

ΘΕΜΑ:	Πρόταση για την διεξαγωγή Διδακτορικής Διατριβής στο Τμήμα Μηχανικών Βιοϊατρικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής
--------------	---

Αιτών: Βαλμά Αγγελική

Προτεινόμενος Επιβλέπων: Κωστόπουλος Σπυρίδων, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Μηχανικών Βιοϊατρικής, ΠΑΔΑ

Τίτλος: Ανάλυση εικόνας αξονικής τομογραφίας με μεθόδους ακτινομικής για την διάγνωση των όγκων του πνεύμονα

(Radiomics based image analysis in CT for lung tumors diagnosis)

Θεματική Περιοχή: Επεξεργασία και ανάλυση ιατρικής εικόνας, μηχανική μάθηση

Λέξεις κλειδιά: ακτινομικά χαρακτηριστικά, βιοστατιστική, μηχανική μάθηση

Περίληψη ερευνητικής πρότασης

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί τον πιο συχνά διαγνωσμένο τύπο καρκίνου (11,6% στα συνολικά περιστατικά) και την κύρια αιτία θανάτου που σχετίζεται με τον καρκίνο παγκοσμίως (18,4% των θανάτων λόγω καρκίνου) [1]. Έχει παρατηρηθεί ότι το 70% των διαγνώσεων με καρκίνο στο πνεύμονα ήταν μετά από την εμφάνιση συμπτωμάτων από προχωρημένη ή μεταστατική νόσο, ενώ το ποσοστό επιβίωσης πλέον των 5 ετών, από τη στιγμή της διάγνωσης, ανέρχεται στο 16% [2]. Τα ποσοστά επιβίωσης είναι και αυτά χαμηλά και ξεπερνούν το 50% μόνο αν η νόσος διαγνωσθεί όταν ακόμη είναι εντοπισμένη [3].

Ο καρκίνος του πνεύμονα ταξινομείται σε δυο μεγάλες κατηγορίες: στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ - NSCLC), που αποτελεί περίπου το 85% αυτού του καρκίνου, σε αυτόν ανήκουν τα αδενοκαρκινώματα, πλακώδες καρκίνωμα και μεγαλοκύτταρο καρκίνωμα και στον μικροκυτταρικό (ΜΚΠ - SCLC), ο οποίος είναι επιθετικής μορφής και έχει πολύ μικρότερα ποσοστά επιβίωσης [4]. Οι παράγοντες που έχει παρατηρηθεί ότι παίζουν πολύ μεγάλο ρόλο στο να αναπτυχθεί καρκίνος του πνεύμονα είναι το κάπνισμα, στο οποίο οφείλεται ποσοστό πάνω από το 90% στην ανάπτυξη διάφορων μορφών του [5]. Σημαντικό ρόλο επίσης παίζουν η περιβαλλοντική έκθεση, οι ακτινοθεραπείες, η φυλή/εθνικότητα και το οικογενειακό ιστορικό [6].

Ένα πολύ μεγάλο πρόβλημα που έχει παρατηρηθεί είναι ότι οι περισσότεροι άνθρωποι με καρκίνο του πνεύμονα δίνουν συμπτώματα συνήθως όταν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί [23]. Έχει αποδειχθεί σύμφωνα με τη National Lung Screening Trial (NLST), ότι ο έλεγχος έγκαιρης ανίχνευσης με αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης (LDCT), κυρίως σε άτομα υψηλού κινδύνου, είναι αποτελεσματικός [7]. Η LDCT άλλωστε είναι πολύ πιο ευαίσθητη από τις ακτινογραφίες θώρακος αφού πραγματοποιεί καλύτερη απεικόνιση σε μικρές περιοχές που παρουσιάζουν τυχόν ανωμαλίες και μπορεί τελικά να διαπιστωθεί ότι είναι καρκίνος. Οι ακτινογραφίες θώρακος δεν συνιστώνται για τον

προ συμπτωματικό έλεγχο γιατί δεν μπορούν να τον ανιχνεύσουν σε πρώιμο στάδιο και δεν έχουν οδηγήσει σε μείωση της θνησιμότητας. Το ίδιο ισχύει και για την εξέταση που ελέγχει για ανώμαλα κύτταρα στα πτύελα (κυτταρολογία πτυέλων) [24].

Παρόλα αυτά ο απεικονιστικός έλεγχος έχει βασικό ρόλο στο να διαγνωστεί ο καρκίνος του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο. Ο ασθενής πραγματοποιεί αρχικά λήψη ακτινογραφίας θώρακος και ανάλογα με τα ευρήματα ακολουθεί αξονική τομογραφία (computed tomography - CT) στην περιοχή ενδιαφέροντος. Αν κρίνει ο ακτινολόγος προχωρά σε λήψη αξονικής τομογραφίας επιπλέον περιοχών με χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού, προχωρά στη λεγόμενη σταδιοποίηση (staging). Επιπλέον εξετάσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν στον μαγνητικό τομογράφο αλλά και σε PET/CT. Όπως προαναφέρθηκε η National Lung Screening Trial (NLST) επισήμανε τη χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας χαμηλής δόσης (LDCT) ώστε να ελέγχεται ο πληθυσμός υψηλού κινδύνου και έτσι παρατηρήθηκε μείωση της θνησιμότητας από τον καρκίνο του πνεύμονα κατά 20% [7]. Σύμφωνα με τα στοιχεία της NLST, το 18% των ατόμων με αναγνωρισμένους πνευμονικούς όζους σε LDCT διαγνώστηκαν ως καρκίνος του πνεύμονα ενώ οι βλάβες τους στην πραγματικότητα ήταν καλοήθειες [8]. Για να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα αυτό (των εσφαλμένων θετικών αποτελεσμάτων) η American College of Radiologists (ACR) Lung Imaging Reporting and Data System (Lung Rads) [9] τυποποίησαν τον έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα με βάση την αξονική τομογραφία και όρισαν για τους συμπαγείς όζους το όριο κάτω των 6mm, για το οποίο δεν χρειαζόταν επιπλέον διαγνωστικός έλεγχος. Ωστόσο παρατηρήθηκε για τους νέους όζους (4mm και άνω) ότι ενώ μειώθηκε το ποσοστό των θετικών αποτελεσμάτων στις δυο αυτές κατηγορίες σε 12,8% και σε 5,3% αντίστοιχα κατά την αρχική εξέταση και την ενδιάμεση απεικόνιση, το ποσοστό των λανθασμένων θετικών πρώτων αποτελεσμάτων κατά την σάρωση παράμενε σε υψηλό επίπεδο, της τάξης του 93% για τη δεύτερη κατηγορία [10]. Άλλωστε το γεγονός ότι ακόμη και έμπειροι ακτινολόγοι συχνά παρουσιάζουν διαφορετικές απόψεις στην αναφορά της μορφολογίας και τον τύπο του όζου (interobserver variability) [11, 12], αποτέλεσε ένα σημαντικό λόγο για να προταθούν νέα εργαλεία όπως για παράδειγμα η ακτινομική (radiomics) και η μηχανική μάθηση ως εργαλεία βελτίωσης της κατανόησης της ετερογένειας των όγκων και της υποβοήθησης διάγνωσης [13]. Προηγούμενες μελέτες έχουν επισημάνει την χρησιμότητα των radiomics στον καρκίνο του πνεύμονα [14-16].

Στόχοι της παρούσας πρότασης διδακτορικής διατριβής είναι η μελέτη, η ανάπτυξη και υλοποίηση ακτινομικών χαρακτηριστικών και η αξιοποίησή τους με τεχνικές μηχανικής μάθησης ώστε να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα σχετικά με τον όγκο, το σχήμα, τα μοτίβα έντασης και μια σειρά από χαρακτηριστικά υψής των όγκων [14, 17]. Η μεθοδολογία που προτείνεται να ακολουθηθεί είναι:

α1/ συλλογή εικόνων αξονικής τομογραφίας θώρακος από το Τμήμα του Αξονικού Τομογράφου του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας ακολουθώντας την κλινική ρουτίνα. Η απεικόνιση αξονικής τομογραφίας πραγματοποιείται με δυο λήψεις. Η μια λήψη γίνεται με απλή σάρωση της περιοχής του θώρακα και η δεύτερη πραγματοποιείται με Δυναμική Έγχυση Σκιαγραφικού (DCE), το οποίο μας επιτρέπει, ως βέλτιστο μέσο να αξιολογήσουμε την έκταση του όγκου σε τοπικό επίπεδο καθώς και την ετερογένεια του. Με αυτό τον τρόπο εξετάζεται η χρονική ενίσχυση της αντίθεσης ενός ιστού, γεγονός που επιτρέπει να ληφθούν συμπεράσματα ποσοτικών ή ποιοτικών παραμέτρων που εμφανίζει ο ιστός, ενώ παράλληλα απεικονίζεται και η μικροαγγειακή

του κατάσταση. Επιπλέον πληροφορίες που θα μπορούσαμε να πάρουμε είναι η υψηλή δυνατότητα αναγνώρισης και καθορισμού του περιγράμματος ενός όγκου με βάση την διαπερατότητα του και την αγγειακή του πυκνότητα. Επίσης θα μελετηθεί η χρήση ομοιώματος θώρακα το οποίο θα σαρωθεί υπό ίδιες συνθήκες αξονικής τομογραφίας, λαμβάνοντας εικόνες/όγκων που θα αναλυθούν για την βελτιστοποίηση των προτεινόμενων μεθοδολογιών.

α2/ συλλογή αντίστοιχου ψηφιακού υλικού (εικόνων αξονικής τομογραφίας πνεύμονα) από βάσεις ελεύθερης πρόσβασης δεδομένων όπως το Lung Image Database Consortium and Image Database Resource Initiative, που αποτελεί ένα δημόσιο σύνολο δεδομένων με μεγάλη ποικιλία οζιδίων, πολλαπλών τμηματοποιήσεων τους και βαθμολογίες σε πιθανότητα κακοήθειας [18] ή άλλες όπως <https://www.kaggle.com/kmader/siim-medical-images?select=overview.csv> , <https://www.cancerimagingarchive.net/collections/>.

β/ εντοπισμός και διαχωρισμός των πνευμονικών όγκων από τον περιβάλλοντα ιστό που θα αποτελέσουν τις περιοχές ενδιαφέροντος (ΠΕ). Θα πραγματοποιηθεί χειροκίνητη περιγραφή των όγκων με λογισμικό που θα αναπτυχθεί για το σκοπό αυτό ή/και μέθοδοι τμηματοποίησης για πνευμονικούς όζους όπως έχουν προταθεί στη σύγχρονη βιβλιογραφία [19].

γ/ μελέτη, ανάπτυξη και υλοποίηση ακτινομικών χαρακτηριστικών (radiomics) από τις 2D εικόνες της ΠΕ αλλά και από τον όγκο της ΠΕ (3D). Η ακτινομική αναφέρεται στην ποσοτικοποίηση των φαινοτύπων του όγκου με την εξαγωγή ενός μεγάλου αριθμού ποσοτικών χαρακτηριστικών από ιατρικές εικόνες [20]. Οι διακυμάνσεις στις ιδιότητες διάχυσης, που καταγράφονται μεταξύ διαφορετικών voxels του όγκου που μελετάμε, έχουν σαν αποτέλεσμα να παράγεται εικόνα αντίθεσης και χαρακτηριστικής της φυσιολογίας του όγκου. Έτσι, έχουν προταθεί μια σειρά από ποσοτικές και ποιοτικές παραμέτρους που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για να ερμηνεύσουν την ετερογένεια των όγκων. Τα σημασιολογικά χαρακτηριστικά (όπως τα Lung-RADS για τον πνεύμονα) είναι εκείνα που χρησιμοποιούνται συνήθως στο λεξικό της ακτινολογίας για να περιγράψουν περιοχές ενδιαφέροντος, ενώ τα αγνωστικά χαρακτηριστικά είναι εκείνα που προσπαθούν να συλλάβουν την ετερογένεια της βλάβης μέσω ποσοτικών περιγραφών [21]. Ως ακολούθως θα μελετηθούν χαρακτηριστικά δομικά, σχήματος και μορφολογίας [8]. Ως προς τα αγνωστικά ακτινομικά χαρακτηριστικά, συνήθως αναφέρονται απλά ως χαρακτηριστικά υψής καθώς ποσοτικοποιούν ιδιότητες της υψής, θα μελετηθούν τα πρώτης, δεύτερης ή/και υψηλότερης τάξης στατιστικά χαρακτηριστικά. Επίσης θα μελετηθούν και τα βαθιά χαρακτηριστικά, όπως αυτά εξάγονται μέσα από τα δίκτυα βαθιάς μάθησης.

δ/ στατιστική ανάλυση και συσχέτιση: θα δοκιμαστούν κατάλληλα στατιστικά τεστ για τον προσδιορισμό πιθανών στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των χαρακτηριστικών παραμέτρων στις κατηγορίες των όγκων. Επίσης θα διερευνηθούν τυχόν συσχετίσεις μεταξύ χαρακτηριστικών [22].

ε/ μηχανική μάθηση: θα εφαρμοστεί σύστημα αναγνώρισης προτύπων για την κατηγοριοποίηση στις διάφορες κατηγορίες των όγκων. Θα δοκιμαστούν κλασσικοί αλγόριθμοι αναγνώρισης προτύπων αλλά και σύγχρονες μέθοδοι μηχανικής μάθησης, όπως βαθιά μάθηση.

Προσδοκώμενα αποτελέσματα:

- παραγωγή νέας γνώσης σχετικά με την ποσοτικοποίηση της ετερογένειας στον καρκίνο του πνεύμονα μέσω της εύρεσης εκείνων των ακτινομικών χαρακτηριστικών με υψηλή πληροφοριακή αξία και ευρωστία
- διερεύνηση της ενδεχόμενης κλινικής αξίας των ακτινομικών χαρακτηριστικών στους όγκους με στόχο την βελτίωση της εξατομικευμένης φροντίδας των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα
- βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας στον χαρακτηρισμό των όγκων μέσω ανάπτυξης εργαλείων υποστήριξης απόφασης και μηχανικής μάθησης
- δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά και διεθνή συνέδρια
- διδακτορική διατριβή

Βιβλιογραφία

1. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin*, 2018. **68**(6): p. 394-424.
2. Valente, I.R., et al., *Automatic 3D pulmonary nodule detection in CT images: A survey*. *Comput Methods Programs Biomed*, 2016. **124**: p. 91-107.
3. Palma, J.F., P. Das, and O. Liesenfeld, *Lung cancer screening: utility of molecular applications in conjunction with low-dose computed tomography guidelines*. *Expert Rev Mol Diagn*, 2016. **16**(4): p. 435-47.
4. Travis, W.D., et al., *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification*. *J Thorac Oncol*, 2015. **10**(9): p. 1243-1260.
5. Alberg, A.J., et al., *Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest*, 2013. **143**(5 Suppl): p. e1S-e29S.
6. Jonas, D.E., et al., *Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force*. *JAMA*, 2021. **325**(10): p. 971-987.
7. Aberle, D.R., et al., *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(5): p. 395-409.
8. Thawani, R., et al., *Radiomics and radiogenomics in lung cancer: A review for the clinician*. *Lung Cancer*, 2018. **115**: p. 34-41.
9. Turkbey, B., et al., *Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2*. *European Urology*, 2019. **76**(3): p. 340-351.
10. Pinsky, P.F., et al., *Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment*. *Ann Intern Med*, 2015. **162**(7): p. 485-91.
11. Zinovev, D., et al., *Probabilistic lung nodule classification with belief decision trees*. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011. **2011**: p. 4493-8.

12. Kadir, T. and F. Gleeson, *Lung cancer prediction using machine learning and advanced imaging techniques*. *Translational Lung Cancer Research*, 2018. **7**(3): p. 304-312.
13. Lambin, P., et al., *Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis*. *Eur J Cancer*, 2012. **48**(4): p. 441-6.
14. Han, F., et al., *Texture feature analysis for computer-aided diagnosis on pulmonary nodules*. *J Digit Imaging*, 2015. **28**(1): p. 99-115.
15. Akinci D'Antonoli, T., et al., *CT Radiomics Signature of Tumor and Peritumoral Lung Parenchyma to Predict Non-small Cell Lung Cancer Postsurgical Recurrence Risk*. *Academic Radiology*, 2020. **27**(4): p. 497-507.
16. Wang, Z., et al., *Quantifying lung cancer heterogeneity using novel CT features: a cross-institute study*. *Insights into imaging*, 2022. **13**(1): p. 82-82.
17. Kumar, V., et al., *Radiomics: the process and the challenges*. *Magn Reson Imaging*, 2012. **30**(9): p. 1234-48.
18. Armato, S.G., 3rd, et al., *The Lung Image Database Consortium (LIDC) and Image Database Resource Initiative (IDRI): a completed reference database of lung nodules on CT scans*. *Med Phys*, 2011. **38**(2): p. 915-31.
19. Owens, C.A., et al., *Lung tumor segmentation methods: Impact on the uncertainty of radiomics features for non-small cell lung cancer*. *PLOS ONE*, 2018. **13**(10): p. e0205003.
20. Coroller, T.P., et al., *CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma*. *Radiotherapy and Oncology*, 2015. **114**(3): p. 345-350.
21. Lafata, K.J., et al., *An Exploratory Radiomics Approach to Quantifying Pulmonary Function in CT Images*. *Scientific Reports*, 2019. **9**(1): p. 11509.
22. Lubner, M.G., et al., *CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges*. *RadioGraphics*, 2017. **37**(5): p. 1483-1503.
23. SEER Stat Fact Sheets: *Lung and Bronchus Cancer*. *National Cancer Institute website*. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>. Updated April 2021. Accessed November 4, 2021.
24. Lung Cancer Screening. *RadiologyInfo.com website*. <https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=screening-lung>. Revised August 10, 2018. Accessed August 15, 2020.