



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2017 30 stp

Fakultet for realfag og teknologi
Cecilia Marie Futsæther

Eksplorativ analyse av PET/CT- bilder av hode/hals-kreft med fokus på prediksjon av behandlingsutfall og HPV-status

Explorative analysis of PET/CT-images of head and neck cancer with focus on predicting treatment outcome and HPV status

Kari Helena Kvandal

Miljøfysikk og fornybar energi
Fakultet for realfag og teknologi

Forord

Denne oppgaven på 30 studiepoeng er avslutningen på studiet mitt i Miljøfysikk og fornybar energi ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet.

Jeg ønsker å takke alle som har bidratt til denne oppgaven. Først og fremst min hovedveileder Cecilia Marie Futsæther for en fantastisk god støtte og hjelp fra begynnelse til slutt. For datasettet vil jeg takke Eirik Malinen fra fysisk institutt på UiO. Takk til Knut Kvaal for AMT-Matlabskipt, og for å hele tiden være tilgjengelig for spørsmål og diskusjon til tross for pensjonisttilværelsen.

En stor takk til alle mine venner og familie for støtte og tålmodighet med meg denne høsten. Det har vært en glede å ha Martine Mulstad sammen med meg på lesesalen gjennom opp og nedturer. Takk for alle gode råd og svar på plagsomme spørsmål.

Takk til Ingvild, Lisa og Elena for hjelp og korrekturlesning i siste innspurt.

Jeg hadde aldri klart dette uten dere!

Ås, 14. desember 2017

Kari Helena Kvandal

Sammendrag

I denne oppgaven undersøkes et datasett bestående av informasjon om 213 anonymiserte pasienter behandlet ved Oslo Universitetssykehus i perioden 2007 til 2014. Alle pasientene har blitt diagnostisert med kreft i hode/hals-regionen og har tatt et kombinert PET/CT-skann av hode/hals-regionen før behandlingen startet. Informasjon om alder, kjønn, alkoholmisbruk, røking og HPV-status var tilgjengelig sammen med behandlingsutfall, sykdomsstadium og svulstenes plassering.

Formålet med denne studien var å undersøke om det er mulig å knytte egenskaper av svulstene fanget i PET- og CT-bildene tatt før behandling til behandlingsutfall, stadium, HPV-status eller andre faktorer. Dersom dette er mulig, kan svulster med dårlig behandlingsutfall identifiseres og pasientene kan gis tilpasset behandling.

En stor del av oppgaven gikk ut på å organisere datasettet for å klargjøre det til analyse. En rekke Matlab-skript ble utviklet for å oppnå dette. Datasettet er nå organisert slik at flere parametere som kan karakterisere svulstene kan hentes ut og nye analyser enkelt kan gjennomføres.

For å hente ut egenskaper som beskriver svulstene fra PET- og CT-bildene ble det brukt teknikker innen Radiomics. Første ordens statistiske parametere som gjennomsnittsverdi og varians ble beregnet fra PET/CT-bildene av svulstene. Metodene Angle Measure Technique (AMT) og Gray Level Cooccurrence Matrix (GLCM) ble brukt for å karakterisere teksturen til svulstene. For hver svulst ble det for PET og CT bildene beregnet 19 første ordens statistiske parametere, 9 GLCM-teksturparametere og 500 AMT-parametere. For å visualisere informasjonen fra bildene samt å finne mønstre og grupperinger av svulstene ble prinsipalkomponentanalyse (PCA) benyttet. Det ble også forsøkt å gruppere svulstene ved å lage klassifiseringsmodeller av utfall, HPV-status og stadium med metoden PLS-DA.

Det var ingen av analysene som viste tegn til at det var mulig å bruke informasjonen i parametere av svulstegenskaper til predikasjon av sykdomsutfall eller HPV-status. Modellene klarte imidlertid å skille svulstenes stadium til en viss grad. Selv om det konkluderes med at sykdomsutfall eller HPV-status ikke kan predikeres ut fra parametere hentet fra bildene i denne oppgaven er det kjent at analyser på lignende datasett har kunnet lage prediksjonsmodeller ved å bruke vesentlige flere parametere som beskriver svulstegenskapene. Det foreslås derfor at disse parametere også beregnes for dette datasettet og at nye klassifiseringsmodeller utvikles.

Abstract

In this thesis, a dataset consisting information about 213 anonymous patients, treated at Oslo University Hospital in the period 2007 to 2014, is examined. All patients have been diagnosed with cancer in the head/neck region, and all have had a combined PET/ CT-scan of the head/ neck region before starting treatment. Information about age, gender, alcohol abuse, smoking habits and HPV status was available along with treatment outcome, disease stage and tumour location.

The purpose of this thesis was to find out if it is possible to link tumour features captured in the PET/CT-scans taken before treatment to treatment outcome, disease stage, HPV status or other factors. If this is possible, tumours with poor treatment outcomes can be identified, and given customized treatment.

A large amount of preparations was necessary to make the dataset ready for analysis. A variety of Matlab scripts were developed to accomplish this. The dataset is now organised so that several parameters that describe the tumours can be extracted and new analyses can easily be carried out.

Techniques in the field of Radiomics were used to extract features that describe the tumours from PET- and CT- scans. First order statistical parameters such as mean and variance were calculated from the PET/CT- scans. The methods Angle Measure Technique (AMT) and Grey Level Co-occurrence Matrix (GLCM) were used to characterize the texture of the tumours. For each tumour PET- and CT- scan 19 first order statistical parameters, 9 GLCM texture and 500 AMT- parameters were calculated. Principal Component Analysis (PCA) was used to visualize the information from the scans and find patterns and groups of tumours. Attempts to group the tumours by making classification models of outcome, HPV status and stage with the method PLS- DA were also made.

None of the analyses gave indications that it was possible to use the information given by the tumour feature parameters to predict disease outcome or HPV status. However, the models were able to distinguish between different tumour stages to a certain degree. Even though this thesis concludes that it was not possible to predict disease outcome or HPV status by the parameters extracted from the scans, other analyses on similar datasets have been able to make prediction models by using significantly more parameters that describe tumour features. Therefore, it is suggested to calculate more parameters for this dataset to see if new classification models based on other classifiers can make better predictions.

1. Innledning	1
2. Teori	3
2.1. Svulster i hode/hals.....	3
2.1.1. Hva er kreft?.....	3
2.1.2. Diagnostisering og behandling.....	3
2.1.3. Risikofaktorer.....	4
2.1.4. Svulster i hode/hals.....	4
2.2. PET/CT.....	6
2.2.1. Computertomografi (CT)	6
2.2.1.1. Kontrastvæske.....	7
2.2.2. Positron Emission Tomography (PET)	8
2.2.2.1. Strålingskilden.....	8
2.2.2.2. Deteksjon av fotonpar	8
2.2.3. Kombinert PET/CT.....	10
2.3. PCA	12
2.3.1. Grafisk fremstilling.....	12
2.3.2. Matematisk forklaring.....	13
2.3.3. Skårplott.....	14
2.3.4. Ladningsplott.....	14
2.3.5. Biplott.....	15
2.3.6. Kvalitetssikring av modellen, identifisering av uteliggere.....	15
2.4. Partial Least Squares, PLS og PLS-DA.....	17
2.4.1. Matematisk forklaring, PLS.....	17
2.4.2. Partial Least Squares Discriminant Analysis, PLS-DA.....	17
2.4.3. Tolking av PLS-DA-resultater.....	17
3. Materiale og metoder.....	20
3.1. Programvare.....	20
3.2. Datasett.....	21
3.2.1. Regneark med pasientinformasjon	21
3.2.2. Individuelle tekstfiler med PET/CT-informasjon.....	22
3.2.3. Organisering	24
3.3. Statistiske metoder, beregning av parametere	25
3.3.1. Første ordens statistikk	25
3.3.2. Teksturparametere.....	28
3.3.2.1. Fra vektor til 3D-matrise.....	28
3.3.2.2. Beskjæring av bildet.....	28
3.3.2.3. Identifisering av største 2D-plan.....	29
3.3.2.4. Grey Level Co-occurrence Matrix, GLCM	30
3.3.2.5. Angle Measure Technique, AMT.....	33
3.4. Analyser.....	35
3.4.1. PCA.....	35
3.4.2. PLS-DA.....	36

4. Resultater	37
4.1. Prinsipalkomponentanalyser	37
4.1.1. Første ordens statistikk fra CT-bilder med og uten kontrastvæske	37
4.1.2. Første ordens statistikk for PET-bilder.....	45
4.1.3. Første ordens statistikk for PET/CT-bilder.....	50
4.1.4. GLCM Tekstur for CT-bilder.....	53
4.1.5. GLCM Tekstur for PET-bilder.....	54
4.1.6. GLCM Tekstur for PET/CT-bilder.....	56
4.1.7. AMT-teksturparametere for PET/CT-bilder	58
4.1.8. Kombinasjon av første ordens statistikk og GLCM-tekstur for PET/CT bilder.....	60
4.1.9. Kombinasjon av første ordens statistikk teksturparametere og AMT-spekter for PET/CT-bilder	62
4.2. Gjennomgang av avhengighet til svulstvolum	64
4.3. Analyser PLS-DA	67
4.3.1. Kombinasjon av første ordens statistikk, GLCM-teksturparametere og AMT –spekter for PET/CT-bilder.....	67
5. Diskusjon	69
5.1. Svulster med avvikende egenskaper	69
5.2. Kontrastvæskens påvirkning på CT-bilder.....	69
5.3. Første ordens statistikk for PET- og CT-bilder.....	69
5.4. Teksturanalyse for PET- og CT-bilder.....	70
5.5. Klassifisering av svulstene med PLS-DA.....	70
5.6. Parametere som avhenger av svulststørrelse.....	70
5.7. Sammenligning med andre studier	71
5.8. Videre arbeid.....	71
6. Konklusjon	72
7. Kilder.....	73
8. Vedlegg.....	77
8.1. Matlabskript.....	77
8.1.1. HentPETCTdata.m.....	77
8.1.2. HodeHalsStat.m.....	79
8.1.3. tekstur.m.....	83
8.1.4. spiral.m.....	86
8.1.5. datasett.m.....	87
8.1.6. findDim.m.....	89
8.2. Prinsipalkomponentanalyser	90
8.2.1. Første ordens statistikk fra CT-bilder med og uten kontrastvæske.....	90
8.2.2. Første ordens statistikk for PET-bilder.....	92
8.2.3. Første ordens statistikk for PET/CT-bilder.....	94
8.2.4. GLCM Tekstur for CT-bilder.....	95
8.2.5. GLCM Tekstur for PET-bilder.....	97

8.2.6. GLCM Tekstur for PET/CT-bilder.....	98
8.2.7. AMT-teksturparametere for PET/CT-bilder	99
8.2.8. Kombinasjon av første ordens statistikk og GLCM-tekstur for PET/CT-bilder.....	. 90
8.2.9. Kombinasjon av første ordens statistikk, teksturparametere og AMT-spekter for PET/CT-bilder.....	. 100
8.3. Gjennomgang av avhengighet til svulstvolum.....	101
8.4. Analyser PLS-DA	102
8.4.1. Kombinasjon av første ordens statistikk, GLCM-teksturparametere og AMT –spekter for PET/CT-bilder.....	. 102

1 Innledning

I 2015 fikk mer enn 30 000 nordmenn en kreftdiagnose, der ca. 1/3 av disse ikke overlevde. Selv om andelen overlevende av sykdommen stiger, får stadig flere kreft i Norge. Hovedgrunnen til dette er at det blir flere og flere eldre [1]. Det er estimert at 1/3 av befolkningen vil få en kreftdiagnose før fylte 75.

To prosent av kreftdiagnosene i Norge er hode/hals-kreft. Hode-halsområdet defineres som nese/ bihule, strupehode, munnhule, svelg og spyttkjertler [9]. Med unntak av svulster i spyttkjertelen, finnes det flere kjente risikofaktorer som øker sjansen for utvikling av hode/hals-kreft [8,9]. De viktigste er overdreven bruk av alkohol, tobakksrøyking og HPV-infeksjon (Humant Papillomavirus).

Ingen kreftsykdom er den andre lik, og faktorer som om pasienten har spredning til andre organer og aggressiviteten til kreften er med på å avgjøre hvem som overlever og ikke. I dag er overlevelsen for hode/hals-kreftpasienter rundt 60-70% [10]. Cellegift, strålebehandling og kirurgisk fjerning av svulsten(e) er de vanligste behandlingsformene. De kan alle være en stor belastning for pasienten og gi en rekke bivirkninger [4].

For å undersøke om en pasient har utviklet en kreftsykdom er det vanlig å bruke ulike bildeteknikker for å kunne se inn i kroppen. De vanligste er CT, MR, PET og ultralyd [4]. En vevsprøve vil tilslutt kunne bekrefte om pasienten har kreft eller ikke [4]. CT-skannere bruker røntgenstråling for å konstruere et 3D-bilde av et område i kroppen [1]. Et CT-skann er et høyt oppløselig bilde av anatomien til pasienten, og kan brukes til å fastslå hvor svulsten er lokalisert. Bilder fra et PET-skann viser hvor i kroppen opptaket av sukker merket med radioaktivt fluor-18 er høyt. I PET-skanneren blir stråling sendt ut av det radioaktive fluoret registrert slik at lokasjonen til strålingen kan beregnes [1]. Fordi kreftsvulster ofte har høyere metabolisme enn normalt vev vil kreftsvulstene ofte skille seg ut på et PET-bilde [6]. Imidlertid har PET-bilder en lavere oppløsning enn CT og bildene kan være ganske uklare og inneholde en del støy [17].

En PET/CT-skanner tar både PET og CT-bilder i samme maskin rett etter hverandre. PET/CT har mange fordeler i forhold til PET og CT fra separate maskiner. Bildene kan lett kombineres fordi kroppen ligger i tilnærmet samme posisjon under begge skann [6]. CT-bilder viser anatomien til pasienten og brukes til å lokalisere svulsten. Samtidig kan PET-bildet hjelpe å fastslå om en svulst er god eller ondartet ved å se på metabolismen [1].

Det er flere studier som tyder på at det er mulig å trekke ut mer informasjon fra de medisinske bildene som blir tatt før behandling [11, 12]. Til dette kan teknikker innen bildeanalyse anvendes. Det som er interessant å vite etter at en kreftdiagnose er gitt er hvor godt svulsten vil respondere på behandling. Med denne informasjonen vil behandlingen kunne tilpasses den enkelte slik at mindre aggressive tilfeller ikke overbehandles og fører til unødvendige bivirkninger for pasienten, og for aggressive tilfeller kan behandlingen tilpasset dette.

Et digitalt bilde er oppbygd av piksler, eller vokslar for 3D-bilder som medisinske bilder ofte er. I et PET- eller CT-bilde inneholder hver voksel en intensitetsverdi [17]. Fra alle

intensitetsverdiene i et bilde kan det beregnes mange ulike parametere, som for eksempel gjennomsnitt, varians og maksimumsverdi, såkalt første ordens statistikk [11]. Disse parameterne gir en beskrivelse av egenskaper til svulsten.

Teksturanalyse kan også benyttes for å hente informasjon fra bilder. I motsetning til første ordens statistikk som fanger egenskaper knyttet til intensitetsfordelinger i bildet gir tekstur en beskrivelse av den romlige fordelingen av vokslene [34]. Egenskaper som grad av ruhet, glatthet og uordnethet i bildet kan da beskrives. En teksturmetode er GLCM, Gray-Level Co-occurrence Matrix, som beskriver intensitetsforhold mellom nabovoksler [34]. En rekke teksturparametere kan beregnes, for eksempel tall på hvor ordnet eller uordnet intensitetsverdiene i bildet er. Et ordnet bilde kan for eksempel ha alle mørke vokslar samlet på en side mens de lyse er samlet på andre siden av bildet. I et uordnet bilde vil plasseringen av mørke og lyse vokslar være mer tilfeldig over hele bildet. En annen metode som kan trekke ut informasjon om tekturen i et bilde er AMT, Angle Measure Technique, som måler kompleksiteten i et bilde [33]. Målsetningen er at bildeanalyse kan kvantifisere egenskaper til svulster som ikke nødvendigvis er mulig å se med det blotte øyet og koble disse til behandlingsutfall eller andre viktige forhold for pasienten. Dette feltet er kjent som Radiomics [11] og har i senere tid blitt et svært viktig forskningsområde innen kreftdiagnostikk [11,12].

I denne oppgaven undersøkes et datasett bestående av informasjon om mer enn 200 anonymisert pasienter behandlet ved Oslo Universitetssykehus i perioden 2007 til 2014. Alle pasientene har blitt diagnostisert med kreft i hode/hals-regionen og har tatt et kombinert PET/CT-skann av hode/hals-regionen før behandlingen startet. Svulstene i datasettet er ulike med tanke på størrelse, stadium og plassering. Informasjon om alder, kjønn, alkoholmisbruk, røyking og HPV-status er tilgjengelig. Behandlingsutfall er også oppgitt.

Formålet med denne studien var å undersøke om det var mulig å knytte egenskaper hos svulstene i PET- og CT bildene tatt før behandling til behandlingsutfall, stadium, HPV-status eller andre faktorer. Første ordens statistiske parametere ble beregnet for PET/CT-bildene av svulstene. Metodene AMT og GLCM ble brukt for å karakterisere tekstur i bildene. For å visualisere informasjonen fra bildene ble prinsipalkomponentanalyse benyttet [21, 22]. Det ble også forsøkt å gruppere svulstene ved å lage klassifiseringsmodeller [28].

Opgaven er bygget opp med en teoridel som tar for seg fakta om svulster og hode/hals kreft, teknologien bak PET/CT, og analysemetodene brukt i studien. I material og metoddelen er framgangsmåten for klargjøringen av datasettet beskrevet etterfulgt av metoder for beregning av parametere som beskriver egenskaper til svulstene. I de siste kapitlene er resultater av analysene etterfulgt av diskusjon og konklusjon presentert.

2 Teori

2.1 Svulster i hode/hals

2.1.1 Hva er kreft?

Kreftsykdom er definert ved at kroppens egne celler deler seg ukontrollert og danner ondartede (maligne) svulster [1].

Kroppens celler fornyer seg ved celledeling gjennom hele livet [4]. Noen ganger blir cellenes DNA ikke kopiert riktig, og det oppstår det vi kaller en mutasjon i DNA. Som regel vil disse cellene dø av seg selv, eller bli tatt hånd om av kroppens eget immunforsvar. Dersom cellen med mutasjon i DNA får leve videre og lage nye celler med samme mutasjon kan det dannes en klump av celler. En slik klump kalles for kreftsvulst eller tumor.

En kreftsvulst kan etter hvert utvikle sin egen blodtilførsel, som gir cellene mulighet til å dele seg enda raskere [4]. Kreften kan spre seg til andre deler av kroppen ved at enkelte celler løsner fra svulsten og havner i blodet som pumpes rundt i kroppen. Kreft som har spredt seg til andre organer kalles for metastase.

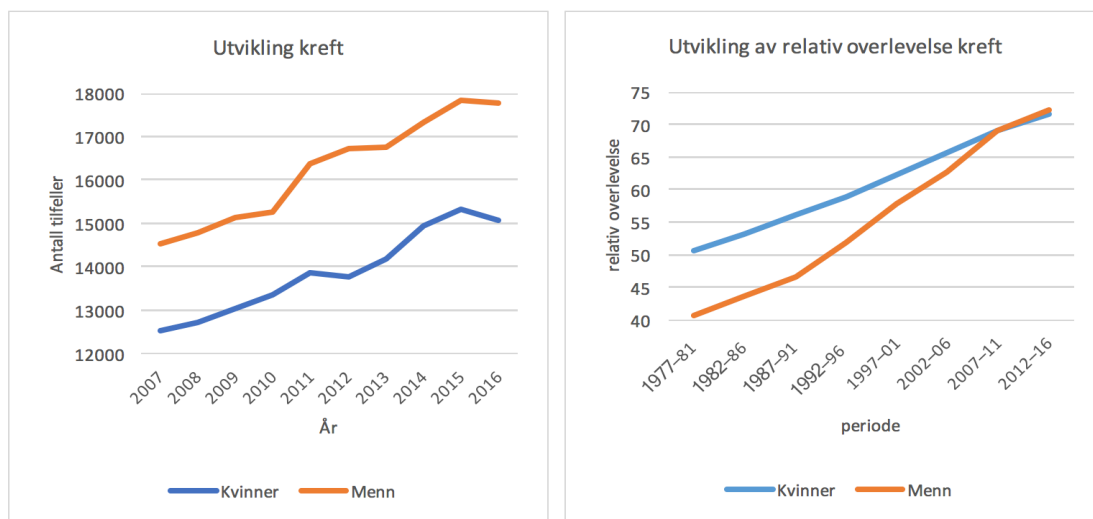
2.1.2 Diagnostisering og behandling

Det finnes flere måter å undersøke om en pasient har en kreftsykdom. For å avbilde indre organer er CT, PET/CT, MR, og ultralyd alternativer [4]. For å bekrefte eller avkrefte om et mistenksomt område inneholder kreftceller kan man ta en celleprøve og biopsi (vevsprøve) [6]. Fra vevsprøven kan det undersøkes hvilket organ kreftcellene opprinnelig stammer fra, og det kan fastslås om prøven kommer fra en metastase, eller fra hovedsvulsten/primærsvulsten. Dessverre kan ikke alltid opprinnelsessted for kreftcellene bestemmes, og hovedsvulsten kan være vanskelig å finne [4].

Krefttype avgjør hvilken behandling pasienten får. Cellegift, strålebehandling og kirurgisk fjerning av svulsten(e) er de vanligste behandlingsformene [4]. Ofte blir en kombinasjon av disse brukt. Selv om flere nå overlever kreft får mange fremdeles diagnosen uhelbredelig kreft. Enten fra starten eller etter mislykket behandling. Da er lindrende behandling siste alternativ før død [1,4]. Figur 1 viser utviklingen av alle krefttyper i Norge. Det er tydelig at antall diagnostiserte øker, men samtidig overlever flere. Relativ overlevelse er definert som,

$$\text{Relativ overlevelse \%} = \frac{\text{overlevelse over } \Delta t \text{ for den aktuelle gruppen}}{\text{forventet overlevelse for en sammenlignbar gruppe i populasjonen}} \quad (4.1)$$

der Δt er et tidsintervall. Relativ overlevelse tar ikke hensyn til dødsårsaken [10]. Den aktuelle gruppen er i figur 2.1 kreftpasienter.



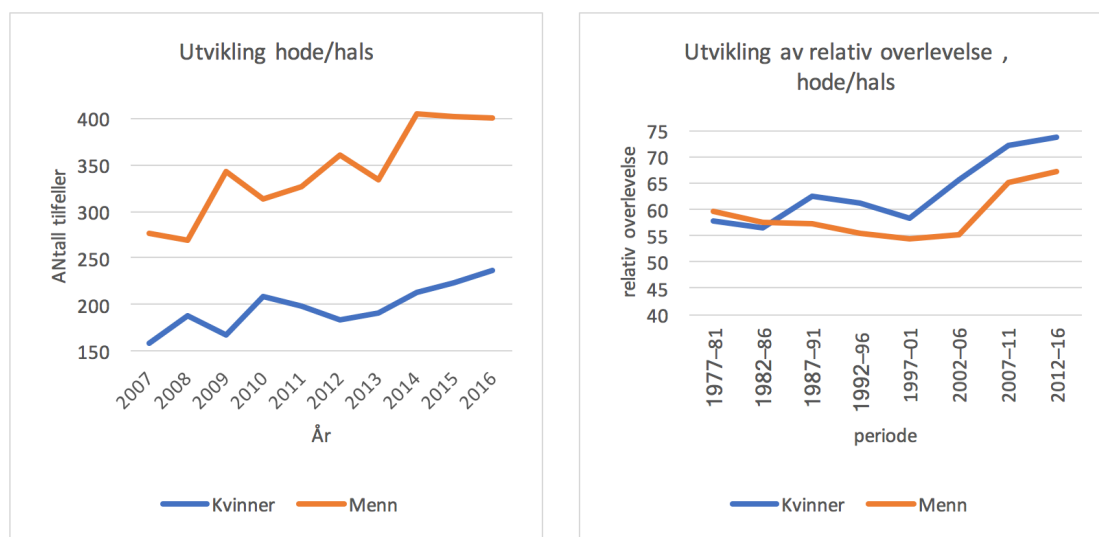
Figur 2.1 Til venstre: Utvikling av antall registrerte tilfeller av kreft i Norge fra 2007-2016. Til høyre: utvikling av relativ overlevelse (%) over fireårsintervaller fra 1977 til 2016. Kvinner (blå), Menn (oransje) på begge grafer. Data hentet fra Krefte registret [10].

2.1.3 Risikofaktorer

En del av kreftforskningen går ut på å lete etter faktorer som øker sannsynligheten for å utvikle kreft, eller å finne faktorer som kan påvirke prognosene til en spesiell pasient. Faktorer som kan øke sannsynligheten for å utvikle ulike kreftformer er blant annet tobakk, alkohol, HPV-infeksjon, kosthold, fedme, solbrenthet og aktivitetsnivå. Det er også kjent at økende alder øker sjansen for å utvikle kreft [3].

2.1.4 Svulster i hode/hals

Ca. 2% av nye krefttilfeller i Norge er hode/hals-kreft [10]. Utvikling av kreft i hode/hals er vist i figur 2.2. Sammenlignet med grafene i figur 2.1 er hovedtrekkene like. Det er flere menn enn kvinner som blir diagnostisert med denne krefttypen, samtidig som overlevelsen er høyere for kvinner. Både relative overlevelse og antall tilfeller øker.



Figur 2.2 Til venstre: Utvikling av antall registrerte tilfeller av hode/hals-kreft i Norge fra 2007-2016. Til høyre: utvikling av relativ overlevelse (%) over fireårsintervaller fra 1977 til 2016. Kvinner (blå), Menn (oransje) på begge grafer. Data hentet fra krefte registret [10].

Hode-halsområdet defineres som nese/ bihule, strupehode, munnhule, svelg og spyttkjertler [9]. Med unntak av svulster i spyttkjertelen, som ikke har noen kjente årsaker, har resten en rekke risikofaktorer til felles. Det er kjent at overdreven bruk av alkohol, tobakk og HPV (Humant Papillomavirus) øker sjansen for å utvikle kreft i hode/hals-regionen [8,9].

Bruken av tobakk blir i denne oppgaven målt i pakkeår. Antall pakkeår for en pasient defineres som,

$$Pakke\ddot{a}r = \frac{Antall\ \ddot{a}r\ som\ r\ddot{o}yker \times Sigaretter\ pr\ dag}{20} \quad (2.2)$$

slik at 20 sigaretter pr dag (en pakke \approx 20 sigaretter) i et år gir 1 pakkeår.

HPV-infeksjoner får nå oftere skylden for utvikling av tumorer i hode/hals. HPV er et seksuelt overførbart virus [8]. En mulig forklaring på hvorfor flere får denne infeksjonen i halsen er en endring i folks seksualvaner (oralsex).

Overlevelse avhenger av stadium ved oppdaget sykdom [9]. Klassifisering av stadium for hode/hals-kreft varierer fra hvor svulsten sitter, men for alle områder i hode/hals er TNM-klassifisering brukt, beskrivelse gitt i tabell 2.1. Klassifiseringen er i henhold til International Union Against Cancer (UICC) klassifisering av "Epiteliale tumorer" [9].

Tabell 2.1 Klassifisering av stadium for hode/hals-kreft [9] i henhold til UICC klassifisering av epiteliale tumorer.

	Skala	Forklaring
T	[1,2,3,4, 4a, 4b, 4c]	Representerer omfanget av primærtumor, hvor 1 representerer et mindre omfang med en begrenset svulst og 3- 4abc tilsvarer mer omfattende tilfeller hvor tumor har vokst inn i omkringliggende organer.
N	[0, 1, 2a, 2b, 2c, 3]	Representerer spredning til regionale lymfeglandler på halsen målt i største diameter. N=0 tilsvarer ingen infiserte lymfeknuter, N=3 representerer lymfeknutemetastaser større enn 6 cm.
M	[0,1]	Representerer fjerne metastaser, hvor 0 betyr at pasienten ikke har fjerne metastaser. 1 betyr at pasienten har fjerne metastaser.

2.2 PET/CT

2.2.1 Computertomografi (CT)

En CT-skanner bruker røntgenstråling for å konstruere et 3D-bilde. Grunnprinsippet er det samme som for et vanlig røntgenbilde [13].

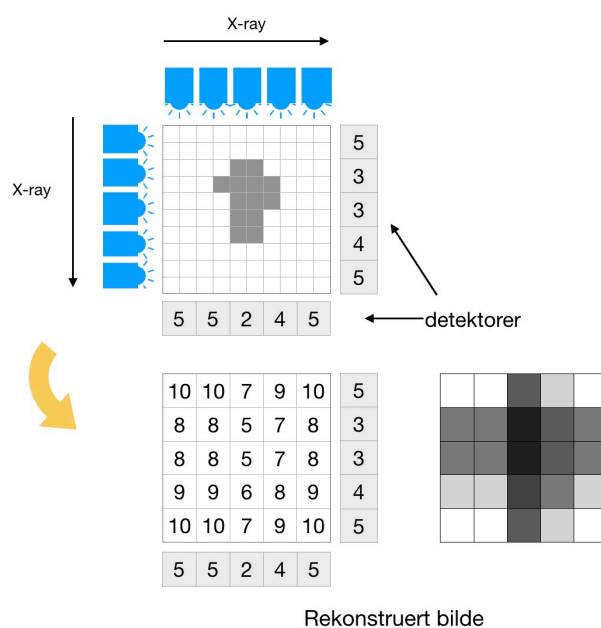
Røntgenstråling med bølgelengde kortere enn 10 nm blir sendt mot det man vil ta bilde av. Røntgenstråler kan gå tvers igjennom kroppen, men en andel av fotonene vil absorberes på veien [13]. Mengden fotoner som kommer igjennom kroppen blir målt av en detektor og danner grunnlaget for selve bildet.

Det er flere faktorer som bestemmer hvor mye av strålingen som absorberes. Generelt absorberer kroppsvev med høy tetthet, som skjelettet, lettere røntgenstrålene enn bløttere vev [13]. Det er også forskjeller mellom ulike typer bløtvev, slik at det er mulig å skille disse fra hverandre [14]. Intensiteten I av en røntgenstråle med en gitt fotonenergi som har gått igjennom n ulike medier med lengdene $x_1, x_2 \dots$ er gitt ved

$$I = I_0 e^{-(\mu_1 x_1 + \mu_2 x_2 + \dots + \mu_n x_n)} \quad (2.3)$$

hvor μ_n er attenuasjonskoeffisienten for de ulike mediene, og I_0 er intensiteten før strålingen gikk gjennom mediene [13].

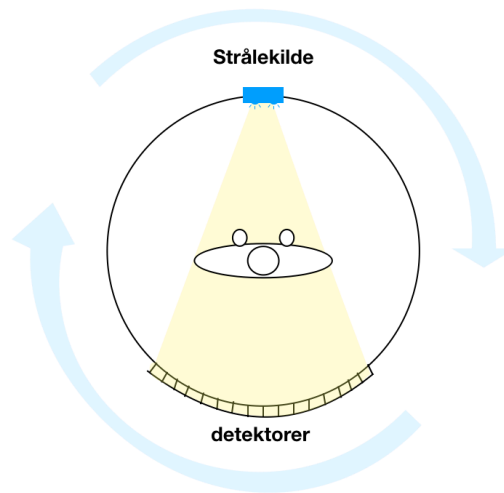
Man kan tenke på røntgenbilder som "skyggen" til det man tar bilde av. For å lage et 3D-bilde må røntgenbildet tas fra ulike vinkler [13]. Et eksempel på hvordan to røntgenbilder kan settes sammen til ett er vist i figur 2.3.



Figur 2.3 Eksempel på hvordan et snitt av et CT-skann kan konstrueres ved å bruke to røntgenkilder og detektorer. Mengden detektert røntgenstråling er presentert som et tall fra 0 til 5, hvor 5 tilsvarer ingen absorpsjon før sammensetting av de to bildene.

I en CT-skanner vil det blir tatt langt flere enn to bilder [13]. Oppsettet kan se ut som i figur 2.4 hvor røntgenkilden med detektoren midt imot roterer rundt pasienten. Detektoren registrerer kontinuerlig hvor mye stråling som når den fra de ulike vinklene. For hver

rotasjon blir et 2D-bilde konstruert, og pasienten, eller selve skanneren (avhengig av type) forflyttes slik at et nytt bilde kan konstrueres for et annet snitt gjennom pasienten [13].



Figur 2.4 En røntgenkilde med detektor roterer rundt en pasient [1].

Tilslutt kan alle 2D-bildene legges over hverandre, og vi får et 3D-bilde av pasienten. Hver piksel representerer nå et lite volum og kalles for voksel. Fra et CT-bilde kan en slik voksel ha dimensjoner så små som $1/3 \text{ mm}^3$ [13]. I hver voksel ligger informasjon om absorpsjon av røntgenstråling for dette lille volumet. Absorpsjonen er presentert i form av CT-tall. CT-tall bruker *Hounsfield units* (HU) som enhet. CT-tallet er andelen stråling absorbert i forhold til hva som ville blitt absorbert igjennom en voksel med vann multiplisert med 1000:

$$CT_tall = \frac{\mu_{medie} - \mu_{vann}}{\mu_{vann}} \times 1000 \quad (2.4)$$

hvor $\mu \text{ [cm}^{-1}\text{]}$ den totale attenuasjonskoeffisienten av røntgenstrålingen [1].

Vann har CT-tall lik 0 HU mens luft har CT-tall lik -1000 HU. Fett har negative CT-tall fordi det har en attenuasjonskoeffisient som er mindre enn vann. Muskler får som regel CT-tall lik 40-50 HU [16].

Hvert snitt i et CT-skann har som regel en oppløsning på 512×512 vokslar, hvilket tilsvarer en stor mengde data for bare ett snitt. For å sette sammen hvert snitt er man avhengig av datakraft som kan rekonstruere bildene raskt. Derfor ble CT først utviklet som vi kjenner det i dag på tidlig 70-tall, mer enn 70 år etter at røntgenstråling ble oppdaget [15].

2.2.1.2 Kontrastvæske

Når CT-bilder blir brukt til diagnostisering av kreftsvulster kan det være vanskelig å skille ulike typer bløtvev fordi forskjellene i absorpsjonsevne er så små. Da kan en kontrastvæske med høyere absorpsjonsevne brukes. Kontrastmediet følger blodstrømmen slik at blodårer "lyser opp" på bildene [15]. Blodårer i svulster er ofte unge, og skiller seg ut fra andre årer ved at de lekker slik at også kontrastvæsken lekker ut i vevet rundt. Dette gjør at slike blodårer kan identifiseres på CT-skann tatt med kontrastvæske [16]. De pasientene som har fått kontrastvæske i denne oppgaven har fått typen Visipaque 320, som inneholder Jod [19].

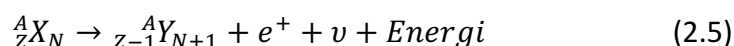
2.2.2 Positron Emission Tomography (PET)

PET bruker deteksjon av gammastråling fra positronannihileringer til å konstruere 3D-bilder [17]. I motsetning til CT er strålingskilden inne i kroppen. Strålingskilden injiseres i pasienten og tas fortrinnsvis opp i kreftsvulsten. Et PET-bilde viser posisjonen til opptaket av kilden, samt aktiviteten til kilden ved denne posisjon [13].

2.2.2.1 Strålingskilden

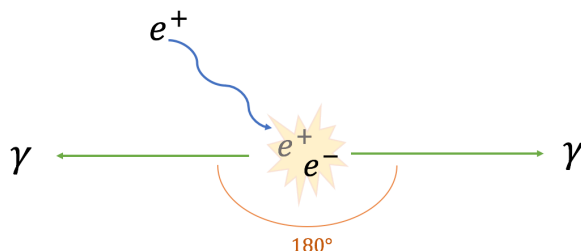
Atomkjernen er bygget opp av nøytroner og protoner [13]. Antallet, og forholdet mellom disse varierer fra atom til atom. Det er ikke alle kombinasjoner av nøytroner og protoner som kan danne en stabil kjerne. Ustabile kjerner desintegrerer til mer stabile kjerner ved å sende ut radioaktiv stråling, det kan være alfastråling (α), betastråling (β), gammastråling (γ) eller nøytronstråling.

Ved betadesintegrasjon blir et proton i kjernen omgjort til et nøytron samtidig som et positron sendes ut fra kjernen [16]. Den totale reaksjonsligningen er,



hvor X er den opprinnelige atomkjernen med Z protoner, N nøytroner og $Z + N = A$ er massennummeret. ${}^A_{Z-1}Y_{N+1}$ er den nye kjernen med et mindre proton og et ekstra nøytron. e^+ er positronet som blir sendt ut av kjernen sammen med energi og et nøytrino ν [16].

Positronet er elektronets antipartikkel. Når denne reaksjonen skjer inne i kroppen vil positronet kun forflytte seg en kort strekning før den møter et elektron e^- , og annihilerer med dette. For et positron som kommer fra Fluor-18, tilsvarer denne strekningen 1-2 mm i vev [20]. På grunn av energibevaring vil energien fra massen til positronet og elektronet bli avgitt i form av to fotoner med energien 511 keV, hvert av dem i motsatt retning (180-grader) som vist i figur 2.5. De kalles fotonpar fordi de stammer fra samme positron/elektron [16].

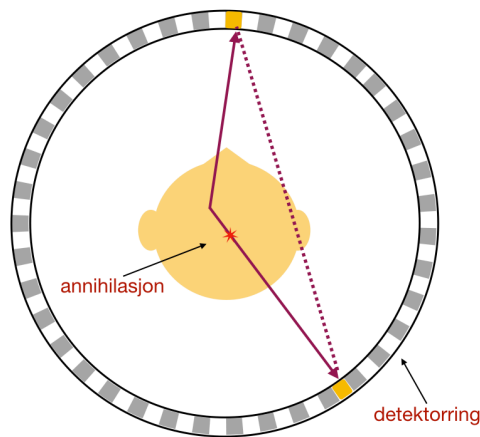


Figur 2.5 Annihilasjon av et positron, e^+ og et elektron, e^- . To fotoner, γ sendes ut i en retning 180-grader mot hverandre.

Ved å feste radioaktivt Fluor-18 til suktermolekyler (glukose) kan man få denne reaksjonen til å skje i deler av kroppen hvor metabolismen er høy. Dette er tilfelle for kreftsvulster [17].

2.2.2.2 Deteksjon av fotonpar

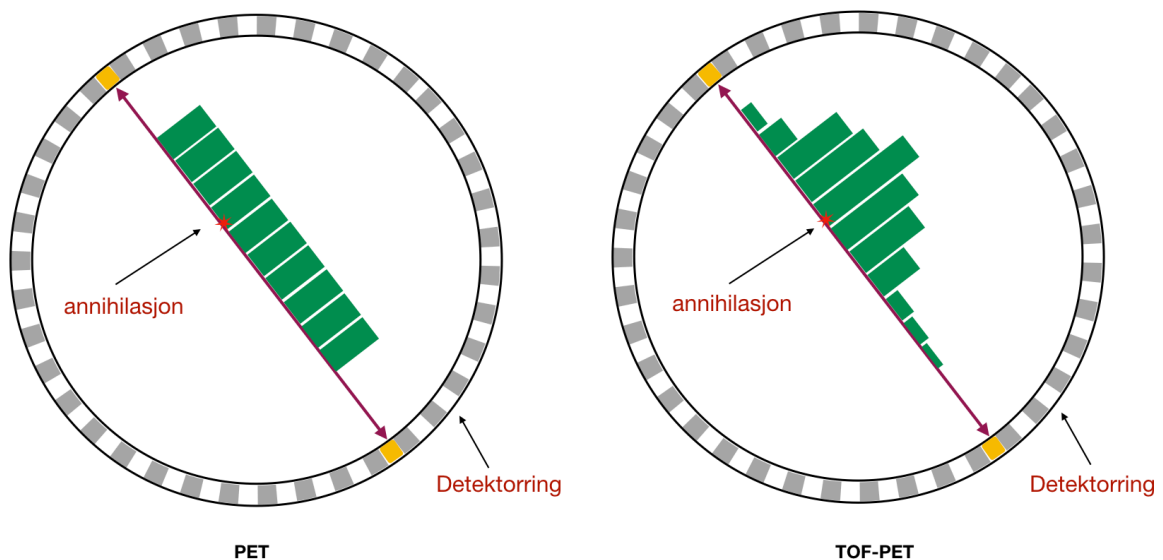
Fordi kreftceller som regel har høy metabolsk aktivitet vil disse ta opp glukose med fluor-18 (fluorodeoksyglukose, FDG) [16]. Svulstene vil dermed skille seg ut på et PET-bilde. Bildet skapes ved å detektere fotonpar som kommer fra samme annihilasjon, som vist i figur 2.6.



Figur 2.6 En PET-skanner detekterer fotonpar som stammer fra samme annihilasjon. En ring av detektorer gjenkjenner fotoner som par om de når to detektorer midt imot hverandre samtidig (15 - 4.5 nanosekunder tidsvindu). Ringen av detektorer registrerer et snitt av pasienten av gangen, og forflytter seg over pasienten i løpet av skanningen [1].

For at to fotoner skal registreres som et par fra samme annihilasjon må de treffe to detektorer rett ovenfor hverandre innenfor et veldig kort tidsrom. Dette tidsrommet varierer fra 4,5 til 15 nanosekunder [13].

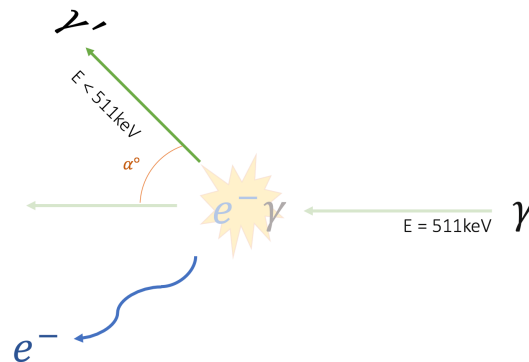
Dagens PET-skannere (såkalt TOF-PET/"time of flight-PET") kan detektere tidsforskjellen mellom de to fotonene slik at lokasjonen til annihilasjonen kan predikeres nærmere [20]. Om det ene fotonet treffer en detektor litt før den midt imot vil det si at annihilasjonen har skjedd nærmere den første detektoren. En sannsynlighetsfordeling over hvor annihilasjonen skjedde kan da lages, som vist i figur 2.7.



Figur 2.7 Konvensjonell PET til venstre, TOF-PET til høyre. Sannsynlighetsfordelingen er illustrert ved grønne stolper hvor høyden på stolpene representerer sannsynligheten for at annihilasjonen har skjedd på den plasseringen. Ved konvensjonell PET vil sannsynligheten være like stor langs linjen mellom de to deteksjonene (gule firkanter).

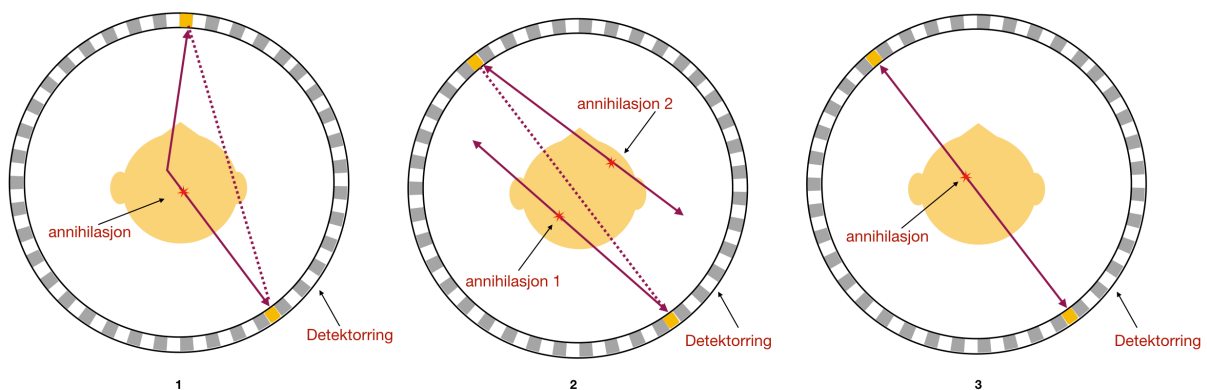
En kubikkcentimeter av en kreftsvulst kan etter opptak av FDG ha en radioaktivitet på 37 000 Bq [16]. Det er bare de fotonene som treffer ringen av detektorer som har en sjanse for å registreres som par. Om ett eller begge fotonene endrer retning på vei mot detektoren

vil de ikke treffe 180 grader over hverandre, og dermed ikke registreres som par. For fotoner med energien 511 keV kan dette skje ved Compton-spredning, som vist i figur 2.8 [13].



Figur 2.8 Compton-spredning. Et foton, γ endrer retning (α°) og mister energi, E etter kollisjon med et elektron, e^- . γ' er det spredte fotonet, med lavere energi enn γ .

Det er også en sjanse for at to fotoner helt tilfeldig treffer detektorer rett over hverandre innenfor samme tidsrom uten at de kommer fra samme annihilasjon. Dette bidrar til støy i PET-bildene [16]. Eksempler på Compton-spredning, tilfeldig deteksjon og sann deteksjon er vist i figur 2.9.



Figur 2.9 Compton-spredning (1), tilfeldig deteksjon (2), sann deteksjon (3)

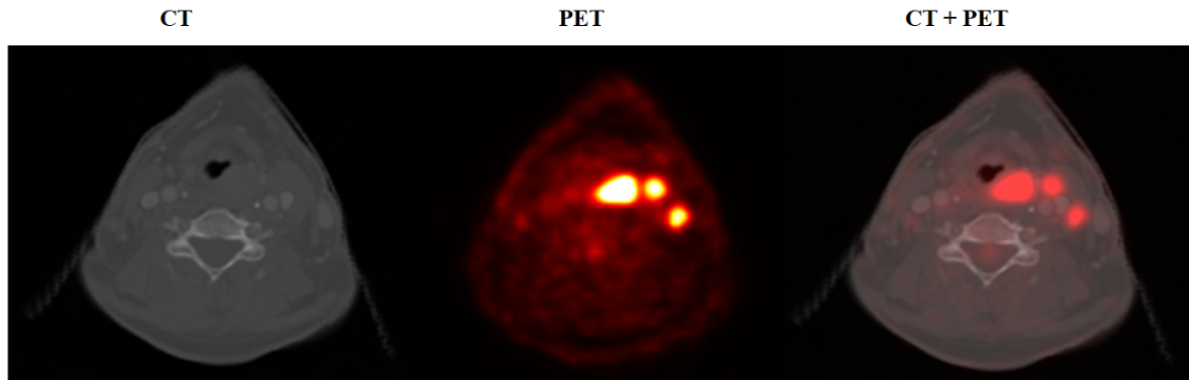
To faktorer begrenser kvaliteten på PET-bildene [18]. Den første er avstanden positronet beveger seg før annihilasjonen. Retningen positronet tar er helt tilfeldig, og dette gjør det umulig å fastslå eksakt posisjon for FDG-molekylet ved å detektere fotonene fra annihilasjonen. På grunn av at positronet ikke er i ro før annihilasjonen vil bevaring av bevegelsesmengden føre til at fotonene ikke blir sendt ut med eksakt 180-graders vinkelforskjell. Jo lengre detektorene er fra strålingskilden (pasienten), jo større unøyaktighet utgjør det [18]. I praksis kan ikke et PET-skann ha bedre oppløsning enn 3 mm^3 pr voksel. Til sammenligning kan CT-oppløsning være ned til 1 mm^3 pr voksel.

Opptak av FDG til PET-bilder blir vanligvis presentert i form av SUV-verdier [18]. SUV, standardisert opptaksverdi er definert som,

$$SUV = \frac{\text{aktivitet i vevet}}{\text{aktivitet fra injisert dose FDG pr gram pasientvekt}} \quad (2.6)$$

2.2.3. Kombinert PET/CT

Nesten hver eneste PET-skanner som blir kjøpt i dag er en kombinert PET/CT-skanner [16]. PET/CT har mange fordeler i forhold til PET og CT fra separate maskiner. Ved å ta CT og PET-skann i samme maskin rett etter hverandre, kan bildene lett kombineres fordi kroppen ligger i tilnærmet samme posisjon under begge skann [16]. CT-bilder viser et høyttoppløselig bilde av anatomen til pasienten og viser hvor svulsten er lokalisert. Det reduserer sjansen for falsk negativ kreftdiagnose. Samtidig kan SUV-verdiene hjelpe å fastslå om en svulst er god eller ondartet noe som reduserer faren for falsk positiv kreftdiagnose [13]. Figur 2.10 viser hvordan PET og CT kan kombineres til et bilde.



Figur 2.10 Viser hvordan man kan kombinere PET og CT bilde slik at lokasjonen for høy SUV blir synlig på CT-bildet. CT-bilde til venstre, PET i midten og PET/CT nederst. Bildene viser et snitt av PET/CT-bildet til en av pasientene fra datasettet i oppgaven, satt sammen av Martine Mulstad. Områder som bør undersøkes nærmere er der CT viser en mistenksom masse og PET har unormale verdier i forhold til hva som er forventet for den lokasjonen i kroppen [13].

2.3 Prinsipalkomponentanalyse, PCA

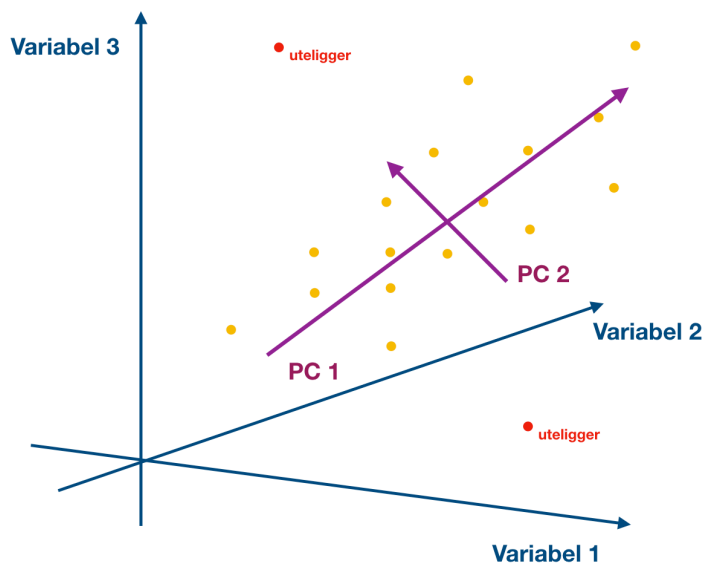
2.3.1. Grafisk fremstilling

PCA er en metode som kan forenkle et multivariat datasett. Ofte vil flere av variablene korrelere og beskrive den samme variansen. For å redusere gjentakende informasjon, transformeres datasettet til et nytt sett med ikke-korrelerte variabler. De nye variablene kalles prinsipalkomponenter [21, 23].

Prinsipalkomponentene, PCs finnes ved å velge:

- PC1 lik retningen i datasettet som har størst varians (mest spredt)
- PC2 lik retningen som har størst varians vinkelrett på PC1
- PC3 lik retningen som har størst varians vinkelrett på PC2 og PC1
- osv.

I figur 2.11 er det illustrert hvordan et datasett med originalt tre variable kan få forklart mesteparten av variansen med to prinsipalkomponenter, PC1 og PC2.



Figur 2.11 Plott av hvordan PC1 og PC2 blir i et datasett med opprinnelig tre variable. Første PC får retningen dataene varierer mest, og andre PC får retningen dataene varierer mest vinkelrett på PC1. Prøver som er uteliggere er farget røde [2].

Prinsipalkomponentene representerer ikke en spesiell egenskap, men en kombinasjon av flere. Ideelt kan mesteparten (80-90% eller mer) av variansen i datasettet forklares med bare to eller tre PCs. Det betyr at flere av de originale variablene er høyt korrelerte, og at en presentasjon i form av prinsipalkomponenter gjør at man kan få redusert dimensjonen på datasettet betraktelig [21,23].

2.3.2 Matematisk forklaring

Gitt et datasett presentert som en matrise \mathbf{X} med n rader og m kolonner. En rad for hver prøve der hver kolonne representerer ulike variabler. \mathbf{X} kan da uttrykkes som:

$$\mathbf{X} = \mathbf{t}_1\mathbf{p}_1^T + \mathbf{t}_2\mathbf{p}_2^T + \mathbf{t}_3\mathbf{p}_3^T + \dots + \mathbf{t}_r\mathbf{p}_r^T \quad (2.7)$$

hvor r maksimalt kan være dimensjonen til \mathbf{X} . \mathbf{t}_i -vektorene kalles skårverdiene, og \mathbf{p}_i -vektorene er ladningene. Ladningene forteller hvordan variablene korrelerer med hverandre. Skårverdiene forklarer hvordan prøvene er knyttet til hverandre [24].

De første leddene i (2.7) beskriver ofte det meste av variansen. I PCA-modellen utelates de siste leddene slik at vi får

$$\mathbf{X} = \mathbf{t}_1\mathbf{p}_1^T + \mathbf{t}_2\mathbf{p}_2^T + \mathbf{t}_3\mathbf{p}_3^T + \dots + \mathbf{t}_k\mathbf{p}_k^T + \mathbf{E} \quad (2.8)$$

der $k < r$. \mathbf{E} inneholder den resterende variansen og kalles for residualmatrisen.

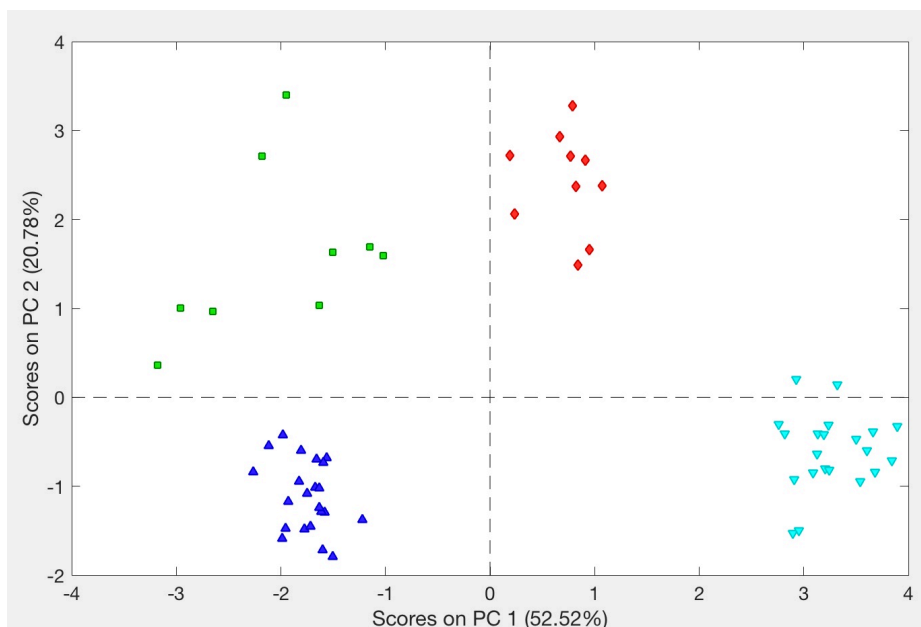
Forenklet kan dekomponeringen av \mathbf{X} skrives

$$\mathbf{X} = \mathbf{TP}^T + \mathbf{E} \quad (2.9)$$

2.3.3 Skårplott

Om den forklarte variansen til PC1 og PC2 er høy, er det mulig å plote multivariat data i et 2D plott der mesteparten av informasjon i datasettet er synlig [22]. PC1 blir første akse og PC2 andre akse i plottet. De prøvene som ligger nærme i PCA-plottet vil være like ut ifra den informasjonen vi har om dem. Med en slik visuell oversikt over datasettet, kan man lettere finne potensielle mønstre i datasettet. Slike mønstre kan for eksempel være at dataene skiller seg i plottet og danner grupperinger [21,22]. Slike grupperinger kan brukes til klassifisering av data. Jo tydeligere grupperingene i PCA-plottet er, jo lettere blir det å predikere hvilken klasse nye observasjoner tilhører.

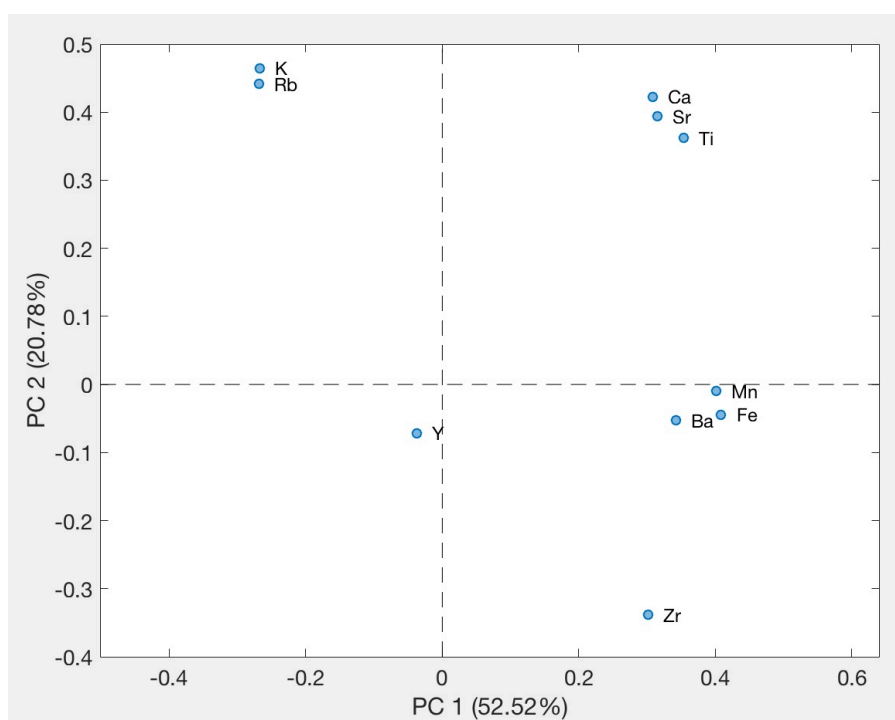
I figur 2.12 er et eksempel på hvordan skårene til PC1 og PC2 for et datasett kan se ut. Her er fire ulike grupper representert ved ulike fager.



Figur 2.12 Skårplott for PC1 og PC2, skjermbilde fra PLS_Toolbox av PCA på demodatsettet "arch-data". Fargene blå, grønn, rød og rosa representerer prøver som kommer fra ulike grupper. I dette tilfellet er alle de fire gruppene skilt fra hverandre i plottet, men grønn gruppe er mer spredt enn de andre.

2.3.4 Ladningsplott

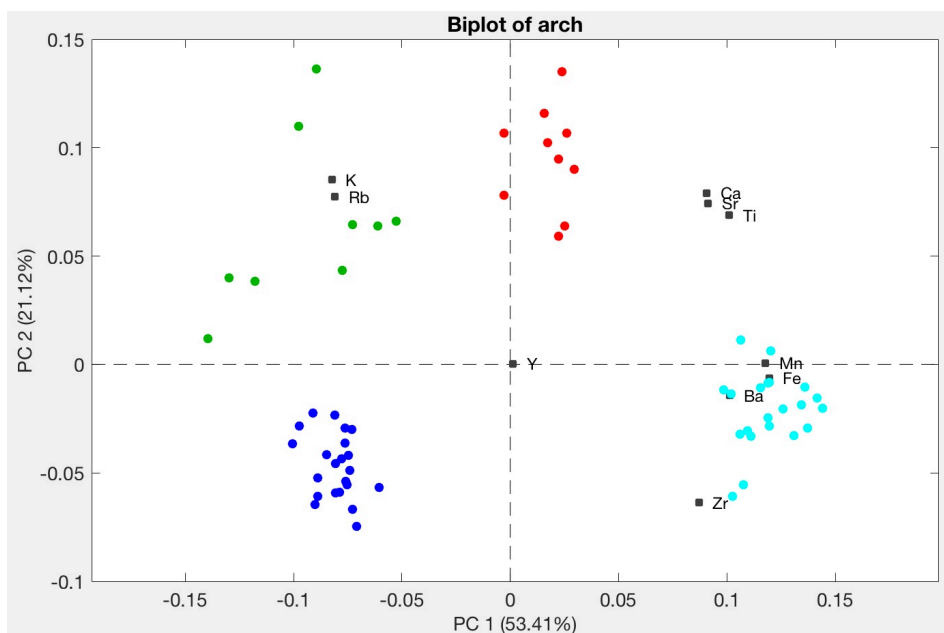
For å se hvordan de opprinnelige variablene ligger i forhold til hverandre kan ladningsverdiene for PC1 og PC2 plottes i et ladningsplott (figur 2.13). Variabler som ligger nærme i dette plottet vil være sterkt korrelerte og beskriver noe av de samme egenskapene. Jo lengre bort fra origo en variabel ligger, jo sterkere påvirker den modellen [24]. Ladningsplottet er det tydelig at "K", "Rb", "Ca", "Sr" og "Ti" gir positive skårverdier for variablene i PC1 (figur 2.13). Variabler som kun har lave ladningsverdier vil ikke være godt beskrevet i modellen [22].



Figur 2.13 Ladningsplott, skjermbilde fra PLS_Toolbox av PCA på demodatsettet "arch-data", som viser forholdet mellom de opprinnelige variablene i datasettet.

2.3.5 Biplot

Ved å sette sammen skår- og ladningsplott til et biplott vil man se hvordan prøvene ligger i forhold til variablene. Et eksempel på biplott er vist i figur 2.14. En prøve som ligger nærme en variabel i dette plottet vil ha en høy verdi for den egenskapen variabelen beskriver. En prøve som ligger nærme, eller høyere på PC1 eller PC2 enn en variabel i dette plottet har en høy verdi for den egenskapen variabelen beskriver [22, 24].



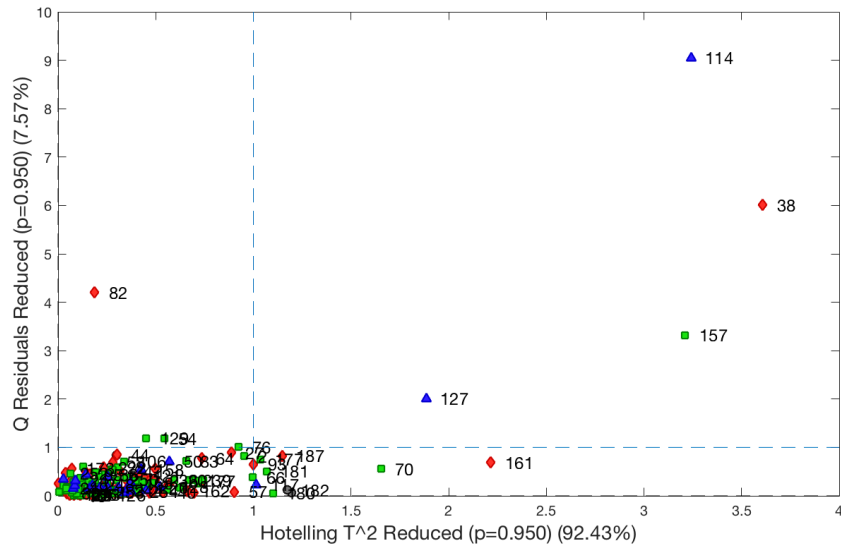
Figur 2.14 Biplot, hvor skårer og ladninger vises i samme figur. Skjermbilde fra PLS_Toolbox av PCA på demodatasettet "arch-daa".

2.3.6 Kvalitetssikring av modellen, identifisering av uteliggere

Uteliggere kan finnes i ethvert datasett. Dette kan være feilmålinger eller prøver som skiller seg veldig ut fra resten av datasettet slik at PCA-modellen ikke blir beregnet optimalt [2]. En uteligger kan påvirke prinsippkomponentene i feil retning slik at uteliggeren "skygger over" informasjonen vi er ute etter i datasettet. Det finnes flere måter å identifisere prøver som skiller seg ut fra resten av datasettet. Når disse er identifisert kan det vurderes om de bør fjernes fra modellen. I skårplottet kan man se prøver som skiller seg ut fra resten ved å ligge langt unna resten av prøvene. I figur 2.11 er slike prøver faget rødt.

En annen måte å finne uteliggere på er å se på influens-plottet som vist i figur 2.15. Dette plottet viser Q-residualer og Hotelling T^2 -verdier. Q-residualene viser hvor godt en prøve er beskrevet i modellen, hvor høye verdier betyr dårlig beskrevet. T^2 -verdier viser hvor mye prøvene har å si for modellen, hvor høye verdier tilsvarer stor påvirkning [22].

Om en prøve påvirker modellen sterkt (ligger til høyre i influensplott) bør den undersøkes nærmere for å finne ut hva som gjør at den skiller seg ut. Prøver som ikke beskrives godt av modellen bør også undersøkes, slik at alle prøver som inneholder feil fjernes eller får feilen rettet opp. En prøve som har høye verdier for begge vil mest sannsynlig være en uteligger [22].



Figur 2.15 Influensplott. Prøvene 114, 38 og 157 har høye Q-residualer og Hotelling T^2 -verdier. De påvirker modellen mye i forhold til resten.

For å få en indikasjon på hvor god PCA-modellen er for datasettet kan et plott som viser hvor mye av variansen som er forklart for hver PC undersøkes. Det beste er å få en så enkel modell som mulig der mesteparten av variansen blir forklart av de første prinsipalkomponentene.

Dette kan vises for både kalibreringsdata og kryssvaliderte datasettet. Kryssvalidert varians er funnet ved å holde deler av datasettet utenfor og ser hvor mye av variansen som da blir forklart av modellen. Om den kryssvaliderte variansen forklarer mye mindre enn når hele datasettet er med kan det tyde på at modellen er overtilpasset og dermed ikke passer godt for data som ikke var i det opprinnelige datasettet [22].

2.4 Partial Least Squares, PLS og PLS-DA

I motsetning til PCA som er en metode for uovervåket læring (unsupervised learning), er PLS overvåket læring fordi responsvariablene påvirker modellen [28]. PLS-modellen bruker regresjon for å knytte variabler i \mathbf{X} til sine responsvariabler i \mathbf{Y} . Akkurat som i PCA vil det være færre forklaringsvariabler enn opprinnelig fordi de nye variablene ikke er korrelerte [27].

2.4.1 Matematisk forklaring, PLS

En matrise \mathbf{X} med forklaringsvariabler, og en vektor med responsvariabler \mathbf{Y} , skrives om til,

$$\mathbf{X} = \mathbf{TP}^T + \mathbf{E} \quad (2.10)$$

$$\mathbf{Y} = \mathbf{TQ}^T + \mathbf{F} \quad (2.11)$$

hvor \mathbf{T} er skårmatrisen, med de ukorrelerte variablene, \mathbf{P} og \mathbf{Q} er ladningsmatrisene som beskriver hvordan variablene i \mathbf{T} er knyttet til de opprinnelige dataene i \mathbf{X} og \mathbf{Y} . \mathbf{E} og \mathbf{F} er residualmatrisene som representerer støy eller irrelevant informasjon [27].

De nye variablene i \mathbf{T} er valgt etter tre betingelser [27]:

1. Variablene skal være mest mulig korrelert med responsvariablene i \mathbf{Y}
2. Variablene skal forklare så mye som mulig av variansen i \mathbf{X} , (\mathbf{E} og \mathbf{F} minimeres)
3. Variablene skal ikke være korrelerte med hverandre

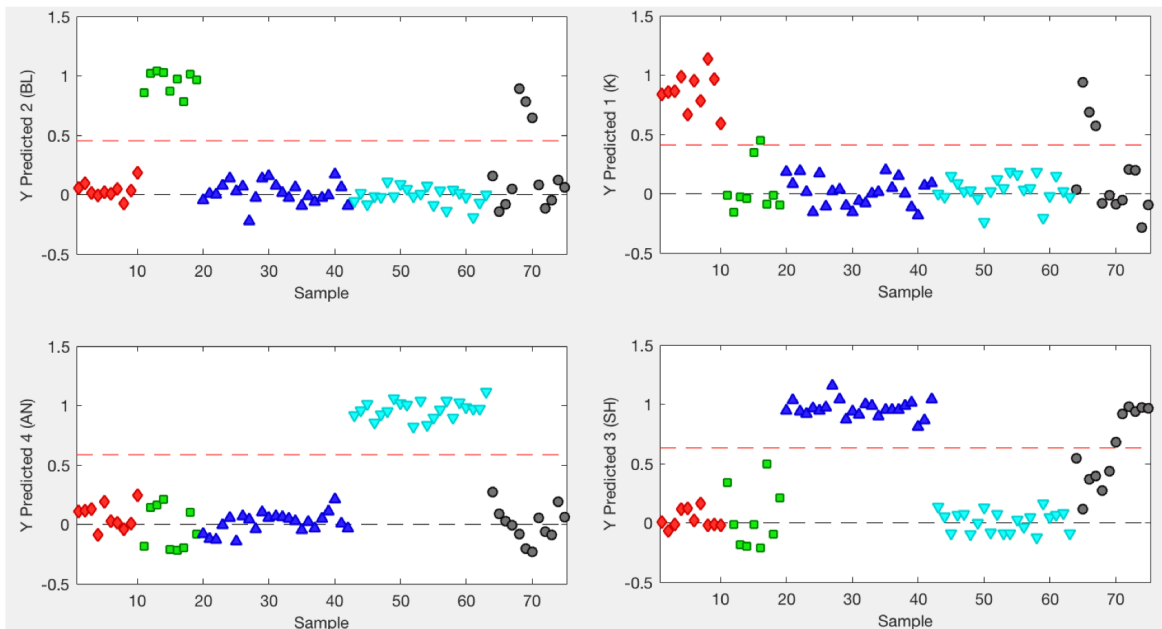
2.4.2 Partial Least Squares Discriminant Analysis, PLS-DA

I PLS-DA brukes PLS til å predikere hvilken klasse en prøve tilhører. I et datasett med to klasser 0 eller 1 vil \mathbf{Y} -variabelen gi en indikasjon på hvilken klasse prøven tilhører i form av et tall mellom 0 og 1. Med en terskel på, for eksempel, 0,5 vil alle prøver med \mathbf{Y} over 0,5 predikeres til klasse 1 [24].

I tilfeller hvor det er flere enn to klasser bør det lages så kalte "dummy variables" (0/1) for hver klasse. Da opprettes en \mathbf{Y} -vektor for hver klasse, og PLS med multivariat \mathbf{Y} kan utføres [24].

2.4.3 Tolking av PLS-DA resultater

Etter å ha valgt ut antall variabler og fjernet uteliggere på omtrent samme måte som i PCA kan resultater av selve klassifiseringen studeres [24]. Figur 2.16 viser et eksempel på predikert \mathbf{Y} fra et demonstrasjonsdatasett i PLS-toolbox [24]. I demo-datasettet er det prøver fra fire ulike grupper, grønn (gruppe 2), rød (gruppe 1), blå (gruppe 3) og turkis (gruppe 4). De prøvene som har kjent gruppe har fått fargen til sin gruppe. De prøver som ikke har kjent gruppe har fått fargen grå. Hvert plott viser hvilken skår prøvene har fått for en gruppe. Rød stiplet linje viser \mathbf{Y} -terskelen. Alle prøver med predikert \mathbf{Y} over terskelen for en gitt gruppe blir klassifisert til den gruppen. På grafen øverst til høyre i figur 2.16 kan man se at en prøve fra grønn gruppe har blitt klassifisert feil.



Figur 2.16 Resultater for PLS-DA på demonstrasjonsdatasett "Arch data" i PLS-Toolbox. Gruppe 1 (rød) øverst til venstre, gruppe 2 (grønn) øverst til høyre, gruppe 3 (blå) nederst til høyre, gruppe 4 (turkis) nederst til venstre.

Det er bare to typer feil en slik binær klassifisering kan ha [26]:

- Å klassifisere en prøve til en gruppe den ikke tilhører (falsk positiv)
- Ikke tildele en prøve den gruppen den tilhører (falsk negativ)

I tabell 2.2 er en oversikt over utfall i en binær klassifisering.

Tabell 2.2 Oversikt over utfall av binær klassifisering.

		Predikert klasse	
		0	1
Riktig klasse	0	Sann negativ (SP)	Falsk positiv (FP)
	1	Feil negativ (FN)	Sann positiv (SP)

For å beregne hvor god en klassifisering er brukes nøyaktighet, sensitivitet og spesifisitet [7, 9]. De er for en gruppe n definert som,

$$\text{nøyaktighet} = \frac{\text{prøver riktig klassifisert}}{\text{antall prøver}} = \frac{SP+SN}{SP+SN+FP+FN} \quad (2.12)$$

$$\text{sensitivitet} = \frac{\text{prøver riktig klassifisert til gruppe } n}{\text{prøver klassifisert til gruppe } n} = \frac{SP}{SP+FP} \quad (2.13)$$

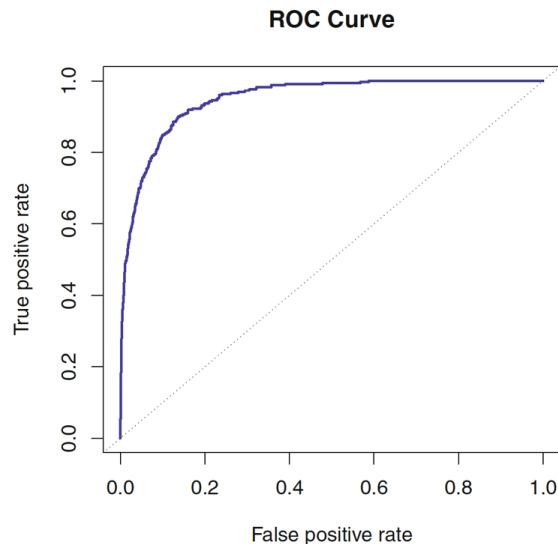
$$\text{spesifisitet} = \frac{\text{prøver riktig ikke klassifisert til gruppe } n}{\text{prøver ikke i gruppe } n} = \frac{SN}{SN+FN} \quad (2.14)$$

Om alle prøver som er klassifisert til en gruppe også tilhører gruppen, vil sensitiviteten bli 1, og om alle i gruppe n blir klassifisert til gruppe n vil spesifisiteten bli 1,

$$\text{sensitivitet} = \text{spesifisitet} = 1 \rightarrow \text{alle er riktig klassifisert}$$

Nøyaktigheten tar ikke hensyn til type feil, noe som gjør det nødvendig å se på sensitiviteten og spesifisiteten i tillegg [7]. Sensitiviteten angir feil blant de predikert positive, mens spesifisiteten angir andel positive prøver som ikke ble funnet av klassifiseringsmodellen.

Rett Y-terskel velges ved å maksimere både spesifisiteten og sensitiviteten. ROC-kurver kan blant annet brukes til å visualisere hvor Y-terskelen bør velges [26]. Et eksempel på en ROC-kurve er gitt i figur 2.17, hvor punktet man er ute etter er der 1-sensitivitet ("true positive rate" i figur 2.17) er lavest mulig og sensitiviteten ("false positive rate" i figur 2.17) er høyest.



Figur 2.17 Til venstre: Eksempel på ROC-kurve. Første akse er 1-spesifisiteten (den bør være lavest mulig), andre akse viser sensitiviteten som vi ønsker å maksimere [26]. Om ROC-kurven går langs den stiplede linjen blir $AUC = 0.5$, og klassifiseringen er helt tilfeldig. En ROC-kurve over den stiplede linjen (som i figuren) betyr at klassifiseringen er bedre en tilfeldig gjetting.

Arealet under kurven kalles for AUC [26]. $AUC = 1$ betyr at modellen er perfekt, og har både sensitivitet og spesifisitet lik 1. $AUC = 0,5$ betyr at klassifiseringen er helt tilfeldig. Om arealet under kurven er mindre enn 0,5 har klassifiseringen mer feilklassifiseringer enn riktige.

3 MATERIALE OG METODER

3.1 Programvare

I denne oppgaven ble det brukt følgende programmer

- MATLAB (version R2017a, The Mathworks Inc., Natick, MA USA)
- Randomics-pakke, en Matlab-pakke utviklet av Martin Vallières, Version 1.0: May 2015, som blant annet inneholder verktøy for beregning av teksturparametere for 3D-bilder [29].
- PLS-Toolbox Eigenvector Research, Inc. Version: 8.5.1, kjøres med Matlab og inneholder verktøy som kan brukes til å utforske data og bygge modeller som PCA og PLS-DA.
- AMT-skript til beregning av AMT. Utviklet av Professor emeritus Knut Kval, Fakultet for realfag og teknologi NMBU

For å gjøre datasettet klart for analyse i PLS-Toolbox ble det utviklet flere Matlab-skript som beregnet en rekke parametere fra PET/CT-bildene av pasientenes svulster. I tabell 3.1 vises en oversikt over disse. Utvalgte skript er gjengitt i sin helhet i vedlegg 8.1.

Tabell 3.1 Oversikt over Matlabskript utviklet i oppgaven.

Matlab-skript	Input	Output
finneFilerOverskrifter.m	Regneark, tekstfiler	Informasjon om hvilke pasientfiler som finnes, med filenes overskrifter/ forklaring på ulike inntegninger i PET/CT bildet.
hentPETCTdata.m	Regneark, tekstfiler, Overskrifter.mat	'rawDATA.mat' med voksel-informasjon fra PET/CT av svulsten til hver pasient.
HodeHalsStat.m	Regneark, rawDATA.mat	'statDATA.mat' med første ordens statistikk beregnet fra PET/CT av svulsten til hver pasient og 'classes.mat' som inneholder alle klassevariablene.
findDim.m	rawDATA.mat	'dimSvuslt.mat' med informasjon om plassering av svulsten i hvert PET/CT-bilde og størrelse på svulsten til hver pasient.
tekstur.m	rawDATA.mat, dimSvuslt.mat, randomix-pakke, AMT-skript	'teksturDATA', 'amtDATA', med teksturparametere og AMT fra PET/CT av svulsten til hver pasient.
datasett.m	statDATA.mat, teksturDATA.mat, amtDATA.mat	Oppretter ulike kombinasjoner av datamatiser med etiketter (labels) for variabler og pasient-ID.

spiral.m	2D-matrise	1D-vektor av input utbrettet med spiralmetoden for AMT-beregninger (se kapittel 3.3.3).
basicStat.m	classes.mat, dimSvulst.mat	Regner ut antall for ulike klasser, med og uten betingelser
histogrammer.m	rawDATA.mat, dimSvulst.mat	Histogram for valgt pasient

3.2 Datasettet

Datasettet som blir analysert i denne oppgaven er fra Oslo Universitetssykehus. Det ble mottatt i form av et anonymisert regneark og tekstfiler for hver pasient. Alle pasientene i datasettet var diagnostisert med hode/hals-kreft, og hadde tatt et kombinert PET/CT-skann fra skuldene og opp. PET/CT av pasientene er fra før behandling startet. 254 pasienter med ulik alder, kjønn og sykdomsstadium er med i datasettet.

3.2.1 Regneark med pasientinformasjon

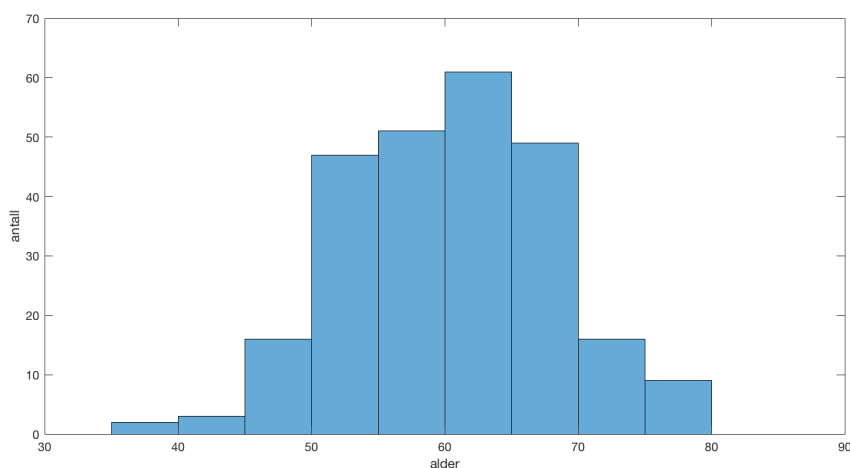
I regnearket lå anonymisert informasjon om hver pasient. Faktorer som tidligere har blitt vist relevant for sykdomsforløpet/utfall lå, sammen med informasjon om behandling og utfall, i regnearket. Følgende tabell viser en oversikt over hvilke faktorer som ble hentet ut fra regnearket og brukt i analysene.

Det er kjent at gjennomsnittsalderen for hode/hals-kreftpasienter i Norge er 65år [9]. I dette datasettet har pasientene en gjennomsnittsalder på 60 år. Figur 3.1 viser fordelingen av alder blant pasientene for denne oppgaven. I Figur 3.2 kan man se at rundt en tre fjerdedeler av pasientene er menn, noe som samsvarer med at det er flere menn enn kvinner utvikler hode/hals-kreft [9].

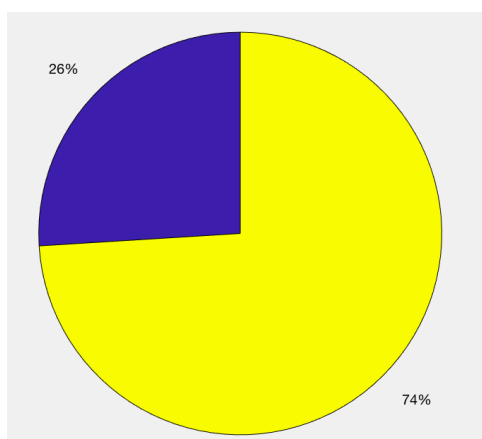
Tabell 3.2 Pasientinformasjon brukt i dette studiet, hentet fra det anonymiserte regnearket.

Pasient-ID	Unikt nummer for hver pasient
Alder	Alle pasientene var mellom 38 og 80 år, med en gjennomsnittsalder på 60 år. Se figur 1.
Kjønn	Det er flere menn enn kvinner i datasettet. Kun ca. en fjerdedel av pasientene er kvinner. Se figur 2.
HPV-status	For 127 av pasientene er HPV-status kjent. 100 av disse har testet positiv for HPV i halsen.
Stadium for svulst	Alle pasienter hadde en av følgende; 1, 2, 3, 4, 4a, og 4b.
Stadium for lymfeknutene	Alle pasienter hadde en av følgende; 1, 3 og 4.
Stadium totalt	Alle pasienter hadde en av følgende; 1, 2, 3, 4, 4a, 4b,4c.
Metastasestatus	To pasienter hadde metastase (spredning).
Utfall	80 pasienter hadde fått tilbakefall (32%), 174 ikke.
Pakkeår	57 pasienter hadde null i pakkeår, resten opp til 128 pakkeår.

Alkoholmisbruk	36 av pasientene hadde eller hadde hatt et overforbruk av alkohol.
Svulstplassering	Cavum_oris, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx. 185 har plassering i Oropharynx. Resten er ca likt fordelt over de andre.



Figur 3.1 Fordeling av alder blant pasienter i datasettet, y-aksen viser antall pasienter innenfor et femårsintervall



Figur 3.2 Fordeling mellom kjønn i datasettet, blå er kvinner (26%), gul er menn (74%)

3.2.2 Individuelle tekstfiler med PET/CT-informasjon

Et Matlabskript (hentPETCTdata.m) ble utviklet for å lese inn tekstfilene som inneholder pasientinformasjonen samt SUV og CT-tall for vokslar tilhørende svulsten og affiserte lymfeknuter (se tabell 3.1). Filene er navngitt "Pxxx_raw_data.txt" hvor "xxx" var pasientens ID-nummer. Kolonnen med pasient-ID fra regnearket ble brukt for å lese inn rett fil i Matlab. Fra Oslo Universitetssykehus ble det kun mottatt 226 tekstfiler, og de resterende 28 pasientene fra regnearket ble derfor ikke brukt videre i studiet.

Tekstfilene hadde en header med bildeinformasjon i tillegg til pasientens vekt, etterfulgt av lister med vokselinformasjon fra ulike inntegninger gjort av onkolog, som vist i figur 3.3. Hver

linje i listene beskriver en voksel med indeks, PET-verdi og CT-tall for vokselen separert med "tab". Hver voksel tilsvarer en størrelse på 1 mm³ i pasienten.

```

CT - info
Diagnostisk CT NM          CONTRAST APPLIED      Visipaque 320  kVp 120          kernel B20f
      512                    512                    163
      0.976560              0.976560              2.00000

PT - info
PET-halvkropp             kernel X-Y-Z Gaussian FWHM=3.50 recon 0SEM2D 418s   corr. RAN\DTIM\NORM\ATTN\SCAT\DECY   dose 343000000
      256                    256                    185
      2.66610              2.66610              2.00000

Registrert bildeinfo
1.00000                   502                    501                    326
6

Pasientens vekt:         84.0000

GTV lknmet 1 (70 Gy)
35874708                 3.27543 1057.18
35874709                 3.36107 1077.68
35874710                 3.31262 1060.35
35874711                 3.26417 1045.02
35875210                 3.27590 1051.82
35875211                 3.35722 1049.41
35875212                 3.27113 1037.71
35875213                 3.18504 1026.20
35875214                 2.95786 1019.21
35875711                 3.05905 1071.11
35875712                 3.50254 1071.84

```

Figur 3.3 Eksempel på hvordan første del av tekstfilene Pxxx_raw_data.txt med PET/CT-informasjon ser ut.

I Matlabskriptet ble disse tekstfilene lest inn linje for linje. Dimensjonen til PET- og CT-bildene ble hentet ut og lagt i en egen matrise for å kunne konvertere fra vektorene med PET- og CT-verdier til 3D matriser av bildene. Informasjon i tabell 3.3 ble hentet fra tekstfilenes header.

Tabell 3.3 Pasientinformasjon/bildeinformasjon brukt i dette studiet (fra tekstfiler).

Kontrastvæske	Linje 2	197 av pasientene hadde fått kontrastvæske før skanning. 16 hadde ikke.
Bildedimensjoner [mm]	Linje 12	Størrelser mellom 341x341x341 og 682x682x396 [mm ³]. I Figur 3.3: 502x501x326 mm ³ som betyr 326 snitt med bilder av dimensjon 502x501 mm ² .
Vekt	Linje 15	Pasientvekta varierte fra 45 kg til 119 kg med et gjennomsnitt på 85 kg.

De ulike inntegningene for svulst og lymfeknuter i PET/CT-bildet var merket med en beskrivende tekst før hver liste. I denne oppgaven er kun vokslene som tilhører hovedsvulsten som skal undersøkes. Dessverre varierte denne navngivningen for inntegningen til hovedsvulstene for hver fil. Grunnen til dette er at bildene har blitt tatt over en tidsperiode, med flere ulike onkologer. Det var utfordrende å finne en automatisk utlukning av disse.

Matlabskriptet "finneFilerOverskrifter.m" ble brukt for å få en oversikt over hvilke navngivninger av hovedsvulsten som fantes i datasettet. Tilslutt ble alle valgt ut manuelt. Navngivningen for vokslene til hovedsvulsten for hver enkelt pasient ble da lagret som matrisen "Overskrifter.mat". Denne finnes i Appendix.

Matlabskriptet "hentPETCTdata.m" laster inn "Overskrifter.mat" (Tabell 3.1) og bruker den for å finne rett liste i hver tekstfil. Listen leses inn slik at indeksene, PET-verdiene og CT-tallene for alle vokslene som tilhører hovedsvulsten til hver pasient kan legges i tre ulike

matriser, indexDATA, petDATA og ctDATA som lagres i "rawDATA.mat" (Tabell 3.1). Disse matrisene har 254 rader, en for hver pasient. Antall kolonner ble satt til antallet vokslar i den største svulsten, fordi en matrise i Matlab må ha like mange kolonner på hver rad.

Under er et eksempel på hvordan en rad fra disse matrisene ser ut. En rad inneholder all PET/CT-informasjon fra hovedsvulsten til en pasient. Pasient n i eksemplet har ikke den største svulsten.

```

indexDATA(n,:) = [indeks 1      indeks 2      --- siste indeks      NaN --- NaN]
petDATA(n,:)   = [PETtall(indeks 1) PETtall(indeks 2) --- PETtall(siste indeks) NaN --- NaN]
ctDATA(n,:)    = [CTtall(indeks 1)  CTtall(indeks 2) --- CTtall(siste indeks) NaN --- NaN]

```

For noen pasienter ble det ikke funnet en liste med vokslene til hovedsvulsten og disse pasientene ble utelatt fra analysen. En pasient hadde to "hovedsvulster", og ble også fjernet. Datasettet klart for beregning av statistiske egenskaper til hovedsvulstene inneholder nå PET og CT-verdier fra hovedsvulsten til 213 pasienter av totalt 254 fra regnearket.

3.2.3 Organisering

For å gjøre klart for analyse ble informasjonen om pasientene gjort om til variabler hvor egenskapene ble representert ved heltall. Hver egenskap ble plassert i en vektor, og senere satt sammen til en egenskapsmatrise. Egenskapsmatrisen ble senere brukt for å legge inn som "classes" i PLS-Toolbox.

Tabell 3.4 Kategoriske variabler til bruk i analysene.

Egenskap	Inndeling	Forklaring
Alder	[0, 1, 2, 3]	[→ 50, < 60, < 70, 70 →] [år]
Kjønn	[0,1]	[mann, kvinne]
Vekt	[0, 1, 2, 3]	[→ 60, 61 – 75, 76 – 90, 91 →] [kg]
HPV-status	[0,1,2]	[HPVnegativ, positiv, ukjent]
Pakkeår	[0,1,2,3]	[0, < 20, < 40, < 80] [år]
Alkoholmisbruk	[0, 1]	[ikke missbruk, missbruk]
Stadium svulst	[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]	[1, 2, 3, 4, 4a, 4b 4c]
	[1,2,3]	[1 – 2,3, 4abc]
Stadium lymfeknuter	[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]	[1, 2, 3, 4, 4a, 4b 4c]
Stadium totalt	[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]	[1, 2, 3, 4, 4a, 4b 4c]
Kontrastvæske	[0,1]	[ikke kontrastvæske, kontrastvæske]

Svulststørrelse (fra antall vokslar)	[0,1,2,3]	[< 5k, 5 – 10k, 10 – 20k, > 20k]
---	-----------	----------------------------------

3.3 Statistiske metoder, beregning av parametere

Et digitalt bilde er oppbygd av $m \times n$ pikslar hvor m er antall kolonner (bredde) i bildet, og n er antall rader (høyden). Hver piksel inneholder informasjon om hvordan denne lille biten av bildet ser ut. De vanligste bildetypane er binære bilder, fargebilder og gråtonebilder. Binære bilder har kun en bit av informasjon i hver piksel (0/1), fargebilder har som regel tre eller flere kanalar som representerer intensiteten til ulike farger, mens gråtonebilder har kun en kanal som viser intensiteten for hver piksel. Intensiteten for en piksel i et gråtonebilde kan være hvilken som helst skala. Det kan være heltall fra 1-256 (8-bits) eller flyttall fra for eksempel 0-1 [35].

I et 8-bits gråtonebilde kan hver piksel ha verdier fra 1 til 256 hvor 1 representerer minimal lysstyrke, svart, og verdien 256 tilsvarer maksimal lysstyrke, hvit.

Gjennomsnittet av intensitetsverdiene kan brukes til å gi en indikasjon på hvor mørkt eller lyst et bilde er. Om flesteparten av pikslene har en lav verdi betyr det at det er et mørkt bilde og omvendt. Det finnes en rekke parametere man kan beregne som beskriver egenskaper til bildet. Første ordens statistikk ser på informasjonen vi kan få fra gråtonefordelingen til et bilde, som vist i et histogram. Et histogram (se figur 3.4) viser antallet pikslar (andre akse) for hver intensitetsverdi (første akse).

PET- og CT-skannene i denne oppgaven er 3D-bilder. Det betyr at det er flere lag (snitt) med 2D-bilder. Pikslene blir til vokslar, og det kan regnes på intensitetsverdiene på samme måte som på et 2D-bilde. Skalaen for bildene er heltall fra 0 til 4095 (16-bits bilder) for CT-bildene, mens skalaen for PET-bildene er flyttall fra 0 til 32,0023 (SUV).

3.3.1 Første ordens statistikk

Fra matrisene petDATA og ctDATA i "rawDATA.mat" (Tabell 3.1) ble vokselintensitetene fra svulstene hentet ut for en pasient om gangen. Fra disse vektorene ble parametere beregnet for både PET og CT-verdier. Definisjoner er hentet fra Matlab sin egen dokumentasjonsside [30].

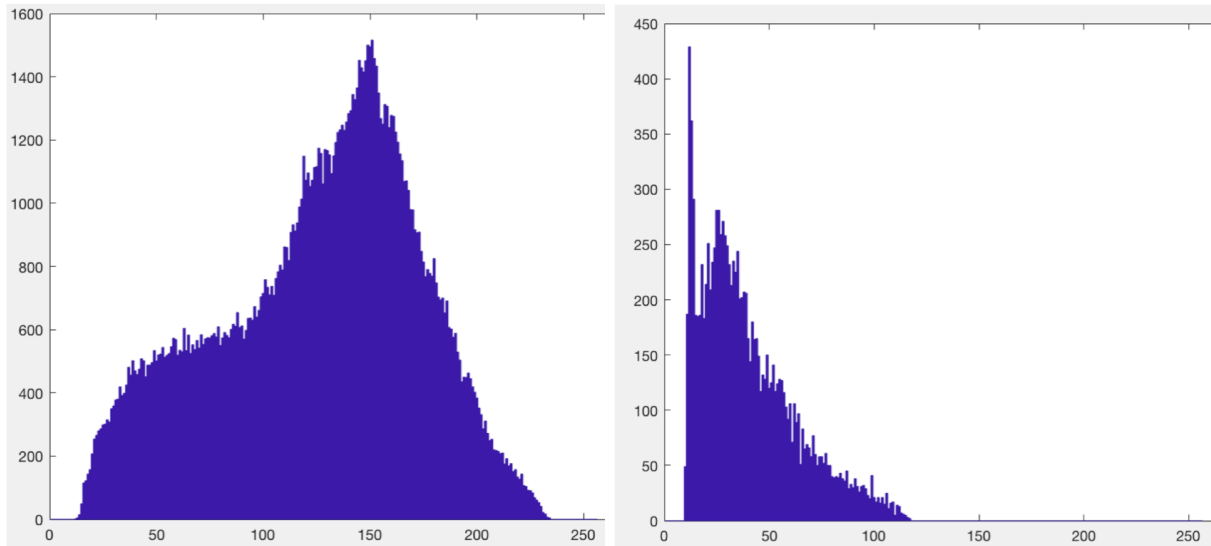
Tabell 3.5 Oversikt over første ordens statistikk beregnet fra PET og CT-bildene.

Mean, μ	
$\mu = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$	Gjennomsnittet til vektoren x , der N er antall vokslar.
Median	
	Midterste verdi av x sortert i etter størrelse på elementene.
Mode	
	Typetall, vanligste element i x .
Var	

$var = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N x_i - \mu ^2$	Variansen til x .
Max	
	Største verdi i x .
Range	
	Variasjonsbredde for x , differansen mellom største og minste element i x .
Prctile10, 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90, prctile75- prctile25, prctile90- prctile10	
	Den k . persentilen deler opp x i to deler. Alle elementer under persentilen er $k\%$ av datasettet, mens verdiene over tilsvarer $100-k\%$ av datasettet. k er et tall mellom 0 og 100 [31].
Skewness	
$S = \frac{E(x - \mu)^3}{\sigma^3}$ <p>hvor μ er gjennomsnittet av x, $\sigma = \sqrt{var}$ er standardavviket til x, og $E(x - \mu)^3$ er forventingen av $(x - \mu)^3$.</p>	Skeivhet i x . Det er et mål på hvordan dataene ligger i forhold til en perfekt normalfordeling. En negativ verdi tilsvarer et datasett med mer spredning på venstre side av gjennomsnittet, og en positiv verdi betyr at det er mer spredning til høyre for gjennomsnittet. 0 betyr lik fordeling på begge sider av gjennomsnittet, altså en normalfordeling.
Kurtosis	
$K = \frac{E(x - \mu)^4}{\sigma^4}$ <p>der hvor μ er gjennomsnittet av x, $\sigma = \sqrt{var}$ er standardavviket til x, og $E(x - \mu)^4$ er forventingen av $(x - \mu)^4$.</p>	Kurtose, K er et mål på hvordan formen på en fordeling ser ut. For en normalfordeling vil K være lik 3 [31, 32]. Om fordelingen er spissere er K lavere. Høyere verdier for K indikerer at ekstreme verdier er mer sannsynlig og vi har en "flatere" fordeling.

Figur 3.4 viser histogrammene av gråtonefordelingen (8-bits) til PET-bildene til pasient med ID157 og ID18. ID157 som har stort gjennomsnitt (125) mens ID18 har et av de laveste gjennomsnittene. Gråtonefordelingen til PET-bildet av pasienten til venstre i figur 3.4 er spredt over store deler av skalaen og har derfor større variasjonsbredde (range = 222). Histogrammet er spissere enn en normalfordeling med kurtose 2,36. Skeivheten er -0,34 hvilket betyr at vokslene med intensiteter under gjennomsnittet er mer spredt enn de over.

For pasienten til høyre i figur 3.4 er gjennomsnittet 40, og variasjonsbredden er 107. Verdiene over gjennomsnittet er tydelig mer spredt enn de under og fordelingen får skeivheten 0,94.



Figur 3.4 Til venstre: histogrammet for PET 8-bits gråtonebilde av hovedsvulsten til pasient ID157, som har et av de høyeste gjennomsnittene i datasettet. Til høyre: viser histogrammet for PET 8-bits gråtonebilde av hovedsvulsten til pasient ID18, som har et av de laveste gjennomsnittene for intensitetsverdiene i datasettet.

Alle parameterne fra tabell 3.5 ble regnet ut for PET og CT og satt i to Matlab-matriser på denne måten:

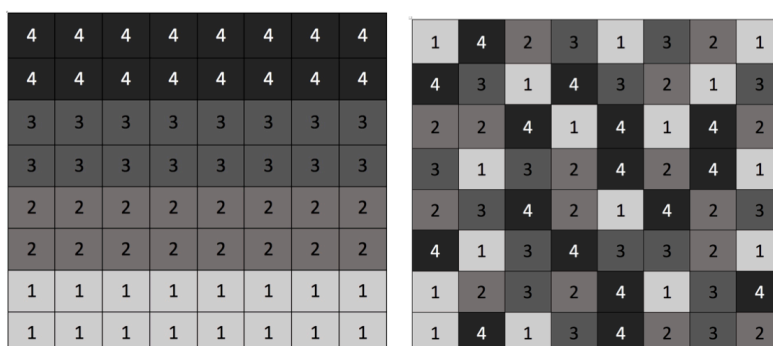
$$PET = \begin{bmatrix} \text{mean pasient1} & \text{median pasient1} & \dots & \text{ant. vokslar pasient1} \\ \text{mean pasient2} & \text{median pasient2} & \dots & \text{ant. vokslar pasient2} \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \text{mean pasientN} & \text{median pasientN} & \dots & \text{ant. vokslar pasientN} \end{bmatrix}$$

$$CT = \begin{bmatrix} \text{mean pasient1} & \text{median pasient1} & \dots & \text{ant. vokslar pasient1} \\ \text{mean pasient2} & \text{median pasient2} & \dots & \text{ant. vokslar pasient2} \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \text{mean pasientN} & \text{median pasientN} & \dots & \text{ant. vokslar pasientN} \end{bmatrix}$$

der *mean pasientN* er gjennomsnittet av intensitetsverdiene til bildet av svulsten til den siste pasienten.

3.3.2 Teksturparametere

Mens første ordens statistikk baserer seg på statistikk over gråtonefordelingen henter teksturanalyse informasjon om den romlige fordelingen av vokslene [34]. To bilder kan ha like gråtonefordelinger, men se helt ulike ut som vist i figur 3.5. Disse bildene ville ikke være mulig å skille med første ordens statistikk, men ved hjelp av teksturparametere vil det oppdages at bildet til venstre i figur 3.5 har en mer uordnet gråtonefordeling enn bildet til høyre. To metoder for å beregne tekstur til bilder ble benyttet: Grey Level Co-occurrence Matrix (GLCM) og Angle Measurement Technique (AMT) [33,37].



Figur 3.5 To ulike bilder med likt antall av de ulike gråtonene 1-4, men ulik romlig fordeling i bildet.

3.3.1. Klargjøring for teksturanalyse

Før teksturanalysen ble alle vokslene fra PET- og CT-bilder omskalert til 8-bits bilder, slik at de lå på en skala 1-256. Største og minste PET-verdi og CT-tall fra svulstene til alle pasienter ble brukt til skaleringen.

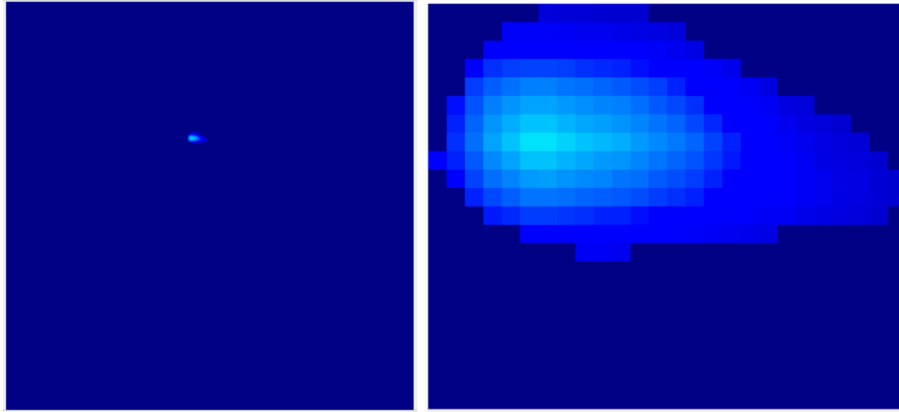
I Matlabskriptet "tekstur.m" ble matrisene indexDATA, petDATA, ctDATA og imgDIM fra "rawDATA.mat" (tabell 3.1) lastet inn for en pasient om gangen for å kunne beregne tekstoregenskaper til hver bilde.

3.3.1.1 Fra vektor til 3D-matrise

For å trekke ut informasjon om teksturen til svulstene måtte vokselintensitetsvektoren omdannes til en 3D-matrise der alle vokslene fra svulsten ligger på sin rette plassering i x -, y - og z -planet. Det ble også laget en 3D-maske (imgMASK) for hver pasient, med verdien 1 for vokslene som inneholder hovedsvulsten, og 0 ellers.

3.3.1.2 Beskjæring av bildet

Svulstene dekker i de fleste tilfeller en svært liten del av hele bildet, og for å få en best mulig teksturanalyse ble matrisene redusert til minste mulige kube der hele svulsten var med. For å finne lokasjonen til svulstene i alle bilder ble matrisen dimSvulst (generert fra Matlabskriptet "findDim.m" i Tabell 3.1) brukt. Figur 3.6 viser et eksempel på hvordan samme snitt fra svulsten til en pasient ser ut før og etter beskjæring av bildet.



Figur 3.6 Snitt fra PET-bilde av svulsten til pasient ID56. Til venstre: opprinnelig snitt fra PET-3D-bilde. Til høyre: samme snitt etter beskjæring.

Hver pasient har nå fem matriser med informasjon om 3D-bildet, vist i tabell 3.6.

Tabell 3.6 Oversikt over 3D matriser klare for teksturanalyse. Alle er beskåret etter minste mulige kube som inneholder svulsten. `imgCTnan` og `imgPETnan` er laget for å passe i `GLCM`-funksjonen i `Randomics`-pakken [29].

<code>imgMASK</code>	Maske for svulsten, 1 for svulstvoksler, 0 ellers
<code>imgCTnan</code>	CT-skann for svulsten, CT-tall for svulstvoksler, NaN ellers
<code>imgPETnan</code>	PET-skann for svulsten, PET-verdi for svulstvoksler, NaN ellers
<code>imgCT</code>	CT-skann for svulsten, CT-tall for svulstvoksler, 0 ellers
<code>imgPET</code>	PET-skann for svulsten, PET-verdi for svulstvoksler, 0 ellers

3.3.1.3 Identifisering av største 2D-plan

En del av teksturanalysen brukt i denne oppgaven er ikke ennå utviklet for 3D-bilder. Et 2D-snitt av svulsten må derfor velges. Målet var å finne svulstens største 2D-plan for å gjøre analysen på dette.

3D-masken, `imgMASK`, av svulsten ble brukt til å beregne størrelsen på hvert snitt av svulsten i tre ulike retninger, x , y og z , altså yz -plan (x -retning), xz -plan (y -retning) og xy -plan (z -retning). Informasjon om hvor det største av disse tre var i `imgMASK` ble brukt til å hente ut tilsvarende plan fra `imgCT` og `imgPET` (fra `findDim.m` i tabell 3.1). Dette ble gjort for svulstene til alle pasienter.

3.3.2.4 Grey Level Co-occurrence Matrix GLCM

I en GLC-matrise representerer hvert element, $P(i, j)$ hvor mange ganger en voksel med verdi i finnes blant naboer til en voksel med verdi j [37]. Størrelsen på en GLCM-matrise fra et bilde med n "gråtoner" er $n \times n$. For et 8-bits bilde blir det 256×256 .

Figur 3.7 viser et eksempel på hvordan naboskap kan defineres som fire eller åtte naboer i et 2D-bilde. For 3D-bildene med svulster er det brukt 26 naboer. Det som defineres som nabovokslar blir da som i til høyre i figur 3.7 med åtte vokslar rundt i tillegg til ni vokslar i laget under og over [30, 34, 29].



Figur 3.7 Eksempel på valg av pikselnaboskap for 2D-bilder. Fire naboer til venstre og åtte naboer til høyre.

Ved hjelp av Radiomics-pakken [29] ble GLC-matrisen til hver svulst generert med 26 naboer og 256 gråtoner. GLCM ble normalisert før beregning av teksturparametere slik at,

$$p(i, j) = \frac{P(i, j)}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} P(i, j)} \quad (3.1)$$

der $N_g = 256$ gråtoner.

I denne oppgaven ble følgende ni parametere beregnet fra GLCM [10, 11].

Energi

Dette er et mål på hvor glatt bildet er. Om alle vokslar har samme verdi vil energien være lik 1. Denne verdien blir mindre jo mindre uniformt bildet er. Om alle mulige gråtoner er fordelt tilfeldig over hele bildet er det høy energi i bildet. Energien i bildet er definert som,

$$energi = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} [p(i, j)]^2 \quad (3.2)$$

Kontrast

Et mål på lokale variasjoner i gråtoner. Store variasjoner gir høy kontrast og er definert som,

$$kontrast = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - j)^2 p(i, j) \quad (3.3)$$

Entropi

Et mål på hvor tilfeldig plassert gråtonene i bildet er. Et ryddig bilde med for eksempel lyse vokslar i en ende og mørke i den andre vil ha lav entropi. Entropi er definert som,

$$entropi = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j) \log_2(p(i,j)) \quad (3.4)$$

Homogenitet

Mål på glatthet. Måler noe av det motsatte av kontrast. Store variasjoner mellom gråtoner gir liten uttelling. Om alle voksler har samme intensitet maksimeres homogeniteten. Homogenitet er definert som

$$homogenitet = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p(i,j)}{1+|i-j|} \quad (3.5)$$

Korrelasjon

Måler korrelasjonen mellom hver voksel og naboene. Korrelasjon er definert som,

$$korrelasjon = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{(i-\mu_i)(j-\mu_j)p(i,j)}{\sigma_i\sigma_j} \quad (3.6)$$

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

SumAverage

Summen av gjennomsnittene til diagonalene i GLC-matrisen definert som,

$$sum\ average = \frac{1}{N_g N_g} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} [ip(i,j) + jp(i,j)] \quad (3.7)$$

Varians

Beskriver om fordelingen av sannsynligheter av naboer, $p(i,j)$ er spredt i forhold til gjennomsnittet. Dette er ikke det samme som variansen til histogrammet fra første ordens statistikk. Variansen er definert som,

$$varians = \frac{1}{N_g N_g} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} [(i - \mu_i)^2 p(i,j) + (j - \mu_j)^2 p(i,j)] \quad (3.8)$$

Dissimilarity

Beskriver noe av det samme som kontrasten og er definert som,

$$dissimilarity = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} |i - j| p(i,j) \quad (3.9)$$

AutoCorrelation

Autokorrelasjon er definert som,

$$autocorrelation = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} ij p(i,j) \quad (3.10)$$

De ni teksturparameterne ble beregnet for hver pasient, og lagt i to matriser, en for PET og en for CT på samme måte som første ordens statistikken, som vist under.

$$PET = \begin{bmatrix} energi\ pasient1 & kontrast\ pasient1 & \dots & dissimilarity\ pasient1 \\ energi\ pasient2 & kontrast\ pasient2 & \dots & dissimilarity\ pasient2 \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ energi\ pasientN & kontrast\ pasientN & \dots & dissimilarity\ pasientN \end{bmatrix}$$

$$CT = \begin{bmatrix} energi\ pasient1 & kontrast\ pasient1 & \dots & dissimilarity\ pasient1 \\ energi\ pasient2 & kontrast\ pasient2 & \dots & dissimilarity\ pasient2 \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ energi\ pasientN & kontrast\ pasientN & \dots & dissimilarity\ pasientN \end{bmatrix}$$

der *energi pasientN* er energien til bildet av svulsten til den siste pasienten.

3.3.2.5 Angle Measure Technique AMT

AMT står for Angle Measure Technique og er en måte å måle kompleksiteten i et bilde. Robert Andrieu introduserte AMT i 1994, for å måle kompleksiteten til geomorfiske linjer, som for eksempel kystlinjer [41]. Det ble raskt tatt i bruk til generell analyse av 2D-bilder [40]. AMT har blitt vist nyttig i analyse av brød, hvor blant annet bakemetode kan identifiseres ved å måle porøsiteten med AMT [40]. Det første steget for å utføre en AMT er å gjøre om bildet fra 2D til 1D, det vil si brette ut 2D-bildet til en 1D-vektor [33]. Her finnes det flere teknikker:

Rad for rad / kolonne for kolonne

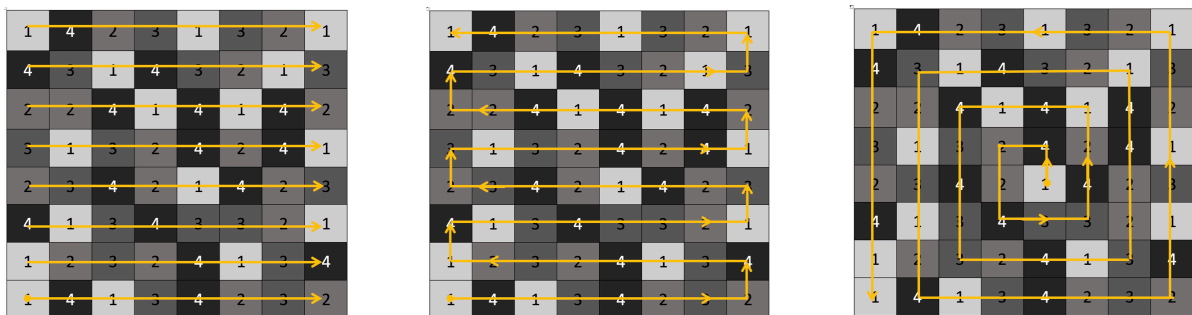
Alle pikselverdiene for hver rad eller kolonne blir plassert etter hverandre i en 1D vektor. Rekkefølgen blir som vist til venstre i figur 3.8.

Slange

Alle pikselverdiene for hver rad eller kolonne blir plassert etter hverandre i en 1D vektor, men med vekslende rekkefølge for hver rad/kolonne. Rekkefølgen blir som vist i midterste bilde i figur 3.8.

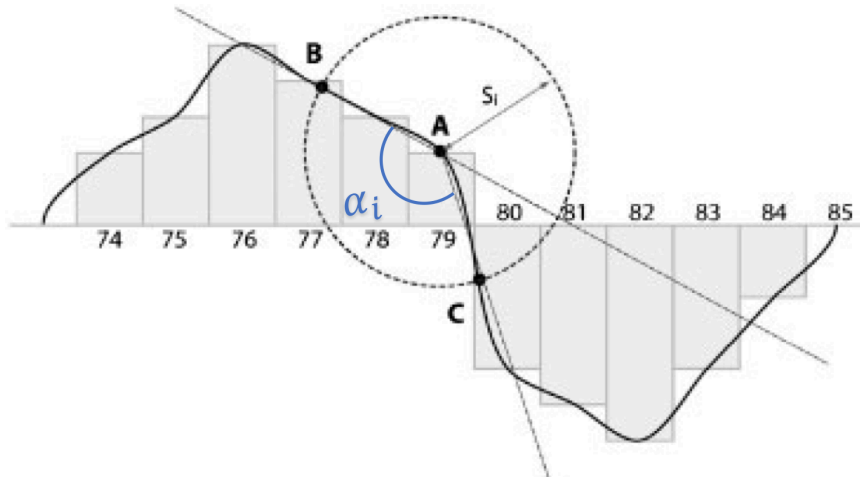
Spiral

Pikselverdiene blir plassert i en 1D vektor hvor man begynner i midten av bildet og forflytter seg utover i en spiralbevegelse. Denne kan også begynne ytterst og gå innover i bildet. Rekkefølgen blir som vist til høyre i figur 3.8.



Figur 3.8 AMT, ulike teknikker for omgjøring fra 2D-bilde til 1D-vektor. Fra venstre: Rad for rad, slange, spiral [33].

Etter omgjøringen fra 2D-bilde til 1D-vektor velges et bestemt antall tilfeldige punkter, vanligvis rundt 5-8% av det totale bildet [33]. Figur 3.9 viser et eksempel på en 1D-vektor av et bilde hvor A er et slikt valgt punkt. Med radius S_i fra det utvalgte punktet, A lages en sirkel. Der hvor sirkelen krysser den digitale kurven settes to andre punkter, B og C , et punkt på hver side av A , og vinkelen α_i for BAC blir beregnet.



Figur 3.9 AMT, sirkulær metode. Vinkel måles mellom punktene B, A og C. Dette gjentas for et bestemt antall utvalgte punkter (A).

Etter å ha funnet vinkelen for hvert utvalgte punkt regnes det ut et gjennomsnitt av vinklene. Deretter økes lengden på radius S_i og prosessen gjentas med de samme utvalgte punktene. Størrelse på største radius S_i bestemmes på forhånd [33]. I dette tilfellet er maksradius valg til 500.

I denne oppgaven er AMT beregnet for største plan av svulsten i PET-og CT-bildene med to utbredningsmetoder, slange og spiral. Derfor ble det laget fire AMT-matriser (PETsnake, CTsnake, PETspiral, CTspiral) Gjennomsnittsvinkel for hvert målepunkt blir en rad i AMT-matrisene, som vist under. Hver rad angir en svulst (pasient) og kolonne gjennomsnittsvinkel for hver lengde S_i (figur 3.8).

$$\begin{aligned}
 PET &= \begin{bmatrix} AMT1\ pasient1 & AMT2\ pasient1 & \dots & AMT500\ pasient1 \\ AMT1\ pasient2 & AMT2\ pasient2 & \dots & AMT500\ pasient2 \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ AMT1\ pasient256 & AMT2\ pasient256 & \dots & AMT500\ pasient256 \end{bmatrix} \\
 CT &= \begin{bmatrix} AMT1\ pasient1 & AMT2\ pasient1 & \dots & AMT500\ pasient1 \\ AMT1\ pasient2 & AMT2\ pasient2 & \dots & AMT500\ pasient2 \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ AMT1\ pasientN & AMT2\ pasientN & \dots & AMT500\ pasientN \end{bmatrix}
 \end{aligned}$$

der $AMT1\ pasientN$ er første AMT-gjennomsnittsvinkel for den siste pasienten.

3.4 Analyser

3.4.1 PCA

Fra Matlabskriptet datasett.m ble det generert en rekke kombinasjoner av datamatriser. De fleste av disse ble lastet inn i PLS-toolbox sin modul for PCA (se resultater kapittel 4). Under er en oversikt over hva som ble generert av matriser i datasett.m (se tabell 3.1),

Tabell 3.7 Oversikt over matriser til analyse generert av Matlabskriptet datasett.m. Alle filene inneholder også "labels"/forklaringer for hver prøve og hver variabel til matrisene i filen.

Matlabfil	Innhold	
	Matriser	Forklaring
stat.mat	"stat_pet" "stat_ct" "stat"	Første ordens statistikk for PET og CT-bilder i to separate matriser, og en matrise med første ordens statistikk for både PET og CT.
tekstur.mat	"tekstur_pet" "tekstur_ct", "tekstur"	Teksturparametere for PET og CT-bilder i to separate matriser, og en matrise med teksturparametere for både PET og CT.
amt.mat	"amt_snake_pet" "amt_snake_ct", "amt_snake", "amt_spiral_pet" "amt_spiral_ct", "amt_spiral"	AMT (slange/spiral) for PET og CT-bilder i fire separate matriser, og to matriser med AMT (slange/spiral) for både PET og CT.
stat_og_tekstur.mat	"stat_og_tekstur_pet" "stat_og_tekstur_ct" "stat_og_tekstur"	Første ordens statistikk sammen med tekstur for PET- og CT-bilder i to separate matriser, og en matrise med første ordens statistikk sammen med tekstur for PET og CT i samme matrise.
stat,tekstur,amt.mat	"stat_og_tekstur_amt_snake_pet" "stat_og_tekstur_amt_snake_ct" "stat_og_tekstur_amt_snake"	Første ordens statistikk sammen med tekstur og AMT(slange) for PET- og CT-bilder i to separate matriser, og en matrise med første ordens statistikk sammen med tekstur og AMT(slange) for PET og CT i samme matrise.

I PLS-toolbox er preprosesseringen "autoscale" satt som standard, og dette ble brukt for alle analyser. "Autoscale" senterer dataene (trekker fra gjennomsnitt for kolonnen) og deler hver kolonne på sitt standardavvik. Resultatet blir at alle kolonnene har gjennomsnitt lik null, og et standardavvik lik en [30].

For å teste om grupperinger i PCA-plottene var ulike hverandre ble enveis-ANOVA benyttet (one way analysis of variance) [44, 45].

3.4.2 PLS-DA

PLS-DA ble kjørt for matrisen "stat_og_tekstur_amt_snake" i tabell 3.7 med utfall, HPV og stadium som Y-variabler.

Fordi PLS-DA er veiledet læring der modellen bygger på fasiten er faren for overtilpassing stor [19, 20]. Det vil si at modellen kun passer til datasettet som ble brukt til å bygge modellen.

For å kvalitetssikre PLS-modellen ble kryssvalidering kjørt på datasettet [28]. En kryssvalidering fungerer slik at modellen lages flere ganger. For hver gang utelates 10% av prøvene, slik at de ikke er med og påvirker hvordan PLS-modellen bygges. Dette gjøres om og om igjen med ulike deler av datasettet slik at det tilslutt er kjørt modeller der alle prøvene har vært utelatt en gang.

Sluttresultatet av kryssvalideringen blir da resultatet av totalt ti analyser, hvor alle prøvene har blitt klassifisert uten å være med å lage modellen. Om kryssvalideringsresultatet er vesentlig dårligere enn det opprinnelige resultatet uten kryssvalidering er det en indikasjon på at modellen er overtilpasset og mest sannsynlig ikke vil fungere bra på nye prøver [19].

4. Resultater

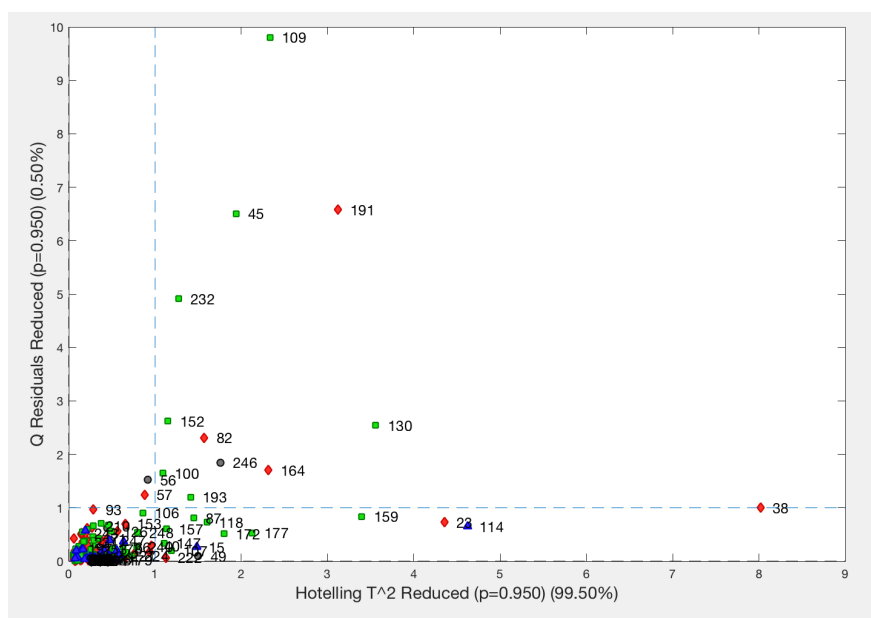
4.1 Prinsipalkomponentanalyser

Kun utvalgte plott er presentert i resultatdelen av denne oppgaven. Flere plott fra PCA finnes som vedlegg på slutten av oppgaven. Det kan nevnes at PCA-modellene også ble undersøkt uten de mest ekstreme prøvene i første kvadrant, og at dette ikke påvirket resultatene i større grad. Det ble også undersøkt om fjerning av parameteren "volumFraAntVoksler", som beskriver svulstvolumet, hadde noen påvirkning på resultatene. Dette var ikke tilfelle, og parameteren ble derfor beholdt i matrisen for første ordens statistikk.

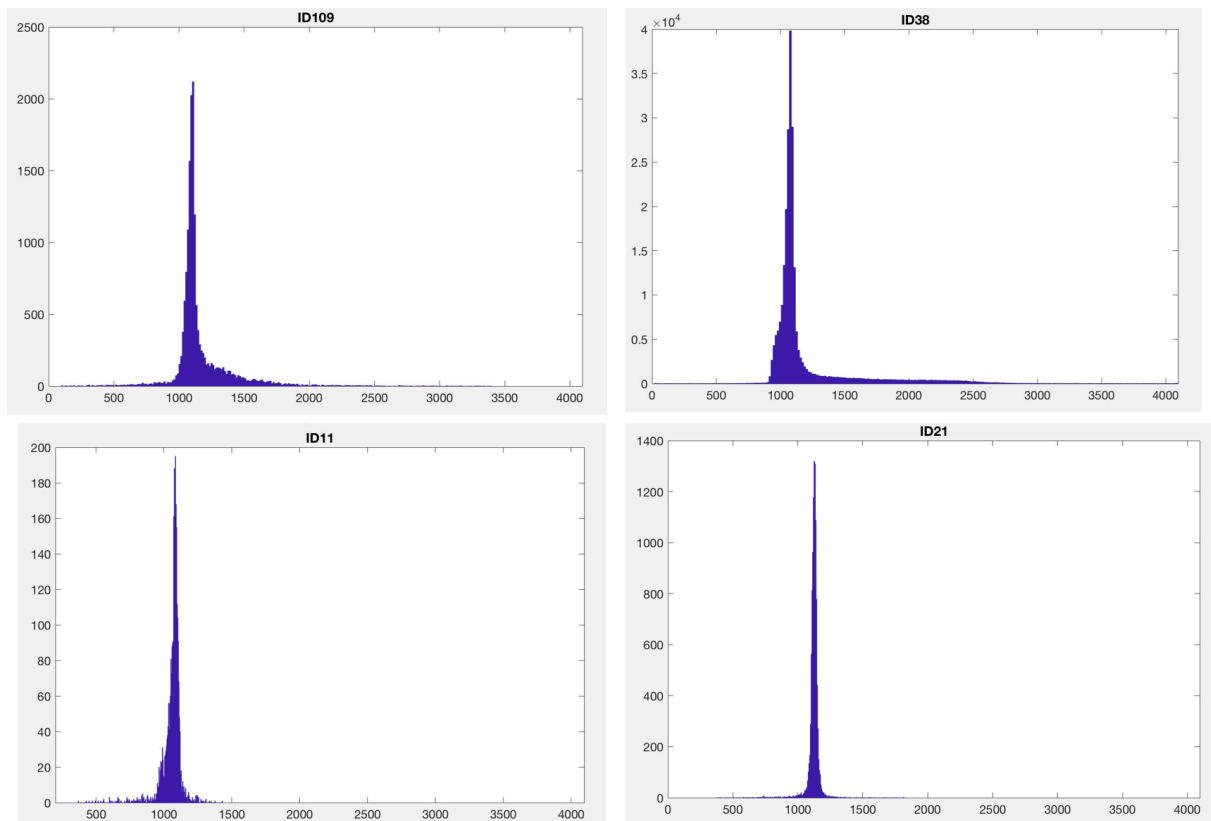
4.1.1 Første ordens statistikk fra CT-bilder med og uten kontrastvæske

I influensplottet (figur 4.1) er det flere prøver som skiller seg ut. ID38 påvirker PCA-modellen i stor grad pga. høye Hotelling T^2 , mens høye Q-Residualer tyder på at ID109 er dårlig beskrevet av modellen. Histogrammet til ID38 og ID109 er vist i figur 4.2 sammen med ID21 og ID11 som er valgt tilfeldig fra prøvene som ligger i tredje kvadrant av influensplottet. Det er ikke noe i histogrammene som indikerer at verken ID109 eller ID38 er feilprøver, men ID38 har høy skeivhet og 10 ganger flere voksler enn gjennomsnittet (gjennomsnitt antall voksler er 24 562, ID38 har 247 223).

Ingen prøver blir fjernet fra analysen videre fordi det ikke er noen grunn til å tro at noen av svulstene er feilprøver.



Figur 4.1 Influensplott for første ordens statistikk på CT-skann av hovedsvulstene til 213 pasienter. Første akse beskriver hvor mye en prøve har å si for modellen Hotelling T^2 , andre akse beskriver hvor godt en prøve er beskrevet av modellen Q-Residual, hvor høye verdier betyr at en prøve blir dårlig beskrevet av modellen.



Figur 4.2 Histogrammer for ID109, 38, 11, og 21. ID38 og 109 (øverst) skiller seg ut i influens-plottet. ID38 bruker mer av skalaen og har flere voksler enn ID11 og ID21, som ikke skiller seg ut. Første akse er CT-tall, andre akse viser antall voksler.

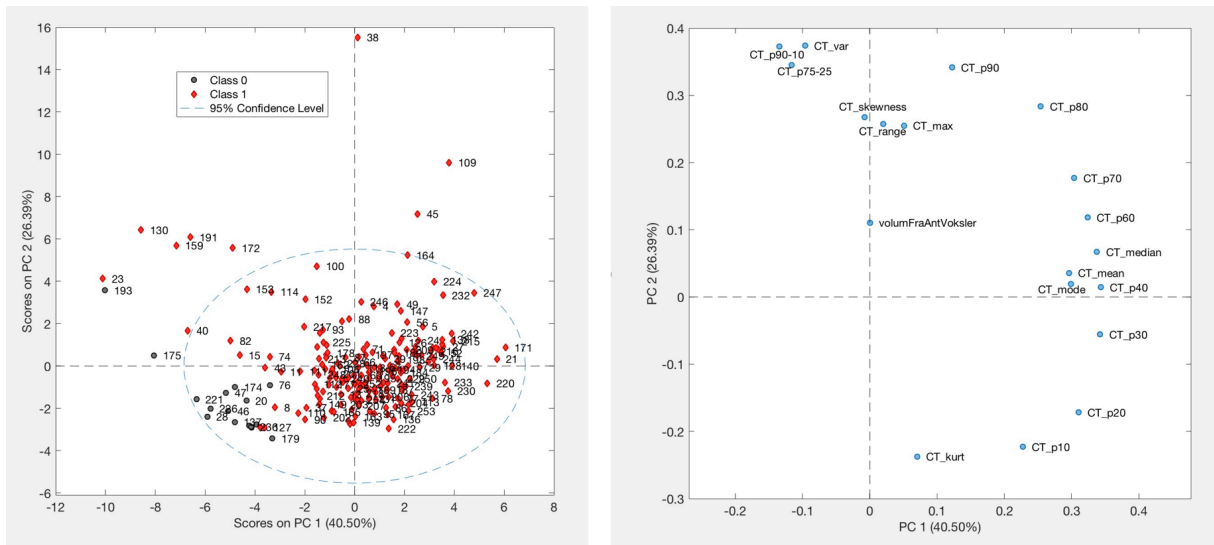
Fordi datasettet både inneholder pasienter som har fått og som ikke har fått kontrastvæske er dette det første som undersøkes i skårplottet. PCA-plott hvor kontrastvæske blir brukt som klasseinndeling er vist i figur 4.3. Der kommer det fram at svulster til pasienter som ikke har fått kontrastvæske skiller seg ut ved å ha lavere skår for både PC1 og PC2 enn resten av prøvene.

Figur 4.4 viser histogrammene av den sammenlagte intensitetsfordelingen til ti tilfeldige prøver av svulstene til pasienter med og uten kontrastvæske. Histogrammene til høyre er av pasienter som ikke fikk kontrastvæske, og det er tydelig at disse har flere voksler med CT-tall rundt 1000, og ingen over ca. 1500. Histogrammet til de prøvene fra pasienter som fikk kontrastvæske har en lavere topp og en mer spredt fordeling av intensitetsverdier (CT-tall).

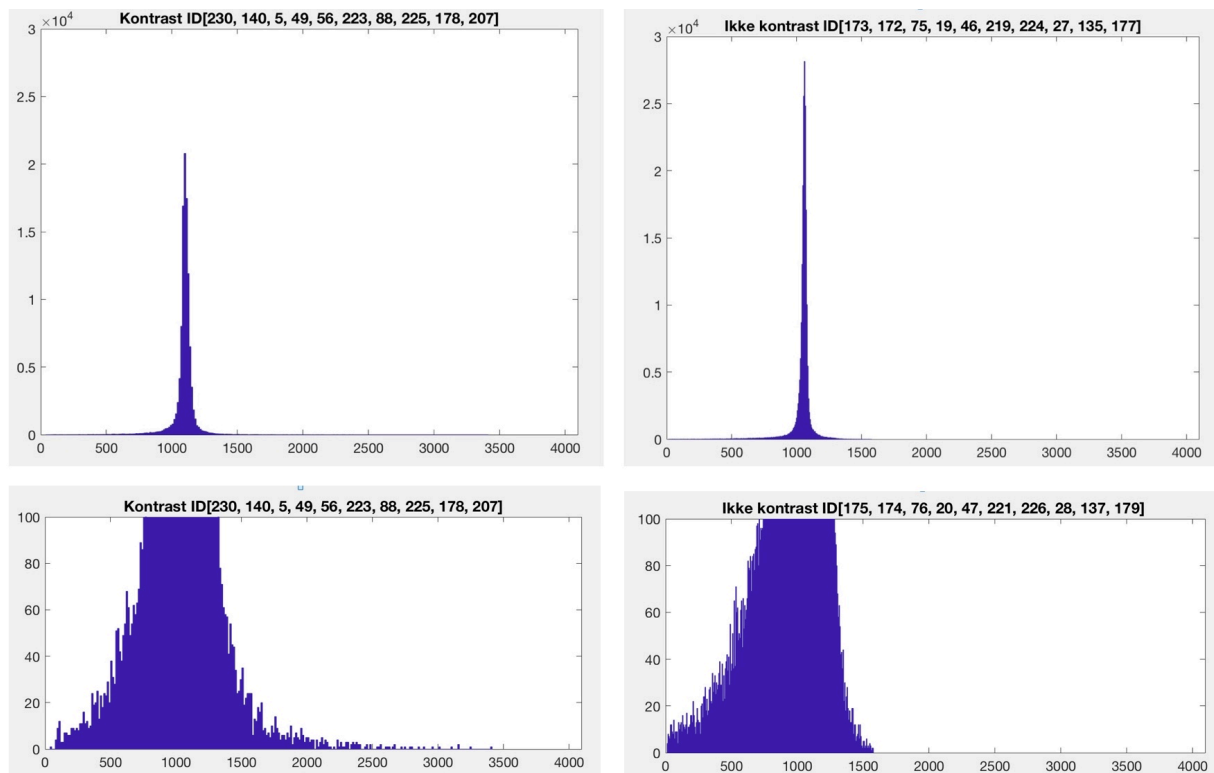
Pasientene som ikke har fått kontrastvæske ble fjernet fra PCA av CT-bildene slik at effekten av kontrastvæske ikke blir en dominerende faktor i analysen. PCA blir beregnet på nytt uten pasienter som ikke fikk kontrastvæske. Resultatet vises i figur 4.5 med ladnings- og skårplottet for PC1 og PC2, figur 4.6 viser hvor mye varians hver av prinsipalkomponentene forklarer. Det trengs 8 til 9 prinsipalkomponenter for å forklare ca. 95% av variansen i datasettet. 10 prinsipalkomponenter ble valgt til modellen. Ved sammenligning av skår- og ladningsplott i figur 4.3 og 4.5 synes ingen tydelige endringer av modellen etter fjerning av prøvene til pasienter som ikke fikk kontrastvæske.

I skårplottet er det ingen klare grupperinger, og prøvene virker ganske jevnt fordelt over plottet. Fra ladningsplottet kommer det frem at PC1 styres mest av median, mode, og flere av persentilene. PC2 beskriver svulstens volum, range, skeivhet, varians, kurtose og største

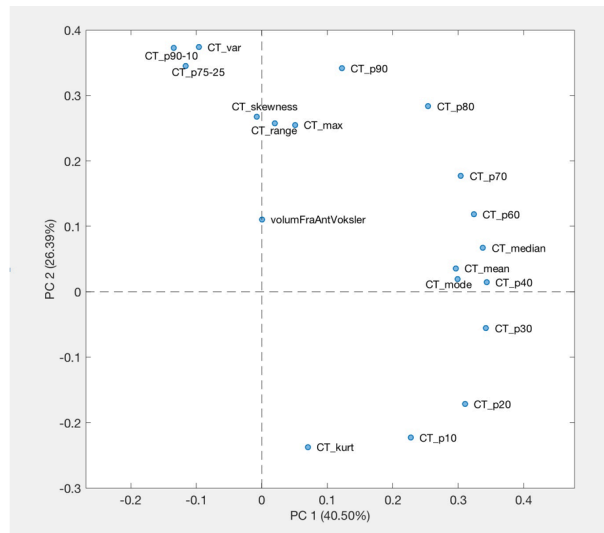
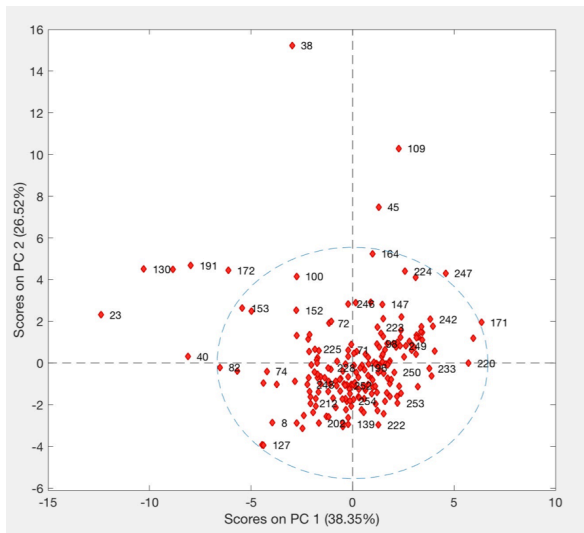
CT-tall for svulsten. Skeivhet, maksverdi og range ser ut til å være sterkt korrelerte og beskrive noe av det samme fordi de ligger nære hverandre i ladningsplottet. Variansen, og differansen mellom persentilene ligger også nærme hverandre i ladningsplottet. Det samme gjelder gjennomsnittsverdi, median, mode og 40%-persentilen.



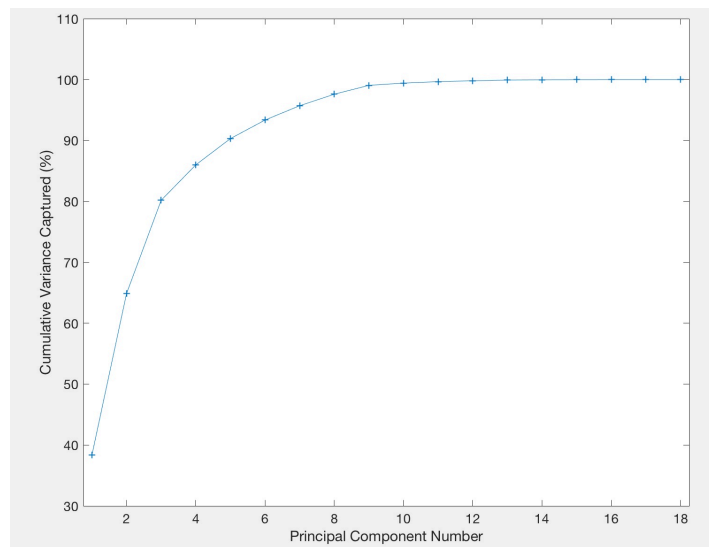
Figur 4.3 PCA for CT-tall, PC1 mot PC2, pasienter som har fått kontrastvæske er klasse 1 (rød). Til venstre: skårplott, til høyre: ladningsplott.



Figur 4.4 Histogrammer som viser den totale intensitetsfordelingen fra ti ulike prøver. Første akse tilsvarer CT-tall, andre akse tilsvarer antallet voksler. Til venstre: prøver fra pasienter som fikk kontrastvæske før PET/CT-skann, til høyre: ti prøver fra pasienter som ikke fikk kontrastvæske før PET/CT-skann. De nederste histogrammene viser et utsnitt av det øvre, hvor andreaksen er begrenset til 0-100.



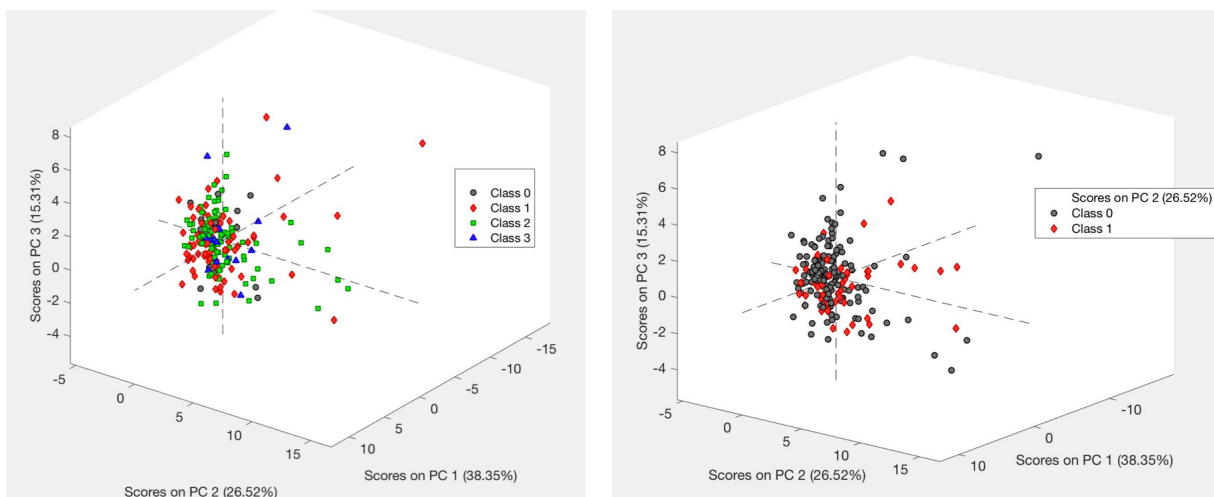
Figur 4.5 Skårplott (til venstre) og ladningsplott (til høyre) for PC1 mot PC2.



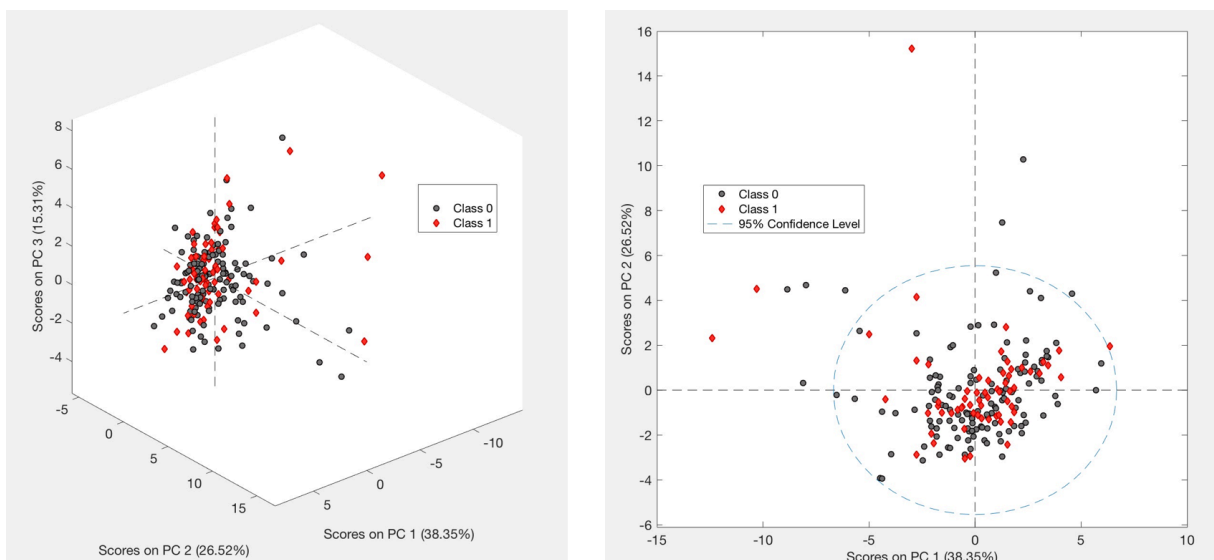
Figur 4.6 Total forklart varians som funksjon av antall prinsipalkomponenter.

Figur 4.7 viser skårplott der prøvene er fargelagt etter alder og kjønn. Ingen klare skiller mellom gruppene ble funnet. Det ble heller ikke funnet noen skiller mellom røykere og ikke røykere (pakkeår), lette og tyngre pasienter eller svulstens ulike plasseringer. Plott av disse finnes som vedlegg.

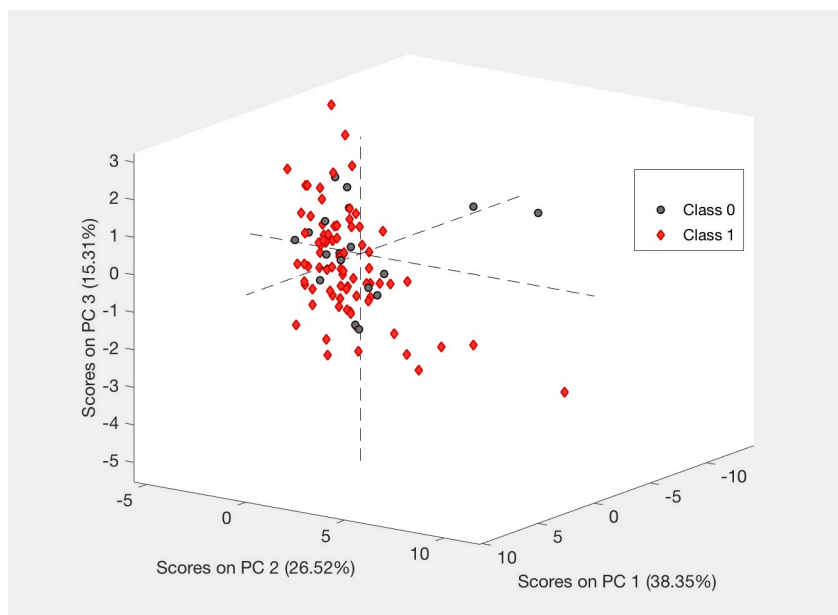
Gruppering etter utfall og HPV-status er vist i figurene 4.8 og 4.9. CT-bildene av svulstene til pasienter som fikk tilbakefall skiller seg ikke ut fra de som ikke fikk det. Fordelingen av tilbakefall/ikke tilbakefall ser nærmest tilfeldig ut, uansett hvilke prinsipalkomponenter som blir plottet mot hverandre. Når HPV ble valgt som klasseinndeling kunne det heller ikke observeres noen mønster eller tegn til grupperinger i PC-plottene.



Figur 4.7 Til venstre: 3D-plott hvor prøvene er fargelagt etter alder. Klasse null er pasienter under 50 år (grå), klasse 1 er pasienter i femtiårene (rød), klasse 2 (grønn) pasienter i sekstiårene, og klasse tre (blå) er pasienter over 70 år. Aksene er PC1, PC2 og PC3. Til høyre: 3D-plott hvor prøvene er fargelagt etter kjønn. Klasse 0 er menn (grå) og klasse 1 er kvinner (rød).



Figur 4.8 Til venstre: 3D Skårplott for PC1 mot PC2 og PC3. Til høyre: 2D Skårplott for PC1 mot PC2. Tilbakefall er valgt som klassedeling i begge plott, der klasse 0 er pasienter uten tilbakefall (grå), pasienter med tilbakefall er klasse 1 (rød).



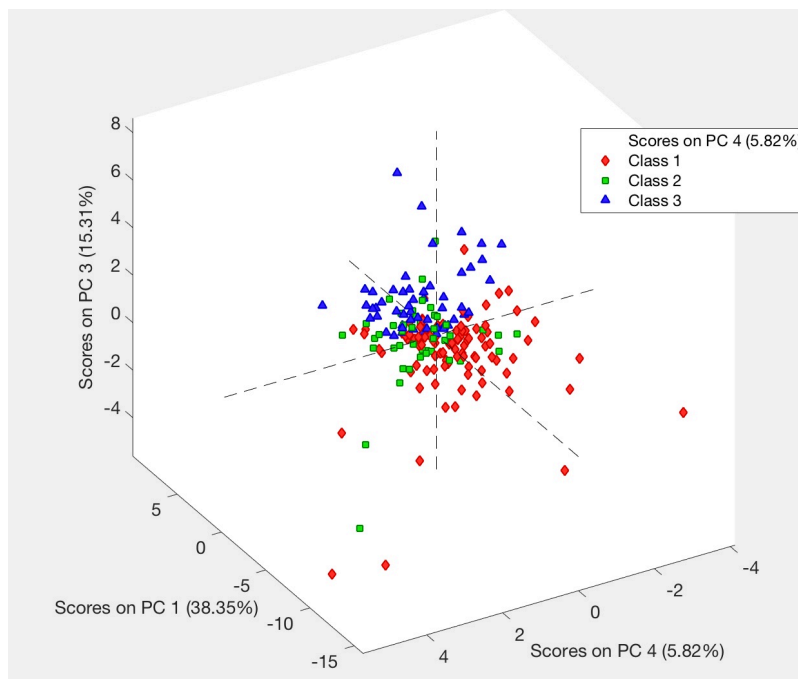
Figur 4.9 3D-plott med PC1 mot PC2 og PC3. Klasse 0 er HPV-negative pasienter, klasse 1 er fra svulsten til pasienter som testet positivt for HPV i halsen. 127 av pasientene hadde ikke oppgitt HPV-status, disse er utelatt fra plottet (men er med i modellen).

Når stadium ble valgt som klasseinndeling kunne et svakt mønster observeres. Eksempler på dette vises i figur 4.10 og 4.11, hvor røde prøver er svulster med stadium 1 eller 2, grønne prøver er svulster med stadium 3 og blå prøver er svulster med stadium 4abc. På 2D plottene i figur 4.11 ser man at klasse 1 ligger på negativ PC3 akse, mens klasse 3 ligger på positiv side, og klasse 2 ligger et sted midt i mellom. Klasse 2 ligger for det meste på negativ side av PC8, mens klasse 1 og 3 er spredt over både negativ og positiv side. PC8 forklarer kun 1.88% av variansen, men ser ut til å ha mer å si for stadium enn for eksempel PC2 som vist i figur 4.11.

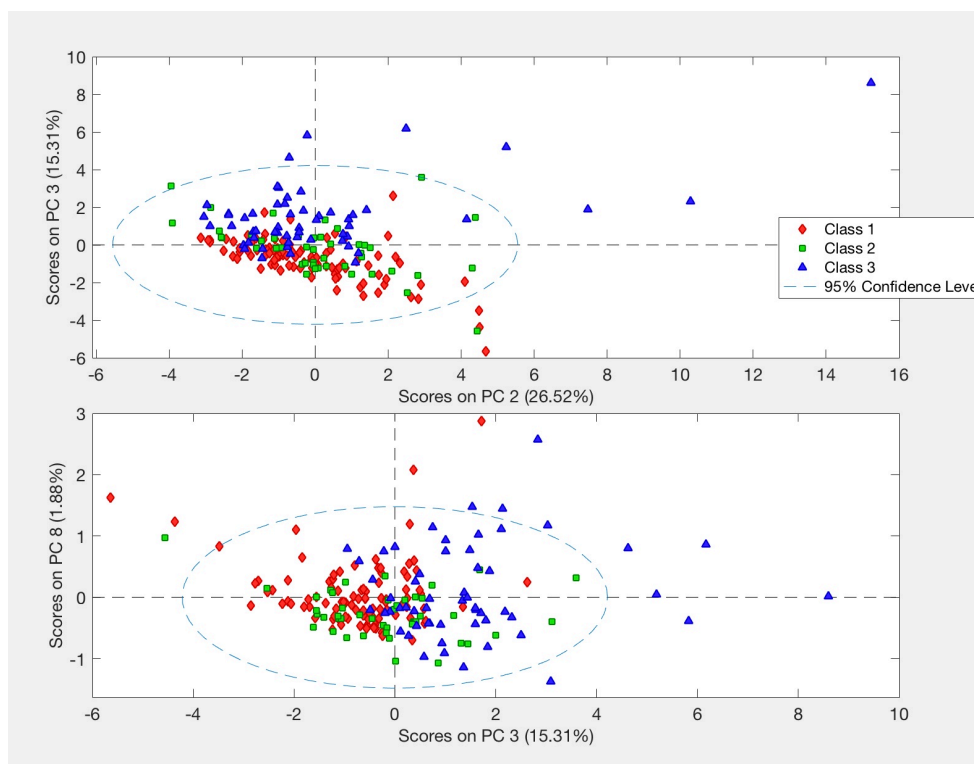
I figur 4.12 vises de tilhørende ladningsplottene for skårplottene i figur 4.11. Ved å sammenligne disse kan man se at for PC3, som skiller klasse 1 og 3, er det blant annet volum, maks-CT-tall og CT-range, som gir høyere skårverdier. Det ser ut som mange i klasse 3 har nettopp disse egenskapene. Median, differanse mellom persentil90 og persentil10 har negative ladninger for PC3, og ser ut til å være faktorene som bidrar til at de fleste prøvene i klasse 1 har negative skårverdier for prinsippkomponent 3.

For PC8 i nederste plott i figur 4.11 er det blant annet ladningene kurtose og skeivhet som gir positive verdier. Det kan virke som klasse 2 har noe lavere verdier for disse og havner lengre ned på PC8 enn klasse 1 og 3.

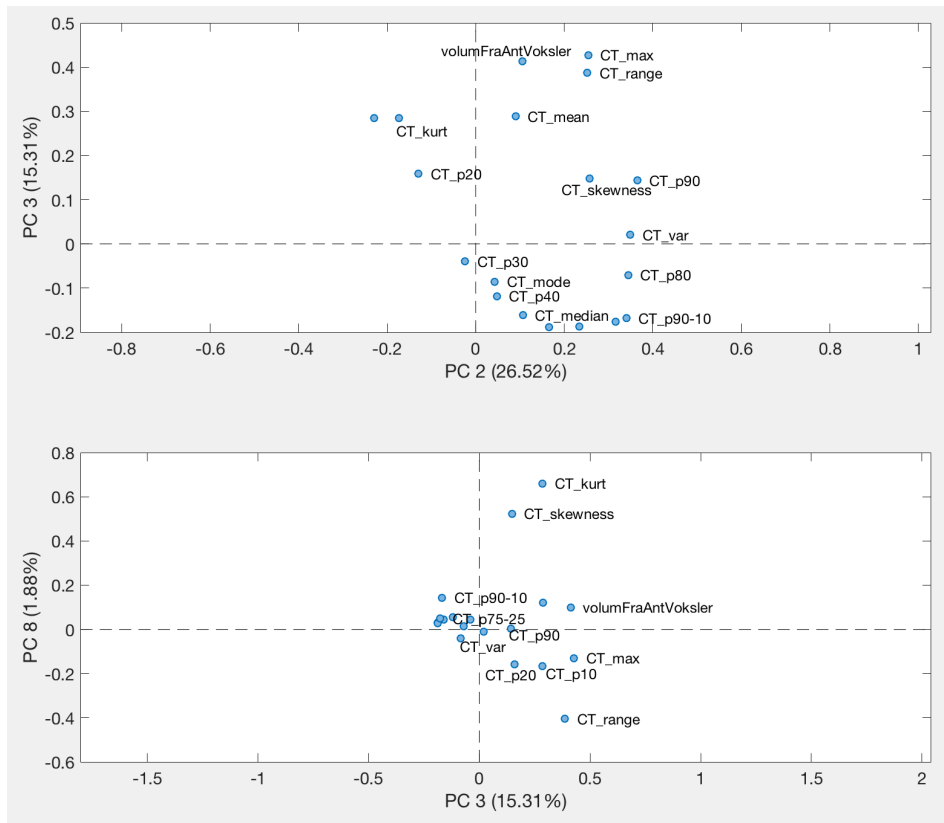
Det kan tenkes at parameteren "volumFraAntVoksler", som inneholder antall voksler svulstene består av, påvirker modellen til å dele opp prøvene etter T-stadium. Men som vist i figur 4.12 påvirker "CT_max" og "CT_range" skårverdiene samme retning som volumet. Sammenhengen mellom volum og de ulike parameterne er studert nærmere i kapittel 4.2.



Figur 4.10 3D-plott av PC1 mot PC4 og PC3, klasse 1 (rød) tilsvare svulster med stadium 1 og 2, klasse 2 (grønn) er svulster med stadium 3, klasse 3 (blå) er svulster med stadium 4a, b eller c.



Figur 4.11 2D-plott der svulstens stadium (T-stadium) er valgt som klasseinndeling. På plottet øverst er PC2 mot PC3, på nederste plott er PC3 plottet mot PC8. Klasse 1 (rød) representerer T1 og T2, klasse 2 (grønn) er T3, klasse 3 (blå) er T4a, T4b og T4c.

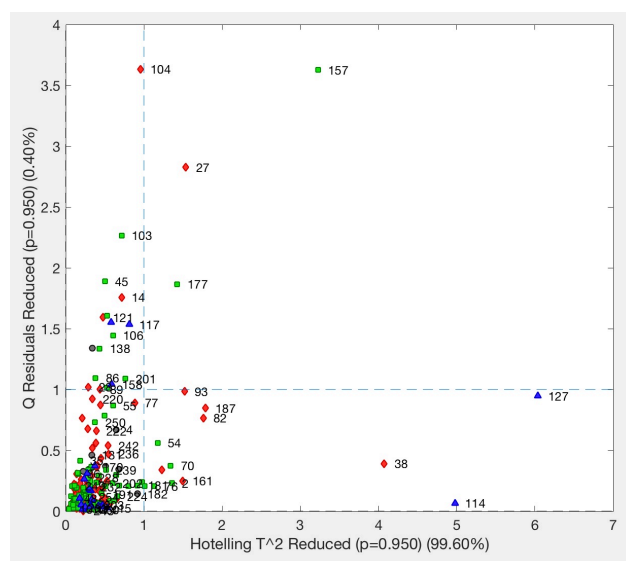


Figur 4.12 Laddingsplott for PC3 mot PC8 (nederst) og PC2 mot PC3 (øverst)

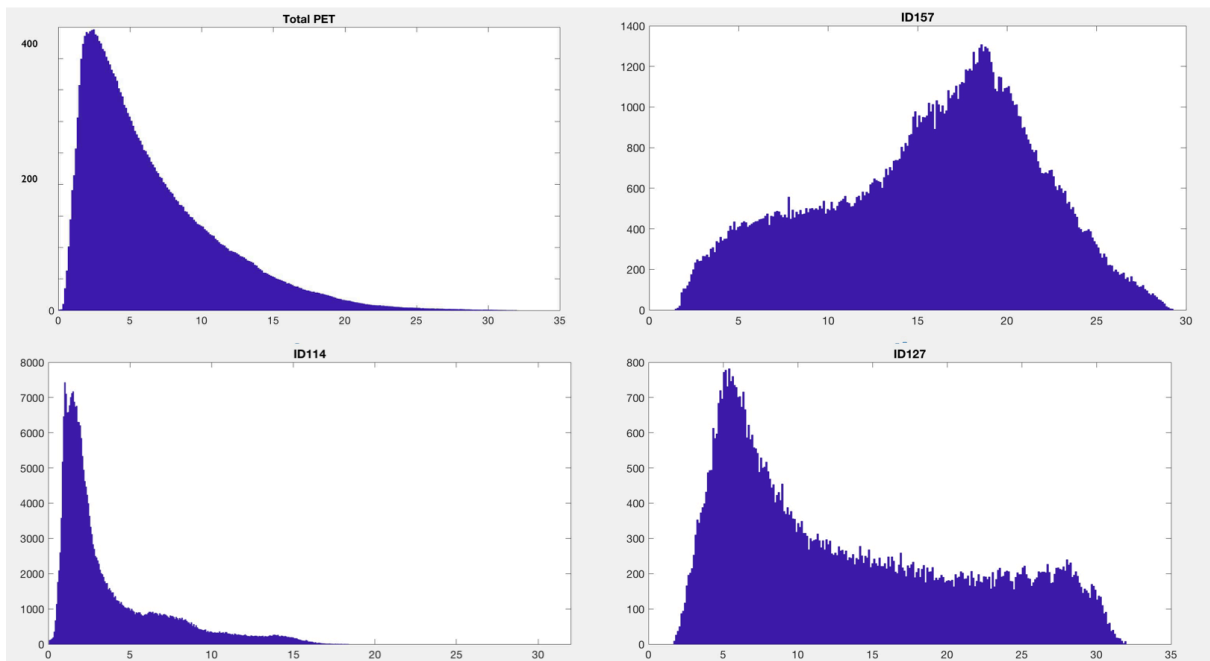
4.1.2 Første ordens statistikk for PET-bilder

For de nitten variablene fra første ordens statistikk på PET-bildene av svulstene inkludert svulstens volum var sju prinsipalkomponenter nok til å forklare over 99% av variansen. Sju prinsipalkomponenter blir derfor valgt til modellen.

ID127, ID114 og ID157 er pasientene som skilte seg mest ut i influensplottet som er vist i figur 4.13. I figur 4.14 viser uteliggerne sammenlignet med gjennomsnittshistogrammet for alle PET-bildene. ID127, ID114 og ID157 har alle høyere topper enn gjennomsnittshistogrammet som har en topp på litt over 400. ID114 har en stor svulst (mange vokslar), og det ser ut til være årsaken til at den skiller seg ut selv om formen på histogrammet ligner på gjennomsnittet. ID127 har uvanlig mange (i forhold til gjennomsnittet for svulstene) vokslar med verdier fra 10 til 32. ID157, som er dårlig beskrevet av modellen, har flest vokslar med rundt 18 i SUV-verdi. Dette skiller seg fra gjennomsnittet som har flest vokslar med SUV-verdi rundt 4. Ingen av prøvene som skiller seg ut i influensplottet blir vurdert som feilprøver og blir derfor med videre i analysen.



Figur 4.13 Influensplott. ID127, ID114 og ID38 påvirker modellen mer enn noen andre. ID157 og ID104 er dårligst forklart.

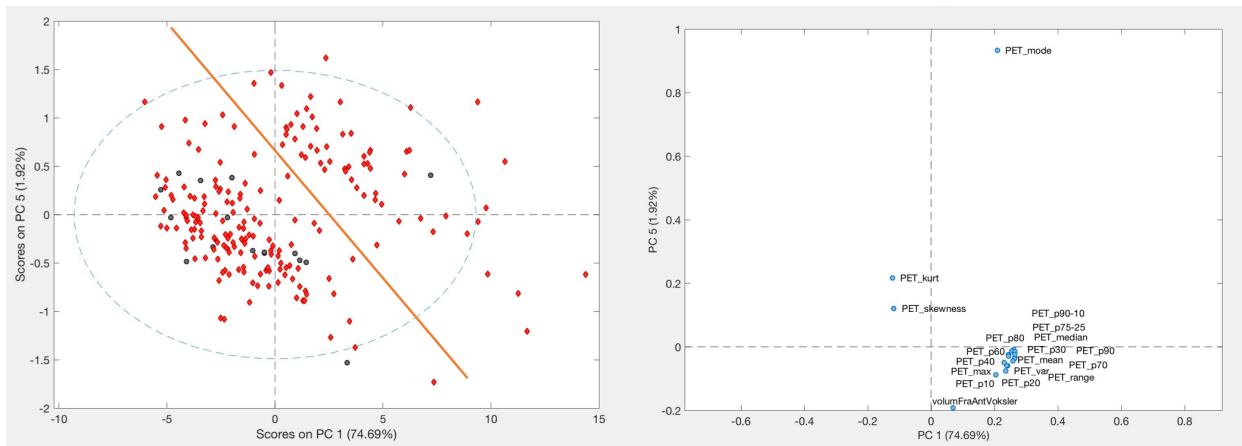


Figur 4.14 Øverst til venstre er gjennomsnittshistogrammet for alle PET-svulstbilder. De tre andre viser histogrammene til PET-bildene av svulstene til pasient ID157 (øverst til høyre), pasient ID114 (nederst til venstre) og pasient ID127 (nederst til høyre).

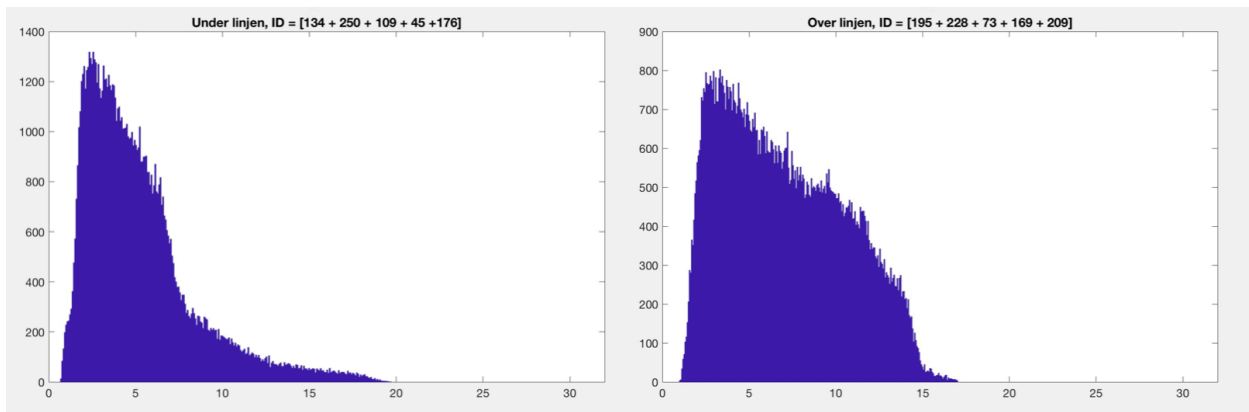
Det ble ikke funnet noen klare grupperinger ved å se på skårplottene til PC1 mot PC2, men ved å plott PC1 mot PC5 kunne ett skille synes. Det er vist et eksempel på dette i figur 4.15, sammen med ladningsplottet for PC1 mot PC5. Ingen av klasseinndelingene (HPV, stadium, alder, vekt, ..osv) tilgjengelig i denne oppgaven forklarer hvilke prøver som havner på over- og undersiden av den inntegnede oransje linjen i skårplottet.

I figur 4.16 er to sammenlagte histogram for fem tilfeldig valgte svulster under og over linjen i figur 4.15. I oversikten i tabell 4.1 kommer det fram at det ikke er antall voksler som skiller pasientene som vist i figur 4.15. Pasientene over linjen skiller seg ut fra gjennomsnittet med skeivhet og kurtose. Dette synes også i histogrammene hvor histogrammet for prøvene under linjen er spissere og forskjøvet mer mot venstre enn histogrammet for de over linjen som har mange flere voksler over SUV-verdi 5 (figur 4.16). Pasientene under linjen har mye lavere mode enn pasientene over som har mode ganske likt gjennomsnittet.

Det ble utført tre enveis ANOVA for å se om det er en signifikant forskjell mellom gruppene med hensyn på skeivheten, kurtose og mode for de fem utvalgte punktene over og under linjen i figur 4.15. Mode og kurtose ga p-verdier under 5% og gruppene kan ansees som ulike. Resultater av ANOVA er vist i figur 4.17.



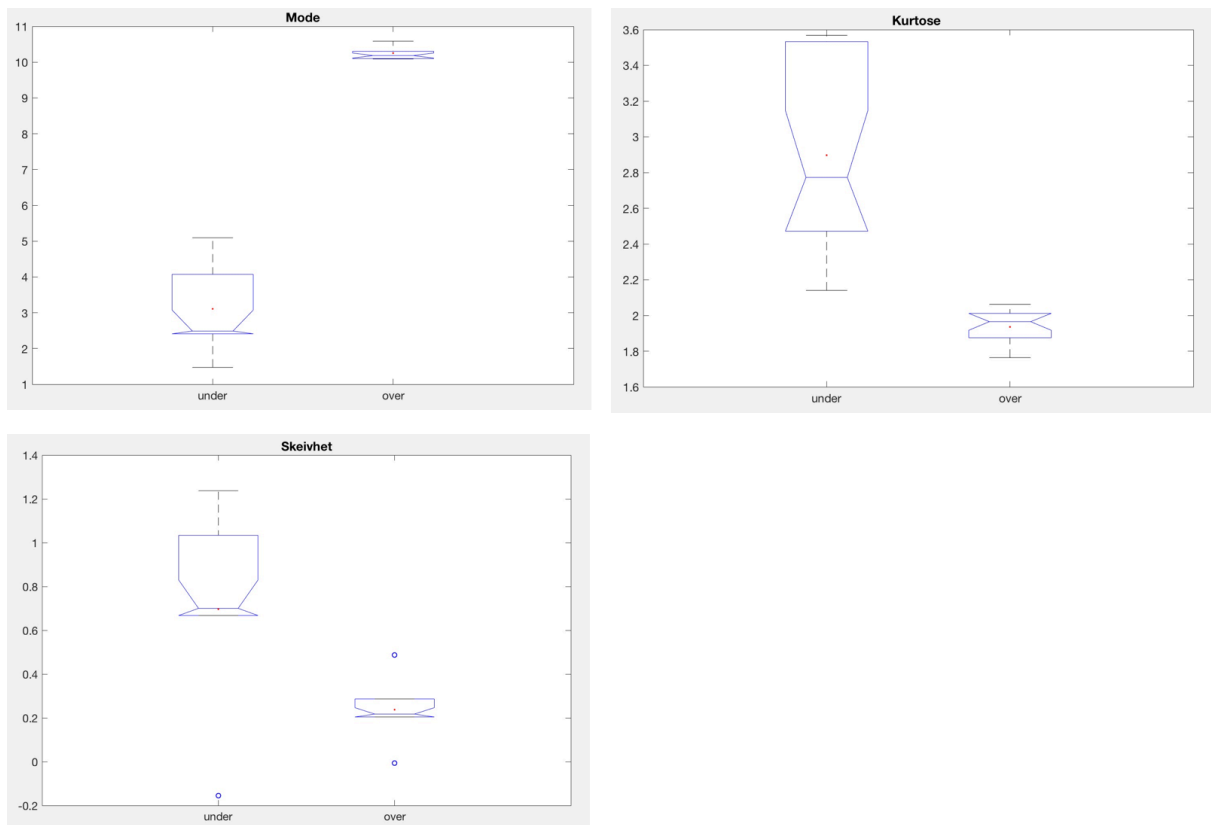
Figur 4.15 Skårplott for PC1 mot PC5 til venstre, ladningsplott for PC1 mot PC5 til høyre.



Figur 4.16 Til venstre: Totale histogram for SUV-verdiene til fem tilfeldige prøver under linjen på figur 4.15. Til høyre: histogram for SUV-verdiene til fem tilfeldige prøver over linjen på figur 4.15. ID til pasientene som ble valgt ut som befinner seg over linjen er ID195, ID228, ID73, ID169 og ID209. Av prøver som befant seg under linjen ble ID134, ID250, ID109, ID45 og ID176 valgt ut tilfeldig.

Tabell 4.1 Oversikt over utvalgte egenskaper for PET-verdier til fem tilfeldige pasienter over og under linjen samt histogrammet til alle pasienter i datasettet samlet.

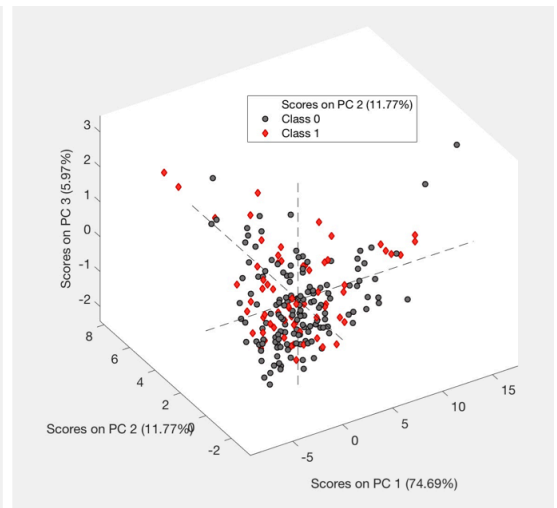
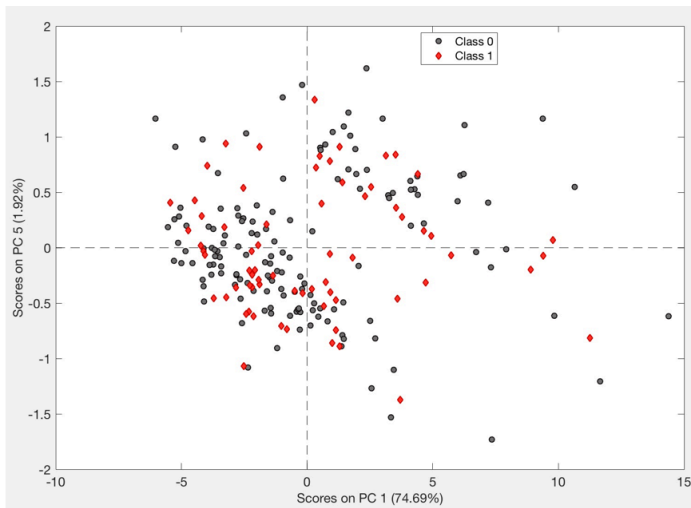
	Fem pasienter under	Fem pasienter over	alle pasienter
gjennomsnitt antall vokser	19 329	21 663	24 562
kurtose	5,45	2,10	4,68
maks	19,7	17,03	32,00
gjennomsnittlig intensitetsverdi	5,22	7,04	6,54
median	4,47	6,57	6,50
mode	2,30	10,20	10,36
skeivhet	1,48	0,37	1,29



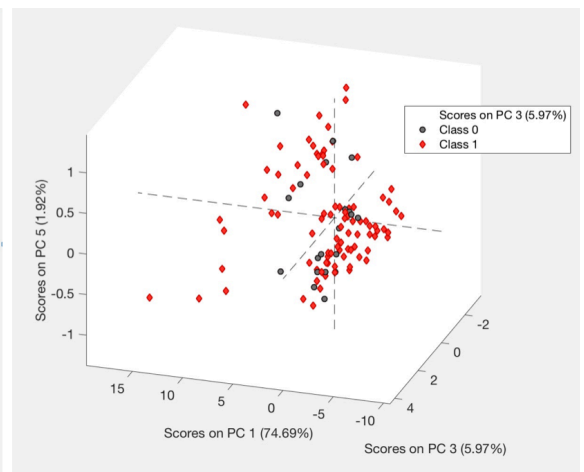
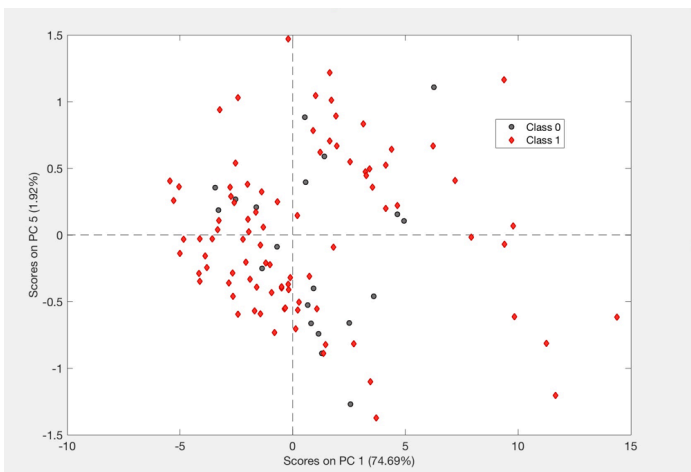
Figur 4.17 ANOVA-resultater. Øverst fra venstre: Mode og Kurtose, nederst: skeivhet. Det ble tatt ut fem prøver fra prøvene under og over linjen i figur 4.15. ANOVA med mode som variabel hadde p-verdi ≈ 0 , med kurtose var p-verdien = 0,01. Med skeivhet som variabel ble p-verden 0,1 mellom gruppene.

I PCA-plottene av første ordensstatistikk på SUV-verdiene til svulstene kunne det ikke observeres noe skille mellom pasienter med ulikt sykdomsutfall, eller for HPV-status. PCA-plott er vist i figur 4.18 og 19, der man kan se at fordelingen mellom klassene virker helt tilfeldig.

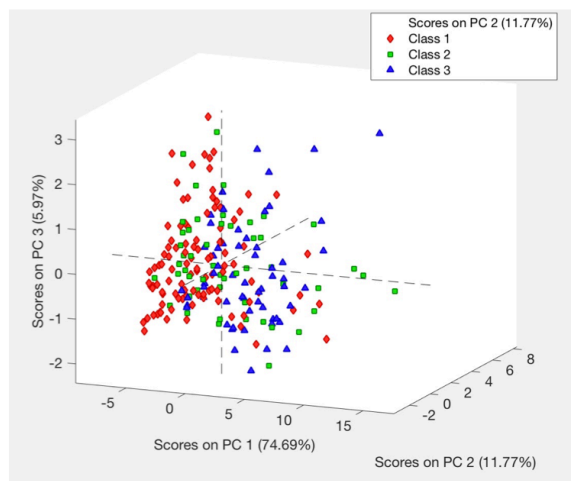
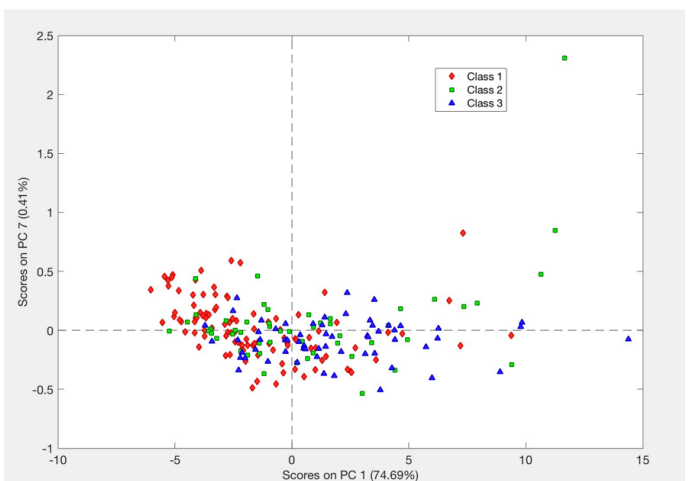
Når T-stadium, som beskriver omfanget av tumor, ble valgt som klasseinndeling for PCA-plottene kunne et svakt mønster observeres. Dette er vist i figur 4.20. For PET-bildene lå gruppene tettere sammen enn for PCA-plottning av første ordens statistikk av CT-tallene. Prøvene fra svulstene som har stadium 3 (den grønne klassen i plottene i figur 4.20) legger seg både blant de røde (T1 og T2) og de blå (T4 T4a/b/c) prøvene.



Figur 4.18 Til venstre: PC1 mot PC5, til høyre: PC1 mot PC2 og PC3. På begge plott representerer klasse 0 pasienter som ikke fikk tilbakefall (grå) og klasse 1 pasienter som fikk tilbakefall.



Figur 4.19 Til venstre: PC1 mot PC5, til høyre: PC1 mot PC3 og PC5. På begge plott representerer klasse 0 (grå) pasienter som testet negativt for HPV og klasse 1 (rød) pasienter som testet positivt. Prøvene for pasienter uten kjent HPV-status er fjernet fra plottene.

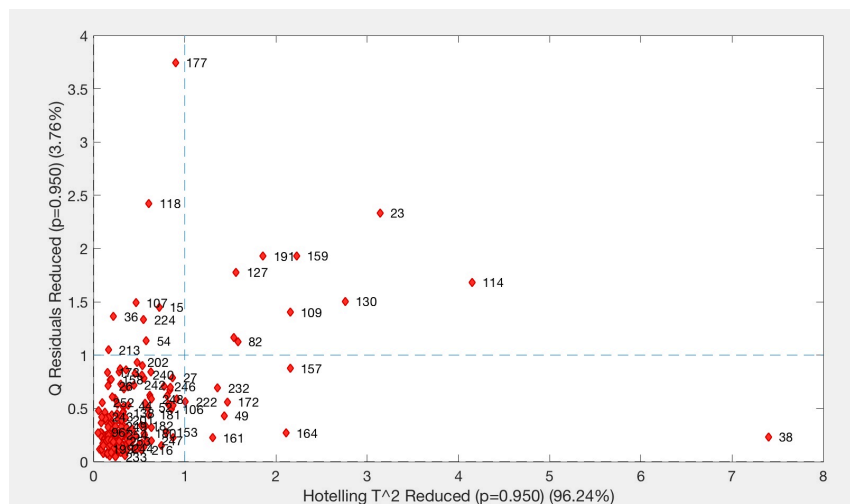


Figur 4.20 Til venstre. PC1 mot PC7, til høyre: 3D-plott av PC1 mot PC2 og PC3, klasse 1 (rød) tilsvarer svulster med stadium 1 og 2, klasse 2 (grønn) er svulster med stadium 3, klasse 3 (blå) er svulster med stadium 4a, b eller c.

4.1.3 Første ordens statistikk fra PET/CT-bilder

I denne delen av oppgaven er PCA utført på en matrise som består av første ordens statistikk for både PET-verdiene og CT-tallene (matrisen "stat" i tabell 3.4.1 som ligger i stat.mat-filen). For første ordens statistikk på PET/CT inneholder 18x2 variabler i tillegg til variabelen som inneholder antall vokslar i svulsten. Det var ikke ønskelig at pasientene som ikke fikk kontrastvæske skulle påvirke resultatene, derfor ble disse fjernet akkurat som for analysen av CT alene.

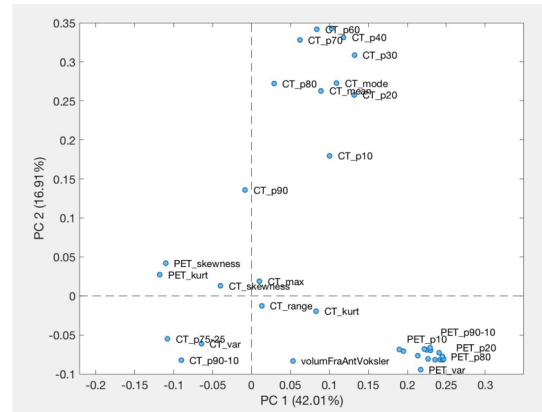
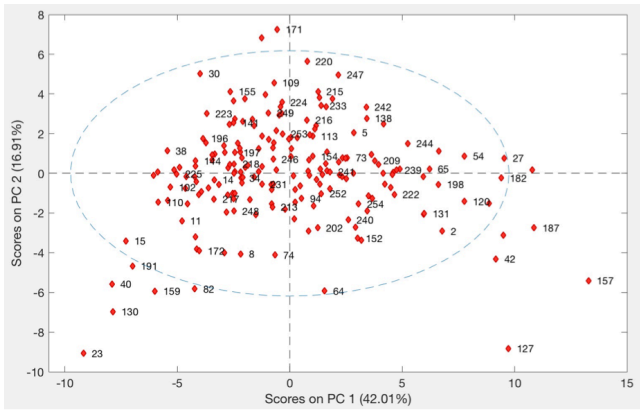
Ti prinsipalkomponenter ble valgt fordi de til sammen dekker over 96% av variansen i datasettet. I influensplottet (figur 4.21) er det noen av de samme prøvene som fra PET/CT separat som skiller seg ut. ID38 har avvikende CT-tall i forhold til resten mens ID114 var en av prøvene som også fikk høy T^2 -verdi i PET-analysen. Alle prøvene ble tatt med videre.



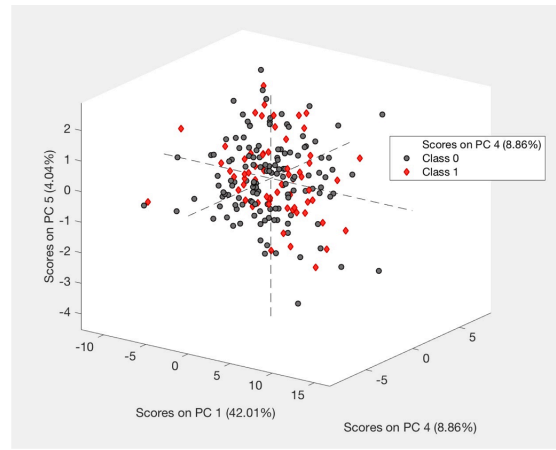
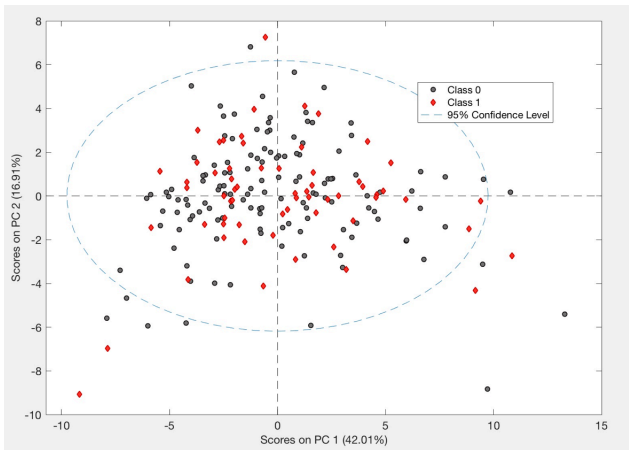
Figur 4.21 Influensplott for PCA av PET/CT for første ordens statistikk. De som skilte seg ut ID38, og ID114 for PET og CT separat gjør også det her.

Ingen klare grupperinger kan observeres ved å se på PCA-plottene uten å legge farge på ulike klasseinndelinger. Som for PET og CT separat dukker det heller ikke opp noen grupperinger ved å velge alder, kjønn, vekt, pakkeår, alkoholmisbruk eller N-stadium som klasseinndeling. I figur 4.22 vises skår- og ladningsplott for PC1 mot PC2 ved siden av hverandre.

Utfall er også her jevnt fordelt over PCA-plottene, og det er ingen tendenser til gruppering uansett hvilke prinsipalkomponenter som blir plottet mot hverandre. Figur 4.23 viser to eksempler hvor det ikke er mulig å skille prøver til pasienter som fikk tilbakefall mot resten av prøvene. Det er heller ingen grupperinger av prøver fra pasienter med eller uten HPV.

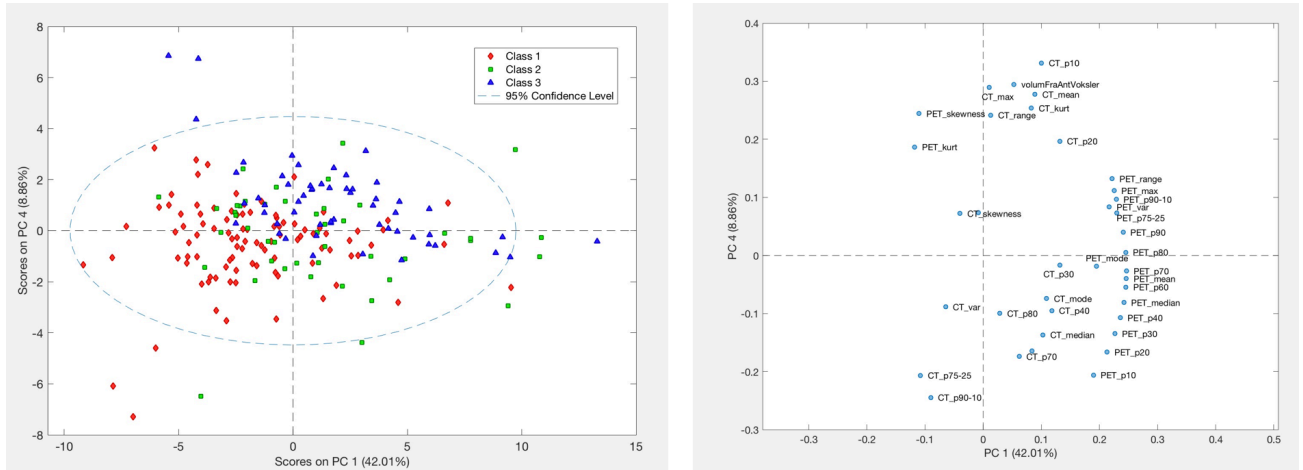


Figur 4.22 PC1 mot PC2. Skårplott for PET/CT til venstre, ladningsplott til høyre. Ingen klare grupperinger.

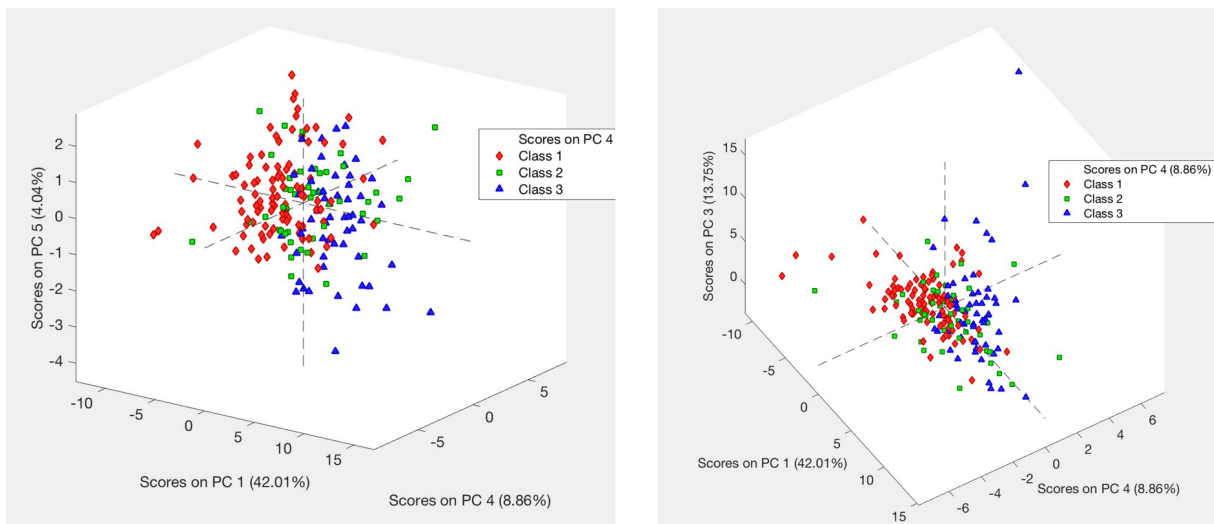


Figur 4.23 Utfall som klasser. Klasse 1 (rød) har fått tilbakefall, klasse 0 har ikke. Til venstre: Skårplott for PC1 mot PC2, til høyre skårplott for PC1 mot PC4 og PC5.

For T-stadium, kommer den samme inndelingen som for PET og CT separat fram, men ikke noe tydeligere. I figur 4.24 ligger klasse 2 (T3) spredt over plottet, mens klasse 1 (T1 og 2) har lavere verdier for PC1 og PC5 enn klasse 3 (T4abc). Fra ladningsplottet ser det ut som svulstens volum trekker klasse 3 oppover, og klasse 1 nedover på PC4. De blå prøvene (klasse 3) ligger nærmere CT_p20 og PET_range enn de røde (klasse 1). I figur 4.25 er to eksempler på 3D-plott som viser T-stadium som klasseinndeling. Også her ser prøver med samme T-stadium ut til å legge seg i samme område i plottet.



Figur 4.24 Klasseinndeling for T-stadium hvor klasse 1 (rød) tilsvarer svulster med stadium 1 og 2, klasse 2 (grønn) er svulster med stadium 3, klasse 3 (blå) er svulster med stadium 4a, b eller c. Til venstre: Skårplott for PC1 mot PC4, til høyre: ladningsplott for PC1 mot PC4.



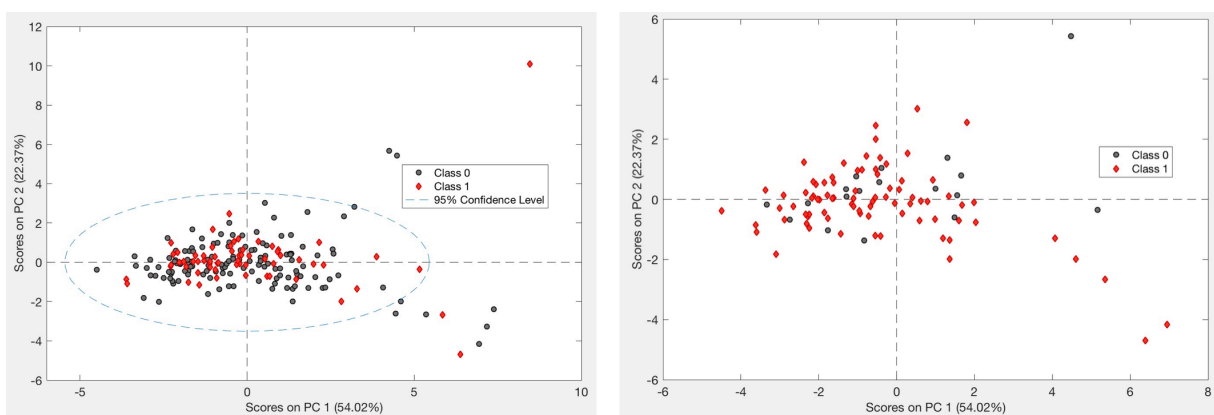
Figur 4.25 Klasseinndeling for T-stadium hvor klasse 1 (rød) tilsvarer svulster med stadium 1 og 2, klasse 2 (grønn) er svulster med stadium 3, klasse 3 (blå) er svulster med stadium 4a, b eller c. Til venstre: PC1 mot PC4 og PC5, til høyre: PC1 mot PC4 og PC3.

4.1.4 GLCM-tekstur fra CT-bilder

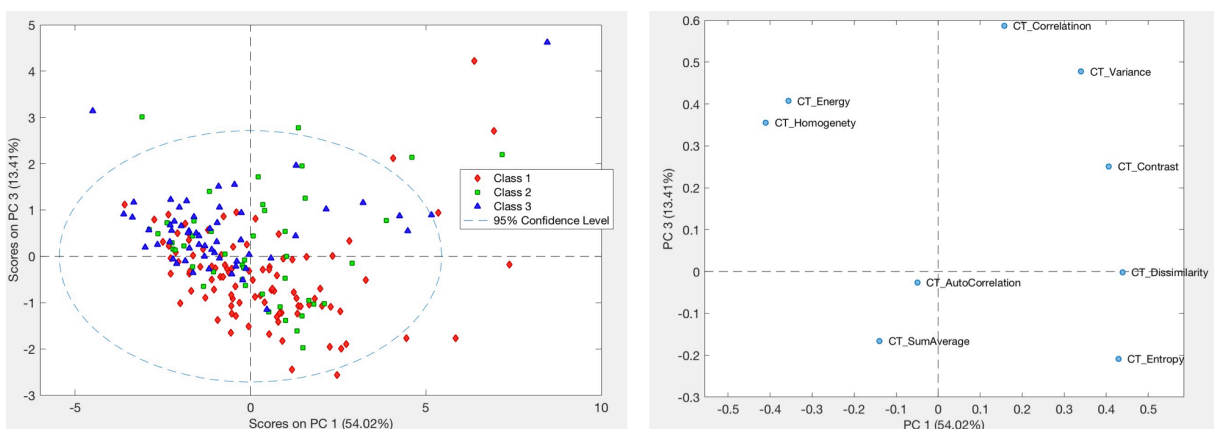
Av opprinnelig ni GLCM-teksturvariabler kan 99,2% av variansen beskrives med fem prinsippkomponenter. Fem PC blir valgt for analysen. Ingen klare grupperinger vises i PCA-plottene etter at prøver til pasienter som ikke hadde fått kontrastvæske ble ekskludert fra analysen.

Figur 4.26 viser at prøver til pasienter med og uten tilbakefall ikke skiller seg ut i PCA-plottet med PC1 og PC2. Det er heller ikke mulig å se noen grupperinger for HPV (figur 4.26).

Figur 4.27 viser skår- og ladningsplott for PC1 mot PC3 hvor svulstens stadium er brukt som klasseinndeling. Svulster med stadium T3 (grønn i skårplottet) er jevnt spredt over plottet, mens T4abc (klasse 3 = blå) stort sett befinner seg i andre kvadrant. De befinner seg også lengst bort fra entropi-variabelen. Ved å studere ladningsplottet ser det ut til at T4abc svulstene har høyere homogenitet og energi og lavere entropi enn de andre to svulstklassene.



Figur 4.26 Skårplott for PC1 mot PC2. Til venstre: tilbakefall er valgt som klasseinndeling. Klasse 0 (grå) representerer svulster hos pasienter som ikke har fått tilbakefall, klasse 2 (rød) er for svulster til pasienter som fikk tilbakefall. Til høyre: HPV-status er valgt som klasseinndeling. Klasse 0 (grå) er for prøver for pasienter som testet negativt for HPV, klasse 1 (rød) har testet positivt for HPV. Pasienter uten kjent HPV-status er utelatt fra plottet.



Figur 4.27 Skårplott (til venstre) og ladningsplott (til høyre) for PC1 mot PC3. Svulstens stadium er valgt som klasseinndeling der klasse 1 (rød) er svulster med stadium T1 og T2, klasse 2 (grønn) er T3, klasse 3 (blå) er T4abc.

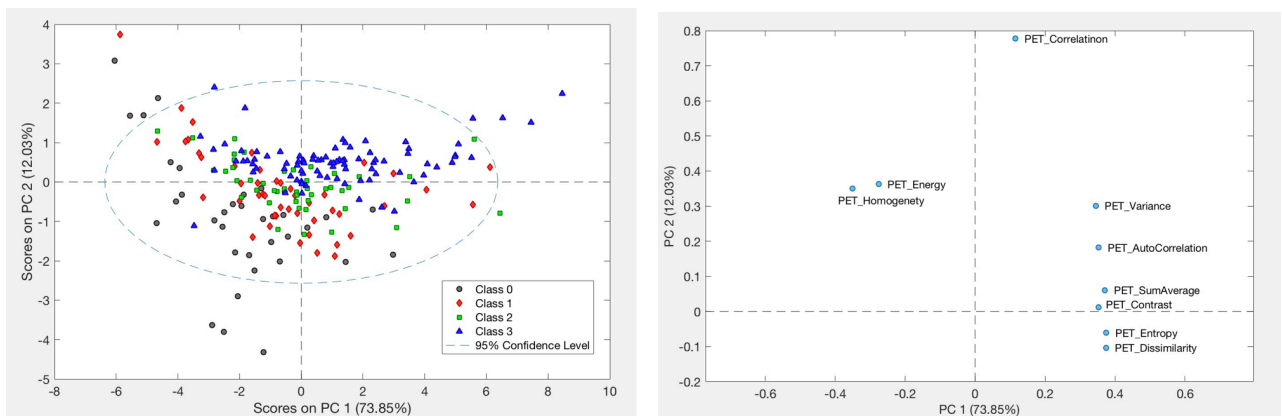
4.1.5 GLCM-tekstur for PET-bilder

Av opprinnelig ni GLCM-teksturvariabler fra PET-bildene kan 99,3% av variansen beskrives med fem prinsipalkomponenter. Fem PC blir valgt for analysen.

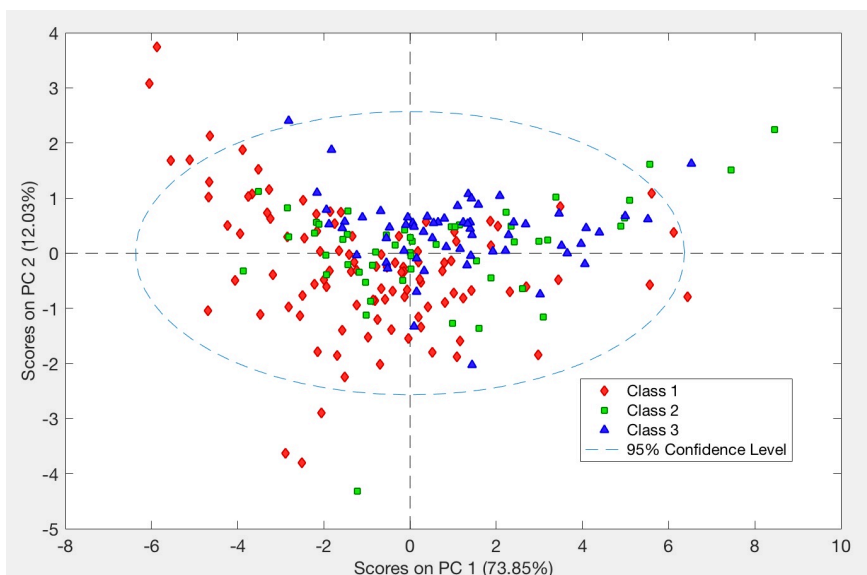
Figur 4.28 viser skår- og ladningsplott for PC1 mot PC2, hvor det er tydelig at de største svulstene har høyere skår for PC2 enn mindre svulster. Fra ladningsplottet ser det ut til at større svulster har høyere verdier av GLCM-teksturparameteren korrelasjon. GLCM-varians, autokorrelasjon, sumAverage, kontrast, entropi og dissimilarity er lavere for de mindre svulstene, som har høyest homogenitet.

Med T-stadium som klasseinndeling vises noen av de samme tendensene som når svulstvolum velges som klasseinndeling (figur 4.29). Lavere T-stadium ligger lavere på både PC1 og PC2. Fra sammenligning med skår- og ladningsplottet i figur 4.28 ser det ut til at det er de samme parameterne som gir inndelingen for stadium som for svulstvolum. Det er tydelig at parameteren "PET_Correlation" altså GLCM-korrelasjon har stor innvirkning på skårverdiene prøvene får i PC2.

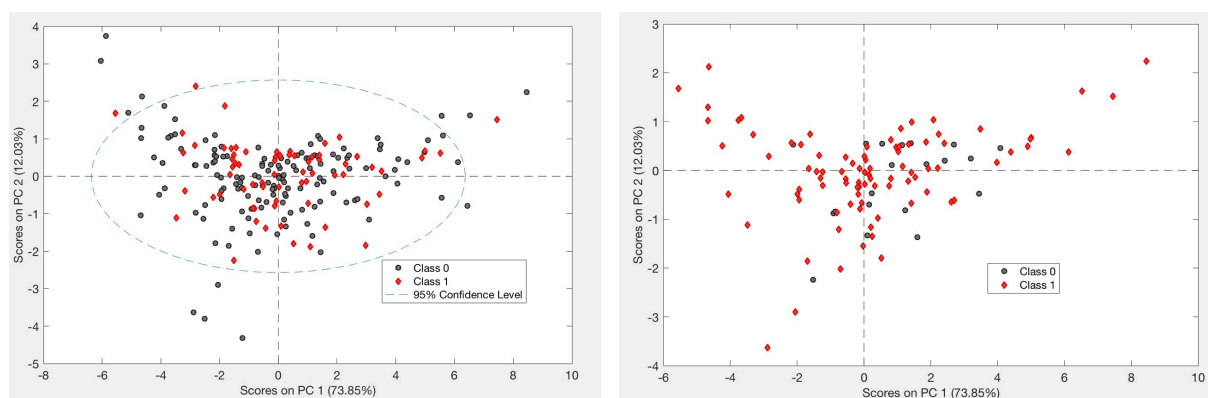
Det er ikke mulig å se noen grupperinger etter utfall for PCA av teksturparameterne for PET-bilder av svulstene. Det er ikke mulig å se noen grupperinger etter HPV-status i PCA-plottene (figur 4.30).



Figur 4.28 Skårplott (til venstre) og ladningsplott (til høyre) for PC1 mot PC2. I skårplottet er klasseinndelingen svulststørrelse fra klasse 0 (grå) er svulster med opp til 5 tusen vokslar, klasse 1 (rød) 5 til 10 tusen vokslar, klasse 2 (grønn) fra 10 til 20 tusen vokslar og klasse 3 (blå) er svulster med mer enn 20 tusen vokslar.



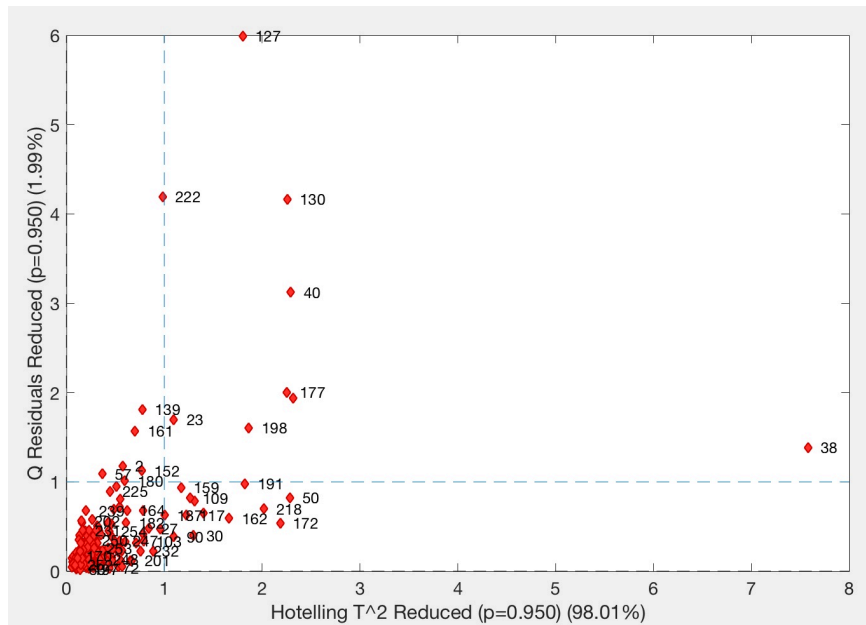
Figur 4.29 Skårplott for PC1 mot PC2. Klasse 1 (rød) er svulster med stadium T1 og T2, klasse 2 (grønn) er T3, klasse 3 (blå) er T4abc.



Figur 4.30 Skårplott for PC1 mot PC2. Til venstre: tilbakefall er klasseinndeling. Klasse 0 (grå) representerer svulster hos pasienter som ikke har fått tilbakefall, klasse 2 (rød) er for svulster til pasienter som fikk tilbakefall. Til høyre: HPV-status er valgt som klasseinndeling. Klasse 0 (grå) er for prøver for pasienter som testet negativt for HPV, klasse 1 (rød) har testet positivt for HPV. Pasienter uten kjent HPV-status er utelatt fra plottet.

4.1.6 GLCM-tekstur for PET/CT-bilder

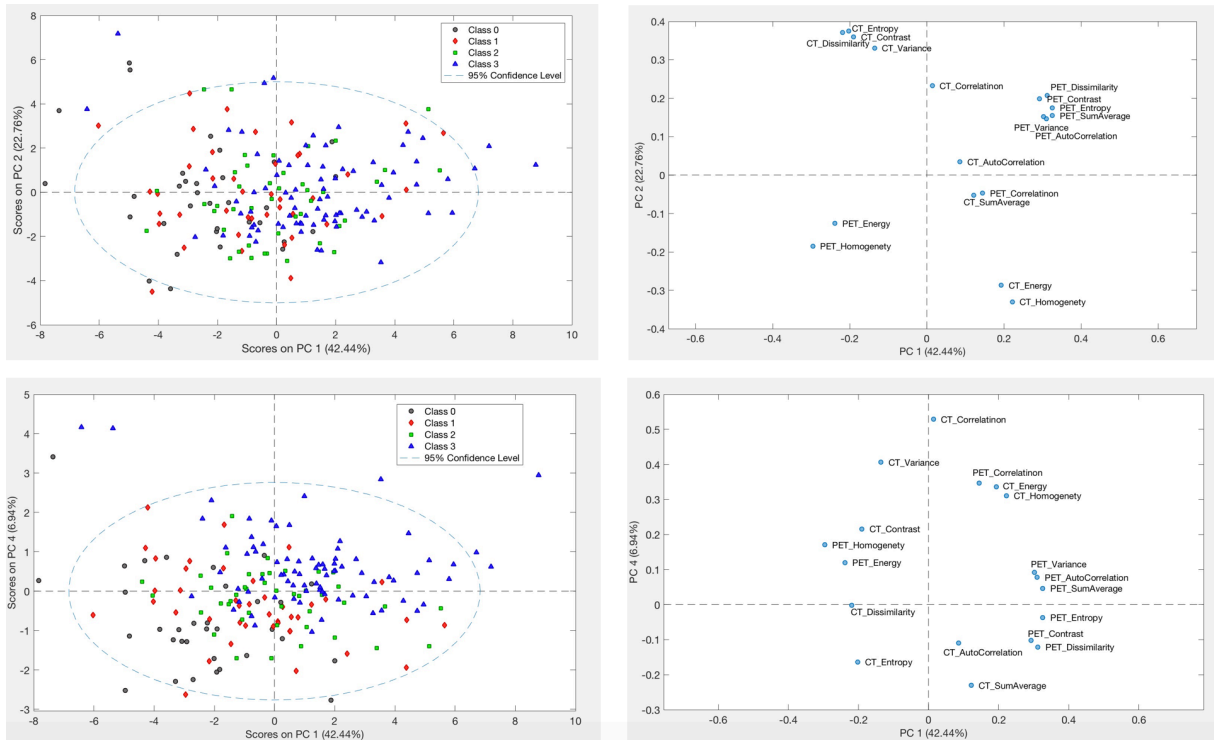
De atten variablene fra GLCM-teksturparameterne fra PET- og CT-bilder av svulstene kunne reduseres til åtte prinsipalkomponenter som forklarer 98% av variansen i datasettet. Prøvene fra pasienter som ikke har fått kontrastvæske er tatt bort fra analysen. I Figur 4.31 viser influensplottet, hvor svulsten til pasienten med ID38 igjen har høy T^2 . Ingen prøver er vurdert som feilaktige, og alle ble beholdt i analysen.



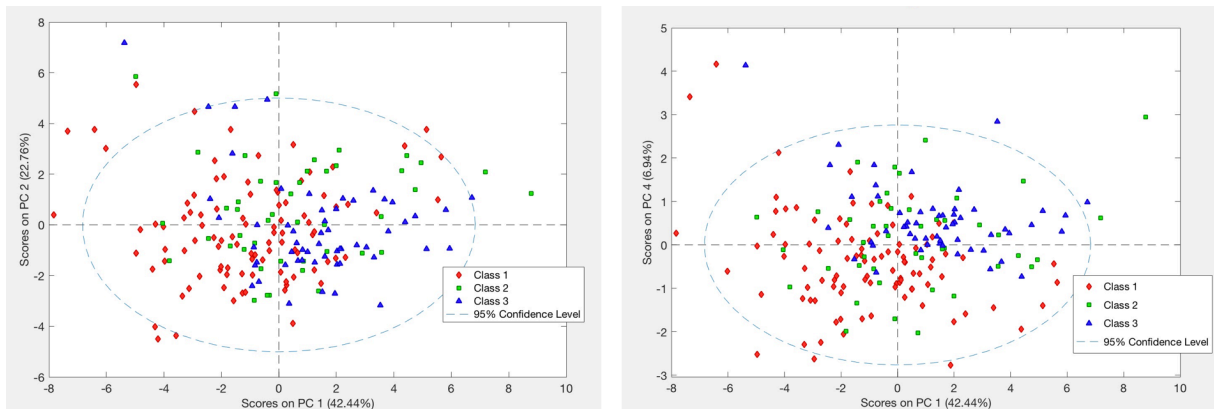
Figur 4.31 Influensplott, svulst med ID38 skiller seg ut.

I figur 4.32 er skår og ladningsplott for PC1 mot PC2 og PC1 mot PC4, med klasseinndeling for svulststørrelse. Det kommer fram at større svulster (blå i figur 4.32) får høyere skår for PC1 og PC4 enn mindre svulster. Det virker som PET-bildene av mindre svulster er mer homogene og har høyere energi, mens større svulster har høyere kontrast og entropi i PET-bildene.

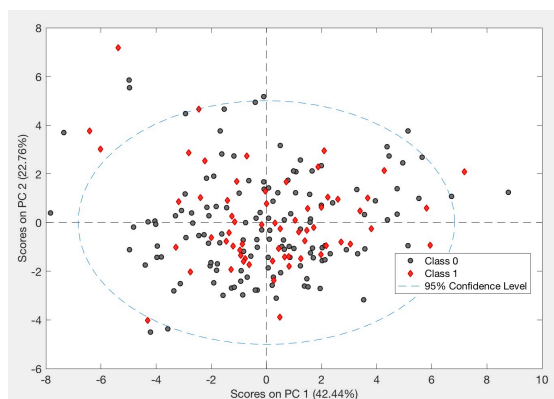
Når stadium blir valgt som klasseinndeling vises noen av den samme inndelingen som for størrelse på vokslene (figur 4.33). Klasse 3 (T-stadium 4/4a/4b/4c) ligger høyere på både PC1 og PC4, mens klasse 1 (T-stadium 1 og 2) har lavere skårverdier. Det dannes heller ikke i dette tilfellet grupperinger basert på utfall eller HPV-status (figur 4.34).



Figur 4.32 Skår (venstre) og ladningsplott (høyre) for PC1 mot PC2 (øverst) og PC1 mot PC4 (nederst). I skårplottene er svulststørrelse valgt som klasseinndeling hvor klasse 0 (grå) er svulster med opp til 5 tusen voksler, klasse 1 (rød) 5 til 10 tusen voksler, klasse 2 (grønn) fra 10 til 20 tusen voksler og klasse 3 (blå) er svulster med mer enn 20 tusen voksler.



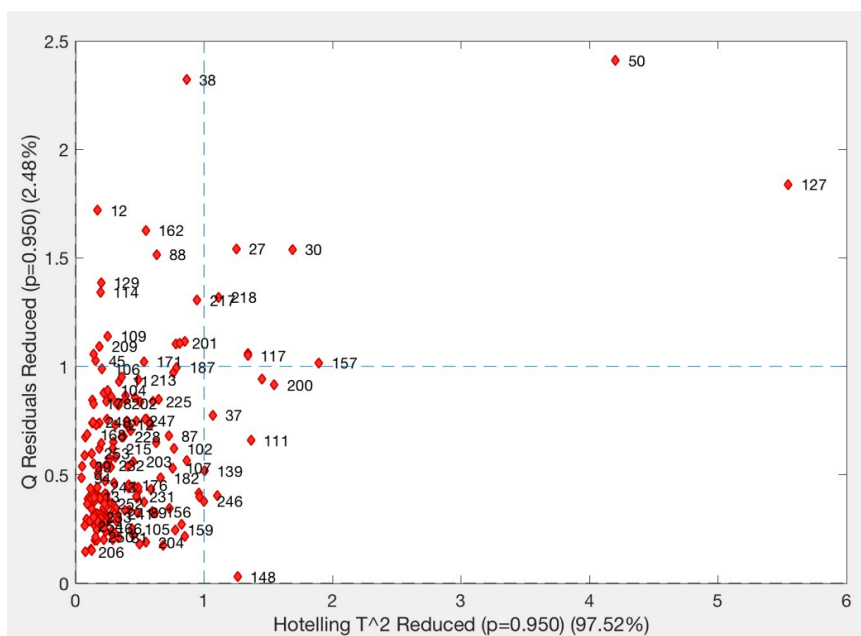
Figur 4.33 Skårplott for PC1 mot PC2 (venstre) og PC1 mot PC4 (høyre). Klasseinndeling er T-stadium der klasse 1 (rød) er svulster med stadium T1 og T2, klasse 2 (grønn) er T3, klasse 3 (blå) er T4abc.



Figur 34 Skårplott for PC1 mot PC2 der tilbakefall er klasseinndeling. Klasse 0 (grå) representerer svulster hos pasienter som ikke har fått tilbakefall, klasse 2 (rød) er for svulster til pasienter som fikk tilbakefall.

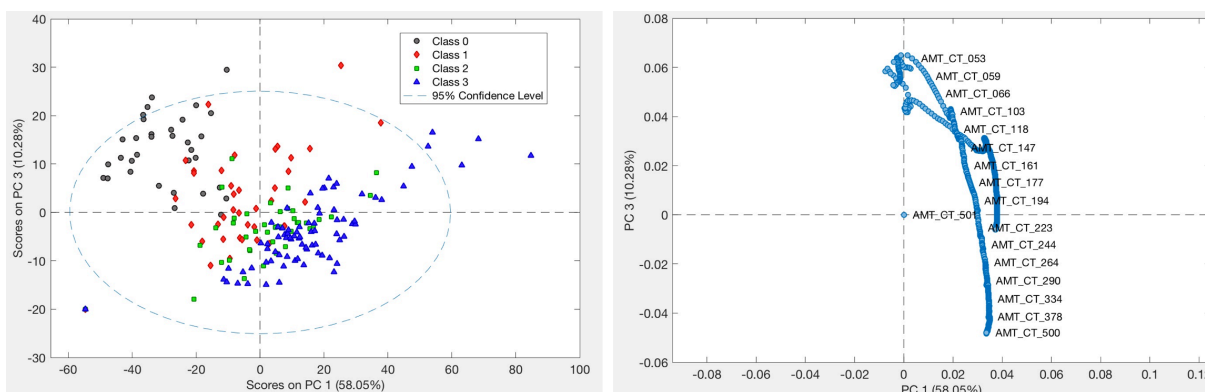
4.1.7 AMT-teksturparametere for PET/CT-bilder

AMT-spekterene til PET-og CT-bildene ble satt sammen til et datasett for prinsipalkomponentanalyse. Utbrettingsmetode spiral ble brukt og pasienter som ikke fikk kontrastvæske ble fjernet. Åtte prinsipalkomponenter ble brukt i analysen. De fanget 97,5% av variansen. Prøvene som skiller seg ut i influensplottet er ID38, 50 og 127, hvor ID38 har høy Q-residual og ID50 har både høy Q-residual og T^2 -verdi. Selv om både ID38 og 127 er i gruppen for svulstene med størst volum, er det vanskelig å vite hvorfor de skiller seg ut. ID50 har ikke skilt seg ut på noen andre influensplott før dette. Det kan tyde på at AMT finner en egenskap som de andre parameterne ikke beskriver.

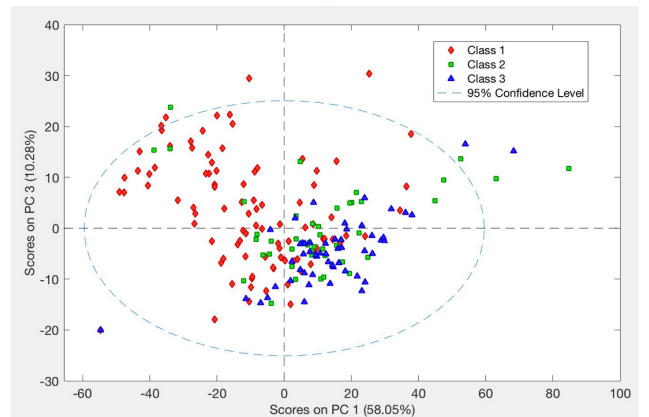
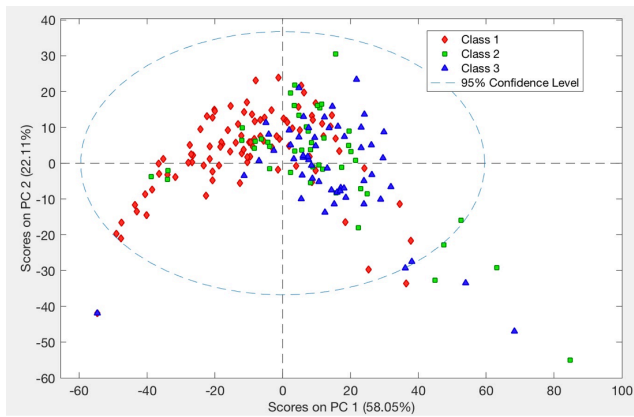


Figur 4.35 Til venstre: Influensplott. ID38 er dårlig beskrevet, mens ID127 påvirker mer enn de andre prøvene.

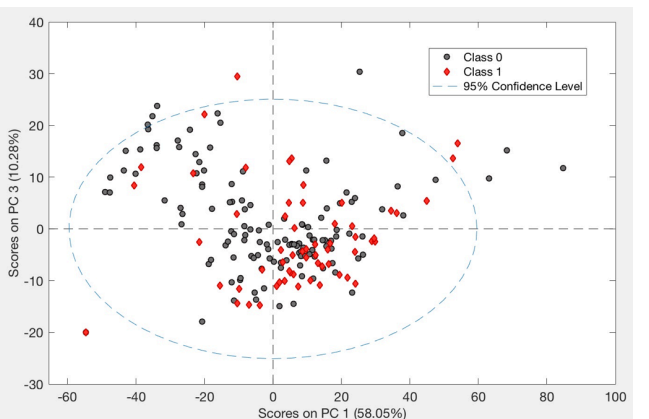
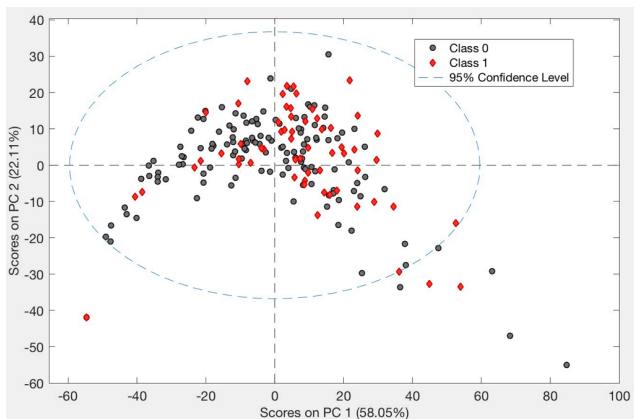
I figur 4.36 vises skår og ladningsplott for PC1 mot PC3 hvor svulststørrelse er valgt som klasseinndeling. Det er tydelig at plasseringen prøvene får i skårplottet er avhengig av størrelsen på svulsten hvor de minste svulstene (grå i plottet) ligger høyere på PC3 og lavere på PC1 i forhold til større svulster (rød/grønn/blå). Med T-stadium som klasseinndeling (figur 4.37) kommer noe av de samme mønstrene som ved svulststørrelse fram. Igjen dannes det ikke grupperinger basert på behandlingsutfall (figur 4.38) og HPV-status (figur 4.38).



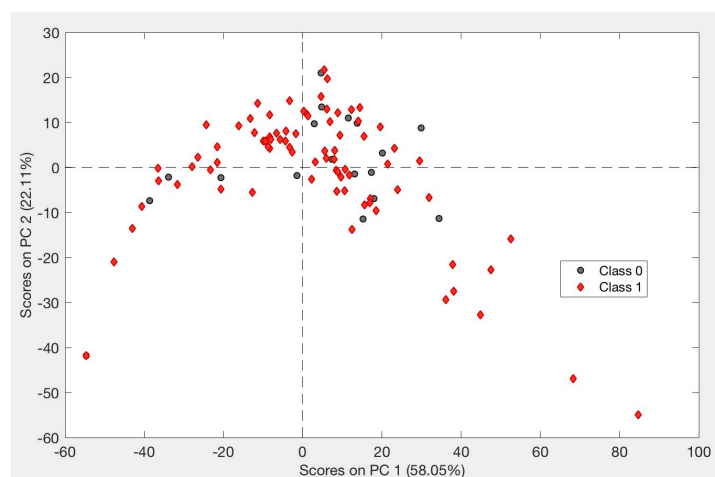
Figur 4.36 Skårplott (venstre) og ladningsplott (høyre) for PC1 mot PC3. Klasseinndeling er svulststørrelse skilt ved antall vokslar der klasse 0 (grå) er har under 5 tusen vokslar, klasse 1 (rød) er mellom 5 og 10 tusen vokslar, klasse 2 (grønn) er mellom 10 og 20 tusen vokslar og klasse 3 (blå) er svulstene med over 20 tusen vokslar. I ladningsplottet vises ikke alle variabelnavnene på grunn av for liten plass, AMT-PET-variablene ligger som en rekke krysset over AMT-CT-variablene.



Figur 4.37 Skårplott for PC1 mot PC2 (venstre) og PC1 mot PC3 (høyre). Klasseinndeling er T-stadium der klasse 1 (rød) er svulster med stadium T1 og T2, klasse 2 (grønn) er T3, klasse 3 (blå) er T4abc.



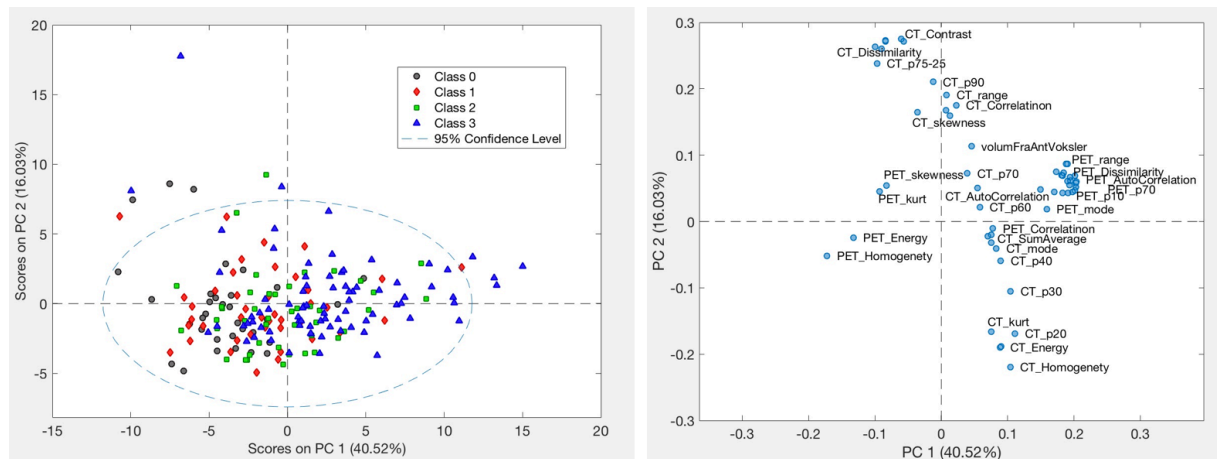
Figur 4.38 Skårplott med utfall som klasseinndeling hvor klasse 0 (grå) er prøver til pasienter som ikke fikk tilbakefall og klasse 1 (rød) er for prøver til pasienter som fikk tilbakefall. PC1 mot PC2 til venstre og PC1 mot PC3 til høyre.



Figur 4.39 Skårplott for PC1 mot PC2 hvor HPV-status er valgt som klasseinndeling. Klasse 0 (grå) er prøver for svulster som testet negativt for HPV, mens klasse 1 (rød) er for svulster som testet positivt. Prøver for svulster som ikke har kjent HPV-status vises ikke i plottet.

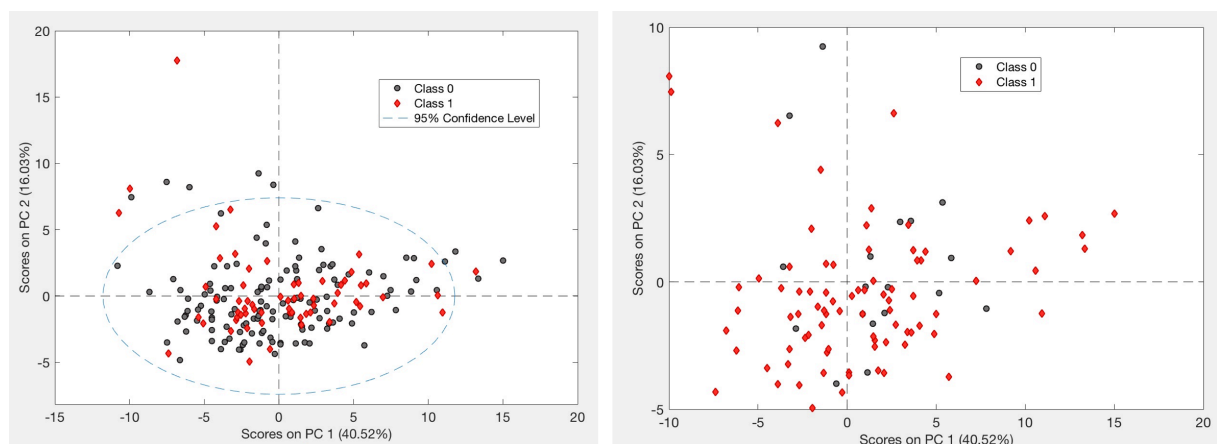
4.1.8 Kombinasjon av første ordens statistikk og GLCM- tekstur for PET/CT-bilder

Når de ni teksturparameterne fra GLCM for både PET og CT ble lagt satt sammen i analysen var det til sammen 37 ulike variabler. Disse kunne reduseres til 9 prinsipalkomponenter som til sammen forklarte 91% av variansen. Fordi CT-parametere er med i denne analysen ble alle prøver fra pasienter som ikke fikk kontrastvæske før skanning utelatt fra modellen. Figur 4.40 viser ladnings- og skårplott for PC1 mot PC2.

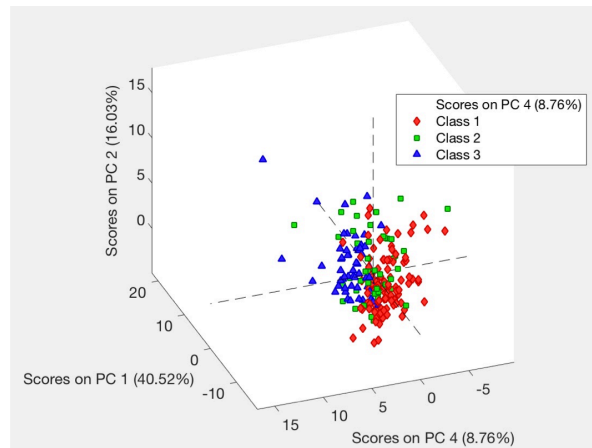
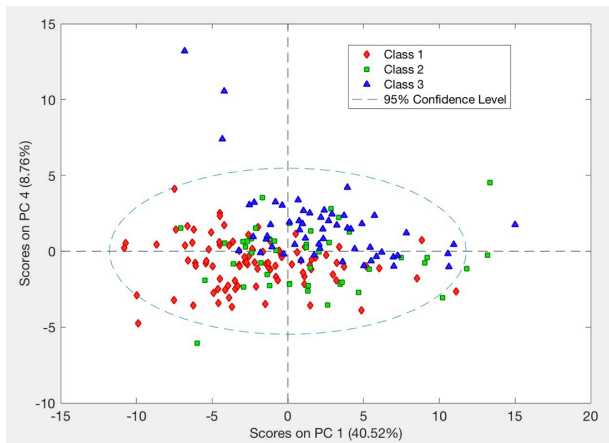


Figur 4.40 Skårplott (venstre) og ladningsplott (høyre) for PC1 mot PC2. Klasseinndeling antall vokslar der klasse 0 (grå) er har under 5 tusen vokslar, klasse 1 (rød) er mellom 5 og 10 tusen vokslar, klasse 2 (grønn) er mellom 10 og 20 tusen vokslar og klasse 3 (blå) er svulstene med over 20 tusen vokslar.

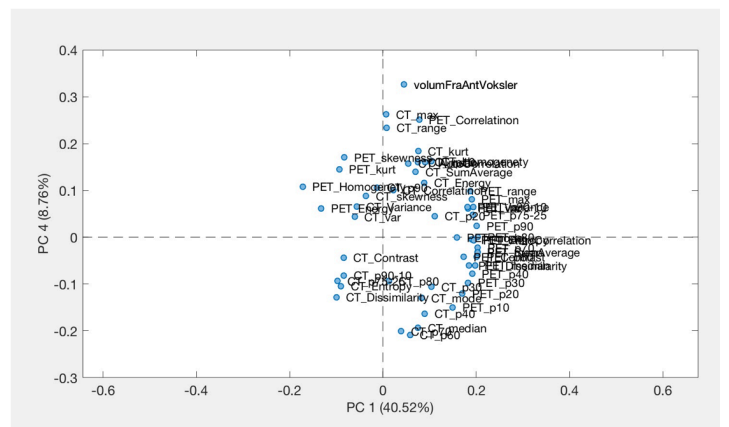
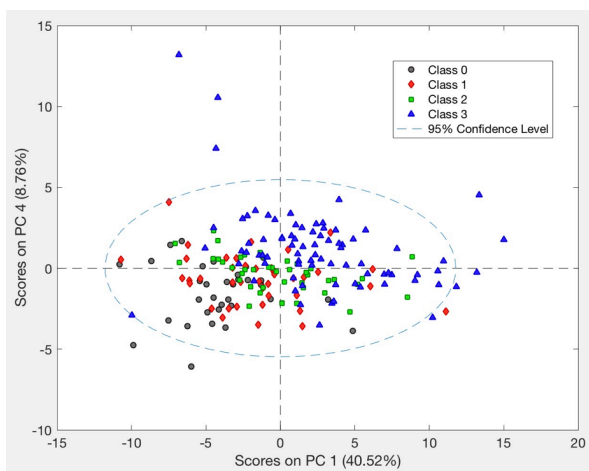
Verken utfall eller HPV-status gir tydelige grupperinger i PC-analysen (figur 4.40). Derimot var det mulig å se gruppering etter stadium (figur 4.41). Ved sammenligning med klasseinndeling for svulststørrelse (figur 4.42) kommer det fram at den samme inndelingen gjelder. Volumet har stor innvirkning på PC4 sammen med CT_range, PET_Correlation (GLCM) og CT_max. Prøvene med høyere T-stadium ser også ut til å være de største svulstene i datasettet.



Figur 4.41 Skårplott for PC1 mot PC2. Til venstre: utfall som klasseinndeling hvor klasse 0 (grå) er prøver til pasienter som ikke fikk tilbakefall og klasse 1 (rød) er for prøver til pasienter som fikk tilbakefall. Til høyre: HPV-status er valgt som klasseinndeling. Klasse 0 (grå) er prøver for svulster som testet negativt for HPV, mens klasse 1 (rød) er for svulster som testet positivt. Prøver til pasienter uten kjent HPV-status er fjernet fra plottet.



Figur 4.42 Skårplott hvor T-stadium er brukt som klasseinndeling. Klasse 1 (rød) er svulster med stadium T1 og T2, klasse 2 (grønn) er T3, klasse 3 (blå) er T4abc. PC1 mot PC4 til venstre, PC1 mot PC4 og PC2 til høyre.



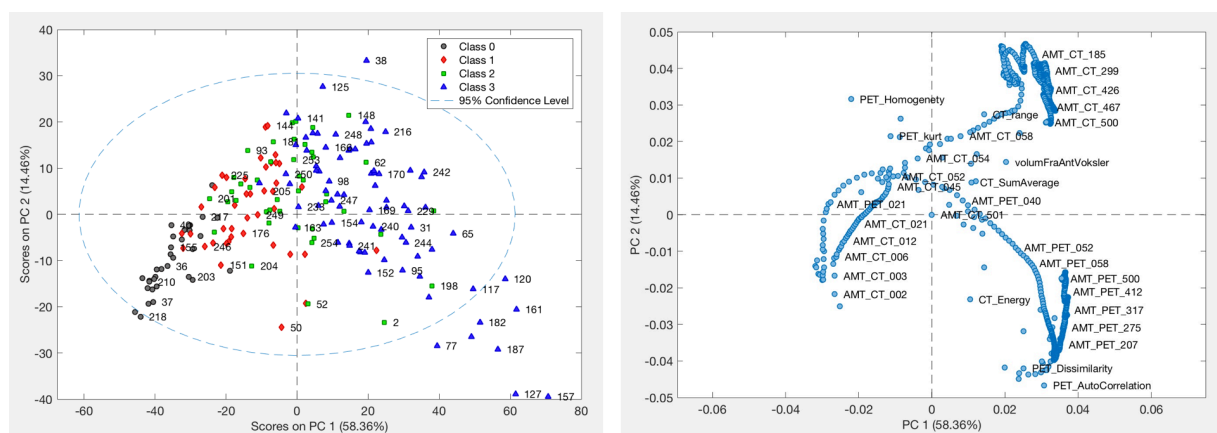
Figur 4.43 Skårplott (venstre) og ladningsplott(høyre) for PC1 mot PC4. Klasseinndeling antall voksler der klasse 0 (grå) er har under 5 tusen voksler, klasse 1 (rød) er mellom 5 og 10 tusen voksler, klasse 2 (grønn) er mellom 10 og 20 tusen voksler og klasse 3 (blå) er svulstene med over 20 tusen voksler.

4.1.9 Kombinasjon av første ordens statistikk, teksturparametere og AMT-spekter for PET/CT-bilder

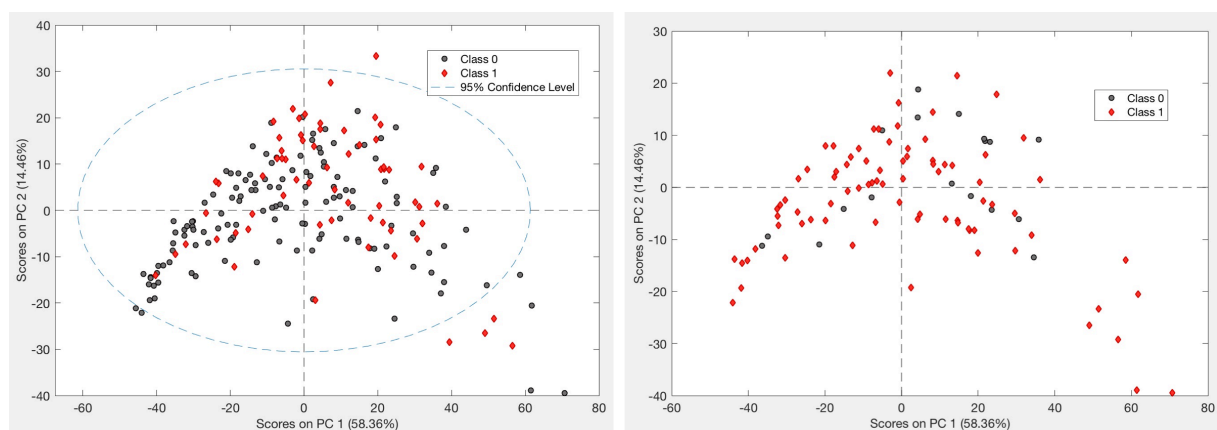
AMT med utbrettingsmetode snake er brukt i denne analysen. Med alle parametere samlet er antallet variabler over tusen, der 88,4% av variansen kan forklares ved 8 prinsippkomponenter. Fra ladningsplottet i figur 4.44 kommer det frem at mange av AMT-parametere har høyere ladningsverdier enn parametere fra første ordensstatistikk. PET_AutoCorrelation og PET_Dissimilarity er noen av parametere som påvirker mest.

I influensplottet er det, som i flere av de andre analysene, ID38, ID127 og ID157 som påvirker mest.

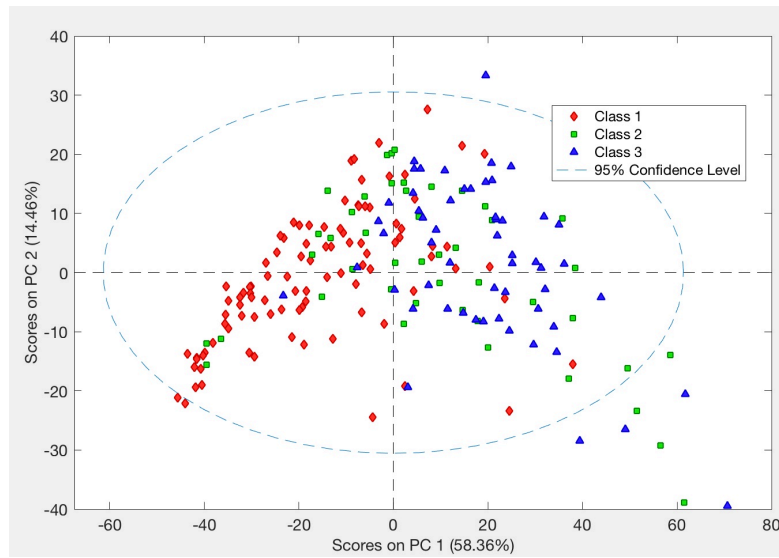
Fordelingen av prøver fra pasienter med og uten tilbakefall, virker helt tilfeldig fordelt i PC-plottene, det samme gjelder for HPV-status. Med T-stadium som klasseinndeling (figur 4.46) kommer noe av de samme mønstrene som ved svulststørrelse som klasseinndeling fram (figur 4.44).



Figur 4.44 Skårplott (venstre) og ladningsplott (høyre) for PC1 mot PC2. Klasseinndeling antall vokslar der klasse 0 (grå) er har under 5 tusen vokslar, klasse 1 (rød) er mellom 5 og 10 tusen vokslar, klasse 2 (grønn) er mellom 10 og 20 tusen vokslar og klasse 3 (blå) er svulstene med over 20 tusen vokslar. I ladningsplottet vises ikke alle variabelnavnene på grunn av for liten plass.



Figur 4.45 Skårplott for PC1 mot PC2. Til venstre: med utfall som klasseinndeling for PC1 mot PC2 hvor klasse 0 (grå) er prøver til pasienter som ikke fikk tilbakefall og klasse 1 (rød) er for prøver til pasienter som fikk tilbakefall. Til høyre: HPV-status er valgt som klasseinndeling. Klasse 0 (grå) er prøver for svulster som testet negativt for HPV, mens klasse 1 (rød) er for svulster som testet positivt. Prøver fra pasienter uten kjent HPV status i svulsten er utelatt fra plottet.

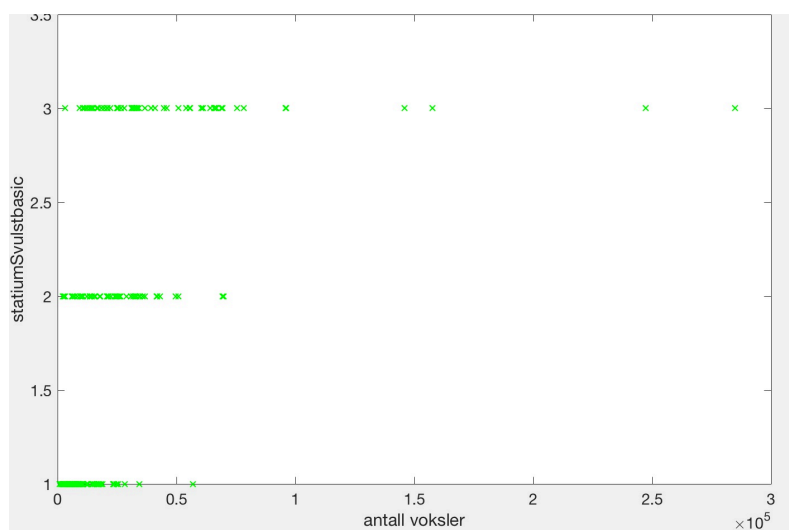


Figur 4.46 Skårplott for PC1 mot PC2 (venstre)). Klasseinndeling er T-stadium der klasse 1 (rød) er svulster med stadium T1 og T2, klasse 2 (grønn) er T3, klasse 3 (blå) er T4abc.

4.2. Gjennomgang av avhengighet til svulstvolum

I flere av PCA-plottene var det mulig å se grupperinger etter både stadium og inndeling etter svulstenes volum. Det kunne se ut som svulstene med større volum også hadde høyere T-stadium. For å visualisere dette er stadium plottet mot antall vokslar i figur 4.47. Det ser ut som de største svulstene tilhører klasse 3, altså T-stadium 4abc. Samtidig overlapper alle klassene hverandre.

I tabell 4.2 viser gjennomsnittlige verdier for utvalgte første ordens statistiske parametere \pm et standardavvik. Det er tydelig av gjennomsnittsverdiene øker med svulstvolumet, men standardavvikene er store.



Figur 4.47 T-stadium mot antall vokslar. T-stadium er inndelt i tre klasser. 1 for T1 og T2, 2 for T3 og 3 for T4/4a/4b/4c.

Tabell 4.2 Oversikt over utvalgte gjennomsnittlige parametere \pm et standardavvik fra første ordens statistikk inndelt etter antall vokslar svulstene består av. Svulststørrelse er delt inn i fire klasser der klasse 0 (grå) er har under 5 tusen vokslar, klasse 1 (rød) er mellom 5 og 10 tusen vokslar, klasse 2 (grønn) er mellom 10 og 20 tusen vokslar og klasse 3 (blå) er svulstene med over 20 tusen vokslar.

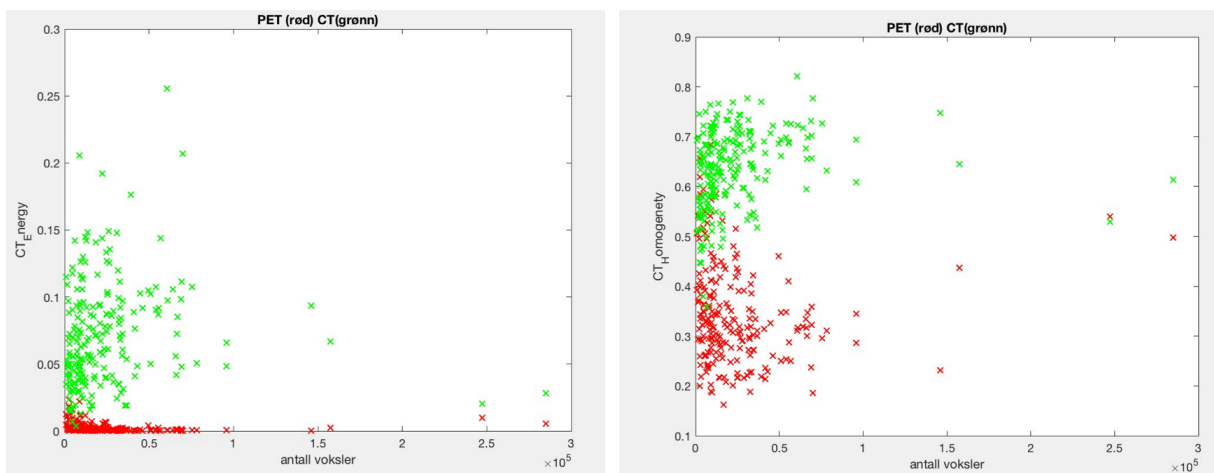
størrelse	Første ordens statistikk					
	mean		maks		range	
	PET	CT	PET	CT	PET	CT
0	4 \pm 2	1 060 \pm 40	8 \pm 4	1 330 \pm 230	7 \pm 3	960 \pm 330
1	5 \pm 2	1 070 \pm 30	11 \pm 5	1 380 \pm 290	10 \pm 5	1 140 \pm 360
2	6 \pm 2	1 090 \pm 20	13 \pm 5	1 470 \pm 450	12 \pm 5	1 200 \pm 520
3	7 \pm 3	1 090 \pm 30	16 \pm 5	1 760 \pm 550	15 \pm 5	1 590 \pm 600

For GLCM-teksturvariablene er det flere som ser ut til å øke eller synke med svulstvolumet, men de fleste har svake tendenser og varierer blant svulster med samme volum. Flere av disse er plottet mot antall voksler i figurene 4.48 til 4.50.

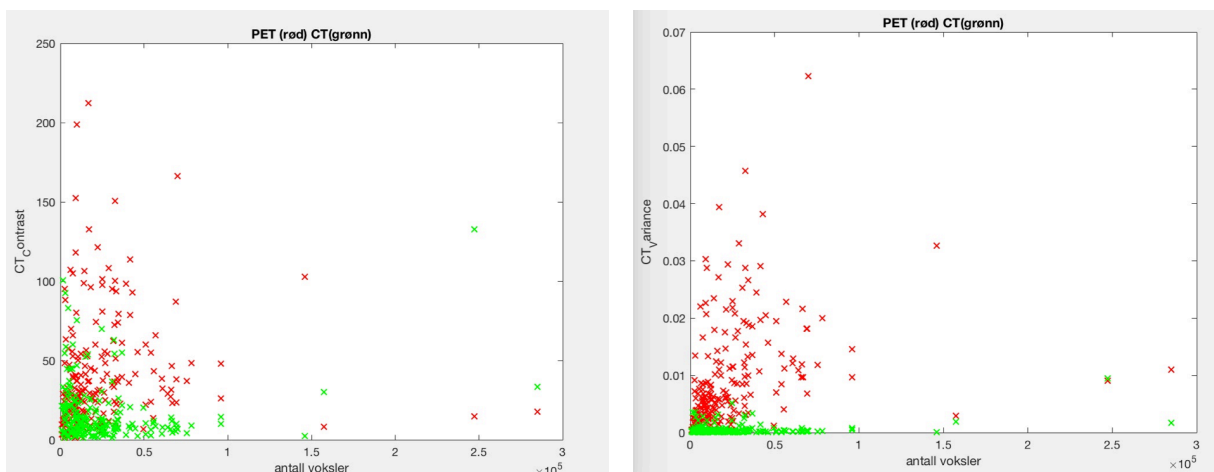
CT-tall ser ut til å positivt korrelere med volumet for både GLCM-energi, homogenitet, som begge er mål på glatthet. Men det er vanskelig å se om dette faktisk stemmer ut i fra plottene hvor de aller største svulstene har ca. samme homogenitet og energi som flere av de minste, og variansen tydelig er stor.

For PET-bildene ser tendensen ut til å være motsatt, hvor både energi og homogeniteten avtar med volumet. Dette tyder på at metabolismen i større svulster er ulikt fordelt over svulstene, noe som muligens kan forklares ved at hypoksi (mangel på oksygen) kan oppstå i deler av større kreftsvulster [16].

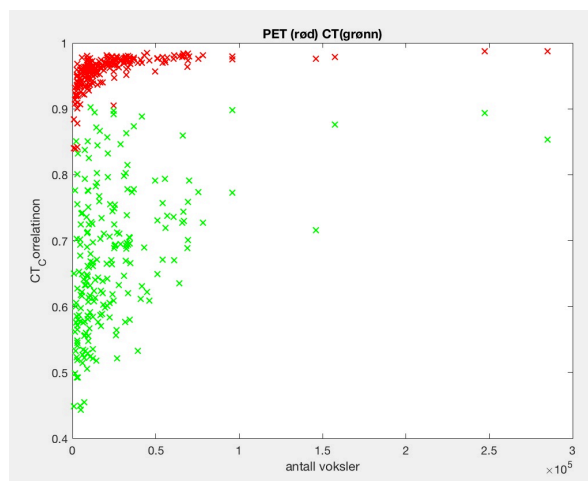
For GLCM-korrelasjon (figur 4.50) kommer det litt klarere fram at den øker med volumet både for PET- og CT-bilder. Det er de samme tendensene som vises for økende størrelsesklasse i tabell 4.3.



Figur 4.48 GLCM-energi (til venstre) og GLCM-homogenitet (til høyre) for alle svulster plottet mot svulstenes størrelse (antall voksler). Korrelasjonen er røde for SUV-verdier og grønne for CT-tall.



Figur 4.49 GLCM-kontrast (til venstre) og GLCM-variens (til høyre) for alle svulster plottet mot svulstenes størrelse (antall voksler). Korrelasjonen er røde for SUV-verdier og grønne for CT-tall.



Figur 4.50 GLCM-korrelasjon for alle svulster plottet mot svulstenes størrelse (antall voksler). Korrelasjonen er røde for SUV-verdier og grønne for CT-tall.

Tabell 4.3 Oversikt over utvalgte gjennomsnittlige parametere fra GLCM-tekstur inndelt etter antall voksler svulstene består av. Svulststørrelse er delt inn i fire klasser der klasse 0 (grå) er har under 5 tusen voksler, klasse 1 (rød) er mellom 5 og 10 tusen voksler, klasse 2 (grønn) er mellom 10 og 20 tusen voksler og klasse 3 (blå) er svulstene med over 20 tusen voksler.

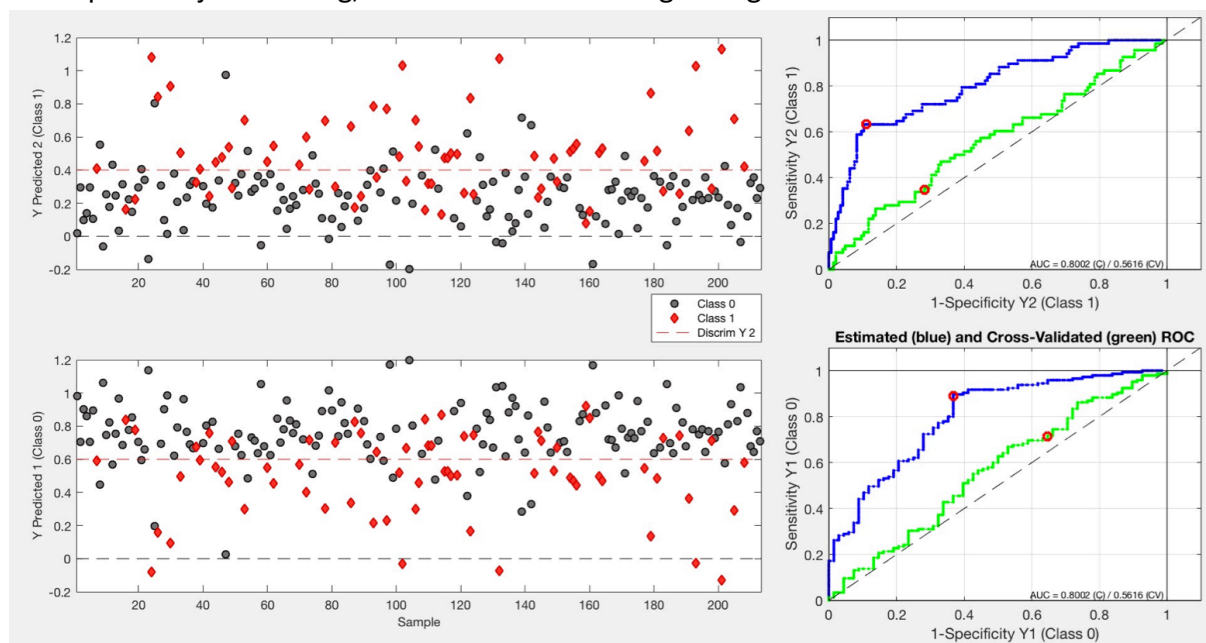
Tekstur-GLCM										
størrelse	Energi		Homogenitet		Kontrast		Varians		Korrelasjon	
	PET	CT	PET	CT	PET	CT	PET	CT	PET	CT
0	0,005	0,05	0,39	0,58	22	25	0,003	0,0006	0,92	0,61
1	0,003	0,06	0,35	0,61	38	20	0,006	0,0005	0,95	0,64
2	0,002	0,07	0,34	0,64	38	13	0,008	0,0004	0,96	0,67
3	0,001	0,08	0,32	0,67	47	14	0,014	0,0006	0,97	0,72

4.3 Analyser PLS-DA

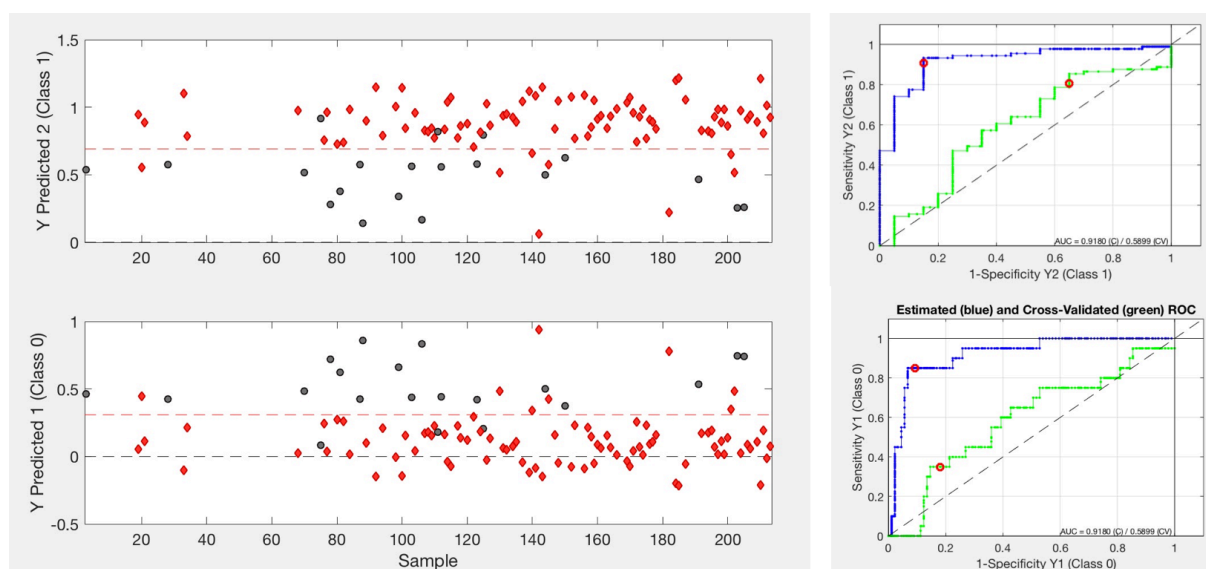
4.3.1 Kombinasjon av første ordens statistikk, GLCM-teksturparametere og AMT –spekter for PET/CT-bilder

Resultater fra PLS-DA med ulike Y-variabler vises i figur 4.51, 52 og 53 hvor modellen uten kryssvalidering vises i plottene til venstre og ROC-kurvene til høyre.

De grønne ROC-kurvene i figurene 4.51 og 4.52 er resultatet etter kryssvalideringen for tilbakefall og HPV-status som Y-variabel. Uten kryssvalidering klarer modellen å predikere klassene til prøvene i treningssettet relativt godt. Men ved kryssvalidering er klassepredikasjonen dårlig, med AUC rundt tilfeldig utvelgelse.



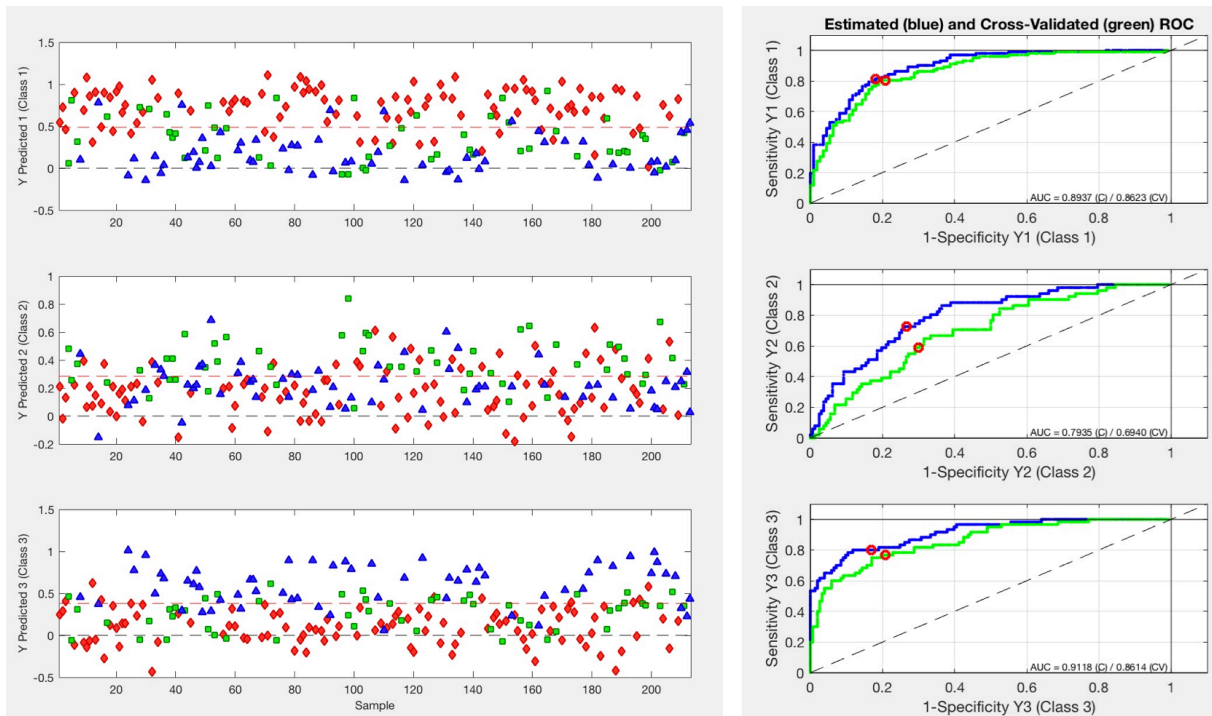
Figur 5.51 Resultat fra PLS-DA for klassene tilbakefall (klasse 1) øverst og ikke tilbakefall (klasse 2) nederst. Til venstre: den røde stiplede linjen representerer Y-terskelen prøver predikert Y over terskelen er klassifisert til å tilhøre gruppen. Prøver fra pasienter som fikk tilbakefall er røde, og grå prøver er fra pasienter som ikke fikk tilbakefall. Til høyre: ROC-kurver der blå kurve er resultat uten kryssvalidering, og grønn for kryssvalidering. AUC for begge er 0.8 uten kryssvalidering og 0.56 med.



Figur 4.52 Resultat fra PLS-DA for klassene HPV-positiv (klasse 1) øverst og HPV-negativ (klasse 2) nederst. Prøver uten kjent HPV-status er utelatt fra modellen. Til venstre: den røde stiplede linjen representerer Y-terskelen prøver predikert Y over terskelen er klassifisert til å tilhøre gruppen. Prøver fra pasienter som har påvist HPV er røde, og grå prøver er fra pasienter

som testet negativt for HPV i svulsten. Til høyre: ROC-kurver der blå kurve er resultat uten kryssvalidering, og grønn for kryssvalidering. AUC for begge er 0.91 uten kryssvalidering og 0.59 med.

Resultater fra PLS-DA med T-stadium som Y-variabel vises i figur 4.53. Her er stadium delt opp i tre ulike Y-variabler. Klasse 1 som er prøver fra pasienter med T-stadium 1 eller 2, klasse 2 som er prøver fra pasienter med T-stadium 3 og klasse 3 er prøver fra pasienter som har T-stadium 4, 4a 4b, eller 4c. Her ligger ROC-kurvene nærmere de kryssvaliderte ROC-kurvene, noe som tyder på at modellen fungerer ganske godt for å klassifisere stadium. Spesielt for klasse 1 og 3 der AUC er 0.86 for begge (kryssvalidert). Klasse 2 er noe vanskeligere å skille fra resten av prøvene med en AUC på 0.69 kryssvalidert.



Figur 4.53 Resultat fra PLS-DA for klassene T1 og 2 (klasse 1) øverst, T3 (klasse 2) i midten og T4abc nederst. Til venstre: den røde stiplede linjen representerer Y-terskelen prøver predikert Y over terskelen er klassifisert til å tilhøre gruppen. Prøver fra pasienter som tilhører klasse 1 røde, grønne prøver er fra pasienter som tilhører klasse 2, blå prøver tilhører klasse 3. Til høyre: ROC-kurver der blå kurve er resultat uten kryssvalidering, og grønn for kryssvalidering. AUC (ikke klassifisert/klassifisert) for er 0.89/0.86 for klasse 1, 0.79/0.69 for klasse 2 og 0.91/0.86 for klasse 3.

5. Diskusjon og videre arbeid

5.1 Svulster med avvikende egenskaper

Det er antatt at ingen av PET/CT-bildene er feilaktige, og derfor er alle prøvene tatt med i analysene selv om flere prøver får høye Q-residualer og Hotelling T^2 -verdier. Det kan tenkes at disse er tegnet inn unøyaktig, eller at svulstene i seg selv er unormale i forhold til resten. Det er ofte slik at radiologer/onkologer er noe uenige om inntegningene av svulster [46]. I tillegg kan radiologer/onkologer være uenige med seg selv dersom de blir bedt om å gjøre samme inntegning to ganger.

Noen, som for eksempel ID38 skiller seg ut i influensplottet for både PET og CT, mens andre prøver kun ser ut til å ha avvikende egenskaper for en av bildetyperne. ID50 virker helt gjennomsnittlig i de fleste analysene bortsett fra når AMT-spekteret undersøkes. Flere av disse prøvene bør undersøkes nærmere for å kunne fastslå hva som er årsaken til de avvikende egenskapene.

5.2 Kontrastvæskens påvirkning på CT-bilder

Prøvene fra CT-bildene til pasienter som fikk kontrastvæske skiller seg ut i PCA-plottene. De har en mer spredt fordeling av intensitetsverdiene spesielt mot høyere CT-tall. Dette er ikke overraskende fordi hensikten med kontrastvæskene er at det skal bli absorbert mer røntgenstråling der den befinner seg, og på den måten få fram mer detaljer i bildene [se kapittel 2.4 og 2.5]. Det ble imidlertid ikke tatt hensyn til at prinsipalkomponentene ikke så ut til å endres etter fjerning av pasienter uten kontrastvæske. Det kan tenkes at det ikke var nødvendig å fjerne disse pasientene fra analysene som brukte parametere fra CT-bilder.

5.3 Første ordens statistikk for PET- og CT-bilder

Klasseinndeling for utfall og HPV-status ga ingen grupperinger i PCA-plottene. Det samme gjelder for alder, kjønn, alkoholforbruk, pakkeår, pasientvekt, svulstplassering, eller N-stadium. Det er nærmest umulig å se noen mønstre, og fordelingene virker tilfeldige. Halvparten av pasientene hadde ikke oppgitt HPV-status for svulsten, så det er mulig at et datasett med flere prøver kunne gitt andre resultater.

Imidlertid vises et skille i første ordensstatistikk for PET dataene som ikke kan forklares av noen av de ulike klasseinndelingene vi har tilgang til i datasettet. Fem tilfeldige prøver over og under linjen ser ut til å ha signifikante forskjeller i mode og kurtose, og det virker som det er denne ulikheten som skaper grupperingen som kommer fra i PCA-plottet. Om denne grupperingen er noe som fortsetter å være synlig ved innsetting av flere prøver bør flere egenskaper til svulstene eller pasientene svulstene tilhører undersøkes nærmere for å finne ut om plasseringen i den ene eller den andre gruppen har noen betydning for kreftsykdommen med tanke på behandling.

Det eneste som kommer fram i analysene er at prøvene fordeler seg etter stadium i PCA-plottene. Volumet sammen med gjennomsnittsverdiene, kurtose, maksimumsverdier for CT og skeivhet og kurtose for PET ser ut til å være parameterne som bidrar mest til inndelingen. Prøvene med T-stadium 3 ligger spredt over plottene og det ser ut som de kan være vanskelig å skille helt fra T-stadier T1/2 og T-stadier T4a/b/c.

5.4 Teksturanalyse for PET- og CT-bilder

Med GLCM-teksturparametere kan heller ikke utfall, HPV-status eller noen av de andre klasseinndelingene skiller i PCA-plottene med unntak for svulststadium og svulstvolum. For CT var det homogeniteten sammen med energien i svulstene som bidro til inndelingen. For PET-bildene hadde GLCM-korrelasjonen størst innvirkning.

AMT gir noe av de samme resultatene som første ordensstatistikk og teksturparameterne, men ser ut til å være enda mer påvirket av svulststørrelse siden klasseinndeling med antall vokslar gir en klar inndeling. AMT er den eneste metoden som kun henter informasjon fra et snitt av svulsten. Selv om dette snittet er forsøkt å velges til det største i svulsten, så er det begrenset til enten x , y eller z -retning. Det kan ikke utelukkes at største snitt i svulsten ligger på skrå i forhold til aksene. Det kan være at AMT-spekteret påvirkes av formen på svulsten, men det vil i dette tilfellet bare være formen på største snitt av svulsten. Dette er ikke undersøkt i denne oppgaven.

5.5 Klassifisering av svulster med PLS-DA

PLS-DA klarer å lage modeller basert på treningsdataene med en inndeling for HPV-status, utfall og svulststadium. Ved kryssvalidering kommer det derimot fram at modellene som predikerer utfall og HPV-status mest sannsynlig er sterkt overtilpasset med en nærmest tilfeldig klassifisering. Dette betyr av modellene ikke vil klare å predikere klassene til nye prøver. Modellene er dermed ikke generelle.

For klassifisering av stadium klarer modellen seg bedre med AUC på 0,86, 0,69, 0,86 for respons lik T-stadier T1/2, T3, T4a/b/c. Det at stadium 3 er vanskelig å klassifisere kan skyldes at det overlapper med stadium over og under for flere parametere. Dette var tydelig i PCA-plottene hvor stadium ble valgt som klasseinndeling.

5.6 Parametere som avhenger av svulststørrelse

Stadium for svulsten skiller seg i mange av PCA-plottene. Det at svulstenes stadium er korrelert med svulstenes størrelse gjør at klasseinndeling med T-stadium får noe av den samme inndelingen i de fleste plott selv om flere vokslar med samme volum har ulikt stadium.

Det kan diskuteres om det å ha med parameteren antall vokslar i analysene påvirket modellene for mye, men denne parameteren påvirker aldri PC1 eller PC2 alene. Derfor er heller ikke volumet alene med å skape grupperingene som kommer fra med svulststadium eller volumstørrelse som klasseinndelinger, men volum sammen med andre parametere som forklarer det samme. Dette forklarer at analysene som ble gjort uten parameteren "volumFraAntVokslar" ga samme resultat som analysene med.

Flere av parameterne ser ut som de er avhengige av svulstens volum. Energi i CT- bildene stiger med volum, homogenitet øker for CT men synker for PET når volumet øker. GLCM-korrelasjon øker med volum for både PET og CT. GLCM-sumAverage for PET øker med volum, det samme med GLCM-variens. Ved å plote parameterne mot volum er det tydelig at variasjonen er stor og tendensene kan være uklare. Hovedtrekkene er:

- Store svulster har lavere homogenitet i PET-bilder, men høyere homogenitet i CT-bildene. Entropi er motsatt, og slik er det også ut ifra definisjonen 34]. Dette styrker teorien om avhengighet til volumet.
- GLCM-korrelasjon er den som øker mest/tydeligst med volum, spesielt for PET-bildene.

En tanke er siden volumstørrelse tydelig grupperes i PCA-plottene der sykdomsutfall ikke ser ut til å gjøre det, kan det tyde på at svulststørrelse ikke er avgjørende for utfall av sykdommen. Det kan også tenkes at avhengigheten parameterne har til svulststørrelsen overskygger de egenskapene vi er ute etter for å kunne predikere utfall og HPV-status. En studie har foreslått alternative algoritmer for å regne ut teksturparametere for å korrelere for avhengigheten til svulstvolumet. Ved å velge rett algoritme viser studien at potensialet for predikasjon av utfall kan økes [42]. I artikkelen er det også nevnt at det å sette en øvre og nedre grense for CT-tallene kan forhindre at unøyaktig inntegning av svulstområdet der man har fått med for eksempel bein påvirker ekstraksjonen av svulstegenskapene.

5.7 Sammenligning med andre studier

Det at det ikke ble funnet egenskaper relatert til utfall og HPV-status i denne studien betyr ikke nødvendigvis at de ikke finnes. Flere studier tyder på at dette er mulig [44,45]. Mens flere artikler konkluderes med at Radiomics-feltet er nytt og i behov for utvikling [43,46] er det blant annet studier som finner at heterogeniteten til CT-bilder av hode/hals-svulster kan knyttes både til lokal kontroll av svulsten og til HPV-status [44]. En annen studie konkluderer med at Radiomics-egenskaper inneholder viktig informasjon om sykdomsutfall for pasienter med hode/hals-kreft. Det gjør også pasientenes alder, N-stadium, T-status og HPV-status [45]. I begge disse studiene er imidlertid langt flere parametere (317/ 1615 stykker) hentet ut fra bildene enn hva som ble gjort i denne oppgaven.

5.8 Videre arbeid

I studiene som har funnet sammenhenger mellom svulstparametere og tilbakefall eller HPV-status er langt flere parametere brukt. Disse parameterne inkluderer informasjon om svulstens form samt flere teknikker for å karakterisere svulsternes tekstur. Selv om svulsternes form ikke er trukket ut som en egenskap i denne oppgaven, så kan det lett gjøres. Fra 3D-maskene som opprettes i Matlab-skriptet tekstur.mat, vil beregning av rundhet bare være noen få kodelinjer unna.

Det finnes en rekke andre analysemetoder som kan brukes til å fastslå hvilke parametere som er viktige for predikasjon av utfall og HPV-status, så som Kaplan-Meier analyse [27, 44, 45]. Andre klassifiseringsmetoder som logistisk regresjon, random forest, og SVM (Support Vector Machines) [44, 45], har blitt brukt til klassifisering av sykdomsutfall tidligere.

Selv om alle svulstene i datasettet er fra hode/hals-regionen kan variasjoner blant disse forstyrre analysen slik at for eksempel stadium overskygger mindre faktorer som vi er ute etter i studien. Å finne svulster som i utgangspunktet er mer like med henhold til stadium, størrelse, og plassering, for å kjøre separerte analyser på disse er noe som kan testes. Hvordan innsiden av svulstene ser ut i forhold til kantene er ikke tatt hensyn til i denne studien. En separasjon mellom disse ville ikke vært veldig krevende programmering, og kan

være verdt å se på. Ved å for eksempel kun studere innsiden av svulstene vil feil fra inntegning begrenses, og kanskje parameterne får mer representative verdier for selve svulsten.

I analysen av AMT-spekteret ble største 2D-plan i x , y eller z -retning brukt hovedsakelig fordi 3D-AMT ennå ikke er utviklet. For å få med hele svulsten i analysen kan 3D-AMT være et alternativ. En teknikk hvor vinklene ble regnet ut fra tilfeldige punkter på en kuleform med trinnvis økende radius fra sentrum av svulsten ble diskutert med Professor emeritus Knut Kvaal som et alternativ som kunne vært utviklet og testet.

Det kan også være interessant å se på hvordan egenskapene til svulstene i datasettet ser ut i forhold til svulster andre steder i kroppen, kanskje avhengigheten til volum er lik for andre svulsttyper.

6. Konklusjon

Det konkluderes med at bildene av pasienter som ikke hadde fått kontrastvæske før skanning hadde en mindre variasjonsbredde enn bildene til pasienter som hadde fått kontrastvæske. PCA av første ordens statistikk av PET og CT av hovedsvulsten viste ingen gruppering etter utfall, HPV-status, alder, kjønn, alkoholforbruk, pakkeår, pasientvekt, svulstplassering, eller N-stadium. PCA av teksturparametere fra GLCM eller AMT viste heller ingen grupperinger for disse klasseinndelingene. Derimot kunne det i samtlige PCA-plott vises en gruppering etter svulststadium og svulststørrelse. Klassifisering med PLS-DA for utfall og HPV-status var ikke mulig. For stadium kunne klassene skilles med AUC på 0,86, 0,69, 0,86 for klassifisering av stadier T1/2, T3, T4a/b/c.

Hovedmålet med denne oppgaven var å finne informasjon i PET/CT-bildene som kunne knyttes til sykdomsutfall eller HPV-status. Ingen av analysene som ble utført indikerte at dette var mulig med de parameterne og analysemetodene som ble brukt i oppgaven.

7.Kilder

- [1] Fakta om kreft, Kreftregisteret.
<https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Fakta-om-kreft/> [Sisert 5.12.17]
- [2] Om kreft, Institutt for kreftgenetikk og informatikk 2017
<http://kreftlex.no/Om-Kreft.aspx> [Sisert 5.12.17]
- [3] Kreft i Norge, Anders Engeland, Gunnar Brunborg, Folkehelseinstituttet 2015
<https://www.fhi.no/nettpub/hin/helse-og-sykdom/kreft-i-norge---folkehelse rapporten/#hovedpunkter> [Sisert 5.12.17]
- [4] Hva er kreft, Kreftforeningen
<https://kreftforeningen.no/om-kreft/hva-er-kreft/> [Sisert 5.12.17]
- [5] HPV-virus fører til mer kreft i tungebasis i Norge, Kreftregisteret,
<https://www.kreftregisteret.no/generelt/nyheter/hpv-virus-forer-til-mer-kreft-i-tungebasis-og-mandler-i-norge-/> [Sisert 5.12.17]
- [6] Undersøkelser, Kreftforeningen
<https://kreftforeningen.no/om-kreft/undersokelse-ved-kreft/> [Sisert 8.12.17]
- [7] Kreftbehandling, Kreftforeningen
<https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftbehandling/> [Sisert 5.12.17]
- [8] Hode/hals-kreft, Kreftforeningen
<https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/hode-og-halskreft/> [Sisert 8.12.17]
- [9] Kreft i hode/hals-regionen, onkologisk oppslagsverk
<http://oncolex.no/Hodehals> [Sisert 8.12.17]
- [10] Cancer in Norway 2016 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2017.
- [11] M Vallières, E Kay-Rivest, LJ Perrin, X Liem, C Furstoss et al. 2017. Radiomics strategies for risk assessment of tumour failure in head-and-neck cancer, Scientific Reports 7:10117.
- [12] Marta Bogowicz, Oliver Riesterer, Kristian Ikenberg, Sonja Stieb, Holger Moch et al. 2017. Computed Tomography Radiomics Predicts HPV Status and Local Tumor Control After Definitive Radiochemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Pathology and Molecular Pathology
- [13] Suzanne Amador Kane. 2009. Introduction to physics in modern medicine, second edition. CRC Press, Taylor & Francis Group
- [14] Røntgen, Norsk Helseinformatikk,
<https://nhi.no/animasjoner/undersokelser/rontgen/> [Sisert 8.12.17]
- [15] BH Brown, RH Smallwood, DC Barber, PV Lanwford, DR Hose. 1999. Medical physics and biomedical engineering. IOP Publishing Ltd
- [16] Richard L.Wahl. 2009.Principles and practice of PET and PET/CT. Second edition. Lippincott Williams & Wilkins
- [17] PET-scann, Kreftforeningen
<https://kreftforeningen.no/om-kreft/undersokelse-ved-kreft/pet-scan/> [Sisert 8.12.17]
- [18] E. Edmund Kim, Myung, Chul Lee, Tomio Inoue, Wai-Hoi Wong. 2013. Clinical PET and PET/CT. Second edition. Springer
- [19] Visipaque, felleskatalogen.no,
- [20] N. B. Smith and A. Webb. 2011. Introduction to medical imaging: physics, engineering and clinical applications. Cambridge university press.

- [21] C. Chatfield A.J Collins. 1989. Introduction to multivariate Analysis. Chapman and Hall.
- [22] Unscrambler, Interpreting PCA plots
- [23] Harald Martens and Magni Martens. 2001. Multivariate Analysis of Quality. An Introduction. Wiley. London.
- [24] Barry M. Wise Jeremy M. Shaver, Neal B. Gallagher Willem Windig, Rasmus Bro R. Scott Koch. 2006. Chemometrics Tutorial for PLS_Toolbox and Solo. Eigenvector Research, Inc.
- [25] Qibin Zhao, Cesar F. Caiafa, Danilo P. Mandic, Zenas C. Chao, Yasuo Nagasaka et. al. Higher-Order Partial Least Squares (HOPLS): A Generalized Multi-Linear Regression Method,
- [26] Gareth James, Daniela Witten, Trevor Hastie, Robert Tibshirani. 2013. An Introduction to Statistical Learning with Applications in R. Springer.
- [27] Fernando Lopez, Clemente Ibarra-Castanedo, Vicente de Paulo Nicolau, Xavier Maldague. 2014. Optimization of pulsed thermography inspection by partial least-squares regression Elsevier, NDT&E International 66:128-138
- [28] Bradley Worley and Robert Powers. 2013. Multivariate Analysis in Metabolomics. Curr Metabolomics.
- [29] A package providing MATLAB programming tools for radiomics analysis, <https://github.com/mvallieres/radiomics> [Hentet September 2017]
- [30] MATLAB Documentation – MathWorks
- [31] Deborah J. Rumsey. 2016. Statistics For Dummies, 2nd Edition. Wiley.
- [32] Kurtose, <https://www.xn--lr-1ia.no/kurtose.html> [Sitert 8.12.17]
- [33] Knut Kvaal, Sergei V. Kucheryavski, Maths Halstensen. Simen Kvaal, Andreas S. Flø, et al. 2008. eAMTexplorer: a software package for texture and signal characterization using Angle Measure Technique. Published online in Wiley InterScience.
- [34] Fritz Albregtsen. 2008. Statistical Texture Measures Computed from Gray Level Cooccurrence Matrices. Image Processing Laboratory Department of Informatics at University of Oslo.
- [35] W.Burger, M.J Burge. 2016. Digital Image Processing. Second edition. Springer. London.
- [36] Sergios Theodoridis, Konstantinos Koutroumbas. 2008. Pattern Recognition. Elsevier.
- [37] M Vallieres. Definition of texture features.
- [38] Alex Zwanenburg, Stefan Leger, Martin Valleres. Steffen Löck. Version 1.4. 2016. Image biomarker standardisation initiative.
- [39] P. Mohanaiah, P. Sathyanarayana, L. GuruKumar, Image Texture Feature Extraction Using GLCM Approach. International Journal of Scientific and Research Publications. Volume 3. Issue 5. May 2013.
- [40] Esbensen et al. 1996. AMT 1st forays.
- [41] Douglas C. Montgomery. Design and Analysis of Experiments. 2013. Eighth Edition. John Wiley & Sons, Inc.
- [42] Xenia Fave, Lifei Zhang, Jinzhong Yang, Dennis Mackin, Peter Balter, et al. Impact of image preprocessing on the volume dependence and prognostic potential of radiomics features in non-small cell lung cancer. 2016. Translational Cancer Research. 2016;5(4):349-363

- [43] M. G. Jameson, L. C. Holloway, P. J. Vial, S. K. Vinod, and P. E. Metcalfe. 2010. A review of methods of analysis in contouring studies for radiation oncology. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, 54:401– 410.
- [44] Bogowicz M, Riesterer O, Ikenberg K, Stieb S, Moch H. 2017. Computed Tomography Radiomics Predicts HPV Status and Local Tumor Control After Definitive Radiochemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 99(4):921-928.
- [45] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, et al. 2012. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 48(4):441-6
- [46] Andrew J. Wong, Aasheesh Kanwar, Abdallah S. Mohamed, Clifton D. Fuller. 2016. Radiomics in head and neck cancer: from exploration to application. *Transl Cancer Res*. 5(4):371-382

8. Vedlegg

8.1 Matlabskript

8.1.1 HentPETCTdata.m

```
% Dette skriptet henter ut vokselinformasjon for hovedsvulsten til hver
% pasient som legges i rawData.mat sammen med 'imgDIM',
% som inneholder informasjon om billedimensjonen til hver enkelt bilde,
% 'CONTRAST', som forteller hvem som fikk kontrastveske og 'vekt' som
% inneholder informasjon om hver pasient sin vekt.
%
% input:
% - svulstoverskrifter.mat
% - exelark med pasientinformasjon
% - txt-filer med PET/CT-informasjon

clear
tic
addpath('data');
load('svulstoverskrifter.mat');
allDATA = importdata('pasinfo-anonCopy-alderOK.xlsx');
nrPasienter = 254;
pasientID = allDATA.data(3:nrPasienter+2,1); % [1-256]

indexDATA = NaN(nrPasienter, 284957);
petDATA = NaN(nrPasienter, 284957);
ctDATA = NaN(nrPasienter, 284957);

% Hvilke filer finnes ? 1 -> filen finnes
%pasientID, Pxxx_raw_data.txt
filerOK = NaN(nrPasienter, 2);
for i = 1:nrPasienter
    filerOK(i, 1) = pasientID(i);
    try
        d = fopen( sprintf('P%03.0f_raw_data.txt',pasientID(i)) );
        filerOK(i, 2) = 1;
        fclose(d);
    catch
        filerOK(i, 2) = 0;
    end
end

end

%pasientID, 1/0 OK/ikkeOK, startlinje i fil.
FilDataOK_start = cell(nrPasienter, 5);

%pasientID, nx, ny, nz
imgDIM = NaN(max(pasientID), 4);

CONTRAST = NaN(nrPasienter, 1);
vekt = NaN(nrPasienter, 1);

for i = 1:nrPasienter
    n = 0;
    id = pasientID(i);
    overskrift = ID_svlstoverskrifter{id,1};
    if filerOK(i, 2) == 1 && ~isempty(overskrift)
        thisFile = sprintf('P%03.0f_raw_data.txt',id)
        d = fopen(thisFile);

        fgetl(d);
        tline = fgetl(d);

        %leter paa andre linje
        if contains(tline,'CONTRAST APPLIED') || contains(tline,'Visipaque')
            CONTRAST(i, 1) = 1;
        else
            CONTRAST(i, 1) = 0;
        end

        for linje = 3:12
            tline = fgetl(d);
        end

        %info om dim er paa 12. linje
        dim = strsplit(tline);
        imgDIM(id, 1) = id;
        imgDIM(id, 2) = str2double(dim(3));
        imgDIM(id, 3) = str2double(dim(4));
        imgDIM(id, 4) = str2double(dim(5));

        for linje = 12:14
            tline = fgetl(d);
```

```

end

%info om vekt paa 15. linje
Pasientvekt = strsplit(tline);
vekt(i, 1) = str2double(Pasientvekt(3));

startlinje = 14;
while ischar(tline) && n==0 %bare forste match
    startlinje = startlinje + 1;
    if (contains(tline, overskrift))
        FilDataOK_start{id,4} = tline;
        tline = fgetl(d);
        voksel = 1;
        while size(tline) > 0 %stopper ved tom linje
            linjeCell = strsplit(tline, '\t');
            % setter inn i rawData
            if n == 0
                indexDATA(i, voksel) = str2double(linjeCell(1));
                petDATA(i, voksel) = str2double(linjeCell(2));
                ctDATA(i, voksel) = str2double(linjeCell(3));
                voksel = voksel + 1;
            end
            tline = fgetl(d);
        end
        FilDataOK_start{id, 1} = id;
        FilDataOK_start{id, 2} = 1;
        FilDataOK_start{id, 3} = startlinje;
        n = n + 1;
    end
    tline = fgetl(d);
end
FilDataOK_start{id, 5} = overskrift;
end

end

save('rawDATA.mat', 'indexDATA', 'petDATA', 'ctDATA', ...
    'imgDIM', 'CONTRAST', 'vekt', 'nrPasienter', 'pasientID');
toc

```


8.1.2 HodeHalsStat.m

```
% Dette skriptet beregner første ordens statistikk for hver svulst/pasient
% input: rawData.mat som inneholder en matrise med alle vokslene til
% hovedsvulsten for hver pasient på hver rad.
% output:
% matrise med klassevariabler fra exelark: classes.mat
% matrise med f rste ordens statistikk for hver pasient: statDATA.mat

clear
addpath('data');
load('rawDATA.mat');
allDATA = importdata('pasinfo-anonCopy-alderOK.xlsx');
tic

%exel-ark med data, (xls)
class_labels = ["alderINT", "kjonn", "vekt", "HPV", "pakkeaar", ...
    "pakkeaarBasic", "alkohol", "stadiumSvulst", "stadiumSvulstbasic", ...
    "stadiumTot", "stadiumTotBasic", "stadiumN", "stadiumNbasic",...
    "tilbakefall", "CONTRAST", "Plassering", "TumorSize"];

PET_labels = ["PET_mean", "PET_median", "PET_mode", "PET_var", "PET_max", ...
    "PET_range", "PET_p10", "PET_p20", "PET_p30", "PET_p40", "PET_p60", ...
    "PET_p70", "PET_p80", "PET_p90", "PET_p75-25", "PET_p90-10",...
    "PET_skewness", "PET_kurt", "volumFraAntVoksler"];

CT_labels = ["CT_mean", "CT_median", "CT_mode", "CT_var", "CT_max", ...
    "CT_range", "CT_p10", "CT_p20", "CT_p30", "CT_p40", "CT_p60", ...
    "CT_p70", "CT_p80", "CT_p90", "CT_p75-25", "CT_p90-10", ...
    "CT_skewness", "CT_kurt", "volumFraAntVoksler"];

class_labels = cellstr(class_labels);
PET_labels = cellstr(PET_labels);
CT_labels = cellstr(CT_labels);

egenskaper = length([class_labels, PET_labels,CT_labels]);

%HOVEDMATRISER:
classes = NaN(nrPasienter, length(class_labels));
PETstat = NaN(nrPasienter, length(PET_labels));
CTstat = NaN(nrPasienter, length(CT_labels));

%Uthenting fra xls:
alder = allDATA.data(3:nrPasienter+2,4);
alderINT = NaN(nrPasienter, 1);
%[0, 1, 2, 3] = [<50, 50-59, 60-69, 70->]
for i = 1:nrPasienter

    if alder(i) < 50
        alderINT(i) = 0;

    elseif alder(i) < 60
        alderINT(i) = 1;

    elseif alder(i) < 70
        alderINT(i) = 2;

    else
        alderINT(i) = 3;
    end
end

kjoen = allDATA.data(3:nrPasienter+2, 6);

% vektintervaller [0, 1, 2, 3] = [60, <75, >75, >90]:
vektINT = NaN(nrPasienter, 1);
for i = 1:nrPasienter
    if vekt(i) < 60
        vektINT(i) = 0;
    elseif vekt(i) < 75
        vektINT(i) = 1;
    elseif vekt(i) < 90
        vektINT(i) = 2;
    else
        vektINT(i) = 3;
    end
end

tilbakefall = allDATA.data(3:nrPasienter+2, 91);

% TNM ta ut data fra xls kolonne 15! Form T4aN2cM0
TNMstadium = allDATA.textdata(4:nrPasienter+3, 15);
```

```

Tstadium = NaN(nrPasienter, 1);
TstadiumA = zeros(nrPasienter, 1);
TstadiumB = zeros(nrPasienter, 1);
TstadiumC = zeros(nrPasienter, 1);

Nstadium = NaN(nrPasienter, 1);
NstadiumA = zeros(nrPasienter, 1);
NstadiumB = zeros(nrPasienter, 1);
NstadiumC = zeros(nrPasienter, 1);

Mstadium = NaN(nrPasienter, 1);
for i = 1:nrPasienter
    stadium = string(TNMstadium{i});
    stadiumChar = char(TNMstadium{i});
    Tindex = strfind(stadium, 'T');
    Nindex = strfind(stadium, 'N');
    Mindex = strfind(stadium, 'M');

    %str2double --> NaN om det ikke er tall.
    Tstadium(i,1) = str2double( stadiumChar(Tindex(1)+1) );
    Nstadium(i,1) = str2double( stadiumChar(Nindex(1)+1) );
    Mstadium(i,1) = str2double( stadiumChar(Mindex(1)+1) );
    %For tumor:
    if stadiumChar(Tindex(1)+2) == 'a'
        TstadiumA(i,1) = 1;
    elseif stadiumChar(Tindex(1)+2) == 'b'
        TstadiumB(i,1) = 1;
    elseif stadiumChar(Tindex(1)+2) == 'c'
        TstadiumC(i,1) = 1;
    end

    %For lymfeknuter:
    if stadiumChar(Nindex(1)+2) == 'a'
        NstadiumA(i,1) = 1;
    elseif stadiumChar(Nindex(1)+2) == 'b'
        NstadiumB(i,1) = 1;
    elseif stadiumChar(Nindex(1)+2) == 'c'
        NstadiumC(i,1) = 1;
    end
end

% [1,2,3,4,5,6,7] = [1, 2, 3, 4, 4a, 4b 4c]
stadiumSvulst = sum([Tstadium, TstadiumA, TstadiumB*2, TstadiumC], 2);
stadiumN = sum([Nstadium, NstadiumA, NstadiumB*2, NstadiumC], 2);

% [1,2,3,4,5,6,7] = [1, 2, 3, 4, 4a, 4b 4c]
% alle med stadium 4a, 4b eller 4c finnes i allDATA.textdata:
stadiumTot = allDATA.data(3:nrPasienter+2, 27);
stadiumBokstav = allDATA.textdata(4:nrPasienter+3, 27);

for i = 1:length(stadiumBokstav)
    if contains(string(stadiumBokstav{i}), '4a')
        stadiumTot(i) = 5;
    end
    if contains(string(stadiumBokstav{i}), '4b')
        stadiumTot(i) = 6;
    end
    if contains(string(stadiumBokstav{i}), '4c')
        stadiumTot(i) = 7;
    end
end

% [1,2,3] = [1-2,3, 4abc]
stadiumSvulstbasic = NaN(1, nrPasienter);
for i = 1:length(stadiumSvulst)
    if stadiumSvulst(i) <= 2
        stadiumSvulstbasic(i) = 1;
    elseif stadiumSvulst(i) == 3
        stadiumSvulstbasic(i) = 2;
    else
        stadiumSvulstbasic(i) = 3;
    end
end

% [1,2,3] = [1-2,3, 4abc]
stadiumTotbasic = NaN(1, nrPasienter);
for i = 1:length(stadiumTot)
    if stadiumTot(i) <= 2
        stadiumTotbasic(i) = 1;
    elseif stadiumTot(i) == 3
        stadiumTotbasic(i) = 2;
    else
        stadiumTotbasic(i) = 3;
    end
end

```

```

end

% [1,2,3] = [1-2,3, 4abc]
stadiumNbasic = NaN(1, nrPasienter);
for i = 1:length(stadiumTot)
    if stadiumN(i) <= 2
        stadiumNbasic(i) = 1;
    elseif stadiumN(i) == 3
        stadiumNbasic(i) = 2;
    else
        stadiumNbasic(i) = 3;
    end
end

% [0, 1, 2] = [HPVneg, HPVpos, HPVukjent]
HPV = allDATA.data(3:nrPasienter+2,31);

% Pakkeår [0, <20, <40, <80] = [0, 1, 2, 3]
pakkeaar = allDATA.data(3:nrPasienter+2, 40);
pakkeaarINT = NaN(nrPasienter, 1);
for i = 1:nrPasienter
    if pakkeaar(i) == 0
        pakkeaarINT(i) = 0;
    elseif pakkeaar(i) < 20
        pakkeaarINT(i) = 1;
    elseif pakkeaar(i) < 40
        pakkeaarINT(i) = 2;
    else
        pakkeaarINT(i) = 3;
    end
end

% PakkeaarBasic
pakkeaarBasic = ones(nrPasienter, 1);
for i = 1:nrPasienter
    if pakkeaar(i) == 0
        pakkeaarBasic(i) = 0;
    end
end

% Hvor er svulsten?
% [Cavum_oris, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx]=[0, 1, 2, 3]
Cavum_oris = allDATA.data(3:nrPasienter+2, 10);
Oropharynx = allDATA.data(3:nrPasienter+2, 11);
Hypopharynx = allDATA.data(3:nrPasienter+2, 12);
Larynx = allDATA.data(3:nrPasienter+2, 13);
Plassering = NaN(nrPasienter, 1);
for i = 1:nrPasienter
    if Cavum_oris(i) == 1
        Plassering(i) = 0;
    elseif Oropharynx(i) == 1
        Plassering(i) = 1;
    elseif Hypopharynx(i) ==1
        Plassering(i) = 2;
    elseif Larynx(i) == 1
        Plassering(i) = 3;
    end
end

% Hvem har drukket for mye??
ekstraINFO = allDATA.textdata(3:nrPasienter+2, 34);
alkohol = NaN(nrPasienter, 1);
for i =1:nrPasienter
    info = string(ekstraINFO{i});
    if contains(info,'alkohol') || contains(info,'Alkohol')
        alkohol(i) = 1;
    else
        alkohol(i) = 0;
    end
end

% For hver pasient (fra iPET og iCT)
for i = 1:nrPasienter
    iPET = petDATA(i, :);
    iPET = iPET(~isnan(iPET)); %fjerne NaN

    iCT = ctDATA(i, :);
    iCT = iCT(~isnan(iCT));

    antVOKSLER = length(iPET);

    if antVOKSLER > 1
        %sett inn i matrise
        %utregning av mean, median, mode, var, max, range, prctile
    end
end

```

```

PETstat(i, 1) = mean(iPET);
PETstat(i, 2) = median(iPET);
PETstat(i, 3) = mode(iPET);
PETstat(i, 4) = nanvar(iPET);
PETstat(i, 5) = max(iPET);
PETstat(i, 6) = range(iPET,2);
PETstat(i, 7:9) = prctile(iPET, [10 20 30]);
PETstat(i, 10:12) = prctile(iPET, [40 60 70]);
PETstat(i, 13:14) = prctile(iPET, [80 90]);
PETstat(i, 15) = prctile(iPET, 75)- prctile(iPET, 25);
PETstat(i, 16) = prctile(iPET, 90)- prctile(iPET, 10);
PETstat(i, 17) = skewness(iPET);
PETstat(i, 18) = kurtosis(iPET);
PETstat(i, 19) = antVOKSLER;

CTstat(i, 1) = mean(iCT);
CTstat(i, 2) = median(iCT);
CTstat(i, 3) = mode(iCT);
CTstat(i, 4) = nanvar(iCT);
CTstat(i, 5) = max(iCT);
CTstat(i, 6) = range(iCT,2);
CTstat(i, 7:9) = prctile(iCT, [10 20 30]);
CTstat(i, 10:12) = prctile(iCT, [40 60 70]);
CTstat(i, 13:14) = prctile(iCT, [80 90]);
CTstat(i, 15) = prctile(iCT, 75)- prctile(iCT, 25);
CTstat(i, 16) = prctile(iCT, 90)- prctile(iCT, 10);
CTstat(i, 17) = skewness(iCT);
CTstat(i, 18) = kurtosis(iCT);
CTstat(i, 19) = antVOKSLER;
end
end

antVoksler = CTstat(:, 19);

% hvem har superstor svulst?
tumorSize = NaN(nrPasienter, 1);
for i = 1:nrPasienter
    if antVoksler(i) < 5000
        tumorSize(i) = 0;
    elseif antVoksler(i) < 10000
        tumorSize(i) = 1;
    elseif antVoksler(i) < 20000
        tumorSize(i) = 2;
    else
        tumorSize(i) = 3;
    end
end

%Mulige grupperinger
classes(:,1) = alderINT; % [0, 1, 2, 3] = [<50, 50-59, 60-69, 70->]
classes(:,2) = kjoen; % [0/1] = [mann, kvinne]
classes(:,3) = vektINT; % [0, 1, 2, 3] = [<60, 6-75, 76-90, 90->]
classes(:,4) = HPV; % [0/1/2] = (neg, pos, ukjent)
classes(:,5) = pakkeaarINT; % [0/1/2/3] = [0, 1-20, 21-40, 40->]
classes(:,6) = pakkeaarBasic; % [0/1] = [ikke royker/royker]
classes(:,7) = alkohol; % [0, 1]
classes(:,8) = stadiumSvulst; % [1/2/3/4/5/6/7] = [1, 2, 3, 4, 4a, 4b 4c]
classes(:,9) = stadiumSvulstbasic; % [1,2,3] = [1-2,3, 4abc]
classes(:,10) = stadiumTot; % [1/2/3/4/5/6/7] = [1, 2, 3, 4, 4a, 4b 4c]
classes(:,11) = stadiumTotbasic ; % [1,2,3] = [1-2,3, 4abc]
classes(:,12) = stadiumN; % [1/2/3/4/5/6/7] = [1, 2, 3, 4, 4a, 4b 4c]
classes(:,13) = stadiumNbasic ; % [1,2,3] = [1-2,3, 4abc]
classes(:,14) = tilbakefall; % [0/1]
classes(:,15) = CONTRAST; % [0/1]
classes(:,16) = Plassering; % [Cavum_oris, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx]
% =[0, 1, 2, 3]
classes(:,17) = tumorSize; % [0, 1, 2, 3] = [<5k, <10k, <20k, 20k->]

PasientID = num2str(pasientID);
PasientID = cellstr(PasientID);

pet_labels = [class_labels, PET_labels];
ct_labels = [class_labels, CT_labels];

save("statDATA.mat", "PasientID", "pasientID", "classes", "PETstat", ...
"CTstat", "class_labels", "PET_labels", "CT_labels", "nrPasienter");

save("classes.mat", "alderINT", "alder", "vekt", "alkohol", "vektINT", "kjoen", "HPV",
"pakkeaarINT", ...
"stadiumSvulst", "stadiumTot", "stadiumN", "tilbakefall",...
"CONTRAST", "Plassering", "Mstadium", "antVoksler", "tumorSize");

toc
clear

```

8.1.3 tekstur.m

% Dette skriptet beregner teksturparametere, GLCM og AMT for svulst-bildene

```
clear
tic
load('rawDATA.mat');
load('dimSvulst.mat');

PETteksturLabels = ["PET_Energy", "PET_Contrast", "PET_Entropy", ...
    "PET_Homogenety", "PET_Correlatinon", "PET_SumAverage", ...
    "PET_Variance", "PET_Dissimilarity", ...
    "PET_AutoCorrelation"];
CTteksturLabels = ["CT_Energy", "CT_Contrast", "CT_Entropy", ...
    "CT_Homogenety", "CT_Correlatinon", "CT_SumAverage", "CT_Variance", ...
    "CT_Dissimilarity", "CT_AutoCorrelation"];

PETteksturLabels = cellstr(PETteksturLabels);
CTteksturLabels = cellstr(CTteksturLabels);

PETtekstur = NaN(nrPasienter, length(PETteksturLabels));
CTtekstur = NaN(nrPasienter, length(CTteksturLabels));

PET_AMT = NaN(nrPasienter, 501);
CT_AMT = NaN(nrPasienter, 501);

% AMT skal bli {PETsnake, PETspiral, CTsnake, CTspiral}
AMT = {PET_AMT, PET_AMT, CT_AMT, CT_AMT,};

indexDATA = [indexDATA, NaN(nrPasienter, 1)]; %nÅ% har alle NaN pÅ% slutten.

% for Å% gjÅ%re om til 8-bit mÅ% vi ha 1-256 skala pÅ% bÅ%de PET og CT
bitfaktorPET = max(max(petDATA));
bitfaktorCT = max(max(ctDATA));

petDATA = round(petDATA/bitfaktorPET*255)+1;
ctDATA = round(ctDATA/bitfaktorCT*255)+1;

for i = 1:nrPasienter
    id = pasientID(i)
    %x og y mÅ% byttes om her.
    nx = imgDIM(id, 2);
    ny = imgDIM(id, 3);
    nz = imgDIM(id, 4);

    if ~isnan(imgDIM(id, 1)) && ~isnan(indexDATA(i, 1)) ...
        && petDATA(i, 1) > 0 && ctDATA(i, 1) > 0 ...
        && nx>100 && ny>100 && nz>100
        imgMASK = zeros(nx*ny*nz,1);
        imgPETnan = NaN(nx*ny*nz,1);
        imgCTnan = NaN(nx*ny*nz,1);
        imgPET = zeros(nx*ny*nz,1);
        imgCT = zeros(nx*ny*nz,1);

        j = 1;

        while ~isnan(indexDATA(i, j))
            imgPET(indexDATA(i, j)+1,1) = petDATA(i, j);
            imgPETnan(indexDATA(i, j)+1,1) = petDATA(i, j);

            imgCT(indexDATA(i, j)+1,1) = ctDATA(i, j);
            imgCTnan(indexDATA(i, j)+1,1) = ctDATA(i, j);

            imgMASK(indexDATA(i, j)+1,1) = 1;
            j = j + 1;
        end

        imgPET = reshape(imgPET, nx, ny, nz);
        imgCT = reshape(imgCT, nx, ny, nz);
        imgPETnan = reshape(imgPETnan, nx, ny, nz);
        imgCTnan = reshape(imgCTnan, nx, ny, nz);
        imgMASK = reshape(imgMASK, nx, ny, nz);

        imgPET = rot90(imgPET);
        imgCT = rot90(imgCT);
        imgPETnan = rot90(imgPETnan);
        imgCTnan = rot90(imgCTnan);
        imgMASK = rot90(imgMASK);

        % etter roterig byttes nx og ny!
        ny = imgDIM(id, 2);
        nx = imgDIM(id, 3);
    end
end
```

```

%dimSvulst = [minx, maxx, miny,maxy, minz, maxx]
Xmin = dimSvulst(i, 1);
Xmax = dimSvulst(i, 2);
Ymin = dimSvulst(i, 3);
Ymax = dimSvulst(i, 4);
Zmin = dimSvulst(i, 5);
Zmax = dimSvulst(i, 6);

nx = Xmax - Xmin;
ny = Ymax - Ymin;
nz = Zmax - Zmin;

imgPETfull = imgPET;
imgCTfull = imgCT;
Xmidt = Xmax - floor(nx/2);
Ymidt = Ymax - floor(ny/2);
Zmidt = Zmax - floor(nz/2);

% beskjevring av 3D-bilder
imgPET = imgPET(Xmin:Xmax, Ymin:Ymax, Zmin:Zmax);
imgCT = imgCT(Xmin:Xmax, Ymin:Ymax, Zmin:Zmax);
imgPETnan = imgPETnan(Xmin:Xmax, Ymin:Ymax, Zmin:Zmax);
imgCTnan = imgCTnan(Xmin:Xmax, Ymin:Ymax, Zmin:Zmax);
imgMASK = imgMASK(Xmin:Xmax, Ymin:Ymax, Zmin:Zmax);

% regne ut ulike teksturparametere:
levels = 1:256;
ROIonly = imgPETnan;
[GLCM] = getGLCM(ROIonly, levels);
[glcmTextures] = getGLCMtextures(GLCM);

%Sette inn i teksturParametere
PETtekstur(i, 1) = glcmTextures.Energy;
PETtekstur(i, 2) = glcmTextures.Contrast;
PETtekstur(i, 3) = glcmTextures.Entropy;
PETtekstur(i, 4) = glcmTextures.Homogeneity;
PETtekstur(i, 5) = glcmTextures.Correlation;
PETtekstur(i, 6) = glcmTextures.SumAverage;
PETtekstur(i, 7) = glcmTextures.Variance;
PETtekstur(i, 8) = glcmTextures.Dissimilarity;
PETtekstur(i, 9) = glcmTextures.AutoCorrelation;

ROIonly = imgCTnan;
[GLCM] = getGLCM(ROIonly, levels);
[glcmTextures] = getGLCMtextures(GLCM);

%Sette inn i teksturParametere
CTtekstur(i, 1) = glcmTextures.Energy;
CTtekstur(i, 2) = glcmTextures.Contrast;
CTtekstur(i, 3) = glcmTextures.Entropy;
CTtekstur(i, 4) = glcmTextures.Homogeneity;
CTtekstur(i, 5) = glcmTextures.Correlation;
CTtekstur(i, 6) = glcmTextures.SumAverage;
CTtekstur(i, 7) = glcmTextures.Variance;
CTtekstur(i, 8) = glcmTextures.Dissimilarity;
CTtekstur(i, 9) = glcmTextures.AutoCorrelation;

% 3 2D-snitt til AMT:
if ifAMT
    % stÅ_rste xy-plan:
    ZplanSize = NaN(nz,1);
    for Z = 1:nz
        plan = imgMASK(:, :, Z);
        ZplanSize(Z,1) = sum( sum(plan, 2) );
    end
    [Zmaks, ZmaksInd] = max(ZplanSize);
    ZmaxPlanPET = imgPET(:, :, ZmaksInd);
    ZmaxPlanCT = imgCT(:, :, ZmaksInd);

    % stÅ_rste xz-plan:
    YplanSize = NaN(ny,1);
    yplanMASK = permute(imgMASK, [1,3,2]);
    yplanPET = permute(imgPET, [1,3,2]);
    yplanCT = permute(imgCT, [1,3,2]);
    for Y = 1:ny
        plan = yplanMASK(:, :, Y);
        YplanSize(Y,1) = sum( sum(plan, 2) );
    end
    [Ymaks, YmaksInd] = max(YplanSize);
    YmaxPlanPET = yplanPET(:, :, YmaksInd);
    YmaxPlanCT = yplanCT(:, :, YmaksInd);

    % stÅ_rste yz-plan:
    XplanSize = NaN(nx,1);

```

```

xplanMASK = permute(imgMASK, [2,3,1]);
xplanPET = permute(imgPET, [2,3,1]);
xplanCT = permute(imgCT, [2,3,1]);
for X = 1:nx
    plan = xplanMASK(:, :, X);
    XplanSize(X,1) = sum( sum(plan, 2) );
end
[Xmaks,XmaksInd] = max(XplanSize);
XmaxPlanPET = xplanPET(:, :, XmaksInd);
XmaxPlanCT = xplanCT(:, :, XmaksInd);

planes = {XmaxPlanPET, YmaxPlanPET, ZmaxPlanPET, ...
          XmaxPlanCT, YmaxPlanCT, ZmaxPlanCT};

%st rst av alle plan:
[maks, maksInd] = max([Xmaks, Ymaks, Zmaks]);
maksPlanes = {planes{maksInd}, planes{maksInd+3}};

% legge til i AMTteksturmatrise:
pwcOr = 0;
smax = 500; %st rrelse
statType = 0;
iterations = 2000;% , og antall punkter
linearMethod = 1; % 0 er linj r
show_waitbar = false;

p = 1;
j = 1;
while j < 4
    plane = maksPlanes{p};

    snakePlane = unfold_snake(plane);
    spiralPlane = spiral(plane);

    [measureDist,randomvectorDB] = jAMT1(smax, iterations, pwcOr, ...
        statType, show_waitbar,linearMethod,snakePlane);
    snakeAMT = measureDist(:,1:iterations-2);
    AMT{j}(i, :) = mean(snakeAMT, 2);

    j = j + 1;
    [measureDist,randomvectorDB] = jAMT1(smax, iterations, pwcOr, ...
        statType, show_waitbar,linearMethod,spiralPlane);
    spiralAMT = measureDist(:,1:iterations-2);
    AMT{j}(i, :) = mean(spiralAMT, 2);

    j = j + 1;
    p = p + 1;
end
end
end
end

toc
save("teksturDATA", "PETtekstur", "CTtekstur", "PETteksturLabels", ...
    "CTteksturLabels");
save("amtDATA_lin", "AMT");

```

8.1.4 spiral.m

```
% dette er en funksjon som bretter ut en 2D-matrise med spiralmetoden.(til
% AMT)
function [vei] = spiral(matrise)

    dim = size(matrise);
    dx = dim(1);
    dy = dim(2);

    matrise = [zeros(50, dy+100);
               zeros(dx, 50), matrise, zeros(dx, 50);
               zeros(50, dy+100)];

    startX = floor(dx/2) + 50;
    startY = floor(dy/2) + 50;

    x = startX; %(nedover)
    y = startY; %(høire)
    vei = matrise(startX, startY);
    matrise(startX, startY) = 0;
    runde = 1;
    i = 1;
    ring = vei;

    while nansum(ring) > 0
        %høire
        steg = runde*2-1;
        vei(i+1:i+steg) = matrise(x, y+1:y+steg);
        matrise(x, y+1:y+steg) = ones(1, steg);
        y = y + steg;
        i = i + steg;

        %opp
        vei(i+1:i+steg) = matrise(x-steg:x-1, y)';
        matrise(x-steg:x-1, y) = ones(steg,1);
        x = x - steg;
        i = i + steg;
        steg = runde*2;

        %venstre
        vei(i+1:i+steg) = matrise(x, y-steg:y-1);
        matrise(x, y-steg:y-1) = ones(1, steg);
        y = y - steg;
        i = i + steg;

        %ned
        vei(i+1:i+steg) = matrise(x+1:x+steg, y)';
        matrise(x+1:x+steg, y) = ones(steg,1);
        x = x + steg;
        i = i + steg;

        runde = runde + 1;
        ring = vei(1, i-(steg*4-2):i);
    end
    vei = vei(1, 1:i)';
end
```


8.1.4 datasett.m

```
% Dette skriptet lager matriser der alle NaN er fjernet. Alle filene lagres
% med forklaringer på de bÅde variabler og prÅver

clear
load("statDATA");
load("teksturDATA");
load("amtDATA_sirk");

stat_pet = [classes, PETstat];
stat_ct = [classes, CTstat];
stat = [classes, PETstat, CTstat];

tekstur_pet = [classes, PETtekstur];
tekstur_ct = [classes, CTtekstur];
tekstur = [classes, PETtekstur, CTtekstur];

% AMT = {PETSsnake, PETspiral, CTsnake, CTspiral}
amt_snake_pet = [classes, AMT{1}];
amt_snake_ct = [classes, AMT{3}];
amt_snake = [classes, AMT{1}, AMT{3}];

amt_spiral_pet = [classes, AMT{2}];
amt_spiral_ct = [classes, AMT{4}];
amt_spiral = [classes, AMT{2}, AMT{4}];

% kombinasjoner:
stat_og_tekstur_pet = [classes, PETstat, PETtekstur];
stat_og_tekstur_ct = [classes, CTstat, CTtekstur];
stat_og_tekstur = [classes, PETstat, PETtekstur, CTstat, CTtekstur];

stat_og_tekstur_amt_snake_pet = [classes, PETstat, PETtekstur,...
    AMT{1}];
stat_og_tekstur_amt_snake_ct = [classes, CTstat, CTtekstur,...
    AMT{4}];
stat_og_tekstur_amt_snake = [classes, PETstat, CTstat, PETtekstur, CTtekstur,...
    AMT{1}, AMT{3}];

nrPasienter = length(PasientID);

% fjerne NAN :
stat_pet(any(isnan(stat_pet), 2),:)=[];
stat_ct(any(isnan(stat_ct), 2),:)=[];
stat(any(isnan(stat), 2),:)=[];

tekstur_pet(any(isnan(tekstur_pet), 2),:)=[];
tekstur_ct(any(isnan(tekstur_ct), 2),:)=[];
tekstur(any(isnan(tekstur), 2),:)=[];

amt_snake_pet(any(isnan(amt_snake_pet), 2),:)=[];
amt_snake_ct(any(isnan(amt_snake_ct), 2),:)=[];
amt_snake(any(isnan(amt_snake), 2),:)=[];

amt_spiral_pet(any(isnan(amt_spiral_pet), 2),:)=[];
amt_spiral_ct(any(isnan(amt_spiral_ct), 2),:)=[];
amt_spiral(any(isnan(amt_spiral), 2),:)=[];

stat_og_tekstur_pet(any(isnan(stat_og_tekstur_pet), 2),:)=[];
stat_og_tekstur_ct(any(isnan(stat_og_tekstur_ct), 2),:)=[];
stat_og_tekstur(any(isnan(stat_og_tekstur), 2),:)=[];

stat_og_tekstur_amt_snake_pet(any(isnan(stat_og_tekstur_amt_snake_pet), 2),:)=[];
stat_og_tekstur_amt_snake_ct(any(isnan(stat_og_tekstur_amt_snake_ct), 2),:)=[];
stat_og_tekstur_amt_snake(any(isnan(stat_og_tekstur_amt_snake), 2),:)=[];

%lage ny ID-liste med kun pasienter som har fullstendig informasjon:
n = 0;
for i = 1:nrPasienter
    ID = pasientID(i,1);
    % pasient med all data
    if ~any(isnan(PETstat(i,:)))
        n = n + 1;
        ID_FUL(n,1) = ID;
    end
end

ID_FUL = num2str(ID_FUL);
ID_FUL = cellstr(ID_FUL);

%lage labels:
stat_pet_labels = [class_labels, PET_labels];
stat_ct_labels = [class_labels, CT_labels];
stat_labels = [class_labels, PET_labels, CT_labels];
```

```

tekstur_pet_labels = [class_labels, PETteksturLabels];
tekstur_ct_labels = [class_labels, CTteksturLabels];
tekstur_labels = [class_labels, PETteksturLabels, CTteksturLabels];

amt_pet_labels = cell(1, length(AMT{1}(1,:)));
amt_ct_labels = cell(1, length(AMT{2}(1,:)));

for i = 1:length(AMT{2})

    amt_pet_labels{i} = sprintf('AMT_PET_%03.0f',i);
    amt_ct_labels{i} = sprintf('AMT_CT_%03.0f',i);
end

stat_tekstur_pet_labels = [class_labels,PET_labels, PETteksturLabels];
stat_tekstur_ct_labels = [class_labels,CT_labels, CTteksturLabels];
stat_tekstur_labels = [class_labels, PET_labels, PETteksturLabels, ...
    CT_labels, CTteksturLabels];

stat_og_tekstur_amt_snake_pet_labels = [class_labels, PET_labels, ...
    PETteksturLabels, amt_pet_labels];
stat_og_tekstur_amt_snake_ct_labels = [class_labels, CT_labels, ...
    CTteksturLabels, amt_ct_labels];
stat_og_tekstur_amt_snake_labels = [class_labels, PET_labels, CT_labels ...
    PETteksturLabels, CTteksturLabels, amt_pet_labels, amt_ct_labels];

amt_labels = [class_labels, amt_pet_labels, amt_ct_labels];
amt_pet_labels = [class_labels, amt_pet_labels];
amt_ct_labels = [class_labels, amt_ct_labels];

save("stat", "ID_FUL",...
    "stat_pet_labels", "stat_ct_labels", "stat_labels", ...
    "stat_pet", "stat_ct", "stat");

save("tekstur", "ID_FUL", ...
    "tekstur_pet_labels", "tekstur_ct_labels", "tekstur_labels", ...
    "tekstur_pet", "tekstur_ct", "tekstur");

save("amt", "ID_FUL", "amt_pet_labels", "amt_ct_labels", "amt_labels", ...
    "amt_snake_pet", "amt_snake_ct", "amt_snake",...
    "amt_spiral_pet", "amt_spiral_ct", "amt_spiral");

save("stat og tekstur", "ID_FUL", ...
    "stat_tekstur_pet_labels","stat_tekstur_ct_labels","stat_tekstur_labels", ...
    "stat_og_tekstur_pet", "stat_og_tekstur_ct", "stat_og_tekstur");

save("stat,tekstur,amt", "ID_FUL", "stat_og_tekstur_amt_snake_pet_labels", ...
    "stat_og_tekstur_amt_snake_ct_labels", ...
    "stat_og_tekstur_amt_snake_labels", ...
    "stat_og_tekstur_amt_snake_pet" , "stat_og_tekstur_amt_snake_ct", ...
    "stat_og_tekstur_amt_snake");

clear i ID n

```

8.1.5 findDim.m

```
% Dette skriptet finner plasseringen til svulstene
clear
load('rawDATA.mat');
indexDATA = [indexDATA, NaN(nrPasienter, 1)]; %naa har alle NaN paa slutten.

dimSvulst = NaN(nrPasienter, 6);
strSvulst = NaN(nrPasienter, 3);
% Lage 3D matrise --> tekstur
for i = 1:nrPasienter
    id = pasientID(i)
    %x og y maa byttes om her.
    nx = imgDIM(id, 2);
    ny = imgDIM(id, 3);
    nz = imgDIM(id, 4);

    if ~isnan(imgDIM(id, 1)) && ~isnan(indexDATA(i, 1)) ...
        && petDATA(i, 1) > 0 && ctDATA(i, 1) > 0 ...
        && nx>100 && ny>100 && nz>100
        imgMASK = zeros(nx*ny*nz,1);

        j = 1;
        while ~isnan(indexDATA(i, j))
            imgMASK(indexDATA(i, j)+1,1) = 1;
            j = j + 1;
        end

        imgMASK = reshape(imgMASK, nx, ny, nz);
        imgMASK = rot90(imgMASK);

        % etter roterig byttes nx og ny!
        ny = imgDIM(id, 2);
        nx = imgDIM(id, 3);

        %finne xyz min og max:
        xmin = 1;
        xmax = nx;

        while sum( sum(imgMASK(xmin,:, :), 2) ) == 0
            xmin = xmin+1;
        end
        while sum( sum(imgMASK(xmax,:, :), 2) ) == 0
            xmax = xmax -1;
        end

        ymin = 1;
        ymax = ny;

        while sum( sum(imgMASK(:,ymin, :), 2) ) == 0
            ymin = ymin+1;
        end
        while sum( sum(imgMASK(:,ymax, :), 2) ) == 0
            ymax = ymax -1;
        end

        zmin = 1;
        zmax = nz;

        while sum( sum(imgMASK(:, :, zmin)), 2 ) == 0
            zmin = zmin+1;
        end
        while sum( sum(imgMASK(:, :, zmax)), 2 ) == 0
            zmax = zmax -1;
        end

        dimSvulst(i, :) = [xmin, xmax, ymin, ymax, zmin, zmax];
        strSvulst(i, :) = [xmax - xmin, ymax-ymin, zmax-zmin];
    end
end

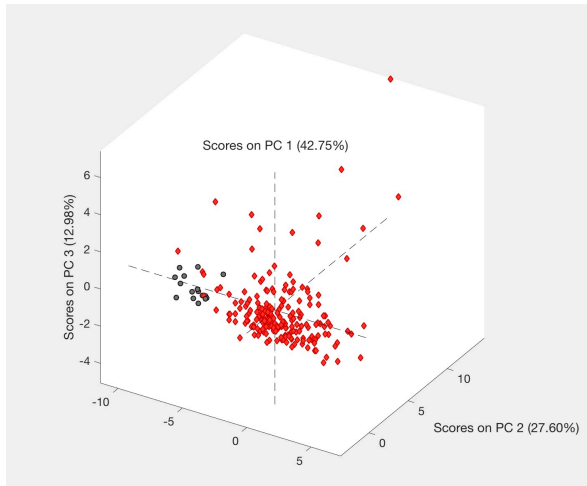
xMIN = nanmin(dimSvulst(:,1));
xMAX = nanmax(dimSvulst(:,2));
yMIN = nanmin(dimSvulst(:,3));
yMAX = nanmax(dimSvulst(:,4));
zMIN = nanmin(dimSvulst(:,5));
zMAX = nanmax(dimSvulst(:,6));

dx = xMAX-xMIN;
dy = yMAX-yMIN;
dz = zMAX-zMIN;

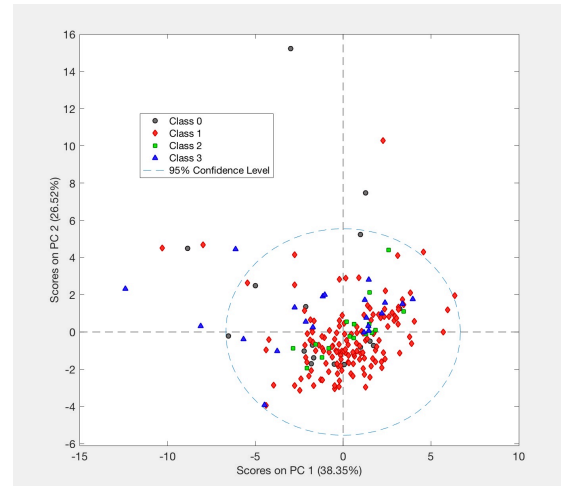
save("dimSvulst", "dimSvulst", "strSvulst");
```

8.2 Prinsipalkomponentanalyser

8.2.1 Første ordens statistikk fra CT-bilder med og uten kontrastvæske



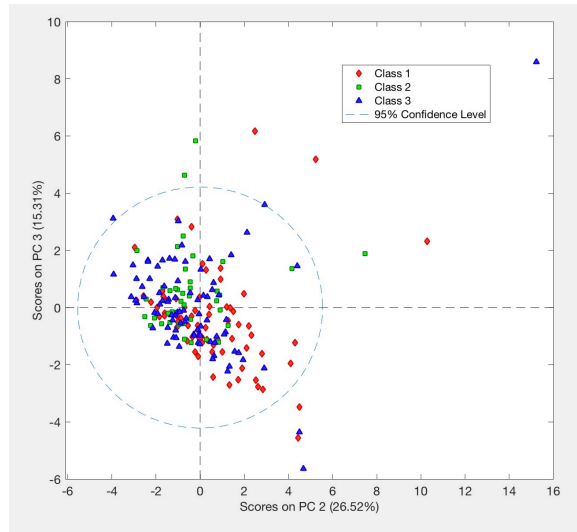
Figur 8.1 Skårplott for PC1 mot PC2 og PC3. Prøver for pasienter uten kontrastvæske er farget grå, pasienter som fikk kontrastvæske har røde prøver.



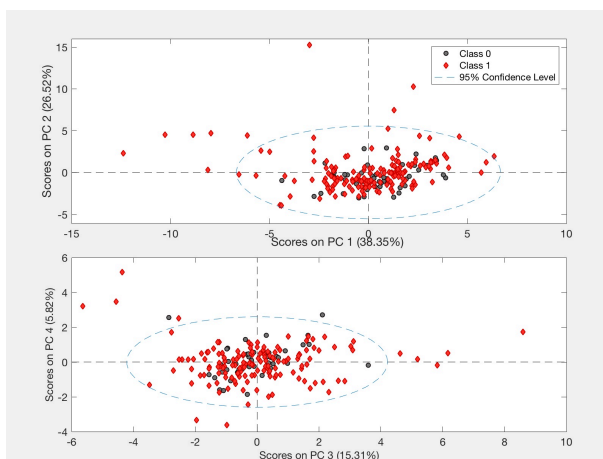
Figur 8.4 Skårplott for PC1 mot PC2. Klasseinndeling er plassering hvor klasse 0 (grå er Cavum_oris, klasse 1 (rød) er Oropharynx, klasse 2 (grønn) er Hypopharynx, og klasse tre (blå) er Larynx.

Percent Variance Captured by PCA Model (* = suggested)						
	Eigenvalue of Cov(X)	% Variance This PC	% Variance Cumulative	RMSEC	RMSECV	
1	7.29e+00	38.35	38.35	0.7832	0.8835	suggested
2	5.04e+00	26.52	64.87	0.5912	0.7431	
3	2.91e+00	15.31	80.18	0.444	0.6231	
4	1.10e+00	5.82	86.00	0.3732	0.6034	
5	8.19e-01	4.31	90.31	0.3105	0.5847	
6	5.79e-01	3.05	93.35	0.2571	0.7156	
7	4.47e-01	2.35	95.71	0.2066	0.793	
8	3.58e-01	1.88	97.59	0.1548	0.9274	
9	2.78e-01	1.46	99.05	0.097	1.272	
10	6.93e-02	0.36	99.42	0.07605	1.394	current
11	4.62e-02	0.24	99.66	0.058	1.274	
12	2.71e-02	0.14	99.80	0.04408	1.658	
13	2.05e-02	0.11	99.91	0.02949	1.689	
14	1.10e-02	0.06	99.97	0.01715	5.825	
15	3.71e-03	0.02	99.99	0.00989	7.667	
16	1.60e-03	0.01	100.00	0.004022	4.891	

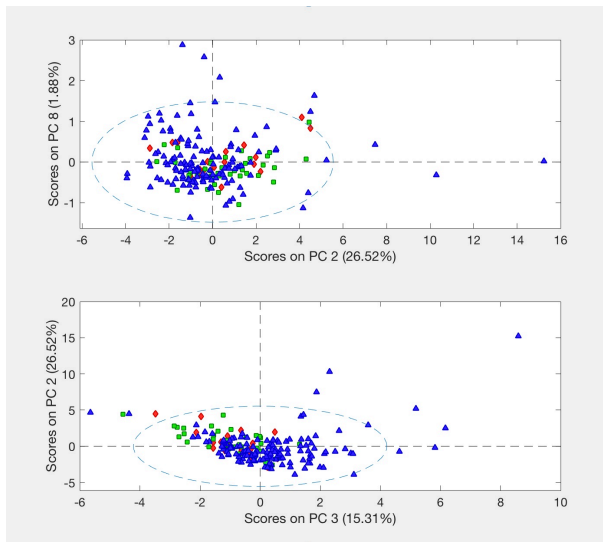
Figur 8.2 Varians forklart av modellen. Uten kontrastvæske.



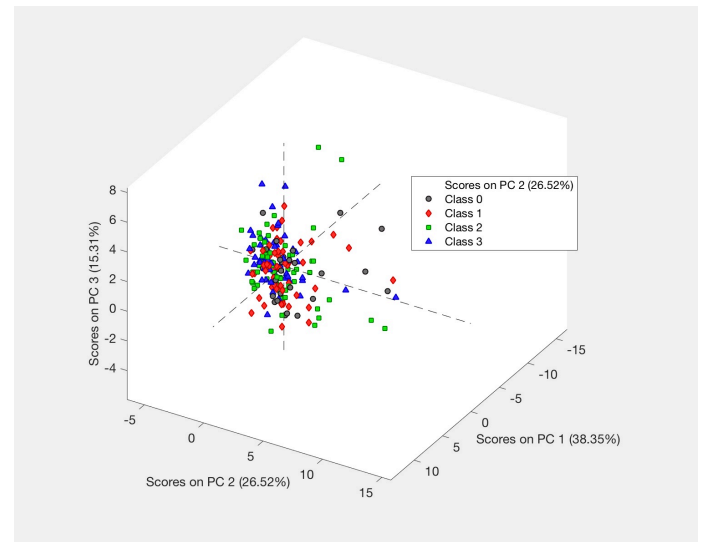
Figur 8.5 Skårplott PC2 mot PC3. Klasseinndeling N-stadium hvor klasse 1 (rød) er N1/2, klasse 2 (grønn) er N3 og klasse 3 (blå) er for N4a/b/c.



Figur 8.3 Skårplott for PC1 mot PC2 øverst og PC3 mot PC4 nederst. Pakkeår er klasseinndeling hvor klasse 0 (grå) betyr ikkeøyker, og klasse 1 er prøver fra pasienter som har mer enn null pakkeår.

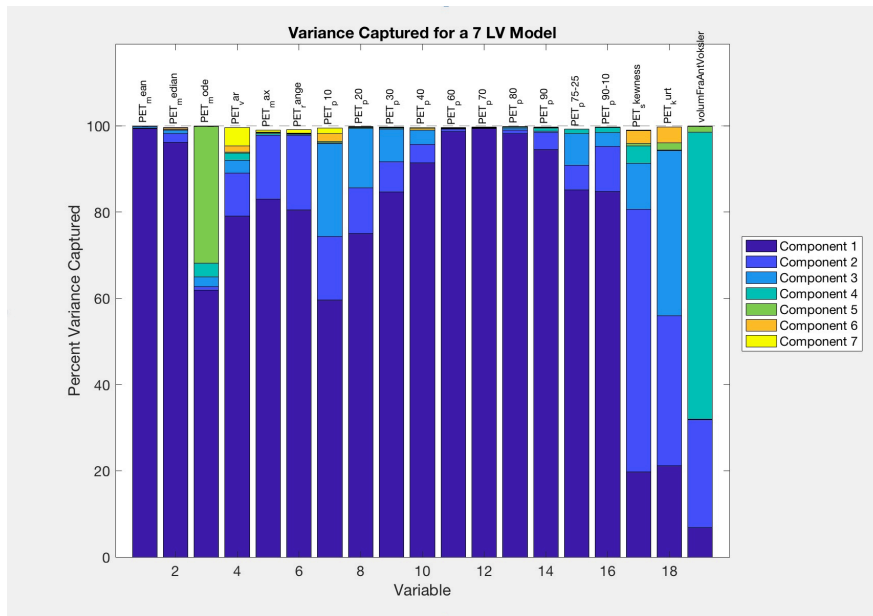


Figur 8.6 Skårplott for PC2 mot PC8 (øverst), og PC3 mot PC2 (nederst). Klasseinndeling er totalt stadium (T+N) hvor klasse 1 (rød) er 1/2, klasse 2 (grønn) er 3 og klasse 3 (blå) er for 4a/b/c.

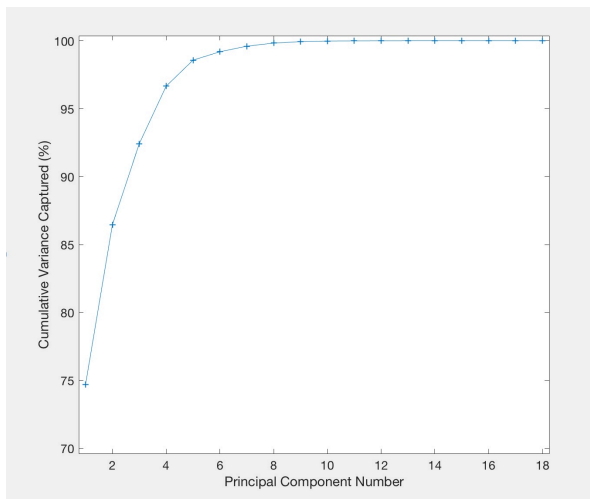


Figur 8.7 Skårplott for PC1 mot PC2 og PC3. Klasseinndeling er vekt hvor klassene er [0, 1, 2, 3] = [<60 , $60-75$, $76-90$, $90 \rightarrow$] i kg.

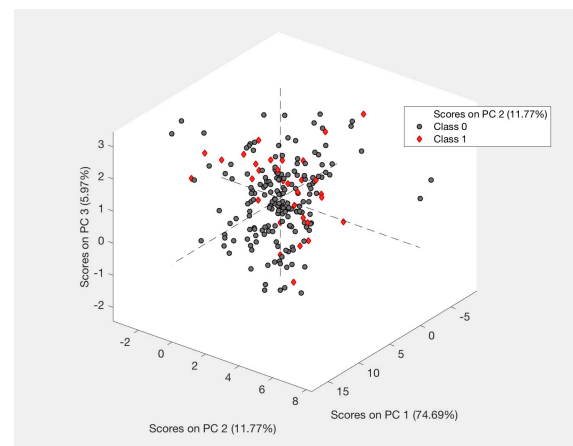
8.2.2 Første ordens statistikk for PET-bilder



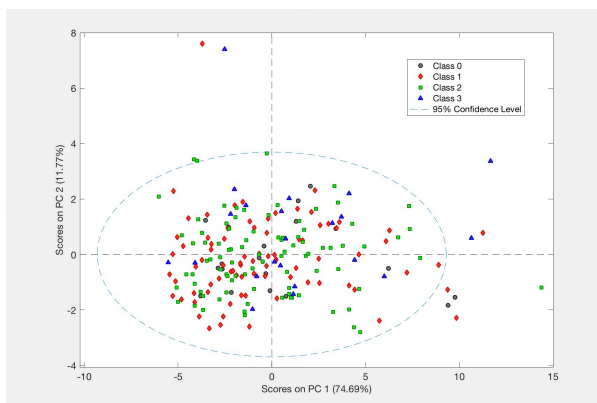
Figur 8.8 Varians forklart for 7LV modell.



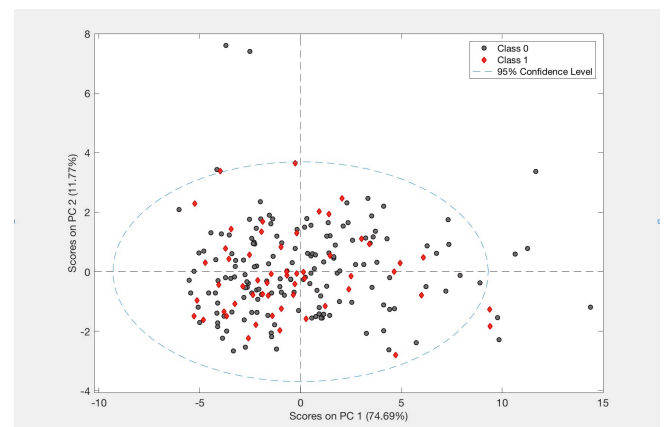
Figur 8.9 Varians forklart



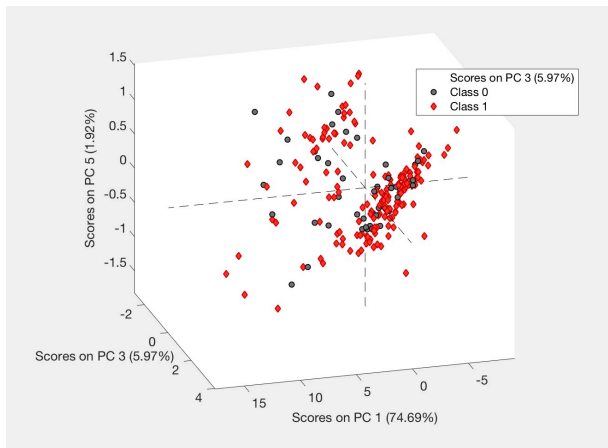
Figur 8.11 Skårplott for PC1 mot PC2 og PC3. Alkoholforbruk er klasseinndeling. Klasse 1 (rød) er fra pasienter som har/har hatt overforbruk av alkohol.



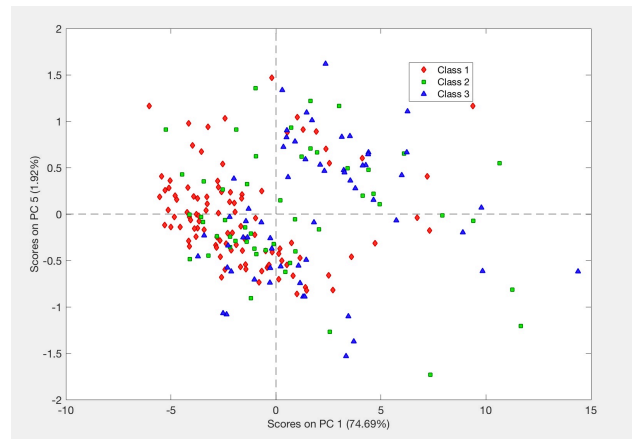
Figur 8.10 Skårplott for PC1 mot PC2. Alder er klasseinndeling. Hvor klasseinndelingen er [0, 1, 2, 3] = [<50, 50-59, 60-69, 70->]



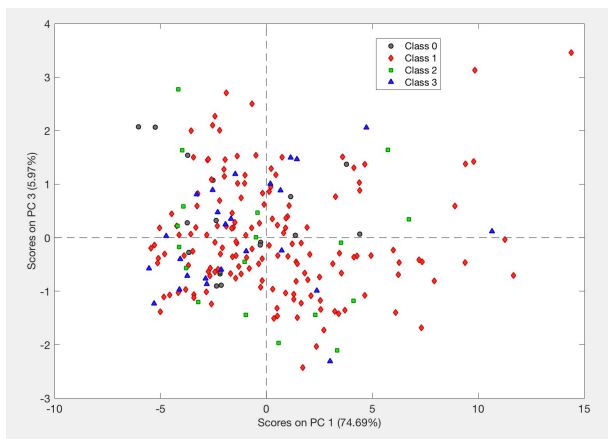
Figur 8.12 Skårplott for PC mot PC2 hvor kjønn er klasseinndeling. Klasse 0 (grå) er menn, klasse 1(rød) er kvinner.



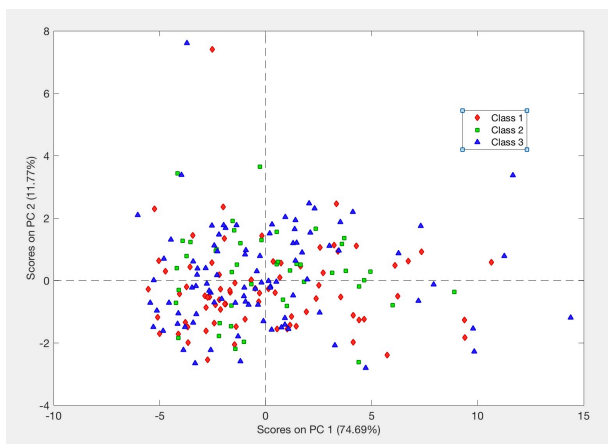
Figur 8.13 Skårplott for PC1 mot PC3 og PC5. Pakkeår er klasseinndeling hvor klasse 0 (grå) betyr ikkeøyker, og klasse 1 er prøver fra pasienter som har mer enn null pakkeår.



Figur 8.16 Skårplott for PC1 mot PC2. Klasseinndeling er totalt stadium (T+N) hvor klasse 1 (rød) er 1/2, klasse 2 (grønn) er 3 og klasse 3 (blå) er for 4a/b/c.



Figur 8.14 Skårplott for PC1 mot PC3. Klasseinndeling er plassering hvor klasse 0 (grå) er Cavum_oris, klasse 1 (rød) er Oropharynx, klasse 2 (grønn) er Hypopharynx, og klasse tre (blå) er Larynx.



Figur 8.15 Skårplott for PC1 mot PC2. Klasseinndeling N-stadium hvor klasse 1 (rød) er N1/2, klasse 2 (grønn) er N3 og klasse 3 (blå) er for N4a/b/c.

Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	2.31164	1	2.31164	11.01	0.0106
Error	1.67986	8	0.20998		
Total	3.9915	9			

Figur 8.17 ANOVA tabell for forskjeller i kurtose mellom fem prøver over og under linjen i figur 4.15.

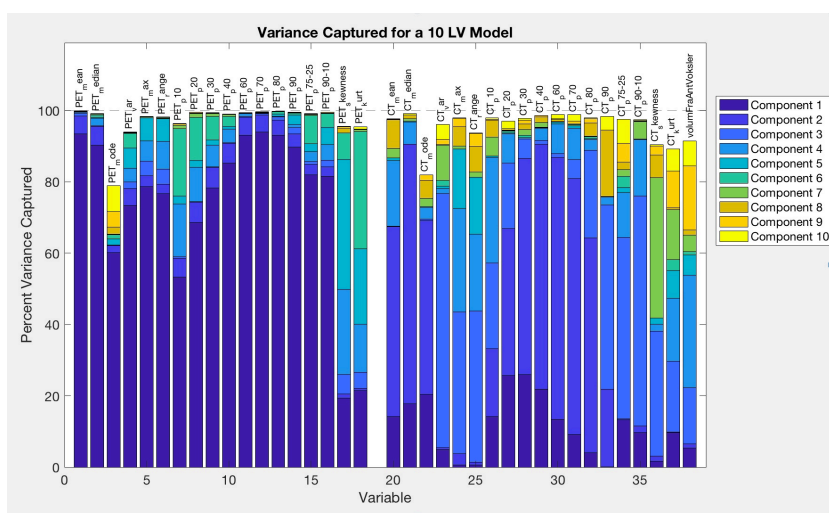
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	127.605	1	127.605	118.88	4.43479e-06
Error	8.587	8	1.073		
Total	136.192	9			

Figur 8.18 ANOVA tabell for forskjeller i mode mellom fem prøver over og under linjen i figur 4.15.

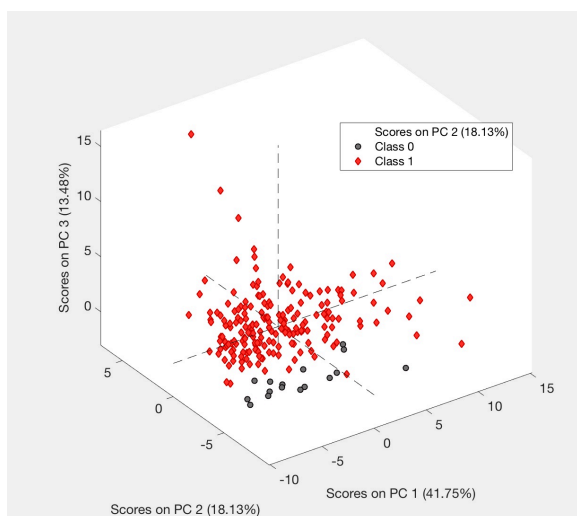
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.52703	1	0.52703	3.35	0.1046
Error	1.25898	8	0.15737		
Total	1.786	9			

Figur 8.19 ANOVA tabell for forskjeller i skeivhet mellom fem prøver over og under linjen i figur 4.15.

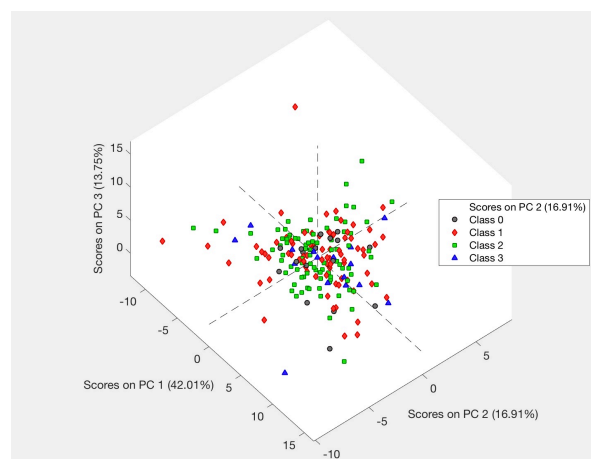
8.2.3 Første ordens statistikk fra PET/CT-bilder



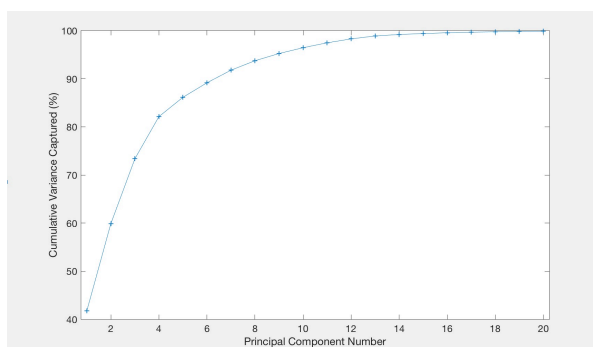
Figur 20 Varians forklart for 10LV modell



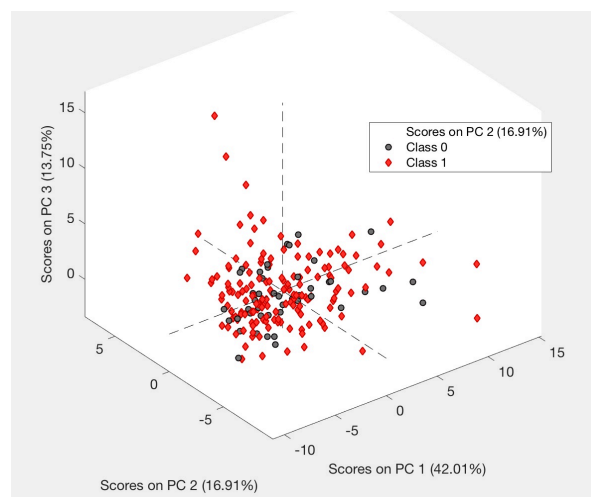
Figur 21 Skårplott for PC1 mot PC2 og PC3 før pasienter som ikke fikk kontrastvæske ble fjernet fra analysen. Klasse 0 (grå) er uten kontrastvæske, klasse 1 er med kontrastvæske.



Figur 23 Skårplott for PC1 mot PC2 og PC3. Alder er klasseinndeling. Hvor klasseinndelingen er [0, 1, 2, 3] = [<50, 50-59, 60-69, 70->]

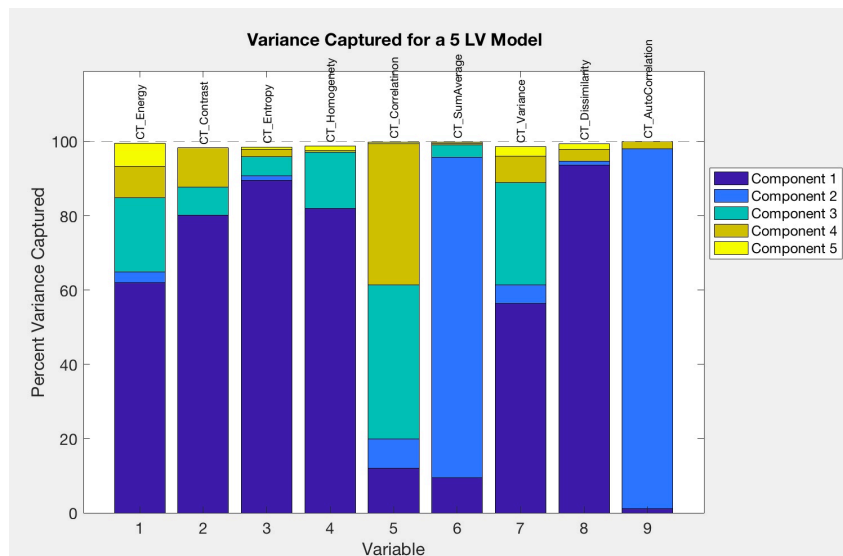


Figur 22 Varians forklart av modellen som funksjon av antall prinsippkomponenter

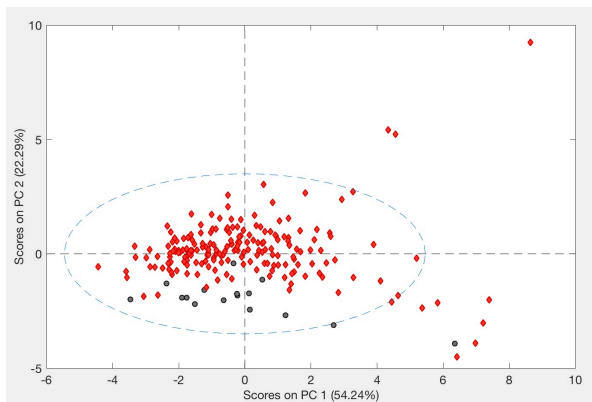


Figur 24 Skårplott for PC1 mot PC2 og PC3. Pakkeår er klasseinndeling hvor klasse 0 (grå) betyr ikke røyker, og klasse 1 er prøver fra pasienter som har mer enn null pakkeår.

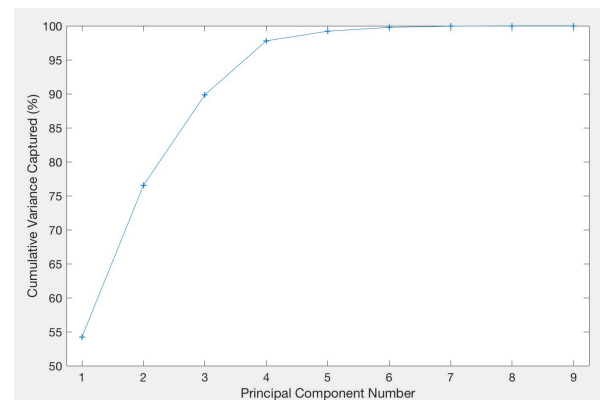
4.2.4 GLCM-tekstur fra CT-bilder



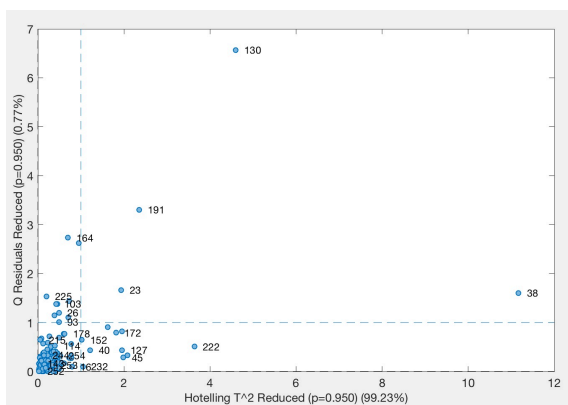
Figur 8.25 Varians forklart for 5LV modell



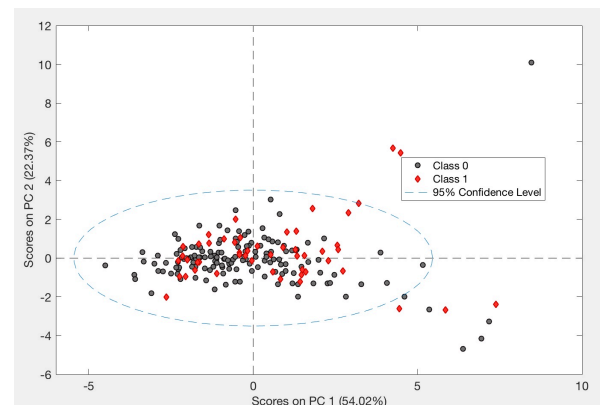
Figur 8.26 Skårplott for PC1 mot PC2 og PC3 før pasienter som ikke fikk kontrastvæske ble fjernet fra analysen. Klasse 0 (grå) er uten kontrastvæske, klasse 1 er med kontrastvæske.



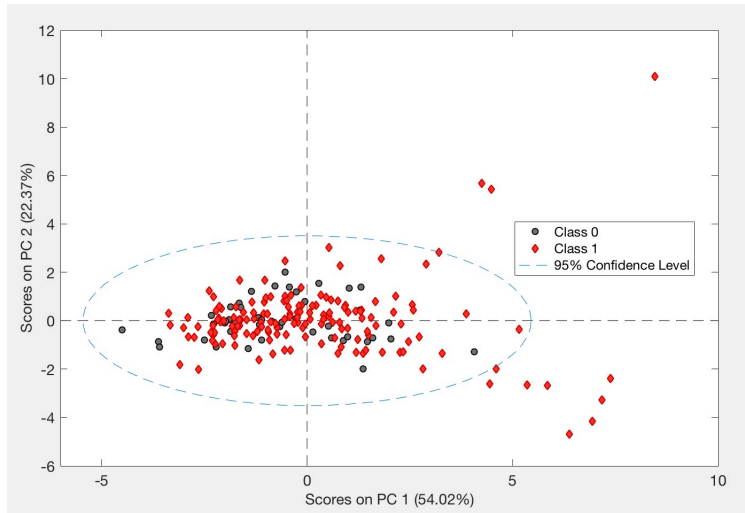
Figur 8.28 Varians forklart av modellen som funksjon av antall prinsipalkomponenter



Figur 8.27 Influensplott

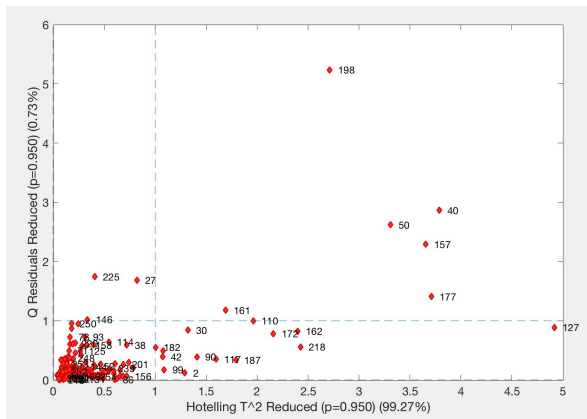


Figur 8.29 Skårplott for PC mot PC2 hvor kjønn er klasseinndeling. Klasse 0 (grå) er menn, klasse 1 (rød) er kvinner.

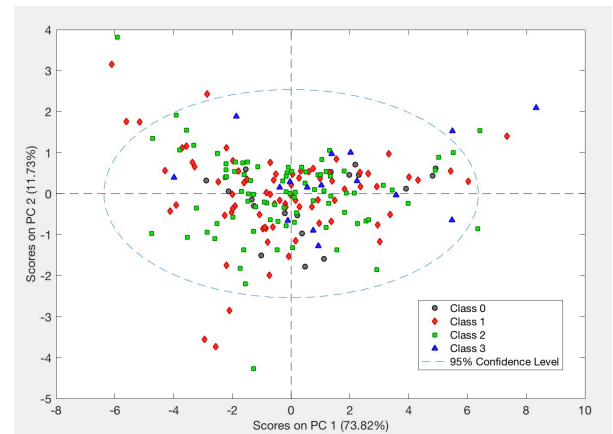


Figur 8.30 Skårplott for PC1 mot PC2. Pakkeår er klasseinndeling hvor klasse 0 (grå) betyr ikkeøyker, og klasse 1 er prøver fra pasienter som har mer enn null pakkeår.

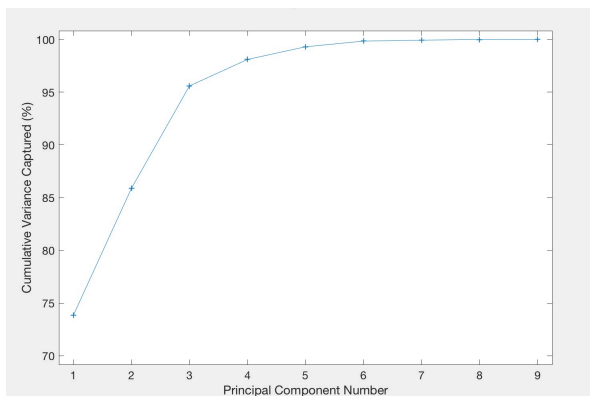
8.2.5 GLCM-tekstur for PET-bilder



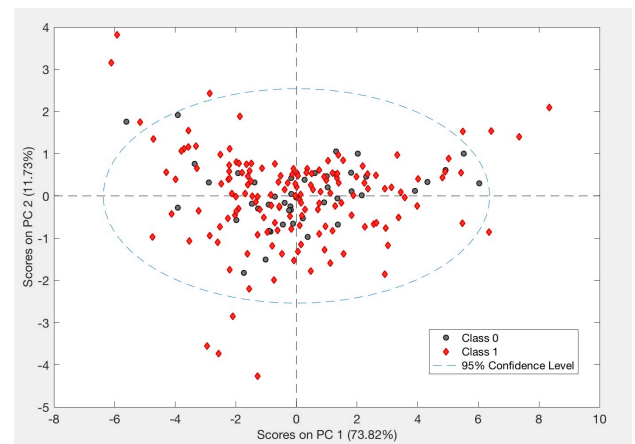
Figur 8.31 Influensplott



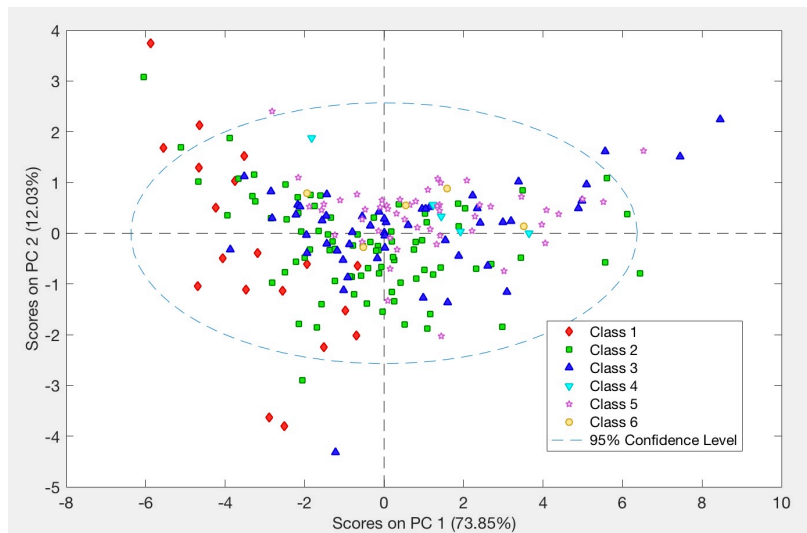
Figur 8.33 Skårplott for PC1 mot PC2. Alder er klasseinndeling. Hvor klasseinndelingen er [0, 1, 2, 3] = [<50, 50-59, 60-69, 70->].



Figur 8.32 Varians forklart av modellen som funksjon av antall prinsipalkomponenter

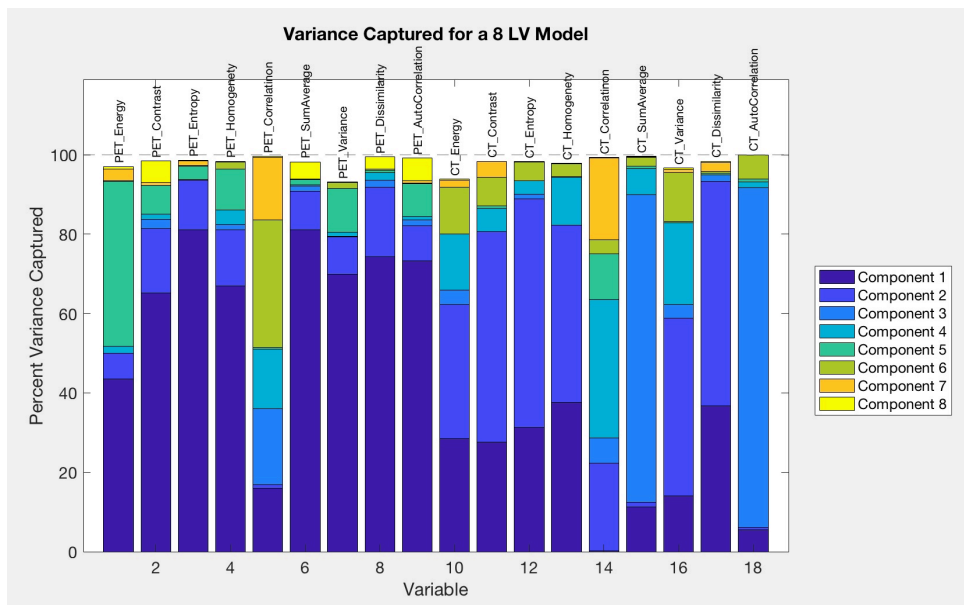


Figur 8.34 Skårplott for PC1 mot PC2. Pakkeår er klasseinndeling hvor klasse 0 (grå) betyr ikke røyker, og klasse 1 er prøver fra pasienter som har mer enn null pakkeår.

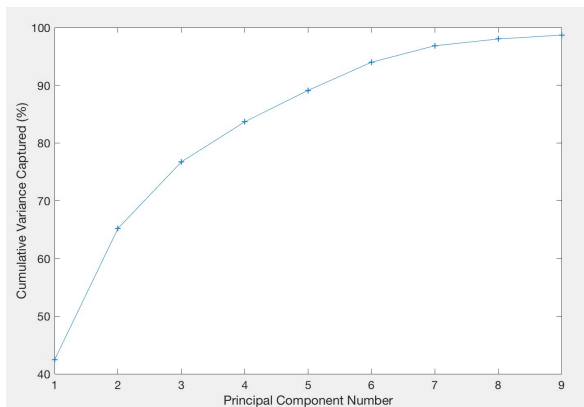


Figur 8.35 Skårplott for PC1 mot PC2. Klasseinndeling er totalt stadium (T+N) hvor klasseinndelingen er som følger [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7] = [1, 2, 3, 4, 4a, 4b 4c].

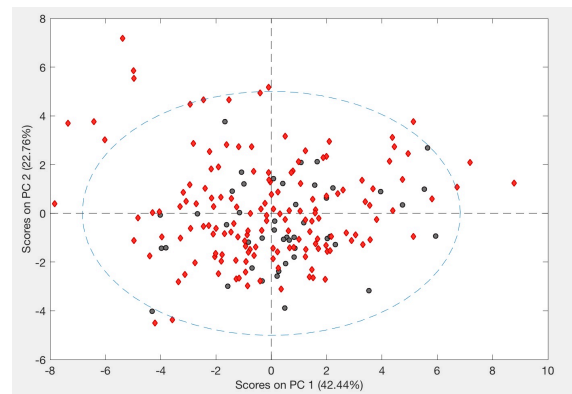
8.2.6 GLCM-tekstur for PET/CT-bilder



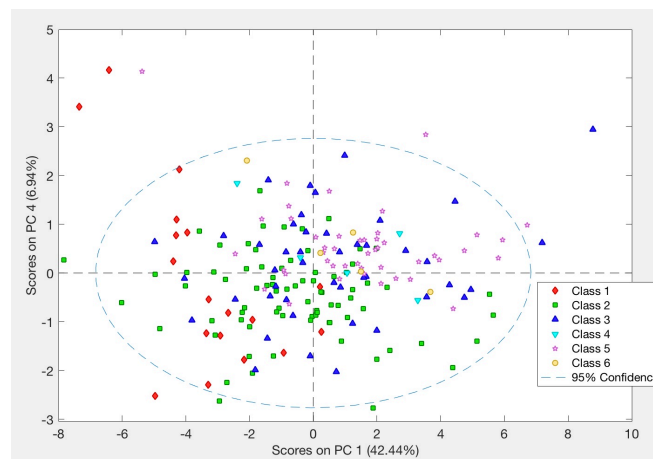
Figur 8.36 Varians forklart for 8LV modell



Figur 8.37 Varians forklart av modellen som funksjon av antall prinsippkomponenter

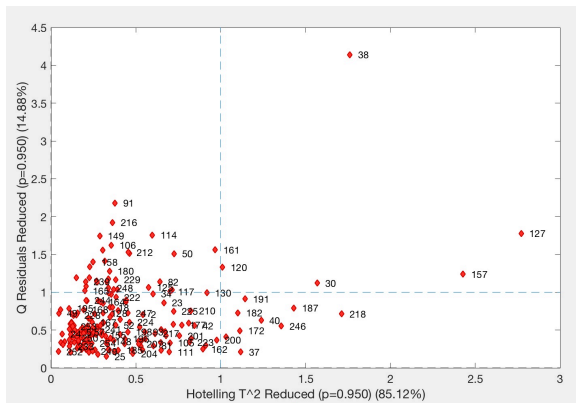


Figur 8.38 Skårplott for PC1 mot PC2. Pakkeår er klasseinndeling hvor klasse 0 (grå) betyr ikkeprøyer, og klasse 1 er prøver fra pasienter som har mer enn null pakkeår.

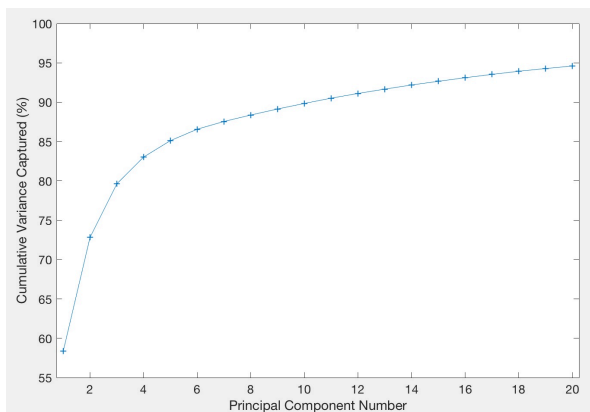


Figur 8.39 Skårplott for PC1 mot PC2. Klasseinndeling er totalt stadium (T+N) hvor klasseinndelingen er som følger [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7] = [1, 2, 3, 4, 4a, 4b 4c].

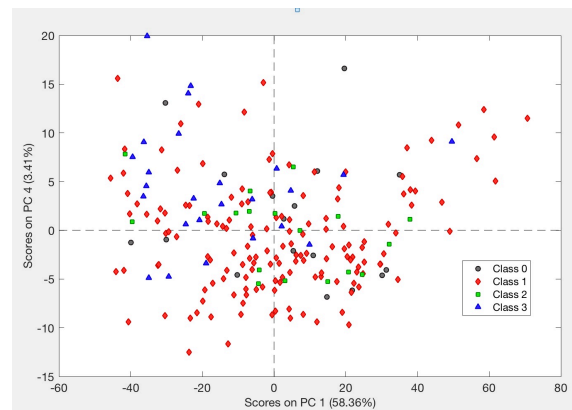
8.2.9 Kombinasjon av første ordens statistikk, teksturparametere og AMT-spekter for PET/CT-bilder



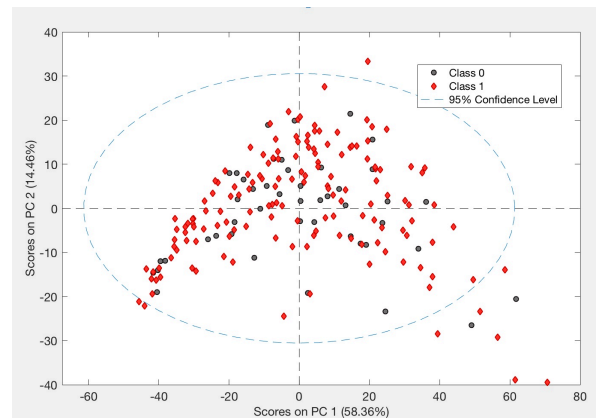
Figur 8.45 Influensplott



Figur 8.46 Varians forklart av modellen som funksjon av antall prinsipalkomponenter.

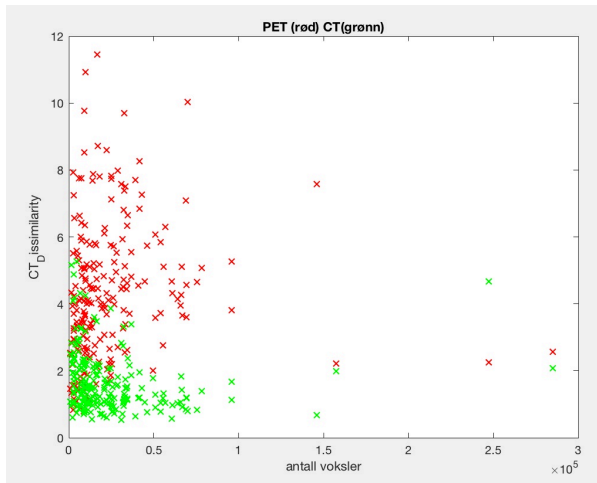


Figur 8.47 Skårplott for PC1 mot P4. Klasseinndeling er plassering hvor klasse 0 (grå er Cavum_oris, klasse 1 (rød) er Oropharynx, klasse 2 (grønn) er Hypopharynx, og klasse tre (blå) er Larynx.

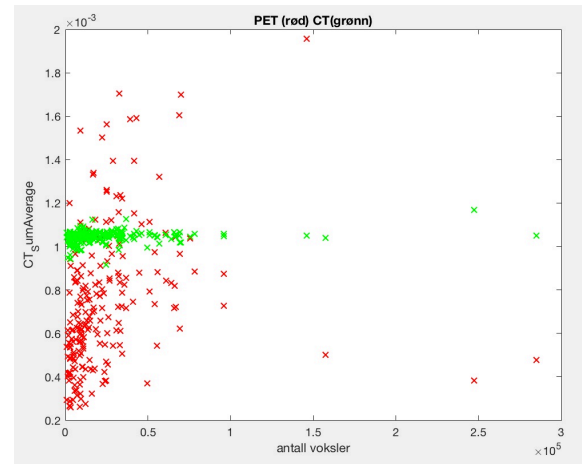


Figur 8.48 Skårplott for PC1 mot PC2. Pakkeår er klasseinndeling hvor klasse 0 (grå) betyr ikke røyker, og klasse 1 er prøver fra pasienter som har mer enn null pakkeår.

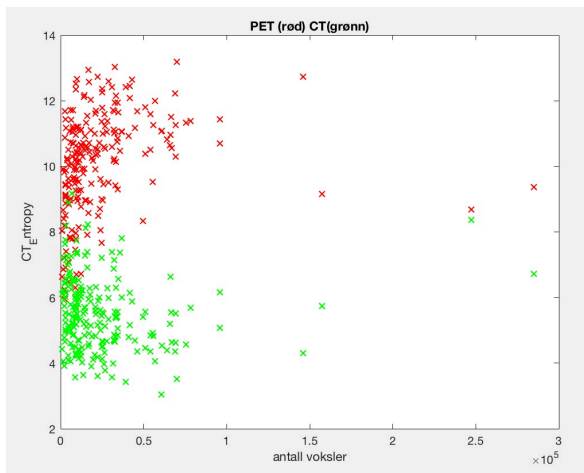
8.3. Gjennomgang av avhengighet til svulstsvolum



Figur 8.49 GLCM-dissimilarity for alle svulster plottet mot svulstenes størrelse. Røde punkter er for SUV-verdier, grønne er for CT-tall.



Figur 8.51 GLCM-sumAverage for alle svulster plottet mot svulstenes størrelse. Røde punkter er for SUV-verdier, grønne er for CT-tall.



Figur 8.50 GLCM-entropy for alle svulster plottet mot svulstenes størrelse. Røde punkter er for SUV-verdier, grønne er for CT-tall.

8.4 Analyser PLS-DA

8.4.1 Kombinasjon av første ordens statistikk, GLCM-teksturparametere og AMT –spekter for PET/CT-bilder

HPV

```

PLSDA Classification Using Rule: Pred Most Probable
MODEL RESULTS
Confusion Matrix:
Class:      TPR      FPR      TNR      FNR      N      Err      P      F1
Class 0     0.85000    0.08989    0.91011    0.15000    20    0.10092    0.68000    0.75556
Class 1     0.91011    0.15000    0.85000    0.08989    89    0.10092    0.96429    0.93642
Matthew's Correlation Coefficient = 0.700

Confusion Table:
                Actual Class
                Class 0 Class 1
Predicted as Class 0     17      8
Predicted as Class 1      3     81
Predicted as Unassigned  0      0

CV RESULTS
Confusion Matrix (CV):
Class:      TPR      FPR      TNR      FNR      N      Err      P      F1
Class 0     0.35000    0.19101    0.80899    0.65000    20    0.27523    0.29167    0.31818
Class 1     0.80899    0.65000    0.35000    0.19101    89    0.27523    0.84706    0.82759
Matthew's Correlation Coefficient = 0.149

Confusion Table (CV):
                Actual Class
                Class 0 Class 1
Predicted as Class 0      7     17
Predicted as Class 1     13     72
Predicted as Unassigned  0      0

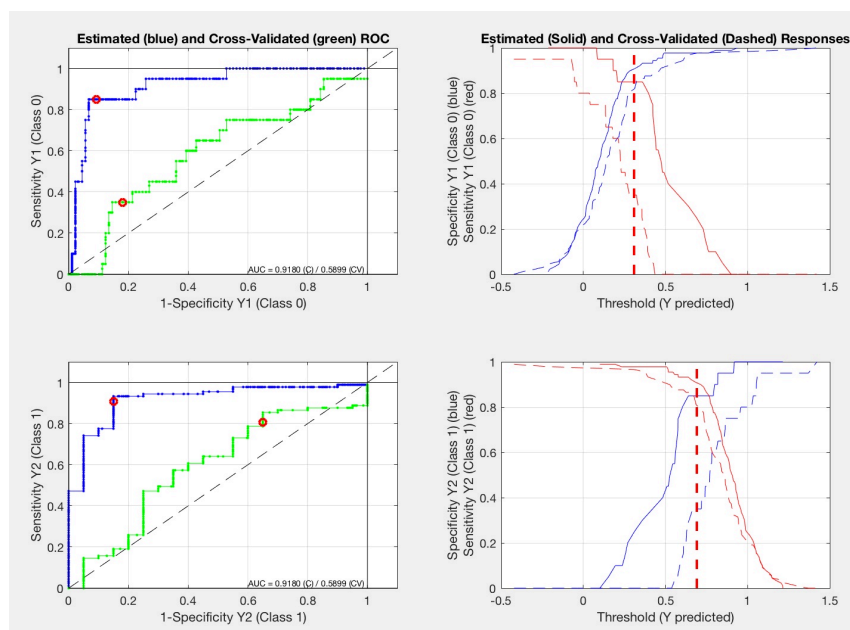
-----
PLSDA Classification Using Rule: Pred Strict (using strictthreshold = 0.50)
MODEL RESULTS
Confusion Matrix:
Class:      TPR      FPR      TNR      FNR      N      Err      P      F1
Class 0     0.85000    0.08989    0.91011    0.15000    20    0.10092    0.68000    0.75556
Class 1     0.91011    0.15000    0.85000    0.08989    89    0.10092    0.96429    0.93642
Matthew's Correlation Coefficient = 0.700

Confusion Table:
                Actual Class
                Class 0 Class 1
Predicted as Class 0     17      8
Predicted as Class 1      3     81
Predicted as Unassigned  0      0

CV RESULTS
Confusion Matrix (CV):
Class:      TPR      FPR      TNR      FNR      N      Err      P      F1
Class 0     0.35000    0.19101    0.80899    0.65000    20    0.27523    0.29167    0.31818
Class 1     0.80899    0.65000    0.35000    0.19101    89    0.27523    0.84706    0.82759
Matthew's Correlation Coefficient = 0.149

Confusion Table (CV):
                Actual Class
                Class 0 Class 1
Predicted as Class 0      7     17
Predicted as Class 1     13     72
Predicted as Unassigned  0      0
    
```

Figur 8.52 Tabell med resultater fra PLS-DA



Figur 53

Utfall

PLSDA Classification Using Rule: Pred Most Probable

MODEL RESULTS

Confusion Matrix:

Class:	TPR	FPR	TNR	FNR	N	Err	F	F1
Class 0	0.8966	0.36765	0.63235	0.11034	145	0.19249	0.83766	0.86288
Class 1	0.63235	0.11034	0.88966	0.36765	68	0.19249	0.72881	0.67717

Matthew's Correlation Coefficient = 0.544

Confusion Table:

	Actual Class	
	Class 0	Class 1
Predicted as Class 0	129	25
Predicted as Class 1	16	43
Predicted as Unassigned	0	0

CV RESULTS

Confusion Matrix (CV):

Class:	TPR	FPR	TNR	FNR	N	Err	F	F1
Class 0	0.71724	0.64706	0.35294	0.28276	145	0.39906	0.70270	0.70990
Class 1	0.35294	0.28276	0.71724	0.64706	68	0.39906	0.36923	0.36090

Matthew's Correlation Coefficient = 0.071

Confusion Table (CV):

	Actual Class	
	Class 0	Class 1
Predicted as Class 0	104	44
Predicted as Class 1	41	24
Predicted as Unassigned	0	0

PLSDA Classification Using Rule: Pred Strict (using strictthreshold = 0.50)

MODEL RESULTS

Confusion Matrix:

Class:	TPR	FPR	TNR	FNR	N	Err	F	F1
Class 0	0.8966	0.36765	0.63235	0.11034	145	0.19249	0.83766	0.86288
Class 1	0.63235	0.11034	0.88966	0.36765	68	0.19249	0.72881	0.67717

Matthew's Correlation Coefficient = 0.544

Confusion Table:

	Actual Class	
	Class 0	Class 1
Predicted as Class 0	129	25
Predicted as Class 1	16	43
Predicted as Unassigned	0	0

CV RESULTS

Confusion Matrix (CV):

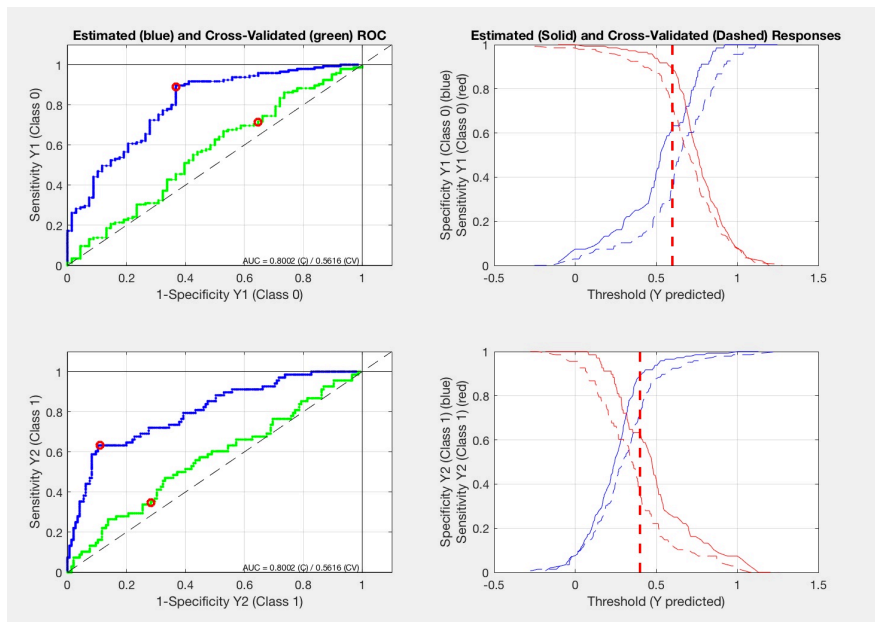
Class:	TPR	FPR	TNR	FNR	N	Err	F	F1
Class 0	0.71724	0.64706	0.35294	0.28276	145	0.39906	0.70270	0.70990
Class 1	0.35294	0.28276	0.71724	0.64706	68	0.39906	0.36923	0.36090

Matthew's Correlation Coefficient = 0.071

Confusion Table (CV):

	Actual Class	
	Class 0	Class 1
Predicted as Class 0	104	44
Predicted as Class 1	41	24
Predicted as Unassigned	0	0

Figur 8.54 Tabell med resultater fra PLS-DA



Figur 8.55 ROC-kurver til venstre, spesifisitet (blå) og sensitivitet (rød) som funksjon av Y-terskel til høyre. Ikke tilbakefall øverst, tilbakefall nederst

T-stadium

PLSDA Classification Using Rule: Pred Most Probable

MODEL RESULTS

Confusion Matrix:

Class:	TPR	FPR	TNR	FNR	N	Err	P	F1
Class 1	0.80392	0.17117	0.82883	0.19608	102	0.18310	0.81188	0.80788
Class 2	0.49020	0.11111	0.88889	0.50980	51	0.20657	0.58140	0.53191
Class 3	0.76667	0.15033	0.84967	0.23333	60	0.17371	0.66667	0.71318

Confusion Table:

	Actual Class		
	Class 1	Class 2	Class 3
Predicted as Class 1	82	14	5
Predicted as Class 2	9	25	9
Predicted as Class 3	11	12	46
Predicted as Unassigned	0	0	0

CV RESULTS

Confusion Matrix (CV):

Class:	TPR	FPR	TNR	FNR	N	Err	P	F1
Class 1	0.77451	0.18919	0.81081	0.22549	102	0.20657	0.79000	0.78218
Class 2	0.35294	0.13580	0.86420	0.64706	51	0.25822	0.45000	0.39560
Class 3	0.70000	0.20261	0.79739	0.30000	60	0.23005	0.57534	0.63158

Confusion Table (CV):

	Actual Class		
	Class 1	Class 2	Class 3
Predicted as Class 1	79	14	7
Predicted as Class 2	11	18	11
Predicted as Class 3	12	19	42
Predicted as Unassigned	0	0	0

PLSDA Classification Using Rule: Pred Strict (using strictthreshold = 0.50)

MODEL RESULTS

Confusion Matrix:

Class:	TPR	FPR	TNR	FNR	N	Err	P	F1
Class 1	0.64706	0.12613	0.87387	0.35294	102	0.23474	0.82500	0.72527
Class 2	0.33333	0.08642	0.91358	0.66667	51	0.22535	0.54839	0.41463
Class 3	0.56667	0.03922	0.96078	0.43333	60	0.15023	0.85000	0.68000

Confusion Table:

	Actual Class		
	Class 1	Class 2	Class 3
Predicted as Class 1	66	9	5
Predicted as Class 2	8	17	6
Predicted as Class 3	5	1	34
Predicted as Unassigned	23	24	15

CV RESULTS

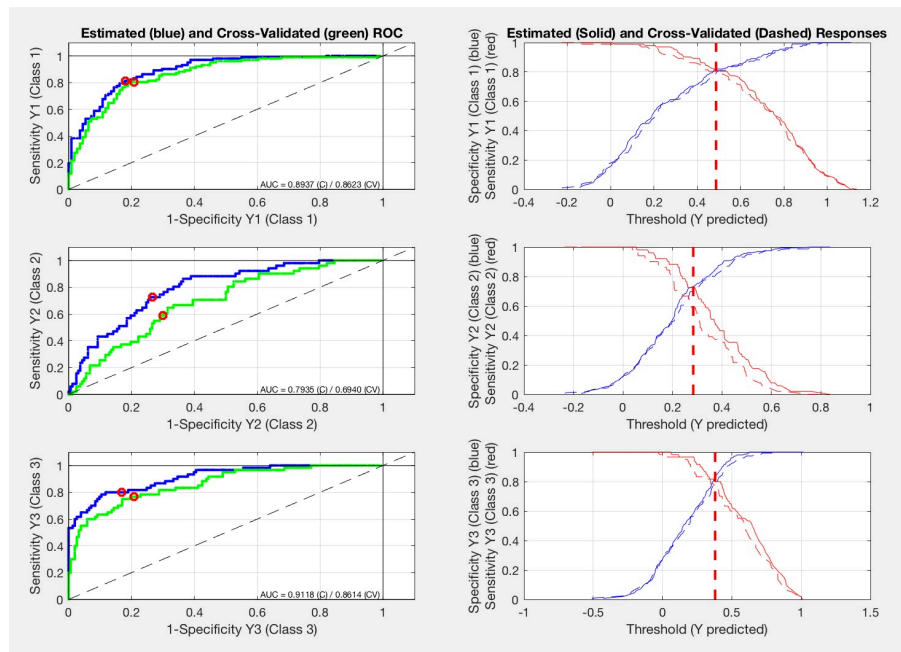
Confusion Matrix (CV):

Class:	TPR	FPR	TNR	FNR	N	Err	P	F1
Class 1	0.61765	0.14414	0.85586	0.38235	102	0.25822	0.79747	0.69613
Class 2	0.23529	0.08642	0.91358	0.76471	51	0.24883	0.46154	0.31169
Class 3	0.51667	0.08497	0.91503	0.48333	60	0.19718	0.70455	0.59615

Confusion Table (CV):

	Actual Class		
	Class 1	Class 2	Class 3
Predicted as Class 1	63	11	5
Predicted as Class 2	7	12	7
Predicted as Class 3	7	6	31
Predicted as Unassigned	25	22	17

Figur 8.56 Tabell med resultater fra PLS-DA



Figur 8.57 ROC-kurver til venstre, spesifisitet (blå) og sensitivitet (rød) som funksjon av Y-terskel til høyre. Ikke tilbakefall øverst, tilbakefall nederst



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
Noregs miljø- og biovitenskapelige universitet
Norwegian University of Life Sciences

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway