομές που σχεδιάστηκαν από ειδικούς στις εβδομαδιαίες CBCT με τις παραμορφωμένες από τους μετασχηματισμούς αρχικές δομές επάνω στις εβδομαδιαίες εικόνες.

Για να δημιουργηθούν οι κλάσεις για την ταξινόμηση χρησιμοποιήθηκε η μεταβολή του όγκου του CTV και των παρωτίδων μετά την 3^η εβδομάδα θεραπειών σε σχέση με την αρχική CBCT, όπου στους μισούς σχεδόν ασθενείς εμφάνισε μεγαλύτερη του 20% μεταβολή. (8) Από τους 40 ασθενείς οι 19 (48%) εμφάνισαν σημαντική αλλαγή στον όγκο του CTV ή των παρωτίδων μετά την ολοκλήρωση των 3 πρώτων εβδομάδων θεραπειών και αυτοί αφορούν την Κλάση 1. Οι υπόλοιποι 21 ασθενείς (52%) που δεν εμφάνισαν μεγαλύτερες του 20% μεταβολές στον όγκο του CTV ή των παρωτίδων μετά την 3^η εβδομάδα θεραπειών αναφέρονται στην Κλάση 2. (Εικόνα 6.2.2.1)



Εικόνα 6.2.2.1. CBCT αξονικές για ασθενείς στην έναρξη (εβδομάδα 1) και στο τέλος των συνεδριών θεραπείας RT με σημαντικές και μη σημαντικές αλλαγές για την περιοχή του όγκου CTV (κόκκινη μάσκα) και την περιοχή όγκου παρωτίδων (πράσινη μάσκα). Συγκεκριμένα: (α) CTV ROI του ασθενούς #40 κατά την έναρξη. (β) CTV ROI του ασθενούς #40 στο τέλος των συνεδριών θεραπείας RT (μη σημαντικές αλλαγές). (γ) CTV ROI του ασθενούς #8 στη γραμμή βάσης. (δ) CTV ROI του ασθενούς #8 στο τέλος των συνεδριών θεραπείας RT (σημαντικές αλλαγές). (ε) PG ROI του ασθενούς #8 κατά την έναρξη. (στ) PG ROI του ασθενούς #8 στο τέλος των συνεδριών θεραπείας RT (σημαντικές αλλαγές). (ζ) PG ROI του ασθενούς #40 κατά την έναρξη. η) PG ROI του ασθενούς #40 στο τέλος των συνεδριών θεραπείας RT (μη σημαντικές αλλαγές).

Εξαγωγή χαρακτηριστικών εικόνας

Για τον υπολογισμό των χαρακτηριστικών εικόνας για τις ανατομικές δομές του CTV και των παρωτίδων από τις εβδομαδιαίες CBCT αξονικές του κάθε ασθενή χρησιμοποιήθηκαν το 3DSlicer και το pyradiomics. (30,31) Ως τιμή αναφοράς για κάθε ασθενή χρησιμοποιήθηκαν τα χαρακτηριστικά εικόνας που υπολογίστηκαν στην 1^η CBCT της 1^{ης} εβδομάδας η οποία λήφθηκε ακριβώς πριν την έναρξη των θεραπειών του και για τις υπόλοιπες εβδομάδες υπολογίστηκε η ποσοστιαία μεταβολή των χαρακτηριστικών ανά εβδομάδα.

Τα χαρακτηριστικά εικόνας κατηγοριοποιούνται ως εξής: α) Χαρακτηριστικά σχήματος, που αναφέρονται στη θέση, το σχήμα και τα χαρακτηριστικά μεγέθους των ανατομικών δομών ενδιαφέροντος (ROI), β) Χαρακτηριστικά υφής πρώτης τάξης, που παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη χωρική διάταξη των εντάσεων στα ROI και γ) χαρακτηριστικά υφής δεύτερης τάξης, που αντιπροσωπεύουν την κατανομή των συνυπαρχουσών τιμών μεταξύ γειτονικών εικονοστοιχείων. (31) Συνολικά, υπολογίστηκαν 104 χαρακτηριστικά εικόνας ανά ROI (δηλαδή CTV και PG), ανά εβδομάδα και ανά ασθενή, εκ των οποίων 12 αφορούν χαρακτηριστικά σχήματος, 17 ήταν χαρακτηριστικά πρώτης τάξης και 75 χαρακτηριστικά ήταν δεύτερης τάξης.

Η κατανομή των χαρακτηριστικών δεύτερης τάξης περιλαμβάνει: i) 14 χαρακτηριστικά μήτρας εξάρτησης επιπέδου γκρι (GLDM) που ποσοτικοποιούν τη συσχέτιση τιμών του γκρι, ii) 24 χαρακτηριστικά του πίνακα συν-εμφάνισης επιπέδου γκρι (GLCM) που αντιπροσωπεύουν το συχνότητα όπου η τιμή επιπέδου γκρι εμφανίζεται στην ίδια απόσταση στην εικόνα μέσα σε ένα ROI, iii) 16 Grey Level Run Length Matrix (GLRLM) που εκφράζουν τον αριθμό των voxel σε μια σειρά με την ίδια τιμή του γκρι, iv) 16 Grey Level Size Zone Matrix (GLSZM) που ποσοτικοποιούν τις ζώνες επιπέδου του γκρι στο ROI (η ζώνη του γκρι αντιπροσωπεύει τον αριθμό των voxel με την ίδια τιμή γκρι συνεχόμενα στο ROI) και v) 5 χαρακτηριστικά Neighboring Grey Tone Difference Matrix (NGTDM) που ποσοτικοποίησε τη διαφορά στην τιμή του γκρι ενός voxel σε σχέση με τη μέση τιμή του επιπέδου του γκρι στους γείτονές του (Πίνακας 6.2.3.1).

Πίνακας 6.2.3.1 Οι οικογένειες/ομάδες των χαρακτηριστικών εικόνας

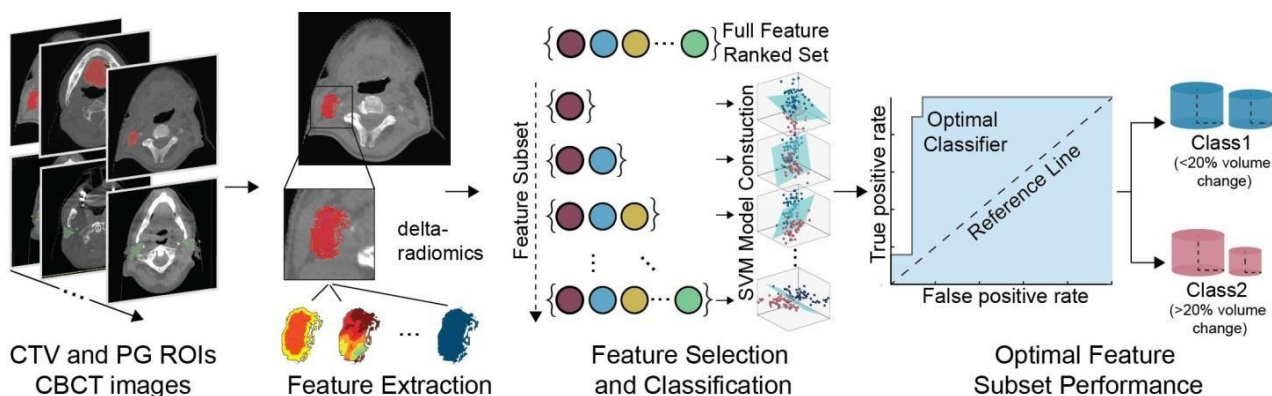
Οικογένεια	Αριθμός	Περιγραφή
Σχήματος	12	Αφορούν περιγραφή του δισδιάστατου/τρισδιάστατου μεγέθους και σχήματος του ROI. Η κατανομή της έντασης σε επίπεδο γκρι στο ROI δεν επηρεάζει αυτές τις τιμές χαρακτηριστικών.
Πρώτης τάξης	17	Περιγράφει την κατανομή των τιμών του γκρι εντός της περιοχής της εικόνας.
GLDM	14	Προσδιορίζει ποσοτικά τις εξαρτήσεις του γκρι σε μια εικόνα. Μια εξάρτηση γκρι είναι ο αριθμός των συνδεδεμένων εικονοστοιχείων σε μια συγκεκριμένη απόσταση από κάποιο κεντρικό εικονοστοιχείο.
GLCM	24	Αντιπροσωπεύει τη συχνότητα κατά την οποία η τιμή του γκρι εμφανίζεται στην ίδια απόσταση στην εικόνα μέσα σε ένα ROI.
GLRLM	16	Ποσοτικοποιεί τις διαδρομές του γκρι. Διαδρομή είναι το μήκος σε αριθμό pixel, των διαδοχικών pixel που έχουν την ίδια τιμή του γκρι.
GLSZM	16	Ποσοτικοποιεί τις ζώνες του γκρι σε μια εικόνα. Μια ζώνη του γκρι είναι ο αριθμός των συνδεδεμένων voxel που μοιράζονται την ίδια τιμή του γκρι.
NGTDM	5	Ποσοτικοποιεί τη διαφορά μεταξύ της τιμής του γκρι ενός voxel και της μέσης τιμής του γκρι των γειτονικών voxel σε μια συγκεκριμένη απόσταση.

Επιλογή χαρακτηριστικών για το μοντέλο

Λαμβάνοντας υπόψη την υπόθεσή ότι τα χαρακτηριστικά εικόνας μπορούν να παρέχουν ενδείξεις ανατομικών αλλαγών σε πρώιμο στάδιο, πραγματοποιήθηκε ταξινόμηση χρησιμοποιώντας τα χαρακτηριστικά που αντιστοιχούν στη δεύτερη εβδομάδα CBCT (δηλαδή μετά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας) για να γίνει διάκριση μεταξύ των σημαντικών (Κλάση 1) και μικρών/ασήμαντων (Κλάση 2) ανατομικών μεταβολών στις περιοχές του CTV και/ή των παρωτίδων. Ωστόσο, λόγω του μεγάλου αριθμού χαρακτηριστικών συγκριτικά με τον αριθμό των δειγμάτων-ασθενών, χρησιμοποιήθηκε η επιλογή χαρακτηριστικών για τον μετριασμό της πιθανής υπερπροσαρμογής μεταξύ τους και την αφαίρεση περιττών χαρακτηριστικών.

Ως γενική μεθοδολογική διαδικασία, η επιλογή χαρακτηριστικών εφαρμόστηκε στα χαρακτηριστικά των CTV και παρωτίδων για την απομόνωση πρώιμων ανατομικών πληροφοριών και τη βελτίωση της απόδοσης ταξινόμησης και την ανάδειξη της σημασίας των χαρακτηριστικών που επιλέχθηκαν. Μια σχηματική εικόνα του προτεινόμενου πλαισίου παρουσιάζεται στην Εικόνα 6.2.4.1. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε μια μέθοδος εξάλειψης χαρακτηριστικών με μείωση της προκατάληψης συσχέτισης (RFE-CBR). (32) Συγκεκριμένα, το RFE-CBR είναι μια προσέγγιση επιλογής χαρακτηριστικών προς εξάλειψη «προς τα πίσω» που εφαρμόζει έναν εσωτερικό γραμμικό ταξινομητή διανυσμάτων (SVM) για να εκτιμήσει τον αντίκτυπο κάθε χαρακτηριστικού στη συνολική ταξινόμηση. Ως εκ τούτου, ο SVM χωρίζει τις κλάσεις διατηρώντας ένα μέγιστο περιθώριο μεταξύ του υπερεπίπεδου και των παραδειγματικών σημείων. (33)

Ο RFE-CBR χρησιμοποιεί το κανονικό διάνυσμα στο υπερεπίπεδο ως κριτήριο κατάταξης χαρακτηριστικών, αφαιρώντας αναδρομικά, από τον συνολικό χώρο χαρακτηριστικών, τα χαμηλώς αξιολογημένα χαρακτηριστικά, ξεκινώντας από ένα πλήρες σύνολο. Επιπλέον, ο RFE-CBR αξιολογεί τη συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών, μετριάζοντας έτσι την προκατάληψη συσχέτισης στα αποτελέσματα ταξινόμησης. Μετά το τέλος όλων των επαναλήψεων, δημιουργείται ένα σύνολο χαρακτηριστικών κατάταξης RFE-CBR, με αναδιάταξη όλων των χαρακτηριστικών με την αντίστροφη σειρά αποκλεισμού.



Εικόνα 6.2.4.1 Σχηματική αναπαράσταση της προτεινόμενης ροής εργασιών. Οι εικόνες CBCT και οι ανατομικές δομές των CTV και των παρωτίδων χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των χαρακτηριστικών εικόνας. Στη συνέχεια, τα χαρακτηριστικά τροφοδοτούν ένα σύστημα επιλογής και ταξινόμησης χαρακτηριστικών για τον εντοπισμό του υποσυνόλου χαρακτηριστικών με την υψηλότερη ισχύ διάκρισης και την αξιολόγηση της συνολικής απόδοσης του ταξινομητή.

Ταξινόμηση

Η διαδικασία ταξινόμησης πραγματοποιήθηκε με την υιοθέτηση ενός γραμμικού σχεδιασμού ταξινόμησης SVM. Το SVM είναι μια μέθοδος μηχανικής εποπτευόμενης μάθησης για την εύρεση του βέλτιστου υπερεπίπεδου σε χώρο N-διάστατων. (33) Αναλυτικότερα, το SVM αντιστοιχίζει τα σημεία δεδομένων (χαρακτηριστικά εικόνας) σε έναν πολυδιάστατο χώρο, λαμβάνοντας υπόψη τις κλάσεις στις οποίες ανήκει το κάθε σημείο δεδομένων. Στη συνέχεια υπολογίζεται το βέλτιστο όριο απόφασης (υπερεπίπεδο), που είναι αυτό που μεγιστοποιεί την απόσταση μεταξύ των δύο κλάσεων υποθέτοντας μια γραμμική διαχωριστικότητα.

Με την προϋπόθεση ότι ο γραμμικός συνδυασμός των χαρακτηριστικών προβλέπει τη σωστή κλάση στην οποία ανήκει το εξεταζόμενο σετ χαρακτηριστικών, υπολογίζονται βάρη σημαντικότητας για κάθε χαρακτηριστικό. Με τη μεγιστοποίηση του ορίου απόφασης (χρησιμοποιώντας πολλαπλασιαστές Lagrange) ο αριθμός των μη μηδενικών βαρών μειώνεται σημαντικά, καταλήγοντας έτσι σε ένα μικρό υποσύνολο δειγμάτων εκπαίδευσης που αντιστοιχούν σε μη μηδενικά βάρη (διανύσματα υποστήριξης) για να καθορίσουν τη συνάρτηση απόφασης.

Στη συνέχεια, τα μοντέλα SVM μπορούν να εφαρμοστούν σε νέα σετ δεδομένων (παραδείγματα), εκτιμώντας την κλάση με την οποία σχετίζονται, χαρτογραφώντας τα στον ίδιο χώρο και προσδιορίζοντας την πλευρά του υπερεπίπεδου που εμφανίζονται. Σε αυτή την περίπτωση, τα μοντέλα SVM μπορούν να κατασκευαστούν (χρησιμοποιώντας το σετ εκπαίδευσης) και στη συνέχεια να επικυρωθούν (χρησιμοποιώντας το σύνολο δοκιμών), χωρίζοντας τα δεδομένα σε ένα σύνολο εκπαίδευσης και δοκιμής.

Στην παρούσα μελέτη, η επιλογή χαρακτηριστικών και η επακόλουθη ταξινόμηση τους χρησιμοποιήθηκαν ως διαδικασία διασταυρούμενης επικύρωσης Leave-One-Out (LOOCV) για τον εντοπισμό αμετάβλητων χαρακτηριστικών του υποκειμένου και επομένως την αξιολόγηση της απόδοσής τους σε σχέση με τη διάκριση πρώιμων ανατομικών αλλαγών. Το LOOCV περιλαμβάνει την κατανομή όλων των περιπτώσεων εκτός από μία σε ένα σύνολο εκπαίδευσης, ενώ τα εξαιρούμενα δεδομένα θεωρούνται ως σύνολο δοκιμών. Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι να επιλεγούν όλα τα δεδομένα ως σύνολο δοκιμών.

Στις διαδικασίες επιλογής χαρακτηριστικών, το RFE-CBR εφαρμόστηκε στα σετ εκπαίδευσης, με αποτέλεσμα 40 σετ χαρακτηριστικών κατάταξης. Τα τελικά σετ χαρακτηριστικών κατάταξης ορίστηκαν από τα πιο συχνά κοινά χαρακτηριστικά όλων των παραδειγμάτων, τα οποία καθορίστηκαν από την επακόλουθη διαδικασία ταξινόμησης. Με τη σειρά της, η ταξινόμηση περιλάμβανε την ανάπτυξη του μοντέλου SVM με βάση την εκπαίδευση και στη συνέχεια το κατασκευασμένο μοντέλο αξιολογήθηκε στο σύνολο δοκιμών.

Η απόδοση της ταξινόμησης (δηλαδή οι μετρήσεις ταξινόμησης συμπεριλαμβανομένης της ακρίβειας) εκτιμήθηκαν ως ο μέσος όρος σε όλες τις πτυχές. Ως εκ τούτου, κάθε μοντέλο SVM θα αξιολογούσε επανειλημμένα την ακρίβεια ταξινόμησης, προσθέτοντας σε κάθε επανάληψη το επόμενο χαρακτηριστικό κατάταξης RFE-CBR στο υποσύνολο χαρακτηριστικών, ξεκινώντας από ένα μηδενικό σύνολο. Κατά συνέπεια, δημιουργήθηκε ένα βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών (αυτό που παρείχε την υψηλότερη ακρίβεια). Για τον χειρισμό της ανισορροπίας σε αριθμό δειγμάτων μεταξύ των κλάσεων, χρησιμοποιήθηκε η σταθμισμένη ακρίβεια ως μέτρηση αξιολόγησης, αν και παρουσιάζεται στις ακόλουθες ενότητες ως ακρίβεια για να αποφευχθεί η σύγχυση των αναγνωστών.

Η απόδοση της ταξινόμησης έγινε σύμφωνα με τα μέτρα αξιολόγησης της ακρίβειας, της ευαισθησίας, της ειδικότητας, του F1-σκορ και της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) που ορίζονται παρακάτω με βάση τους ορισμούς που ακολουθούν. Στη προσπάθεια ένα σετ δεδομένων να ταξινομηθεί σωστά ανάμεσα σε δύο κλάσεις, εμφανίζονται 4 πιθανές εκβάσεις. Η έκβαση του να ταξινομηθεί στην κλάση που ανήκει (true positive, TP), η έκβαση του να μην ταξινομηθεί στην κλάση που δεν ανήκει (true negative, TN), η έκβαση του να ταξινομηθεί στην κλάση που δεν ανήκει (false positive, FP) και τέλος, το να μην ταξινομηθεί στην κλάση που ανήκει (false negative, FN)

$$\text{Ακρίβεια (accuracy)} = \frac{TN + TP}{TN + TP + FN + FP}$$

$$\text{Ευαισθησία} = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$\text{Ειδικότητα} = \frac{TN}{TN + FP}$$

$$\text{Ακρίβεια (precision)} = \frac{TP}{TP + FP}$$

$$\text{Recall} = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$F1 - \text{σκορ} = \frac{2 * \text{precision} * \text{recall}}{\text{precision} + \text{recall}}$$

Η απόδοση της ταξινόμησης έγινε σύμφωνα με τα μέτρα αξιολόγησης της ακρίβειας, της ευαισθησίας, της ειδικότητας, του F1-σκορ και της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC).

Επιπλέον, προκειμένου να εκτιμηθεί ότι δεν εμπλέκεται καμία υπερπροσαρμογή ή μεροληψία επιλογής στις συνολικές διαδικασίες ταξινόμησης, εφαρμόστηκαν συμπληρωματικές 1000 ταξινομήσεις με μεταθέσεις ετικετών τυχαίων κλάσεων με τον ίδιο σχεδιασμό LOOCV. Κατά συνέπεια, μια τιμή p υπολογίστηκε ως ο λόγος των μεταθέσεων που ξεπέρασε αυτή που ελήφθη από τα αρχικά δείγματα προς τον αριθμό των συνολικών μεταθέσεων. Όλοι οι αλγόριθμοι επιλογής και ταξινόμησης χαρακτηριστικών υλοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το MATLAB 2020b (Mathworks Inc., ΗΠΑ). (34)

Αποτελέσματα

Απόδοση της ταξινόμησης

Η υψηλότερη απόδοση που επιτεύχθηκε, όσον αφορά την ακρίβεια πρόβλεψης, ήταν ακρίβεια 0.90 ($p < 0,01$), ευαισθησία 0.95 και ειδικότητα 0.86 (Πίνακας 6.3.1.1) χρησιμοποιώντας 19 χαρακτηριστικά εικόνας. Από τα συνολικά 19 χαρακτηριστικά που συμπεριληφθήκαν στο μοντέλο, τα 13 υπολογίστηκαν από το CTV και τα 6 από το ROI των παρωτίδων. Είναι ενδιαφέρον ότι το σχετικό μοντέλο μηχανικής εκμάθησης που περιλαμβάνει 5 από τις 7 οικογένειες χαρακτηριστικών (με το βέλτιστο υποσύνολο που ενσωματώνει χαρακτηριστικά από όλες εκτός από τις οικογένειες Shape και NGTDM), ενώ 3 χαρακτηριστικά ήταν κοινά και στα δύο ROI (δηλαδή, Gray Level Non-Uniformity – χαρακτηριστικό από την GLDM οικογένεια, - Gray Level Non-Uniformity - Οικογένεια χαρακτηριστικών GLSZM, Correlation). Αν και οι περιγραφές όλων των χαρακτηριστικών εικόνας που χρησιμοποιούνται σε αυτή τη μελέτη βρίσκονται στο (31), μια περιγραφή των επιλεγμένων στο μοντέλο χαρακτηριστικών εικόνας παρουσιάζεται στους Πίνακες 6.3.1.2 και 6.3.1.3. (Παράρτημα Δ)

Πίνακας 6.3.1.1 Η απόδοση του μοντέλου ταξινόμησης

Ακρίβεια	Ευαισθησία	Ειδικότητα	F1-Σκορ	Περιοχή κάτω από την καμπύλη
0.90**	0.95	0.86	0.90	0.91

Σημείωση: Ο αστερίσκος αφορά δοκιμές μετάθεσης (1000 μεταθέσεις). ** $p < 0.01$

Πίνακας 6.3.1.2 Τα χαρακτηριστικά εικόνας από το CTV που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο

Χαρακτηριστικό	Οικογένεια	Εξίσωση	Περιγραφή
Gray Level Non Uniformity	GLDM	$GLN = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} (\sum_{j=1}^{N_d} P(i, j))^2}{N_z} \quad (1)$	Ποσοτικοποιεί την ομοιότητα των τιμών της έντασης του γκρι στην εικόνα. Χαμηλότερη τιμή GLNU συνεπάγεται μεγαλύτερη ομοιότητα στις τιμές έντασης.
Small Dependence Low Gray Level Emphasis	GLDM	$SDLGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_d} \frac{P(i, j)}{i^2 j^2}}{N_z} \quad (2)$	Χαμηλότερες τιμές σε επίπεδο γκρι υποδηλώνουν κατανομή τιμών μικρής εξάρτησης.
Difference Variance	GLCM	$DV = \sum_{k=0}^{N_g-1} (k - DA^2) p_{x-y}(k) \quad (3)$	Μετρά την ετερογένεια. Υψηλότερες τιμές στη διακύμανση διαφοράς αφορά τιμές του γκρι που αποκλίνουν περισσότερο από τον μέσο όρο.
Correlation	GLCM	$Cor = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j) ij - \mu_x \mu_y}{\sigma_x(i) \sigma_y(j)} \quad (4)$	Ποσοτικοποιεί τη γραμμική εξάρτηση των τιμών του γκρι με τα αντίστοιχα voxel τους.
Cluster Prominence	GLCM	$clpr = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i + j - \mu_x - \mu_y)^4 p(i, j) \quad (5)$	Ποσοτικοποιεί τη λοξότητα και την ασυμμετρία της κατανομής. Χαμηλότερη τιμή συνεπάγεται χαμηλότερη ασυμμετρία ως προς τη μέση τιμή.
Interquartile Range	FIRST ORDER	$int\ ran = P_{75} - P_{25} \quad (6)$	Διαφορά μεταξύ τεταρτημορίων.
Energy	FIRST ORDER	$en = \sum_{i=1}^{N_p} (X(i) + c)^2 \quad (7)$	Μετρά την ένταση των τιμών του γκρι στο voxel. Οι μεγαλύτερες τιμές δείχνουν μεγαλύτερο άθροισμα των τετραγώνων των εντάσεων.

Total Energy	FIRST ORDER	$ten = V_{voxel} \sum_{i=1}^{N_p} (X(i) + c)^2 \quad (8)$	Είναι η τιμή του χαρακτηριστικού energy πολλαπλασιασμένη με τον όγκο του voxel σε κυβικά mm.
Kurtosis	FIRST ORDER	$kurt = \frac{\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (X(i) - \bar{X})^4}{\left(\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (X(i) - \bar{X})^2\right)^2} \quad (9)$	Μετρά το πικ στην κατανομή τιμών του ROI. Η μάζα της κατανομής συγκεντρώνεται προς την(τις) ουρά(ες) για υψηλότερες τιμές κύρτωσης.
Short Run Low Gray Level Emphasis	GLRLM	$SRLGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{P(i, j \theta)}{i^2 j^2}}{N_r(\theta)} \quad (10)$	Μετρά την κατανομή των τιμών του γκρι για μικρότερα μήκη διαδρομής με μικρότερες τιμές γκρι.
Low Gray Level Run Emphasis	GLRLM	$LGLRE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{P(i, j \theta)}{i^2}}{N_r(\theta)} \quad (11)$	Μετρά την κατανομή χαμηλών τιμών του γκρι. Η υψηλότερη τιμή υποδηλώνει μεγαλύτερη συγκέντρωση χαμηλών τιμών του γκρι στην εικόνα
Gray Level Non Uniformity	GLSZM	$GLN = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \left(\sum_{j=1}^{N_s} P(i, j) \right)^2}{N_z} \quad (12)$	Μετρά την κατανομή ζωνών του γκρι μεγάλου μεγέθους. Η μεγαλύτερη τιμή υποδηλώνει περισσότερες ζώνες μεγαλύτερου μεγέθους και πιο τραχιές υφές.
Long Run Low Gray Level Emphasis	GLRLM	$SRHGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{P(i, j \theta)}{i^2} j^2}{N_r(\theta)} \quad (13)$	Ποσοτικοποιεί την κατανομή μικρότερων μηκών διαδρομής με υψηλότερες τιμές του γκρι.

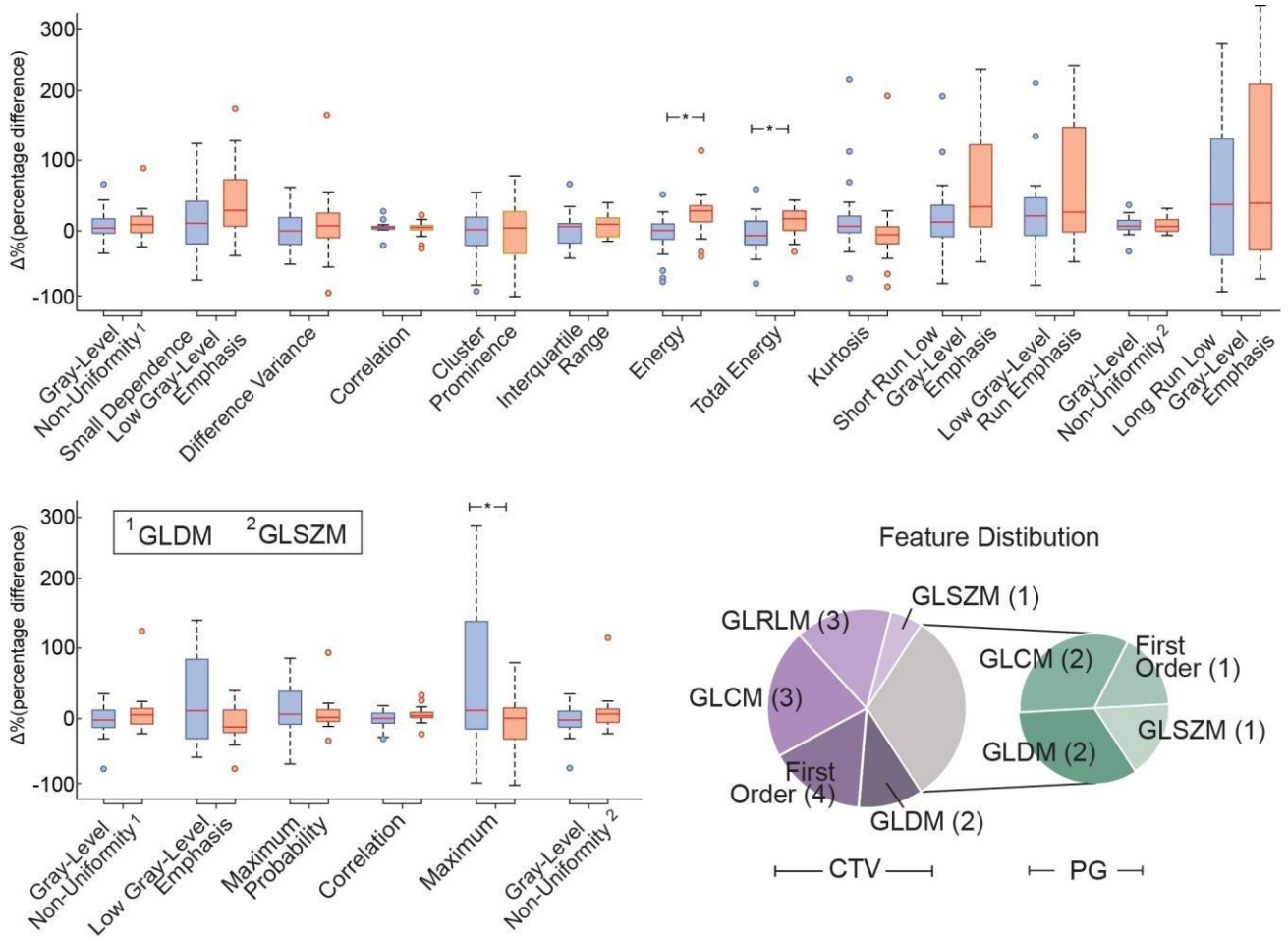
Πίνακας 6.3.1.3 Τα χαρακτηριστικά εικόνας από τις παρωτίδες που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο

Χαρακτηριστικό	Οικογένεια	Εξίσωση	Περιγραφή
Gray Level Non Uniformity	GLDM		(14)) Ίδιο με το (1)
Low Gray Level Emphasis	GLDM	$LGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_d} \frac{P(i,j)}{i^2}}{N_z}$	(1 5) Μετρά την κατανομή των χαμηλών τιμών του γκρι. Η υψηλότερη τιμή υποδηλώνει μεγαλύτερη συγκέντρωση χαμηλών τιμών του γκρι στην περιοχή ενδιαφέροντος.
Maximum Probability	GLCM	$\max prob = \max (p(i, j))$	(1 6) Μετρά την συχνότητα εμφάνισης του πιο κυρίαρχου ζεύγους γειτονικών τιμών του γκρι.
Correlation	GLCM		(1 7) Ίδιο με το (4)
Maximum	FIRST ORDER	$\max = \max (X)$	(1 8) Η μέγιστη ένταση τιμής του γκρι εντός της περιοχής ενδιαφέροντος.
Gray Level Non Uniformity	GLSZM		(1 9) Ίδιο με το (12)

Χαρακτηριστικά εικόνας

Για τον σκοπό της διερεύνησης των επιλεγμένων για το προβλεπτικό μοντέλο χαρακτηριστικών εικόνας, διεξήχθη περαιτέρω ανάλυση ως προς τη διαφορά των τιμών των δύο κλάσεων και της αλληλεπίδρασης των χαρακτηριστικών με τις μεταβολές του όγκου των δύο περιοχών ενδιαφέροντος. Ως εκ τούτου, η ανάλυση των βέλτιστων χαρακτηριστικών εικόνας αποκάλυψε μια αυξανόμενη τάση των τιμών των χαρακτηριστικών που σχετίζονται με τις δύο κατηγορίες. Συγκεκριμένα, η πλειοψηφία των χαρακτηριστικών (11 από τα 13 χαρακτηριστικά του CTV και 4 από τα 6 χαρακτηριστικά των παρωτίδων) παρουσίασαν υψηλότερες τιμές στην ομάδα των σημαντικών ανατομικών μεταβολών (Κλάση 1) σε σύγκριση με τη μη σημαντική (Κλάση 2).

Αντίθετα, τα χαρακτηριστικά «Correlation», «Kurtosis» για το CTV και «Maximum Probability» και «Maximum» για το ROI των παρωτίδων εμφάνιζαν συνολικές μειώσεις. Για το σκοπό αυτό, πραγματοποιήθηκε ένα τεστ one way ANOVA μεταξύ των χαρακτηριστικών των δύο κατηγοριών για να παρέχει ενδείξεις ως προς τη συνολική σημασία των χαρακτηριστικών στην ταξινόμηση. Ωστόσο, κανένα από τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά δεν παρουσίασε σημαντική τιμή ANOVA p-value ($<0,05$), με εξαίρεση τα χαρακτηριστικά υψής πρώτης τάξης "Energy" και "Total Energy" για CTV και "Maximum" για το ROI των παρωτίδων. (Εικόνα 6.3.2.1)



Εικόνα 6.3.2.1 Τα χαρακτηριστικά που περιέχονται στο βέλτιστο προβλεπτικό μοντέλο. Η κόκκινη κεντρική οριζόντια γραμμή σε κάθε μποξ υποδεικνύει τη μέση τιμή, με τις άκρες να υποδηλώνουν το 25ο και το 75ο τεταρτημόριο, ενώ οι διακεκομμένες γραμμές εκτείνονται στα πιο ακραία σημεία δεδομένων. Τα ακραία σημεία σημειώνονται με το σύμβολο "ο", ενώ το "*" υποδεικνύει τη σημαντική τιμή ANOVA $p (< 0,05)$. Όσον αφορά την περίπτωση Grey Level Non Uniformity χαρακτηριστικών, ο αριθμός πάνω από τα ονόματα των

χαρακτηριστικών υποδεικνύει τις διαφορετικές οικογένειες χαρακτηριστικών με 1 να είναι η GLDM και 2 η GLSZM. Τα γραφήματα πίτας αντιπροσωπεύουν την κατανομή των χαρακτηριστικών στις περιοχές ενδιαφέροντος των παρωτίδων (PG) και του CTV σε σχέση με τις οικογένειες των χαρακτηριστικών.

Αξιολόγηση της σταθερότητας του μοντέλου

Προκειμένου να αξιολογηθεί η σταθερότητα του μοντέλου και η ευρωστία των επιλεγμένων χαρακτηριστικών, πραγματοποιήθηκε επιπλέον ταξινόμηση με χρήση των επιλεγμένων χαρακτηριστικών από τις περιοχές ενδιαφέροντος του CTV και παρωτίδων μετά την ολοκλήρωση των εβδομάδων 2, 3 και 4 της θεραπείας (δηλαδή, CBCT 3, 4 και 5, αντίστοιχα). Από αυτή την άποψη, η ακρίβεια ταξινόμησης, η ευαισθησία και η ειδικότητα αξιολογήθηκαν ανά εβδομάδα θεραπείας (Πίνακας 6.3.3.1). Αξίζει να σημειωθεί ότι παρόλο που το προτεινόμενο πλαίσιο πέτυχε ακρίβεια πάνω από 0,72 ανεξάρτητα από την εβδομάδα θεραπείας (ακόμη και μετά το ορόσημο της εβδομάδας 3), η συνολική απόδοση του μοντέλου μειώνεται σε σχέση με την πρώιμη (εβδομάδα 1) πρόβλεψη, υποδεικνύοντας ότι οι τιμές των επιλεγμένων στο βέλτιστο μοντέλο χαρακτηριστικών εμφανίζουν σημαντικές διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας.

Πίνακας 6.3.3.1 Η απόδοση του προβλεπτικού μοντέλου ανά εβδομάδα ακτινοθεραπείας

Εβδομάδα / CBCT	Ακρίβεια	Ευαισθησία	Ειδικότητα
1 / 2	0.90**	0.95	0.86
2 / 3	0.85**	0.86	0.84
3 / 4	0.75*	0.76	0.74
4 / 5	0.72*	0.73	0.72

Σημείωση: Ο αστερίσκος αφορά δοκιμές μετάθεσης (1000 μεταθέσεις). ** $p < 0.01$

Συζήτηση

Στην τρέχουσα βιβλιογραφία, η προσαρμογή του πλάνου ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου φαίνεται αρκετά επίκαιρη και πολλά υποσχόμενη, ειδικά στην εποχή της κατευθυνόμενης ακτινοθεραπείας με εικόνα. Σε μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση 85 άρθρων που σχετίζονται με την προσαρμοζόμενη ακτινοθεραπεία και την

αναζήτηση των παραμέτρων και των κριτηρίων με βάση τα οποία κάποιος μπορεί να λάβει την απόφαση για προσαρμογή του πλάνου θεραπείας, προέκυψε το συμπέρασμα πως οι λόγοι που οδηγούν σε προσαρμογή του πλάνου είναι ανατομικές αποκλίσεις >1 cm στο εξωτερικό περίγραμμα των ανατομικών δομών, μέση απώλεια βάρους >10%, παραβίαση στη δόση κάλυψης των στόχων >5% και παραβίαση στη δόση των περιφερικών υγείων ιστών. (35) Ωστόσο, επιπρόσθετα από τη γνώμη των ειδικών, μια διαδικασία μηχανικής μάθησης φαίνεται περισσότερο από απαραίτητη για την υποβοήθηση και την αποσυμφόρηση της κλινικής πρακτικής.

Στην παρούσα μελέτη, προτάθηκε μια μεθοδολογία μηχανικής μάθησης για την πρόβλεψη πιθανών ανατομικών αλλοιώσεων κατά τη διάρκεια των ακτινοθεραπειών ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκαν μέθοδοι επιλογής χαρακτηριστικών και ταξινόμησης, χρησιμοποιώντας χαρακτηριστικά εικόνας σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου προκειμένου να προβλεφθούν σημαντικές ογκομετρικές αλλαγές στις παρωτίδες και/ή στο CTV κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα χαρακτηριστικά των εικόνων CBCT που αποκτήθηκαν μετά την ολοκλήρωση της πρώτης εβδομάδας ακτινοθεραπείας, το προτεινόμενο μοντέλο SVM εμφάνισε υψηλή ακρίβεια πρόβλεψης πιθανών ογκομετρικών αλλαγών μετά την 3η εβδομάδα θεραπείας RT, ενώ τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά εικόνας που θα μπορούσαν ενδεχομένως να αντικατοπτρίζουν την πορεία της ακτινοθεραπείας εντοπίστηκαν με βάση τα χαρακτηριστικά του όγκου και των παρωτίδων.

Όσον αφορά την απόδοση ταξινόμησης, το βέλτιστο μοντέλο SVM εμφάνισε ακρίβεια 0.90 (ευαισθησία 0.95, ειδικότητα 0.86), χρησιμοποιώντας έναν μικρό αριθμό χαρακτηριστικών εικόνας CBCT των παρωτίδων και των CTV περιοχών ενδιαφέροντος. Αν και, η αποτελεσματικότητα του της προτεινόμενης μεθοδολογίας αξιολογήθηκε περαιτέρω από τις χαμηλές τιμές p των δοκιμών μετάθεσης, πρέπει να σημειωθεί ότι η εκτίμηση ενός γενικού μοντέλου ανεξάρτητα από την εβδομάδα ακτινοθεραπείας είναι εξαιρετικά δύσκολη πρόκληση. Για τον σκοπό αυτό, η επακόλουθη αξιολόγηση των επιλεγμένων χαρακτηριστικών από τα CTV και τις παρωτίδες που υπολογίστηκαν μετά την ολοκλήρωση της 2-4 εβδομάδων ακτινοθεραπείας (CBCTs 3-5), εμφάνισε σημαντική μείωση στην απόδοση της ταξινόμησης.

Με την υπόθεση αυτή, μπορεί να ειπωθεί ότι οι επιπτώσεις της ακτινοβολίας έχουν μεγάλο αντίκτυπο στις εξαγόμενες παραμέτρους. Στην πραγματικότητα, τα στοιχεία δείχνουν ότι οι ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν στοματική βλεννογονίτιδα και οίδημα του βλεννογόνου των τοιχωμάτων του φάρυγγα και του λάρυγγα λόγω επαγόμενης αδενικής υπεραϊμίας, επηρεάζοντας τις τιμές του γκρι και επομένως τα υπολογισμένα χαρακτηριστικά εικόνας. (27,35,36)

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η φύση της μεθόδου με την οποία γίνεται επιλογή χαρακτηριστικών λαμβάνει υπόψη τη σημασία των χαρακτηριστικών με βάση τη συνολική απόδοση και μπορεί να μην σχετίζεται άμεσα με τις υποκείμενες ογκομετρικές αλλαγές κατά την ακτινοθεραπεία. Από αυτή την άποψη, το βέλτιστο υποσύνολο που λαμβάνεται μπορεί να είναι αποτέλεσμα άσχετης μείωσης θορύβου και στη συνέχεια βελτίωσης της ακρίβειας ταξινόμησης. (37) Λαμβάνοντας αυτό υπόψη, η υψηλή μεταβλητότητα χαρακτηριστικών, μεταξύ των διαφόρων θεμάτων, καθιστά μια συνολική εκτίμηση του μοντέλου πιο δύσκολη. Ως εκ τούτου, οι στατιστικές δοκιμές αποκάλυψαν σημαντικές διαφορές μόνο σε ένα μικρό ποσοστό του συνολικού αριθμού χαρακτηριστικών (3 στα 19). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μεταγενέστερη ανάλυση σχετικά με τις συσχετίσεις μεταξύ των όγκων του όγκου CTV και παρωτίδων και οι μεταβλητές που ενσωματώθηκαν στο βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών (μέσω συσχέτισης Pearson) αποκάλυψε ότι τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά δείχνουν γραμμική εξάρτηση με τους όγκους CTV/παρωτίδων μόνο σε ένα μικρό βαθμό (δοκιμάζοντας τη μηδενική υπόθεση της μη σχέσης μεταξύ των παρατηρούμενων φαινομένων (τιμή p μικρότερη από το επίπεδο σημαντικότητας 0,05)).

Αναφορικά με τα χαρακτηριστικά εικόνας που ενσωματώθηκαν στο βέλτιστο υποσύνολο, μόνο ένα μικρό κλάσμα του συνολικού 208 (104 για κάθε ROI) επιλέχθηκε ως το πιο ικανό να διαχωρίσει τις δύο κλάσεις, μειώνοντας την πολυπλοκότητα του παραγόμενου μοντέλου και υπονοώντας ότι δεν υπήρξε υπερπροσαρμογή κατά τις διαδικασίες επιλογής και ταξινόμησης χαρακτηριστικών. Ως εκ τούτου, τα περισσότερα από αυτά (13 στα 19) προέρχονται από το CTV ROI με τα χαρακτηριστικά του ROI των παρωτίδων να αντιπροσωπεύουν τη μειονοτική ομάδα (6 από 19). Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι το ROI του όγκου βρίσκεται εντός της περιοχής υψηλής δόσης κατά τη διάρκεια των ακτινοθεραπειών, οδηγώντας σε διακυμάνσεις της υφής για την πλειονότητα των περιπτώσεων-ασθενών, ενώ οι παρωτίδες είναι πιο προστατευμένες σε αντίθεση με την περιοχή του όγκου.

Σε αυτό το πλαίσιο, θα μπορούσε να υποθεθεί ότι η χρήση μόνο των χαρακτηριστικών απόδοσης επένδυσης CTV μπορεί να οδηγήσει σε παρόμοια απόδοση ταξινόμησης χωρίς την ανάγκη περίπλοκου σχεδιασμού 2-ROI του πλαισίου μηχανικής εκμάθησης. Ωστόσο, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική απώλεια πληροφοριών σε σχέση με την αλλαγή στην κάλυψη του όγκου από τη δέσμη που ευθύνεται για την υπερδοσολογία ακτινοβολίας των OAR. (4) Από την άλλη πλευρά, σε περίπτωση εφαρμογής της επιλογής χαρακτηριστικών σε χαρακτηριστικά CTV και παρωτίδων χωριστά (με σκοπό την αποσύνδεση των δύο ROI) και στη συνέχεια συνδυασμού των επακόλουθων υποσυνόλων, δεν θα λαμβάνεται υπόψη η πιθανή μεροληψία-bias- λόγω πιθανής υψηλής συσχέτισης των αντίστοιχων ομάδων. που οδηγεί στην ανάπτυξη αναξιόπιστων μοντέλων ταξινόμησης. (38)

Επιπλέον, τα χαρακτηριστικά που είναι ενσωματωμένα στο βέλτιστο μοντέλο ανήκουν σε 5 (από 7) οικογένειες χαρακτηριστικών με εξαίρεση μόνο τα χαρακτηριστικά σχήματος και το NGTDM. Αν και αυτό δεν υποδηλώνει ότι οι χρησιμοποιήσιμες πληροφορίες δεν μπορούν να εξαχθούν αυτές τις κατηγορίες, συνεπάγεται μειωμένη συμβολή αυτών των χαρακτηριστικών σε σύγκριση με τις άλλες οικογένειες χαρακτηριστικών στο διαχωρισμό των κλάσεων. (39) Παρόλα αυτά, η οικογένεια χαρακτηριστικών GLCM περιλαμβάνει τα χαρακτηριστικά «Difference Variance», «Maximum Probability», «Correlation» (επιλεγμένη τόσο στο CTV όσο και στο ROI των παρωτίδων) και «Cluster Prominence», υποδηλώνοντας χωρική διακύμανση σε επίπεδο γκρι εντός γειτονικών εικονοστοιχείων. Συμπερασματικά αξίζει να σημειωθεί, η δυνατότητα του GLCM χαρακτηριστικού "Cluster Prominence" να υποστηρίζει την πρόωπη διάκριση μεταξύ των κλάσεων, καθώς παρέχει ένα μέτρο μεταβλητότητας της έντασης, που μπορεί να ανιχνεύσει μικρές διαφορές έντασης μεταξύ των voxels εικόνας. (40) Επιπλέον, το χαρακτηριστικό "Difference Variance" έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ως προγνωστικός παράγοντας διότι συσχετίζεται με το μέτρο της ετερογένειας σε μια περιοχή ενδιαφέροντος. (41) Συνεπώς, η ικανότητα του να διαχωρίζει τις κλάσεις είναι σύμφωνη με προηγούμενες μελέτες στις οποίες το χαρακτηριστικό «Difference Variance» βρέθηκε να είναι προγνωστικό για τον τοπικό έλεγχο από τη δέσμη του όγκου σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε θεραπεία με χημειοακτινοθεραπεία. (42) Παρομοίως, το χαρακτηριστικό "Correlation" υποδεικνύει τοπική εξάρτηση σε επίπεδο γκρι από την υφή της περιοχής ενδιαφέροντος. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να διαφοροποιήσει δεδομένα μεταξύ καλοήθων και κακοήθων μεμονωμένων πνευμονικών όζων στον καρκίνο του πνεύμονα, (43) ενώ μια προηγούμενη μελέτη (σχετικά με το PG) ανέφερε ότι η τιμή του correlation φάνηκε να είναι μειωμένη σε έναν ακτινοβολημένο αδένα σε σύγκριση με έναν φυσιολογικό. (28)

Πρόσθετα χαρακτηριστικά GLCM έχουν επίσης αναφερθεί σε άλλους τύπους καρκίνου. Για παράδειγμα, το χαρακτηριστικό "Maximum Probability" έχει θεωρηθεί ως αποτελεσματικός μη επεμβατικός προγνωστικός βιοδείκτης για την παθολογική απόκριση από χημειοακτινοβολία πριν από τη χειρουργική επέμβαση για ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. (44) Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία για μια αξιόπιστη ερμηνεία της συσχέτισης του GLCM με των πρώιμες ανατομικές αλλοιώσεις σε καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, κάτι που απαιτεί περαιτέρω μελλοντική έρευνα. (45)

Η δυνατότητα "Grey Level Non-Uniformity" ορίστηκε επίσης ως σημαντική από τα CTV και τα ROI των παρωτίδων σε δύο οικογένειες χαρακτηριστικών (δηλαδή, GLDM και GLSZM). Είναι ενδιαφέρον ότι και στις δύο περιπτώσεις η μέση (και η διάμεση) τιμή μετά την εβδομάδα 1 των σημαντικών αλλαγών (κατηγορία 2) είναι υψηλότερη από τη μη σημαντική (κατηγορία 1). Αν και δεν βρέθηκε καμία στατιστική διαφορά, αυτό το γεγονός επιβεβαιώνεται με άλλες μελέτες που δείχνουν ότι μικρότερες τιμές «Grey Level Non-Uniformity» εμφανίζονται σε περιοχές ενδιαφέροντος με υψηλότερη ομοιομορφία και

υποδηλώνουν ότι η «Grey Level Non-Uniformity» συνδέεται με την απόκριση στη θεραπεία του καρκίνου όσον αφορά την ακτινοθεραπεία. (46) Σε άλλες ερευνητικές εργασίες έχουν προτείνει τη χρήση της εικόνας CT για τον υπολογισμό του «Grey Level Non-Uniformity» ως δείκτη πρόβλεψης για προσαρμοστική ακτινοθεραπεία και για τοπική αποτυχία (επιμονή ή επανεμφάνιση της νόσου) σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. (47,48) Με παρόμοιο τρόπο, το χαρακτηριστικό "Kurtosis" μετρά την αιχμή της κατανομής των τιμών του γκρι, την πολυπλοκότητα της και κατ' επέκταση την ετερογένεια του όγκου. Σε συμφωνία με πρόσφατες μελέτες, τα αποτελέσματά μας έδειξαν υψηλότερη «κύρτωση» στη μη σημαντική ομάδα ασθενών, καθώς οι αυξημένες τιμές συσχετίζονται με πιο ομοιογενείς ROI, οι οποίες τείνουν να έχουν καλύτερη ανταπόκριση στην ακτινοθεραπεία. (23,49)

Ενώ η προτεινόμενη μεθοδολογία στη τρέχουσα μελέτη εμφανίζει υψηλή απόδοση, η συνολική αξιοπιστία των επιλεγμένων χαρακτηριστικών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη με προσοχή. Το βασικό μέλημα είναι ότι οι εξαγόμενες τιμές των χαρακτηριστικών ενδέχεται να επηρεαστούν από την απόκτηση και το χειρισμό δεδομένων. (50) Αυτό καταδεικνύεται επίσης σε προηγούμενες εργασίες που μελετούν τις δυνατότητες των χαρακτηριστικών εικόνας κατά τη διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων, υποδεικνύοντας ότι τα πολλαπλά βήματα που σχετίζονται με την απόκτηση εικόνας, την προ και μετά επεξεργασία της και την εξαγωγή χαρακτηριστικών μπορούν να επηρεάσουν τις τιμές που υπολογίζονται στα χαρακτηριστικά και συνεπώς την αναπαραγωγικότητα των αποτελεσμάτων. (51) Από αυτή την άποψη, επιλέξαμε να αποφύγουμε τη χρήση απόλυτων τιμών των χαρακτηριστικών, λαμβάνοντας έτσι τις διαφορετικές ιδιότητες εικόνας από τους ασθενείς και συγκρίνοντας τις ποσοστιαίες μεταβολές των χαρακτηριστικών εικόνας σε σχέση με την CBCT εικόνα αναφοράς (CBCT 1) με τις εικόνες των επόμενων εβδομάδων, χρησιμοποιώντας τις ίδιες παραμέτρους λήψης. Ως εκ τούτου, οι ληφθείσες εικόνες CBCT κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας είχαν το ίδιο οπτικό πεδίο, kVp, πάχος τομής κ.λπ. με την εικόνα αναφοράς.

Συμπερασματικά να πούμε πως σε αυτή τη μελέτη, εφαρμόστηκε ένα μοντέλο πρόωμης προγνωστικής μηχανικής μάθησης για τον εντοπισμό πιθανών ανατομικών αλλαγών για ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που έλαβαν ακτινοθεραπεία. Η προτεινόμενη μεθοδολογία ήταν επιτυχής στην απόκτηση υψηλής απόδοσης ταξινόμησης από την 1η εβδομάδα θεραπείας. Επιπλέον, μπόρεσε να προσδιορίσει σημαντικά χαρακτηριστικά που βασίζονται στην εικόνα, παρέχοντας πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με σημαντικές μεταβολές του όγκου του όγκου και των παρωτίδων και έτσι ανοίγει το δρόμο για έναν πιο αυστηρό, γρήγορο και οικονομικό σχεδιασμό προσαρμογής του πλάνου θεραπείας.

Αναφορές

1. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *The Lancet* [Internet]. 2008 May [cited 2020 Jun 3];371(9625):1695–709. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360860728X>
2. Kong VC, Marshall A, Chan HB. Cone Beam Computed Tomography: The Challenges and Strategies in Its Application for Dose Accumulation. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences* [Internet]. 2016 Mar [cited 2020 Jun 18];47(1):92–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1939865415002775>
3. Mnejja W, Daoud H, Fourati N, Sahnoun T, Siala W, Farhat L, et al. Dosimetric impact on changes in target volumes during intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 Sep 10];25(1):41–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1507136719301117>
4. Kaur I, Rawat S, Ahlawat P, Kakria A, Gupta G, Saxena U, et al. Dosimetric impact of setup errors in head and neck cancer patients treated by image-guided radiotherapy. *J Med Phys* [Internet]. 2016 [cited 2020 Sep 10];41(2):144. Available from: <http://www.jmp.org.in/text.asp?2016/41/2/144/181640>
5. Pota M, Scalco E, Sanguineti G, Farneti A, Cattaneo GM, Rizzo G, et al. Early prediction of radiotherapy-induced parotid shrinkage and toxicity based on CT radiomics and fuzzy classification. *Artificial Intelligence in Medicine* [Internet]. 2017 Sep [cited 2020 Dec 10];81:41–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0933365717301112>
6. Heukelom J, Kantor ME, Mohamed ASR, Elhalawani H, Kocak-Uzel E, Lin T, et al. Differences between planned and delivered dose for head and neck cancer, and their consequences for normal tissue complication probability and treatment adaptation. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 Jun 12];142:100–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814019330270>
7. Figen M, Çolpan Öksüz D, Duman E, Prestwich R, Dyker K, Cardale K, et al. Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Evaluation of Triggered Adaptive Replanning in Routine Practice. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Nov 12 [cited 2021 Jun 16];10:579917. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.579917/full>
8. Iliadou V, Economopoulos TL, Karaiskos P, Kouloulis V, Platoni K, Matsopoulos GK. Deformable image registration to assist clinical decision for radiotherapy treatment adaptation for head and neck cancer patients. *Biomed Phys Eng Express* [Internet]. 2021 Sep

- 1 [cited 2021 Nov 1];7(5):055012. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/2057-1976/ac14d1>
9. Karaca S, Kırılı M. Adaptive radiation therapy for cervical esophageal cancer: dosimetric and volumetric analysis. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Jun 12];10(3):506–12. Available from: <http://jgo.amegroups.com/article/view/27168/20946>
 10. Green OL, Henke LE, Hugo GD. Practical Clinical Workflows for Online and Offline Adaptive Radiation Therapy. *Seminars in Radiation Oncology* [Internet]. 2019 Jul [cited 2020 Sep 10];29(3):219–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105342961930013X>
 11. Sonke JJ, Aznar M, Rasch C. Adaptive Radiotherapy for Anatomical Changes. *Seminars in Radiation Oncology* [Internet]. 2019 Jul [cited 2020 Sep 10];29(3):245–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053429619300165>
 12. Wang H, Xue J, Chen T, Qu T, Barbee D, Tam M, et al. Adaptive radiotherapy based on statistical process control for oropharyngeal cancer. *J Appl Clin Med Phys* [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 Nov 1];21(9):171–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acm2.12993>
 13. Tanooka M, Doi H, Ishida T, Kitajima K, Wakayama T, Sakai T, et al. Usability of Deformable Image Registration for Adaptive Radiotherapy in Head and Neck Cancer and an Automatic Prediction of Replanning. *IJMPCCERO* [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 1];06(01):10–20. Available from: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/ijmpccero.2017.61002>
 14. Kavanaugh J, Roach M, Ji Z, Fontenot J, Hugo GD. A method for predictive modeling of tumor regression for lung adaptive radiotherapy. *Med Phys* [Internet]. 2021 May [cited 2021 Oct 26];48(5):2083–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.14529>
 15. Ramella S, Fiore M, Greco C, Cordelli E, Sicilia R, Merone M, et al. A radiomic approach for adaptive radiotherapy in non-small cell lung cancer patients. Ahmad A, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2018 Nov 21 [cited 2021 Oct 26];13(11):e0207455. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0207455>
 16. Zhao S, Mahon RN, Mukhopadhyay ND, Hugo GD, Weiss E. Changes in Radiomic Features During Radiation Therapy as Predictors for Outcome in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* [Internet]. 2018 Nov [cited 2022 Mar 20];102(3):S71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301618311933>

17. Peng Z, Wang Y, Wang Y, Jiang S, Fan R, Zhang H, et al. Application of radiomics and machine learning in head and neck cancers. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 26];17(2):475–86. Available from: <https://www.ijbs.com/v17p0475.htm>
18. Giraud P, Giraud P, Gasnier A, El Ayachy R, Kreps S, Foy JP, et al. Radiomics and Machine Learning for Radiotherapy in Head and Neck Cancers. *Front Oncol* [Internet]. 2019 Mar 27 [cited 2021 Nov 1];9:174. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.00174/full>
19. Guha A, Connor S, Anjari M, Naik H, Siddiqui M, Cook G, et al. Radiomic analysis for response assessment in advanced head and neck cancers, a distant dream or an inevitable reality? A systematic review of the current level of evidence. *BJR* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Jan 25];93(1106):20190496. Available from: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20190496>
20. Zhou N, Chu C, Dou X, Chen W, He J, Yan J, et al. Early evaluation of radiation-induced parotid damage in patients with nasopharyngeal carcinoma by T2 mapping and mDIXON Quant imaging: initial findings. *Radiat Oncol* [Internet]. 2018 Dec [cited 2022 Jan 25];13(1):22. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-018-0970-9>
21. Cui S, Tseng H, Pakela J, Ten Haken RK, El Naqa I. Introduction to machine and deep learning for medical physicists. *Med Phys* [Internet]. 2020 May [cited 2022 Mar 20];47(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.14140>
22. Huynh E, Hosny A, Guthier C, Bitterman DS, Petit SF, Haas-Kogan DA, et al. Artificial intelligence in radiation oncology. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 Mar 20];17(12):771–81. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-020-0417-8>
23. Zhang AD, Su XH, Wang YF, Shi GF, Han C, Zhang N. Predicting the effects of radiotherapy based on diffusion kurtosis imaging in a xenograft mouse model of esophageal carcinoma. *Exp Ther Med* [Internet]. 2021 Feb 5 [cited 2022 Jan 25];21(4):327. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2021.9758>
24. Liu Y, Shi H, Huang S, Chen X, Zhou H, Chang H, et al. Early prediction of acute xerostomia during radiation therapy for nasopharyngeal cancer based on delta radiomics from CT images. *Quant Imaging Med Surg* [Internet]. 2019 Jul [cited 2022 Mar 8];9(7):1288–302. Available from: <http://qims.amegroups.com/article/view/27545/24691>
25. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics

approach. *Nat Commun* [Internet]. 2014 Sep 22 [cited 2022 Mar 20];5(1):4006. Available from: <http://www.nature.com/articles/ncomms5006>

26. Sheikh K, Lee SH, Cheng Z, Lakshminarayanan P, Peng L, Han P, et al. Predicting acute radiation induced xerostomia in head and neck Cancer using MR and CT Radiomics of parotid and submandibular glands. *Radiat Oncol* [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Mar 20];14(1):131. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-019-1339-4>

27. Gehani A, Sen S, Chatterjee S, Mukhopadhyay S. Imaging Features of Postradiotherapy Changes in Head and Neck Cancers. *Indian J Radiol Imaging* [Internet]. 2021 Jul [cited 2022 Mar 20];31(03):661–9. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0041-1735921>

28. Yang X, Tridandapani S, Beitler JJ, Yu DS, Yoshida EJ, Curran WJ, et al. Ultrasound GLCM texture analysis of radiation-induced parotid-gland injury in head-and-neck cancer radiotherapy: An *in vivo* study of late toxicity: Ultrasound assessment of post-RT parotid gland. *Med Phys* [Internet]. 2012 Aug 30 [cited 2022 Mar 29];39(9):5732–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.4747526>

29. Panek R, Welsh L, Baker LCJ, Schmidt MA, Wong KH, Riddell AM, et al. Noninvasive Imaging of Cycling Hypoxia in Head and Neck Cancer Using Intrinsic Susceptibility MRI. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Mar 29];23(15):4233–41. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-16-1209>

30. Kikinis R, Pieper SD, Vosburgh KG. 3D Slicer: A Platform for Subject-Specific Image Analysis, Visualization, and Clinical Support. In: Jolesz FA, editor. *Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2014 [cited 2021 Nov 1]. p. 277–89. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-7657-3_19

31. Avery E, Sanelli PC, Aboian M, Payabvash S. Radiomics: A Primer on Processing Workflow and Analysis. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* [Internet]. 2022 Apr [cited 2022 May 16];43(2):142–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887217122000154>

32. Kakkos I, Dimitrakopoulos GN, Sun Y, Yuan J, Matsopoulos GK, Bezerianos A, et al. EEG Fingerprints of Task-Independent Mental Workload Discrimination. *IEEE J Biomed Health Inform* [Internet]. 2021 Oct [cited 2022 Jun 25];25(10):3824–33. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9444793/>

33. Kakkos I, Ventouras EM, Asvestas PA, Karanasiou IS, Matsopoulos GK. A condition-independent framework for the classification of error-related brain activity. *Med Biol Eng Comput* [Internet]. 2020 Mar [cited 2022 Jun 25];58(3):573–87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11517-019-02116-5>
34. Golland P, Liang F, Mukherjee S, Panchenko D. Permutation Tests for Classification. In: Auer P, Meir R, editors. *Learning Theory* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005 [cited 2022 Jun 25]. p. 501–15. (Hutchison D, Kanade T, Kittler J, Kleinberg JM, Mattern F, Mitchell JC, et al., editors. *Lecture Notes in Computer Science*; vol. 3559). Available from: http://link.springer.com/10.1007/11503415_34
35. Glastonbury CM, Parker EE, Hoang JK. The Postradiation Neck: Evaluating Response to Treatment and Recognizing Complications. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 2010 Aug [cited 2022 Mar 8];195(2):W164–71. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.09.4122>
36. Saito N, Nadgir RN, Nakahira M, Takahashi M, Uchino A, Kimura F, et al. Posttreatment CT and MR Imaging in Head and Neck Cancer: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics* [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Mar 20];32(5):1261–82. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.325115160>
37. Haufe S, Meinecke F, Görgen K, Dähne S, Haynes JD, Blankertz B, et al. On the interpretation of weight vectors of linear models in multivariate neuroimaging. *NeuroImage* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Jun 26];87:96–110. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811913010914>
38. Toloşi L, Lengauer T. Classification with correlated features: unreliability of feature ranking and solutions. *Bioinformatics* [Internet]. 2011 Jul [cited 2022 Jun 26];27(14):1986–94. Available from: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article-lookup/doi/10.1093/bioinformatics/btr300>
39. Luo HS, Chen YY, Huang WZ, Wu SX, Huang SF, Xu HY, et al. Development and validation of a radiomics-based model to predict local progression-free survival after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell cancer. *Radiat Oncol* [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Apr 1];16(1):201. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-021-01925-z>
40. Yip SSF, Liu Y, Parmar C, Li Q, Liu S, Qu F, et al. Associations between radiologist-defined semantic and automatically computed radiomic features in non-small cell lung cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec [cited 2022 Mar 30];7(1):3519. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-02425-5>

41. Soufi M, Arimura H, Nakamoto T, Hirose T aki, Ohga S, Umezu Y, et al. Exploration of temporal stability and prognostic power of radiomic features based on electronic portal imaging device images. *Physica Medica* [Internet]. 2018 Feb [cited 2022 Mar 29];46:32–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179717306324>
42. Bogowicz M, Riesterer O, Ikenberg K, Stieb S, Moch H, Studer G, et al. Computed Tomography Radiomics Predicts HPV Status and Local Tumor Control After Definitive Radiochemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* [Internet]. 2017 Nov [cited 2022 Feb 28];99(4):921–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301617310118>
43. McNitt-Gray MF, Hart EM, Wyckoff N, Sayre JW, Goldin JG, Aberle DR. A pattern classification approach to characterizing solitary pulmonary nodules imaged on high resolution CT: Preliminary results. *Med Phys* [Internet]. 1999 Jun [cited 2022 Mar 30];26(6):880–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.598603>
44. Coroller TP, Agrawal V, Huynh E, Narayan V, Lee SW, Mak RH, et al. Radiomic-Based Pathological Response Prediction from Primary Tumors and Lymph Nodes in NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2017 Mar [cited 2022 Mar 30];12(3):467–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086416335341>
45. Yu T ting, Lam S kit, To L hang, Tse K yan, Cheng N yi, Fan Y nam, et al. Pretreatment Prediction of Adaptive Radiation Therapy Eligibility Using MRI-Based Radiomics for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *Front Oncol* [Internet]. 2019 Oct 16 [cited 2021 Oct 26];9:1050. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.01050/full>
46. Ganeshan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer Imaging* [Internet]. 2013 [cited 2022 Feb 1];13(1):140–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3613789/>
47. Alves N, Dias J, Ventura T, Mateus J, Capela M, Khouri L, et al. Predicting the Need for Adaptive Radiotherapy in Head and Neck Patients from CT-Based Radiomics and Pre-treatment Data. In: Gervasi O, Murgante B, Misra S, Garau C, Blečić I, Taniar D, et al., editors. *Computational Science and Its Applications – ICCSA 2021* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cited 2021 Oct 4]. p. 429–44. (Lecture Notes in Computer Science; vol. 12953). Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-86976-2_29
48. Kuno H, Qureshi MM, Chapman MN, Li B, Andreu-Arasa VC, Onoue K, et al. CT Texture Analysis Potentially Predicts Local Failure in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Treated with Chemoradiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2017 Dec

[cited 2022 Feb 1];38(12):2334–40. Available from: <http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A5407>

49. Mroz EA, Rocco JW. Intra-tumor heterogeneity in head and neck cancer and its clinical implications. *World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery* [Internet]. 2016 Jun [cited 2022 Feb 28];2(2):60–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2095881116300191>

50. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging—“how-to” guide and critical reflection. *Insights Imaging* [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 Feb 2];11(1):91. Available from: <https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-020-00887-2>

51. Chiesa-Estomba, Echaniz, Larruscain, Gonzalez-Garcia, Sistiaga-Suarez, Graña. Radiomics and Texture Analysis in Laryngeal Cancer. Looking for New Frontiers in Precision Medicine through Imaging Analysis. *Cancers* [Internet]. 2019 Sep 20 [cited 2022 Jan 25];11(10):1409. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/10/1409>

Κεφάλαιο 7 Συμπεράσματα και μελλοντικές προεκτάσεις

Στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής αποτελεί ο υπολογισμός των ανατομικών μεταβολών στον καρκινικό όγκο και στους γύρω υγιείς ιστούς με χρήση τεχνικών affine και ελαστικής ευθυγράμμισης εικόνων καθώς επίσης και η κατασκευή προβλεπτικού μοντέλου που θα μπορεί από τις αρχικές συνεδρίες ακτινοθεραπείας των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου να προβλέπει εάν ένας ασθενής θα εμφανίσει σημαντικές μεταβολές στις ανατομικές δομές του μετά την 3η εβδομάδα θεραπειών, χρησιμοποιώντας χαρακτηριστικά εικόνας. Για την επίτευξη των στόχων αυτών, συλλέχθηκαν ανώνυμα δεδομένα από ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία με γραμμικό επιταχυντή με δέσμες φωτονίων και έχουν ολοκληρώσει τη διαδικασία της ακτινοβολήσής τους. Οι εικόνες που συγκεντρώθηκαν για τη μελέτη αφορούν εικόνες υπολογιστικής τομογραφίας (YT) σχεδιασμού θεραπείας των ασθενών μαζί με τις καθημερινές IGRT CBCT εικόνες τους, και τα RTStructure αρχεία από τον σχεδιασμό των ανατομικών δομών.

Στο πρώτο μέρος της διδακτορικής διατριβής (κεφάλαια 2-4) γίνεται πρώτον, μια σύντομη περιγραφή σχετικά με την ασθένεια του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, τους τρόπους διάγνωσης και θεραπείας του, τα στάδια της κλινικής πρακτικής κατά την ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, καθώς επίσης και των παρενεργειών που δημιουργούνται με την εμφάνιση ανατομικών μεταβολών κατά τη διάρκεια των συνεδριών ακτινοθεραπείας ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.

Δεύτερον, ορίζεται η ευθυγράμμιση της εικόνας και γίνεται παρουσίαση των γεωμετρικών μετασχηματισμών ευθυγράμμισης (συμπαγείς, affine, προβολικούς ή καμπυλόγραμμους) με τους οποίους γίνεται η ταύτιση μεταξύ δυο σετ δεδομένων. Επιπλέον, αναφέρονται οι κατηγορίες των μεθόδων ευθυγράμμισης ανάλογα τον βαθμό παρέμβασης από τον χρήστη καθώς επίσης και οι μέθοδοι βελτιστοποίησης των παραμέτρων της ευθυγράμμισης, που οδηγούν στο καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Επιπλέον, παρουσιάζονται οι μέθοδοι με τις οποίες γίνεται αξιολόγηση της επιτυχίας των τεχνικών της ευθυγράμμισης των εικόνων.

Τέλος, παρουσιάζεται η μεθοδολογία των τεχνικών συμπαγούς και ελαστικής ευθυγράμμισης, που αναπτύχθηκε έτσι ώστε να ευθυγραμμιστούν οι αξονικές σχεδιασμού του πλάνου των ασθενών με τις CBCT εικόνες κατά την καθοδηγούμενη από την εικόνα ακτινοθεραπεία τους και να υπολογιστούν οι μαθηματικοί μετασχηματισμοί, που εφαρμόζοντας τους στις αρχικές ανατομικές δομές θα οδηγήσουν στη δημιουργία των ανατομικών δομών στην αρχή της κάθε εβδομάδας θεραπείας. Με τον τρόπο αυτό έγινε υπολογισμός των ανατομικών μεταβολών δομών ενδιαφέροντος όπως το CTV και οι παρωτίδες και βρέθηκε ο αριθμός των ασθενών που εμφάνισε σοβαρές ανατομικές μεταβολές μετά την 3^η εβδομάδα θεραπειών. Επιπλέον, παρουσιάζεται η αξιολόγηση της

ευθυγράμμισης και ποιοτικά, οπτικά και από ειδικούς καθώς και ποσοτικά, χρησιμοποιώντας τις τεχνικές αξιολόγησης της επιτυχίας της ευθυγράμμισης.

Κατά το πρώτο μέρος της διατριβής προέκυψε πληθώρα σημαντικών συμπερασμάτων. Πρώτον, ο προτεινόμενος συνδιασμός συμπαγούς ευθυγράμμισης με affine μετασχηματισμούς με ελαστική ευθυγράμμιση με Demons μετασχηματισμούς οδήγησε σε επιτυχή ευθυγράμμιση της αρχικής αξονικής του κάθε ασθενή με τις εβδομαδιαίες CBCT εικόνες του, παρά τις μεγάλες αρχικές τους γεωμετρικές διαφορές, στον ελάχιστο δυνατό χρόνο. Ο ελάχιστος χρόνος είναι απαίτηση όταν ένα σύστημα προορίζεται για υποστήριξη της κλινικής πρακτικής και στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής οι χρόνοι που επιτεύχθηκαν ήταν περίπου 8 δευτερόλεπτα για την affine ευθυγράμμιση και 200 για την ελαστική.

Δεύτερον, οι αρχικά σχεδιασμένες από τους κλινικούς ανατομικές δομές που παραμορφώθηκαν αυτόματα με την εφαρμογή των υπολογιζόμενων μετασχηματισμών παρουσίασαν πολύ καλή συμφωνία με τις σχεδιασμένες από τους ειδικούς ανατομικές δομές. Τρίτον, παρατηρήθηκε πως από τους 40 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, οι 19 εμφάνισαν μεγάλες μεταβολές στον όγκο (>20%) του CTV ή των παρωτίδων μετά την 3^η εβδομάδα των θεραπειών, συμφωνώντας με τη διεθνή βιβλιογραφία και για τον λόγο αυτό θα έπρεπε να έχει παρακολουθηθεί η πορεία της θεραπείας τους για αναγκαιότητα προσαρμογής του πλάνου θεραπείας.

Τέλος, μετά τις στατιστικές αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις ποσοστιαίες μεταβολές του όγκου του CTV και του όγκου των παρωτίδων ανά εβδομάδα θεραπείας. Μια σημαντική συμβολή της προτεινόμενης μεθοδολογίας στην κλινική πράξη αφορά τη δυνατότητα χρήσης των παραμορφωμένων από τους μετασχηματισμούς αρχικών αξονικών ΥΤ, οι οποίες μπορούν να εισαχθούν στο σύστημα σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας και να γίνει επάνω σε αυτές (και στις μετασχηματισμένες ανατομικές δομές που περιέχουν) υπολογισμός της δόσης από το προϋπάρχον πλάνο θεραπείας, αποφεύγοντας την εκ νέου ακτινοβολήση των ασθενών για τη λήψη νέας απεικονιστικής εικόνας.

Στο δεύτερο μέρος (κεφάλαια 5-6) παρουσιάζεται μια συνοπτική περιγραφή των κατηγοριών των αλγορίθμων μηχανικής μάθησης καθώς επίσης και τα βασικά στάδια για την κατασκευή προβλεπτικών μοντέλων με μεθόδους μηχανικής μάθησης. Επιπλέον, παρουσιάζονται οι κατηγορίες των χαρακτηριστικών των ασθενών που χρησιμοποιούνται κατά την κατασκευή προβλεπτικών μοντέλων, με πιο κυρίαρχα να είναι τα radiomics, που αφορούν χαρακτηριστικά εικόνας από τις αξονικές των ασθενών και τέλος γίνεται παρουσίαση της βιβλιογραφίας που σχετίζεται με τη χρήση μηχανικής μάθησης και των radiomics στην ακτινοθεραπεία. Τέλος, παρουσιάζεται η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε για την πρόβλεψη της αναγκαιότητας προσαρμογής του πλάνου θεραπείας ασθενών με καρκίνο

κεφαλής και τραχήλου, λόγω εμφάνισης σημαντικών ανατομικών μεταβολών. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται η διαδικασία εξαγωγής των χαρακτηριστικών εικόνας από τις CBCT εικόνες των ασθενών για τις ανατομικές δομές του CTV και των παρωτίδων και η μεθοδολογία επιλογής των καταλληλότερων χαρακτηριστικών για την κατασκευή του βέλτιστου προβλεπτικού μοντέλου με χρήση της Recursive Feature Elimination with Correlation Bias (RFE-CBR) μεθόδου, σε συνδυασμό με τους ταξινομητές Support Vector Machines (SVM) για την κατασκευή του προβλεπτικού μοντέλου που δύναται να προβλέπει σε ικανοποιητικό βαθμό ανατομικές αλλαγές ασθενών, μετά την 3η εβδομάδα των ακτινοθεραπειών τους.

Κατά το δεύτερο μέρος της παρούσας διδακτορικής διατριβής προέκυψαν ποικίλα συμπεράσματα. Πρώτον, το προτεινόμενο προβλεπτικό μοντέλο που δημιουργήθηκε με SVM αλγόριθμο και αξιολογήθηκε με την τεχνική LOO εμφάνισε υψηλή ακρίβεια στην πρόβλεψη ασθενών που ενδέχεται να εμφανίζουν σοβαρές ανατομικές μεταβολές μετά την 3η εβδομάδα των θεραπειών τους, αξιοποιώντας δεδομένα και χαρακτηριστικά εικόνας από το τέλος της 1^{ης} εβδομάδας των ακτινοθεραπειών τους. Η ακρίβεια πρόβλεψης του μοντέλου υπολογίστηκε στο 0.90 και τα χαρακτηριστικά εικόνας που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο και επιλέχθηκαν με βάση την διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών RFE CBR υπολογίστηκαν στις ανατομικές δομές ενδιαφέροντος CTV και παρωτίδων σε εικόνες CBCT.

Δεύτερον, στο βέλτιστο μοντέλο ενσωματώθηκαν 19 από τα 208 χαρακτηριστικά (104 ανά περιοχή ενδιαφέροντος). Τα 13 χαρακτηριστικά προέρχονταν από το ROI του CTV, ενώ τα υπόλοιπα 6 προέρχονταν από το ROI των παρωτίδων. Τρίτον, 5 από τις 7 οικογένειες χαρακτηριστικών συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο με την οικογένεια GLCM να κατέχει τα περισσότερα από τα χαρακτηριστικά που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο, όπως για παράδειγμα το Difference Variance, το Correlation και το Maximum Probability. Η κατηγορία GLCM αφορά τη διακύμανση των τιμών του γκρι σε μια περιοχή ενδιαφέροντος.

Τέλος, ένα χαρακτηριστικό που συμπεριλήφθηκε στο μοντέλο και έχει σχολιαστεί αρκετά στη σχετική βιβλιογραφία είναι το GreyLevelNonUniformity (GLNU) από τις οικογένειες χαρακτηριστικών GLDM και GLSZM. Μικρότερες τιμές του GLNU παρατηρούνται σε περιοχές με μεγαλύτερη ομοιομορφία μεταξύ των τιμών του γκρι. Μεγαλύτερη ομοιομορφία αναμένεται σε ασθενείς με καλύτερη απόκριση στη θεραπεία, επομένως οι ασθενείς με μεγαλύτερες ανατομικές μεταβολές και καλύτερη απόκριση στη θεραπεία αναμένεται να έχουν χαμηλότερες τιμές GLNU και μείωση στις ποσοστιαίες τιμές αυτού του χαρακτηριστικού.

Επομένως, παρουσιάζει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον, η παρακολούθηση των τιμών του εν λόγω χαρακτηριστικού στην κλινική πράξη έτσι ώστε να επιβεβαιωθούν τα ευρήματα των μελετών και στην κλινική πράξη και το GLNU να αποτελέσει σημαντικό και έγκαιρο

βιοδείκτη για πιθανή εμφάνιση σημαντικών ανατομικών μεταβολών στην πορεία των ακτινοθεραπειών ενός ασθενούς. Επιπλέον, θα είχε ενδιαφέρον η έρευνα να συνεχιστεί με την συγκέντρωση επιπλέον δεδομένων από ασθενείς και την κατασκευή προβλεπτικών μοντέλων που να βασίζονται μόνο σε δεδομένα από το CTV ή μόνο σε δεδομένα από τις παρωτίδες, ώστε να ερευνηθεί το εάν θα υπάρχει ταύτιση των αποτελεσμάτων, με τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Τέλος, θα είχε ενδιαφέρον η επέκταση της προτεινόμενης σε αυτήν την διατριβή μεθοδολογίας σε άλλους τύπους καρκίνου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Ποσοστιαίες μεταβολές του όγκου του CTV (επί του αρχικά μετασχηματισμένου στην CBCT1 CTV) πριν την έναρξη των θεραπειών, μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης}, 2^{ης}, 3^{ης}, 4^{ης} και 5^{ης} εβδομάδας ακτινοθεραπειών για 40 ασθενείς.

Ασθενής	Μετά την 1 ^η εβδομάδα	Μετά την 2 ^η εβδομάδα	Μετά την 3 ^η εβδομάδα	Μετά την 4 ^η εβδομάδα	Μετά την 5 ^η εβδομάδα
1	-5.36	-0.31	2.50	2.26	18.25
2	-6.28	-5.71	-1.27	-7.84	-14.46
3	0.68	2.40	2.42	-0.09	-9.23
4	3.11	5.29	-0.31	1.72	2.40
5	4.49	9.31	0.21	4.77	-0.01
6	-2.22	6.70	8.81	7.01	3.36
7	7.26	-3.12	-4.95	-6.65	-7.06
8	-13.49	-55.75	-38.32	-48.21	-32.97
9	-0.04	2.44	3.81	6.51	6.69
10	-5.07	-7.25	-5.14	-4.75	-10.59
11	6.46	1.44	4.31	3.29	9.51
12	0.54	0.07	8.54	3.12	12.60
13	-0.01	10.66	4.32	9.58	11.37
14	-4.19	-7.17	-3.82	-8.95	-8.99
15	-1.04	1.30	-2.11	-4.31	-5.62
16	-2.34	-7.32	-10.86	-10.02	-12.36
17	-0.23	0.07	-1.29	-0.87	-1.82
18	-10.83	-13.37	-16.42	-20.27	-22.58
19	-0.47	-0.75	-2.52	-0.85	-5.87
20	-0.27	-1.05	-7.43	-2.10	-6.24
21	2.05	2.71	3.01	0.39	5.00
22	-24.19	-30.27	-22.93	-31.23	-14.24
23	-2.54	-5.72	-6.82	0.62	-3.58
24	-0.77	-3.94	-6.77	-8.28	-11.31
25	-3.60	-4.39	-2.84	-2.73	-1.98
26	-3.94	-5.05	-2.59	-8.61	-10.69
27	3.41	4.85	1.33	6.95	2.84

28	-3.99	-2.46	-2.83	-3.26	-4.19
29	-4.31	-7.05	-7.86	-6.00	-10.97
30	4.93	-0.41	0.06	2.84	2.66
31	-1.19	-2.97	-8.64	-13.58	-20.45
32	-2.21	6.13	3.75	-2.39	0.65
33	-3.36	-2.44	-4.54	-5.80	-12.58
34	-0.01	2.52	7.21	0.66	0.57
35	4.21	0.89	-0.61	-1.20	-4.28
36	7.89	10.98	0.92	-14.99	-17.17
37	-1.39	-6.92	-6.92	-11.41	-14.38
38	8.39	-0.67	6.00	11.75	1.65
39	14.88	15.65	16.30	12.87	-0.43
40	-1.71	-2.11	-5.42	-6.49	-4.29

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

Ποσοστιαίες μεταβολές του όγκου των παρωτίδων (επί των αρχικά μετασχηματισμένων στην CBCT1 παρωτίδων) πριν την έναρξη των θεραπειών, μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης}, 2^{ης}, 3^{ης}, 4^{ης} και 5^{ης} εβδομάδας ακτινοθεραπειών για 40 ασθενείς.

Ασθενής	Μετά την 1 ^η εβδομάδα	Μετά την 2 ^η εβδομάδα	Μετά την 3 ^η εβδομάδα	Μετά την 4 ^η εβδομάδα	Μετά την 5 ^η εβδομάδα
1	-1.44	-7.21	-14.42	-12.02	-15.38
2	-8.28	-8.28	-9.66	-27.59	-29.66
3	12.55	15.90	-13.81	-7.95	-5.86
4	-0.35	-7.96	-10.73	-10.73	-13.49
5	8.66	0.60	-3.88	-17.31	-19.22
6	10.50	-1.50	-6.50	-5.50	-9.00
7	-15.20	-10.93	-9.98	-28.03	-29.93
8	-2.29	-9.92	-6.11	-3.82	-7.63
9	-2.29	-3.33	-2.29	-0.21	-2.29
10	3.98	2.47	4.36	-0.57	-0.57
11	9.21	7.67	5.12	-14.58	-15.09
12	2.30	-3.45	-3.45	-2.87	-10.34
13	-0.83	4.17	-10.42	22.50	37.50
14	-16.99	-22.56	-29.53	-33.43	-24.51
15	-32.66	-31.99	-30.30	-31.65	-40.07
16	-7.69	-13.85	-12.31	-23.85	-24.62
17	0.26	1.04	-14.25	-12.18	-13.21
18	2.96	-1.14	1.14	3.19	12.07
19	-9.91	-6.90	-13.79	-27.16	-21.55
20	-22.77	-36.16	-36.16	-40.63	-39.73
21	-10.58	-18.27	-19.71	-40.38	-39.90
22	-3.76	-11.60	-7.84	-14.73	-16.30
23	-8.23	-7.59	-5.70	-5.70	-14.56
24	-7.84	-16.67	-22.55	-23.53	-22.55
25	0.00	-14.71	-10.78	-25.49	-20.59
26	-11.41	-13.00	-11.67	-8.22	-15.65
27	7.51	3.39	-6.78	0.73	-1.94
28	1.80	2.79	-14.17	-19.16	-19.16
29	4.94	12.96	-12.96	-17.90	-28.40

30	-3.79	-0.76	-3.79	3.03	-2.27
31	3.65	25.58	20.60	20.27	31.23
32	-3.81	5.87	-13.20	-9.97	-4.69
33	7.79	6.49	6.93	-2.16	-14.72
34	2.02	-13.78	-20.50	-24.47	-19.63
35	3.93	-5.24	-9.17	-5.68	-10.04
36	14.60	17.52	6.57	1.46	-4.38
37	3.01	10.62	-0.16	-0.48	-11.89
38	1.91	11.07	-0.76	-12.98	-20.61
39	7.44	5.79	4.13	6.61	0.83
40	2.52	-5.88	-0.84	6.72	-0.84

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ

Η υπολογιζόμενη μέση απόσταση ανάμεσα στις ακμές, MDA, μετρούμενη σε αριθμό εικονοστοιχείων, κατά την αξιολόγηση της ευθυγράμμισης εικόνων. Η ευθυγράμμιση αφορά την αξονική τομογραφία σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας με τις CBCT εικόνες των ασθενών πριν την 1η, 2η, 3η, 4η, 5η και 6η εβδομάδα θεραπειών. Το παράρτημα αφορά ενδεικτικά έναν ασθενή και παρατηρείται η ολοένα και μεγαλύτερη, μετά από κάθε στάδιο της μεθοδολογίας, ταύτιση της αρχική αξονική σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας με τις εβδομαδιαίες CBCT εικόνες.

Εβδομάδα	Πριν την ευθυγράμμιση	Μετά την affine ευθυγράμμιση	Μετά την ελαστική ευθυγράμμιση
1	19.3	2.5	1.8
2	19	2.3	2.1
3	18.7	2.5	2.3
4	17.6	2.4	1.8
5	17.9	2.6	2.3
6	18.2	2.5	1.9

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ

Οι ποσοστιαίες μεταβολές των 208 χαρακτηριστικών εικόνας (104 αφορούν χαρακτηριστικά εικόνας για το CTV και 104 για τις παρωτίδες) μετά την 1η, την 2η, την 3η, την 4η και την 5η εβδομάδα θεραπειών για ασθενή που ανήκει στην κλάση 1 των ασθενών που εμφάνισαν σημαντικές ανατομικές μεταβολές.

CTV Χαρακτηριστικά εικόνας	Ποσοστιαία μεταβολή μετά το τέλος των ακτινοθεραπειών της				
	1 ^{ης} εβδομ	2 ^{ης} εβδομ	3 ^{ης} εβδομ	4 ^{ης} εβδομ	5 ^{ης} εβδομ
Maximum3DDiameter	-0.28	-1.83	-7.24	-11.84	0.49
MajorAxisLength	11.21	2.67	-11.40	-14.07	10.27
Sphericity	19.41	21.31	12.90	8.95	3.76
LeastAxisLength	-17.69	-36.95	-16.13	-27.95	-14.07
Elongation	-22.20	-33.08	-6.70	-6.10	-31.62
SurfaceVolumeRatio	-12.16	8.88	4.35	14.79	10.27
Maximum2DDiameterSlice	-11.58	-21.59	-12.07	-24.09	-13.13
Flatness	-25.98	-38.59	-5.33	-16.15	-22.07
SurfaceArea	-23.88	-52.75	-36.19	-41.31	-26.38
MinorAxisLength	-13.48	-31.29	-17.34	-19.31	-24.60
Maximum2DDiameterColumn	9.25	0.00	-9.55	-16.20	-1.71
Maximum2DDiameterRow	3.66	-10.45	-6.11	-7.26	-0.58
GrayLevelVariance	-54.79	-47.13	45.17	0.76	48.02
HighGrayLevelEmphasis	-63.92	-51.00	-5.09	-2.24	22.77
DependenceEntropy	-6.59	-5.88	2.24	-0.15	3.51
DependenceNonUniformity	-26.41	-61.82	-34.50	-49.01	-30.12
GrayLevelNonUniformity	23.31	-39.11	-46.17	-50.05	-43.76
SmallDependenceEmphasis	-27.00	-11.88	0.19	13.08	13.41
SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis	-75.05	-60.93	-8.50	1.82	31.81
DependenceNonUniformityNormalized	-14.93	-13.72	6.19	-1.54	4.24
LargeDependenceEmphasis	40.39	28.91	-7.98	-3.30	-9.16
LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	285.86	144.60	2.79	-5.13	-26.86
DependenceVariance	18.90	24.56	-12.61	-3.78	-9.66
LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis	-46.61	-32.11	-9.96	-1.29	17.12

SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis	121.52	125.44	57.79	17.21	-5.86
LowGrayLevelEmphasis	197.21	105.77	24.23	0.20	-16.07
JointAverage	-39.85	-29.81	-2.97	-0.74	10.91
SumAverage	-39.85	-29.81	-2.97	-0.74	10.91
JointEntropy	-19.98	-17.14	4.88	0.73	8.53
ClusterShade	-37.69	-1.24	555.87	-13.61	493.96
MaximumProbability	59.12	73.28	-8.77	-11.59	-26.09
Idmn	-0.56	-0.40	-0.13	-0.06	-0.05
JointEnergy	82.21	76.59	-13.53	-4.60	-22.19
Contrast	-39.10	-33.94	0.01	7.18	22.23
DifferenceEntropy	-14.64	-12.20	-0.32	2.37	6.02
InverseVariance	2.67	1.64	0.51	-1.19	-2.22
DifferenceVariance	-34.34	-28.80	-3.69	13.44	30.15
Idn	-1.44	-1.00	-0.50	-0.05	-0.03
Idm	12.28	10.78	-1.14	0.46	-2.22
Correlation	-26.57	-20.82	21.00	-6.02	13.88
Autocorrelation	-63.86	-50.86	-4.74	-1.56	23.72
SumEntropy	-19.09	-16.22	6.72	-0.25	8.45
MCC	-23.93	-19.62	29.88	-5.86	18.83
SumSquares	-55.41	-48.74	40.98	-1.14	50.68
ClusterProminence	-83.33	-77.88	163.62	-22.16	156.48
Imc2	-25.32	-19.94	16.29	-2.43	13.39
Imc1	-30.82	-24.12	31.19	-5.43	20.65
DifferenceAverage	-23.79	-20.74	1.37	1.29	7.74
Id	9.32	8.23	-0.90	0.37	-1.67
ClusterTendency	-59.71	-52.64	51.78	-3.33	58.18
InterquartileRange	-27.66	-31.91	10.64	4.26	14.89
Skewness	60.96	99.35	94.98	1.86	67.84
Uniformity	42.53	37.61	-12.73	-3.55	-16.11
Median	-43.00	-43.00	-5.00	-2.00	3.00
Energy	-72.78	-85.98	-42.64	-50.82	-28.71
RobustMeanAbsoluteDeviation	-28.60	-27.70	13.12	5.51	18.19
MeanAbsoluteDeviation	-31.81	-27.63	18.14	2.72	21.45
TotalEnergy	-72.78	-85.98	-42.64	-50.82	-28.71
Maximum	-40.52	-38.36	-3.45	3.88	1.29
RootMeanSquared	-43.91	-43.72	-3.56	-2.55	3.13
90Percentile	-42.67	-42.67	0.67	-2.00	4.67
Entropy	-21.06	-17.61	8.15	0.78	9.71
Range	-39.48	-34.29	-2.31	-0.58	8.65

Variance	-56.05	-48.42	46.86	1.00	50.32
10Percentile	-60.34	-70.69	-31.03	-10.34	-25.86
Kurtosis	-7.93	-7.28	-2.63	-16.54	-10.28
Mean	-45.63	-46.48	-7.92	-3.03	-0.18
ShortRunLowGrayLevelEmphasis	189.34	106.06	29.49	0.67	-14.78
GrayLevelVariance	-53.40	-45.48	41.61	-0.04	43.20
LowGrayLevelRunEmphasis	205.29	111.21	26.81	0.43	-15.71
GrayLevelNonUniformityNormalized	39.84	32.65	-12.39	-2.68	-14.95
RunVariance	44.62	26.78	-9.58	-13.03	-17.67
GrayLevelNonUniformity	10.22	-44.86	-45.14	-49.23	-41.85
LongRunEmphasis	27.74	16.87	-4.30	-5.31	-8.49
ShortRunHighGrayLevelEmphasis	-67.41	-55.00	-5.71	-4.22	21.42
RunLengthNonUniformity	-32.44	-62.35	-36.88	-48.44	-31.14
ShortRunEmphasis	-7.25	-4.66	0.42	-0.13	0.83
LongRunHighGrayLevelEmphasis	-52.95	-41.22	-8.24	-6.26	14.41
RunPercentage	-8.94	-6.00	1.45	0.68	1.97
LongRunLowGrayLevelEmphasis	265.81	132.91	15.08	-5.18	-24.06
RunEntropy	-8.17	-7.88	4.44	-0.16	4.99
HighGrayLevelRunEmphasis	-64.45	-51.97	-5.67	-3.23	21.42
RunLengthNonUniformityNormalized	-14.23	-9.41	0.81	-0.68	1.25
GrayLevelVariance	-54.71	-47.08	16.14	-14.67	-2.55
ZoneVariance	65.98	-39.17	-48.03	-61.91	-60.16
GrayLevelNonUniformityNormalized	78.02	44.92	-6.83	9.30	0.06
SizeZoneNonUniformityNormalized	-5.65	-1.61	-3.72	0.84	3.14
SizeZoneNonUniformity	-39.12	-57.36	-41.58	-35.91	-16.23
GrayLevelNonUniformity	14.87	-37.20	-43.47	-30.53	-18.73
LargeAreaEmphasis	66.12	-38.73	-47.50	-61.62	-59.87
SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	-67.00	-58.48	-14.64	-14.67	18.07
ZonePercentage	-25.41	-2.05	-1.63	22.74	21.16
LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	360.73	19.99	-45.85	-61.77	-68.89
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	-39.66	-68.89	-48.58	-61.30	-48.05
HighGrayLevelZoneEmphasis	-65.21	-54.40	-7.06	-9.78	16.90
SmallAreaEmphasis	-3.52	-2.13	-1.87	0.84	2.25
LowGrayLevelZoneEmphasis	191.96	125.73	56.72	-8.05	-26.49
ZoneEntropy	-11.16	-12.00	-0.19	-2.92	0.34
SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	176.81	173.37	82.36	6.48	-17.75
Coarseness	3.91	119.13	78.64	98.33	74.26
Complexity	-72.35	-64.91	-15.79	-12.25	17.19
Strength	-69.62	-13.07	48.50	53.88	90.65
Contrast	6.21	-0.55	65.97	20.12	33.79

Busyness	185.78	0.25	-32.25	-43.10	-49.45
Παρωτίδες	Ποσοστιαία μεταβολή μετά το τέλος των ακτινοθεραπειών της				
Χαρακτηριστικά εικόνας	1^{ης} εβδομ	2^{ης} εβδομ	3^{ης} εβδομ	4^{ης} εβδομ	5^{ης} εβδομ
Maximum3DDiameter	-70.64	1.42	-0.60	-1.06	-0.77
MajorAxisLength	-0.20	0.41	0.69	-1.35	-1.28
Sphericity	-3.49	1.62	8.67	-5.71	1.13
LeastAxisLength	7.49	4.65	2.31	-5.28	-1.76
Elongation	5.31	-6.71	-9.28	8.39	11.25
SurfaceVolumeRatio	5.83	3.00	-6.16	8.51	-3.21
Maximum2DDiameterSlice	5.91	2.16	-1.50	-1.40	-0.58
Flatness	7.71	4.23	1.61	-3.98	-0.48
SurfaceArea	-0.69	-10.17	-11.52	1.31	3.21
MinorAxisLength	5.09	-6.33	-8.65	6.93	9.82
Maximum2DDiameterColumn	4.71	0.62	-1.41	-0.97	-1.21
Maximum2DDiameterRow	2.41	-6.03	-2.39	9.65	10.96
GrayLevelVariance	57.29	30.90	-19.76	250.83	23.18
HighGrayLevelEmphasis	45.33	18.71	45.56	86.82	15.03
DependenceEntropy	2.11	1.25	-0.70	3.92	2.25
DependenceNonUniformity	-3.22	-1.41	-12.33	-8.11	7.04
GrayLevelNonUniformity	-9.84	-21.03	6.70	-15.85	-2.70
SmallDependenceEmphasis	0.00	4.25	-14.43	5.17	-6.12
SmallDependenceHigh					
GrayLevelEmphasis	52.18	16.70	19.78	205.18	13.43
DependenceNonUniformityNormalized	-0.37	10.33	-6.24	-4.10	-0.21
LargeDependenceEmphasis	1.07	-13.81	15.76	5.39	2.63
LargeDependenceLow					
GrayLevelEmphasis	-35.89	-29.06	-28.65	-38.21	-4.82
DependenceVariance	2.82	-16.90	16.15	12.55	0.85
LargeDependenceHigh					
GrayLevelEmphasis	53.98	8.28	73.05	73.63	12.18
SmallDependenceLow					
GrayLevelEmphasis	-32.34	0.49	-46.71	-47.82	-27.05
LowGrayLevelEmphasis	-33.21	-10.42	-38.76	-45.60	-14.49
JointAverage	21.60	9.78	22.40	32.91	6.57
SumAverage	21.60	9.78	22.40	32.91	6.57
JointEntropy	2.56	5.27	-4.49	3.70	2.13
ClusterShade	2734.56	-313.87	-50.07	25546.06	224.04

MaximumProbability	-10.42	-26.96	20.94	-18.92	-18.87
Idmn	0.72	-0.10	0.21	0.69	0.44
JointEnergy	-9.35	-20.11	24.98	-11.60	-8.68
Contrast	8.98	13.20	-13.81	99.15	-4.16
DifferenceEntropy	0.00	2.77	-4.43	2.89	-1.28
InverseVariance	0.58	-3.34	3.54	-0.27	0.35
DifferenceVariance	20.20	8.80	-10.72	200.22	-5.72
Idn	4.18	-0.43	0.88	4.37	1.95
Idm	0.86	-5.00	5.48	1.20	0.69
Correlation	12.28	9.00	-4.25	16.30	11.27
Autocorrelation	48.28	21.35	47.64	81.66	14.25
SumEntropy	4.24	5.95	-3.83	5.73	3.99
MCC	47.69	7.33	-1.82	39.10	11.83
SumSquares	43.90	36.35	-20.31	195.21	22.27
ClusterProminence	3034.77	103.14	-30.67	29751.19	69.91
Imc2	8.10	6.11	-1.99	11.24	7.87
Imc1	20.93	14.82	-1.25	31.95	22.33
DifferenceAverage	0.01	7.51	-8.47	8.09	-1.68
Id	0.56	-3.53	3.92	0.70	0.53
ClusterTendency	51.13	41.15	-21.66	215.11	27.74
InterquartileRange	3.03	9.09	-15.15	13.13	9.09
Skewness	4558.17	-330.64	-46.87	8655.38	337.27
Uniformity	-7.19	-11.62	14.11	-12.17	-9.29
Median	-200.00	-152.38	28.57	-114.29	-95.24
Energy	51.76	10.80	-19.80	220.10	23.66
RobustMeanAbsoluteDeviation	3.92	9.26	-15.29	12.10	8.51
MeanAbsoluteDeviation	8.92	12.37	-12.57	27.10	9.74
TotalEnergy	51.76	10.80	-19.80	220.10	23.66
Maximum	490.75	2.14	-7.12	595.37	109.61
RootMeanSquared	24.99	11.36	-7.39	82.78	7.37
90Percentile	59.72	52.78	-20.83	55.56	48.61
Entropy	-9634.79	-8752.46	-4.45	6.86	4.08
Range	-99.39	-1.01	9.21	290.79	51.93
Variance	-58.35	31.42	-19.61	254.36	23.44
10Percentile	-7396.14	-12.50	-4.81	-13.46	-12.50
Kurtosis	-2715.37	4.97	13.45	2560.45	5.59
Mean	-413.06	-148.05	26.11	-176.05	-120.64
ShortRunLowGrayLevelEmphasis	322175.47	-7.93	-39.69	-46.75	-16.66
GrayLevelVariance	-99.95	30.17	-19.12	288.99	22.75
LowGrayLevelRunEmphasis	175790.22	-9.64	-38.82	-46.23	-15.62

GrayLevelNonUniformityNormalized	-94.90	-11.22	13.57	-11.99	-9.13
RunVariance	-1.20	-11.71	15.64	8.09	4.59
GrayLevelNonUniformity	-9.89	-19.29	4.09	-16.01	-2.92
LongRunEmphasis	-0.24	-4.72	6.21	2.35	1.82
ShortRunHighGrayLevelEmphasis	43.95	18.57	42.61	94.89	16.24
RunLengthNonUniformity	-3.15	-6.39	-10.95	-4.53	6.53
ShortRunEmphasis	-0.05	1.24	-1.33	-0.08	-0.27
LongRunHighGrayLevelEmphasis	46.56	14.62	55.65	84.03	15.57
RunPercentage	-0.07	1.75	-1.98	-0.42	-0.41
LongRunLowGrayLevelEmphasis	-34.07	-16.03	-34.88	-43.21	-10.93
RunEntropy	3.08	3.23	-2.11	5.97	3.50
HighGrayLevelRunEmphasis	44.54	17.81	44.98	91.37	15.92
RunLengthNonUniformityNormalized	-0.16	2.90	-2.90	-0.06	-0.46
GrayLevelVariance	180.12	16.70	-13.60	891.47	12.27
ZoneVariance	-34.13	-40.26	34.15	-24.09	13.55
GrayLevelNonUniformityNormalized	1.36	-6.21	9.92	-17.16	-5.44
SizeZoneNonUniformityNormalized	-1.38	-7.53	-9.13	6.25	-6.36
SizeZoneNonUniformity	-4.08	-12.97	-30.02	8.20	-7.31
GrayLevelNonUniformity	-1.42	-11.72	-15.35	-15.64	-6.39
LargeAreaEmphasis	-33.74	-39.91	34.30	-23.95	13.60
SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	62.36	5.35	30.08	276.61	18.26
ZonePercentage	0.12	5.33	-17.64	6.29	-7.72
LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	-62.40	-56.40	-17.46	-55.14	10.02
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	14.77	-17.26	105.90	25.57	17.71
HighGrayLevelZoneEmphasis	51.51	10.72	39.17	199.29	23.30
SmallAreaEmphasis	-0.53	-3.94	-5.11	3.45	-3.28
LowGrayLevelZoneEmphasis	-34.89	-3.89	-40.14	-53.10	-26.89
ZoneEntropy	2.65	3.93	0.06	7.05	3.15
SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	-32.35	-3.62	-37.66	-50.03	-25.44
Coarseness	16.46	23.57	5.86	16.34	3.26
Complexity	890.10	-1.01	10.12	2017.50	30.24
Strength	4289.73	14.85	47.66	8810.92	58.71
Contrast	-72.27	34.21	-37.79	-70.14	-4.76
Busyness	-76.30	-21.67	-34.84	-86.57	-19.26

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ε

Οι ποσοστιαίες μεταβολές των 208 χαρακτηριστικών εικόνας (104 αφορούν χαρακτηριστικά εικόνας για το CTV και 104 για τις παρωτίδες) μετά την 1η, την 2η, την 3η, την 4η και την 5η εβδομάδα θεραπειών για ασθενή που ανήκει στην κλάση 2 των ασθενών που δεν εμφάνισαν σημαντικές ανατομικές μεταβολές.

CTV Χαρακτηριστικά εικόνας	Ποσοστιαία μεταβολή μετά το τέλος των ακτινοθεραπειών της				
	1 ^{ης} εβδομ	2 ^{ης} εβδομ	3 ^{ης} εβδομ	4 ^{ης} εβδομ	5 ^{ης} εβδομ
Maximum3DDiameter	-0.28	-1.83	-7.24	-11.84	0.49
MajorAxisLength	11.21	2.67	-11.40	-14.07	10.27
Sphericity	19.41	21.31	12.90	8.95	3.76
LeastAxisLength	-17.69	-36.95	-16.13	-27.95	-14.07
Elongation	-22.20	-33.08	-6.70	-6.10	-31.62
SurfaceVolumeRatio	-12.16	8.88	4.35	14.79	10.27
Maximum2DDiameterSlice	-11.58	-21.59	-12.07	-24.09	-13.13
Flatness	-25.98	-38.59	-5.33	-16.15	-22.07
SurfaceArea	-23.88	-52.75	-36.19	-41.31	-26.38
MinorAxisLength	-13.48	-31.29	-17.34	-19.31	-24.60
Maximum2DDiameterColumn	9.25	0.00	-9.55	-16.20	-1.71
Maximum2DDiameterRow	3.66	-10.45	-6.11	-7.26	-0.58
GrayLevelVariance	-54.79	-47.13	45.17	0.76	48.02
HighGrayLevelEmphasis	-63.92	-51.00	-5.09	-2.24	22.77
DependenceEntropy	-6.59	-5.88	2.24	-0.15	3.51
DependenceNonUniformity	-26.41	-61.82	-34.50	-49.01	-30.12
GrayLevelNonUniformity	23.31	-39.11	-46.17	-50.05	-43.76
SmallDependenceEmphasis	-27.00	-11.88	0.19	13.08	13.41
SmallDependenceHigh					
GrayLevelEmphasis	-75.05	-60.93	-8.50	1.82	31.81
DependenceNonUniformity					
Normalized	-14.93	-13.72	6.19	-1.54	4.24
LargeDependenceEmphasis	40.39	28.91	-7.98	-3.30	-9.16
LargeDependenceLow					
GrayLevelEmphasis	285.86	144.60	2.79	-5.13	-26.86
DependenceVariance	18.90	24.56	-12.61	-3.78	-9.66

LargeDependenceHigh					
GrayLevelEmphasis	-46.61	-32.11	-9.96	-1.29	17.12
SmallDependenceLow					
GrayLevelEmphasis	121.52	125.44	57.79	17.21	-5.86
LowGrayLevelEmphasis	197.21	105.77	24.23	0.20	-16.07
JointAverage	-39.85	-29.81	-2.97	-0.74	10.91
SumAverage	-39.85	-29.81	-2.97	-0.74	10.91
JointEntropy	-19.98	-17.14	4.88	0.73	8.53
ClusterShade	-37.69	-1.24	555.87	-13.61	493.96
MaximumProbability	59.12	73.28	-8.77	-11.59	-26.09
Idmn	-0.56	-0.40	-0.13	-0.06	-0.05
JointEnergy	82.21	76.59	-13.53	-4.60	-22.19
Contrast	-39.10	-33.94	0.01	7.18	22.23
DifferenceEntropy	-14.64	-12.20	-0.32	2.37	6.02
InverseVariance	2.67	1.64	0.51	-1.19	-2.22
DifferenceVariance	-34.34	-28.80	-3.69	13.44	30.15
Idn	-1.44	-1.00	-0.50	-0.05	-0.03
Idm	12.28	10.78	-1.14	0.46	-2.22
Correlation	-26.57	-20.82	21.00	-6.02	13.88
Autocorrelation	-63.86	-50.86	-4.74	-1.56	23.72
SumEntropy	-19.09	-16.22	6.72	-0.25	8.45
MCC	-23.93	-19.62	29.88	-5.86	18.83
SumSquares	-55.41	-48.74	40.98	-1.14	50.68
ClusterProminence	-83.33	-77.88	163.62	-22.16	156.48
Imc2	-25.32	-19.94	16.29	-2.43	13.39
Imc1	-30.82	-24.12	31.19	-5.43	20.65
DifferenceAverage	-23.79	-20.74	1.37	1.29	7.74
Id	9.32	8.23	-0.90	0.37	-1.67
ClusterTendency	-59.71	-52.64	51.78	-3.33	58.18
InterquartileRange	-27.66	-31.91	10.64	4.26	14.89
Skewness	60.96	99.35	94.98	1.86	67.84
Uniformity	42.53	37.61	-12.73	-3.55	-16.11
Median	-43.00	-43.00	-5.00	-2.00	3.00
Energy	-72.78	-85.98	-42.64	-50.82	-28.71
RobustMeanAbsoluteDevia tion	-28.60	-27.70	13.12	5.51	18.19
MeanAbsoluteDeviation	-31.81	-27.63	18.14	2.72	21.45
TotalEnergy	-72.78	-85.98	-42.64	-50.82	-28.71
Maximum	-40.52	-38.36	-3.45	3.88	1.29
RootMeanSquared	-43.91	-43.72	-3.56	-2.55	3.13

90Percentile	-42.67	-42.67	0.67	-2.00	4.67
Entropy	-21.06	-17.61	8.15	0.78	9.71
Range	-39.48	-34.29	-2.31	-0.58	8.65
Variance	-56.05	-48.42	46.86	1.00	50.32
10Percentile	-60.34	-70.69	-31.03	-10.34	-25.86
Kurtosis	-7.93	-7.28	-2.63	-16.54	-10.28
Mean	-45.63	-46.48	-7.92	-3.03	-0.18
ShortRunLowGrayLevelEmphasis	189.34	106.06	29.49	0.67	-14.78
GrayLevelVariance	-53.40	-45.48	41.61	-0.04	43.20
LowGrayLevelRunEmphasis	205.29	111.21	26.81	0.43	-15.71
GrayLevelNonUniformityNormalized	39.84	32.65	-12.39	-2.68	-14.95
RunVariance	44.62	26.78	-9.58	-13.03	-17.67
GrayLevelNonUniformity	10.22	-44.86	-45.14	-49.23	-41.85
LongRunEmphasis	27.74	16.87	-4.30	-5.31	-8.49
ShortRunHighGrayLevelEmphasis	-67.41	-55.00	-5.71	-4.22	21.42
RunLengthNonUniformity	-32.44	-62.35	-36.88	-48.44	-31.14
ShortRunEmphasis	-7.25	-4.66	0.42	-0.13	0.83
LongRunHighGrayLevelEmphasis	-52.95	-41.22	-8.24	-6.26	14.41
RunPercentage	-8.94	-6.00	1.45	0.68	1.97
LongRunLowGrayLevelEmphasis	265.81	132.91	15.08	-5.18	-24.06
RunEntropy	-8.17	-7.88	4.44	-0.16	4.99
HighGrayLevelRunEmphasis	-64.45	-51.97	-5.67	-3.23	21.42
RunLengthNonUniformityNormalized	-14.23	-9.41	0.81	-0.68	1.25
GrayLevelVariance	-54.71	-47.08	16.14	-14.67	-2.55
ZoneVariance	65.98	-39.17	-48.03	-61.91	-60.16
GrayLevelNonUniformityNormalized	78.02	44.92	-6.83	9.30	0.06
SizeZoneNonUniformityNormalized	-5.65	-1.61	-3.72	0.84	3.14
SizeZoneNonUniformity	-39.12	-57.36	-41.58	-35.91	-16.23
GrayLevelNonUniformity	14.87	-37.20	-43.47	-30.53	-18.73
LargeAreaEmphasis	66.12	-38.73	-47.50	-61.62	-59.87

SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	-67.00	-58.48	-14.64	-14.67	18.07
ZonePercentage	-25.41	-2.05	-1.63	22.74	21.16
LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	360.73	19.99	-45.85	-61.77	-68.89
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	-39.66	-68.89	-48.58	-61.30	-48.05
HighGrayLevelZoneEmphasis	-65.21	-54.40	-7.06	-9.78	16.90
SmallAreaEmphasis	-3.52	-2.13	-1.87	0.84	2.25
LowGrayLevelZoneEmphasis	191.96	125.73	56.72	-8.05	-26.49
ZoneEntropy	-11.16	-12.00	-0.19	-2.92	0.34
SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	176.81	173.37	82.36	6.48	-17.75
Coarseness	3.91	119.13	78.64	98.33	74.26
Complexity	-72.35	-64.91	-15.79	-12.25	17.19
Strength	-69.62	-13.07	48.50	53.88	90.65
Contrast	6.21	-0.55	65.97	20.12	33.79
Busyness	185.78	0.25	-32.25	-43.10	-49.45

Παρωτίδες	Ποσοστιαία μεταβολή μετά το τέλος των ακτινοθεραπειών της				
	1^{ης} εβδομ	2^{ης} εβδομ	3^{ης} εβδομ	4^{ης} εβδομ	5^{ης} εβδομ
Χαρακτηριστικά εικόνας					
Maximum3DDiameter	3.34	-1.27	0.94	1.56	-0.34
MajorAxisLength	-0.44	0.22	0.21	0.29	-1.31
Sphericity	-13.30	-0.44	-0.32	-5.51	-10.44
LeastAxisLength	4.70	3.24	7.71	-1.14	-3.66
Elongation	-4.02	-2.13	-1.24	9.75	1.03
SurfaceVolumeRatio	15.03	2.68	-3.42	3.41	24.87
Maximum2DDiameterSlice	3.73	-2.29	0.35	-1.12	-1.49
Flatness	5.16	3.01	7.48	-1.42	-2.38
SurfaceArea	15.94	-3.90	8.26	10.83	-10.72
MinorAxisLength	-4.44	-1.92	-1.03	10.06	-0.29
Maximum2DDiameterColumn	4.17	-0.72	1.77	2.72	0.57
Maximum2DDiameterRow	-9.66	-5.97	-4.37	3.26	-9.62
GrayLevelVariance	127.91	0.43	12.62	9.69	-2.84
HighGrayLevelEmphasis	1779.67	-17.94	1586.16	62.91	26.21

DependenceEntropy	2.97	-0.50	1.19	0.71	-3.13
DependenceNonUniformity	9.77	-2.12	16.62	6.84	-18.71
GrayLevelNonUniformity	-14.37	-6.24	9.22	4.38	-23.75
SmallDependenceEmphasis	21.55	6.31	2.60	13.65	39.10
SmallDependenceHigh					
GrayLevelEmphasis	2142.88	-11.65	1585.93	84.97	75.12
DependenceNonUniformity					
Normalized	7.23	3.96	1.51	0.60	9.78
LargeDependenceEmphasis	-15.89	-7.06	-3.43	-5.86	-22.93
LargeDependenceLowGray					
LevelEmphasis	-73.29	19.81	-95.20	-46.18	-42.97
DependenceVariance	-10.76	-3.97	-2.43	2.36	-18.31
LargeDependenceHighGray					
LevelEmphasis	1531.25	-24.79	1583.07	55.05	-0.86
SmallDependenceLowGray					
LevelEmphasis	-92.30	33.28	-91.23	-41.16	-0.43
LowGrayLevelEmphasis	-78.07	28.72	-94.71	-43.54	-25.54
JointAverage	342.20	-10.08	319.12	28.14	12.50
SumAverage	342.20	-10.08	319.12	28.14	12.50
JointEntropy	7.44	1.00	2.60	3.15	1.46
ClusterShade	-4041.11	-0.97	-79.78	-82.47	-26.66
MaximumProbability	-15.36	1.66	-4.94	7.21	5.09
Idmn	0.91	-0.26	1.00	0.28	0.15
JointEnergy	-24.34	-4.53	-9.46	-6.35	-5.69
Contrast	113.62	10.35	14.58	22.53	17.89
DifferenceEntropy	5.88	2.20	2.57	5.38	6.36
InverseVariance	-3.53	-2.43	-2.74	-3.18	-4.44
DifferenceVariance	234.25	7.81	16.41	29.23	17.50
Idn	4.51	-0.78	4.78	1.06	0.34
Idm	-5.25	-3.13	-2.87	-3.41	-7.04
Correlation	-5.64	-4.49	-0.51	-7.00	-16.73
Autocorrelation	1805.72	-18.64	1610.15	62.48	25.23
SumEntropy	7.92	0.18	2.24	1.57	-2.05
MCC	14.40	-8.31	-1.03	-10.21	-19.15
SumSquares	104.23	3.40	13.33	11.29	-4.91
ClusterProminence	5899.26	-2.26	54.54	29.02	-11.17
Imc2	11.78	-3.68	0.34	-3.80	-13.90
Imc1	15.85	-4.87	2.83	-8.63	-36.88
DifferenceAverage	14.23	5.43	5.85	8.55	10.45
Id	-3.80	-2.21	-2.03	-2.49	-4.96

ClusterTendency	101.80	1.59	13.01	8.38	-10.81
InterquartileRange	16.44	0.00	5.48	-1.37	-4.11
Skewness	-2728.58	20.45	-272.00	-78.23	-53.75
Uniformity	-16.36	-0.41	-4.93	-1.72	2.98
Median	2950.00	0.00	100.00	1050.00	400.00
Energy	260.78	-4.94	29.73	36.46	-25.32
RobustMeanAbsolute					
Deviation	16.69	0.38	3.84	-1.54	-4.34
MeanAbsoluteDeviation	24.26	0.39	4.84	2.32	-2.65
TotalEnergy	260.78	-4.94	29.73	36.47	-25.32
Maximum	45.83	0.46	62.96	32.87	18.98
RootMeanSquared	87.73	0.48	6.27	13.35	0.43
90Percentile	94.67	2.67	2.67	26.67	2.67
Entropy	346.43	-101.41	0.42	0.23	-2.43
Range	8.78	12666.62	-1.18	-59.73	-63.16
Variance	198.86	566.19	-4.37	-6.62	-17.40
10Percentile	132.96	-102.16	-102.34	-101.65	-101.96
Kurtosis	-66.67	-104.71	-116.01	-105.51	-105.37
Mean	1981.08	63.60	34.28	661.03	243.53
ShortRunLowGray					
LevelEmphasis	1363.25	-99.64	-99.98	-99.84	-99.79
GrayLevelVariance	-79.15	44105.15	49524.85	48902.77	43117.80
LowGrayLevelRunEmphasis	113.44	-99.66	-6.14	884.13	1200.50
GrayLevelNonUniformityN					
ormalized	-80.22	861.92	-7.91	-5.95	-1.11
RunVariance	-16.38	-5.51	-1.39	-7.84	-26.04
GrayLevelNonUniformity	-11.76	-4.98	10.32	4.79	-21.25
LongRunEmphasis	-7.75	-2.74	-0.94	-3.77	-11.68
ShortRunHighGray					
LevelEmphasis	1802.98	-16.93	-4.29	-90.65	-92.63
RunLengthNonUniformity	8.98	-2.85	16.66	9.27	-19.36
ShortRunEmphasis	2.02	0.87	0.38	0.96	2.84
LongRunHighGray					
LevelEmphasis	1645.31	-20.40	-1.37	-90.79	-93.44
RunPercentage	2.57	1.14	0.53	1.16	3.69
LongRunLowGray					
LevelEmphasis	-66.49	25.43	-94.87	-45.41	-34.13
RunEntropy	4.73	-0.89	1.27	0.93	-3.09
HighGrayLevel					
RunEmphasis	1771.45	-17.79	1578.26	62.65	25.87

RunLengthNon					
UniformityNormalized	4.20	1.97	0.91	1.95	5.80
GrayLevelVariance	22.95	-9.22	12.44	11.36	1.36
ZoneVariance	-46.95	-38.76	-9.34	-34.91	-54.31
GrayLevelNon					
UniformityNormalized	-7.14	4.94	1.77	-3.89	4.00
SizeZoneNon					
UniformityNormalized	-4.96	-3.72	-2.57	-3.26	14.18
SizeZoneNonUniformity	28.91	-3.56	14.68	25.03	29.05
GrayLevelNonUniformity	25.95	5.12	19.78	24.21	17.54
LargeAreaEmphasis	-46.90	-38.41	-9.28	-34.87	-54.34
SmallAreaHigh					
GrayLevelEmphasis	1695.62	-19.13	1507.92	60.07	34.95
ZonePercentage	32.50	6.40	2.46	21.69	52.64
LargeAreaLow					
GrayLevelEmphasis	-96.85	-19.44	-95.45	-64.01	-66.06
LargeAreaHighGray					
LevelEmphasis	989.76	-51.76	1571.41	12.84	-41.13
HighGrayLevel					
ZoneEmphasis	1703.70	-16.46	1503.82	60.55	25.07
SmallAreaEmphasis	-2.47	-1.84	-1.29	-1.98	7.24
LowGrayLevel					
ZoneEmphasis	-94.84	25.39	-91.55	-51.12	-32.96
ZoneEntropy	4.78	1.09	1.30	2.73	-3.61
SmallAreaLow					
GrayLevelEmphasis	-97.34	24.62	-88.48	-52.36	-26.84
Coarseness	1.36	2.62	-11.44	-8.07	21.78
Complexity	118.64	-8.04	157.64	84.92	57.48
Strength	284.65	-13.06	-11.92	-64.89	-62.49
Contrast	96.22	18.63	-40.15	-27.38	-20.64
Busyness	-80.64	19.44	-83.23	-41.44	-43.85

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Iliadou, Vasiliki & Economopoulos, Theodore & Karaiskos, Pantelis & Kouloulis, Vasileios & Platoni, Kalliopi & Matsopoulos, George. (2021). Deformable image registration to assist clinical decision for radiotherapy treatment adaptation for head and neck cancer patients. *Biomedical Physics & Engineering Express*. 7. 10.1088/2057-1976/ac14d1.
- Iliadou V, Kakkos I, Karaiskos P, Kouloulis V, Platoni K, Zygianni A, Matsopoulos GK. Early Prediction of Planning Adaptation Requirement Indication Due to Volumetric Alterations in Head and Neck Cancer Radiotherapy: A Machine Learning Approach. *Cancers*. 2022; 14(15):3573. <https://doi.org/10.3390/cancers14153573>

